

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6050363号
(P6050363)

(45) 発行日 平成28年12月21日 (2016.12.21)

(24) 登録日 平成28年12月2日 (2016.12.2)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 233/11	(2006.01)	C O 7 C 233/11	C S P
C O 7 C 233/15	(2006.01)	C O 7 C 233/15	
C O 7 C 233/29	(2006.01)	C O 7 C 233/29	
C O 7 C 231/12	(2006.01)	C O 7 C 231/12	

請求項の数 10 (全 25 頁)

(21) 出願番号	特願2014-529146 (P2014-529146)
(86) (22) 出願日	平成24年9月12日 (2012.9.12)
(65) 公表番号	特表2014-526458 (P2014-526458A)
(43) 公表日	平成26年10月6日 (2014.10.6)
(86) 国際出願番号	PCT/IN2012/000608
(87) 国際公開番号	W02013/038427
(87) 国際公開日	平成25年3月21日 (2013.3.21)
審査請求日	平成27年7月6日 (2015.7.6)
(31) 優先権主張番号	2634/DEL/2011
(32) 優先日	平成23年9月12日 (2011.9.12)
(33) 優先権主張国	インド (IN)

(73) 特許権者	513072374 カウンスル オブ サイエントフィク アンド インダストリアル リサーチ インド国, 110001 ニューデリー, ラフィ マーグ 2, アヌサンダン パワ ン
(74) 代理人	100099759 弁理士 青木 篤
(74) 代理人	100077517 弁理士 石田 敬
(74) 代理人	100087413 弁理士 古賀 哲次
(74) 代理人	100102990 弁理士 小林 良博

最終頁に続く

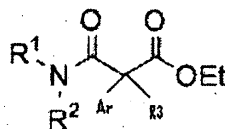
(54) 【発明の名称】 アリール化β-ジカルボニル化合物とその製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I I

【化 1】



式II

{ 式中、 $R^1 = p\text{-ClPh}$ 、 $R^2 = H$ 、 $R^3 = Ph$ 、 $Ar = Ph$ ；または $R^1 = Ph$ 、 $R^2 = H$ 、 $R^3 = Ph$ 、 $Ar = Ph$ ；または $R^1 = p\text{-MeOPh}$ 、 $R^2 = H$ 、 $R^3 = Ph$ 、 $Ar = Ph$ ；または $R^1 = 3, 4, 5\text{-(MeO)}_3Ph$ 、 $R^2 = H$ 、 $R^3 = Ph$ 、 $Ar = Ph$ ；または $R^1 = p\text{-MePh}$ 、 $R^2 = H$ 、 $R^3 = Ph$ 、 $Ar = Ph$ ；または $R^1 = p\text{-NO}_2Ph$ 、 $R^2 = H$ 、 $R^3 = Ph$ 、 $Ar = Ph$ ；または $R^1 = PhCH_2$ 、 $R^2 = H$ 、 $R^3 = Ph$ 、 $Ar = Ph$ ；または $R^1 = R^2 = Ph$ 、 $R^3 = Ph$ 、 $Ar = Ph$ ；または $R^1 = p\text{-ClPh}$ 、 $R^2 = H$ 、 $R^3 = 3, 4\text{-ジフルオロ-Ph}$ 、 $Ar = Ph$ である。(ここで Ph はフェニルである。) } の化合物。

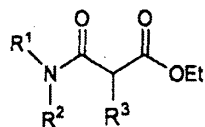
【請求項 2】

該化合物が、CNS抑制薬への前駆体として有用である、請求項1に記載の式Iの化合物。

【請求項 3】

(a) 0.5 ~ 5 モル濃度の溶媒、およびフルオライド源の存在下で 1 : 1 ~ 1 : 8 の範囲の比で式I

【化 2】



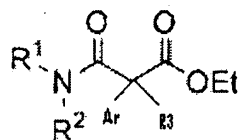
式 I

10

の化合物とベンザイン前駆体とを反応させて、反応混合物を得る工程と、

(b) ステップ(a)で得られた反応混合物を減圧下で濃縮し、次に精製して、40 ~ 97 % の範囲の収率で式II

【化 3】



式II

20

{ 式中、R¹ および R² は、独立して、水素、(C₁ ~ C₁₄) アルキル等の置換または非置換アルキル；フェニル、ハロフェニル、アルコキシフェニル、アルキルフェニル、ニトロフェニル等の置換または非置換アリール；ベンジル、複素環化合物からなる群から選択され、そして

R³ = Ar または H であり、Ar は、フェニル；ハロ置換フェニル（ここで、ハロ基は、フルオロ、クロロまたはブロモから選択される。）；アルキル置換フェニル（ここで、アルキルは、メチル、エチル、プロピルまたはブチルから選択される。）から選択される。} の化合物を得る工程と、

の各ステップを含む 20 ~ 30 の範囲の温度における式Iの - ジカルボニル化合物の C - アリール化のための 1 ポット方法。

【請求項 4】

該ベンザイン前駆体が、2 - (トリメチルシリル) フェニルトリフルオロメタンスルホネート；3,4 - ジフルオリン - 2 - (トリメチルシリル) フェニルトリフルオロメタンスルホネート；および 2,5 - ジメチル - 2 - (トリメチルシリル) フェニルトリフルオロメタンスルホネートから成る群から選択される、請求項3に記載の方法。

【請求項 5】

使用されるフルオライド源が、フッ化セシウム、フッ化カリウム、テトラブチルフッ化アンモニウム、好ましくはフッ化セシウムからなる群から選択されるベンザイン前駆体に対して 2 ~ 4 当量の範囲である、請求項3に記載の方法。

【請求項 6】

式Iの - ジカルボニル化合物の C - アリール化が、任意選択的に添加物の存在下で行われる、請求項3に記載の方法。

30

40

50

【請求項 7】

該添加物が、クラウンエーテル、有機塩基または無機塩基から選択される、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

有機塩基が、トリエチルアミン、アミノ酸、アニリンからなる群から選択される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

無機塩基が、アルカリ炭酸塩、アルカリ水酸化物、アルカリ重炭酸塩、水素化物、アルカリ金属のアルコキシド、特に NaHCO_3 、 KHCO_3 、 $(\text{Ca}(\text{HCO}_3)_2)$ から選択されるアルカリ重炭酸塩からなる群から選択される、請求項 7 に記載の方法。

10

【請求項 10】

溶媒が、アセトン、酢酸エチル、石油エーテル、ジエチルエーテル、ジオキサン、THF またはそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 3 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、アリール化 - ジカルボニル化合物と、 - ジカルボニル化合物のアリール化のための 1 ポット方法に関する。特に本発明は、室温 ($20 \sim 30$) で式 I のマロンアミドエステルを C - アリール化して式 II のアリール化化合物を良好な収率で得るための、遷移金属を含まない化学選択的 1 ポット方法であって、アリール化化合物が、モノアリール化化合物およびジアリール化化合物またはこれらの混合物から選択される、方法を開示する。

20

【背景技術】

【0002】

活性メチレンカルボニル化合物の - アリール化は、重要なクラスの生物活性のある天然 / 合成生成物への容易なアクセスを提供する広く使用される方法となっている。この転化は通常、遷移金属触媒反応を種々のリガンドおよび添加物と組合せて、またはまれに有機触媒を使用して行われる。ベンザイン化学の創始者である John D. Roberts 教授による 1953 年の科学界への「ベンザイン」種の導入は、化学者たちが探索すべき新しい道を開いた。特に、アラインの *in situ* 生成のためのフッ化物誘導性のより穏やかな反応条件は、有機合成化学者の注目を集めた。その顕著な求電子性によるアラインの高い反応性は効率的に利用されており、複雑な生物活性のある天然の生成物を含む様々な有用化合物が得られることとなった。

30

【0003】

最も頻繁に観察されよく研究されている反応は、元素 - 元素 結合と 結合へのアラインの挿入であるが、C - アリール化生成物を直接提供するための C - H 結合へのアラインの挿入の例はまれであり、アニリン、アルデヒド、および - エナミノエステル / ケトンのような物質について、今日までほとんど知られていない。文献検索は、 - 非置換 - ジカルボニル化合物の場合に、C - C 結合へのベンザインの挿入が唯一の生成物として観察されることを明らかにした。基質 - メチル - ケトエステルの 1 つのみへの生成物としての C - アリール化も認められた。

40

【0004】

さらに、反応性中間体であるベンザインを使用してベンゼン環をアミド結合に挿入する場合、O - トリフラート (flat o) フェニルシランベンザイン前駆体で処理すると芳香族アミドは順調な挿入を受けて、多用途なアミノベンゾフェノン生成物を良好な収率で生産することが、Org. Lett., 2010, 12(1), pp 168 ~ 171 by Didier G. Pintori et al. および Yeeman K. Ramtohol et al. in Org. Lett., 2007, 9(6), pp 1029 ~ 1032 に報告されている。

【0005】

50

ジヨード化プロセスがI - I 結合へのアラインの通常の挿入を含む、置換および多環式o - ジヨードアレーンの効率的合成のためのプロトコールが、Diego Rodriguez - Lojo et al in Org. Lett, 2012, 14(6), pp 1363 ~ 1365に示されている。さらに、パラジウム - 触媒の存在下でアラインへのイミダゾールの添加を介するn - アルキル - n' - アリールイミダゾリウム塩の簡単な合成が、Hiroto YoshidaによりOrg. Lett, 2002, 4(16), pp 2767 ~ 2769に開示されている。

【0006】

Zhijian Liu et al. が、アラインへのアミドの分子内C - N 結合の付加およびスルフィンアミドのS - N 結合の付加により、室温で1ステップで1つのC - C結合および1つのヘテロ原子 - 炭素結合を形成するための、効率的で温和な遷移金属を含まない方法を開示している雑誌J. Am. Chem. Soc, 2005, 127(38), pp 13112 ~ 13113を参照されたい。

【0007】

ケトンのC - H結合官能基化とパラジウムに触媒されるアルファ - アリール化によるC - C結合形成を用いるモノカルボニルに関連する分子の、金属に触媒されるアルファ - アリール化が、それぞれAngew. Chem. Int. Ed. Engl. 2010; 49(4): 676 ~ 707とAcc. Chem. Res. 2003 Apr; 36(4): 234 ~ 45に開示されており、一方、カルボニル化合物の金属を含まないスルホキシド介在アリール化が、Xueliang Huang et al. によりJ. Am. Chem. Soc, 2011, 133(22), pp 8510 - 8513に報告されている。

アミノ酸メチルエステルから種々の2 - フェニルインドリン - 3 - オンへの効率的な経路は、Chem. Commun., 2011(47), 5822 ~ 5824から公知である。

【0008】

より温和な反応条件下で立体中心を構築するための、 - 非置換 - ジカルボニル化合物のモノ/ジアリール化と - 置換 - ジカルボニル化合物のアリール化は、文献に報告されていないことが観察されている。

【0009】

従って、キラル中心を有する化合物に到達するための方法としての - アリール化は、知られていない。また、キラル中心を有する化合物を合成するための好適な経路として、室温で行われる - アリール化を使用する当該分野で使用できる簡便な方法はない。そのような転化を行うためには、一般に、高温と、高価なパラジウム触媒、酸に感受性の腐食性溶媒（例えば、TBATとTFAA）、非常に強い塩基（例えば、ナトリウムtert - ブトキシド）、および長い反応時間が必要である。長い反応時間と高温とは、最終化合物のより低い光学的純度（低いエナンチオマー的過剰）を与える。より温和な条件下で反応を行う場合は、当該分野知られた方法は、活性化されたアリール化合物を必要とする。

さらに、アライン中間体を使用して室温での - ジカルボニル化合物の遷移金属を含まない直接 - アリール化は、文献に報告されていない。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

当該分野におけるこれらの欠点を克服するために、本発明者らは、ベンザイン中間体を使用する - アリール化の室温1ポット方法を提案する。すなわち本発明者らは、出発物質として - ジカルボニルエステル - アミドを使用してこの困難を克服することに成功し、得られたアリール化合物は、フェノバルピタールなどのCNS抑制バルピツール酸塩の合成に有用となり得る。

【課題を解決するための手段】

【0011】

10

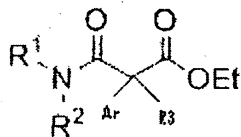
20

30

40

50

従って本発明は、一般式 I I
【化 1】



一般式II

10

{式中、 R^1 および R^2 は、独立して、水素、(C1 ~ C14) アルキル等の置換または非置換アルキル；フェニル、ハロフェニル、アルコキシフェニル、アルキルフェニル、ニトロフェニル等の置換または非置換アリール；ベンジル、複素環化合物からなる群から選択され、そして

R^3 = H、アルキル、ベンジルまたは Ar であり、Ar は、フェニル；ハロ置換フェニル（ここで、ハロ基は、フルオロ、クロロまたはブロモから選択される。）；アルキル置換フェニル（ここで、アルキルは、メチル、エチル、プロピルまたはブチルである。）から選択される。}の化合物を提供する。

本発明のある態様において、一般式 I I の化合物は、CNS 抑制薬への前駆体として有用である。

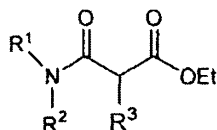
20

【0012】

ある態様において、本発明は、

(a) 0.5 ~ 5 モル濃度の溶媒、およびフルオライド源の存在下で 1 : 1 ~ 1 : 8 の範囲の比で式 I

【化 2】



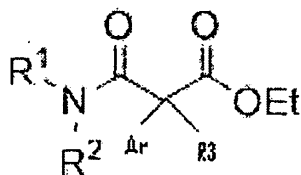
式 I

30

の化合物とベンザイン前駆体とを反応させて、反応混合物を得る工程と、

(b) ステップ (a) で得られた反応混合物を真空中で濃縮し、次に精製して、40 ~ 97 % の範囲の収率で式 I I

【化 3】



一般式II

40

{式中、 R^1 および R^2 は、独立して、水素、(C1 ~ C14) アルキル等の置換または非置換アルキル；フェニル、ハロフェニル、アルコキシフェニル、アルキルフェニル、

50

ニトロフェニル等の置換または非置換アリール；ベンジル、複素環化合物からなる群から選択され、そして

$R^3 = Ar$ または H であり、 Ar は、フェニル；ハロ置換フェニル（ここで、ハロ基は、フルオロ、クロロまたはブロモから選択される。）；アルキル置換フェニル（ここで、アルキルは、メチル、エチル、プロピルまたはブチルから選択される。）から選択される。 $\}$ の化合物を得る工程と、

の各ステップを含む 20 ~ 30 の範囲の温度における式 I の - ジカルボニル化合物の C - アリール化のための 1 ポット方法を提供する。

【0013】

本発明のさらに別の態様において、ベンザイン前駆体は、2 - (トリメチルシリル)フェニルトリフルオロメタンスルホネート；3, 4 - ジフルオリン - 2 - (トリメチルシリル)フェニルトリフルオロメタンスルホネート；および 2, 5 - ジメチル - 2 - (トリメチルシリル)フェニルトリフルオロメタンスルホネートからなる群から選択される。

10

【0014】

さらに本発明の別の態様において、使用されるフッ化物源は、フッ化セシウム、フッ化カリウム、テトラブチルフッ化アンモニウム、好ましくはフッ化セシウムからなる群から選択される。

本発明のさらに別の態様において、使用されるフッ化物源は、ベンザイン前駆体に対して 2 ~ 4 当量の範囲である。

本発明のさらに別の態様において、式 I の - ジカルボニル化合物の C - アリール化は、任意選択的に添加物の存在下で行われる。

20

本発明のさらに別の態様において、使用される添加物は、クラウンエーテル、有機塩基または無機塩基から選択される。

【0015】

本発明のさらに別の態様において、使用される有機塩基は、トリエチルアミン、アミノ酸類、アニリンからなる群から選択される。

本発明のさらに別の態様において、使用される無機塩基は、アルカリ炭酸塩、アルカリ水酸化物、アルカリ重炭酸塩、水素化物、アルカリ金属のアルコキシド、特に $NaHCO_3$ 、 $KHCO_3$ 、 $(Ca(HCO_3)_2)$ から選択されるアルカリ重炭酸塩からなる群から選択される。

30

【0016】

本発明のさらに別の態様において、使用される溶媒は、アセトン、酢酸エチル、石油エーテル、ジエチルエーテル、ジオキサン、THF またはそれらの組み合わせからなる群から選択される。

本発明のさらに別の態様において、式 I の - ジカルボニル化合物は、置換または非置換マロンアミドエステルである。

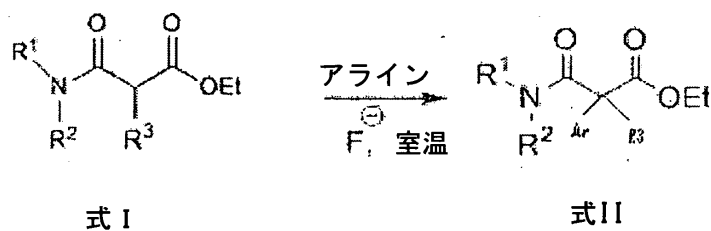
【発明を実施するための形態】

【0017】

本発明は、式 II の化合物ならびに、 CSF および無水極性有機溶媒の存在下で、任意選択的に、添加物の存在下で、所望の式 II のアリール化ジカルボニル化合物を、良好な収率で得るための式 I の - ジカルボニルエステル - アミド化合物の C - アリール化のための 1 ポット室温法を提供する（アリール化ジカルボニル化合物は、モノアリール化合物およびジアリール化合物またはこれらの混合物から得られる）（スキーム 1 を参照）。

40

【化 4】



スキーム 1

10

【0018】

ここで、 R^1 および R^2 は、独立して、水素、(C1～C14)アルキル等の置換または非置換アルキル；フェニル、ハロフェニル、アルコキシフェニル、アルキルフェニル、ニトロフェニル等の置換または非置換アリール；ベンジル、複素環化合物からなる群から選択され、そして

$R^3 = H$ 、アルキル、ベンジルまたは Ar であり、 Ar は、フェニル；ハロ置換フェニル（ここで、ハロ基は、フルオロ、クロロまたはブロモから選択される。）；アルキル置換フェニル（ここで、アルキルは、メチル、エチル、プロピルまたはブチルである。）から選択される。

20

【0019】

ある形態において、本発明は、 CsF および無水極性有機溶媒の存在下で、任意選択的に添加物の存在下で、所望の式 II のアリール化ジカルボニル化合物を、良好な収率で得るための、式 I の -ジカルボニルエステル-アミド化合物の、遷移金属を含まない化学選択的 1 ポット C - アリール化を提供する。

【0020】

本発明の -ジカルボニル化合物の C - アリール化のためのこの 1 ポット室温法は、

(a) 無水極性有機溶媒および CsF の存在下で、ベンザイン前駆体（アライン）と式 I の -ジカルボニルエステル-アミド化合物とを、室温（20～30）で 12～50 時間反応させる工程と、

30

(b) ステップ I の反応混合物を真空中で濃縮し、酢酸エチル/石油エーテル溶媒を使用して精製して、アリール化化合物を良好な収率で得る工程（ここで、アリール化化合物は、モノアリール化化合物またはジアリール化化合物から選択される）と、を含み、

(c) 本発明の式 I の化合物は、容易に入手できる出発物質である N - 置換マロンアミドエステルから選択され、

(d) 本発明で使用するベンザイン前駆体は、トリフルオロメタンスルホネートまたはトリフラート（2 - トリメチルシリル）フェニルトリフルオロメタンスルホネート含有化合物、例えば、2 - （トリメチルシリル）フェニルトリフルオロメタンスルホネート、3, 4 - ジ - フルオリン 2 - （（トリメチルシリル）フェニルトリフルオロメタンスルホネート、2, 5 ジメチル 2 - （トリメチルシリル）フェニルトリフルオロメタンスルホネートから選択される。1 つの好適なトリフラートは、2 - （トリメチルシリル）フェニルトリフルオロメタンスルホネートである。

40

【0021】

さらに、*in situ* ベンザイン生成は、 CsF により誘導されるフッ化物の存在下で行われる。使用される CsF の濃度は、ベンザイン前駆体に対して 2～4 当量の範囲で使用されて、85% 超の収率のジカルボニルアリール化化合物を得る。

反応温度は、20～30 から選択される室温で 12～50 時間維持され、反応の完了は、TLC、HPLC 等の公知の方法を使用して追跡される。

【0022】

本発明の方法において、溶媒は、アセトン、酢酸エチル、石油エーテル、ジエチルエー

50

テル、ジオキサン、THFから単独または混合物のいずれかで選択される。また、添加物は、クラウンエーテル；トリエチルアミン、塩基性アミノ酸、アニリンなどの有機塩基；または、アルカリ炭酸塩、アルカリ水酸化物、アルカリ重炭酸塩、水素化物、アルカリ金属のアルコキシド、特に NaHCO_3 、 KHCO_3 、 $(\text{Ca}(\text{HCO}_3)_2)$ から選択されるアルカリ重炭酸塩などの無機塩基から選択することができる。

【0023】

スキーム1において、式Iの α -ジカルボニルエステル-アミド化合物のC-アリール化は、火炎乾燥させた2ツ首丸底フラスコ中で、乾燥CsF(2~4当量)に極性有機溶媒(0.2~5ml)中のベンザイン前駆体(1~2当量)を加え、次に極性有機溶媒(0.5ml)中の式Iのマロンアミドエステル(0.20~0.60当量)を、アルゴン雰囲気下で加えることを含む。反応混合物は室温(20~30℃)で攪拌され、TLCにより追跡される。反応が完了後、極性有機溶媒はロータリーエバポレーターで除去され、粗反応混合物は精製されて、式IIのジカルボニルアリール化化合物が85%超の収率で得られる。

10

【0024】

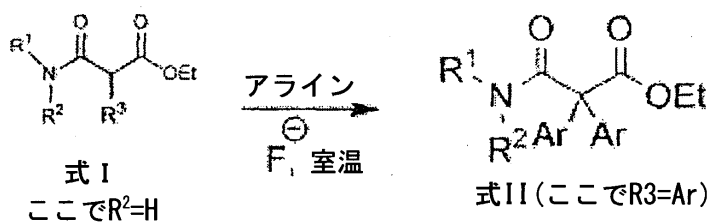
粗生成物の精製は、フラッシュシリカゲルカラム(240~400メッシュ)のカラムクロマトグラフィーにより、酢酸エチル、石油エーテル、メタノール、アセトン、イソプロパノール、トルエン、無水アルコールから選択される有機溶媒の単独または組合せのいずれか、特に化学量論比の酢酸エチルと石油エーテルの混合物の勾配を使用して行われる。

20

【0025】

本発明は、良好な収率で式IIのジアリール化化合物を得るための、式Iの α -ジカルボニルエステル-アミド化合物のC-アリール化のための1ポット室温法を提供する(スキーム2)。

【化5】



30

スキーム2

ここで、 R^1 、 R^2 およびArは、上記で記載されたとおりである。

【0026】

表1は、式II(ここで $\text{R}^3=\text{Ar}$)のジアリール化化合物を得るための異なるマロンアミドエステルのスクリーニングを示す。

【0027】

40

【表 1】

番号	基質	生成物	時間 (h)	収率 (%)
1			05	86
2			06	72
3			06	75
4			06	70
5			06	55
6			02	46
7			02	40
8			11	—
9			10	—
10			06	50
11			12	—

【0028】

$Ar_{1/2}$ = モノ (1) アリール化またはジ (2) アリール化生成物またはこれらの混合物のいずれか。

【0029】

本発明者らは、より反応性で選択性の基質を求めて、他のマロンアミドエステル (表 1 と 2) をスクリーニングした。

【0030】

表 1 から明らかなように、1 級芳香族アミンを含有するマロンアミドエステル (表 1、番号 2 ~ 6) において、単純なフェニルマロンアミドエステル (表 1、番号 2) は、対応するジアリール化生成物を 72 % の収率で与える。さらに、芳香族アミン上でより多くの電子供与基を含むマロンアミドエステルにおいて、標準条件下の p - メトキシフェニルマロンアミドエステル (表 1、番号 3) は予測されるジアリール化生成物を 75 % の収率で与え、これは単純なフェニル (表 1、番号 2) より少し良好であるが、基質 (表 1、番号 1) より小さい。アミン上の電子供与基のさらなる増加 (表 1、番号 4) は収率の改善を示さず、p - トルイジンのような芳香族アミン (表 1、番号 5) は、ジアリール化生成物のわずかに 55 % の収率を与えるのみであり、芳香族アミンとして p - ニトロアニリン (表 2、番号 6) の反応は迅速であり、その収率はさらに 46 % まで低下する。さらに本方法は、脂肪族 1 級アミンを含むマロンアミドエステル (表 1、番号 7 ~ 9) を用いて行わ

10

20

30

40

50

れる。ベンジルアミンを含有するマロンアミドエステル（表 1、番号 7）は極めて反応性が高いが、予測されるジアリール化生成物を 40% の収率で与えるのみである。1 級脂肪酸成分を含む他の 2 種のマロンアミドエステル（表 1、番号 8 と 9）は有用な生成物を与えることはできず、出発物質のほとんどは未変化のまま回収される。

【0031】

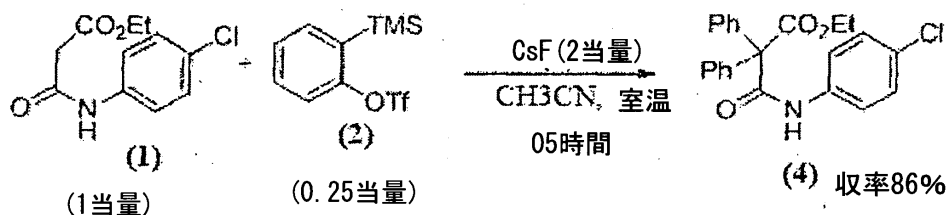
さらに、2 級脂肪酸 / 芳香族アミンを含有するマロンアミドエステル（表 1、番号 10、11）が評価され、ここで、ジフェニルマロンアミドエステル（表 1、番号 10）は反応性が小さく、ジアリール生成物の 50% の収率を与えるのみである。しかし、ジアルキルアミン含有基質（表 1、番号 11）の場合は、有用な生成物を与えることはできず、出発物質は未変化のまま回収される。

10

【0032】

本発明はさらに、ために、CsF と CH₃CN の存在下でベンザイン前駆体（1）を使用して、エチル 3 - （4 - クロロフェニルアミノ） - 3 - オキソ - プロパノエート（2）を C - アリール化して、エチル 3 - （4 - クロロフェニルアミノ） - 3 - オキソ - 2, 2 - ジフェニルプロパノエート（4）を 85% 超の収率で得る 1 ポット方法を提供する（スキーム 3 を参照）。

【化 6】



20

スキーム 3

【0033】

スキーム 3 において、1 ポット C - アリール化は、エチル 3 - （4 - クロロフェニルアミノ） - 3 - オキソ - プロパノエート（1）を用いて例示され、ここで、アセトニトリル（0.5 ml）中の o - シリルトリフラート（2）（1 当量）は、火炎乾燥させた 2 ツ首丸底フラスコ中の乾燥 CsF（2 当量）に加えられ、次にアセトニトリル（0.5 ml）中のマロンアミドエステル（1）（0.25 当量）がアルゴン雰囲気下で加えられる。さらに反応混合物は室温で攪拌され、TLC により追跡される。反応の完了後、アセトニトリルはロータリーエバポレーターで除去され、粗反応混合物は、フラッシュシリカゲルカラムで酢酸エチル - 石油エーテルの勾配を使用して精製されて、所望の生成物（4）を 85% 超の収率で与える。

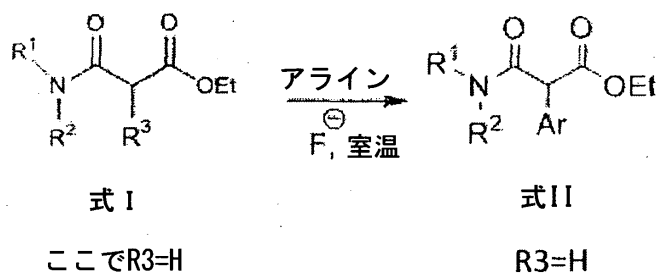
30

【0034】

本発明はさらに、式 II のモノアリール化化合物を良好な収率で得るための、式 I の - ジカルボニルエステル - アミド化合物の C - アリール化のための 1 ポット室温法を提供する。

40

【化 7】



スキーム 4

ここで、R 1、R 2 および A r は、上記で記載したとおりである。

【 0 0 3 5 】

表 2 は、選択的モノアリール化のためのジカルボニル基質を示す。

【表 2】

番号	基質	生成物	時間 (h)	収率 (%)
1 ^a			12	90
2 ^b			8	55
3 ^c			10	62

【 0 0 3 6 】

表 2 において、芳香族 - 脂肪族アミンの組合せであるマロンアミドエステル（表 2、番号 1）は、最適化されたプロトコールで、興味深いことに、モノアリール化生成物のみを非常に高い収率（90%）で与える。この観察は、この反応の繰り返しにより、および基質（6）を種々のアライン前駆体 7 と 8 を用いて処理することにより確認される（スキーム 5 を参照）。

【 0 0 3 7 】

さらに（表 2、番号 2 と 3）はモノアリール生成物のみを与え、これらはそれぞれ 55% および 62% の収率で得られる。スクリーニング試験（表 1 と 2）および（スキーム 3 と 5）は、2 つの重要な基質 1（ジアリール化用）と 6（選択的モノアリール化用）を与える。

【 0 0 3 8 】

基質 1 は、研究された基質の中でジアリール化のために最適であったが、他のハロゲン化物置換基を用いる芳香族アミンを含有するマロンアミドエステルのさらなるスクリーニ

10

20

30

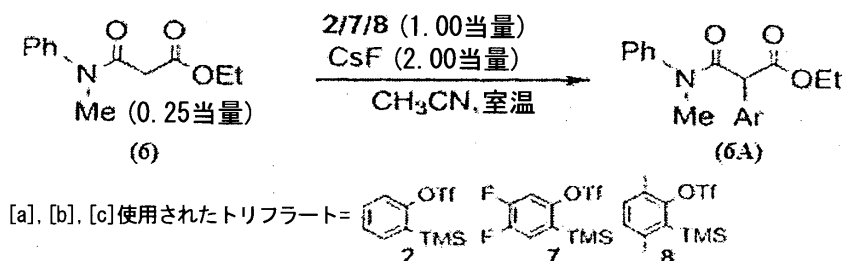
40

50

ングは、収率がより良好で、反応時間が短く、低トリフラート / CsF 添加量である、エステル 1 より反応性の高い基質を与え得る。マロンアミドエステル 6 は、選択的アリール化を示すため非常に有望であり、キラルアルキル部分の正しい選択により、新たに生成された - キラル中心でキラル性を誘導できる可能性がある。

【化 8】

スキーム 5



10

【0039】

本発明は、 CsF と CH_3CN の存在下室温 (20 ~ 30) で、ベンザイン前駆体 (2)、(7) または (8) を使用するエチル 3 - (メチル (フェニル) アミノ) - 3 - オキソ - 2 - フェニルプロパノエート (6) を C - アリール化し、モノアリール化された式 (6A) の置換または非置換のジカルボニル化合物を約 90 % の収率で得るための 1 ポット方法を提供する (スキーム 5 を参照)。

20

【0040】

スキーム 5 において、1 ポット C - アリール化は、エチル 3 - (メチル (フェニル) アミノ) - 3 - オキソ - 2 - フェニルプロパノエート (6) を用いて例示され、ここで、アセトニトリル (0.5 ml) 中の非置換 o - シリルトリフラート (2) または置換トリフラート (7) または (8) (1 当量) が、火炎乾燥させた 2 ツ首丸底フラスコ中の乾燥 CsF (2 当量) に加えられ、次にアセトニトリル (0.5 ml) 中のジアリール化化合物 (6) (0.25 当量) がアルゴン雰囲気下で加えられる。さらに反応混合物は室温で攪拌され、TLC により追跡される。反応の完了後、アセトニトリルはロータリーエバポレーターで除去され、粗反応混合物は、フラッシュシリカゲルカラムで酢酸エチル - 石油エーテルの勾配を使用して精製されて、所望の生成物 (6A) を 90 % 超の収率で与える。

30

【0041】

所望のアリール化化合物、すなわちモノアリール化もしくはジアリール化化合物またはこれらの混合物を得るために、 CsF の濃度を変えることにより、本アリール化の最適化が行われる。

【0042】

4 級立体中心の生成のために、標準化されたアリール化プロトコルを適用できることが観察でき、これは、薬学的および医学的用途のいくつかの重要で有用な分子で、並びに多くの天然の生成物で見出される。このような 4 級立体中心の構築は、はるかに多くの労力を要する大変な仕事である。p - クロロアラニンを含むマロンアミドエステルは、より温和な反応条件下で高い収率を与える。

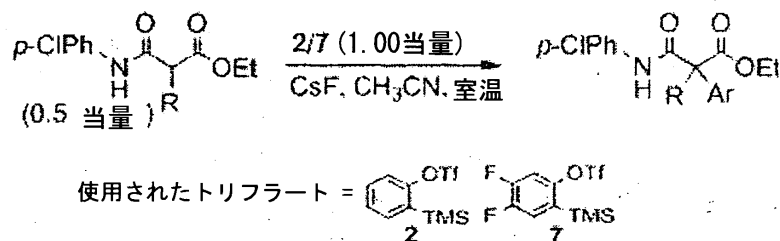
40

【0043】

本発明はまた、4 つの異なる炭素置換基を含有するベンジル性 4 級立体中心を生成するための - 置換マロンアミドエステルのアリール化を提供する (スキーム 6 を参照)。

【化 9】

スキーム 6



ここで、R = メチル、エチル、ブチル、ベンジル、フェニル、および Ar = フェニル、ジフルオロ置換フェニル。

【 0 0 4 4 】

表 3 は、4 級立体中心の生成を示す。

【表 3】

番号	基質	トリフラート- CsF 1当量- 当量	生成物	時間 (h)	収率 (%)
1		2-2.5		5	85
2		2-3.5		6	92
3		2-3.0		5	97
4		2-3.0		5	90
5		7-2.5		5	60

【 0 0 4 5 】

表 3 において、
 - メチル置換マロンアミドエステル（表 3、番号 1）は、わずかに 2 . 5 当量の CsF を用いて、対応するアリール化合物を 85 % の収率で与えるが、
 - エチル置換基質（表 3、番号 2）は、出発物質の完全な消費のために 3 . 5 当量の CsF が必要であり、予測された化合物を非常に高い収率（92 %）で与える。
 - ブチル置換基質（表 3、番号 3）は、わずかに 3 . 0 0 当量の CsF を用いて、4 級立体中心含有化合物を定量的収率（97 %）で与える。同様に、
 - ベンジル置換マロンアミドエステルは、予測されたアリール化生成物（表 3、番号 4）を非常に高い収率（90 %）で与える

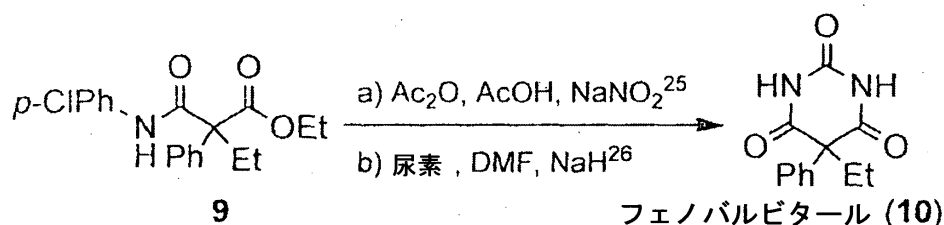
。 - フェニル置換基質を 3 , 4 - ジ - フッ化アライン前駆体 7 を用いてさらにアリール化すると、予測された生成物を 60 % の収率で与える (表 3 、 番号 5) 。

【 0 0 4 6 】

表 1 と 2 で得られた生成物はまた、CNS 抑制薬バルビツール酸塩の重要な前駆体として機能する。フェノバルビタール (10) は、広く使用されている抗けいれん剤バルビツール酸塩薬の 1 つであり、有機転化を使用することにより、我々の方法から得られる生成物 9 (表 3 、 番号 2) から出発してフェノバルビタール (10 、 スキーム 7) を合成することができるはずである。同様にそうした化合物のライブラリーを SAR 研究のために調製できる。

スキーム 7 : フェノバルビタールの可能性のある合成

【 化 10 】



【 0 0 4 7 】

C - N - 結合への N - アリール化 / アライン挿入にわたるより優先的な化学選択的 C - アリール化、および選択的モノ - またはジ - アリール化生成物の形成が、顕著である。最も重要なことは、本方法はベンジル性 4 級立体中心を有する化合物への容易なアクセスを与えることであり、これは合成的重要性が高い。重要なクラスのバルビツール酸塩薬の合成のための合成された生成物の適用が、スキーム 7 で可能なはずである。

【 実施例 】

【 0 0 4 8 】

以下の例は、例示のために与えられるものであり、従って本発明の範囲を限定するものと解してはならない。

一般的情報

特に明記しない場合は、すべての試薬と溶媒は、市販品を受領したまま使用した。アセトニトリルは、4 モレキュラーシーブ上で乾燥し保存した。すべての実験は、アルゴン雰囲気下で行われた。薄層クロマトグラフィー (TLC) のために、予備コーティングプレート (シリカゲル 60 PF 254 、 0.25 mm または 0.5 mm) が使用された。カラムクロマトグラフィー精製は、フラッシュシリカゲル (240 ~ 400 メッシュ) で石油エーテルと酢酸エチルとを溶離液として使用して行なわれた。融点は補正されていない。IR スペクトルは、FT - IR 分光計で記録された。

【 0 0 4 9 】

実施例 1

エチル 3 - (4 - クロロフェニルアミノ) - 3 - オキソ - 2 , 2 - ジフェニルプロパノエート (4) の合成

火炎乾燥させた 2 ツ首丸底フラスコ中の CsF (99 mg , 0.65 mmol , 2 当量) に、o - シリルトリフラート 1 (98 mg , 0.33 mmol , 1 当量) が加えられ、次にアセトニトリル (0.5 ml) 中のマロンアミドエステル (20 mg , 0.082 mmol , 0.25 当量) がアルゴン雰囲気下で加えられた。反応混合物は 25 で攪拌され、TLC により追跡された。反応が完了後、アセトニトリルはロータリーエバポレーターで除去され、粗反応混合物は、シリカゲルカラムで酢酸エチル - 石油エーテルの基を使用して精製され、所望の生成物 4 を得た。反応時間 : 6 時間、Rf : 0.76 (1 : 4 , 酢酸エチル : 石油エーテル) 、白色固体 (27 mg , 86 %) 。

【 0 0 5 0 】

実施例 2

エチル 3 - (4 - クロロフェニルアミノ) - 3 - オキソ - 2 - フェニルプロパノエート (3) の合成

無水 MeCN (2 ml) 中のベンザイン前駆体 1 (100 mg , 0.33 mmol) とマロンアミドエステル 2 (40 mg , 0.16 mmol) の攪拌溶液に、NaHCO₃ (28 mg , 0.33 mmol)、CsF (153 mg , 1 mmol) が加えられた。反応混合物は 27 で 24 時間攪拌された。反応混合物は真空下で濃縮され、直接シリカゲルにのせられ、酢酸エチル / 石油エーテルの組合せ溶媒の勾配を使用して精製され、粘性のある固体化合物 3 (27 mg , 52 %) を得た。

10

【 0 0 5 1 】

実施例 3

エチル 3 - (4 - クロロフェニルアミノ) - 3 - オキソ - 2 , 2 - ジフェニルプロパノエート (4) の合成

無水 MeCN (2 ml) 中のベンザイン前駆体 1 (100 mg , 0.33 mmol) とマロンアミドエステル 2 (40 mg , 0.16 mmol) の攪拌溶液に、NaHCO₃ (28 mg , 0.33 mmol)、CsF (200 mg , 1.34 mmol) が加えられた。反応混合物は 30 で 48 時間攪拌された。反応混合物は真空下で濃縮され、直接シリカゲルにのせられ、酢酸エチル / 石油エーテルの組合せ溶媒の勾配を使用して精製され、低融点の固体化合物 4 (43 mg , 65 %) を得た。

20

【 0 0 5 2 】

ベータ - ジカルボニルアリール化合物のスペクトルデータと性状解析

アリール化合物の性状解析は、FT - IR 分光計、¹H および ¹³C NMR 分光計を使用して、それぞれ CDCl₃ / CD₃OD / DMSO - d₆ 溶媒を使用し行なわれた。さらに質量スペクトルは、LC - MS (ESI) 質量スペクトル計で取られた。

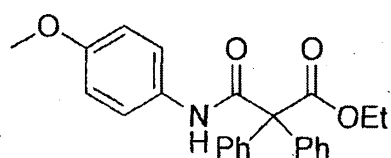
【 0 0 5 3 】

実施例 4

エチル 3 - (4 - メトキシフェニルアミノ) - 3 - オキソ - 2 , 2 - ジフェニルプロパノエート (表 1 , 番号 3)

【 化 1 1 】

30



【 0 0 5 4 】

反応時間 : 6 時間、Rf : 0.64 (1 : 4 , 酢酸エチル : 石油エーテル) . 白色固体 , 75 % . 融点 89 ~ 91 ; IR (CHCl₃) _{max} = 3327 , 3020 , 1713 , 1674 , 1599 , 1216 , 1036 , 755 cm⁻¹ ; ¹H NMR (400 MHz , CDCl₃ TS) : 9.85 (bs , 1H) , 7.52 (d , J = 9.0 Hz , 2H) , 7.40 ~ 7.28 (m , 10H) , 6.86 (d , J = 9.0 Hz , 2H) , 4.32 (q , J = 7.0 Hz , 2H) , 3.79 (s , 3H) , 1.23 (t , J = 7.0 Hz , 3H) ; ¹³C MR (100 MHz , CDCl₃ , TMS) : 173.7 , 167.3 , 156.4 , 139.3 , 131.1 , 129.4 , 128.1 , 127.7 , 121.5 , 114.0 , 69.5 , 62.6 , 55.5 , 13.8 . HRMS - ESI (m / z) 計算値 [C₂₄H₂₃NO₄ + Na]⁺ : 412.1525 ; 実測値 : 412.1509 .

40

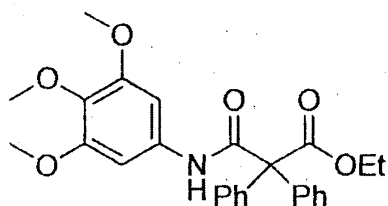
【 0 0 5 5 】

50

実施例 5

エチル 3 - オキシ - 2 , 2 - ジフェニル - 3 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニルアミノ) プロパノエート (表 1 , 番号 4)

【化 1 2】



10

【 0 0 5 6 】

反応時間：6時間、Rf：0.73（1：4，酢酸エチル：石油エーテル）。オフホワイトの固体，70%。融点109～111；IR（CHCl₃）_{max} = 3298, 3018, 1713, 1675, 1604, 1216, 756 cm⁻¹；¹H NMR（400 MHz, CDCl₃, TMS）：10.18（bs, 1H），7.41～7.34（m, 6H），7.31～7.26（m, 4H），6.96（s, 2H），4.34（q, J = 7.0 Hz, 2H），3.86（s, 6H），3.83（s, 3H），1.25（t, J = 7.0 Hz, 3H）；¹³C MR（100 MHz, CDCl₃, TMS）：174.2, 167.5, 153.3, 139.1, 134.6, 134.1, 129.3, 128.2, 127.8, 97.2, 69.6, 62.8, 60.9, 56.1, 13.7。HRMS - ESI（m/z）計算値 [C₂₆H₂₇NO₆ + Na]⁺：472.1736；実測値：472.1723。

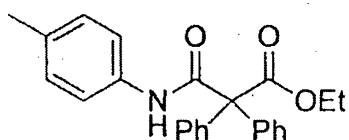
20

【 0 0 5 7 】

実施例 6

エチル 3 - オキシ - 2 , 2 - ジフェニル - 3 - (p - トリルアミノ) プロパノエート (表 1 , 番号 5)

【化 1 3】



30

【 0 0 5 8 】

反応時間：6時間、Rf：0.71（1：4，酢酸エチル：石油エーテル）。白色固体，55%。融点88～90；IR（CHCl₃）_{max} = 3325, 3017, 1713, 1679, 1596, 1216, 815, 755 cm⁻¹；¹H NMR（400 MHz, CDCl₃, TMS）：9.89（bs, 1H），7.50（d, J = 8.2 Hz, 2H），7.40～7.28（m, 10H），7.13（d, J = 8.2 Hz, 2H），4.33（q, J = 7.3 Hz, 2H），2.32（s, 3H），1.24（t, J = 7.3 Hz, 3H）；¹³C MR（100 MHz, CDCl₃, TMS）：173.7, 167.4, 139.3, 135.3, 134.0, 129.4, 129.3, 128.1, 127.7, 119.9, 69.6, 62.6, 20.8, 13.8。HRMS - ESI（m/z）計算値 [C₂₄H₂₃NO₃ + Na]⁺：396.1576；実測値：396.1572。

40

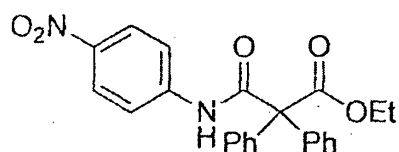
【 0 0 5 9 】

実施例 7

50

エチル 3 - (4 - ニトロフェニルアミノ) - 3 - オキソ - 2 , 2 - ジフェニルプロパノ
エート (表 1 , 番号 6)

【化 1 4】



10

【 0 0 6 0 】

反応時間：2時間、Rf：0.65 (1:4, 酢酸エチル：石油エーテル)。粘性油，
 46%。融点 粘性油；IR (CHCl₃) $\text{max} = 3291, 3019, 1717, 1612, 1597, 1545, 1216, 853, 757 \text{ cm}^{-1}$ ；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS)：10.72 (bs, 1H), 8.22 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.42 ~ 7.36 (m, 6H), 7.31 ~ 7.25 (m, 4H), 4.35 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.0 Hz, 3H)；¹³C MR (100 MHz, CDCl₃, TMS)：174.1, 168.5, 143.7, 143.6, 138.6, 129.2, 128.3, 128.1, 124.9, 119.6, 69.7, 63.1, 13.7。
 HRMS - ESI (m/z) 計算値 [C₂₃H₂₀N₂O₅ + Na]⁺：427.1270；実測値：427.1260。

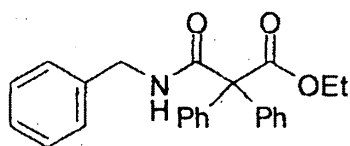
20

【 0 0 6 1 】

実施例 8

エチル 3 - (ベンジルアミノ) - 3 - オキソ - 2 , 2 - ジフェニルプロパノエート (表
1 , 番号 7)

【化 1 5】



30

【 0 0 6 2 】

反応時間：2時間、Rf：0.33 (1:9, 酢酸エチル：石油エーテル)。粘性油，
 40%。融点 粘性油；IR (CHCl₃) $\text{max} = 3428, 3018, 1714, 1668, 1600, 1523, 1216, 756, 698, 668 \text{ cm}^{-1}$ ；¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, TMS)：8.00 (bs, 1H), 7.40 ~ 7.16 (m, 15H), 4.53 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.24 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.17 (t, J = 7.0 Hz, 3H)；¹³C MR (125 MHz, CDCl₃, TMS)：172.9, 169.6, 139.5, 138.1, 129.5, 128.6, 128.0, 127.57, 127.55, 127.3, 69.2, 62.3, 43.9, 13.7。HRMS - ESI (m/z) 計算値 [C₂₄H₂₃N O₃ + Na]⁺：396.1576；実測値：396.1572。

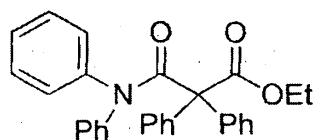
40

【 0 0 6 3 】

実施例 9

エチル 3 - (ジフェニルアミノ) - 3 - オキソ - 2 , 2 - ジフェニルプロパノエート (
表 1 , 番号 10)

【化 16】



【0064】

反応時間：6時間、Rf：0.55（1：4，酢酸エチル：石油エーテル）。粘性油，
50%。融点 粘性油；IR（CHCl₃）_{max} = 3019, 1737, 1666, 1597, 1492, 1217, 754, 667 cm⁻¹；¹H NMR（500 MHz, CDCl₃, TMS）：7.47~7.41（m, 4H）, 7.28~7.22（m, 7H）, 7.20~6.65（m, 9H）, 4.13（q, J = 7.0 Hz, 2H）, 1.31（t, J = 7.0 Hz, 3H）；¹³C MR（100 MHz, CDCl₃, TMS）：169.8, 169.1, 139.6, 129.9, 128.8, 127.7, 127.3, 67.1, 61.6, 13.6。HRMS - ESI（m/z）計算値 [C₂₉H₂₅NO₃ + Na]⁺：458.1732；実測値：458.1731。

10

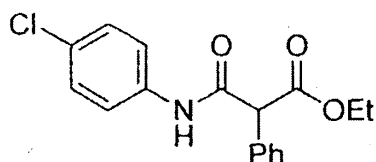
【0065】

実施例 10

エチル 3 - (4 - クロロフェニルアミノ) - 3 - オキソ - 2 - フェニルプロパノエート

20

【化 17】



【0066】

反応時間：6時間、Rf：0.35（1：4，酢酸エチル：石油エーテル）。粘性油，
5%。融点 粘性油；IR（CHCl₃）_{max} = 3419, 2925, 1715, 1680, 1596, 908, 732, 650 cm⁻¹；¹H NMR（500 MHz, CDCl₃, TMS）：9.19（bs, 1H）, 7.48（d, J = 8.8 Hz, 2H）, 7.44（d, J = 8.5 Hz, 2H）, 7.40~7.32（m, 3H）, 7.25（d, J = 8.8 Hz, 2H）, 4.62（s, 1H）, 4.32~4.18（m, 2H）, 1.27（t, J = 7.0 Hz, 3H）；¹³C MR（125 MHz, CDCl₃, TMS）：171.3, 165.2, 135.9, 133.8, 129.5, 129.2, 128.9, 128.5, 127.9, 121.2, 62.3, 58.7, 13.9。HRMS - ESI（m/z）計算値 [C₁₇H₁₆ClNO₃ + Na]⁺：340.0717；実測値：340.0701。

30

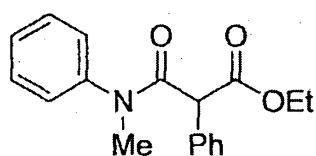
40

【0067】

実施例 11

エチル 3 - (メチル (フェニル) アミノ) - 3 - オキソ - 2 - フェニルプロパノエート
(6) (表 2 , 番号 1)

【化 18】



【0068】

反応時間：12時間、Rf：0.46（1：4，酢酸エチル：石油エーテル）。粘性油，90%。融点 粘性油；IR（CHCl₃） ν_{max} = 3019, 1746, 1658, 1596, 1496, 1215, 756, 668 cm⁻¹；¹H NMR（200 MHz, CDCl₃, TMS）：7.42~7.32（m, 3H），7.30~7.21（m, 3H），7.20~7.02（m, 4H），4.59（s, 1H），4.16（q, J = 7.0 Hz, 2H），3.28（s, 3H），1.24（t, J = 7.0 Hz, 3H）；¹³C MR（125 MHz, CDCl₃, TMS）：168.8, 167.8, 143.2, 133.5, 129.8, 129.4, 128.3, 128.2, 127.8, 127.7, 61.5, 55.7, 37.7, 14.0；HRMS - ESI（m/z）計算値 [C₁₈H₁₉NO₃ + Na]⁺：320.1263；実測値：320.1259。

10

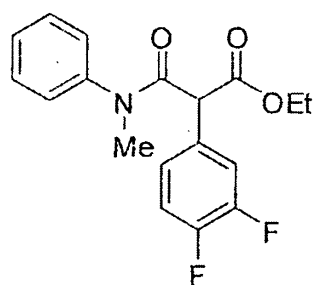
20

【0069】

実施例 12

エチル 2 - （3, 4 - ジフルオロフェニル） - 3 - （メチル（フェニル（アミノ） - 3 - オキシプロパノエート（表 2, 番号 2）

【化 19】



30

【0070】

反応時間：8時間、Rf：0.25（1：4，酢酸エチル：石油エーテル）。粘性油，55%。融点 粘性油；IR（CHCl₃） ν_{max} = 2933, 1748, 1661, 1596, 1279, 773, 701 cm⁻¹；¹H NMR（500 MHz, CDCl₃, TMS）：7.47~7.38（m, 3H），7.19~6.99（m, 4H），6.81~6.76（m, 1H），4.54（s, 1H），4.21~4.13（m, 2H），3.28（s, 3H），1.25（t, J = 7.0 Hz, 3H）；¹³C MR（125 MHz, CDCl₃ / TMS）：8168.2, 167.3, 151.1, 149.1, 143.1, 130.4, 130.0, 128.6, 127.8, 125.6, (118.8, 118.7), (116.9, 116.8), 61.9, 54.6, 37.8, 14.0。HRMS - ESI（m/z）計算値 [C₁₈H₁₇F₂NO₃ + Na]⁺：356.1074；実測値：356.1056。

40

【0071】

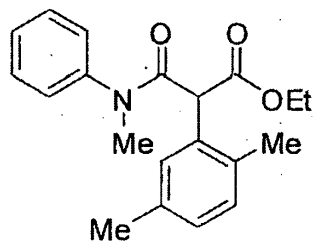
実施例 13

エチル 2 - （2, 5 - ジメチルフェニル） - 3 - （メチル（フェニル）アミノ） - 3 -

50

オキシプロパノエート (表 2, 番号 3)

【化 20】



10

【0072】

反応時間：10時間、Rf：0.40 (1:4, 酢酸エチル：石油エーテル)。粘性油，62%。融点 粘性油；IR (CHCl₃) max = 3020, 1745, 1655, 1596, 1230, 760, 668 cm⁻¹；¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS)：7.34~7.29 (m, 4H), 7.02~6.93 (m, 3H), 6.87 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.17 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.24 (t, J = 7.0 Hz, 3H)；¹³C MR (125 MHz, CDCl₃, TMS)：169.0, 168.3, 143.2, 135.6, 132.8, 132.2, 129.9, 129.7, 129.5, 128.5, 128.1, 127.8, 61.5, 52.8, 37.8, 21.1, 18.5, 14.1。HRMS - ESI (m/z) 計算値 [C₂₀H₂₃NO₃ + Na]⁺：348.1576；実測値：348.1561。

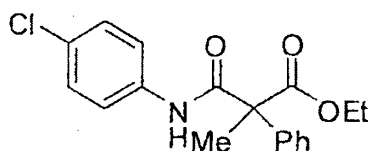
20

【0073】

実施例 14

エチル 3 - (4 - クロロフェニルアミノ) - 2 - メチル - 3 - オキシ - 2 - フェニルプロパノエート (表 3, 番号 1)

【化 21】



30

【0074】

反応時間：5時間、Rf：0.60 (1:4, EtOAc : Pet. Ether)。白色固体，85%。融点 104~106；IR (CHCl₃) max = 3410, 3019, 1709, 1681, 1595, 1215, 773, 669 cm⁻¹；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS)：8.87 (bs, 1H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.40~7.30 (m, 5H), 7.26 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.32 (q, J = 7.32 Hz, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.3, 3H)；¹³C MR (100 MHz, CDCl₃, TMS)：173.8, 168.6, 140.6, 1363, 129.4, 129.02, 128.9, 127.9, 126.4, 121.1, 62.4, 59.9, 22.9, 13.9。HRMS - ESI (m/z) 計算値 [C₁₈H₁₈ClNO₃ + Na]⁺：354.0873；実測値：354.0854。

40

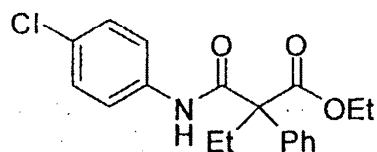
【0075】

実施例 15

50

エチル 2 - (4 - クロロフェニルカルバモイル) - 2 - フェニルブタノエート (9) (表 3 , 番号 2)

【化 2 2】



10

【 0 0 7 6 】

反応時間：6 時間、R f：0.60 (1:4, 酢酸エチル：石油エーテル)。黄色粘性油，92%。融点 粘性油；IR (CHCl₃) ν_{\max} = 3286, 3019, 1712, 1676, 1594, 1492, 1216, 756, 668 cm⁻¹；¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS)：10.28 (bs, 1H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.38 ~ 7.32 (m, 4H), 7.31 ~ 7.25 (m, 3H), 4.35 ~ 4.19 (m, 2H), 2.72 (ddd, J = 7.3 Hz, 1H), 2.34 (ddd, J = 7.3 Hz, 1H), 1.26 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.96 (t, J = 7.0 Hz, 3H)；¹³C MR (125 MHz, CDCl₃, TMS)：174.7, 168.2, 139.5, 136.5, 129.3, 128.9, 128.8, 127.8, 126.5, 121.3, 63.3, 62.2, 28.7, 13.9, 10.2。HRMS - ESI (m/z) 計算値 [C₁₉H₂₀ClNO₃ + Na]⁺：368.1030；実測値：368.1010。

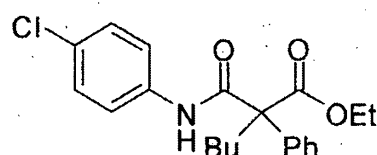
20

【 0 0 7 7 】

実施例 1 6

エチル 2 - (4 - クロロフェニルカルバモイル) - 2 - フェニルヘキサノエート (表 3 , 番号 3)

【化 2 3】



30

【 0 0 7 8 】

反応時間：5 時間、R f：0.73 (1:4, 酢酸エチル：石油エーテル)。黄色粘性油，97%。融点 粘性油；IR (CHCl₃) ν_{\max} = 3320, 3286, 3019, 2962, 1711, 1594, 1215, 757, 668 cm⁻¹；¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, TMS)：10.40 (bs, 1H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.40 ~ 7.20 (m, 7H), 4.40 ~ 4.10 (m, 2H), 2.67 (ddd, J = 4.0 Hz, 1H), 2.29 (ddd, J = 4.0 Hz, 1H), 1.50 ~ 1.30 (m, 4H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.91 (t, J = 6.6 Hz, 3H)；¹³C MR (125 MHz, CDCl₃, TMS)：174.9, 168.3, 139.6, 136.4, 129.2, 128.9, 128.8, 127.8, 126.5, 121.3, 62.4, 62.1, 35.3, 27.9, 23.0, 13.87, 13.85。HRMS - ESI (m/z) 計算値 [C₂₁H₂₄ClNO₃ + Na]⁺：396.1343；実測値：396.1323。

40

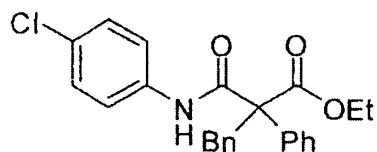
【 0 0 7 9 】

実施例 1 7

50

エチル 2 - ベンジル - 3 - (4 - クロロフェニルアミノ) - 3 - オキソ - 2 - フェニル
プロパノエート (表 3 , 番号 4)

【化 2 4】



10

【 0 0 8 0 】

反応時間：5 時間、R f：0.70 (1:4, 酢酸エチル：石油エーテル)。白色固体，90%。融点 83 ~ 85；IR (CHCl₃) $\text{max} = 3289, 3019, 1715, 1671, 1594, 1215, 756, 669 \text{ cm}^{-1}$ ；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS)：10.33 (bs, 1H), 7.46 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.42 ~ 7.10 (m, 12H), 4.25 ~ 4.13 (m, 3H), 3.57 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H)；¹³C MR (100 MHz, CDCl₃, TMS)：174.2, 168.1, 139.5, 136.5, 136.3, 129.7, 129.4, 128.9, 128.8, 128.3, 127.9, 127.0, 126.5, 121.6, 63.4, 62.2, 40.9, 13.7。HRMS - ESI (m/z) 計算値 [C₂₄H₂₂ClNO₃ + Na]⁺：430.1186；実測値：430.1167。

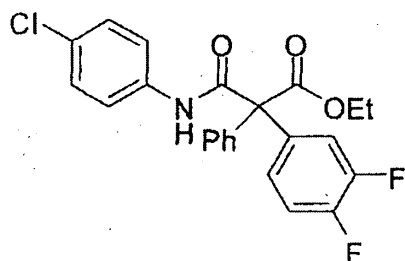
20

【 0 0 8 1 】

実施例 18

エチル 3 - ((4 - クロロフェニル (アミノ)) - 2 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - オキソ - 2 - フェニルプロパノエート (表 3 , 番号 5)

【化 2 5】



30

【 0 0 8 2 】

反応時間：5 時間、R f：0.70 (1:4, 酢酸エチル：石油エーテル)。粘性油，60%。融点 粘性油；IR (CHCl₃) $\text{max} = 3292, 3019, 1716, 1595, 1216, 757, 668 \text{ cm}^{-1}$ ；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS)：10.07 (bs, 1H), 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.44 ~ 7.36 (m, 3H), 7.32 ~ 7.24 (m, 4H), 7.15 ~ 6.99 (m, 2H), 6.96 ~ 6.87 (m, 1H), 4.32 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.3 Hz, 3H)；¹³C MR (100 MHz, CDCl₃, TMS)：173.3, 167.0, (151.1, 150.96, 150.92, 150.8), (148.6, 148.5, 148.44, 148.38), 138.3, (136.23, 136.16), 129.7, 129.0, 128.8, 128.5, (125.96, 125.93, 125.91), 121.3, 119.4, 119.2, 116.6, 116.5, 68.8, 63.2, 13.8。HRMS - ESI (

40

50

m/z) 計算値 $[C_{23}H_{18}ClF_2NO_3 + Na]^+$: 452.0841 ; 実測値 : 452.0820 .

【0083】

本発明の利点

本発明は室温でかつワンポットで実施され、これは、簡便でさらに容易に入手可能な試薬を用いて温和な条件において室温で数時間で反応が起きることを可能にし、高価な遷移金属触媒を避けられる。

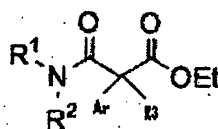
本方法はまた、活性化アリール化合物を使用する従来技術の方法の必要性も克服する。したがって本アリール化方法は、費用効率が高く、CNS抑制薬の合成のためにさらに使用することができるアリール化ジカルボニル化合物の高い収率を得るために工業的に実行可能である。

10

(請求項1)

式II

【化4】



式II

20

{式中、 R^1 および R^2 は、独立して、水素、(C1~C14)アルキル等の置換または非置換アルキル；フェニル、ハロフェニル、アルコキシフェニル、アルキルフェニル、ニトロフェニル等の置換または非置換アリール；ベンジル、複素環化合物からなる群から選択され、そして、

$R^3 = H$ 、アルキル、ベンジルまたはArであり、Arは、フェニル；ハロ置換フェニル(ここで、ハロ基は、フルオロ、クロロまたはブロモから選択される。)；アルキル置換フェニル(ここで、アルキルは、メチル、エチル、プロピルまたはブチルである。)から選択される。}の化合物。

30

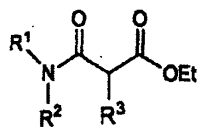
(請求項2)

該化合物が、CNS抑制薬への前駆体として有用である、請求項1に記載の式Iの化合物。

(請求項3)

(a) 0.5 ~ 5 モル濃度の溶媒、およびフルオリド源の存在下で1 : 1 ~ 1 : 8の範囲の比で式I

【化5】



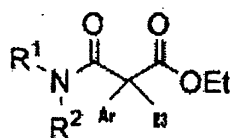
式I

40

の化合物とベンザイン前駆体とを反応させて、反応混合物を得る工程と、

(b) ステップ(a)で得られた反応混合物を真空中で濃縮し、次に精製して、40 ~ 97%の範囲の収率で式II

【化 6】



式II

{ 式中、 R^1 および R^2 は、独立して、水素、(C 1 ~ C 1 4) アルキル等の置換または非置換アルキル；フェニル、ハロフェニル、アルコキシフェニル、アルキルフェニル、ニトロフェニル等の置換または非置換アリール；ベンジル、複素環化合物からなる群から選択され、そして

$R^3 = Ar$ または H であり、 Ar は、フェニル；ハロ置換フェニル（ここで、ハロ基は、フルオロ、クロロまたはブロモから選択される。）；アルキル置換フェニル（ここで、アルキルは、メチル、エチル、プロピルまたはブチルから選択される。）から選択される。} の化合物を得る工程と、

の各ステップを含む 20 ~ 30 の範囲の温度における式 1 の - ジカルボニル化合物の C - アリール化のための 1 ポット方法。

(請求項 4)

該ベンザイン前駆体が、2 - (トリメチルシリル) フェニルトリフルオロメタンスルホネート；3, 4 - ジフルオリン - 2 - (トリメチルシリル) フェニルトリフルオロメタンスルホネート；および 2, 5 - ジメチル - 2 - (トリメチルシリル) フェニルトリフルオロメタンスルホネートから成る群から選択される、請求項 3 に記載の方法。

(請求項 5)

使用されるフルオリド源が、フッ化セシウム、フッ化カリウム、テトラブチルフッ化アンモニウム、好ましくはフッ化セシウムからなる群から選択されるベンザイン前駆体に対して 2 ~ 4 当量の範囲である、請求項 3 に記載の方法。

(請求項 6)

式 I の - ジカルボニル化合物の C - アリール化が、任意選択的に添加物の存在下で行われる、請求項 3 に記載の方法。

(請求項 7)

該添加物が、クラウンエーテル、有機塩基または無機塩基から選択される、請求項 6 に記載の方法。

(請求項 8)

有機塩基が、トリエチルアミン、アミノ酸、アニリンからなる群から選択される、請求項 7 に記載の方法。

(請求項 9)

無機塩基が、アルカリ炭酸塩、アルカリ水酸化物、アルカリ重炭酸塩、水素化物、アルカリ金属のアルコキシド、特に $NaHCO_3$ 、 $KHCO_3$ 、 $(Ca(HCO_3)_2)$ から選択されるアルカリ重炭酸塩からなる群から選択される、請求項 7 に記載の方法。

(請求項 10)

溶媒が、アセトン、酢酸エチル、石油エーテル、ジエチルエーテル、ジオキサン、THF またはそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 3 に記載の方法。

フロントページの続き

(74)代理人 100128495

弁理士 出野 知

(74)代理人 100147212

弁理士 小林 直樹

(72)発明者 マスケ バブラオ サントシュ

インド国, マハーラーシュトラ, プネー 4 1 1 0 0 8, ドクター ホーミ バーバー ロード
, ナショナル ケミカル ラボラトリー

(72)発明者 ランジェット アショクラオ ドカレ

インド国, マハーラーシュトラ, プネー 4 1 1 0 0 8, ドクター ホーミ バーバー ロード
, ナショナル ケミカル ラボラトリー

(72)発明者 プラモッド ラメシュラオ サカレ

インド国, マハーラーシュトラ, プネー 4 1 1 0 0 8, ドクター ホーミ バーバー ロード
, ナショナル ケミカル ラボラトリー

審査官 黒川 美陶

(56)参考文献 米国特許第05426106 (US, A)

特表2000-508310 (JP, A)

米国特許第03104201 (US, A)

国際公開第2010/151740 (WO, A1)

米国特許第05366987 (US, A)

特開昭49-133338 (JP, A)

特開昭60-84272 (JP, A)

特表2004-517808 (JP, A)

特表2006-510659 (JP, A)

Loev, Bernard, et al., Journal of Medicinal Chemistry, 1969年, 12(5), 854-9

FAROUK BERHAL, CHEMISTRY - A EUROPEAN JOURNAL, 2011年, 17(6), 1915-1921

MOON BYUNG SEOK, BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, 2005年, 13(16), 4952-4959

SHO TAKECHI, TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, 2010年11月11日, 52(17), 2140-2143

TOMOYUKI MASHIKO, JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 2009年10月21日, 131(41), 14990-14999

MCQUAID LORETTA A., JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 1992年, 35(18), 3423-3425

LIQUN CHEN, CHINESE JOURNAL OF CHEMISTRY, 2010年, 28(9), 1660-1664

PANJEET A. DHOKALE, ORGANIC LETTERS, 2012年, 14(15), 3994-3997

Tambar, Uttam K., Journal of the American Chemical Society, 2005年, 127(15), 5340-5341

Leake, William W., Journal of the American Chemical Society, 1959年, 81, 1627-30

M. Francois Salmon-Legagneur, COMPTES RENDUS DES SEANCES DE L'ACADEMIE DES SCIENCES, 1944年, 218, 681-683

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C

CAPLUS/REGISTRY/CASREACT(STN)