

(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
2017年4月6日(06.04.2017)



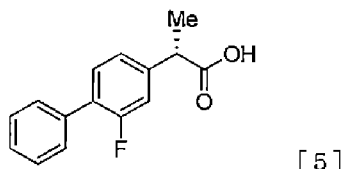
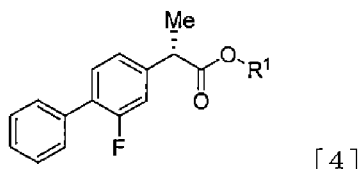
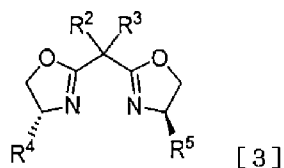
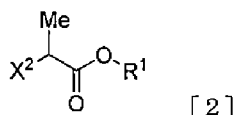
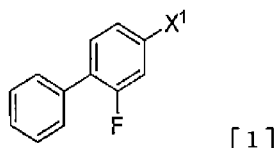
(10) 国際公開番号
WO 2017/057642 A1

- (51) 国際特許分類:
C07C 51/09 (2006.01) C07B 53/00 (2006.01)
C07C 57/58 (2006.01) C07B 61/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2016/078939
- (22) 国際出願日: 2016年9月29日(29.09.2016)
- (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 2015-194284 2015年9月30日(30.09.2015) JP
- (71) 出願人: 大正製薬株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 大嶽 憲一 (OTAKE, Norikazu); 〒1708633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 松田 大輔 (MATSUDA, Daisuke); 〒1708633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 下野 梨絵 (SHIMONO, Rie); 〒1708633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 小野 新次郎, 外 (ONO, SHINJIRO et al.); 〒1000004 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所 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,

[続葉有]

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING OPTICALLY ACTIVE 2-(2-FLUOROBIPHENYL-4-YL) PROPANOIC ACID

(54) 発明の名称: 光学活性な2-(2-フルオロビフェニル-4-イル) プロパン酸の製造法



(57) Abstract: Provided is a novel method for producing optically active 2-(2-fluorobiphenyl-4-yl) propanoic acid. This method is characterized by reacting an organometallic reagent prepared by the action of the compound represented by formula [1] and magnesium or the like, with a compound represented by formula [2], in the presence of a catalytic amount of an optically active compound represented by formula [3] and a catalytic amount of a nickel compound, and converting the resulting compound represented by formula [4] to a compound represented by formula [5] or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(57) 要約: 光学活性な2-(2-フルオロビフェニル-4-イル) プロパン酸の新規な製造法を提供する。本製造法は、式 [1] で表される化合物とマグネシウム等を作用させて調製した有機金属試薬を、触媒量のニッケル化合物及び触媒量の式 [3] で表される光学活性な化合物の存在下、式 [2] で表される化合物と反応させて、得られた式 [4] で表される化合物を式 [5] で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩に変換することを特徴とする。

WO 2017/057642 A1



CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, 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, SA, 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, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユー

ロシア (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 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, 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：

光学活性な 2-（2-フルオロビフェニル-4-イル）プロパン酸の製造法

技術分野

[0001] 本発明は、光学活性な 2-（2-フルオロビフェニル-4-イル）プロパン酸の新規な製造法に関する。

背景技術

[0002] 2-（2-フルオロビフェニル-4-イル）プロパン酸又はその製薬学的に許容される塩は、薬剤として抗炎症作用、鎮痛作用等を有し、広く用いられていることが知られている。この 2-（2-フルオロビフェニル-4-イル）プロパン酸の製法としては、例えば、2-（2-フルオロビフェニル-4-イル）マグネシウムブロミドと 2-ブロモプロピオン酸の金属塩を用いることで得る方法（特許文献 1）、2-（2-フルオロビフェニル-4-イル）マグネシウムブロミド、2-ブロモプロピオン酸エステルとニッケル触媒とを用いることでエステル中間体としてから得る方法（特許文献 2）が報告されている。しかしながら、これらはいずれもラセミ体としての合成法であり、光学活性な 2-（2-フルオロビフェニル-4-イル）プロパン酸を得るためには、この後更に光学分割を行う必要がある。光学分割法としては、例えば、光学活性アミンとの塩を形成することで一方の光学異性体の塩を優先的に結晶化させる方法が報告されているが、高光学純度の 2-（2-フルオロビフェニル-4-イル）プロパン酸を得るには複数回の再結晶工程が必須であり、回収率も 6 割程度と低い（特許文献 3）。また、不斉合成法としては例えば、2-（2-フルオロビフェニル-4-イル）アクリル酸の不斉水素化が報告されているが（非特許文献 1）、工程数が長いうえに、最終工程で毒性を有するロジウム触媒を使用するため、実用的なものではない。

[0003] 一方、カルボニル α 位に、立体選択的に炭素-炭素結合を構築する手法と

して、非特許文献2にニッケル触媒と光学活性なビスオキサゾリン配位子を用い、 α -ハロケトンを経質とした不斉熊田反応が報告されており、また、非特許文献3に α -ハロアミド、非特許文献4に α -ハロケトンを経それぞれ経質とした不斉根岸反応が報告されている。しかしながら、不斉熊田反応においては -60 から -40°C という低い反応温度が必要であることに加え、不斉熊田反応及び不斉根岸反応のいずれの反応においても多段階合成により得られる光学活性なビスオキサゾリン配位子を6.5から13%用いており、工業的製法としては適しておらず、またプロフェン類の合成報告、およびプロフェン類への誘導が容易な α -ハロエステルを経質とした合成報告はない。更に、プロフェン構造構築の報告としては、特許文献4、特許文献5、非特許文献5においてコバルト触媒と光学活性なビスオキサゾリン配位子を用いた不斉熊田反応が、非特許文献6において鉄触媒と光学活性なビスオキサゾリン配位子を用いた不斉熊田反応が報告されている。しかしながら、コバルト触媒を用いた不斉熊田反応は -80°C という極めて低い反応温度条件であることに加え、いずれの反応においてこれらも光学活性なビスオキサゾリン配位子を6から12%用いており、工業的製法としては適していない。

[0004] そのため、工業的製法として適当な、光学活性な2-(2-フルオロビフェニル-4-イル)プロパン酸の製造法が求められていた。

先行技術文献

特許文献

- [0005] 特許文献1 : US3959364A
特許文献2 : 特開2004-339085
特許文献3 : 特開2000-143580
特許文献4 : CN103755554
特許文献5 : CN103755566

非特許文献

- [0006] 非特許文献1 : Org. Chem. Front., 2014, 1, 155.
非特許文献2 : J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, 1264.

非特許文献3 : J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 4594.

非特許文献4 : Angew. Chem. Int. Ed., 2009, 48, 154.

非特許文献5 : J. Am. Chem. Soc., 2014, 136, 17662.

非特許文献6 : J. Am. Chem. Soc., 2015, 137, 7128.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

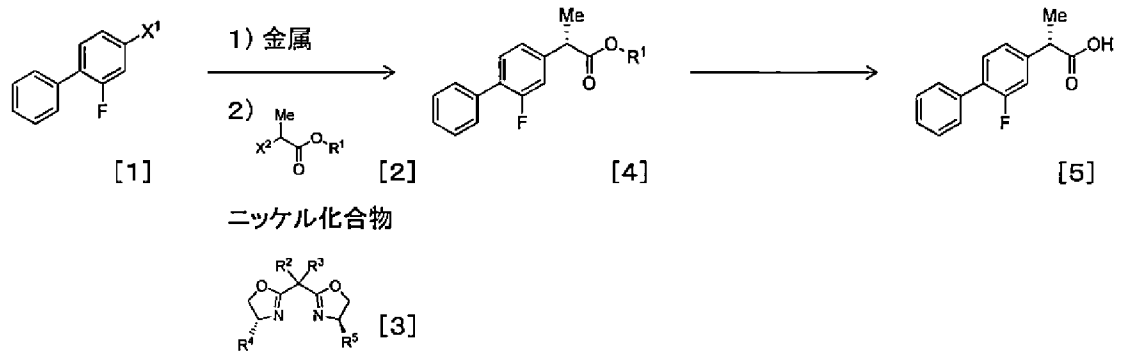
[0007] 本発明の目的は、光学活性な2-(2-フルオロビフェニル-4-イル)プロパン酸の新規な製造法を提供することである。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは、上記課題を達成すべく鋭意検討を重ねた結果、スキーム1に示すように、式[1]で表される化合物(以下、化合物[1]と記載することもある)をマグネシウムと反応させ、場合によってはさらに亜鉛化合物を反応させて、調製した有機金属試薬を、触媒量のニッケル化合物、及び触媒量の式[3]で表される光学活性な化合物(以下、化合物[3]と記載することもある)の存在下、式[2]で表される化合物(以下、化合物[2]と記載することもある)と反応させて、得られた式[4]で表される化合物(以下、化合物[4]と記載することもある)を式[5]で表される化合物(以下、化合物[5]と記載することもある)又はその製薬学的に許容される塩に変換することにより、光学活性な2-(2-フルオロビフェニル-4-イル)プロパン酸を製造できることを見出した。

[0009] スキーム1

[化1]



[0010] また、本発明者らは、上記製造法では、従来の方法に比べ、より少量の触媒量のニッケル化合物、及びより少量の触媒量の式 [3] で表される光学活性な化合物の存在下、式 [2] で表される化合物と調製した有機金属試薬を反応させて、式 [4] で表される化合物を製造できることを見出した。

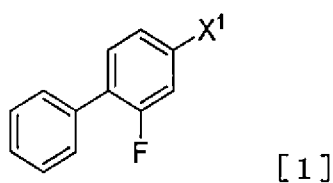
[0011] さらに、本発明者らは、上記製造法では、従来の方法に比べ、より高い反応温度で、触媒量のニッケル化合物、及び触媒量の式 [3] で表される光学活性な化合物の存在下、式 [2] で表される化合物と調製した有機金属試薬を反応させて、式 [4] で表される化合物を製造できることを見出した。

[0012] すなわち、本発明は以下の通りである。

(1) 光学活性な 2-(2-フルオロピフェニル-4-イル)プロパン酸又はその製薬学的に許容される塩の製造法において、下記(a)~(c)工程を含むことを特徴とする製造法：

(a) 式 [1] で表される化合物をマグネシウムと反応させることを含む、有機金属試薬を調製する工程、

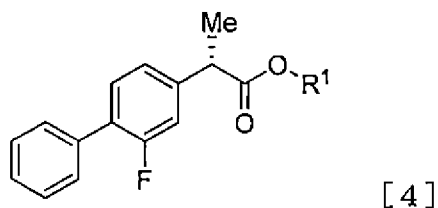
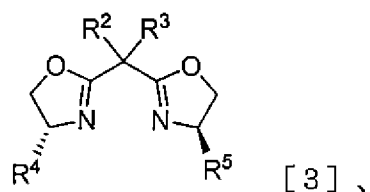
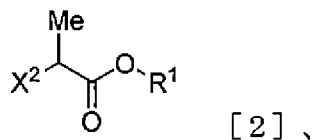
[0013] [化2]



(b) 触媒量のニッケル化合物、及び触媒量の式 [3] で表される光学活性な

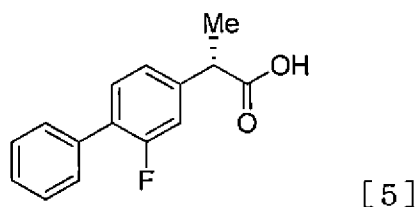
化合物の存在下、式 [2] で表される化合物を工程 (a) において調製した有機金属試薬と反応させ、式 [4] で表される化合物を得る工程、及び

[0014] [化3]



(c) 得られた式 [4] で表される化合物を式 [5] で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩に変換する工程

[0015] [化4]



[0016] なお、上記(a)~(c)工程中、上記式 [1] から [5] で表される化合物において、

X¹はハロゲン原子を表し、

X²はハロゲン原子を表し、

R¹はtert-ブチルジフェニルシリル、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、

C₃₋₈シクロアルキル、フェニル、又は置換基群A 1 から選ばれる 1 から 2 個の

基で置換されてもよいベンジルを表し、

R^2 及び R^3 は独立して C_{1-6} アルキルを表し、

または R^2 、 R^3 、及び該置換基に隣接する炭素原子は一緒になって C_{3-6} シクロアルカンを形成してもよく、

R^4 及び R^5 は独立して C_{1-6} アルキル、ベンジル、フェネチル、又は置換基群A 2から選ばれる1から2個の基で置換されてもよいフェニルを表し、

ここで、置換基群A 1は、 C_{1-6} アルキル及びフェニルからなる群を表し、

置換基群A 2は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルコキシ、及びフェニルからなる群を表す。

(2) 工程(a)において、式[1]で表される化合物をマグネシウムと反応させた後、さらに塩化亜鉛又は臭化亜鉛を反応させて、有機金属試薬を調製する、(1)に記載の製造法。

(3) 工程(b)における式[2]で表される化合物について、 R^1 が C_{1-6} アルキルである、(1)又は(2)に記載の製造法。

(4) 工程(b)における式[2]で表される化合物について、 R^1 がtert-ブチルである、(3)に記載の製造法。

(5) 工程(b)において、式[2]で表される化合物に対して、使用するニッケル化合物の触媒量が0.03から1.00mol%であり、使用する式[3]で表される光学活性な化合物の触媒量が0.036から1.20mol%である、(2)～(4)のいずれかに記載の製造法。

(6) 工程(b)において、式[2]で表される化合物に対して、使用するニッケル化合物の触媒量が0.50から1.00mol%であり、使用する式[3]で表される光学活性な化合物の触媒量が0.60から1.20mol%である(1)、(3)又は(4)に記載の製造法。

(7) 工程(b)において、反応温度が0から25℃である、(2)～(5)のいずれかに記載の製造法。

(8) 工程(b)において、反応温度が-20から0℃である(1)、(3)

、(4)又は(6)に記載の製造法。

(9)工程(c)において、式[4]で表される化合物を式[5]で表される化合物に変換する工程が酸性条件下における変換である、(1)～(8)のいずれかに記載の製造法。

(10)工程(b)における式[3]で表される光学活性な化合物について、 R^2 及び R^3 がともにメチルであり、 R^4 及び R^5 がともにフェニルである、(1)～(9)のいずれかに記載の製造法、

(11)工程(a)において、式[1]で表される化合物とマグネシウムと反応させて調製した有機マグネシウム試薬と、さらに反応させる塩化亜鉛又は臭化亜鉛のモル比が、2:1から3:1である、(2)～(5)、(7)～(9)のいずれかに記載の製造法。

(12)工程(b)において、式[2]で表される化合物に対して、使用するニッケル化合物の触媒量が0.10mol%以下であり、使用する式[3]で表される光学活性な化合物の触媒量が0.12mol%以下である、(2)に記載の製造法。

(13)工程(b)において、式[2]で表される化合物に対して、使用するニッケル化合物の触媒量が1.00mol%以下であり、使用する式[3]で表される光学活性な化合物の触媒量が1.20mol%以下である、(1)に記載の製造法。

(14)工程(c)について、酸性条件下において、式[5]で表される化合物への変換に使用する酸が、塩酸、硫酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、及びp-トルエンスルホン酸からなる群から選ばれる酸である、(9)に記載の製造法。

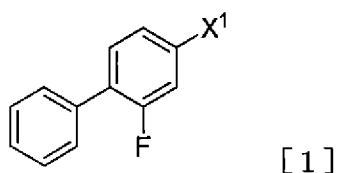
(15)工程(b)において、式[2]で表される化合物に対して、使用するニッケル化合物の触媒量が1.00mol%以下であり、使用する式[3]で表される光学活性な化合物の触媒量が1.20mol%以下である、(2)に記載の製造法。

(16) 工程(b)において、反応温度が0℃以上である、(15)に記載の製造法。

(17) 光学活性な2-(2-フルオロビフェニル-4-イル)プロパン酸の製造法であって、

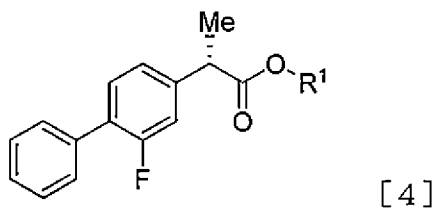
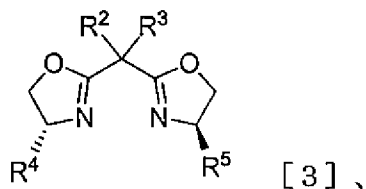
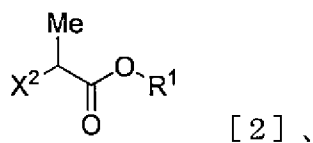
(a)式[1]で表される化合物をマグネシウムと反応させ、場合によってはさらに塩化亜鉛又は臭化亜鉛を反応させて、有機金属試薬を調製する工程、

[0017] [化5]



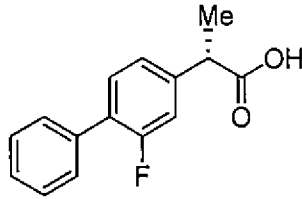
(b)触媒量のニッケル化合物、及び触媒量の式[3]で表される光学活性な化合物の存在下、式[2]で表される化合物を工程(a)において調製した有機金属試薬と反応させ、式[4]で表される化合物を得る工程、及び

[0018] [化6]



(c)得られた式[4]で表される化合物を

式 [5] で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩に変換する工程
[0019] [化7]



[5]

からなることを特徴とする光学活性な 2 - (2 - フルオロピフェニル - 4 -
イル) プロパン酸の製造法、

ここで、

上記式 [1] から [5] において、

X¹はハロゲン原子を表し、

X²はハロゲン原子を表し、

R¹は t e r t - ブチルジフェニルシリル、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、
C₃₋₈シクロアルキル、フェニル、又は置換基群 A 1 から選ばれる 1 から 2 個の
基で置換されてもよいベンジルを表し、

R²及び R³は独立して C₁₋₆アルキルを表し、

または R²、R³、及び該置換基に隣接する炭素原子は一緒になって C₃₋₆シクロ
アルカンを形成してもよく、

R⁴及び R⁵は独立して C₁₋₆アルキル、ベンジル、フェネチル、又は置換基群 A
2 から選ばれる 1 から 2 個の基で置換されてもよいフェニルを表し、

ここで、置換基群 A 1 は、C₁₋₆アルキル及びフェニルからなる群を表し、

置換基群 A 2 は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル、ハロ C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アル
コキシ、ハロ C₁₋₆アルコキシ、及びフェニルからなる群

を表す、

(18) 工程(a)において、式 [1] で表される化合物をマグネシウムと反
応させた後、さらに塩化亜鉛又は臭化亜鉛を反応させる、(17)に記載の
製造法、

(19) 工程(a)において、式 [1] で表される化合物をマグネシウムと反応させた後、塩化亜鉛又は臭化亜鉛を反応させない、(17)に記載の製造法、

(20) 工程(b)における式 [2] で表される化合物について、R¹がC₁₋₆アルキルである、(17)に記載の製造法、

(21) 工程(b)において、式 [2] で表される化合物に対して、使用するニッケル化合物の触媒量が1.00mol%以下であり、使用する式 [3] で表される光学活性な化合物の触媒量が1.20mol%以下である、(17)に記載の製造法、

(22) 工程(b)において、反応温度が0℃以上である、(21)に記載の製造法、

(23) 工程(c)において、式 [4] で表される化合物を式 [5] で表される化合物に変換する工程が酸性条件下における変換である、(17)に記載の製造法、

(24) 工程(b)における式 [3] で表される光学活性な化合物について、R²及びR³がともにメチルであり、

R⁴及びR⁵がともにフェニルである、(17)に記載の製造法、

(25) 工程(b)における式 [2] で表される化合物について、R¹がtert-ブチルである、(20)に記載の製造法、

(26) 工程(a)において、式 [1] で表される化合物とマグネシウムと反応させて調製した有機マグネシウム試薬と、さらに反応させる塩化亜鉛又は臭化亜鉛のモル比が、2:1から3:1である、(18)に記載の製造法、

(27) 工程(b)において、式 [2] で表される化合物に対して、使用するニッケル化合物の触媒量が0.10mol%以下であり、使用する式 [3] で表される光学活性な化合物の触媒量が0.12mol%以下である、(18)に記載の製造法、

(28) 工程(b)において、式 [2] で表される化合物に対して、使用するニッケル化合物の触媒量が0.03から0.10mol%であり、使用する

式 [3] で表される光学活性な化合物の触媒量が 0.036 から 0.12 mol % である、(27) に記載の製造法、

(29) 工程(b)において、式 [2] で表される化合物に対して、使用するニッケル化合物の触媒量が 1.00 mol % 以下であり、使用する式 [3] で表される光学活性な化合物の触媒量が 1.20 mol % 以下である、(19) に記載の製造法、

(30) 工程(b)において、式 [2] で表される化合物に対して、使用するニッケル化合物の触媒量が 0.50 から 1.00 mol % であり、使用する式 [3] で表される光学活性な化合物の触媒量が 0.60 から 1.20 mol % 以下である、(29) に記載の製造法、

(31) 工程(b)において、反応温度が 0 から 25℃ である、(22) に記載の製造法、

(32) 工程(c)について、酸性条件下において、式 [5] で表される化合物への変換に使用する酸が、塩酸、硫酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、及び p-トルエンスルホン酸からなる群から選ばれる酸である、(23) に記載の製造法。

発明の効果

[0020] 本発明により、2-(2-フルオロピフェニル-4-イル)プロパン酸を高い光学純度で製造することができる。また、本発明によれば、従来の方法に比べて、より少量の触媒量のニッケル化合物、及びより少量の触媒量の式 [3] で表される光学活性な化合物の使用で、式 [4] で表される化合物を製造することができる。さらに、本発明によれば、従来の方法に比べて、より高い反応温度で、式 [4] で表される化合物を製造することができる。

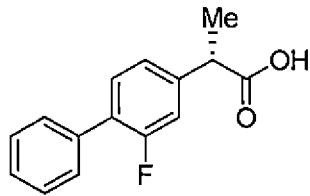
[0021] 本発明により、抗炎症作用、鎮痛作用を有する薬剤である光学活性な 2-(2-フルオロピフェニル-4-イル)プロパン酸の工業的な製法として有用な方法を提供できる。

発明を実施するための形態

[0022] 以下、本発明について、詳細に説明する。

[0023] 本発明により製造できる光学活性な2-(2-フルオロビフェニル-4-イル)プロパン酸は、以下に示す構造を有している。

[0024] [化8]



[5]

[0025] 本明細書において、特記ない限り、式[4]及び[5]により表される「光学活性な化合物」は、絶対配置が(S)体及び(R)体のいずれかを示す。

[0026] 本発明において、「n」はノルマルを、「i」はイソを、「s」及び「sec」はセカンダリーを、「t」及び「tert」はターシャリーを、「c」はシクロを、「o」はオルトを、「m」はメタを、「p」はパラを意味する。

[0027] 「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子である。

[0028] 「C₁₋₆アルキル」とは、炭素原子を1から6個有する直鎖又は分枝状のアルキルを示す。例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、2-メチルブチル、tert-アミル、n-ヘキシル、イソヘキシル等が挙げられる。

[0029] 「ハロC₁₋₆アルキル」とは、ハロゲン原子で置換された、炭素原子を1から6個有する直鎖状又は分岐状のアルキルを示す。ハロゲン原子の好ましい置換数は1から5個であり、好ましいハロゲン原子はフッ素原子である。例えば、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、1-フルオロエチル、1,1-ジフルオロエチル、1,1,2,2,2-ペンタフルオロエチル、2-フルオロエチル、2-フルオロ-2-メチルプロピル

、2, 2-ジフルオロプロピル、1-フルオロ-2-メチルプロパン-2-イル、1, 1-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル、1-フルオロペンチル、1-フルオロヘキシル等が挙げられる。

[0030] 「C₂₋₆アルケニル」とは、炭素原子を2から6個有する直鎖又は分枝状のアルケニルを示す。例えば、エテニル、(E)-プロパー1-エン-1-イル、(Z)-プロパー1-エン-1-イル、プロパー2-エン-1-イル、ブター3-エン-1-イル、ペンター4-エン-1-イル、ヘキサ-5-エン-1-イル等が挙げられる。

[0031] 「C₁₋₆アルコキシ」とは、炭素原子を1から6個有する直鎖又は分枝状のアルコキシを示す。例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、2-メチルブトキシ、n-ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシが挙げられる。

[0032] 「ハロC₁₋₆アルコキシ」とは、ハロゲン原子で置換された、炭素原子を1から6個有する直鎖状又は分岐状のアルコキシを示す。ハロゲン原子の好ましい置換数は1から5個であり、好ましいハロゲン原子はフッ素原子である。例えば、モノフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、1-フルオロエトキシ、1, 1-ジフルオロエトキシ、1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ、2-フルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ、1, 3-ジフルオロプロパン-2-イルオキシ、2-フルオロ-2-メチルプロポキシ、2, 2-ジフルオロプロポキシ、1-フルオロ-2-メチルプロパン-2-イルオキシ、1, 1-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-イルオキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ等が挙げられる。

[0033] 「C₃₋₆シクロアルカン」とは、炭素原子を3から6個有する環状アルカンを意味し、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサンである。

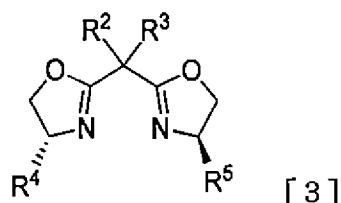
- [0034] 「C₃₋₈シクロアルキル」とは、炭素原子を3から8個有する環状のアルキルを意味し、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルである。
- [0035] 「有機金属試薬」とは、有機化合物と金属試薬とを反応させて調製する試薬であり、該有機金属試薬は、得られた有機金属試薬へさらに別の金属試薬を反応させて調整した試薬も含む。本発明では、有機化合物とマグネシウムを反応させて調製する有機マグネシウム試薬（以下、グリニャール試薬と記載することもある）と、さらに「亜鉛化合物」を反応させて調製する有機亜鉛含有試薬（以下、「有機亜鉛試薬」という）を示す。
- [0036] 「亜鉛化合物」とは、有機マグネシウム試薬と反応させた時に、有機亜鉛試薬として調整できるものであればよく、例えば、ハロゲン化亜鉛が挙げられる。具体的には、塩化亜鉛、臭化亜鉛、又はヨウ化亜鉛が挙げられる。
- [0037] 「ニッケル化合物」とは、ハロゲン含有ニッケル化合物又はニッケル錯体をいい、例えば、塩化ニッケル（II）、臭化ニッケル（II）、ヨウ化ニッケル（II）、塩化ニッケル（II）・DME錯体（DME：1，2-ジメトキシエタン）、アセチルアセトンニッケル（II）、塩化ビス（トリフェニルホスフィン）ニッケル（II）が挙げられる。
- [0038] 「エーテル系の溶媒」とは、例えば、テトラヒドロフラン、1，4-ジオキサン、メチルテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、シクロペンチルメチルエーテルが挙げられる。
- [0039] 「ベンゼン系の溶媒」とは、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンが挙げられる。
- [0040] 「炭化水素系の溶媒」とは、例えば、トルエン、キシレン、ベンゼン、ヘプタン、ヘキサンが挙げられる。
- [0041] 「アルコール系の溶媒」とは、例えば、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、tert-ブチルアルコールが挙げられる。
- [0042] 「エステル系の溶媒」とは、例えば、酢酸エチルが挙げられる。

[0043] 「製薬学的に許容される塩」とは、例えば、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、ヒスチジン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のような無機塩、又はアンモニウム塩、トリエチルアミン塩、ジイソプロピルアミン塩、シクロヘキシルアミン塩のような有機塩基との塩が挙げられる。

[0044] なお、塩には、含水塩が含まれる。

[0045] 式 [3] で表される光学活性な化合物について、以下に説明する。

[0046] [化9]



[0047] 本発明にかかる製造法では、触媒量の式 [3] で表される光学活性な化合物を使用して、触媒量のニッケル化合物の存在下、式 [2] で表される化合物を工程(a)において調製した有機金属試薬と反応させることで、光学活性な式 [4] で表される化合物を製造することができる。

[0048] ここで、絶対配置が (R, R) である式 [3] で表される光学活性な化合物を使用すると、絶対配置が (S) である式 [4] で表される化合物を製造することができる。また、反対に、絶対配置が (S, S) である式 [3] で表される光学活性な化合物を使用すると、絶対配置が (R) である式 [4] で表される化合物を製造することができる。

[0049] 式 [3] で表される光学活性な化合物は、市販により、また文献記載による公知の方法 (例えば、J. Am. Chem. Soc., 2014, 136, 17662.) により入手することができる。

[0050] 本明細書中の (R) 及び (S) は、中心性キラリティーが存在するキラルな分子の立体配置を表示するものである。本明細書中の (Z) 及び (E) は

、二重結合でつながれた分子の平面部分内で二重結合をつくる原子に結合した基のうち、順位則上位のものが反対側に出ているときを（E）として、同じ側に出ているときを（Z）として、立体化学を表示するものである。

[0051] 「触媒」とは、それ自身は変化をしないが、他の物質の化学反応のなかたちとなって、反応の速度を速めたり遅らせたりする物質のことである。一般的に、触媒の使用量は、反応させる他の物質（基質）に対して等量以下でよい。本発明において、「触媒量」とは、例えば、式〔2〕で表される化合物と有機マグネシウム試薬を反応させる場合は、式〔2〕で表される化合物に対して、ニッケル化合物の使用量が10mol%以下、好ましくは1.00mol%以下、より好ましくは0.50から1.00mol%の範囲に、式〔3〕で表される光学活性な化合物の使用量が12mol%以下、好ましくは1.20mol%以下、より好ましくは0.60から1.20mol%の範囲にあることを意味する。また、式〔2〕で表される化合物と有機亜鉛試薬を反応させる場合は、式〔2〕で表される化合物に対して、ニッケル化合物の使用量が10mol%以下、好ましくは1.00mol%以下、より好ましくは0.03から1.00mol%の範囲に、さらに好ましくは0.10mol%以下、特に好ましくは0.03から0.10mol%の範囲に、式〔3〕で表される光学活性な化合物の使用量が12mol%以下、好ましくは0.036から1.20mol%の範囲に、さらに好ましくは0.12mol%以下、特に好ましくは0.036から0.12mol%の範囲にあることを意味する。

[0052] 化合物〔3〕の使用量として上限は特に制限されないが、ニッケル化合物に対して過剰量使用すれば、良好に反応を進行せしめることができる。

[0053] 化合物〔3〕を触媒として使用する場合、その量は、化合物〔2〕に対して、12mol%以下であり、式〔2〕で表される化合物と有機マグネシウム試薬を反応させる場合は、より好ましくは1.20mol%以下であり、さらに好ましくは0.60から1.20mol%であり、式〔2〕で表される化合物と有機亜鉛試薬を反応させる場合は、より好ましくは0.12mol%

1%以下であり、さらに好ましくは0.036から0.12mol%である。

[0054] ニッケル化合物の量の上限は特に制限されない。

[0055] ニッケル化合物を触媒として使用する場合、その量は、化合物[2]に対して、10mol%以下であり、式[2]で表される化合物と有機マグネシウム試薬を反応させる場合は、より好ましくは1.00mol%以下であり、さらに好ましくは0.50から1.00mol%であり、式[2]で表される化合物と有機亜鉛試薬を反応させる場合は、より好ましくは0.10mol%以下であり、さらに好ましくは0.03から0.10mol%である。

[0056] 本発明の好ましい態様は、以下の通りである。

[0057] 好ましい X^1 は塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子であり、より好ましい X^1 は臭素原子である。

[0058] 好ましい X^2 は塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子であり、より好ましい X^2 は塩素原子又は臭素原子である。

[0059] 好ましい R^1 はtert-ブチルジフェニルシリル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-8} シクロアルキル、フェニル、又は置換基群A1から選ばれる1から2個の基で置換されてもよいベンジルであり、より好ましい R^1 はtert-ブチルジフェニルシリル、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、又は置換基群A1から選ばれる1から2個の基で置換されてもよいベンジルであり、さらに好ましい R^1 はtert-ブチルジフェニルシリル、tert-ブチル、ネオペンチル、tert-アミル、シクロヘキシル、1-メチル-1-フェニルエチル、又はベンズヒドリルであり、特に好ましい R^1 はtert-ブチルである。

[0060] 好ましい R^2 は C_{1-6} アルキルであり、より好ましい R^2 はメチル又はエチルであり、さらに好ましい R^2 はメチルである。

[0061] 好ましい R^3 は C_{1-6} アルキルであり、より好ましい R^3 はメチル又はエチルであり、さらに好ましい R^3 はメチルである。

[0062] また、 R^2 、 R^3 、及び該置換基に隣接する炭素原子が一緒になって形成する好ましい C_{3-6} シクロアルカンはシクロプロパンである。

[0063] 好ましい R^4 は C_{1-6} アルキル又は置換基群A 2から選ばれる1から2個の基で置換されてもよいフェニルであり、より好ましい R^4 はフェニルである。

[0064] 好ましい R^5 は C_{1-6} アルキル又は置換基群A 2から選ばれる1から2個の基で置換されてもよいフェニルであり、より好ましい R^5 はフェニルである。

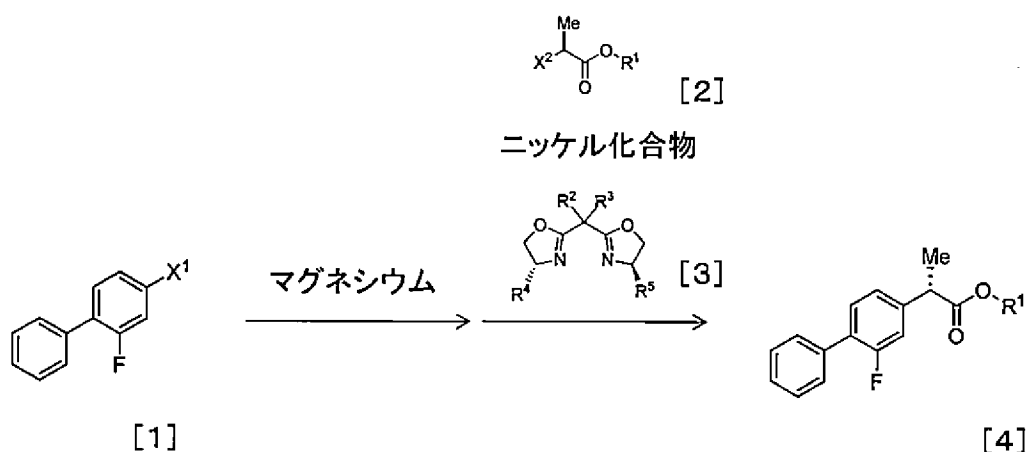
[0065] 式[1]で表される化合物をマグネシウムと反応させて得られた有機マグネシウム試薬（グリニャール試薬）に、場合によってさらに反応させる好ましい亜鉛化合物は、塩化亜鉛又は臭化亜鉛である。

[0066] 好ましいニッケル化合物は、塩化ニッケル(II)、ヨウ化ニッケル(II)、塩化ニッケル(II)・DME錯体、アセチルアセトンニッケル(II)、又は塩化ビス(トリフェニルホスフィン)ニッケル(II)である。

[0067] 本発明において、式[4]で表される化合物を製造する、ひとつの好ましい態様は、下記スキーム2で示される製造法である。

[0068] スキーム2

[化10]



ここで、 X^1 、 X^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び R^5 の好ましい態様は、上記に記載した通りである。

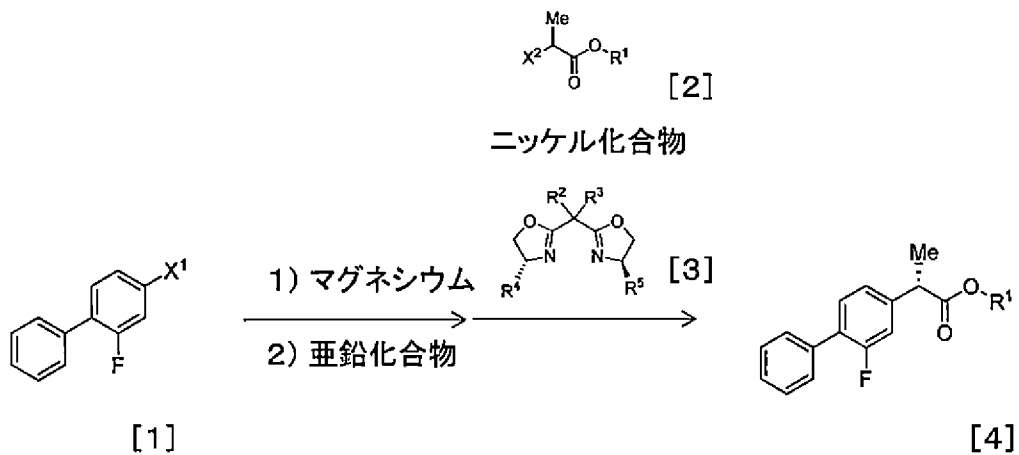
[0069] このとき、より好ましい態様は、 X^1 が臭素原子であり、

X²が塩素原子又は臭素原子であり、
 R¹が *t e r t* -ブチルであり、
 R²及びR³がともにメチルであり、
 R⁴及びR⁵がともにフェニルである場合である。

[0070] 本発明において、式 [4] で表される化合物を製造する、他の好ましい態様は、下記スキーム3で示される製造法である。

[0071] スキーム3

[化11]



ここで、X¹、X²、R¹、R²、R³、R⁴、及びR⁵の好ましい態様は、上記に記載した通りである。また、亜鉛化合物とは、塩化亜鉛又は臭化亜鉛を表す。

[0072] このとき、より好ましいひとつの態様は、

X¹が臭素原子であり、

X²が臭素原子であり、

R¹が *t e r t* -ブチルジフェニルシリル、 *t e r t* -ブチル、ネオペンチル、 *t e r t* -アミル、シクロヘキシル、1-メチル-1-フェニルエチル、又はベンズヒドリルであり、

R²及びR³がともにメチル又はエチルであり、

または、R²、R³、及び該置換基に隣接する炭素原子が一緒になって形成するC₃₋₆シクロアルカンがシクロプロパンであり、

R⁴及びR⁵がともにフェニルであり、

亜鉛化合物が臭化亜鉛である場合である。

[0073] このとき、さらに好ましいひとつの態様は、
R²及びR³がともにメチルである場合である。

[0074] このとき、さらに好ましい他の態様は、
R¹がt e r t-ブチルである場合である。

[0075] より好ましい他の態様は、

X¹が臭素原子であり、

X²が臭素原子であり、

R¹がt e r t-ブチル、t e r t-アミル、1-メチル-1-フェニルエチル、又はベンズヒドリルであり、

R²及びR³がともにメチル又はエチルであり、

または、R²、R³、及び該置換基に隣接する炭素原子が一緒になって形成するC₃₋₆シクロアルカンがシクロプロパンであり、

R⁴及びR⁵がともにフェニルであり、

亜鉛化合物が臭化亜鉛である場合である。

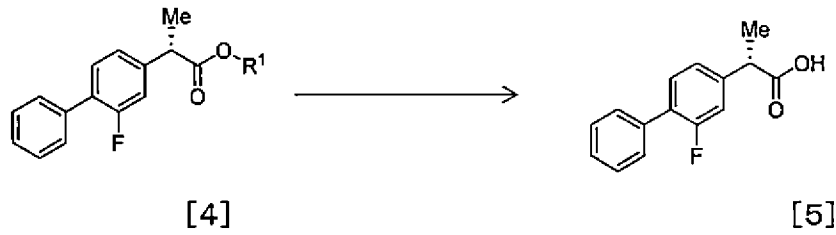
[0076] このとき、さらに好ましいひとつの態様は、
R²及びR³がともにメチルである場合である。

[0077] このとき、さらに好ましい他の態様は、
R¹がt e r t-ブチルである場合である。

[0078] 得られた式 [4] で表される化合物を式 [5] で表される化合物に変換する、下記スキーム4で示される製造法において、ひとつの好ましい態様は、酸性条件下における変換である。

[0079] スキーム4

[化12]



ここで、R¹の好ましい態様は、上記に記載した通りである。

[0080] このとき、より好ましい態様は、

R¹がtert-ブチルである場合である。

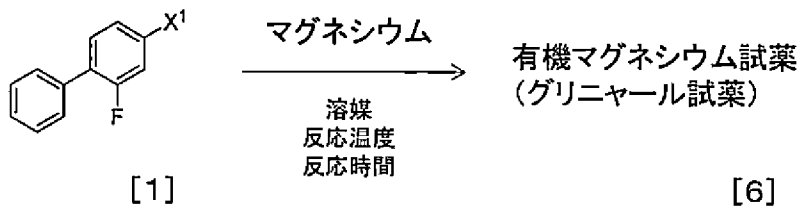
[0081] このとき、式 [5] で表される化合物への変換に使用する好ましい酸は、塩酸、硫酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、及びp-トルエンスルホン酸からなる群から選ばれる酸であり、より好ましい酸はギ酸である。

[0082] 次に、本発明製造法における各工程について、詳細に説明する。

1. 工程(a)、有機マグネシウム試薬 [6] の調製法

[0083] スキーム5

[化13]



ここで、X¹は前記の定義の通りである。

[0084] この工程において、化合物 [1] として、X¹がハロゲン原子である化合物 [1] を使用することができる。ここで、X¹が塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子である化合物 [1] の使用が好ましく、X¹が臭素原子である化合物 [1] の使用がより好ましい。

[0085] マグネシウムの使用量は、化合物 [1] に対して、理論的には等モルでよ

いが、1.0から1.3当量程度とすることができる。

[0086] この工程で使用できる溶媒としては、それ自身が反応の進行を阻害しなければよい。好ましい溶媒は、エーテル系の溶媒であり、より好ましい溶媒は、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、メチルテトラヒドロフラン、ジエチルエーテルであり、さらに好ましい溶媒は、テトラヒドロフランである。

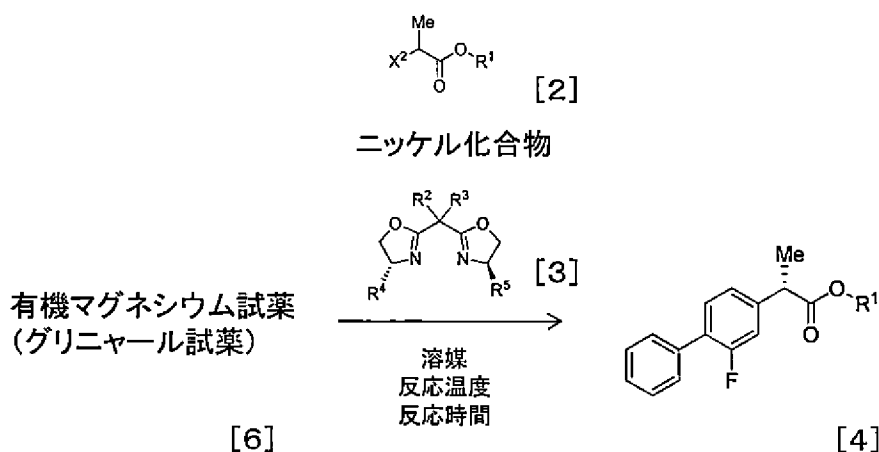
[0087] 反応温度は、0から60℃となるように調整することが好ましく、必要であれば冷却や加熱してもよい。また、グリニヤール試薬の調製にはヨウ素、1,2-ジブロモエタン等の添加剤を使用してもよい。

[0088] 反応時間は、原料である化合物[1]の残量を確認しつつ決定すればよいが、通常、化合物[1]の添加から0.5時間以上、10時間以下とすることができる。好ましくは2から3時間である。

2. 工程(b)、有機マグネシウム試薬[6]から式[4]で表される化合物の製造法

[0089] スキーム6

[化14]



ここで、 X^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び R^5 は前記の定義の通りである。

[0090] この工程において、化合物[2]として、 X^2 がハロゲン原子である化合物を使用することができる。ここで、 X^2 が塩素原子又は臭素原子である化合物[2]の使用が好ましく、臭素原子である化合物[2]の使用がより好まし

い。また、 R^1 が C_{1-6} アルキルである化合物〔2〕を使用することができる。

ここで、 R^1 がtert-ブチルである化合物〔2〕の使用が好ましい。

[0091] 化合物〔2〕に対して反応させるグリニャール試薬は、原料の化合物〔1〕の使用量が、化合物〔2〕に対して、好ましくは1.0から1.5当量であるように用いる。

[0092] この工程において、化合物〔3〕として、 R^2 及び R^3 が独立して C_{1-6} アルキルである化合物〔3〕を使用することができる。ここで、 R^2 及び R^3 がともにメチルである化合物〔3〕の使用が好ましい。

[0093] また、化合物〔3〕として、 R^4 及び R^5 が独立して C_{1-6} アルキル、ベンジル、フェネチル、又は置換基群A2から選ばれる1から2個の基で置換されてもよいフェニルである化合物〔3〕を使用することができる。ここで、 R^4 及び R^5 がともにフェニルである化合物〔3〕の使用が好ましい。

[0094] 化合物〔3〕の使用量として上限は特に制限されないが、ニッケル化合物に対して過剰量使用すれば、良好に反応を進行せしめることができる。

[0095] 化合物〔3〕を触媒として使用する場合、その量は、化合物〔2〕に対して、12mol%以下であり、より好ましくは1.20mol%以下であり、さらに好ましくは0.60から1.20mol%である。

[0096] ニッケル化合物の量の上限は特に制限されないが、化合物〔2〕に対して0.5mol%以上とすれば、良好に反応を進行させることができる。

[0097] ニッケル化合物を触媒として使用する場合、その量は、化合物〔2〕に対して、10mol%以下であり、より好ましくは1.00mol%以下であり、さらに好ましくは0.50から1.00mol%である。

[0098] 用いるニッケル化合物としては、通常、塩化ニッケル(II)・DME錯体、塩化ニッケル(II)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)ニッケル(II)、ヨウ化ニッケル(II)、アセチルアセトンニッケル(II)等の公知のニッケル触媒が挙げられるが、塩化ニッケル(II)・DME錯体、アセチルアセトンニッケル(II)がより好ましく、アセチルアセトンニッケル(II)がさらに好ましい。

- [0099] この工程で使用できる溶媒としては、それ自身が反応の進行を阻害しなければよい。好ましい溶媒は、エーテル系、ベンゼン系の溶媒であり、より好ましい溶媒は、テトラヒドロフランである。
- [0100] 溶媒は、単独で用いても、複数の溶媒を混合して用いても良い。その使用量としては、通常、反応に用いる化合物、及び試薬の物性によっても影響を受けるので、化合物の種類に応じて任意に設定可能である。好ましくは化合物 [2] の濃度が0.05から1M、より好ましくは0.1から0.5Mである。
- [0101] 反応温度は−78℃から反応溶媒の沸点までのいずれでも行うことができるが、好ましくは−20℃から室温まで、より好ましくは−20℃から0℃まで、さらに好ましくは0℃で行われる。
- [0102] 反応時間は、化合物 [2] の残量を確認しつつ決定すればよいが、通常、有機マグネシウム試薬 [6] の添加から0.5時間以上、24時間以下とすることができる。
- [0103] 有機マグネシウム試薬 [6] と化合物 [2] との「カップリング反応」で得られる、(S)体である化合物 [4] は、(R)体との混合物として得られる。
- [0104] 所定の有機溶媒に化合物 [4] を加熱溶解させた後、放冷することにより結晶を析出させ、析出した結晶をろ過、遠心分離等により溶媒と分離した後に乾燥させ、化合物 [4] の結晶を得ることができる。なお、再結晶は、2度以上繰り返してもよいが、通常は1度のみ行う。
- [0105] 冷却させる時間は、特に制限されないが、通常10分から24時間であり、好ましくは1から5時間である。
- [0106] 化合物 [4] の再結晶で使用できる溶媒としては、アルコール系の溶媒、水であり、好ましい溶媒は、メタノール、エタノール、2-プロパノール、水であり、より好ましい溶媒は、エタノール、水である。
- [0107] また、結晶化に際しては、必要に応じて、化合物 [4] の種晶を使用することができる。

[0108] 種晶は、晶析のための溶液が入った容器の壁をスパチュラ (Spatula) でこするなど、当業者にとって良く知られた方法で取得することができる。

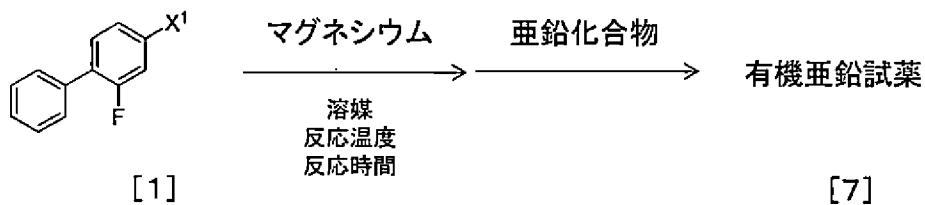
[0109] 結晶化の温度は、特に記載がない限り、 -20°C から 60°C の範囲で行なわれる。

[0110] 本工程で再結晶を行うことで、高い光学純度で (S) 体である化合物 [4] を得ることができる。また、本工程で再結晶を行わずに、化合物 [5] 又はその製薬学的に許容される塩に変換してから再結晶を行っても、高い光学純度で (S) 体である化合物 [5] を得ることもできる。

3. 工程(a)、有機亜鉛試薬 [7] の調製法

[0111] スキーム 7

[化15]



ここで、 X^1 及び亜鉛化合物は前記で定義した通りである。

[0112] この工程において、化合物 [1] として、 X^1 がハロゲン原子の化合物 [1] を使用することができる。ここで、 X^1 が塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子である化合物 [1] の使用が好ましく、 X^1 が臭素原子である化合物 [1] の使用がより好ましい。

[0113] マグネシウムの使用量は、理論的には等モルでよいが、化合物 [1] に対して、1.0から1.3当量程度とすることができる。亜鉛化合物としては臭化亜鉛、塩化亜鉛を用いることができるが、好ましくは臭化亜鉛である。また、亜鉛化合物の使用量は化合物 [1] に対して、0.3当量から1.0当量使用することができるが、好ましくは0.3当量から0.5当量の使用であり、より好ましくは0.5当量の使用である。

[0114] この工程で使用できる溶媒としては、それ自身が反応の進行を阻害しなけ

ればよい。好ましい溶媒は、エーテル系の溶媒であり、より好ましい溶媒は、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、2-メチルテトラヒドロフラン、ジエチルエーテルであり、さらに好ましい溶媒は、テトラヒドロフランである。

[0115] 溶媒は、単独で用いても、複数の溶媒を混合して用いても良い。その使用量としては、通常、反応に用いる化合物、及び試薬の物性によっても影響を受けるので、化合物の種類に応じて任意に設定可能である。好ましくは化合物 [2] の濃度が0.05から1M、より好ましくは0.1から0.5Mである。

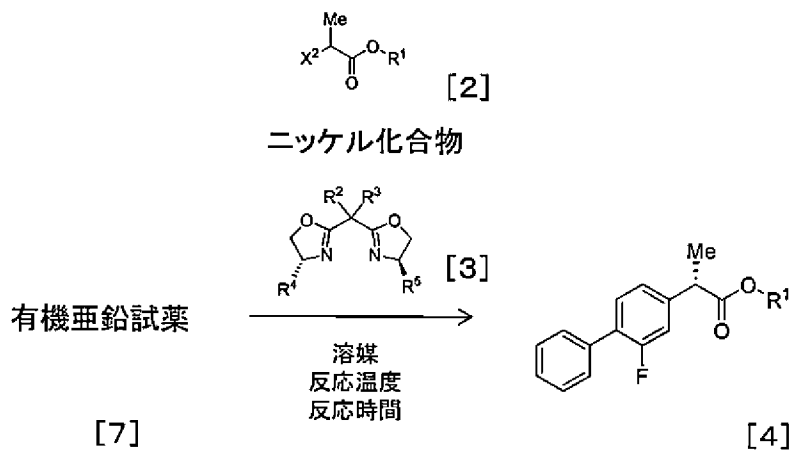
[0116] 反応温度は、0から60℃となるように調整することが好ましく、必要であれば冷却や加熱してもよい。また、グリニャール試薬の調製にはヨウ素、1,2-ジブロモエタン等の添加剤を使用してもよい。

[0117] 反応時間は、グリニャール試薬の調製については原料である化合物 [1] の残量を確認しつつ決定すればよいが、通常、化合物 [1] の添加から0.5時間以上、10時間以下とすることができる。好ましくは2から3時間である。有機亜鉛試薬の調製については、グリニャール試薬に臭化亜鉛もしくは塩化亜鉛を添加してから、10分から1時間が好ましい。

4. 工程(b)、有機亜鉛試薬 [7] から式 [4] で表される化合物の製造法

[0118] スキーム 8

[化16]



ここで、 X^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び R^5 は前記の定義の通りである。

[0119] この工程において、化合物 [2] として、 X^2 がハロゲン原子のである化合物を使用することができる。ここで、 X^2 が臭素原子である化合物 [2] の使用が好ましい。また、 R^1 がtert-ブチルジフェニルシリル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-8} シクロアルキル、フェニル、又は置換基群A1から選ばれる1から2個の基で置換されてもよいベンジルである化合物 [2] を使用することができる。ここで、 R^1 がtert-ブチルジフェニルシリル、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、又は置換基群A1から選ばれる1から2個の基で置換されてもよいベンジルである化合物 [2] の使用が好ましく、 R^1 がtert-ブチルジフェニルシリル、tert-ブチル、ネオペンチル、tert-アミル、シクロヘキシル、1-メチル-1-フェニルエチル、又はベンズヒドリルである化合物 [2] の使用がより好ましく、 R^1 がtert-ブチルである化合物 [2] の使用がさらに好ましい。

[0120] 化合物 [2] に対して反応させる有機亜鉛試薬は、原料の化合物 [1] の使用量が、化合物 [2] に対して、好ましくは1.0から1.5当量であるように用いる。

[0121] この工程において、化合物 [3] として、 R^2 及び R^3 が独立して C_{1-6} アルキルである化合物 [3] を使用することができる。ここで、 R^2 及び R^3 がともにメチル又はエチルである化合物 [3] の使用が好ましく、ともにメチルである化合物 [3] の使用がより好ましい。

[0122] また、化合物 [3] として、 R^2 、 R^3 、及び該置換基に隣接する炭素原子が一緒になって C_{3-6} シクロアルカンを形成する化合物 [3] を使用することもできる。ここで、 R^2 、 R^3 、及び該置換基に隣接する炭素原子が一緒になってシクロプロパンを形成する化合物 [3] の使用が好ましい。

[0123] また、化合物 [3] として、 R^4 及び R^5 が独立して C_{1-6} アルキル、ベンジル、フェネチル、又は置換基群A2から選ばれる1から2個の基で置換されてもよいフェニルである化合物 [3] を使用することができる。ここで、 R^4 及び R^5 がともにフェニルである化合物 [3] の使用が好ましい。

- [0124] 化合物 [3] の使用量として上限は特に制限されないが、ニッケル化合物に対して過剰量使用すれば、良好に反応を進行せしめることができる。
- [0125] 化合物 [3] を触媒として使用する場合、その量は、化合物 [2] に対して、12 mol%以下であり、好ましくは0.036から1.20 mol%の範囲に、より好ましくは0.12 mol%以下であり、さらに好ましくは0.036から0.12 mol%である。
- [0126] ニッケル化合物の量の上限は特に制限されない。
- [0127] ニッケル化合物を触媒として使用する場合、その量は、化合物 [2] に対して、10 mol%以下であり、好ましくは、0.03から1.00 mol%の範囲、より好ましくは0.10 mol%以下であり、さらに好ましくは0.03から0.10 mol%である。
- [0128] 用いるニッケル化合物としては、塩化ニッケル (II) ・DME錯体、塩化ニッケル (II)、塩化ビス (トリフェニルホスフィン) ニッケル (II)、ヨウ化ニッケル (II)、アセチルアセトンニッケル (II) 等の公知のニッケル触媒が挙げられる。
- [0129] この工程で使用できる溶媒としては、それ自身が反応の進行を阻害しなければよい。好ましい溶媒は、エーテル系、ベンゼン系、エステル系の溶媒であり、より好ましい溶媒は、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、2-メチルテトラヒドロフラン、トルエン、酢酸エチルであり、さらに好ましい溶媒は、テトラヒドロフランである。
- [0130] 溶媒は、単独で用いても、複数の溶媒を混合して用いても良い。その使用量としては、通常、反応に用いる化合物、及び試薬の物性によっても影響を受けるので、化合物の種類に応じて任意に設定可能である。好ましくは化合物 [2] の濃度が0.05から1 M、より好ましくは0.1から0.5 Mである。
- [0131] 添加剤を用いる場合、単独で用いても、複数の添加剤を混合して用いても良い。用いる場合の添加剤の使用量としては、反応に用いる化合物の種類に応じて任意に設定可能であり、化合物 [1] に対して0.1から50当量、

好ましくは0.5から20当量、より好ましくは1から5当量である。

[0132] 反応温度は -78°C から反応溶媒の沸点までのいずれでも行うことができるが、好ましくは -20°C から 25°C で、より好ましくは 0°C から 25°C で行われる。

[0133] 反応時間は、原料化合物の残量を確認しつつ決定すればよいが、通常、有機亜鉛試薬 [7] の添加から0.5時間以上、24時間以下とすることができる。

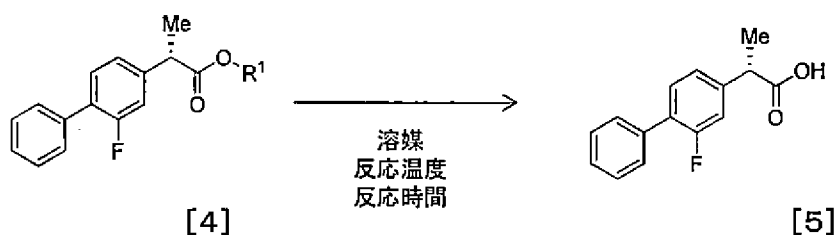
[0134] 有機亜鉛試薬 [7] と化合物 [2] との「カップリング反応」で得られる、(S)体である化合物 [4] は、(R)体との混合物として得られる。

[0135] 前述したように、本工程で再結晶を行うことで、高い光学純度で(S)体である化合物 [4] を得ることができる。また、本工程で再結晶を行わずに、化合物 [5] 又はその製薬学的に許容される塩に変換してから再結晶を行っても、高い光学純度で(S)体である化合物 [5] を得ることもできる。

5. 工程(c)、式 [5] で表される化合物の製造法

[0136] スキーム9

[化17]



ここで、 R^1 は前記の定義の通りである。

[0137] 好ましい R^1 は前記の通りであるが、より好ましい R^1 はtert-ブチルである。

[0138] この脱保護工程としては、一般的に知られている条件を用いることができる (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, 「有機合成における保護基(Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Forth Edition)」 ; Wiley Interscience参照)。

- [0139] この工程において、化合物 [5] への変換として、酸性条件下における変換を行うことができる。
- [0140] 用いる酸としては、塩酸、硫酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、リン酸、メタンスルホン酸、又は p-トルエンスルホン酸を使用することができる。塩酸、硫酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、又は p-トルエンスルホン酸の使用が好ましく、ギ酸の使用がより好ましい。
- [0141] この工程で使用する溶媒としては、反応を阻害しなければよい。好ましい溶媒は、ヘプタン、トルエン、酢酸、1,4-ジオキサンである。
- [0142] 反応温度は、室温から反応溶媒の沸点までのいずれでも行うことができるが、好ましくは室温から 80℃で行われる。
- [0143] 反応時間は、原料である化合物 [4] の残量を確認しつつ決定すればよいが、通常、0.5 時間以上、40 時間以下とすることができる。
- [0144] 所定の有機溶媒に化合物 [5] を加熱溶解させた後、放冷することにより結晶を析出させ、析出した結晶をろ過、遠心分離等により溶媒と分離した後乾燥させ、化合物 [5] の結晶を得ることができる。なお、再結晶は、2 度以上繰り返してもよいが、通常は 1 度のみ行う。
- [0145] 冷却させる時間は、特に制限されないが、通常 10 分から 24 時間であり、好ましくは 1 から 5 時間である。
- [0146] 化合物 [5] の再結晶で使用できる溶媒としては、ベンゼン系の溶媒、炭化水素系の溶媒、アルコール系の溶媒、水であり、好ましい溶媒は、トルエン、ヘプタン、メタノール、エタノール、2-プロパノール、水であり、より好ましい溶媒は、トルエン、ヘプタンである。
- [0147] 本再結晶に使用する溶媒は、単独で用いても、複数の溶媒を混合して用いても良い。
- [0148] また、結晶化に際しては、必要に応じて、化合物 [5] の種晶を使用することができる。
- [0149] 種晶は、晶析のための溶液が入った容器の壁をスパチュラ (Spatula) でこするなど、当業者にとって良く知られた方法で取得することができる。

る。

[0150] 化合物 [5] の種晶は、例えば、後述の実施例 9-1 に記載の方法で得ることもできる。

[0151] 結晶化の温度は、特記ない限り、 -20°C から 80°C の範囲で行なわれる。

[0152] 上記製造法により得られた化合物は、公知の手段、例えば、再結晶や各種クロマトグラフィー等の精製操作を行うことで目的物を得ることができる。

実施例

[0153] 本発明は、以下の実施例によって、更に詳細に説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

[0154] 以下の実施例において、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにはパックスカラム (グレース社製 Reveleris (登録商標) Flash Cartridges Silica、並びにバイオタージ社製 Biotage (登録商標) SNAP Cartridge HP-Sphere) を使用した。

[0155] 以下の実施例におけるフェーズセパレーターは、バイオタージ社製 ISOLUTE (登録商標) Phase Separator を使用した。

[0156] 核磁気共鳴 (NMR) スペクトルは、室温にて、 600MHz (JNM-ECA600, 日本電子)、 400MHz (AVANCEIII-HD400, BRUKER)、にて測定した。本明細書中の化学シフト値は、内部標準物質 (テトラメチルシラン) に対する parts per million (δ) 値で示した。

[0157] マスペクトルは、島津 LCMS-IT-TOF mass spectrometer (ESI: 電子スプレーイオン化法 / APCI: 大気圧イオン化法 Dual) にて測定した。

[0158] 光学純度は、アジレント・テクノロジー社製 Agilent 1100 を用いた高速液体クロマトグラフィー (HPLC)、及びウォータージ社製 Ac

quityUPC2を用いた超臨界流体クロマトグラフィー（SFC）にて測定した。

[0159] 旋光度は、ルドルフ・リサーチ・アナリティカル社製AUTOPOLV旋光計にて測定した。

[0160] 本明細書中で用いられている各略語は次を意味する。

s : シングレット (singlet)

d : ダブルレット (doublet)

t : トリプレット (triplet)

q : クアルテット (quartet)

m : マルチプレット (multiplet)

J : カップリング定数 (coupling constant)

Hz : ヘルツ (Hertz)

CHLOROFORM-d、CDCl₃ : 重クロロホルム

NMR : 核磁気共鳴

MS : マススペクトル

ee : 鏡像体過剰率

HPLC : 高速液体クロマトグラフィー

Et : エチル

Me : メチル

Ph : フェニル

MsOH : メシル酸、メタンスルホン酸

TsOH : トシル酸、p-トルエンスルホン酸

TFA : トリフルオロ酢酸

acac : アセチルアセトナト

PPh₃ : トリフェニルホスフィン

TBDPS : tert-ブチルジフェニルシリル

THF : テトラヒドロフラン

DME : 1, 2-ジメトキシエタン

MgSO₄: 無水硫酸マグネシウム

rt: 室温

[0161] 化合物の命名には、ACD/Name (ACD/Labs 12.01, Advanced Chemistry Development Inc.) 等のソフトを使用している場合がある。

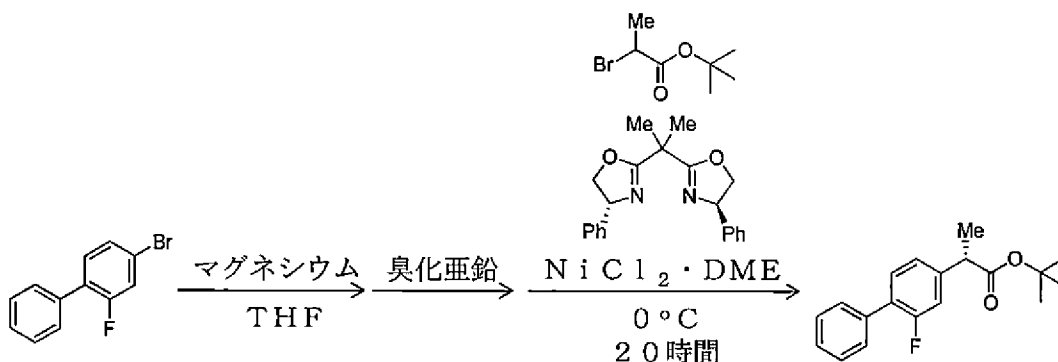
[0162] 本明細書では、室温とは20から30℃を指す。

[0163] 氷冷下とは0から5℃を指す。

[0164] 実施例1-1

(S)-2-(2-フルオロビフェニル-4-イル)プロパン酸tert-ブチルエステルの製造法

[0165] [化18]



[0166] (1) アルゴン雰囲気下、金属マグネシウム片 (116 mg、4.78 mmol) に4-ブロモ-2-フルオロビフェニル (1.00 g、3.98 mmol) のTHF溶液 (1.99 mL) を加え、室温にて2時間攪拌し、グリニャール試薬を調製した。これに臭化亜鉛 (448 mg、1.99 mmol) のTHF溶液 (3.98 mL) を加え、室温にて30分間攪拌することで、有機亜鉛試薬を調製した。

[0167] (2) アルゴン雰囲気下、塩化ニッケル(II)・DME錯体 (11 mg、0.0501 mmol)、および(R,R)-2,2'-イソプロピリデンビス(4-フェニル-2-オキサゾリン) (20 mg、0.0598 mmol) のTHF (5 mL) 溶液を調整し、そのうち0.306 mL (0.0031 mmol) の塩化ニッケル(II)・DME錯体、0.0037 mmolの(R,

R) - 2, 2'-イソプロピリデンビス(4-フェニル-2-オキサゾリン; 2-ブロモプロピオン酸 tert-ブチルエステルに対して、0.1 mol %の塩化ニッケル(II)・DME錯体、0.12 mol %の(R, R)-2, 2'-イソプロピリデンビス(4-フェニル-2-オキサゾリン))を、2-ブロモプロピオン酸 tert-ブチルエステル(640 mg、3.06 mmol)のTHF溶液(3.92 mL)に0℃にて加え、同温で5分間攪拌した。さらに、上記(1)で調製した有機亜鉛試薬の全量を0℃にて滴下し、同温にて20時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出した。フェーズセパレーターにて有機層を分離し、減圧下溶媒を留去した。残渣にメタノールを加え、室温にて30分間攪拌した後、不溶物をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=98:2から85:15)にて精製し、目的の表題化合物が含まれるフラクションを集め、減圧下溶媒を留去して、表題化合物(770 mg)を無色固体として得た。

[0168] 得られた化合物の収率を以下に記載する。

化学収率: 84%

[0169] 得られた化合物の¹H NMR, MSを以下に記載する。

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.43 (s, 9 H), 1.48 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.64 (q, J=7.0 Hz, 1 H), 7.08 - 7.16 (m, 2 H), 7.33 - 7.40 (m, 2 H), 7.43 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 7.54 (d, J=8.3 Hz, 2 H).

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 323[M+Na]⁺

[0170] 得られた化合物の光学純度、及びキラルカラムを用いたHPLC分析条件を以下に記載する。

カラム名: DAICEL CHIRALPAK OJ-3 (4.6 mmΦ × 250 mmL)

溶離液: ヘキサン: エタノール=84:16

流速: 1.0 mL/分

カラム温度: 40℃

保持時間：R体＝4.19分、S体＝4.60分

光学純度：93% ee (S)

[0171] 絶対立体配置については、得られた化合物を、後述する実施例9-6の方法により2-(2-フルオロビフェニル-4-イル)プロパン酸へ誘導した後、特許文献、CN1356304の記載 ($[\alpha]^{20}_D = +45.1$ (c = 1, EtOH)) を参照して、比旋光度の測定結果により決定した。

[0172] 得られた2-(2-フルオロビフェニル-4-イル)プロパン酸の¹H NMR、MS、比旋光度の結果を以下に記載する。

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.52 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.75 (q, J=7.0 Hz, 1 H), 7.08 - 7.16 (m, 2 H), 7.29 - 7.43 (m, 4 H), 7.45 - 7.51 (m, 2 H).

MS (ESI/APCI Dual neg.) m/z: 243[M-H]⁻

$[\alpha]^{20}_D = +44.9 \pm 0.05$ (c = 1.01, EtOH)

[0173] 得られた化合物のキラルカラムを用いたHPLC分析条件を以下に記載する。

カラム名：DAICEL CHIRALPAK AY-H/SFC (4.6 mm Φ x 250 mmL)

溶離液：メタノール：二酸化炭素＝10：90

流速：3.0 mL/分

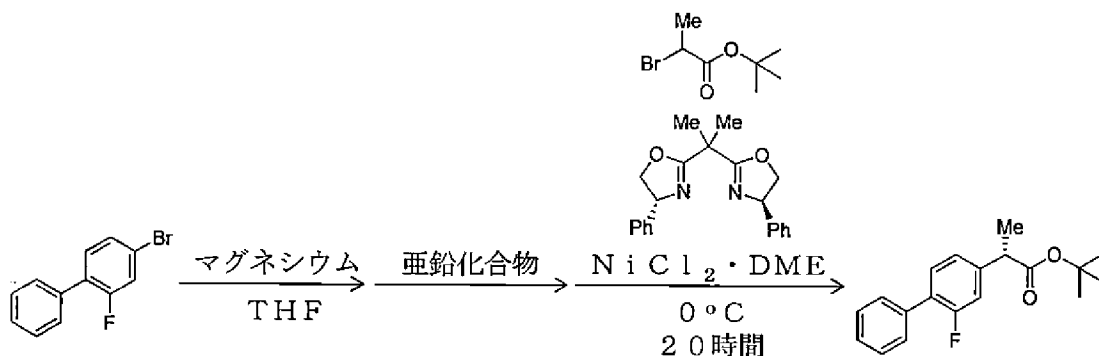
カラム温度：40℃

保持時間：R体＝2.37分、S体＝3.13分

光学純度：97% ee (S)

[0174] 実施例2-1

[化19]



[0175] 2-ブロモプロピオン酸tert-ブチルエステル (640 mg、3.06 mmol)、塩化ニッケル (II) · DME 錯体 (0.0031 mmol、2-ブロモプロピオン酸tert-ブチルエステルに対して0.1 mol%)、(R, R) - 2, 2'-イソプロピリデンビス(4-フェニル-2-オキサゾリン) (0.0037 mmol、2-ブロモプロピオン酸tert-ブチルエステルに対して0.12 mol%) を用い、実施例1-1と同様の条件下、臭化亜鉛を塩化亜鉛へと変更して反応を実施した。使用した化合物及びその使用量、収率、並びに光学純度について表1-1に示す。

[0176] 実施例2-2

2-ブロモプロピオン酸tert-ブチルエステル (641 mg、3.07 mmol)、塩化ニッケル (II) · DME 錯体 (0.031 mmol、2-ブロモプロピオン酸tert-ブチルエステルに対して1.0 mol%)、(R, R) - 2, 2'-イソプロピリデンビス(4-フェニル-2-オキサゾリン) (0.037 mmol、2-ブロモプロピオン酸tert-ブチルエステルに対して1.2 mol%) を用い、金属マグネシウム片 (116 mg、4.78 mmol) の代わりに金属マグネシウム片 (101 mg、4.14 mmol) を用いた以外は、実施例1-1と同様の条件下、臭化亜鉛の使用量を変更し、反応を実施した。使用した化合物及びその使用量、収率、並びに光学純度について表1-1に示す。

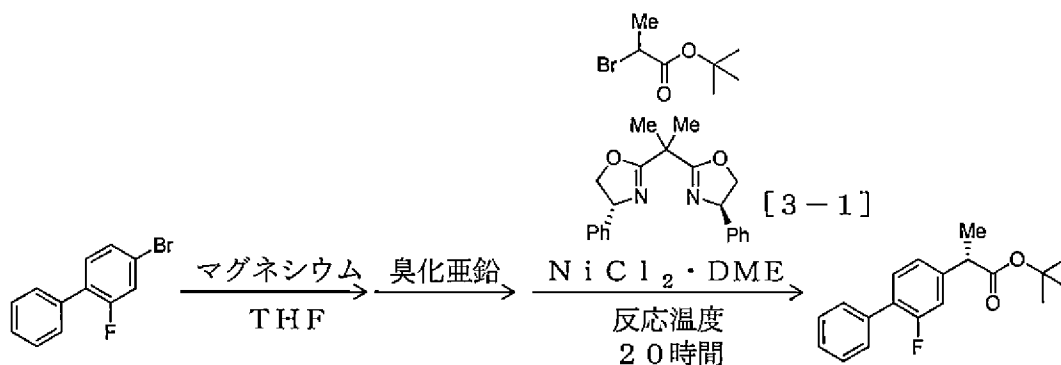
[0177]

[表1-1]

実施例番号	亜鉛化合物	亜鉛化合物量 [mmol]	グリニヤール試薬量 [mmol]	収率[%]	光学収率[%ee] / 絶対配置
2-1	塩化亜鉛	1.99	3.98	76	92 / (S)
2-2	臭化亜鉛	1.34	3.99	56	94 / (S)

[0178] 実施例3-1及び実施例3-2

[化20]



[0179] 4-ブロモ-2-フルオロビフェニル (1.007 g、3.99 mmol)、2-ブロモプロピオン酸 tert-ブチルエステル (641 mg、3.07 mmol)、臭化亜鉛 (1.99 mmol) を用い、実施例1-1と同様の条件下、反応温度を変更し、反応を実施した。使用した化合物及びその使用量、収率、並びに光学純度について表2-1に示す。

[0180] 実施例3-3及び実施例3-4

4-ブロモ-2-フルオロビフェニル (1.007 g、3.99 mmol)、2-ブロモプロピオン酸 tert-ブチルエステル (641 mg、3.07 mmol)、臭化亜鉛 (1.99 mmol) を用い、実施例1-1と同様の条件下、塩化ニッケル(II)・DME錯体及び(R,R)-2,2'-イソプロピリデンビス(4-フェニル-2-オキサゾリン) (表2-1では化合物[3-1]と表記)の使用量(各々2-ブロモプロピオン酸 tert-ブチルエステルに対するmol%で表記)を変更し、反応を実施した。使用した化合物及びその使用量、収率、並びに光学純度について表2-1に示す。

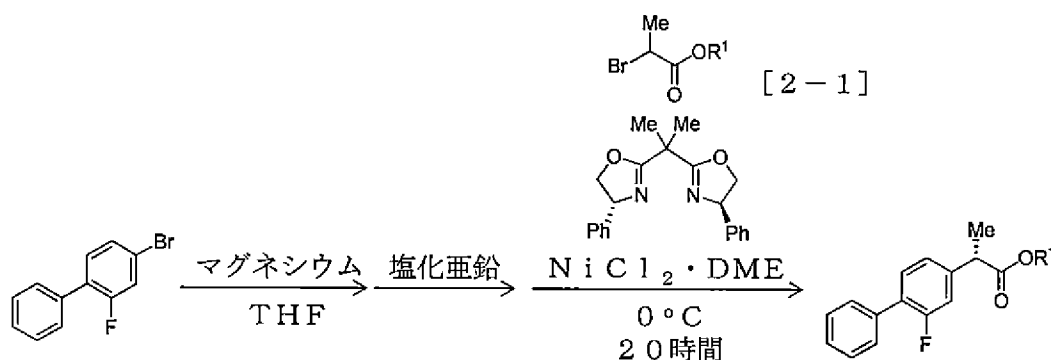
[0181]

[表2-1]

実施例番号	NiCl ₂ ·DME [mol%]	化合物[3-1] [mol%]	反応温度 [°C]	収率[%]	光学純度[%ee] / 絶対配置
3-1	0.1	0.12	25	56	90 / (S)
3-2	0.1	0.12	15	65	93 / (S)
3-3	0.05	0.06	0	55	92 / (S)
3-4	0.03	0.036	0	54	91 / (S)

[0182] 実施例4-1から実施例4-10







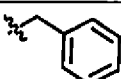
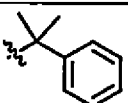
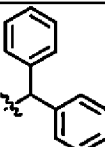

[化21]



[0183] 実施例1-1と同様の条件下、使用する化合物として2-ブロモプロピオン酸tert-ブチルエステルを変更し、反応を実施した(2-ブロモプロピオン酸エステル(表3-1では化合物[2-1]と表記)に対して、0.1mol%の塩化ニッケル(II)·DME錯体、0.12mol%の(R,R)-2,2'-イソプロピリデンビス(4-フェニル-2-オキサゾリン)を使用した。)。使用した化合物、収率、並びに光学純度について表3-1に示す。

[0184]

[表3-1]

実施例番号	化合物[2-1]の 構造: R ¹	収率[%]	光学純度[%ee] / 絶対配置
4-1		64	84 / (S)
4-2		83	88 / (S)
4-3		53	96 / (S)
4-4		51	86 / (S)
4-5		75	89 / (S)
4-6		61	84 / (S)
4-7		62	85 / (S)
4-8		66	94 / (S)
4-9		69	88 / (S)
4-10		79	91 / (S)

[0185] 実施例4-1において得られた化合物の¹H NMR、MSを以下に記載する。

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.25 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 1.53 (d, J=7.2 Hz, 3 H), 3.74 (q, J=7.2 Hz, 1 H), 4.11 - 4.24 (m, 2 H), 7.09 - 7.18 (m, 2 H), 7.35 - 7.47 (m, 4 H), 7.50 - 7.57 (m, 2 H).

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 273[M+H]⁺

[0186] 実施例4-1において得られた化合物のキラルカラムを用いたHPLC分析条件を以下に記載する。

カラム名：DAICEL CHIRALPAK OJ-3 (4.6 mmΦ
× 250 mmL)

溶離液：ヘキサン：エタノール=84：16

流速：1.0 mL/分

カラム温度：40℃

保持時間：R体=5.50分、S体=6.18分

[0187] 実施例4-2において得られた化合物の¹H NMR、MSを以下に記載する。

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.88 (s, 9 H), 1.56 (d, J=7.4 Hz, 3 H), 3.73 - 3.85 (m, 3 H), 7.10 - 7.19 (m, 2 H), 7.34 - 7.47 (m, 4 H), 7.49 - 7.58 (m, 2 H).

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 337[M+Na]⁺

[0188] 実施例4-2において得られた化合物のキラルカラムを用いたHPLC分析条件を以下に記載する。

カラム名：DAICEL CHIRALPAK AD-3 × 2 (4.6 mmΦ × 150 mmL × 2)

溶離液：ヘキサン：エタノール=96：4

流速：1.0 mL/分

カラム温度：40℃

保持時間：R体=4.44分、S体=5.54分

[0189] 実施例4-3において得られた化合物の¹H NMR、MSを以下に記載する。

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.80 (t, J=7.6 Hz, 3 H), 1.36 - 1.43 (m, 6 H), 1.49 (d, J=7.2 Hz, 3 H), 1.70 - 1.83 (m, 2 H), 3.66 (q, J=7.2 Hz, 1 H), 7.09 - 7.17 (m, 2 H), 7.34 - 7.47 (m, 4 H), 7.49 - 7.59 (m, 2 H).

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 315[M+H]⁺

[0190] 実施例4-3において得られた化合物のキラルカラムを用いたHPLC分

析条件を以下に記載する。

カラム名：DAICEL CHIRALPAK OJ-3 (4.6 mmΦ
× 250 mmL)

溶離液：ヘキサン：エタノール＝84：16

流速：1.0 mL/分

カラム温度：40℃

保持時間：R体＝4.02分、S体＝4.31分

[0191] 実施例4-4において得られた化合物の¹H NMR、MSを以下に記載する

。

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.55 (d, J=7.2 Hz, 3 H), 3.79 (q, J=7.2 Hz, 1 H), 4.55 - 4.68 (m, 2 H), 5.19 - 5.30 (m, 2 H), 5.82 - 5.95 (m, 1 H), 7.11 - 7.19 (m, 2 H), 7.34 - 7.47 (m, 4 H), 7.50 - 7.57 (m, 2 H).

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 285[M+H]⁺

[0192] 実施例4-4において得られた化合物のキラルカラムを用いたHPLC分析条件を以下に記載する。

カラム名：DAICEL CHIRALPAK OJ-3 (4.6 mmΦ
× 250 mmL)

溶離液：ヘキサン：エタノール＝84：16

流速：1.0 mL/分

カラム温度：40℃

保持時間：R体＝6.18分、S体＝6.91分

[0193] 実施例4-5において得られた化合物の¹H NMR、MSを以下に記載する

。

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.14 - 1.90 (m, 10 H), 1.50 - 1.55 (m, 3 H), 3.72 (q, J=7.3 Hz, 1 H), 4.74 - 4.87 (m, 1 H), 7.10 - 7.18 (m, 2 H), 7.27 - 7.47 (m, 4 H), 7.49 - 7.59 (m, 2 H).

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 327[M+H]⁺

[0194] 実施例4-5において得られた化合物のキラルカラムを用いたHPLC分析条件を以下に記載する。

カラム名：DAICEL CHIRALPAK OJ-3 (4.6mmΦ × 250mmL)

溶離液：ヘキサン：エタノール=84：16

流速：1.0mL/分

カラム温度：40℃

保持時間：R体=4.61分、S体=5.15分

[0195] 実施例4-6において得られた化合物の¹H NMR、MSを以下に記載する。

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.66 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 4.00 (q, J=7.0 Hz, 1 H), 7.01 - 7.06 (m, 2 H), 7.19 - 7.28 (m, 3 H), 7.33 - 7.48 (m, 6 H), 7.54 - 7.58 (m, 2 H).

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 343[M+Na]⁺

[0196] 実施例4-6において得られた化合物のキラルカラムを用いたHPLC分析条件を以下に記載する。

カラム名：DAICEL CHIRALPAK OJ-3 (4.6mmΦ × 250mmL)

溶離液：ヘキサン：エタノール=84：16

流速：1.0mL/分

カラム温度：40℃

保持時間：R体=22.7分、S体=26.9分

[0197] 実施例4-7において得られた化合物の¹H NMR、MSを以下に記載する。

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.54 - 1.57 (m, 3 H), 3.81 (q, J=7.3 Hz, 1 H), 5.05 - 5.21 (m, 2 H), 7.09 - 7.16 (m, 2 H), 7.26 - 7.39 (m, 7 H), 7.42 - 7.47 (m, 2 H), 7.51 - 7.56 (m, 2 H).

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 357[M+Na]⁺

[0198] 実施例4-7において得られた化合物のキラルカラムを用いたHPLC分析条件を以下に記載する。

カラム名：DAICEL CHIRALPAK OJ-3 (4.6mmΦ × 250mmL)

溶離液：ヘキサン：エタノール=84：16

流速：1.0mL/分

カラム温度：40℃

保持時間：S体=10.5分、R体=12.4分

[0199] 実施例4-8において得られた化合物の¹H NMR、MSを以下に記載する。

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.49 (d, J=7.2 Hz, 3 H), 1.71 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 3.73 (q, J=7.2 Hz, 1 H), 7.06 - 7.15 (m, 2 H), 7.16 - 7.29 (m, 5 H), 7.32 - 7.49 (m, 4 H), 7.53 - 7.60 (m, 2 H).

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 385[M+Na]⁺

[0200] 実施例4-8において得られた化合物のキラルカラムを用いたHPLC分析条件を以下に記載する。

カラム名：DAICEL CHIRALPAK OJ-3 (4.6mmΦ × 250mmL)

溶離液：ヘキサン：エタノール=84：16

流速：1.0mL/分

カラム温度：40℃

保持時間：S体=8.23分、R体=9.19分

[0201] 実施例4-9において得られた化合物の¹H NMR、MSを以下に記載する。

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.56 (d, J=7.2 Hz, 3 H), 3.87 (q, J=7.2 Hz, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 7.06 - 7.17 (m, 4 H), 7.20 - 7.40 (m, 10 H), 7.42 - 7.48 (m, 2 H), 7.51 - 7.57 (m, 2 H).

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 433[M+Na]⁺

[0202] 実施例4-9において得られた化合物のキラルカラムを用いたHPLC分析条件を以下に記載する。

カラム名：DAICEL CHIRALPAK OJ-3 (4.6mmΦ × 250mmL)

溶離液：ヘキサン：エタノール=84：16

流速：1.0mL/分

カラム温度：40℃

保持時間：S体=16.2分、R体=17.7分

[0203] 実施例4-10において得られた化合物の¹H NMR、MSを以下に記載する。

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.01 (s, 9 H), 1.58 (d, J=7.2 Hz, 3 H), 3.88 (q, J=7.2 Hz, 1 H), 7.12 - 7.21 (m, 2 H), 7.29 - 7.73 (m, 16 H).

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 505[M+Na]⁺

[0204] 得られた化合物の絶対立体配置については、得られた化合物を、実施例4-1~4-6については後述する実施例9-6の方法により、実施例4-7~4-10については、下記記載の方法により各々2-(2-フルオロピフェニル-4-イル)プロパン酸へ誘導した後、実施例1-1に記載のキラルカラムを用いたHPLC分析の結果によりS体であると決定した。

[0205] 実施例4-7で得られた化合物(100mg)をメタノール(3mL)に溶解し、10%パラジウム/活性炭(20mg)を加え、水素雰囲気下、室温で反応液を3時間攪拌した。反応液をセライト(登録商標)ろ過し不溶物を除いた後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=90：10から85：15)にて精製し、目的の表題化合物が含まれるフラクションを集め、減圧下溶媒を留去して、2-(2-フルオロピフェニル-4-イル)プロパン酸(66mg)を無色固体として得た。

[0206] 得られた化合物の光学純度を、実施例1-1と同様の方法で、キラルカラ

ムを用いたHPLC分析にて測定した。

光学純度：84% ee (S)

[0207] 実施例4-8で得られた化合物(50mg)をクロロホルム(0.3mL)に溶解し、TFA(0.106mL)を加え、室温で反応液を3時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで2回抽出した。フェーズセパレーターにて有機層を分離し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=88：12から10：90)にて精製し、目的の表題化合物が含まれるフラクションを集め、減圧下溶媒を留去して、2-(2-フルオロビフェニル-4-イル)プロパン酸(29mg)を無色固体として得た。

[0208] 得られた化合物の光学純度を、実施例1-1と同様の方法で、キラルカラムを用いたHPLC分析にて測定した。

光学純度：95% ee (S)

[0209] 実施例4-9で得られた化合物(57mg)をクロロホルム(0.3mL)に溶解し、TFA(0.106mL)を加え、反応液を室温で3時間、60℃にて3時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで二回抽出した。フェーズセパレーターにて有機層を分離し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=88：12から10：90)にて精製し、目的の表題化合物が含まれるフラクションを集め、減圧下溶媒を留去して、2-(2-フルオロビフェニル-4-イル)プロパン酸(34mg)を無色固体として得た。

[0210] 得られた化合物の光学純度を、実施例1-1と同様の方法で、キラルカラムを用いたHPLC分析にて測定した。

光学純度：89% ee (S)

[0211] 実施例4-10で得られた化合物(30mg)をテトラヒドロフランに溶解し、テトラn-ブチルアンモニウムフルオリド・1Mテトラヒドロフラン溶液(0.124mL)を加えて室温で8時間攪拌した。反応液に水と1M塩酸を加えpHを3から4に調整後、クロロホルムで2回抽出した。フェー

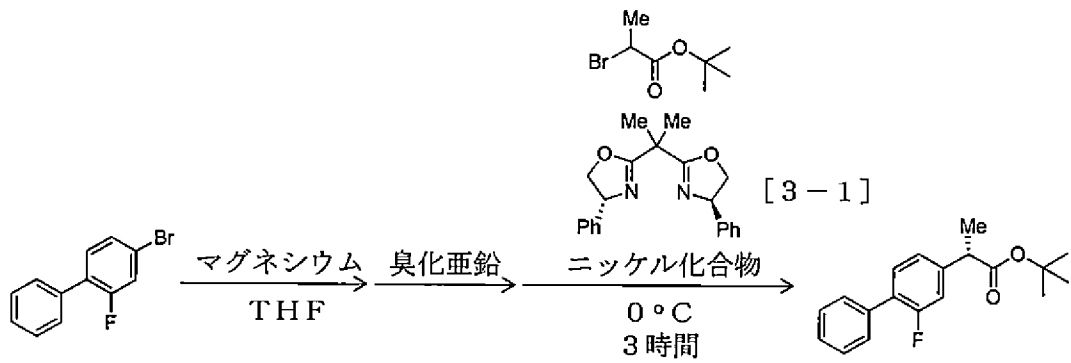
ズセパレーターにて有機層を分離後、減圧下溶媒を留去し、2-(2-フルオロビフェニル-4-イル)プロパン酸(30mg)を無色固体として得た。

[0212] 得られた化合物の光学純度を、実施例1-1と同様の方法で、キラルカラムを用いたHPLC分析にて測定した。

光学純度：91% ee (S)

[0213] 実施例5-1から実施例5-4

[化22]



[0214] 実施例1-1と同様の条件下、有機亜鉛試薬のTHF溶液6.0mL(1.36mmol)、2-ブロモプロピオン酸t-ブチルエステルに対して0.90当量)、及び(R,R)-2,2'-イソプロピリデンビス(4-フェニル-2-オキサゾリン)(表4-1では化合物[3-1]と表記、使用量は、2-ブロモプロピオン酸t-ブチルエステルに対するmol%として、表4-1に表記)を用い、また用いる化合物として塩化ニッケル(II)・DME錯体とその使用量(2-ブロモプロピオン酸t-ブチルエステルに対するmol%で表記)を変更し、反応を実施した。使用した化合物及びその使用量、収率、並びに光学純度について表4-1に示す。

[0215] なお、本実施例において、塩化ニッケル(II)・DME錯体と化合物[3-2]については、実施例1-1と同様に、予めこれらの化合物のTHF溶液を調整し、反応に必要な量を量り取り、使用した。

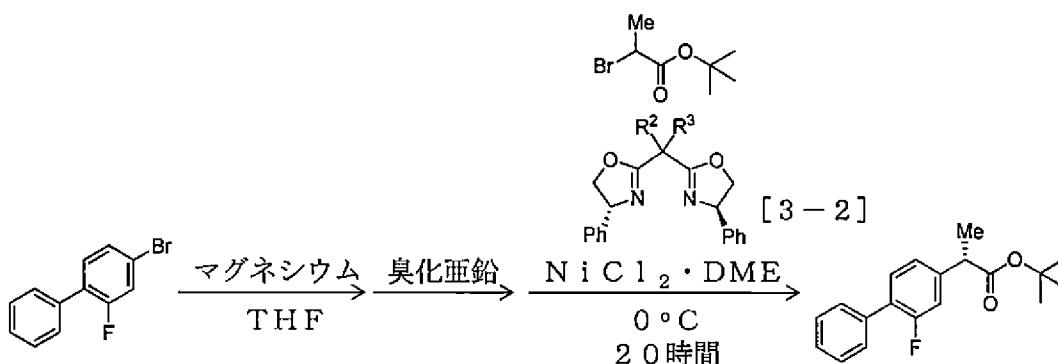
[0216]

[表4-1]

実施例番号	ニッケル化合物	ニッケル化合物量 [mol%]	化合物[3-1] [mol%]	収率[%]	光学純度[%ee] / 絶対配置
5-1	NiCl ₂	0.31	0.38	65	92 / (S)
5-2	NiCl ₂ (PPh ₃) ₂	0.10	0.12	67	94 / (S)
5-3	NiI ₂	0.30	0.38	68	93 / (S)
5-4	Ni(acac) ₂	0.10	0.12	65	93 / (S)

[0217] 実施例6-1及び実施例6-2

[化23]






[0218] 4-ブロモ-2-フルオロビフェニル (999 mg、3.98 mmol)、2-ブロモプロピオン酸 tert-ブチルエステル (640 mg、3.06 mmol)、臭化亜鉛 (2.9 mmol)、塩化ニッケル(II)・DME錯体 (0.0031 mmol、2-ブロモプロピオン酸 tert-ブチルエステルに対して0.1 mol%) を用い、実施例1-1と同様の条件下、使用する化合物として(R, R)-2, 2'-イソプロピリデンビス(4-フェニル-2-オキサゾリン)を変更し、反応を実施した。使用した化合物(表5-1では化合物[3-2])と表記)及びその使用量(2-ブロモプロピオン酸 tert-ブチルエステルに対するmol%で表記)、収率、並びに光学純度について表5-1に示す。

[0219] なお、本実施例において、塩化ニッケル(II)・DME錯体と化合物[3-2]については、実施例1-1と同様に、予めこれらの化合物のTHF溶液を調整し、反応に必要な量を量り取り、使用した。

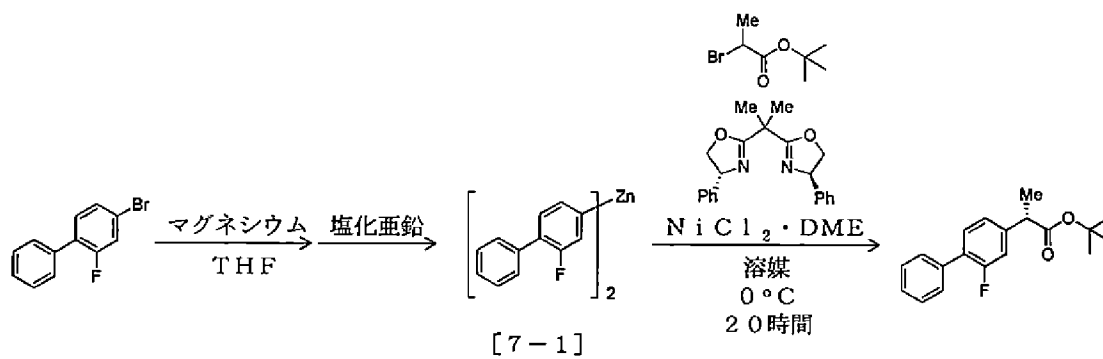
[0220]

[表5-1]

実施例番号	化合物[3-2]の構造: 	化合物[3-2]の当量 [mol%]	収率[%]	光学純度[%ee] / 絶対配置
6-1		0.12	48	91 / (S)
6-2		0.12	64	88 / (S)

[0221] 実施例7-1から実施例7-5

[化24]



[0222] 実施例1-1と同様の条件下、2-ブロモプロピオン酸tert-ブチルエステルの使用量を209mg (1.0mmol)とし、有機亜鉛試薬(化合物[7-1])のTHF溶液1.5ml (0.341mmol、2-ブロモプロピオン酸tert-ブチルエステルに対して0.68当量)、塩化ニッケル(II)・DME錯体(0.0010mmol、2-ブロモプロピオン酸tert-ブチルエステルに対して0.1mol%)、(R,R)-2,2'-イソプロピリデンビス(4-フェニル-2-オキサゾリン)(0.0012mmol、2-ブロモプロピオン酸tert-ブチルエステルに対して0.12mol%)を用い、使用する溶媒を変更し、反応を実施した。使用した溶媒、収率、並びに光学純度について表6-1に示す。

[0223] なお、化合物[7-1]は、前述の通り、調整した有機マグネシウム試薬に対して、0.5当量の塩化亜鉛を用いて調整した。

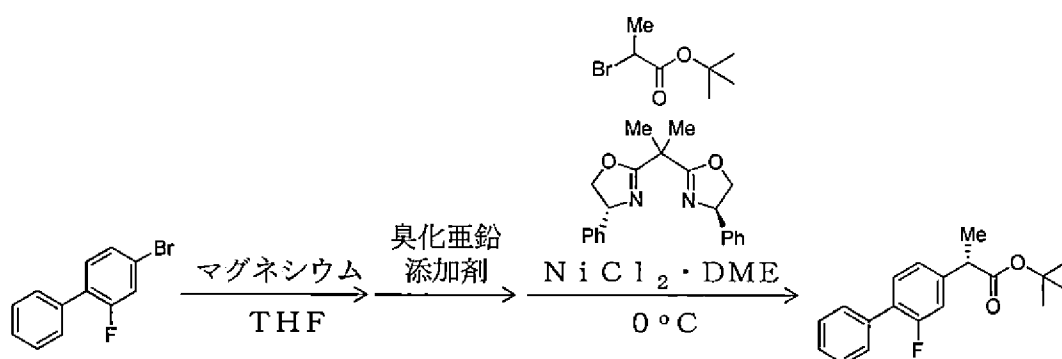
[0224]

[表6-1]

実施例番号	溶媒	収率[%]	光学純度[%ee] / 絶対配置
7-1	THF	62	92 / (S)
7-2	1,4-ジオキサン	55	93 / (S)
7-3	2-MeTHF	58	93 / (S)
7-4	トルエン	61	93 / (S)
7-5	酢酸エチル	60	92 / (S)

[0225] 実施例 8 - 1

[化25]



上記スキーム中「添加剤」は、酢酸エチル、又は臭化リチウムである。

[0226] 実施例 1 - 1 と同様の条件下、有機亜鉛試薬を調製した後に酢酸エチル（4-ブロモ-2-フルオロビフェニルに対して 20 倍量）を加えて THF との混媒にし、2-ブロモプロピオン酸 tert-ブチルエステルとのカップリング反応を 3 時間実施した。また、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製ではなく、エタノール-水（3 : 1）の混合溶媒を用いて再結晶による精製を行った。

[0227] 得られた化合物の収率を以下に記載する。

化学収率：75%

[0228] 得られた化合物の光学純度を以下に記載する。

光学純度：99% ee (S)

[0229] 実施例 8 - 2

実施例 1 - 1 と同様の条件下、有機亜鉛試薬を調製した後に臭化リチウム（2-ブロモプロピオン酸 tert-ブチルエステルに対して 1 当量）を加

えて、2-ブロモプロピオン酸 *tert*-ブチルエステルとのカップリング反応を2時間実施した。

[0230] 得られた化合物の収率を以下に記載する。

化学収率：55%

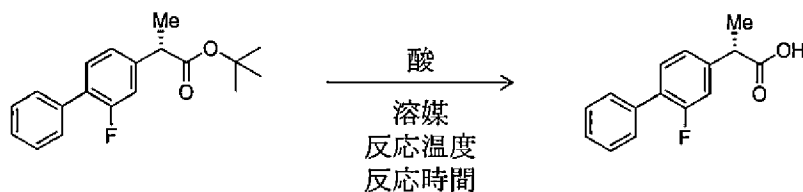
得られた化合物の光学純度を以下に記載する。

光学純度：89% ee (S)

[0231] 実施例9-1

(S)-2-(2-フルオロビフェニル-4-イル)プロパン酸の製造法

[0232] [化26]



[0233] (S)-2-(2-フルオロビフェニル-4-イル)プロパン酸 *tert*-ブチルエステル (37.0 g、123 mmol) にヘプタン(111 mL)、ギ酸 (111 mL) を加え、室温にて20時間攪拌した。トルエン (74 mL)、水 (111 mL) を加え、内温50℃にて1時間攪拌した。有機層を分離した後、水(111 mL、50℃)で洗浄した。有機層にヘプタン (333 mL) を加え、内温70℃に昇温して溶解させた。攪拌放冷し、60℃にて下記により入手した種晶を加え、室温にて1時間、氷冷下1時間攪拌した。析出した固体をろ取し、ヘプタン (148 mL、5℃) にて洗浄した。得られた固体を減圧下乾燥し、表題化合物 (25.5 g) を無色粉末として得た。収率、並びに光学純度について表7-1に示す。

[0234] 得られた化合物の¹H NMR、MSを以下に記載する。

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.52 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.75 (q, J=7.0 Hz, 1 H), 7.08 - 7.16 (m, 2 H), 7.29 - 7.43 (m, 4 H), 7.45 - 7.51 (m, 2 H).

MS (ESI/APCI Dual neg.) m/z: 243[M-H]⁻

[0235] 得られた化合物のキラルカラムを用いたHPLC分析条件を以下に記載する。

カラム名：DAICEL CHIRALPAK AY-H/SFC (4.6 mmφ x 250 mmL)

溶離液：メタノール：二酸化炭素=10：90

流速：3.0 mL/分

カラム温度：40℃

[0236] ここで、実施例9-1で用いた種晶は、以下の方法により入手した。

[0237] (S)-2-(2-フルオロビフェニル-4-イル)プロパン酸tert-ブチルエステル(4.88g、16.2mmol)を用い、実施例9-1と同様の方法で反応、後処理を実施し、得られた有機層を減圧濃縮した。得られた残渣を内温90℃にてトルエン(4.9mL)、ヘプタン(49mL)に溶解させ、攪拌放冷し、室温にて1時間、氷冷下1時間攪拌した。析出した固体をろ取り、ヘプタン(19.5mL、5℃)にて洗浄した。得られた固体を減圧下乾燥し、(S)-2-(2-フルオロビフェニル-4-イル)プロパン酸(3.51g、光学純度99% ee (S))を無色粉末として得た。得られた粉末のうちの1gを内温70℃にてトルエン(2mL)、ヘプタン(12mL)に溶解させ、攪拌放冷し、室温にて1時間、氷冷下1時間攪拌した。析出した固体をろ取り、ヘプタン(4mL、5℃)にて洗浄した。得られた固体を減圧下乾燥し、(S)-2-(2-フルオロビフェニル-4-イル)プロパン酸(950mg)を無色粉末として得、これを種晶とした。

[0238] 実施例9-2から実施例9-9

実施例9-1と同様の条件下、反応温度、反応時間、使用する酸と溶媒を変更し、反応を実施した。使用した化合物、収率、並びに光学純度について表7-1に示す。

[0239]

[表7-1]

実施例番号	酸	溶媒	反応温度 [°C]	時間 [時間]	収率[%]	光学純度[%ee] / 絶対配置
9-1	ギ酸	ヘプタン	rt	20	85	>99 / (S)
9-2	ギ酸	なし	rt	20	90	>99 / (S)
9-3	トリフルオロ酢酸	トルエン	rt	20	91	99 / (S)
9-4	塩酸	1,4-ジオキサン	rt	40	78	99 / (S)
9-5	濃塩酸	酢酸	rt	40	84	99 / (S)
9-6	10%硫酸水溶液	酢酸	80	2	89	99 / (S)
9-7	トシル酸一水和物	トルエン	80	2	93	99 / (S)
9-8	メシル酸	トルエン	rt	1	90	99 / (S)
9-9	88%ギ酸水溶液	トルエン	80	5	92	99 / (S)

[0240] 実施例 10-1

実施例 1-1 (1) と同様の条件下、臭化亜鉛を加えずに、有機亜鉛試薬の代わりにグリニャール試薬を調製した。調製したグリニャール試薬 (47.8 mmol)、2-ブロモプロピオン酸 tert-ブチルエステル (10g、47.8 mmol)、塩化ニッケル (II) · DME 錯体 (0.478 mmol)、2-ブロモプロピオン酸 tert-ブチルエステルに対して 1 mol%、(R, R) - 2, 2'-イソプロピリデンビス(4-フェニル-2-オキサゾリン) (0.574 mmol)、2-ブロモプロピオン酸 tert-ブチルエステルに対して 1.2 mol% を用い、実施例 1-1 (2) と同様の条件下、反応温度 -20°C、反応時間 24 時間にて、カップリング反応を実施した。

[0241] 得られた化合物の収率を以下に記載する。

化学収率：72%

[0242] 得られた化合物の光学純度を以下に記載する。

光学純度：86% ee (S)

[0243] 実施例 10-2

実施例 1-1 (1) と同様の条件下、臭化亜鉛を加えずに、有機亜鉛試薬の代わりにグリニャール試薬を調製した。調製したグリニャール試薬 (12 mmol)、2-ブロモプロピオン酸 tert-ブチルエステル (2.09g、10 mmol)、塩化ニッケル (II) · DME 錯体 (0.1 mmol)、2-ブロモプロピオン酸 tert-ブチルエステルに対して 1 mol%、(

(R, R) - 2, 2' - イソプロピリデンビス(4 - フェニル - 2 - オキサゾリン) (0.12 mmol、2 - ブロモプロピオン酸 tert - ブチルエステルに対して1.2 mol%) を用い、実施例 1 - 1 (2) と同様の条件下、反応温度 - 20°C、反応時間 24 時間にて、カップリング反応を実施した。

[0244] 得られた化合物の収率を以下に記載する。

化学収率：89%

[0245] 得られた化合物の光学純度を以下に記載する。

光学純度：87% ee (S)

[0246] 実施例 10 - 3

実施例 1 - 1 (1) と同様の条件下、臭化亜鉛を加えずに、有機亜鉛試薬の代わりにグリニャール試薬を調製した。調製したグリニャール試薬 (10 mmol)、2 - ブロモプロピオン酸 tert - ブチルエステル (2.09 g、10 mmol)、塩化ニッケル (II) · DME 錯体 (0.05 mmol、2 - ブロモプロピオン酸 tert - ブチルエステルに対して0.5 mol%)、(R, R) - 2, 2' - イソプロピリデンビス(4 - フェニル - 2 - オキサゾリン) (0.06 mmol、2 - ブロモプロピオン酸 tert - ブチルエステルに対して0.6 mol%) を用い、実施例 1 - 1 (2) と同様の条件下、反応温度 - 10°C、反応時間 3 時間にて、カップリング反応を実施した。

[0247] 得られた化合物の収率を以下に記載する。

化学収率：72%

[0248] 得られた化合物の光学純度を以下に記載する。

光学純度：87% ee (S)

[0249] 実施例 10 - 4

実施例 1 - 1 (1) と同様の条件下、臭化亜鉛を加えずに、有機亜鉛試薬の代わりにグリニャール試薬を調製した。調製したグリニャール試薬 (10 mmol)、2 - ブロモプロピオン酸 tert - ブチルエステル (2.09 g、10 mmol)、塩化ニッケル (II) · DME 錯体 (0.1 mmol、

2-ブロモプロピオン酸 *tert*-ブチルエステルに対して1 mol%)、(R, R)-2, 2'-イソプロピリデンビス(4-フェニル-2-オキサゾリン)(0.12 mmol、2-ブロモプロピオン酸 *tert*-ブチルエステルに対して1.2 mol%)を用い、実施例1-1(2)と同様の条件下、反応温度-10°C、反応時間3時間にて、カップリング反応を実施した。

[0250] 得られた化合物の収率を以下に記載する。

化学収率：73%

[0251] 得られた化合物の光学純度を以下に記載する。

光学純度：89% ee (S)

[0252] 実施例10-5

実施例1-1(1)と同様の条件下、臭化亜鉛を加えずに、有機亜鉛試薬の代わりにグリニャール試薬を調製した。調製したグリニャール試薬(10 mmol)、2-ブロモプロピオン酸 *tert*-ブチルエステル(2.09 g、10 mmol)、塩化ニッケル(II)・DME錯体(0.1 mmol、2-ブロモプロピオン酸 *tert*-ブチルエステルに対して1 mol%)、(R, R)-2, 2'-イソプロピリデンビス(4-フェニル-2-オキサゾリン)(0.12 mmol、2-ブロモプロピオン酸 *tert*-ブチルエステルに対して1.2 mol%)を用い、実施例1-1(2)と同様の条件下、反応時間3時間にて、カップリング反応を実施した。

[0253] 得られた化合物の収率を以下に記載する。

化学収率：72%

[0254] 得られた化合物の光学純度を以下に記載する。

光学純度：86% ee (S)

[0255] 実施例10-6

実施例1-1(1)と同様の条件下、臭化亜鉛を加えずに、有機亜鉛試薬の代わりにグリニャール試薬を調製した。調製したグリニャール試薬(10 mmol)、塩化ニッケル(II)・DME錯体(0.1 mmol、2-クロロプロピオン酸 *tert*-ブチルエステルに対して1 mol%)、(R, R)

−2, 2′-イソプロピリデンビス(4-フェニル-2-オキサゾリン) (0.12 mmol、2-クロロプロピオン酸 tert-ブチルエステルに対して1.2 mol%) を用い、実施例1-1 (2) と同様の条件下、2-ブロモプロピオン酸 tert-ブチルエステルの代わりに2-クロロプロピオン酸 tert-ブチルエステル (1.65 g、10 mmol) を用い、反応時間24時間にてカップリング反応を実施した。

化学収率：60%

[0256] 得られた化合物の光学純度を以下に記載する。

光学純度：94% ee (S)

[0257] 実施例10-7

実施例1-1 (1) と同様の条件下、臭化亜鉛を加えずに、有機亜鉛試薬の代わりにグリニャール試薬を調製した。調製したグリニャール試薬 (10 mmol)、塩化ニッケル (II) · DME 錯体 (0.1 mmol、2-クロロプロピオン酸 tert-ブチルエステルに対して1 mol%)、(R, R)−2, 2′-イソプロピリデンビス(4-フェニル-2-オキサゾリン) (0.12 mmol、2-クロロプロピオン酸 tert-ブチルエステルに対して1.2 mol%) を用い、実施例1-1 (2) と同様の条件下、2-ブロモプロピオン酸 tert-ブチルエステルの代わりに2-クロロプロピオン酸エチルエステル (1.37 g、10 mmol) を用い、反応時間24時間にてカップリング反応を実施した。

[0258] 得られた化合物の収率を以下に記載する。

化学収率：79%

[0259] 得られた化合物の光学純度を以下に記載する。

光学純度：85% ee (S)

[0260] 実施例10-8

実施例1-1 (1) と同様の条件下、臭化亜鉛を加えずに、有機亜鉛試薬の代わりにグリニャール試薬を調製した。調製したグリニャール試薬 (2.0 mmol)、2-ブロモプロピオン酸 tert-ブチルエステル (0.4

2 g、2.0 mmol)、塩化ニッケル(II)・DME錯体(0.1 mmol、2-ブロモプロピオン酸tert-ブチルエステルに対して5 mol%)を用い、実施例1-1(2)と同様の条件下、(R,R)-2,2'-イソプロピリデンビス(4-フェニル-2-オキサゾリン)の代わりに(R,R)-2,2'-(ペンタン-3,3-ジイル)ビス(4-フェニル-2-オキサゾリン)(0.12 mmol、2-ブロモプロピオン酸tert-ブチルエステルに対して6 mol%)を用い、反応温度-20℃、反応時間3時間にて、2-ブロモプロピオン酸tert-ブチルエステルとのカップリング反応を実施した。

[0261] 得られた化合物の収率を以下に記載する。

化学収率：53%

[0262] 得られた化合物の光学純度を以下に記載する。

光学純度：90% ee (S)

産業上の利用可能性

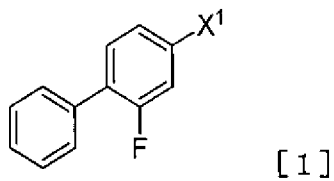
[0263] 本発明により、医薬品として有用な、光学活性な2-(2-フルオロピフェニル-4-イル)プロパン酸を高い光学純度で製造することができる。

請求の範囲

[請求項1] 光学活性な2-(2-フルオロビフェニル-4-イル)プロパン酸
又はその製薬学的に許容される塩の製造法において、下記(a)~(c)
工程を含むことを特徴とする製造法：

(a)式[1]で表される化合物をマグネシウムと反応させることを含
む有機金属試薬を調製する工程、

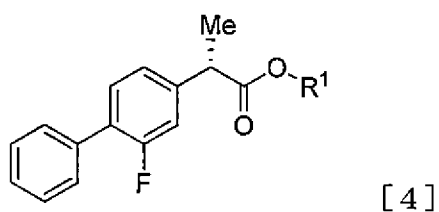
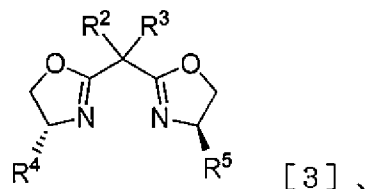
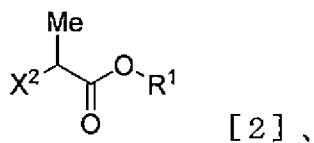
[化1]



[1]

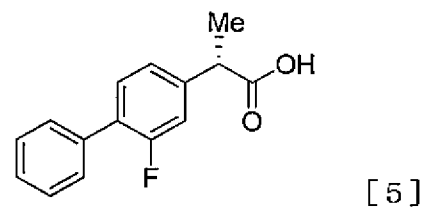
(b)触媒量のニッケル化合物、及び触媒量の式[3]で表される光学
活性な化合物の存在下、式[2]で表される化合物を工程(a)におい
て調製した有機金属試薬と反応させ、式[4]で表される化合物を得
る工程、及び

[化2]



(c)得られた式 [4] で表される化合物を式 [5] で表される化合物
又はその製薬学的に許容される塩に変換する工程

[化3]



なお、上記(a)~(c)工程中上記式 [1] から [5] において、

X¹はハロゲン原子を表し、

X²はハロゲン原子を表し、

R¹はtert-ブチルジフェニルシリル、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケ
ニル、C₃₋₈シクロアルキル、フェニル、又は置換基群A 1 から選ばれ
る1から2個の基で置換されてもよいベンジルを表し、

R²及びR³は独立してC₁₋₆アルキルを表し、

またはR²、R³、及び該置換基に隣接する炭素原子は一緒になってC₃₋₆-シクロアルカンを形成してもよく、

R⁴及びR⁵は独立してC₁₋₆アルキル、ベンジル、フェネチル、又は置換基群A 2から選ばれる1から2個の基で置換されてもよいフェニルを表し、

ここで、置換基群A 1は、C₁₋₆アルキル及びフェニルからなる群を表し、

置換基群A 2は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルコキシ、及びフェニルからなる群を表す。

[請求項2] 工程(a)において、式[1]で表される化合物をマグネシウムと反応させた後、さらに塩化亜鉛又は臭化亜鉛を反応させて、有機金属試薬を調製する、請求項1に記載の製造法。

[請求項3] 工程(b)における式[2]で表される化合物について、R¹がC₁₋₆アルキルである請求項1又は2に記載の製造法。

[請求項4] 工程(b)における式[2]で表される化合物について、R¹がtert-ブチルである、請求項3に記載の製造法。

[請求項5] 工程(b)において、式[2]で表される化合物に対して、使用するニッケル化合物の触媒量が0.03から1.00mol%であり、使用する式[3]で表される光学活性な化合物の触媒量が0.036から1.20mol%である請求項2~4のいずれか1項に記載の製造法。

[請求項6] 工程(b)において、式[2]で表される化合物に対して、使用するニッケル化合物の触媒量が0.50から1.00mol%であり、使用する式[3]で表される光学活性な化合物の触媒量が0.60から1.20mol%である請求項1、3又は4に記載の製造法。

[請求項7] 工程(b)において、反応温度が0から25℃である請求項2~5のいずれか1項に記載の製造法。

[請求項8] 工程(b)において、反応温度が -20 から 0°C である請求項1、3、4又は6に記載の製造法。

[請求項9] 工程(c)において、式[4]で表される化合物を式[5]で表される化合物に変換する工程が酸性条件下における変換である請求項1～8のいずれか1項に記載の製造法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2016/078939

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07C51/09(2006.01)i, C07C57/58(2006.01)i, C07B53/00(2006.01)n, C07B61/00(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)
C07C51/09, C07C57/58, C07B53/00, C07B61/00

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	1996-2016
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2016	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2016

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 60-112735 A (Syntex Pharmaceuticals International Ltd.), 19 June 1985 (19.06.1985), claims; page 12, upper right column to lower right column; page 15, lower right column to page 16, upper right column; example 1 (Family: none)	1-9
Y	JP 2004-339085 A (Asahi Kasei Pharma Corp.), 02 December 2004 (02.12.2004), claims 6, 7, 18 (Family: none)	1-9

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 17 October 2016 (17.10.16)	Date of mailing of the international search report 25 October 2016 (25.10.16)
---	--

Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Authorized officer Telephone No.
--	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/078939

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	LOU, Sha et al., Nickel/Bis(oxazoline)-Catalyzed Asymmetric Kumada Reactions of Alkyl Electrophiles: Cross-Couplings of Racemic α -Bromoketones, J. Am. Chem. Soc., 2010.01.05, 132(4), 1264-1266	1-9
Y A	JP 2014-065693 A (Daikin Industries, Ltd.), 17 April 2014 (17.04.2014), paragraph [0051] & EP 2712858 A1 paragraph [0037] & CN 103694154 A & KR 10-2014-0041353 A	2 1,3-9
A	MAO, Jianyou et al., Cobalt-Bisoxazoline-Catalyzed Asymmetric Kumada Cross-Coupling of Racemic α -Bromo Esters with Aryl Grignard Reagents, J. Am. Chem. Soc., 2014.12.05, 136(50), 17662-17668	1-9
A	JP 2005-255577 A (Asahi Kasei Pharma Corp., Asahi Kasei Chemicals Corp.), 22 September 2005 (22.09.2005), claim 1; examples (Family: none)	1-9
A	JP 61-210049 A (Daicel Chemical Industries, Ltd.), 18 September 1986 (18.09.1986), claims (Family: none)	1-9
A	JP 60-011439 A (Daikin Industries, Ltd.), 21 January 1985 (21.01.1985), claims (Family: none)	1-9
A	JP 51-127042 A (The Boots Co., Ltd.), 05 November 1976 (05.11.1976), claims & US 4188491 A claims 1 to 6 & JP 56-95147 A & US 4304931 A & GB 1514812 A	1-9
A	JP 2014-193833 A (Yamaguchi University, Tosoh Organic Chemical Co., Ltd.), 09 October 2014 (09.10.2014), claim 1; paragraph [0021] (Family: none)	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/078939

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2013/073596 A1 (Sumitomo Chemical Co., Ltd.), 23 May 2013 (23.05.2013), claim 1 & EP 2781522 A1 claim 1	1-9
A	JP 07-506808 A (Kunichem, Inc.), 27 July 1995 (27.07.1995), claim 1 & US 5300774 A1 claim 1 & WO 1992/019367 A1	1-9

<p>A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） Int.Cl. C07C51/09(2006.01)i, C07C57/58(2006.01)i, C07B53/00(2006.01)n, C07B61/00(2006.01)n</p>															
<p>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（IPC）） Int.Cl. C07C51/09, C07C57/58, C07B53/00, C07B61/00</p>															
<p>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</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2016年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2016年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2016年</td> </tr> </table>				日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2016年	日本国実用新案登録公報	1996-2016年	日本国登録実用新案公報	1994-2016年				
日本国実用新案公報	1922-1996年														
日本国公開実用新案公報	1971-2016年														
日本国実用新案登録公報	1996-2016年														
日本国登録実用新案公報	1994-2016年														
<p>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） CPlus/REGISTRY (STN)</p>															
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>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</th> <th colspan="2">関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>JP 60-112735 A（シンテツクス・ファーマシユータイカルズ・インターナショナル・リミテッド） 1985.06.19, 特許請求の範囲, 第12頁右上欄-右下欄, 第15頁右下欄-第16頁右上欄, 実施例1（ファミリーなし）</td> <td colspan="2">1-9</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>JP 2004-339085 A（旭化成ファーマ株式会社） 2004.12.02, 請求項6, 7, 18（ファミリーなし）</td> <td colspan="2">1-9</td> </tr> </tbody> </table>				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		Y	JP 60-112735 A（シンテツクス・ファーマシユータイカルズ・インターナショナル・リミテッド） 1985.06.19, 特許請求の範囲, 第12頁右上欄-右下欄, 第15頁右下欄-第16頁右上欄, 実施例1（ファミリーなし）	1-9		Y	JP 2004-339085 A（旭化成ファーマ株式会社） 2004.12.02, 請求項6, 7, 18（ファミリーなし）	1-9	
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													
Y	JP 60-112735 A（シンテツクス・ファーマシユータイカルズ・インターナショナル・リミテッド） 1985.06.19, 特許請求の範囲, 第12頁右上欄-右下欄, 第15頁右下欄-第16頁右上欄, 実施例1（ファミリーなし）	1-9													
Y	JP 2004-339085 A（旭化成ファーマ株式会社） 2004.12.02, 請求項6, 7, 18（ファミリーなし）	1-9													
<p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。</p>		<p><input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>													
<p>* 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</p>		<p>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</p>													
<p>国際調査を完了した日 17.10.2016</p>		<p>国際調査報告の発送日 25.10.2016</p>													
<p>国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ISA/J P） 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>		<p>特許庁審査官（権限のある職員） 鈴木 雅雄 電話番号 03-3581-1101 内線 3443</p>													

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
Y	LOU, Sha et al., Nickel/Bis(oxazoline)-Catalyzed Asymmetric Kumada Reactions of Alkyl Electrophiles: Cross-Couplings of Racemic α -Bromoketones, J. Am. Chem. Soc., 2010.01.05, 132(4), 1264-1266	1-9
Y	JP 2014-065693 A (ダイキン工業株式会社) 2014.04.17, 段落 0051	2
A	& EP 2712858 A1, 段落 0037 & CN 103694154 A & KR 10-2014-0041353 A	1, 3-9
A	MAO, Jianyou et al., Cobalt-Bisoxazoline-Catalyzed Asymmetric Kumada Cross-Coupling of Racemic α -Bromo Esters with Aryl Grignard Reagents, J. Am. Chem. Soc., 2014.12.05, 136(50), 17662-17668	1-9
A	JP 2005-255577 A (旭化成ファーマ株式会社, 旭化成ケミカルズ株式会社) 2005.09.22, 請求項 1, 実施例 (ファミリーなし)	1-9
A	JP 61-210049 A (ダイセル化学工業株式会社) 1986.09.18, 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-9
A	JP 60-011439 A (ダイキン工業株式会社) 1985.01.21, 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-9
A	JP 51-127042 A (ザ、ブーツ、コンパニー、リミテッド) 1976.11.05, 特許請求の範囲 & US 4188491 A, 請求項 1-6 & JP 56-95147 A & US 4304931 A & GB 1514812 A	1-9
A	JP 2014-193833 A (国立大学法人山口大学, 東ソー有機化学株式会社) 2014.10.09, 請求項 1, 段落 0021 (ファミリーなし)	1-9
A	WO 2013/073596 A1 (住友化学株式会社) 2013.05.23, 請求項 1 & EP 2781522 A1, 請求項 1	1-9
A	JP 07-506808 A (クニケム, インコーポレイテッド) 1995.07.27, 請求項 1 & US 5300774 A1, 請求項 1 & WO 1992/019367 A1	1-9