

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4713480号  
(P4713480)

(45) 発行日 平成23年6月29日(2011.6.29)

(24) 登録日 平成23年4月1日(2011.4.1)

(51) Int.Cl.

F 1

C07C 315/02	(2006.01)	C07C 315/02
C07C 317/44	(2006.01)	C07C 317/44
C07C 319/20	(2006.01)	C07C 319/20
C07C 323/60	(2006.01)	C07C 323/60
C07B 61/00	(2006.01)	C07B 61/00 300

請求項の数 46 (全 44 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-526728 (P2006-526728)
(86) (22) 出願日	平成16年9月17日 (2004.9.17)
(65) 公表番号	特表2007-505891 (P2007-505891A)
(43) 公表日	平成19年3月15日 (2007.3.15)
(86) 國際出願番号	PCT/IB2004/003026
(87) 國際公開番号	W02005/028428
(87) 國際公開日	平成17年3月31日 (2005.3.31)
審査請求日	平成19年9月14日 (2007.9.14)
(31) 優先権主張番号	03292312.0
(32) 優先日	平成15年9月19日 (2003.9.19)
(33) 優先権主張国	欧洲特許庁 (EP)
(31) 優先権主張番号	60/507,089
(32) 優先日	平成15年10月1日 (2003.10.1)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	505048921 セファロン フランス フランス国、エフー94700 メゾン アルフォール、リュ シャルル マルティ ニュイ、20
(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	100087871 弁理士 福本 積
(74) 代理人	100087413 弁理士 古賀 哲次
(74) 代理人	100134784 弁理士 中村 和美

最終頁に続く

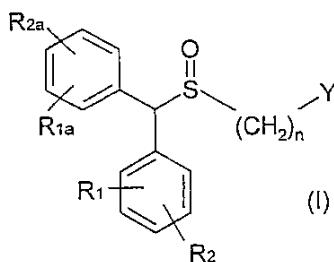
(54) 【発明の名称】不斉酸化によるモダフィニルの單一エナンチオマーのエナンチオ選択的合成方法

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

単一エナンチオマーとしての又は鏡像異性的に過剰の形態での、下記式(I)：

## 【化 1】



[式中、

-Yは、-CN又は-C(=O)Xであり、ここでXは、-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、-OH、-OR<sub>5</sub>及び-NHNH<sub>2</sub>から選ばれる；-R<sub>1</sub>、R<sub>1a</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>2a</sub>は同一又は異なって、H、ハロ、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)アルケニル、(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)アルキニル、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)アリール、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)ヘテロアリール、-CN、-CF<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>

20

、-OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルコキシ、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-OC(=O)R<sub>8</sub>、-C(=O)OR<sub>8</sub>、-C(=O)R<sub>8</sub>、-OC(=O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sub>8</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sub>8</sub>、-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>及び-C(=O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>から選ばれる；

-R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は同一又は異なって、各々、H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、ヒドロキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-NHOH及び-OHから選ばれるか、又はR<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>が結合するN原子と一緒にになって5~7員のN-ヘテロサイクリック基を形成してもよい；

-R<sub>5</sub>は、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アルカリル又はアリールを表し；

-R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>は同一又は異なって、H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル及びヒドロキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルから選ばれるか、又はR<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>は、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>が結合するN原子と一緒にになって5~7員のN-ヘテロサイクリック基を形成してもよい；

-R<sub>8</sub>は、H、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アルカリル又はアリールを表し；

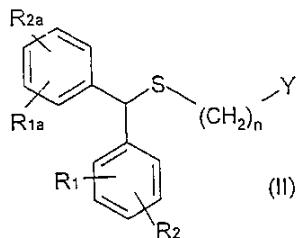
-nは1、2又は3であり；並びに

-mは1、2、3又は4である。】

で表されるスルホキシド化合物の製造方法であって、

a) 下記式(II)：

【化2】



10

20

(式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>1a</sub>、R<sub>2a</sub>、Y及びnは上記定義の通りである。)

のプロキラルスルフィドを、有機溶媒中で、チタニウム、ジルコニウム、マンガン及びバナジウムのキラルリガンド複合体から選ばれる金属キラルリガンド複合体、有機塩基及び酸化剤と接触させるステップ；及び場合により、

b) 得られた式(I)のスルホキシドを単離するステップ、

30

を含む、前記方法。

【請求項2】

Yが-C(=O)Xである、請求項1記載の方法。

【請求項3】

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>1a</sub>及びR<sub>2a</sub>がHを表す、請求項1又は2記載の方法。

【請求項4】

nが1である、請求項1~3のいずれか1項記載の方法。

【請求項5】

XがNH<sub>2</sub>又はNHOHである、請求項1~4のいずれか1項記載の方法。

【請求項6】

40

前記金属キラルリガンド複合体が、チタンキラルリガンド複合体である、請求項1記載の方法。

【請求項7】

前記金属キラルリガンド複合体が、チタン酒石酸ジアルキル複合体である、請求項6記載の方法。

【請求項8】

前記金属キラルリガンド複合体が、金属化合物、キラルリガンド及び水から製造される、請求項1~7のいずれか1項記載の方法。

【請求項9】

前記金属キラルリガンド複合体が、前記金属化合物に対し、0.1~1等量の水で製造され

50

る、請求項 8 記載の方法。

【請求項 10】

前記金属キラルリガンド複合体が、前記金属化合物に対し、0.4～0.8等量の水で製造される、請求項 9 記載の方法。

【請求項 11】

前記有機塩基が、三級アミンである、請求項 1～10 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 12】

前記三級アミンが、ジイソプロピルエチルアミン又はトリエチルアミンである、請求項 11 記載の方法。

【請求項 13】

ステップa)が、前記スルフィドに対し、0.05～0.5等量の塩基の存在下で行われる、請求項 1～12 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 14】

ステップa)が、0.1～0.3等量の塩基の存在下で行われる、請求項 13 記載の方法。

【請求項 15】

ステップa)が、前記スルフィドに対し、0.05～0.5等量の金属キラルリガンド複合体の存在下で行われる、請求項 1～14 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 16】

ステップa)が、0.1～0.3等量の金属キラルリガンド複合体の存在下で行われる、請求項 15 記載の方法。

【請求項 17】

前記金属キラルリガンド複合体が20～70 の温度で製造される、請求項 1～16 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 18】

前記金属キラルリガンド複合体が40～60 の温度で製造される、請求項 17 記載の方法。

【請求項 19】

前記金属キラルリガンド複合体が50～55 の温度で製造される、請求項 18 記載の方法。

【請求項 20】

前記酸化剤が、0～60 の温度で、前記のスルフィド、金属キラルリガンド複合体及び有機塩基と接触される、請求項 1～19 記載の方法。

【請求項 21】

前記酸化剤が、室温で、前記のスルフィド、金属キラルリガンド複合体及び有機塩基と接触される、請求項 20 記載の方法。

【請求項 22】

前記酸化剤が、過酸化水素、tert-ブチルヒドロペルオキシド又はクメンヒドロペルオキシドである、請求項 1～21 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 23】

前記酸化剤が、クメンヒドロペルオキシドである、請求項 22 記載の方法。

【請求項 24】

前記得られたスルフィドが濾過により直接単離される、請求項 1～23 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 25】

ステップb)で得られた生成物の結晶化ステップを更に含む、請求項 1～24 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 26】

前記結晶化が有機溶媒と水との混合物中で行われる、請求項 25 記載の方法。

【請求項 27】

前記有機溶媒がアルコールである、請求項 26 記載の方法。

10

20

30

40

50

**【請求項 2 8】**

前記水が前記混合物の体積で最高40%まで存在する、請求項26又は27記載の方法。

**【請求項 2 9】**

前記結晶化が、優先結晶化である、請求項25記載の方法。

**【請求項 3 0】**

式(I)のスルホキシド化合物のYが-C(=O)Xであり、かつXが-OHである、請求項1～4及び6～29のいずれか1項記載の方法。

**【請求項 3 1】**

式(I)のスルホキシド化合物がモダフィン酸(modafinic acid)である、請求項30記載の方法。 10

**【請求項 3 2】**

式(I)のスルホキシドのX=-OHをX=-NH<sub>2</sub>に変換する次のステップを更に含む、請求項30又は31記載の方法。

**【請求項 3 3】**

以下のステップ：

- a)カルボン酸官能基のエステル化；及び
  - b)当該得られたエステルのアミド化
- を含む、請求項32記載の方法。

**【請求項 3 4】**

式(I)のスルフィド化合物のYが、C(=O)Xであり、かつXがOR<sub>5</sub>(R<sub>5</sub>は請求項1で定義される)である、請求項1～4及び6～29のいずれか1項記載の方法。 20

**【請求項 3 5】**

前記の式(I)のスルホキシド化合物が、モダフィン酸のエステルである、請求項34記載の方法。

**【請求項 3 6】**

前記の式(I)のスルホキシド化合物のX=-OR<sub>5</sub>をX=-NH<sub>2</sub>に変換するステップを更に含む、請求項34又は35記載の方法。

**【請求項 3 7】**

前記の式(I)のスルホキシド化合物のX=-OR<sub>5</sub>が、アミド化反応によりX=-NH<sub>2</sub>に変換される、請求項36記載の方法。 30

**【請求項 3 8】**

式(I)のスルホキシドのYがCNである、請求項1、3、4～29のいずれか1項記載の方法。

**【請求項 3 9】**

式(I)のスルホキシドのY=CNをY=C(=O)NH<sub>2</sub>に変換するステップを更に含む、請求項38記載の方法。

**【請求項 4 0】**

Y=CNが、CN基の酸化又は加水分解により、Y=C(=O)NH<sub>2</sub>に変換される、請求項39記載の方法。

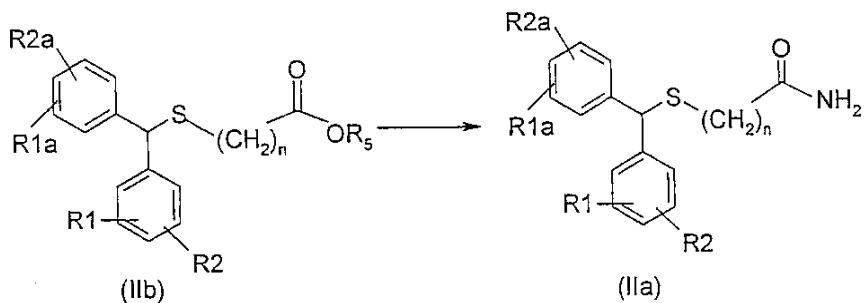
**【請求項 4 1】**

ジフェニルメチルスルフィニルアセトニトリルがモダフィニルに変換される、請求項39又は40記載の方法。 40

**【請求項 4 2】**

式(IIa)(X=-NH<sub>2</sub>であり、かつR<sub>1</sub>、R<sub>1a</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>2a</sub>及びnは請求項1で定義された通りである)のスルフィドが、式(IIb)(X=-OR<sub>5</sub>であり、かつR<sub>1</sub>、R<sub>1a</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>2a</sub>、R<sub>5</sub>及びnは請求項1で定義された通りである)のスルフィドから製造される、請求項5記載の方法。

## 【化3】



## 【請求項4 3】

$R_1$ 、 $R_{1a}$ 、 $R_2$ 、 $R_{2a}$ がHであり、nが1であり、かつ $R_5$ がアルキルである、請求項4 2記載の方法。

## 【請求項4 4】

前記の式(IIb)の化合物がメチルジフェニルメチルチオ酢酸(MDMTA)である、請求項4 3記載の方法。

## 【請求項4 5】

前記の式(IIb)の化合物がベンズヒドロールから製造される、請求項4 3又は4 4記載の方法。

20

## 【請求項4 6】

前記MDMTAが、以下のステップ：

- a1) ベンズヒドロールのベンズヒドリカルボン酸への変換；及び
- b1) ベンズヒドリカルボン酸のMDMTAへの変換

を含む方法によってベンズヒドロールから製造される、請求項4 4記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

30

技術分野

本発明は、モダフィニル及び他の構造的に関連する化合物の単一エナンチオマー又は鏡像異性的に過剰形態のエナンチオ選択的合成の方法に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

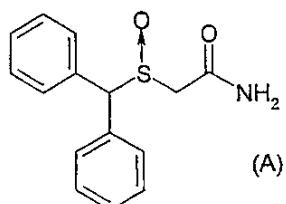
本発明の背景及び従来技術

式(A)のモダフィニル( $C_{15}H_{15}NO_2S$ )は、2-(ベンズヒドリカルボン酸)アセトアミド又は2-[(ジフェニルメチル)スルフィニル]アセトアミドとしても知られ、覚醒促進活性を有する合成アセトアミド誘導体あり、その構造及び合成は米国特許第4,177,290号明細書に開示されている。

40

## 【0003】

## 【化1】



10

## 【0004】

モダフィニルは、イオウ原子に立体中心を有し、そのため2種の光学異性体、すなわちエナンチオマーが存在する。

## 【0005】

ラセミ体のモダフィニルは、米国食品医薬品局により、ナルコレプシーに関連する過度の日中の眠気の治療での使用に承認されている。

## 【0006】

米国特許第4,927,855号明細書は、モダフィニルエナンチオマー、特に左旋性異性体、及びアルツハイマー病に罹患した患者に存在する鬱病及び障害を治療するための使用に関連する。

20

## 【0007】

当該文献によれば、これらのモダフィニルエナンチオマーは、(-)- -メチルベンジルアミン、すなわちキラルな光学的に純粋なアミンを用いる、ベンズヒドリルスルフィニル酢酸とも称されるモダフィン酸のラセミ体の塩形成を意味する光学分割法を含む処理によって得られる。得られるジアステレオマーを次いで分離し、最後に分離したジアステレオマーの1つを加水分解的開裂又は結合開裂中に光学的に純粋なモダフィン酸に変換する。モダフィン酸の左旋性異性体は、モダフィン酸のラセミ体から約21%の非常に低収率で得られる。

## 【0008】

30

次いで、モダフィン酸の分離異性体をエステル化工程及びアミド化工程に更に進め、その後、モダフィニルの單一エナンチオマーが得られる。

## 【0009】

従って、モダフィニルエナンチオマーは、各工程の収率に基づいて計算すると、モダフィン酸のラセミ体から約6%の収率で得られる。

## 【0010】

鏡像異性的に純粋なモダフィニルを得る代わりの方法としては、様々な金属触媒エナンチオ選択性的酸化、又は化学量論的遷移金属によって促進される不斉反応が文献に記載され、対応するスルフィドの化学的酸化によるキラルスルホキシドを調製することができる(Kagan H. B. In "Catalytic Asymmetric Synthesis"; Ojima I., Ed. VCH: New York 1993, 203-226; Madesclaire M., Tetrahedron 1986; 42, 5459-5495; Procter D. J. Chem. Soc. PerkinTrans 1999; 835-872; Fernandez I. et al., Chem. Review 2002; A-BC)。金属触媒エナンチオ選択性的酸化は、種々の酸化剤、例えばH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、tert-ブチルヒドロペルオキシド、クメンヒドロペルオキシドの存在下で、キラルリガンドと複合化された金属触媒、例えば酒石酸ジエチル、C<sub>2</sub>-対称ジオール又はC<sub>3</sub>-対称キラルトリアルカノールアミノチタン(IV)複合体、C<sub>3</sub>-対称トリアルカノールアミンジルコニウム(IV)複合体、キラル(サレン)マンガン(III)複合体、キラル(サレン)バナジウム(IV)複合体を含む。キラルオキサジリデンに基づく方法はスルフィドの化学的酸化にも用いられる。

40

## 【0011】

精密化学製品の不斉合成の酵素的方法は、Kaber K. の "Biotransformations in Organic

50

Chemistry", Springer Ed. 第3版 1997に記載され、Fernandez I.他(Chem. Review 2002, A-BC)により再検討されている。例として、チオエーテルは、細菌（例えば、コリネバクテリウム菌(Ohta H.他 Agric. Biol. Chem. 1985; 49: 2229)、ロドコッカス菌(Ohta H.他 Chem. Lett. 1989; 625)）及び菌類(Helminthosporium sp., Mortierella isabellina sp. (Holland HL.他 Bioorg. Chem. 1983; 12: 1))により不斉酸化することができる。非常に多数のアリールアルキルチオエーテルは、酸化されて、高い光学純度で収率良くスルホキシドを与えた[(Ohta H.他 Agric. Biol. Chem. 1985; 49: 671; Abushanab E.他, Tetrahedron Lett. 1978; 19: 3415; Holland HL.他, Can. J. Chem. 1985; 63: 1118)]。モノオキシゲナーゼ及びペルオキシダーゼは、種々のスルフィドのスルホキシドへの酸化を触媒することができる重要な種類の酵素である(Colonna S.他 Tetrahedron: Asymmetry 1993; 4: 1981)。酵素反応の立体化学的結果は、スルフィド構造に大きく依存することが判っている。10

#### 【0012】

他の代りの酵素的方法として、対応するラセミ体のリバーゼ触媒分割によって得られる高エナンチオ過剰率(>98%)を有する光学的に純粋なメチルアリールスルフィニル酢酸も記載されている(Burgess K.他 Tetrahedron Letter 1989; 30: 3633)。

#### 【0013】

エナンチオ選択性酸化方法として、不斉スルフィド酸化方法は、Kagan及び協力者によって開発された(Pitchen, P; Deshmukh, M., Dunach, E.; Kagan, H. B.; J. Am. Chem. Soc., 1984; 106, 8188-8193)。スルフィドのスルホキシドへの不斉酸化のこの方法において、酸化は、モル比1:2:1で、 $Ti(OiPr)_4/(+)$ 又は(-)-酒石酸ジエチル/水から得られた1等量のキラル混合物の存在下で、酸化剤としてtert-ブチルヒドロペルオキシド(TBHP)を用いて行われる。20

#### 【0014】

Kaganに従うスルフィド酸化の一般的な方法は、スルフィド添加前に、塩化メチレン中で、室温でキラル複合体を最初に予備形成することを含む。次いで、酸化反応をtert-ブチルヒドロペルオキシドの存在下で、-20°で達成する。

#### 【0015】

種々のスルフィドの直接的酸化、特にアリールアルキルスルフィドの光学活性スルホキシドへの酸化は、80~90%の範囲のエナンチオ過剰率(ee)で、この方法により達成することができる。30

#### 【0016】

より具体的には、Kagan及び協力者は、非常に異なったサイズの2種の置換基を有するスルフィドを不斉酸化に供した場合に、スルフィド生成物が高エナンチオ選択性的に得られたことを報告した。例えば、アリールメチルスルフィドを酸化に供した場合に、アリールメチルスルホキシドが90%を越えるエナンチオ過剰率(ee)で得られた。

#### 【0017】

特に、シクロプロピルフェンルスルフィドは、この方法で95%eeで形成される。

#### 【0018】

しかしながら、官能基化スルフィド、特にエステル官能基を有するスルフィドの不斉酸化は、これらの条件下で低度のエナンチオ選択性で進行することが見出された。40

#### 【0019】

従って、立体中心、すなわちイオウ原子、イオウ原子に近いエステル官能基を有するアルキル部分を有する化合物、例えばメチルフェニルチオ酢酸、エチルメチルチオ酢酸及びメチルメチルチオプロパン酸は、わずか63~64%eeと報告されている(H. B. Kagan, Phosphorus and Sulphur, 1986; 27, 127-132)。

#### 【0020】

同様に、アリール基のオルト位でのアリールメチルスルフィドのメチルエステル官能基による酸化は、パラ置換化合物(91%ee、収率50%)又はp-トリルメチルスルフィド(91%ee、収率90%)と比較すると、低エナンチオ過剰率(60%及び収率50%)を与えた(Pit50

chen, P他, J. Am. Chem. Soc., 1984; 106, 8188-8193)。

【0021】

従って、イオウ原子での置換基のサイズが相違する場合でさえも、イオウ原子に近いエステル官能基の存在は、不斉酸化のエナンチオ選択性に強く影響を与える。

【0022】

これらの結果は、この方法のエナンチオ選択性が基質の構造及び特に基質の官能基性に高く依拠する、ことを示している。より具体的には、イオウ原子に近いエステル官能基を有するスルフィドの酸化はほとんど不斉誘導を与えない。

【0023】

同様に、文献にこれまで報告されているエナンチオ選択性の反応は、イオウ原子に直接結合したアセトアミド又は酢酸部分を有する基質をほとんど扱っていない。10

【0024】

スルフィドの不斉酸化条件を変更することによってエナンチオ選択性を改善する努力がなされてきた。例えば、Kagan及び協力者(Zhao, S.; Samuel O.; Kagan, H. B., Tetrahedron 1987; 43, (21), 5135-5144)は、酸化のエナンチオ選択性がtert-ブチルヒドロペルオキシドの代りにクメンヒドロペルオキシドを用いて向上する(最高96 %ee)、ことを見出した。しかしながら、これらの条件は、イオウ原子に近いエステル、アミド又はカルボン酸官能基を有するスルフィドの酸化の問題を解決するものではない。

【0025】

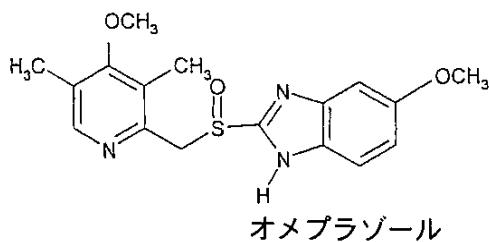
従って、出願人は、Kagan H. B. (Organic Syntheses, John Wiley and Sons INC. ed. 1993, vol. VIII, 464-467) (以下の「実施例17」、「比較例1」)により記載される条件を用いて上記の手法で、最高約42 %の典型的エナンチオ過剰率の粗(-)-モダフィニルを得た。20

【0026】

H. Cotton及び協力者(Tetrahedron: Asymmetry 2000; 11, 3819-3825)は、最近、対応するプロキラルスルヒドの不斉酸化を経る、オメパラゾールの(S)-エナンチオマーの合成を報告した。オメパラゾールは、5-メトキシ-2-[[[4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジニル]メチル]-スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールとも称され、下記式によって表わされる。

【0027】

【化2】



30

【0028】

不斉酸化は、(S,S)-(-)-酒石酸ジエチル、[(S,S)-(-)-DET]の存在下、チタン介在酸化により達成した。チタン複合体をプロキラルスルフィドの存在下に及び/又は長時間、N,N-ジイソプロピルエチルアミンの存在下で酸化を行うことにより調製した。>94 %を越えるエナンチオ選択性はこの方法によって得られるが、Kagan独自の方法は、粗生成物の低度のエナンチオ過剰率(30 %)を与える。

【0029】

著者によれば、オメパラゾールのみに適用されるこの方法の改善エナンチオ選択性は、形成されたスルホキシドの立体化学を決める、イオウに隣接するベンズイミダゾール又は50

イミダゾール基の存在におそらく関連する。著者は、不斉合成でキラルスルホキシドを合成する場合に、配向基としてこの種の官能基を使用することも示唆していた。

#### 【0030】

従って、本出願は、オメプラゾール、おおよそ同一のサイズの置換基を有するプロキラルスルフィド及び不斉誘導において重要な役割を果たすと記載されているイミダゾール基に基本的に焦点が当てられている。

#### 【0031】

そのため、光学的に純粋なモダフィニル、及び他の構造的に関連するスルホキシド、特に2-(ベンズヒドリルスルフィニル)酢酸及び2-(ベンズヒドリルスルフィニル)アルキル酢酸の製造のための改良エナンチオ選択的方法が求められており、この方法は、先行技術の問題点を克服する、特に高収率を可能にする。10

#### 【0032】

##### 発明の簡単な説明

本発明は、モダフィニルの単一エナンチオマー及び他の構造的に関連するスルホキシドのエナンチオ選択的合成の新規方法を提供する。この方法では、驚くべきことに、高エナンチオ選択性及び高収率が得られる。

#### 【0033】

新規方法は、プロキラルスルフィドを不斉的に酸化して、単一エナンチオマー及び鏡像異性的に過剰の対応するスルフィドを与える。

#### 【0034】

本発明はまた、高純度、有利なことに99.5 %~99.8 %より高い純度で、対応するプロキラルスルフィドから、単一エナンチオマーとしてのスルフィド及び鏡像異性的に過剰の形態を調製する方法を提供する。20

#### 【0035】

「プロキラルスルフィド（複数）」の表現は、酸化によりイオウ原子上に立体中心を存在させた後のスルフィドを意味すると理解される。従って、いずれかに立体中心を更に有するスルフィドは、「プロキラルスルフィド」と称される。

#### 【0036】

対応するプロキラルスルフィドが官能基化されている、すなわちエステル、アミド、カルボン酸又はニトリル置換基を有しているとしても、この新規な不斉酸化方法は、極めて高いエナンチオ過剰率を有する所定の化合物に近づけるものである。30

#### 【0037】

この方法は、簡便であり、1ステップで、方法を、高収率及び高エナンチオ過剰率でのエナンチオ化合物の大スケール製造に適したものにする。

#### 【0038】

更なる利益として、この方法は、環境的に非毒性かつ比較的低コストである触媒として、少量のチタン化合物で実施することができる。

#### 【0039】

有利なことに、モダフィニルは、より直接的にはモダフィン酸の光学分割法を経る必要がなく、単一エナンチオマーとして又は鏡像異性的に過剰の形態で得られる。40

#### 【0040】

本発明はまた、単一エナンチオマーとして又は鏡像異性的に過剰の形態でモダフィニルを調製するいくつかの方法を提供する。有利なことに、これらの方法は、出発物質としてベンズヒドロール又はベンズヒドリルチオールを用いる場合には、3ステップ又はそれ未満に限定され、モダフィニル単一エナチオマーは高収率で得られる。

#### 【0041】

##### 発明の詳細な説明

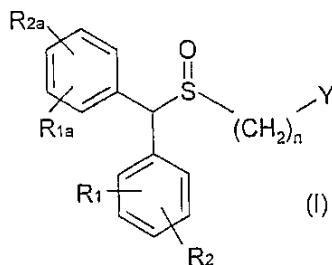
モダフィニル前駆体、特にジフェニルメチルチオ酢酸、そのアミド及びエステルの不斉酸化は、塩基の存在下でチタンキラル複合体介在反応を行うことにより、驚くべきことに、最高99.5 %の高エナンチオ選択性で達成される、ことが見出されている。50

## 【0042】

本発明は、単一エナンチオマーとしての又は鏡像異性的に過剰の形態での、下記式(I)：

## 【0043】

## 【化3】



## 【0044】

[式中、

-Yは、-CN又は-C(=O)Xであり、ここでXは、-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、-OH、-OR<sub>5</sub>及び-NHNH<sub>2</sub>から選ばれる；  
-R<sub>1</sub>、R<sub>1a</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>2a</sub>は同一又は異なって、H、ハロ、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)アルケニル、(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)アルキニル、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)アリール、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)ヘテロアリール、-CN、-CF<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルコキシ、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-OC(=O)R<sub>8</sub>、-C(=O)OR<sub>8</sub>、-C(=O)R<sub>8</sub>、-OC(=O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sub>8</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sub>8</sub>、-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>及び-C(=O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>から選ばれる；

-R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は同一又は異なって、各々、H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、ヒドロキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-NHOH及び-OHから選ばれるか、又はR<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>が結合するN原子と一緒にになって5~7員のN-ヘテロサイクリック基を形成してもよい；

-R<sub>5</sub>は、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アルカリル又はアリールを表し；

-R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>は同一又は異なって、H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル及びヒドロキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルから選ばれるか、又はR<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>は、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>が結合するN原子と一緒にになって5~7員のN-ヘテロサイクリック基を形成してもよい；

-R<sub>8</sub>は、H、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アルカリル又はアリールを表し；

-nは1、2又は3であり；並びに

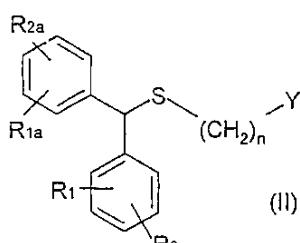
-mは1、2、3又は4である。】

で表されるスルホキシド化合物の製造方法であつて、

a)下記式(II)：

## 【0045】

## 【化4】



## 【0046】

(式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>1a</sub>、R<sub>2a</sub>、Y及びnは上記定義の通りである。)

50

のプロキラルスルフィドを、有機溶媒中で、金属キラルリガンド複合体、塩基及び酸化剤と接触させるステップ；及び場合により、

b)得られた式(I)のスルホキシドを単離するステップ、  
を含む、前記方法に関する。

【0047】

本方法は、通常約80 %以上のエナンチオ過剰率で、式(I)のスルホキシドを調製することができる。有利なことに、好ましいエナンチオ過剰率は、80 %を越え、好ましくは90 %を越え、より好ましくは95 %を越え、及び最も好ましくは99 %以上である。

【0048】

本方法はまた、90 %より高い純度、好ましくは98 %より高い純度、より好ましくは99 %より高い純度を有する式(I)のスルホキシドを調製することができる。 10

【0049】

1対のエナンチオマーに関し、エナンチオマーE2に対するエナチオマーE1のエナンチオ過剰率( ee )は、次式：

【0050】

【数1】

$$\% \text{ エナンチオ過剰率} = \frac{(E1-E2)}{(E1+E2)} \times 100$$

20

【0051】

を用いて計算できる。E1及びE2の相対量は、キラルHPLC(高速液体クロマトグラフィー)により決定することができる。

【0052】

純度は、他の物質、特に、副生成物例えばスルホン及び未反応スルフィドを含む物質の量に対するエナンチオマーE1及びE2の量を称する。純度は同様にHPLCによって決定することができる。

【0053】

30

本明細書で用いる用語「約」は、特定の数値の10 %の値の範囲を称する。例えば、「約20」は、20又は18~22を含む。

【0054】

本明細書で用いる用語「金属キラルリガンド複合体」は、金属性化合物、キラルリガンド及び場合により水を含む複合体を称する。

【0055】

用語「キラルリガンド」は、少なくとも1つのキラル中心を含み、絶対配置を有する基である。キラルリガンドは、平面偏光の(+)又は(-)の回転を有する。

【0056】

上記の定義において、「アルキル」は、鎖中に1~12の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖でよい脂肪族炭化水素基を意味する。好ましいアルキル基は、鎖中に1~6の炭素原子を有する。

40

【0057】

「低級アルキル」とは、直鎖又は分岐鎖でよい鎖中の約1~約4の炭素原子を意味する。「分岐」とは、1以上のアルキル基、例えばメチル、エチル又はプロピルが直線状アルキル鎖に結合されている、ことを意味する。アルキルは、1以上の「シクロアルキル基」によって置換されていてもよい。代表的アルキル基は、メチル、エチル、n-プロピル、i-ブロピル、n-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、シクロペンチルメチルを含む。

【0058】

「シクロアルキル」は、3~10炭素原子、好ましくは約5~約10炭素原子の非芳香族性モ

50

ノ又は多環状環系を意味する。具体的モノ環状シクロアルキル基は、シクロペンチル、シクロヘキシリ、シクロヘプチル等を含む。

【0059】

「アラルキル」とは、アリール-アルキル基を意味し、アリール及びアルキルは本明細書で記載される。好ましいアラルキルは、低級アルキル部分を含む。具体的アラルキル基は、ベンジル、2-フェネチル及びナフタレンメチルを含む。

【0060】

「アリール」とは、6~10炭素原子の芳香族性モノ環状又は多環状環系を意味する。アリールは、場合により、同一又は異なりかつ本明細書で定義される1以上の「環系置換基」で置換されてもよい。具体的アリール基は、フェニル又はナフチルを含む。

10

【0061】

「アルカリル」とは、アルキル-アリール基を意味し、アリール及びアルキルは本明細書で定義される。具体的アルカリル基は、トリルを含む。

【0062】

「ハロ」は、ハロゲンを含み、フルオロ、クロロ、プロモ又はヨードを含む。好ましくは、フルオロ、クロロ又はプロモであり、より好ましくはフルオロ又はクロロである。

【0063】

「アルケニル」とは、炭素-炭素二重結合を含む脂肪族炭化水素基を意味し、鎖中に2~8炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖でよい。好ましいアルケニル基は、鎖中に2~4の炭素原子を有する。「分岐」は、1以上の低級アルキル基、例えばメチル、エチル又はプロピルが直線状アルケニル鎖に結合される、ことを意味する。アルケニル基は、1以上のハロ又はシクロアルキル基によって置換されてもよい。代表的なアルケニル基は、エテニル、プロペニル、n-ブテニル、i-ブテニル、3-メチルブト-2-エニル、n-ペンテニル、ヘブテニル、オクテニル、シクロヘキシリ-ブテニル及びデセニルを含む。

20

【0064】

「アルキニル」とは、炭素-炭素三重結合を含む脂肪族炭化水素基を意味し、鎖中に2~8炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖でよい。好ましいアルキニル基は、鎖中に2~4の炭素原子を有する。「分岐」は、1以上の低級アルキル基、例えばメチル、エチル又はプロピルが直線状アルキニル鎖に結合される、ことを意味する。アルキニル基は、1以上のハロによって置換されてもよい。代表的なアルキニル基は、エチニル、プロピニル、n-ブチニル、2-ブチニル、3-メチルブチニル、n-ペンチニル、ヘブチニル、オクチニル及びデシニルを含む。

30

【0065】

「アルコキシ」とは、アルキル基が本明細書に記載されているアルキル-0-基を意味する。好ましいアルコキシ基は、鎖中に1~6炭素原子、より好ましくは鎖中に2~4炭素原子を有する。代表的なアルコキシ基は、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ及びヘプトキシを含む。

【0066】

「ヘテロアリール」とは、5~10炭素原子の芳香族性モノ環状又は多環状環系を意味し、その環系中の1以上の炭素原子は、炭素原子以外のヘテロ原子、例えば窒素、酸素又はイオウである。好ましい環系の環の好ましい環サイズは、約5~6環原子を含む。

40

【0067】

「ヘテロアリール」は、同一又は異なりかつ本明細書に定義されている1以上の「環系置換基」によって置換されてもよい。ヘテロアリールの窒素原子は、塩基性窒素原子でもよく、場合により対応するN-オキシドに酸化されてもよい。代表的なヘテロアリール及び置換ヘテロアリール基は、ピラジニル、チエニル、オキサゾリル、ピラゾリル、フラザニル、ピロリル、1,2,4-チアジアゾリル、ピリダジニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジン、イミダゾ[2,1-b]チアゾリル、ベンゾフラザニル、アザインドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチエニル、チエノピリジル、チエノピリミジル、ピロロピリジル、イミダゾピリジル、ベンゾアザインドール、1,2,4-トリアジニル、ベンズチ

50

アゾリル、フラニル、イミダゾリル、インドリル、インドリジニル、イソキサゾリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、1,3,4-チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル及びトリアゾリルを含む。好ましいヘテロアリール基は、ピラジニル、チエニル、ピリジル、ピリミジニル、イソオキサゾリル及びイソチアゾリルを含む。

#### 【0068】

「ヒドロキシアルキル」とは、アルキルが本明細書で定義されているHO-アルキル-基を意味する。好ましいヒドロキシアルキルは、低級アルキルを含む。代表的なヒドロキシアルキル基はヒドロキシメチル及び2-ヒドロキシエチルを含む。

10

#### 【0069】

「N-ヘテロ環状基」とは、1窒素原子を含む5~7員環の非芳香族飽和モノ環状系を意味し、第二のヘテロ原子、例えば窒素、酸素及びイオウを含んでもよい。ヘテロシクリルは、場合により、同一又は異なりかつ本明細書で定義される1以上の「環系置換基」によって置換されてもよい。窒素原子又はイオウ原子から選ばれる第二のヘテロ原子が存在する場合に、N-ヘテロ環状基のヘテロ原子は、場合により、対応するN-オキシド、S-オキシド又はS,S-ジオキシドに酸化してもよい。好ましいN-ヘテロ環状基は、ピペリジル、ピロリジニル、ピペラジニル、モルホニル等を含む。N-ヘテロ環状基は場合により、1以上の「環系置換基」で置換される。好ましいN-ヘテロ環状基置換基は、場合により1以上のハロゲン原子によって置換される(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)アリール、例えば置換基パラクロロフェニルを含む。

20

#### 【0070】

「環系置換基」とは、芳香族又は非芳香族環系に結合した置換基を意味し、H、ハロ、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)アルケニル、(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)アルキニル、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)アリール、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)ヘテロアリール、-CN、-CF<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルコキシ、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NRR'、-OC(=O)R、-OC(=O)NRR'、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR、-CH<sub>2</sub>OR、-NRR'、-C(=O)NRR'、-C(=O)OR及び-C(=O)R(ここで、R及びR'は、H、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アルカリル又はアリールであり、あるいは置換基が-NRR'である場合には、R及びR'は、R及びR'が結合するN-原子と一緒にになって5~7員のN-ヘテロ環状基を形成してもよい。)を含む。

30

#### 【0071】

X=OHの場合には、式(I)のスルフィドは、塩として、特にアルカリ塩、例えばナトリウム、カリウム、リチウムの塩もしくはアンモニウム塩、又は薬学的に許容される塩として得られる。

#### 【0072】

「薬学的に許容される塩」とは、比較的非毒性の、本発明の化合物の無機及び有機酸付加塩、および塩基付加塩を意味する。これらの塩は、化合物の最終単離及び精製中にin situで調製することができる。特に、酸付加塩は精製化合物をその遊離の塩基形態で好適な有機又は無機酸と別個に反応させ、かつ得られた塩を単離することによって、調製することができる。代表的酸付加塩は、臭化水素塩、塩酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、ホウ酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、トシリ酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナフト工酸塩、メシル酸塩、グルコヘプトン酸塩、ラクトビオン酸塩、スルファメート、マロン酸塩、サリチル酸塩、プロピオン酸塩、メチレン-ビス-b-ヒドロキシナフト工酸塩、ゲンチジン酸塩、イセチオン酸塩、ジ-p-トルオイル酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、シクロヘキシルスルファメート及びキナ酸ラウリル-スルホン酸塩等を含む(例えば、S. M. Berge他, Pharmaceutical Salts, J. Pharm. Sci., 66: p. 1-19 (1977)、本明細書に参考文献として組み込まれている)。塩基付加塩は、精製化合物をその酸形態で好適な有機又は無機塩基と別個に反応させ、かつ得られた塩を単離することにより調製することもできる。塩基付加塩は、薬学的に許容される金属及びアミ

40

50

ン塩を含む。好適な金属塩は、ナトリウム、カリウム、カルシウム、バリウム、リチウム、亜鉛、マグネシウム及びアルミニウム塩を含む。ナトリウム及びカリウム塩が好ましい。好適な無機塩基付加塩は、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化アルミニウム、水酸化リチウム、水酸化マグネシウム、水酸化亜鉛を含む金属性塩基から調製される。好適なアミン塩基付加塩は、十分に塩基性を有するアミンから調製され、好ましくは、その低毒性及び医薬用途への許容性のため、医薬品化学で頻繁に用いられるそのようなアミンを含む。代表的塩基付加塩は、アンモニア、エチレンジアミン、N-メチル-グルカミン、リシン、アルギニン、オルニチン、コリン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、ジエタノールアミン、プロカイン、N-ベンジル-フェネチルアミン、ジエチルアミン、ピペラジン、トリス(ヒドロキシメチル)-アミノメタン、水酸化テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、ジベンジルアミン、エフェナミン(ephenamin)、ジヒドロアビエチルアミン、N-エチルピペリジン、ベンジルアミン、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、塩基性アミノ酸、例えばリシン及びアルギニン、及びジシクロヘキシルアミン等を含む。

## 【0073】

本明細書で用いる「[...] ~ [...]」は、包含される範囲を言う。

## 【0074】

好ましい局面によれば、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>1a</sub>及びR<sub>2a</sub>は独立に、H及びハロ、ハロは好ましくはFから成る群より選ばれる。

## 【0075】

好ましくは、1つはR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及び/又はR<sub>1a</sub>、R<sub>2a</sub>はHであり、他の一つはFである。フッ素原子は、オルト、メタ、パラ位にあればよく、パラ位が好ましい。

## 【0076】

好ましくはnは1である。

## 【0077】

最も好ましくは、新規方法によって調製されるスルホキシドは、式(I)のスルホキシド(YはCN又はYは-C(=O)Xである)である。

## 【0078】

好ましくは、Xは-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、-OH、-OR<sub>5</sub>であり、より好ましくは-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>であり、最も好ましくは-NH<sub>2</sub>又は-NHOHである。

## 【0079】

好ましくは、R<sub>5</sub>はアルキル又はアラルキルである。好ましいR<sub>5</sub>基は、特にメチル、エチル、i-プロピル、ベンジル及びトリルを含む。

## 【0080】

最も好ましくは、新規な方法によって調製されるスルフィドはモダフィニルであり、これは式(I)のスルフィド(nは1であり、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>1a</sub>及びR<sub>2a</sub>はHであり、Yは-C(=O)Xである。但し、X=NH<sub>2</sub>。)に対応する。

## 【0081】

本明細書で用いる「モダフィン酸」は、「ジフェニルメチルスルフィニル酢酸」とも称され、式(I)の化合物(nは1であり、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>1a</sub>及びR<sub>2a</sub>はHであり、XはOHである。)を言う。

## 【0082】

本明細書で用いる「モダフィン酸のエステル」は、式(I)の化合物(nは1であり、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>1a</sub>及びR<sub>2a</sub>はHであり、Xは-OR<sub>5</sub>である。)を言う。

## 【0083】

ステップa)

酸化反応は、有機溶媒中で行う。驚くべきことに、本発明によれば、溶媒は酸化のエンチオ選択性には必須でない。従って、溶媒は工業的観点及び環境面から好適な条件について選ばれる。好適な有機溶媒は、特にトルエン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ア

10

20

30

40

50

セトニトリル、アセトン及び塩化メチレンであり、当業者により容易に決定することができる。環境面から、非塩素化溶媒が好ましい。この点で、酢酸エチル及びアセトンは特に好ましい。

**【0084】**

金属キラルリガンド複合体の調製

金属キラルリガンド複合体は、キラルリガンド及び金属化合物から調製する。

**【0085】**

金属化合物は、好ましくはチタニウム、ジルコニウム、バナジウム又はマンガン化合物であり、より好ましくはチタン化合物である。

**【0086】**

従って、好ましい金属キラルリガンド複合体は、特に、チタン、ジルコニウム、バナジウム又はマンガンキラルリガンド複合体であり、より好ましくはチタンキラルリガンド複合体である。

**【0087】**

チタン化合物は一般的に、チタン(IV)化合物、好ましくはチタン(IV)アルコキシド、例えば特にチタン(IV)イソプロポキシド又はプロポキシドである。

**【0088】**

キラルリガンドは、チタン化合物と反応することができるキラル化合物である。このような化合物は好ましくは、ヒドロキシ置換化合物から選択され、好ましくは1ヒドロキシ基より多いヒドロキシ基を有する。従って、キラルリガンドは好ましくは、キラルアルコール、例えばC<sub>2</sub>-対称キラルジオール又はC<sub>3</sub>-対称キラルトリオールである。キラルアルコールは、分岐もしくは非分岐のアルキルアルコール、又は芳香族アルコールでよい。

**【0089】**

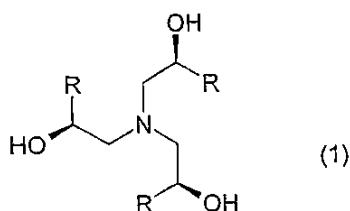
好ましいキラルリガンドは、ビナフトール、マンデル酸、ヒドロベンゾイン、酒石酸エステル、例えばL-(+)-酒石酸ジアルキル又はD-(-)-酒石酸ジアルキル、好ましくはL-(+)-酒石酸ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル又はD-(-)-酒石酸ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、特に、L-(+)-酒石酸ジメチル又はD-(-)-酒石酸ジメチル、L-(+)-酒石酸ジエチル又はD-(-)-酒石酸ジエチル、L-(+)-酒石酸ジイソプロピル又はD-(-)-酒石酸ジイソプロピル、L-(+)-酒石酸ジブチル又はD-(-)-酒石酸ジブチル及びL-(+)-酒石酸ジtert-ブチル又はD-(-)-酒石酸ジtert-ブチルである。特にL-(+)-酒石酸ジエチル及びD-(-)-酒石酸ジエチルが好ましい。

**【0090】**

好ましいキラルリガンドは、C<sub>3</sub>-トリアルカノールアミン、特に式(1)：

**【0091】**

**【化5】**



**【0092】**

[式中、Rは低級アルキル又はアリール、例えばメチル、t-ブチル及びフェニルである。]も含む。

**【0093】**

好ましいキラルリガンドは、一般式(2a)：

**【0094】**

10

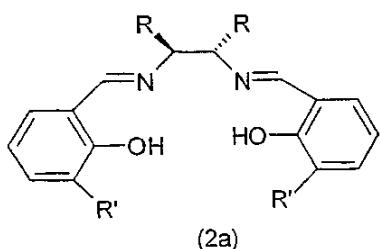
20

30

40

50

【化6】



10

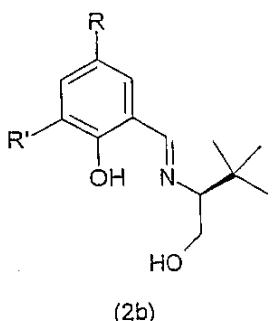
【0095】

[式中、Rは同一であり、低級アルキル又はアリール、例えばメチル又はフェニル、又は一緒になってシクロアルキル基、例えばシクロヘキシリルを形成する；R'は低級アルキル又はアルコキシである。]、

又は一般式(2b)：

【0096】

【化7】



20

【0097】

[式中、Rは低級アルキル又はNO<sub>2</sub>であり；R'は低級アルキル又はアルコキシである。]で表されるシップ塩基も含む。

【0098】

これらのシップ塩基は、キラル(サレン)-金属複合体として公知の、金属とのキラルリガンド複合体を形成してもよい。

【0099】

金属キラルリガンド複合体の好ましい例は、C<sub>2</sub>-対称ジオール又はC<sub>3</sub>-対称トリアルカノールアミンチタン(IV)複合体、C<sub>3</sub>-対称トリアルカノールアミンジルコニウム(IV)複合体、キラル(サレン)マンガン(III)複合体、キラル(サレン)バナジウム(IV)複合体、特にFernandez他,American Chemical Society, 2002, A-BCに開示された複合体である。

40

【0100】

特に好ましい金属キラルリガンド複合体は、チタンキラルジオール複合体であり、最も好ましくは酒石酸ジエチルチタン(IV)複合体である。

【0101】

金属キラルリガンド複合体の化学量論は変動し、本発明に重要ではない。

【0102】

特に、金属化合物に対するキラルリガンドの割合は、1~4等量で変動し、好ましくは2

50

等量である。

**【0103】**

本発明の好ましい局面によれば、金属キラル複合体の調製は水を更に含む。実際、金属キラルリガンド複合体中の水の存在は、反応のエナンチオ選択性を更に向上させる、ことが見出された。

**【0104】**

金属キラルリガンド複合体に含まれる水の量は、チタン化合物に関し、0.1~1等量で変動してもよい。特に好ましい実施態様では、水の量は金属化合物に関し、0.4~0.8等量の範囲である。

**【0105】**

この方法で用いる金属キラルリガンド複合体の量は重要ではない。しかしながら、プロキラルスルフィドに関して0.05等量未満、特に0.05~0.30等量、最も好ましくは0.1~0.30等量使用することが有利である、ことを見出した。驚くべきことに、非常に低量の複合体、例えば0.05等量を本発明の方法に従って使用することができ、これは優れた結果を生じる。

**【0106】**

金属キラルリガンド複合体は、プロキラルスルフィドの存在下で、又はプロキラルスルフィドを反応容器に添加する前に調製すればよい。

**【0107】**

好ましい実施態様によれば、金属キラルリガンド複合体の調製は、プロキラルスルフィドの存在下で実施する。すなわちプロキラルスルフィドを、キラル複合体の調製に使用する成分を導入する前に、反応容器に充填する。

**【0108】**

金属キラルリガンド複合体の反応時間は、温度に依拠する。

**【0109】**

実際に、金属キラルリガンド複合体の反応速度論が温度及び反応時間の組み合わせに依拠するらしい、ことが判った。従って、温度が高くなればなるほど、反応時間は短い。反対に、温度が低ければ低いほど、反応時間は長い。

**【0110】**

例えば、高温では、本明細書で用いる高温は、20~70、好ましくは約40~60、最も好ましくは約50~55の温度を意味するが、2時間未満が一般的に金属キラルリガンド複合体を形成するために十分である。例えば、55では、金属キラルリガンド複合体は、約50分内に形成される。より低温、例えば25では、金属キラルリガンド複合体は、約24時間内に形成される。

**【0111】**

塩基の導入

本発明に従う不斉酸化は、塩基の存在下で実行する。

**【0112】**

実際、塩基が酸化中に存在する場合には、反応のエナンチオ選択性は驚くことに向上する。このようにして、99%を越えるエナンチオ選択性が観察できる。塩基を酸化剤の前に添加する場合には、塩基の導入の順序は重要ではない。塩基はプロキラルスルフィドの前後に、好ましくは金属キラルリガンド複合体を形成された後に導入することができる。好ましくは、塩基は金属キラルリガンド複合体が形成され、プロキラルスルフィドが添加された後に導入する。

**【0113】**

別の好ましい実施態様では、塩基は、エナンチオ選択性を向上させるために酸化剤を添加する前に数分間、好ましくは少なくとも3分間、金属キラルリガンド複合体及びプロキラルスルフィドと接触させる。本発明の好ましい実施態様によれば、塩基は、酸化反応を行う温度で導入する。この温度は、本明細書では以下「酸化温度」と称される。塩基は反応混合物中に溶解性であるべきである、好ましくは、それは、有機塩基、例えばアミンで

10

20

30

40

50

ある。特に好適な塩基はアミン、好ましくは第三アミン、例えばトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ジメチル-エタノールアミン、トリエタノールアミンであり、最も好ましくはジイソプロピルエチルアミン及びトリエチルアミンである。

#### 【0114】

反応混合物に添加する塩基の量は、反応のエナンチオ選択性に影響を及ぼすかもしれないため、ある数値以下であるべきである。特には、プロキラルスルフィドに関して0.5等量未満、特に0.05~0.5等量、最も好ましくは0.1~0.3等量の量が有利であることが判明している。

#### 【0115】

酸化 10  
驚くべきことに、本方法は、優れたエナンチオ選択性を得るために必須である、Kagan 及び協同者によって記載されている非常に低温、例えば-20 を必要としない。このような低温が長い反応時間をもたらすため、この特徴は特に興味深い。しかしながら、例えば、反応物の分解及び過剰な反応時間为了避免するよう、温度が選ばれることになる。好ましい実施態様では、酸化剤は、0~60 、好ましくは15~40 及びより好ましくは室温、すなわち約20~25 の温度で、スルフィド、金属キラルリガンド複合体及び塩基と接触させる。

#### 【0116】

不斉酸化のために好適な酸化剤は、ヒドロペルオキシド、好ましくは過酸化水素、tert -ブチルヒドロペルオキシド又はクメンヒドロペルオキシド及び最も好ましくは後者でよい。

#### 【0117】

酸化剤は、十分な変換率を達成するために十分な期間、但し、得られる生成物の純度及びエナンチオ選択性に影響を与えないためにそれ程長くはなく、他の反応物と接触状態に置く。

#### 【0118】

好ましい実施態様では、酸化剤は、約30分~3時間、他の反応物と接触状態に置く。

#### 【0119】

酸化剤の量は、反応のエナンチオ選択性の関しては重要でない。しかしながら、過剰量の酸化剤は、スルホンの形成を助けることによって得られる生成物の純度に影響を及ぼすかもしれない。

#### 【0120】

スルフィドアミドの量に対して2等量未満の酸化剤の量は、一般的に好ましく、特に好ましい量は0.8~1.2等量、より好ましくは1.0等量である。

#### 【0121】

ステップb)

酸化反応中に形成するスルホキシドは、慣用的方法に従い単離することができる。

#### 【0122】

従って、文献に記載されているように、反応混合物は、水又は水酸化ナトリウム水溶液で処理すればよく、その結果、金属塩を含むゲルを形成する。このゲルは濾過により除き、有機溶媒で洗浄すればよい。有機溶媒又は水性溶媒で結晶化して、所望のエナンチオマーを得てもよい。

#### 【0123】

本発明の有利な局面によれば、得られたスルフィドは、濾過により直接単離でき、場合により水又は有機溶媒、例えば酢酸エチル、トルエン、エタノール、塩化メチレンで洗浄することができる沈殿を形成する。有利なことに。この沈殿は、結晶性でかつ高純度形態である。従って、有利なことに、本方法は、上記の扱いにくい次の処理を避けることができる。

#### 【0124】

ステップc)

10

20

30

40

50

好ましい実施態様によれば、本方法は、ステップb)で得られた単離生成物の結晶化ステップc)を更に含む。

**【0125】**

このような結晶化ステップは、単離生成物の純度を向上させ、及び/又は所望の多型を製造し、及び/又は目的のエナンチオマーのエナンチオ過剰率を向上させ、及び/又は特定の粒子サイズを有するロットを得るために有用である。

**【0126】**

この点に関し、モダフィニルエナンチオマーの多型が開示される国際公開第2004/060858号パンフレットを参照されたい。例として、形態IIとして得られる(-)-モダフィニルは、結晶化ステップc)によって形態Iに変換することができる。形態I及びIIは国際公開第2004/060858号パンフレットで特定される。10

**【0127】**

結晶化は、有機溶媒中、場合により水との混合物中で実行することができる。好適な有機溶媒は特にアルコール類、ケトン類、エステル類、エーテル類、塩素化溶媒、極性及び非プロトン性溶媒、及びその混合物、又は水との混合物である。アルコール類の例は、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、tert-ブタノール、2-メチル-1-ブタノール、ベンジルアルコールを含む。

**【0128】**

塩素化溶媒の中では、ジクロロメタンが挙げられる。

ケトン類の中では、アセトン、メチルエチルケトン、2-ペンタノン、シクロヘキサンなどが挙げられる。20

エーテル類の中では、テトラヒドロフラン、ジオキサンが挙げられる。

**【0129】**

他の好適な溶媒は、当業者によって容易に決定することができる。

**【0130】**

驚くべきことに、結晶化溶媒中の水の存在は、エナンチオ過剰率及び純度を向上させる、ことが見出された。加えて、有機溶媒/水混合物を使用する結晶化ステップは、多型Iを生成し、有利なことにこの方法で使用される有機溶媒の体積を減少させる。

**【0131】**

従って、好ましい結晶化溶媒はアルコール性溶媒、及び水と有機溶媒との混合物であり、より好ましくは水と有機溶媒との混合物であり、最も好ましくは最高40%の水と有機溶媒との混合物である。特に好ましくは、最高25%の水と有機溶媒との混合物である。30

**【0132】**

必要であれば、ステップb)で得られた生成物は更に鏡像異性的に過剰でもよい。このような方法は当業者には公知であり、特に優先結晶法を含む。

**【0133】**

従って、本発明の特定の実施態様では、本方法は、エナンチオ過剰率を改善する優先結晶のステップを更に含む。

**【0134】**

(±)モダフィン酸の優先結晶によるこのような光学分割の方法は、フランス特許国際出願第2004/060858号に開示されている。40

**【0135】**

得られたエナンチオマーは更に処理して、特定の粒子サイズを有するロットを製造することができる。慣用的方法、例えばミリング、篩い分け、微粉化、粉碎、重量又は密度による分離は、当業者に公知である。特定の粒子径範囲を有するモダフィニルのロットの好適な調製方法は、特に、国際公開第2004/006905号パンフレットに開示されている。

**【0136】**

式(I)のスルホキシド化合物のエナンチオマー(ここで、Yは-C(=O)Xであり、Xは-OH又はXは-OR<sub>5</sub>である)は、その対応するアミド、すなわちX=-NH<sub>2</sub>の式(I)のスルフィド化合物に変換することができる。50

## 【0137】

上記の手法によって得られたモダフィン酸のエナンチオマー又はそのエステルは、対応するアミド、すなわちモダフィニルエナンチオマーに更に変換することができる。

## 【0138】

従って、具体的な実施態様では、モダフィン酸エナンチオマーのエステルは、特にアンモニアを用いるアミド化反応により対応するモダフィニルエナンチオマーに変換することができる。

## 【0139】

従って、モダフィン酸はモダフィニルに以下のようにして変換することができる：

- 任意の好適な方法、例えばジメチル硫酸塩の存在下に、低級アルキルアルコールとの反応によるカルボン酸官能基のエステル化。次いで、得られた対応するエステルは以下によつて変換することができる：

- 任意の好適な方法による、特にアンモニアの存在下での、得られたエステルのアミド化。

## 【0140】

このような方法は、米国特許第4,927,855号明細書に開示されている。

## 【0141】

別の具体的な実施態様では、式(I)のスルフィド化合物 (YはCNである) のエナンチオマーは、その対応するアミド、すなわち、式(I)のスルフィド化合物 (YはC(=O)Xであり、XはNH<sub>2</sub>である) に変換することができる。

## 【0142】

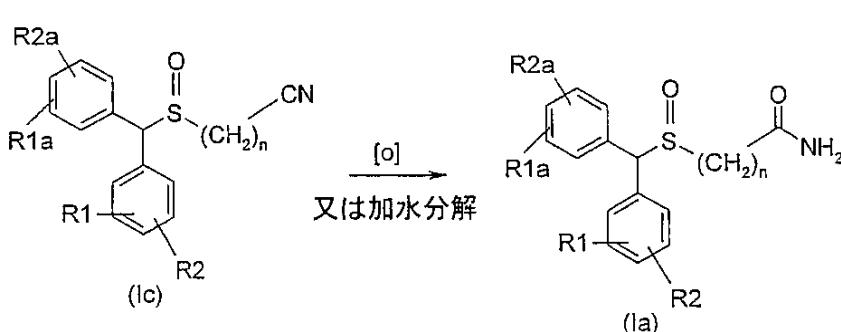
この変換は当該分野で公知の任意の好適な方法によって実現することができる。

## 【0143】

このような好適な方法の例は、特に、ニトリル基の酸化又は加水分解、例えば、過酸化物を用いる触媒的相間移動、あるいは温和な実験条件下で好適な無機塩基もしくは酸による塩基加水分解又は酸加水分解である。

## 【0144】

## 【化8】



30

## 【0145】

従って、所望のモダフィニルエナンチオマーは、例えばアルカリ条件でテトラブチルアンモニウム硫化水素塩存在下で過酸化水素による酸化により、あるいは直接的塩基加水分解又は酸加水分解により、ジフェニルメチルスルフィニルアセトニトリルエナンチオマーから調製することができる。

## 【0146】

別の実施態様によれば、本発明に従う方法は、式(II)のスルフィド (Y=C(=O)X、XはNH<sub>2</sub>である) を実施する。これは、当該分野で公知の任意の方法に従って、特に米国特許第4,098,824号明細書に開示の方法に従って調製することができる。

## 【0147】

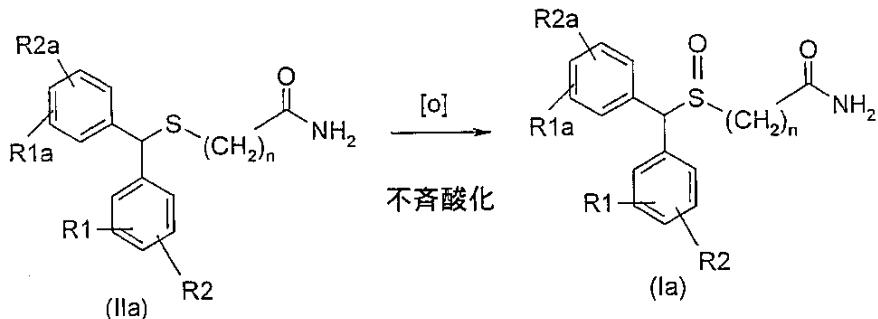
40

50

別の実施態様によれば、本発明に従う方法は、式(IIa) (YはC(=O)Xであり、XはNH<sub>2</sub>である)を実施する。

【0148】

【化9】



10

【0149】

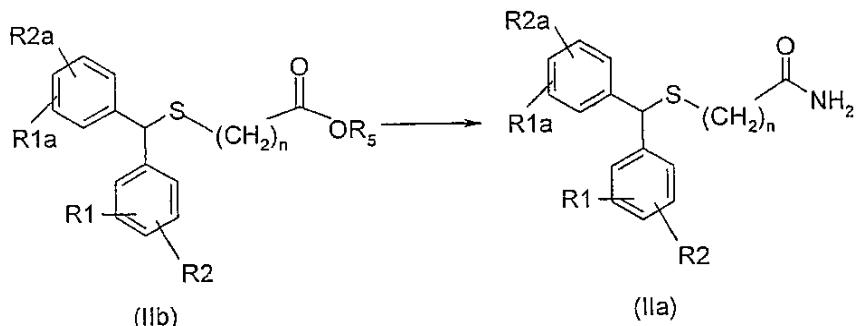
#### 式(II)のスルフィドの調製

式(II)のスルフィドは当該分野で公知の任意の好適な方法により調製することができる。例として、式(IIa)のスルフィドは、式(IIb)の対応するスルフィド (YはC(=O)Xであり、XはOR<sub>5</sub>から調製することができる。

20

【0150】

【化10】



30

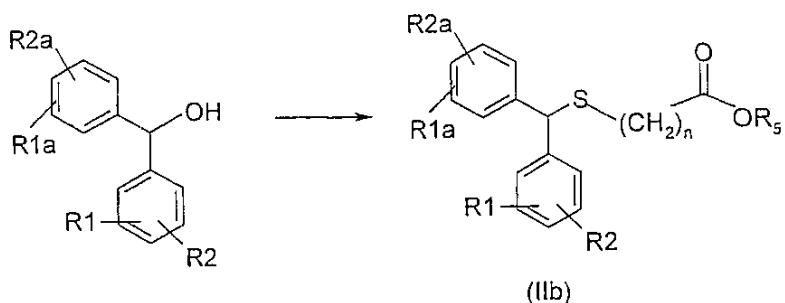
【0151】

式(IIb)のスルフィドは、好適に置換されたベンズヒドロールから調製することができる。

40

【0152】

## 【化11】



10

## 【0153】

好ましい実施態様では、式(IIa)のスルフィドは、ジフェニルメチルチオアセトアミドと称される、R<sub>1</sub>、R<sub>1a</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>2a</sub>がHでありかつnが1であるスルフィドであり、これは、R<sub>5</sub>がアルキル、好ましくは(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルキル、特にメチルである、メチルジフェニルメチルチオ酢酸(MDMTA)と称される、式(IIb)のスルフィドエステルから調製することができる。

20

## 【0154】

式(IIb)のこのようなスルフィドエステル及び特にMDMTAは、ベンズヒドロールから調製することができる。

## 【0155】

好ましい実施態様では、MDMTAは、以下のステップを含む方法に従って調製する：

- a1) ベンズヒドロールのベンズヒドリルカルボン酸への変換、及び
- b1) ベンズヒドリルカルボン酸のMDMTAへの変換。

## 【0156】

これらのステップa1)及びb1)は、任意の好適な方法により達成することができ、好ましくはステップa1)及びb1)は、国際公開第2004/063149号パンフレットに開示の方法に従つて実行する。

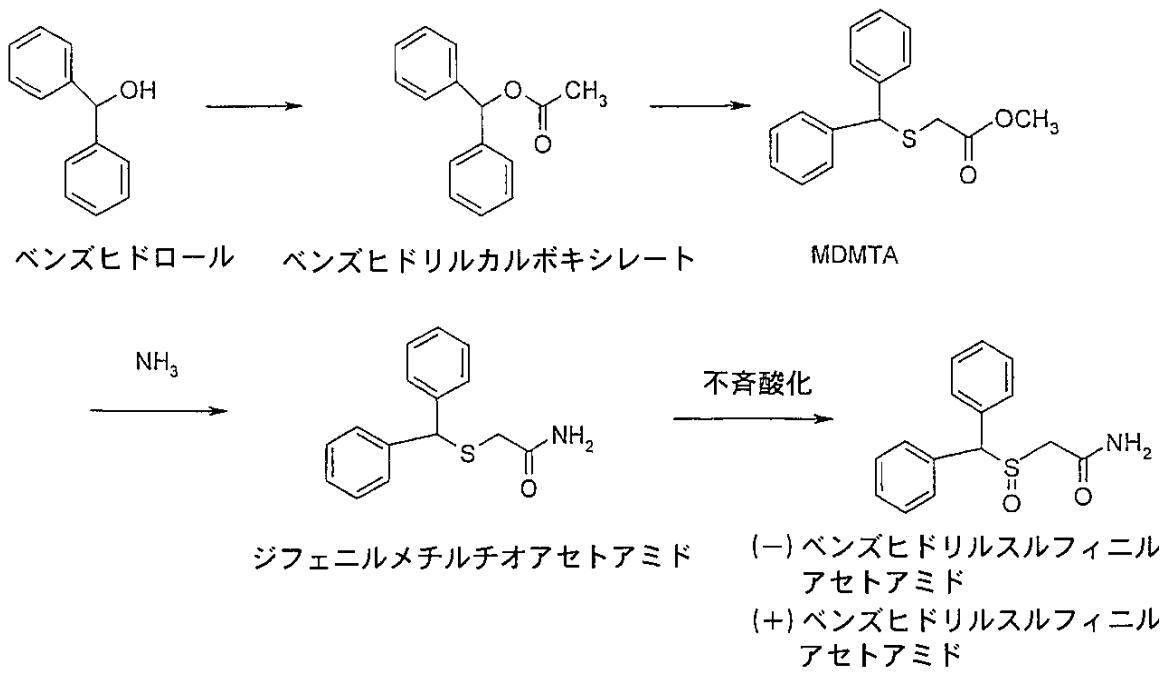
30

## 【0157】

例として、モダフィニルエナンチオマーは、以下の反応ステップに従って調製することができる。

## 【0158】

## 【化12】



## 【0159】

ジフェニルメチルチオアセトアミドを調製する他のルートも使用できる。

## 【0160】

例として、ベンズヒドリルチオアセトアミドとも称されるジフェニルメチルチオアセトアミドは、以下を含む方法に従い、ベンズヒドロールから調製することができる：

(1)ベンズヒドロールを好適な酸及びチオ尿素と反応させて、S-ベンズヒドリルチオウロニウム塩を形成するステップ；

(2)S-ベンズヒドリルチオウロニウム塩を好適な塩基と反応させてベンズヒドリルチオールを形成するステップ；及び

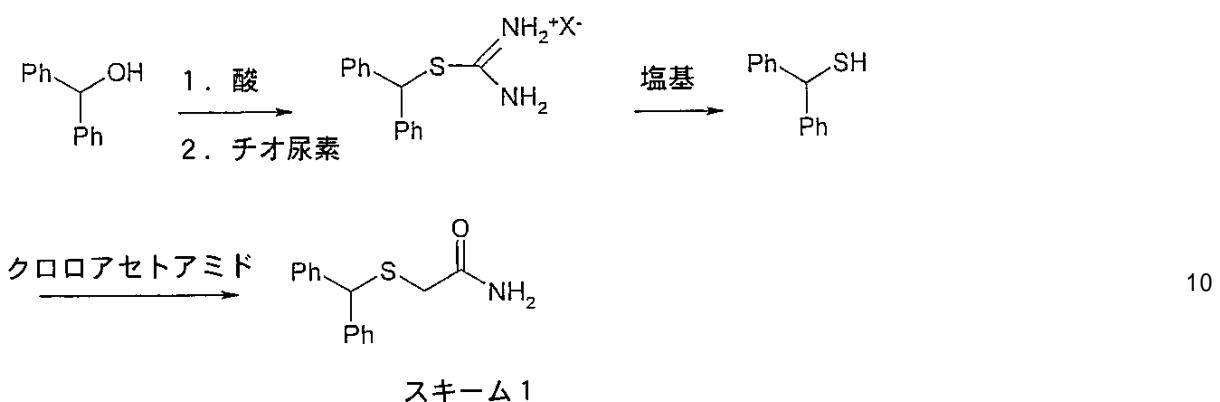
(3)ベンズヒドリルチオールをクロロアセトアミドと反応させて2-(ベンズヒドリルチオ)アセトアミドを形成するステップ。

## 【0161】

この方法をスキーム1により説明する。

## 【0162】

【化 1 3】



〔 0 1 6 3 〕

あるいは、ジフェニルメチルチオアセトアミドは、以下のステップを含む方法により調製することができる：

- (1)ベンズヒドロールのヒドロキシ基を脱離基に変換するステップ；及び  
(2)得られた生成物を、

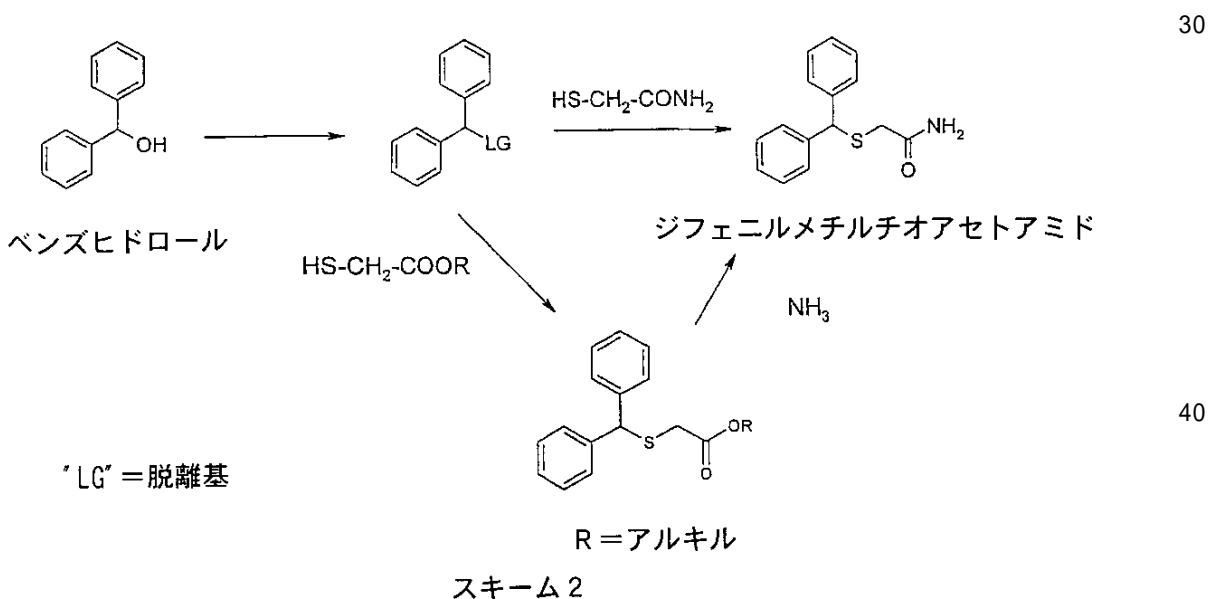
- ジフェニルメチルチオアセトアミドに直接変換する、又は
- アルキルジフェニルメチルチオアセトアミドに変換し、次いでジフェニルメチルチオアセトアミドに変換する、ステップ。

[ 0 1 6 4 ]

この方法をスキームで説明する

[ 0 1 6 5 ]

【化 14】



【 0 1 6 6 】

用語「脱離基」は、求核反応物によって容易に除去することができる任意の基と理解される。脱離基は、ハロゲン、例えばクロロ-及びプロモ-ラジカル、又はスルホニル基、例

えばメタンスルホニル-又はp-トルエンスルホニルラジカル、又は酢酸エステルラジカルから成る群より選ばれる。この方法の第1ステップは、当業者に公知の任意の方法によつて実現することができる。

**【0167】**

例として、ベンズヒドロールのヒドロキシル基は、ベンズヒドロールと塩化チオニル又は臭化チオニルとの反応により、クロロ-又はブロモ-ラジカルに変換することができる。

**【0168】**

例として、ベンズヒドロールのヒドロキシル基は、ベンズヒドロールを塩化メタンスルホニル又は塩化p-トルエンスルホニルの各々と反応させることにより、メタンスルホン酸エステル基又はp-トルエンスルホン酸エステル基に変換することができる。

10

**【0169】**

例として、ベンズヒドロールのヒドロキシル基は、ベンズヒドロールを塩化アセチル又は無水酢酸と反応させることにより、酢酸エステルラジカルに変換することができる。

**【0170】**

更にあるいは、ジフェニルメチルチオアセトアミドは、以下のステップを含む方法により調製することができる：

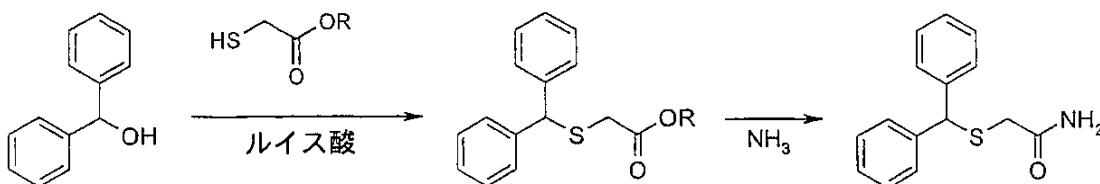
- ルイス酸の存在下、ベンズヒドロールをアルキルチオグリコール酸塩と反応させるステップ；及び

- スキーム3に説明するように、得られたアルキルジフェニルメチルチオ酢酸をアンモニアと反応させるステップ。

20

**【0171】**

**【化15】**



ベンズヒドロール      アルキルジフェニルメチルチオアセテート

30

スキーム3

**【0172】**

好ましくは、ルイス酸は、ZnCl<sub>2</sub>、ZnBr<sub>2</sub>、ZnI<sub>2</sub>から選ばれる。

**【0173】**

ジフェニルメチルチオアセトアミドは、ベンズヒドリルチオールから調製してもよい。

**【0174】**

上記の例では、ジフェニルメチルチオアセトアミドは、以下のステップを含む方法によつて調製する：

40

(1)ベンズヒドリルチオールをアルキルクロロ酢酸と反応させるステップ；及び

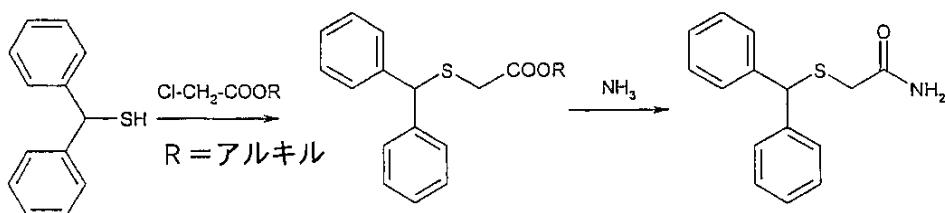
(2)得られたアルキルジフェニルメチルチオ酢酸をアンモニアと反応させるステップ。

**【0175】**

この方法をスキーム4に説明する。

**【0176】**

## 【化16】



スキーム4

10

## 【0177】

別の選択肢は、以下のステップを含む方法によってジフェニルメチルチオアセトアミドを調製することである：

- (1)ベンズヒドリルチオールをクロロアセトニトリルと反応させるステップ；及び
- (2)得られたジフェニルメチルチオアセトニトリルを酸化又は加水分解して、ジフェニルメチルチオアセトアミドにするステップ。

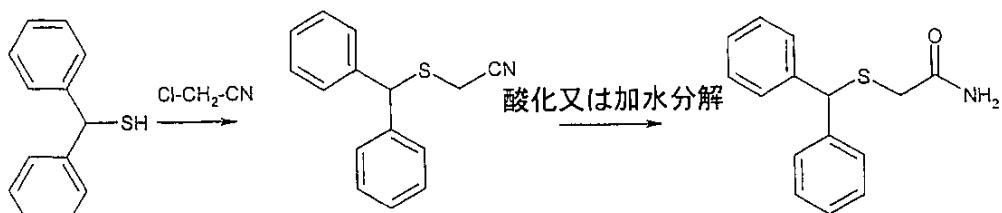
## 【0178】

この方法をスキーム5に説明する。

20

## 【0179】

## 【化17】



30

スキーム5

## 【0180】

別の方法によれば、ジフェニルメチルチオアセトアミドは、以下のステップを含む方法により調製することができる：

- (1)ベンズヒドリルチオールを塩基、例えば水酸化カリウムと反応させるステップ；
- (2)得られた生成物をメチレンハライドと反応させるステップ；
- (3)得られた生成物をシアノ化物塩と反応させるステップ；及び
- (4)得られたジフェニルメチルチオアセトニトリルを酸化又は加水分解して、ジフェニルメチルチオアセトアミドにするステップ。

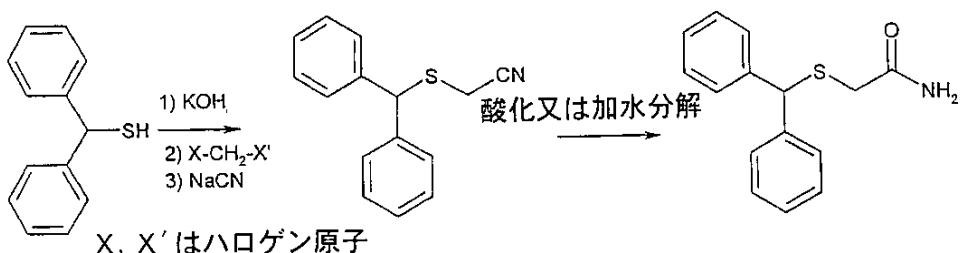
40

## 【0181】

このルートをスキーム6に説明する。

## 【0182】

## 【化18】



スキーム 6

10

## 【0183】

最後に、ジフェニルメチルチオアセトアミドは、以下のステップを含む方法によりジフェニルメチルチオ酢酸から調製することができる：

(1)ジフェニルメチルチオ酢酸をハロゲン化剤、例えば塩化チオニル又はカルボン酸活性化剤と反応させるステップ；及び

(2)得られた生成物をNH<sub>3</sub>と反応させるステップ。

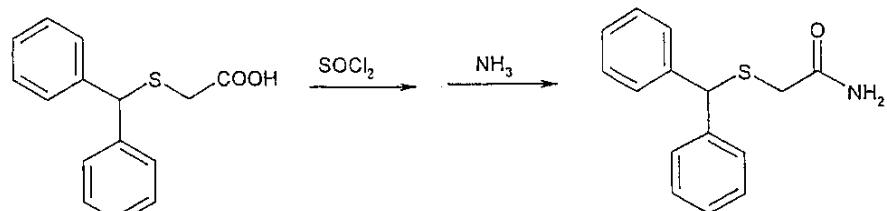
## 【0184】

このルートをスキーム7に説明する。

20

## 【0185】

## 【化19】



30

ジフェニルメチルチオ酢酸

スキーム 7

## 【0186】

最後に、ジフェニルメチルチオ酢酸は、特にスキーム1~6のルートに従って調製することができる。

## 【0187】

本発明を以下の実施例によってより詳細に説明する。

40

## 【実施例】

## 【0188】

材料及び方法実施例及び比較例におけるエナンチオ過剰率の決定

上記の各実施例中のエナンチオ過剰率値は、得られた各エナンチオマーの相対量の表示を示す。当該数値は2つのエナンチオマーの相対的パーセンテージの差として定義される。

## 【0189】

得られたスルフィドのエナンチオ組成は、キラル高速液体クロマトグラフィーにより決定した(HPLCは以下の条件である：

50

カラム : AGP(150 x 4.0 mm; 5 μm)  
 オープン温度 : 40  
 溶出液 : 酢酸ナトリウム+0.5% n-ブタノール  
 流量 : 0.9 mL/分  
 波長 : DADX=230 nm)。

## 【0190】

例えれば :

(-) -2-[(ジフェニル)メチルスルフィニル]アセトアミドの保持時間 : 6.5分、  
 (+) -2-[(ジフェニル)メチルスルフィニル]アセトアミドの保持時間 : 8.3分、

又は、

カラム : chiralpak AS(250 x 4.6 mm)  
 オープン温度 : 40  
 溶出液 : イソプロパノール/エタノール 85/15  
 流量 : 0.45 mL/分  
 波長 : DADX=222 nm。

## 【0191】

例えれば :

(-) -2-[(ジフェニル)メチルスルフィニル]アセトアミドの保持時間 : 27.2分、  
 (+) -2-[(ジフェニル)メチルスルフィニル]アセトアミドの保持時間 : 14.6分。

## 【0192】

実施例及び比較例における純度の決定

各実施例中の純度の数値は、存在する生成物の総量に対する、濾過後に得られたエナンチオマーの量の比として定義される。測定された不純物は、主に変化しない親化合物(プロキラルスルフィド)及び当該方法での酸化から得られるスルホン、分解の可能性のある生成物、プロキラルスルフィドの合成中間体であった。

## 【0193】

得られたスルフィドの純度は、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により以下の条件下で決定した:

カラム : Zorbax RX C8(150 x 4.6 mm; 5 μm)又はZorbax Eclipse XDB C8(150 x 4.6 mm; 5 μm)  
 オープン温度 : 25  
 溶出液: A=水+0.1 %トリフルオロ酢酸  
 B=酢酸ニトリル+0.1 %トリフルオロ酢酸、20分間、90 % Aから100 % Bへのグラジュエント  
 流出量 : 1 mL/分  
 波長 : DADX=230 nm (カラムZorbax RX C8) 220 nm (カラムZorbax Eclipse XDB C8)

。

## 【0194】

例えれば(カラムZorbax RX C8) :

- 2-[(ジフェニル)メチルスルフィニル]アセトアミドの保持時間 : 8.8分、
- 2-[(ジフェニル)メチルチオ]アセトアミド : 11.8分、
- 2-[(ジフェニル)メチルスルホニル]アセトアミド : 10.5分。

## 【0195】

実施例1~16(-) -2-(ジフェニルメチル)スルフィニルアセトアミドの不斉合成

実施例1~16の一般的な方法 :

ジフェニルメチルチオアセトアミド(7.70 g; 0.03 mol; 1.0 eq)を溶媒に溶解した(77 mL; 10容積)。この溶液に、55 ℃で、(S,S)-(-)-酒石酸ジエチル(1.23 g; 0.006 mol; 0.2 eq)、チタン(IV)テトライソプロポキシド(0.85 g; 0.88 mL; 0.003 mol; 0.1 eq)及び水(27 μLから反応物中に存在する水及び既に導入した溶媒の合計を差し引く; 0.0015 mol

10

20

30

40

50

; 0.05 eq)を加えた。これらの条件では、得られたキラルチタン複合体は、化学量論(DET/Ti(O*i*Pr)<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O : 2/1/0.5)を有し、ジフェニルメチルチオアセトアミドに対して0.1等量に対応する。55 で50分間、攪拌を続けた。

**【0196】**

室温(25)まで冷却した後、混合物に、ジイソプロピルエチルアミン(0.39 g; 0.52 mL; 0.003 mol; 0.1 eq)及びクメンヒドロペルオキシド(4.55 g; 5.0 mL; 0.03 mol; 1.0 eq)を加えた。

**【0197】**

約1時間接触させた後、生成した沈殿を濾過により単離した。

**【0198】**

以下の全ての実験は、表1~17に示したパラメーターを修正することにより、一般的条件に従って実施した。

**【0199】**

実施例1：不斉酸化のエナンチオ選択性及び純度に対する、ジフェニルメチルチオアセトアミドに対するチタンキラル複合体の比の影響

この実験では、ジフェニルメチルチオアセトアミドに対するチタンキラル複合体の比を、0.05~0.3等量で変動させた。キラルチタン複合体DET/Ti(O-*i*Pr)<sub>4</sub>/水 : 2/1/0.4の化学量論は一定に維持され、全ての他のパラメーターは上記の一般的方法で定義したとおりである。実験はトルエン中で行った。

**【0200】**

**【表1】**

エントリー	チタン複合体／スルフィド(等量)	スケール(モル)	E. e. (%)	純度(%)	収率(%)
1	0.30/1	0.03	>99.5	>99.5	88.4
2	0.15/1	0.06	93.6	>99	89.7
3	0.10/1	0.09	93	>99	92
4	0.05/1	0.18	92	95.5	95.4

E. e. = エナンチオ過剰率

表1

**【0201】**

実験1~4では、エナンチオ選択性は92 %以上であり、反応混合物中に含まれるチタンキラルリガンド複合体の量と共に、99.5 %を越えるまで向上した。純度は、最低比のチタンキラルリガンド複合体/ジフェニルメチルチオアセトアミドを除いて99 %を越えた。収率は88.4 %以上であった。

**【0202】**

実施例2：不斉酸化のエナンチオ選択性及び純度に対する水量の影響

この実験では、チタンテトライソプロポキシドに対して、水の量を0~1等量で変動させ、全ての他のパラメーターは上記の一般的方法で定義されたとおりである。特に、ジフェニルメチルチオアセトアミドに対するチタンキラルリガンド複合体の比は、0.1等量に維持した。実験はトルエン中で行った。

**【0203】**

10

20

30

40

【表2】

エントリー	水の量 (等量)	E. e. (%)	純度 (%)	収率 (%)
1	0	80	-	90.3
2	0.4	93	>99	92
3	0.8	94	>99	88
4	1	91	95.5	90

E. e. = エナンチオ過剰率 ; - = 未決定

10

表2

## 【0204】

これらの結果は、水の量が反応のエナンチオ選択性に影響を及ぼしたことを見た。従って、使用した水の量が0.4~0.8等量含まれる場合に、最もよいエナンチオ選択性が得られた。反対に、エナンチオ選択性は、特に水が存在しないと低下する。99 %の純度及び高収率(88 %~92 %)を得た。

## 【0205】

実施例3：不斉酸化のエナンチオ選択性及び純度に対する溶媒の性質の影響

20

表3に報告したように、様々な溶媒で実験を行った、条件は上記一般的方法での条件と同一である。

## 【0206】

【表3】

エントリー	溶媒	E. e. (%)	純度 (%)	収率 (%)
1	トルエン	99.4	99.7	80
2	酢酸エチル	99.5	99.7	73.5
3	塩化メチレン	98	98.8	61
4	アセトニトリル	99.3	98.8	70.2
5	テトラヒドロフラン	99.7	99.6	50.7
6	アセトン	99.6	99.2	45.8

E. e. = エナンチオ過剰率

30

表3

## 【0207】

全ての実験で、塩化メチレンを溶媒として使用した場合を除いて、高いエナンチオ選択性(e.e.は99 %以上)かつ高純度(純度は98.8 %以上)でスルフィドアミドを得た。それにもかかわらず、この実験条件では、エナンチオ選択性は98 %と若干低かった。

40

## 【0208】

実施例4：不斉酸化のエナンチオ選択性及び純度に対する塩基の性質の影響

溶媒としてトルエン又は酢酸エチル中で得た、エナンチオ選択性、純度及び収率について、塩基N,N-ジイソプロピルエチルアミン及びトリエチルアミンを比較した。他のパラメーターは、一般的方法で定義したとおりに維持した。

## 【0209】

【表4】

エントリー	塩基	溶媒	E. e. (%)	純度 (%)	収率 (%)
1	ジイソプロピルエチルアミン	トルエン	93	>99	92
2	トリエチルアミン	トルエン	94	>99.5	90.3
3	ジイソプロピルエチルアミン	酢酸エチル	99.5	>99.5	73.5
4	トリエチルアミン	酢酸エチル	99	>99.5	79.2

E. e. = エナンチオ過剰率

10

表4

## 【0210】

表4に報告したように、高エナンチオ選択性及び収率を得た。

## 【0211】

酢酸エチルでは、トリエチルアミン及びジイソプロピルエチルアミンを用いると、より高いエナンチオ選択性(>99 %)及びより低収率(73.5 % ~ 79.2 %)を得た。反対に、トルエン中では、トリエチルアミン及びジイソプロピルエチルアミンの存在下、より低いエナンチオ選択性(93 ~ 94 %)、より高い収率(約90.3 % ~ 92 %)が観察された。

20

## 【0212】

純度レベルは、2つの塩基を反応媒体に加えた場合に、いずれも溶媒でも同様であった(99 %又は99.5 %より高い)。

## 【0213】

実施例5：不斉酸化のエナンチオ選択性及び純度に対する塩基量の影響

ジフェニルメチルチオアセトアミドに対する塩基の比を0~0.2等量で変動させた。

## 【0214】

## 【表5】

エントリー	塩基	塩基の量 (等量)	溶媒	E. e. (%)	純度 (%)	収率 (%)
1	-	-	トルエン	66	>99	86
2	-	-	酢酸エチル	74	>99	70
3	ジイソプロピルエチルアミン	0.1	トルエン	93	>99	92
4	トリエチルアミン	0.1	酢酸エチル	99	>99.5	79.2
5	トリエチルアミン	0.2	酢酸エチル	94.3	>99.8	78.6

E. e. = エナンチオ過剰率

30

表5

40

## 【0215】

塩基の非存在下では、反応速度は遅く、エナンチオ選択性は低かった(66 % ~ 74 %)。

## 【0216】

反応速度は反応混合物への塩基の添加により増加した。0.1等量のトリエチルアミンを反応混合物に添加し、溶媒として酢酸エチルを使用した場合に、エナンチオ選択性は非常に高かった。使用した塩基の量が0.2等量まで増加した場合に、エナンチオ選択性は若干減少した。

## 【0217】

塩基の量は、常に99 %を越える純度に対してはほとんど影響を与えない。

50

## 【0218】

加えて、触媒と塩基との接触は、エナンチオ選択性を向上させる要因であった。少なくとも3分間の触媒と塩基との接触時間は、エナンチオ過剰率を約5 %向上させた。例えば、エナンチオ過剰率は、94.1% (接触時間なし)から99.5 % (3分間の接触時間)に向上了。

## 【0219】

実施例6：不斉酸化のエナンチオ選択性及び純度に対するチタンキラルリガンド複合体形成温度の影響

上記の手法に従って25 ~ 70 から選ばれる温度で、溶媒は酢酸エチルを使用して、チタンキラルリガンド複合体DET/Ti/H<sub>2</sub>O (2/1/0.5)を調製した。エナンチオ選択性及び純度を比較した。

## 【0220】

## 【表6】

エントリー	温度 (°C)	E. e. (%)	純度 (%)	収率 (%)
1	25	65.6	>99	63.5
2	50	>99.5	99.9	69.6
3	55	99	>99.5	79.2
4	60	>99.5	99.9	73
5	70	99.7	99.8	62

E. e. = エナンチオ過剰率

10

20

表6

## 【0221】

25 で50分間のチタンキラルリガンド複合体の調製は、より低いエナンチオ選択性を与えた。より高温、50 ~ 70 では、スルフィドの高いエナンチオ過剰率(99 % ~ >99.5 %)及び高い純度>99.5 % ~ 99.9 %)の形態が得られた。

## 【0222】

30

実施例7：不斉酸化のエナンチオ選択性及び純度に対するチタンキラルリガンド複合体形成時間の影響

チタンキラルリガンド複合体の形成時間は、溶媒として酢酸エチル中では10分 ~ 50分で変動した。他のパラメーターは上記一般的方法で定義したとおりである。

## 【0223】

## 【表7】

エントリー	時間 (分)	E. e. (%)	純度 (%)	収率 (%)
1	10	87.5	>99.5	79.7
2	30	91	99.5	79.2
3	50	99	>99.5	79.2

E. e. = エナンチオ過剰率

40

表7

## 【0224】

50分という形成時間は、99 %より高いエナンチオ選択性及び99.5 %以上の純度を得るために必要かつ十分である。

50

## 【0225】

25 での実験結果を示す表8で報告するように、チタンキラルリガンド複合体を形成し、かつより高いエナンチオ選択性を達成するために、少なくとも24時間の長い反応時間が必要であった。

## 【0226】

## 【表8】

エントリー	温度 (°C)	時間	E. e. (%)	純度 (%)	収率 (%)
1	25	50分	65.6	>99	63.5
2	25	1時間	78.4	99.1	72.0
3	25	3時間	86.4	99.4	74.6
4	25	8時間	89.6	99.0	75.8
5	25	14時間	92.2	99.5	74.6
6	25	24時間	94.2	97.0	85.5

E. e. = エナンチオ過剰率

表8

10

## 【0227】

実施例8：不斉酸化のエナンチオ選択性及び純度に対する酸化反応の温度の影響

酸化剤の導入に対応する酸化ステップは、溶媒として酢酸エチル中で、0 ~ 55 から選ばれる温度で実行した。他のパラメーターは上記の一般的方法で定義したとおりである。

## 【0228】

## 【表9】

エントリー	温度	E. e. (%)	純度 (%)	収率 (%)
1	0°C	99.7	99.7	52.6
2	10°C	99.5	99.7	65.0
3	20°C	99.5	99.8	73.9
4	25°C	99	>99.5	79.2
5	55°C	94.3	97.8	81.8

E. e. = エナンチオ過剰率

30

表9

40

## 【0229】

全ての実験条件は、高エナンチオ過剰率及び高収率、それぞれ94.3 % ~ 99.7 %、97.8 % ~ 99.7 %をもたらした。

## 【0230】

55 の温度では、エナンチオ過剰率は、99.5 %から94.3 %に約5 %、わずかに減少した。より高収率(81.8 %)であるが若干低い純度(97.8 %)でスルフィドを製造した。

## 【0231】

実施例9：不斉酸化のエナンチオ選択性及び純度に対する酸化剤の添加時間の影響

反応のエナンチオ選択性に対する酸化剤の添加時間の影響を試験した。従って、5又は40分間でクメンヒドロペルオキシド(CuOOH)を加えた(この試験では、酸化剤を酢酸エチル

50

で希釈した)。他のパラメーターは上記の一般的な方法で定義したとおりであり、反応は酢酸エチル中で実行した。

## 【0232】

## 【表10】

エントリー	時間 (分)	E. e. (%)	純度 (%)	収率 (%)
1	5	99	>99.5	79.2
2	40*	>99.8	99.5	64.7

E. e. = エナンチオ過剰率 ; \* CuOOHを酢酸エチルで希釈した。

10

表10

## 【0233】

酸化剤の添加時間は、エナンチオ選択性又は純度には重大な影響を与えたなかった。

## 【0234】

実施例10：不斉酸化のエナンチオ選択性及び純度に対するキラルリガンドの性質の影響

表11は、試験したキラルリガンド及び溶媒を報告する。他のパラメーターは上記の一般的な方法で定義したとおりである。

20

## 【0235】

## 【表11】

エントリー	キラルリガンド	溶媒	E. e. (%)	純度 (%)	収率 (%)
1	(S, S)-(-)-DET	酢酸エチル	99	>99.5	79.2
2	(S, S)-(-)-DET	トルエン	>99.5	>99.5	88.4
3	(R, R)-(+)-DET	トルエン	98.6	>99.5	98.5
4	(S, S)-(-)-DIT	酢酸エチル	92.5	99.2	73.9

E. e. = エナンチオ過剰率 ; DET=酒石酸ジエチル ; DIT=酒石酸ジイソプロピル

30

表11

## 【0236】

選択した実験条件では、酒石酸ジエチル又は酒石酸ジイソプロピルをキラルリガンドとして使用した場合に、92.5 %又は98 ~ >99.5 %内のエナンチオ選択性、及び99.2 ~ >99.5 %内の純度を得た。

## 【0237】

実施例11：不斉酸化のエナンチオ選択性及び純度に対する、試薬の導入順序及び温度の性質の影響

40

以下の実験は酢酸エチル中で行った。使用量は上記の一般的なプロトコールで定義したとおりである。

## 【0238】

【表12】

エントリー	試薬導入：順序及び温度						E. e. %	純度 %	收率 %
	1/T	2/T	3/T	4/T	5/T	6/T			
1	DET/ 20°C	SA/ 20°C	Ti(O <i>i</i> Pr) <sub>4</sub> / 50°C	H <sub>2</sub> O/ 50°C	Et <sub>3</sub> N/ 20°C	CHP/ 20°C	99.4	99.7	67.2
2	DET/ 20°C	SA/ 20°C	Et <sub>3</sub> N/ 50°C	Ti(O <i>i</i> Pr) <sub>4</sub> / 50°C	H <sub>2</sub> O/ 50°C	CHP/ 20°C	99.6	99.8	78.9
3	DET/ 20°C	SA/ 20°C	Ti(O <i>i</i> Pr) <sub>4</sub> / 50°C	Et <sub>3</sub> N/ 50°C	H <sub>2</sub> O/ 50°C	CHP/ 20°C	99.6	99.7	77.6
4	DET/ 20°C	Ti(O <i>i</i> Pr) <sub>4</sub> / 50°C	H <sub>2</sub> O/ 50°C	SA/ 50°C	Et <sub>3</sub> N/ 20°C	CHP/ 20°C	98.8	99.6	64.2
5	DET/ 20°C	Ti(O <i>i</i> Pr) <sub>4</sub> / 50°C	H <sub>2</sub> O/ 50°C	SA/ 20°C	Et <sub>3</sub> N/ 20°C	CHP/ 20°C	99.0	99.6	69.0
6	DET/ 20°C	Ti(O <i>i</i> Pr) <sub>4</sub> / 50°C	H <sub>2</sub> O/ 50°C	Et <sub>3</sub> N/ 20°C	SA/ 20°C	CHP/ 20°C	98.6	99.4	68.4
7	DET/ 20°C	Ti(O <i>i</i> Pr) <sub>4</sub> / 50°C	H <sub>2</sub> O/ 50°C	Et <sub>3</sub> N/ 50°C	SA/ 50°C	CHP/ 20°C	98.8	99.7	77.5
8	DET/ 20°C	SA/ 20°C	Ti(O <i>i</i> Pr) <sub>4</sub> / 50°C	H <sub>2</sub> O/ 50°C	Et <sub>3</sub> N/ 50°C	CHP/ 20°C	99.0	99.7	78.1

E. e.=エナンチオ過剰率；DET=(S, S)-(−)酒石酸ジエチル；

Ti(O*i*Pr)<sub>4</sub>=チタニウムテトライソプロポキシド；SA=スルフィドアミド；Et<sub>3</sub>N=トリエチルアミン；CHP=クメンヒドロペルオキシド

10

20

30

表12

## 【0239】

試薬導入順序及び温度は、酸化剤の前にトリエチルアミンを加えた場合に、試験したスルフィドアミドの不斉酸化のエナンチオ選択性(98.6~99.6%)及び純度(99.4~99.8%)に若干影響した。

## 【0240】

実施例12：不斉酸化のエナンチオ選択性及び純度に対する、反応混合物中の酸化剤の接触時間の影響

溶媒として酢酸エチル中で一般的方法に従い実験を行った。酸化剤と反応混合物との接触時間を室温で試験した。

## 【0241】

【表13】

エントリー	接触時間	E. e. (%)	純度 (%)	スルホン アミド(%)	スルフィド アミド(%)
1	30分	99.6	99.66	0.04	0.28
2	1時間	99.6	99.77	0.05	0.17
3	2時間	99.6	99.75	0.06	0.17
4	3時間	98.8	99.78	0.06	0.15
5	4時間	97.0	99.73	0.07	0.16
6	5時間	96.4	99.83	0.07	0.09
7	6時間	96.8	99.82	0.07	0.09
8	20.5時間	95.5	99.77	0.10	0.12
9	24時間	94.6	99.85	0.08	0.07
10	48時間	94.2	99.85	0.09	0.06

E. e. = エナンチオ過剰率

10

表13

【0242】

20

反応の全収率は76.8 %であった。酸化剤と他の試薬との接触時間は、反応のエナンチオ選択性に若干影響し、時間と共に若干減少した、但しこれは許容されるものである(>最高94 %)。

【0243】

純度は時間が経過しても高い(99.66 %から99.85 %に増加)。スルホンアミドのレベルは48時間で、0.04 %から0.1 %に若干向上したが、スルフィドアミドは時間と共に0.28 %から0.1 %に減少した。反応混合物への酸化剤の導入後3時間内に、純度に対するエナンチオ選択性の最高比を得た。

【0244】

#### 実施例13：不斉酸化のエナンチオ選択性及び純度に対する酸化剤の量の影響

30

上で定義した一般的実験方法では、酸化剤の量は、1等量としたスルフィドアミドに対して0.9~2等量で変動させた。溶媒は酢酸エチルを使用した。

【0245】

【表14】

エントリー	CuOOH/ スルフィドアミド	E. e. %	純度 %	スルホン アミド%	スルフィド アミド%	収率 %
1	0.9/1	99.2	98.88	0.08	0.91	72.8
2	1/1	99.6	99.88	0.02	0.10	72
3	1.1/1	99.6	99.87	0.13	<DL	77.5
4	2/1	99.5	99.29	0.70	<DL	67.8

E. e. = エナンチオ過剰率 ; CuOOH=クメンヒドロペルオキシド ; DL=検出限界

40

表14

【0246】

表14に報告した結果は、反応のエナンチオ選択性が高く、99.2 %以上である、ことを示した。純度も高く、スルフィドアミド(1等量)に対する、1及び1.1等量の酸化剤を反応混合物に加えた場合には、特に99.87 %であった。1等量に酸化剤に関して、検出したスル

50

ホンのパーセンテージは、0.02 %と低かった。スルフィドの量は1.1~2等量の酸化剤については検出限界を下回った。

## 【0247】

実施例14：不斉酸化のエナンチオ選択性及び純度に対するキラルリガンドの量の影響

上記の一般的実験プロトコールでは、キラルリガンド[(S,S)-(-)-酒石酸ジエチル]の量は、キラルリガンドチタン複合体中の1等量のチタンイソプロポキシドの量に対して1~2等量で変動させた。溶媒は酢酸エチルを使用した。

## 【0248】

## 【表15】

10

エントリー	DET/Ti/H <sub>2</sub> O	E. e. (%)	純度 (%)	収率 (%)
1	2/1/0.5	99.4	99.7	71.4
2	1.5/1/0.5	94.8	99.7	76.9
3	1/1/0.5	69.4	-	-

E. e. = エナンチオ過剰率 ; DET = [(S, S)-(-)-酒石酸ジエチル] ; Ti = チタニウムイソプロポキシド ; - = 未決定

表15

20

## 【0249】

1.5/1/0.5~2/1/0.5の範囲のキラルリガンドチタン複合体の化学量論では、約95 %又は99 %より高いエナンチオ選択性及び99 %より高い純度が得られた。

## 【0250】

実施例15：不斉酸化反応の再現性

溶媒として使用した酢酸エチルでの4つの各々の実験で、上記の一般的プロトコールで明示したジフェニルメチルチオアセチアミドの不斉酸化反応の再現性を繰り返し評価した。

## 【0251】

## 【表16】

30

エントリー	E. e. (%)	純度 (%)	スルフィド アミド(%)	スルホン アミド(%)	収率 (%)
1	99.6	99.84	0.10	0.05	73.3
2	99.6	99.86	0.05	0.09	74
3	99.6	99.79	0.13	0.05	73.9
4	99.6	99.88	0.10	0.02	72

E. e. = エナンチオ過剰率

表16

40

## 【0252】

表16に示すように、結果の再現性は高い。99.6 %以上のエナンチオ選択性及び99.8 %以上に純度が繰り返し見出だされた。不純物のレベルは非常に低く、0.02~0.09 %のスルホンアミドが測定できるレベルにあり、親化合物スルフィドアミドが0.05~0.13 %の範囲で残存していた。他の不純物、例えば、対応するスルフィド酸もしくはエステル又はそのスルホン誘導体を探査したが成功しなかった。

## 【0253】

実施例16：不斉酸化のエナンチオ選択性及び純度に対するプロキラルスルフィド誘導体の

50

構造の影響

以下のプロキラルスルフィド誘導体を、上記の一般的方法で明示した実験条件で及び溶媒として酢酸エチル中で試験した。

【0254】

【表17】

エントリー	プロキラルスルフィド誘導体						E. e. %	変換率 (%)
	R1a	R1	R2a	R2	n	Y		
1	H	H	H	H	1	CONH <sub>2</sub>	99.6	~100
2	4-F	4'-F	H	H	1	CONH <sub>2</sub>	92.5	99
3	H	H	H	H	1	CONHCH <sub>3</sub>	96.4	~97
4	H	H	H	H	1	CONHCH <sub>2</sub> Ph	~93	~97
5	H	H	H	H	1	CN	~92	~94

表17

【0255】

当該プロトコールが化合物に適用することができ、ほとんどの例で92 % ~ 99.6 %の高いエナンチオ選択性及び94 % ~ 100 %の範囲の優れた変換率を与える、ことを結果は示した。加えて、所望のエナンチオマーの鏡像異性変換及び/又は純度を向上させるために、結晶化ステップを単離した反応最終生成物に適用してもよい。

【0256】

実施例17：

実施例17は比較例1~3に対応する。スルホキシドを調製するために使用した一般的な方法は上記の通りである。

一般的な方法

Kagan他によって記載の方法に従うスルフィド酸化。Organic Syntheses, John Wiley and Sons INC. ed., 1993; vol. VIII, 464-467。

【0257】

酒石酸ジエチル(DET) (6.19 g, 0.03 mol, 2.0 eq)及びチタン(IV)イソプロポキシド(4.26 g, 4.43 mL, 0.015 mol, 1.0 eq)の125 mLの無水塩化メチレン溶液に、窒素雰囲気下、室温(20 °C)で水(0.27 mL, 0.015 mol, 1.0 eq)を滴下した。黄色溶液が均一(30分)になるまで攪拌を続け、スルフィド(0.03 mol, 2.0 eq)を添加した。溶液を-30 °Cに冷却し、-30 °Cで50分間、接触させた。次いで、クメンヒドロペルオキシド(4.57 g, 5.0 mL, 0.03 mol, 2.0 eq)を混合物に加え、-25 °Cで15時間維持した。この後、5 mLの水を加え、溶液を1時間30分間攪拌した。媒体をclarcel(登録商標)で濾過し、濾液を得られるスルフィドによってワークアップした。例えば、ジフェニルメチルチオ酢酸のスルフィドが生成する場合には、化合物は3 x 100 mLのK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.6 M)水溶液で抽出した。水相を回収し、clarcel(登録商標)で濾過し、150 mLの4N 塩酸水溶液(pH 約1)を添加して酸性にした。形成した沈殿をフリット(fritted)ガラスで濾過し、水で洗浄した後、35 °Cで減圧乾燥した。

【0258】

比較例1：

n=1、及びX=-NH<sub>2</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-OHの式(II)のスルフィドの不斉酸化のエナンチオ選択性

比較例のため、スルフィドとしてのジフェニルメチルチオアセトアミド、メチルジフェニルメチルチオ酢酸又はジフェニルメチルチオ酢酸に上記の一般的手法を適用した。(R,R)-DET又は(S,S)-DETのいずれかを使用した。

【0259】

10

20

30

40

【表18】

前駆体	DET	Ee %	変換率 (%)
ジフェニルメチルチオアセトアミド	(R, R) - (+) -DET	42	90
メチルジフェニルメチルチオアセテート	(R, R) - (+) -DET	10	40
ジフェニルメチルチオ酢酸	(R, R) - (+) -DET	50	70
ジフェニルメチルチオ酢酸	(S, S) - (-) -DET	50	83

表18

10

## 【0260】

## 比較例2:

ジフェニルメチルチオ酢酸の酸化のエナンチオ選択性に対する酸化剤の量の影響

クメンヒドロペルオキシドの量を1~4等量に変化させることにより、ジフェニルメチルチオ酢酸に、比較例のための上記の一般的手法を適用した。

## 【0261】

【表19】

20

ケメンヒドロペルオキシド	Ee (%)	変換率 (%)
1	50	83
2	50	92
4	50	97

表19

30

## 【0262】

Kaganの方法によれば、酸化剤の量の増加は、スルフィドのスルホキシドへの変換率を向上させたが、反応のエナンチオ選択性は改善しなかった。

## 【0263】

## 比較例3:

ジフェニルメチルチオ酢酸の酸化のエナンチオ選択性に対するチタンキラル複合体の化学量論の影響

キラルチタン複合体(S,S)-(-)-DET/Ti/H<sub>2</sub>Oの化学量論を変化させることにより、比較例のための上記の一般的手法を、ジフェニルメチルチオ酢酸に適用した。

## 【0264】

【表20】

40

(S, S) - (-) -DET/Ti/H <sub>2</sub> O	Ee (%)	変換率 (%)
2/1/1	50	92
2/1/0	0	97
4/1/0	0	97

表20

50

## 【0265】

Kaganの方法によれば、エナンチオ選択性を得るために水が必要である。

## 【0266】

実施例18~24

実施例18~23は、任意のやり直し処理の方法の実施例に相当する。この方法は、

- 目的のエナンチオマーの鏡像異性的に過剰な形態、
- エナンチオ選択性の特定の多型

を得るために、及び/又は

不純物、例えば最初のプロキラルスルフィド及び/又はスルホンを除去することにより高純度を達成するために、

10

不斉酸化から得られる結晶化最終生成物に適用することができ、そして濾過によって単離することができる。

## 【0267】

以下で用いる形態I、II、及びIVは、国際公開第2004/060858号公報に開示の(-)モダフィニルの多型である。

## 【0268】

実施例18:

鏡像異性的過剰な(-)-モダフィニル(5 g; 0.018 mole)及び95 %エタノール(20~25 mL; 4~5容積)の懸濁液を攪拌しながら5分間リフラックスした。得られた溶液を最初に室温(25 )まで冷却し、次いで4 度1又は2時間維持した。結晶化スルフィドを減圧濾過し、冷エタノール(95 %)で洗浄し、40 のオーブンで減圧乾燥した。結果を表21に報告する。

20

## 【0269】

## 【表21】

エントリー	開始			最終		
	E. e. (%)	純度 (%)	多型	E. e. (%)	純度 (%)	多型
1	93.0	-	-	98.6	-	-
2	91.6	-	-	99.1	-	-
3	94.0	-	-	98.4	99.5	I
4	98.8	99.4	II	99.0	99.6	I
5	95.4	99.9	-	97.2	99.8	I
6	96.8	99.5	I	98.0	99.7	I

E. e. = エナンチオ過剰率 ; - : 未決定

30

表21

## 【0270】

40

表21から明らかなように、エナンチオ過剰率は、エタノール/H<sub>2</sub>O(95/5)混合物での結晶化により増加した。このような処理は(-)-モダフィニル多型Iを生じた。

## 【0271】

実施例19:

鏡像異性的に過剰な(-)-モダフィニルの結晶化は、実施例18に記載の実験条件に従い、テトラヒドロフラン/H<sub>2</sub>O(95/5)混合物中で実行した。

## 【0272】

## 【表22】

エントリー	溶媒	開始			最終		
		E. e. (%)	スルフィド アミド(%)	スルホン アミド(%)	E. e. (%)	スルフィド アミド(%)	スルホン アミド(%)
1	THF/H <sub>2</sub> O (95/5)	94.2	1.10	1.90	99.8	ND	0.40
2	THF/H <sub>2</sub> O (95/5)	94.8	0.12	0.11	99.4	ND	0.10
3	アセトン/ H <sub>2</sub> O (95/5)	94.8	0.06	0.24	98.2	ND	0.30

E. e. = エナンチオ過剰率 ; ND : 未決定

表22

## 【0273】

表22で報告した結果は、エナンチオ過剰率の増加、及び検出限界を下回るプロキラルスルフィドアミドの減少を示す。スルホンアミドの量も減少した。

10

## 【0274】

実施例20：

鏡像異性的に過剰な(-)-モダフィニル(12.15 g; 0.044 moles)及びTHF (122 mL)の懸濁液を、溶解が完了するまで攪拌しながらゆっくりと加熱し、その後リフラックスした。この溶液を-0.5 /分~0 の一定速度で冷却し、この温度で45分間維持した。結晶化スルフィドを濾過し、40 で減圧乾燥した。結果を表23に示す。収率：77.1 %。

20

## 【0275】

## 【表23】

開始				最終			
E. e. (%)	純度 (%)	スルホン アミド(%)	スルフィド アミド(%)	E. e. (%)	純度 (%)	スルホン アミド(%)	スルフィド アミド(%)
99.2	98.50	0.25	0.28	100	99.71	0.05	0.01

E. e. = エナンチオ過剰率

表23

30

## 【0276】

上記の実験条件では、加えた結晶化ステップは、エナンチオ過剰率及び全純度パーセントを向上させたが、形成するスルホンのレベルを下げ、未処理のプロキラルスルフィドアミドのレベルを残した。

40

## 【0277】

実施例21：

180 mLのジクロロメタンを含む250 mLフラスコに、鏡像異性的に過剰な(-)-モダフィニル(10 g; 0.036 mole)を加えた。溶液となるまで混合物をリフラックスするまで加熱し、攪拌した。125 mLの溶媒をディーン-スタークを付けて濃縮した。残余の懸濁液を室温まで冷却し、1時間冷水浴中に置いた。結晶化スルフィドを濾過し、40 で減圧乾燥した。収率：84.6 %。

## 【0278】

50

【表24】

開始				最終			
E. e. (%)	純度 (%)	スルホン アミド(%)	スルフィド アミド(%)	E. e. (%)	純度 (%)	スルホン アミド(%)	スルフィド アミド(%)
99.2	98.50	0.25	0.28	100	99.71	0.03	0.02

E. e. = エナンチオ過剰率

表24

10

## 【0279】

上記の実験条件では、結晶化ステップは、純度のレベルを増加させた。スルホンアミド及びプロキラルスルフィドアミドのレベルは、この追加の処理後に減少した。最終スルホキシドを多型IVとして結晶化した。

## 【0280】

実施例22:

鏡像異性的に過剰な(-)-モダフィニル(10 g; 0.036 mole)のアセトニトリル(100mL)懸濁液を完全に溶解するまで、攪拌(350 rpm)しながらリフラックスするまで加熱した。その後、溶液を0まで、-0.5 /分の速度で冷却し、約1時間攪拌した(350 rpm)。結晶化スルフィドを濾過し、40で減圧乾燥した。収率: 69.3 %。

20

## 【0281】

## 【表25】

開始				最終			
E. e. (%)	純度 (%)	スルホン アミド(%)	スルフィド アミド(%)	E. e. (%)	純度 (%)	スルホン アミド(%)	スルフィド アミド(%)
99.2	98.50	0.25	0.28	100	99.90	0.02	0.03

E. e. = エナンチオ過剰率

30

表25

## 【0282】

(-)-ジフェニルメチルスルフィニルアセトアミドを100%のエナンチオ過剰率で得た。スルホン及びプロキラルスルフィドアミドのレベルは追加の結晶化処理後に減少した。

## 【0283】

実施例23:

鏡像異性的に過剰な(-)-モダフィニル(10 g; 0.036 mole)の酢酸エチル(150 mL)懸濁液を、攪拌(350 rpm)しながらリフラックスするまで加熱した。その後、メタノール(25 mL)を加え、完全に溶解した。その後、この溶液を0まで-0.5 /分の速度で冷却し、45分間攪拌した(350 rpm)。結晶化スルフィドを濾過し、40で減圧乾燥した。収率: 38 %。

40

## 【0284】

## 【表26】

開始				最終			
E. e. (%)	純度 (%)	スルホン アミド(%)	スルフィド アミド(%)	E. e. (%)	純度 (%)	スルホン アミド(%)	スルフィド アミド(%)
99.2	98.50	0.25	0.28	99.8	99.54	0.04	0.03

E. e. = エナンチオ過剰率

表26

10

## 【0285】

表26で報告したように、酢酸エチル及びメタノール混合物での結晶化ステップは、スルホンアミド及びプロキラルスルフィドアミドのレベルを各々84 %、89 %減少させた。

## 【0286】

実施例24：ジフェニルメチルチオアセトアミドの合成

室温で、羽攪拌器及びガス導入チューブの付いた反応器をメチルジフェニルメチルチオ酢酸(100g; 1等量)及びメタノール(300 mL; 3容積)で満たした。混合物を35まで加熱した。アンモニア(7等量)を3時間以内に導入し、3等量のアンモニアの添加前に、35で16時間、混合物を接触させた。反応が完了した時に、混合物を25に冷却し、水(90 mL; 0.9容積)を加えた。混合物を濾過し、減圧乾燥した。収率：83 %

## 【0287】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) : H 7.41 (d, 4H, H 芳香族), 7.32 (t, 4H, H 芳香族), 7.25 (t, 2H, H 芳香族), 6.53 (s, 1H, NH<sub>2</sub>), 6.22 (s, 1H, NH<sub>2</sub>), 5.18 (s, 1H, CH), 3.07 (s, 2H, CH<sub>2</sub>)。

---

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
C 07B 53/00 (2006.01) C 07B 53/00 B

(72)発明者 ルビエール, フランソワ  
フランス国, エフ - 92160 アントニー, リュ デュ コロネル ファビエン 105

(72)発明者 デュレ, ジエラール  
フランス国, エフ - 92100 ブローニュ, リュ ドゥ ベルビュー 103

(72)発明者 プラ, ローレンス  
フランス国, エフ - 13800 イストレ, リュ デュ ポワソン オ ギュー 54

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 特開昭62-190160 (JP, A)  
特開昭59-001459 (JP, A)  
特表2004-509080 (JP, A)  
特開昭53-121724 (JP, A)  
Pure and Applied Chemistry, 1985年, 57(12), p.1911-1916

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 315/02  
C07C 317/00  
C07C 319/00  
C07C 323/00  
C07B 53/00  
CA/REGISTRY(STN)