

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4056565号
(P4056565)

(45) 発行日 平成20年3月5日 (2008.3.5)

(24) 登録日 平成19年12月21日 (2007.12.21)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 C 269/08 (2006.01)

C O 7 C 269/08

C O 7 C 271/24 (2006.01)

C O 7 C 271/24

C O 7 C 213/00 (2006.01)

C O 7 C 213/00

C O 7 C 215/42 (2006.01)

C O 7 C 215/42

C O 7 B 57/00 (2006.01)

C O 7 B 57/00

3 5 0

請求項の数 5 (全 8 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平10-525202
 (86) (22) 出願日 平成9年12月4日 (1997.12.4)
 (65) 公表番号 特表2001-505210 (P2001-505210A)
 (43) 公表日 平成13年4月17日 (2001.4.17)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP1997/006782
 (87) 国際公開番号 W01998/024741
 (87) 国際公開日 平成10年6月11日 (1998.6.11)
 審査請求日 平成16年11月11日 (2004.11.11)
 (31) 優先権主張番号 9625455.2
 (32) 優先日 平成8年12月7日 (1996.12.7)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(73) 特許権者

グラクソ、グループ、リミテッド
 イギリス国ミドルセックス、グリーンフォ
 ード、パークレー、アベニュー、グラクソ、
 ウェルカム、ハウス (番地なし)

(74) 代理人

弁理士 佐藤 一雄

(74) 代理人

弁理士 小野寺 捷洋

(74) 代理人

弁理士 中村 行孝

(74) 代理人

弁理士 横田 修孝

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 炭素環式立体異性体混合物の分割方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

鏡像異性体として純粋な式 (IIA')

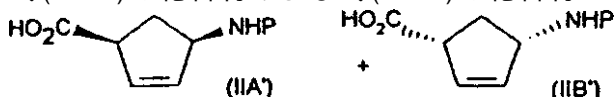


(IIA')

{ 式中、Pは t - ブトキシカルボニルである }

の化合物の製造方法であって、

式 (IIA') の化合物および式 (IIB') の化合物

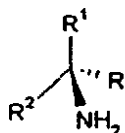


(IIA')

(IIB')

{ 式中、P は t - ブトキシカルボニルである }

のジアステレオ異性体塩混合物であって、式 (IV)



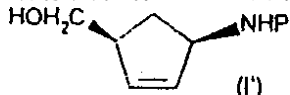
(IV)

{ 式中、R、R¹およびR²はそれぞれHまたはいずれかのヒドロカルビル基から選択される (ただし、基R、R¹およびR²は各々異なる) } の塩基を用いて形成されたジアステレオ異性

体塩混合物の、好適な溶媒から、
分別結晶することを含んでなる、方法。

【請求項 2】

鏡像異性体として純粋な式(I')



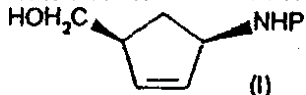
{ 式中、Pはt - ブトキシカルボニルである }

で示される化合物の製造方法であって、請求項 1 記載の工程に加えて、鏡像異性体として純粋な式(IIA')の化合物を還元剤を用いて還元することを含んでなる方法。

10

【請求項 3】

鏡像異性体として純粋な式(I)



{ 式中、PはHである }

で示される化合物の製造方法であって、請求項 2 記載の工程に加えて、鏡像異性体として純粋な式(I')

【請求項 4】

式(IV)の化合物において、基RがH、R¹がメチル、およびR²がフェニルである、請求項 1 または 2 に記載の方法。

20

【請求項 5】

式(IV)の化合物が(R)-(+)-1-フェニルエチルアミンである、請求項 4 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

本発明は、実質的に対応する鏡像異性体を含まない、式(I)または式(I')の化合物の製造方法であって、光学的に純粋な塩基との塩の形成および分別結晶により、式(IIA')の化合物と式(IIB')の化合物からなる鏡像異性体混合物を分割することを含む方法に関する。

鏡像異性体として純粋な式(I)および(I')



(I) および (I')

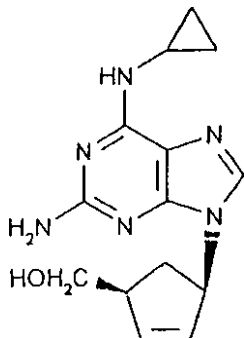
30

{ (I)の式中、PはHであり、

(I')の式中、Pは保護基である }

で示される化合物は、現在、抗ヒト免疫不全ウイルス(HIV)薬として臨床試験下にある化合物、(-)-(1S, 4R)-4-[2-アミノ-6-シクロプロピルアミノ)-9H-プリン-9-イル]-2-シクロペンテン-1-メタノール(1592U89)の製造における中間体として使用される。

化合物1592U89はEP 0434450に記載され、以下の構造を有する：



40

現在のところ、臨床試験のために大量の1592U89を合成する必要がある。将来、1592U89が国立医薬品取締機関、例えば米国では食品医薬品庁によって認可されると、HIV感染症の治療用処方薬としての販売のためには大量の1592U89が必要となる。

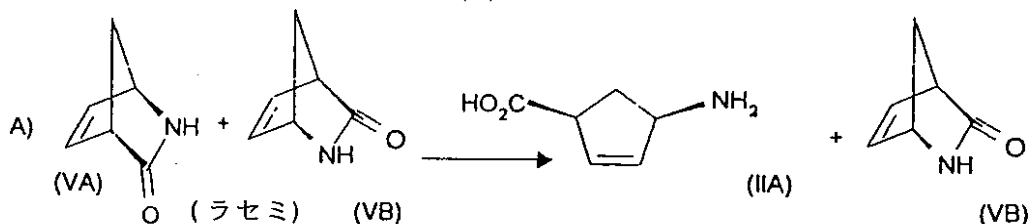
鏡像異性体として純粋な式(I)の化合物を用いるこのような1592U89の製造方法は、概して

50

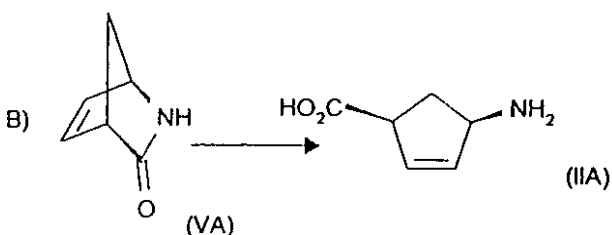
、英国特許出願第9607052.9号およびPCT出願第W091/15490号に記載されている。

このような合成経路に代わる経路としては、EP 0434450の実施例7に記載されたものなど、鏡像異性体が混在した中間体を用いて1592U89を合成し、次いで最終生成物を分割するものがある。しかしながら、このような経路は、このように大規模での混合物の分割には精製技術が十分に有効とはいえず、しかも所望されない鏡像型の最終生成物がむだになるので経済的に実行し難い。

現在、鏡像異性体として純粋な式(1)



10



20

の化合物の合成のためには、商業的に実行可能な2つの経路がある。

経路A)は、所望の鏡像異性体として純粋/大量のアミノシクロペンテンカルボン酸(IIA)を生産するための、選択性酵素(ラクタマーゼ)を用いるラセミラクタム(VAおよびVB)の、鏡像異性体に対して選択性のある加水分解であり、このような経路は欧州特許第0424064号に記載されている。

経路B)は、所望の鏡像異性体として純粋/大量のアミノシクロペンテンカルボン酸(IIA)を生産するための、鏡像異性体として純粋/大量のラクタムの非選択的加水分解である。鏡像異性体として純粋/大量のラクタムの製造方法は、欧州特許第0424064号およびTaylor et al., J. Chem. Soc. Chem. Comm. (1990) 112bに記載されている。

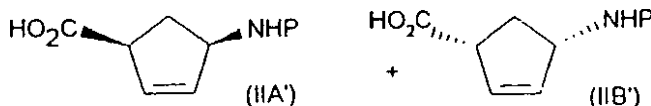
式(IIA)の化合物は、カルボン酸をアルコールへ変換できる試薬、例えば水素化リチウムアルミニウムまたはボランでの還元により、式(1)の化合物へ変換してもよい。

30

経路A)およびB)は費用のかかる酵素技術の使用を含むため、相対的に高いコストでアミノシクロペンテンカルボン酸(IIA)が生産される経路A)およびB)では不十分である。

発明者らは、このように求められる式(IIA')の鏡像異性体を低コストかつ高収率で生産し、ゆえに、費用のかかる経路A)またはB)を回避する、下記に定義した式(IIA')の化合物と式(IIA')の化合物からなる鏡像異性体混合物の迅速、効果的かつコスト的に有効な分割方法を見出した。

この方法は、溶液中のキラル塩基を、式(IIA')の化合物と式(IIA')の化合物；

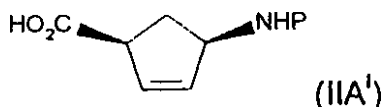


40

{ 式中、Pは保護基である }

であるN-保護-シス-4-アミノ-2-シクロペンテン-1-カルボン酸の鏡像異性体混合物と反応させて、分別結晶によるジアステレオ選択的方法で、実質的に純粋なジアステレオ異性体として式(IIA')の化合物の塩を製造することを含む。

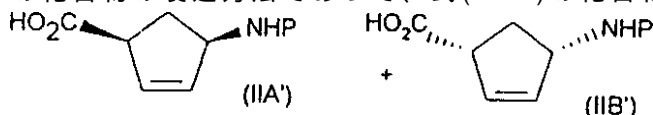
本発明の第一の特徴としては、鏡像異性体として純粋な式(IIA')



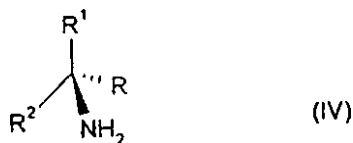
{ 式中、Pは保護基である }

50

の化合物の製造方法であって、式(IIA')の化合物と式(II B')の化合物



のジアステレオ異性体塩混合物であって、式(IV)



{ 式中、R、R¹およびR²はそれぞれHまたはいずれかのヒドロカルビル基から選択される (ただし、R、R¹およびR²基は各々異なる) } で示される塩基で形成させたものを、好適な溶媒から分別結晶させることを含んでなる方法が提供される。

好ましくは、R、R¹およびR²はそれぞれH、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、C₁₋₆アルキルアリールおよびC₃₋₆シクロアルキルから選択される。

式(IV) { 式中、RはHであり、R¹はメチルであり、かつ、R²はフェニルである } で示される化合物が特に好ましい。好ましくは、式(IV)の化合物は(R)-(+)-1-フェニルエチルアミンである。

アリールなる用語は、フェニル、所望により置換されていてもよいフェニル、またはナフチル、好ましくはフェニルを意味する。

ジアステレオ異性体として純粋な塩を製造し、次いで結晶化させるための好適な溶媒としては、水；メタノール、エタノール、2-プロパノール、1-プロパノールおよび1-ブタノールなどのC₁₋₆アルカノール類；アセトンおよびメチルイソブチルケトンなどのC₃₋₆アルキルメチルケトン類；ジオキサンおよびテトラヒドロフランなどの環状エーテル類；これらのいずれかの混合物；トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；シクロヘキサンなどのC₆₋₈シクロアルカン類；n-ヘキサンおよびn-ヘプタンなどのC₆₋₁₀アルカン類；ならびにアセトニトリルなどのアルキルニトリル類が挙げられる。特に好ましい溶媒は、エタノールおよび2-プロパノールならびにこれら溶媒の混合物である。

分別結晶なる用語は、望ましくない式(II B')の化合物のジアステレオ異性体塩を溶液中に残し、ジアステレオ異性体として純粋な所望の式(IIA')の化合物の塩を晶出させるか、またはジアステレオ異性体として純粋な所望の式(IIA')の化合物の塩を溶液中に残し、まず望ましくない形態を総て晶出させるかのいずれかを意味する。

実質的に純粋なる用語は、望ましくない鏡像異性体またはジアステレオ異性体が10% w/w未滿まで、好ましくは5% w/w未滿まで存在することを意味する。

式(IIA')の化合物の塩は、例えば濾過により容易に単離できる。

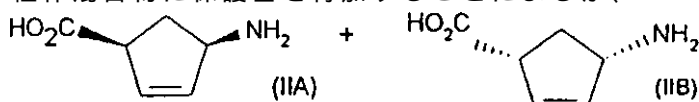
鏡像異性体として純粋な式(IIA')の化合物は、塩酸、硫酸またはリン酸などの無機酸で中和することにより、ジアステレオ異性体として純粋な塩から得ることができる。

さらに任意の工程として、次いで、Protective Group in Organic Synthesis, Green and Wuts, 2nd Ed., 1991 John Wiley & Sons, Inc.に記載されているものなどの標準的な方法論を用いて、式(IIA')の化合物の保護基を除去することによって式(IIA)の化合物を製造できる。

式(IIA')の化合物は、カルボン酸をアルコールに変換できる試薬、例えば水素化リチウムアルミニウムまたはボラン、好ましくはボランとの反応により、式(I')の化合物へと容易に変換され得る。この工程は本発明のさらなる特徴を提供する。

式(IIA')および(II B')の化合物の鏡像異性体混合物は、

a) 適当な試薬で処理することにより、式(IIA)の化合物と式(II B)の化合物からなる鏡像異性体混合物に保護基を付加することによるか、



b) 環状アミド結合の加水分解により、式(VA')の化合物と式(VB')の化合物

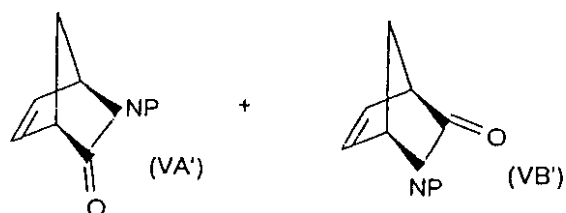
10

20

30

40

50



{ Pは保護基である }

からなる鏡像異性体混合物から
のいずれかにより合成され得る。

式(VA')の化合物と式(VB')の化合物からなる鏡像異性体混合物は、好適な試薬で処理して保護基を付加することにより、式(VA)の化合物と式(VB)の化合物からなる鏡像異性体混合物から合成すればよい。

10

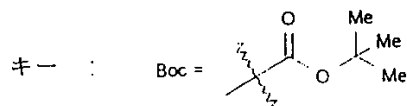
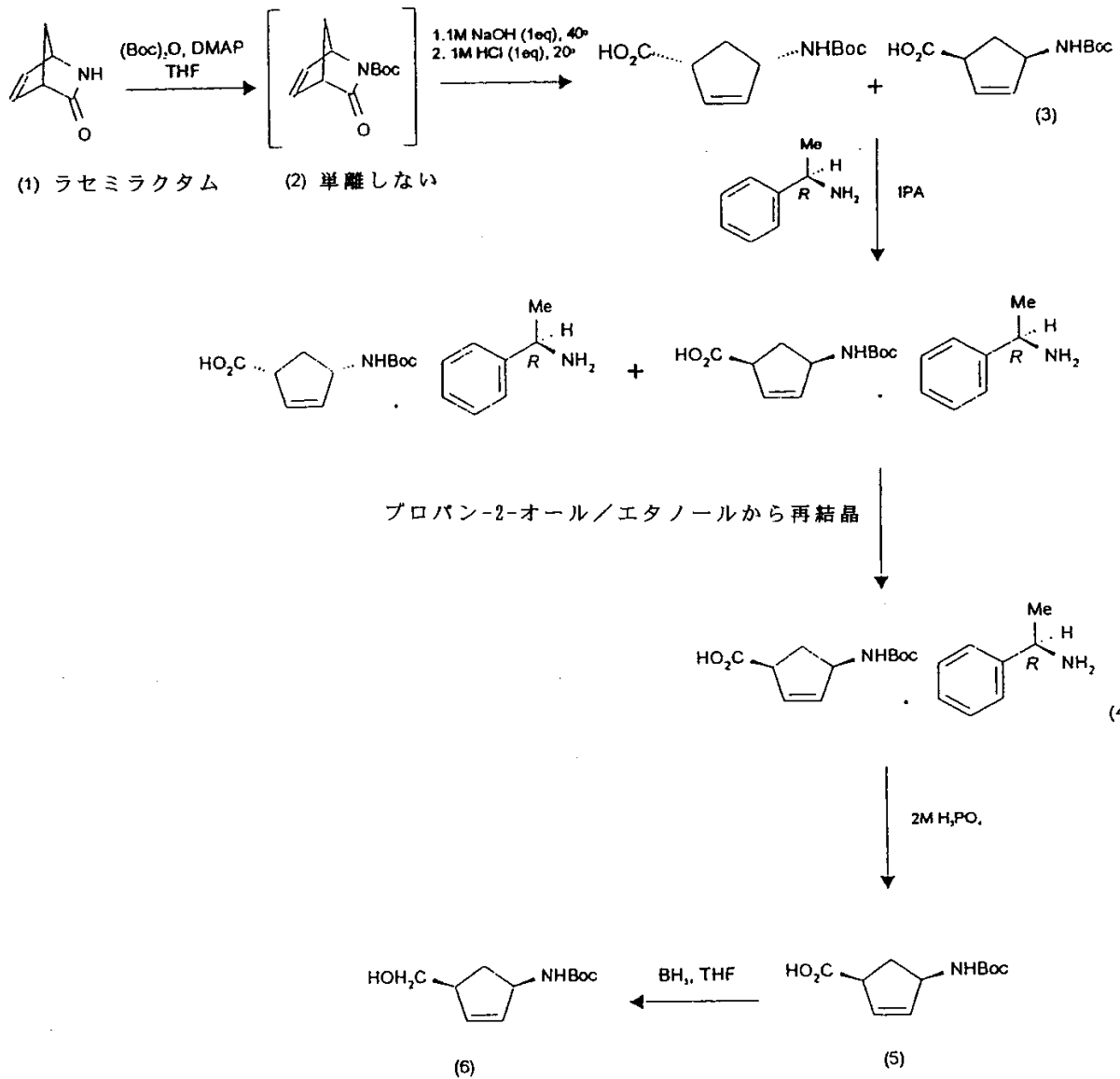
式(VA)と(VB)の化合物からなる混合物、好ましくはラセミ混合物(ラセミラクタム)は市販されている。

好適な保護基としては、Protective Group in Organic Synthesis, Green and Wuts, 2nd ED., 1991 John Wiley & Sons, Inc.、ならびにそれらの形成および分割のための方法に記載されているものがある。好ましい保護基は、 C_1 - C_6 アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、 C_2 - C_6 アルケニルオキシカルボニル、 C_1 - C_6 アルキルアリールオキシカルボニルおよび C_3 - C_6 シクロアルキルオキシカルボニルである。アリールなる用語は、フェニル、所望により置換されていてもよいフェニルまたはナフチルのいずれかを意味する。特に好ましい保護基はt-ブトキシカルボニル(Boc)基である。

20

式(VA)と(VB)の化合物からなる混合物への保護基の付加、それに次ぐ式(IIA')と(II B')の化合物からなる混合物への加水分解は、加水分解に先立って式(VA')と(VB')からなる混合物の単離を要さず、1度の「ワンポット」反応で生じる。これは本発明のさらなる特徴を提供するものである。

以下、特殊な保護基、t-ブトキシカルボニルを用い、さらに塩基として(R)-(+)-1-フェニルエチルアミンを用いるスキームにより本発明を説明するが、本発明の範囲を限定するものではない。



以下、実施例により本発明を説明するが、本発明の範囲を限定するものではない。

本明細書中の用語は以下の意味を有する。

DMAPは4-ジメチルアミノピリンであり、

THFはテトラヒドロフランである。

実施例

実施例1 ラセミシス-4-[[[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]-2-シクロペンテン-1-カルボン酸(3)の製造

攪拌したラセミ2-アザ二環式[2,2,1]ヘプト-5-エン-3-オン(1)(440g)のテトラヒドロフラン(THF)(1800ml)溶液に重炭酸ジ-*t*-ブチル(968g)を加えた。触媒量の4-ジメチルアミノピリン(DMAP)(4.9g)を塊のまま一度に加え、その溶液を二酸化炭素の発生が止まるまで25~30℃で攪拌した。このようにして形成した3-オキソ-2-アザ二環式[2,2,1]ヘプト-5-エン-2-カルボン酸、1,1-ジメチルエチルエステル(2)に水酸化ナトリウム(177.4g)の水(440ml)溶液を加え、次いで、反応物を40℃で15時間加熱した。反応混合物を冷却し、トルエン(3500ml)で分配した。相を分離し、水性層をさらにトルエン(1700ml)で抽出した。この

10

20

30

40

50

水性層を周囲温度にて活性炭(44g)で処理し、濾過し、次いで濃塩酸(400ml)でpH3.6まで酸性化した。沈殿生成物を濾去し、水(400ml)で洗浄し、次いで50℃で真空乾燥した。4-[[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]-2-シクロペンテン-1-カルボン酸の収量は882g、理論値の96%であった。融点は125~28℃。

実施例2 (R)-(+)-1-フェニルエチルアミンとの化合物、(1S-シス)-4-[[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]-2-シクロペンテン-1-カルボン酸(4)の製造

熱したプロパン-2-オール(784ml)およびエタノール(174ml)中のラセミ4-[[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]-2-シクロペンテン-1-カルボン酸(3)(227.3g)溶液に、(R)-(+)-1-フェニルエチルアミン(90.89g)を加えた。その溶液を周囲温度まで冷却し、得られた固体を濾去し、冷プロパン-2-オール(4 x 100ml)で洗浄し、45℃で真空乾燥した。(R)-(+)-1-フェニルエチルアミン塩の収量は126.44g、理論値の36%であった。HPLC分析(Chiracel ODカラム)では、鏡像異性体酸の比は96.8 : 3.2であることが示された。

還流下、プロパン-2-オール(567ml)およびエタノール(126ml)の混合液中に、前記(R)-(+)-1-フェニルエチルアミン塩を溶解した。その溶液をおよそ60℃まで冷却し、種結晶させ、さらに周囲温度まで冷却した。生成物を濾去し、冷プロパン-2-オール(4 x 100ml)で洗浄し、45℃で真空乾燥した。(R)-(+)-1-フェニルエチルアミン塩(4)の収量は103.3g、理論値の85%であった。融点は173~4℃。HPLC分析(Chiracel ODカラム)では、鏡像異性体酸の比は99.83 : 0.17であることが示された。

実施例3 (1S-シス)-4-[[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]-2-シクロペンテン-1-カルボン酸(5)の製造

トルエン(100ml)および水(100ml)中の、(R)-(+)-1-フェニルエチルアミンとの化合物である(1S-シス)-4-[[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]-2-シクロペンテン-1-カルボン酸(4)(34.84g)の懸濁液に、リン酸(11.53g)を5分間にわたり滴下した。酢酸エチル(200ml)を加え、明確な二相の混合物を得た。相を分離し、有機層をおよそ50℃で最初の容量の約4分の1になるまで真空濃縮した。この溶液を周囲温度まで冷却し、得られた固体を濾去し、トルエン(50ml)、次いで2,2,4-トリメチルペンタン(50ml)で洗浄し、その後35℃で真空乾燥した。(1S-シス)-4-[[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]-2-シクロペンテン-1-カルボン酸の収量は21.02g、理論値の92%であった。融点は153~5℃。

実施例4 1,1-ジメチルエチルエステルである(1R-シス)-[4-(ヒドロキシメチル)-2-シクロペンテン-1-イル]カルボン酸(6)の製造

窒素下、-15℃で、テトラヒドロフラン(800ml)中の(1S-シス)-4-[[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]-2-シクロペンテン-1-カルボン酸(113.5g)の溶液に、テトラヒドロフラン中のボラン/テトラヒドロフラン複合体溶液(0.1M溶液500ml)を1時間にわたって滴下した。この反応物を3時間攪拌し、そこへ-15℃で水酸化ナトリウム(40g)水(500ml)溶液を加え、この混合物を周囲温度にし、さらに2時間攪拌を続けた。水(200ml)とトルエン(500ml)を加え、二相混合物を分離した。有機相を1Nの塩酸(200ml)、次いで水(200ml)で洗浄し、その後、真空濃縮した。得られた油状物質を、トルエン(110ml)とヘキサン(180ml)の混合液から晶出させた。生成物を濾過により回収し、トルエンとヘキサンの混合液(1:1, 50ml)で洗浄し、35℃で真空乾燥した。1,1-ジメチルエチルエステルである(1R-シス)-4-(ヒドロキシメチル)-2-シクロペンテン-1-イル]カルボン酸の収量は54.0g、理論値の51%であった。融点は68~70℃。

さらに22.0gの生成物を結晶化液から回収した。

10

20

30

40

 フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
C 0 7 D 209/52 (2006.01) C 0 7 D 209/52

- (72)発明者 バリー、リドル、シッケルズ
アメリカ合衆国ノースカロライナ州、リサーチ、トライアングル、パーク、ファイブ、ムーア、ド
ライブ、グラクソ、ウェルカム、インコーポレーテッド内
- (72)発明者 ケネス、ジェイムズ、インゴールド
アメリカ合衆国ノースカロライナ州、リサーチ、トライアングル、パーク、ファイブ、ムーア、ド
ライブ、グラクソ、ウェルカム、インコーポレーテッド内
- (72)発明者 クリストファー、ジョン、ウォリス
イギリス国ハートフォードシャー、ステイプニッジ、ガネルス、ウッド、ロード、グラクソ、ウ
ェルカム、ビーエルシー内

審査官 関 美祝

- (56)参考文献 特開平 0 6 - 1 1 6 2 1 7 (J P , A)
特表平 0 8 - 5 0 0 5 8 3 (J P , A)
Deyi Zhang et al., Efficient Functionalization of Acylnitroso Cycloadducts: Applicatio
n to the Syntheses of Carbocyclic Nucleoside Precursros, Tetrahedron Letters, 1 9 9 6
年 5 月 2 7 日, Vol.37, No.22, p.3799-3802

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07C209/88
C07C211/27
C07C215/42
C07C227/34
C07C229/48
C07C231/12
C07C233/52
C07C233/74
C07C269/08
C07C271/24
C07B 57/00
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)