

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4954378号  
(P4954378)

(45) 発行日 平成24年6月13日 (2012. 6. 13)

(24) 登録日 平成24年3月23日 (2012. 3. 23)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 231/12 (2006. 01)

C O 7 C 231/12

C O 7 B 53/00 (2006. 01)

C O 7 B 53/00

G

C O 7 B 57/00 (2006. 01)

C O 7 B 57/00

3 4 O

C O 7 C 233/52 (2006. 01)

C O 7 C 233/52

C O 7 C 309/66 (2006. 01)

C O 7 C 309/66

請求項の数 23 (全 25 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-39289 (P2001-39289)  
 (22) 出願日 平成13年2月16日 (2001. 2. 16)  
 (65) 公開番号 特開2001-288152 (P2001-288152A)  
 (43) 公開日 平成13年10月16日 (2001. 10. 16)  
 審査請求日 平成20年2月12日 (2008. 2. 12)  
 (31) 優先権主張番号 00103673.0  
 (32) 優先日 平成12年2月22日 (2000. 2. 22)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

前置審査

(73) 特許権者 591003013  
 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー  
 F. HOFFMANN-LA ROCH  
 E AKTIENGESELLSCHAFT  
 スイス・シーエイチー４０７０バーゼル・  
 グレンツアーヘルストラツセ１２４  
 (74) 代理人 100078662  
 弁理士 津国 肇  
 (74) 代理人 100119079  
 弁理士 伊藤 佐保子  
 (74) 代理人 100135873  
 弁理士 小澤 圭子

最終頁に続く

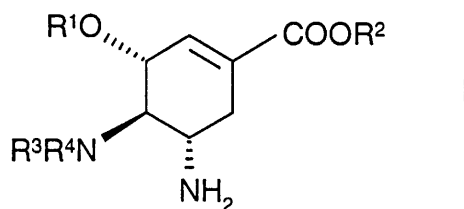
(54) 【発明の名称】 4, 5-ジアミノシキミ酸誘導体の調製方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



(式中、

R¹は、場合によっては置換されているアルキル基であり、

R²は、アルキル基であり、

R³及びR⁴は、互いに独立して、H又はアルカノイルであるが、ただし、R³とR⁴とが両方ともHであることはない)

の4, 5-ジアミノシキミ酸誘導体及び薬学的に許容しうるその付加塩を調製する方法であって、

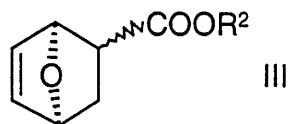
工程a)で、フランを式(II)

【化 2】



(式中、 $R^2$ は、前記のとおりである)  
 のアクリル酸誘導体と反応させて式(III)

【化 3】



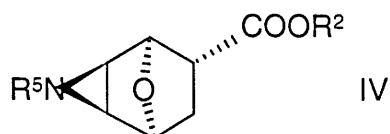
10

(式中、 $R^2$ は、前記のとおりである)  
 のビスクロ化合物を形成し、

工程 b) で、式(III)のビスクロ化合物の 2 R エキソ異性体を分離し、

工程 c) で、式(III)のビスクロ化合物の 2 R エキソ異性体を、アジ化ジアルコキシ  
 ホスホリル又はジアリールオキシホスホリルと反応させて式(IV)

【化 4】



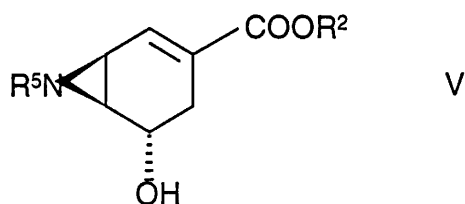
20

(式中、 $R^2$ は、前記のとおりであり、 $R^5$ は、ジアルコキシホスホリル又はジアリールオ  
 キシホスホリルである)

のアジリジン環を形成したのち、

工程 d) で、脱離的開環を実施して式(V)

【化 5】



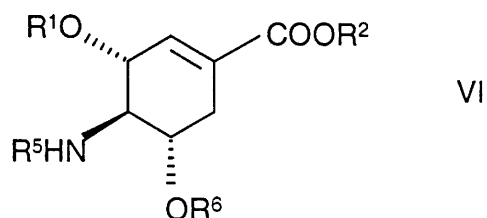
30

(式中、 $R^2$ 及び $R^5$ は、前記のとおりである)  
 のシクロヘキセンアジリジン誘導体を得、

工程 e) で、アリールスルホンイル又はアルキルスルホンイルのハロゲン化物又は無水物に  
 より置換基  $R^6$  を遊離 OH 位置に導入し、ルイス酸及びアルコール  $R^1OH$  の存在下、アジ  
 リジン環を開裂させて式(VI)

40

【化 6】



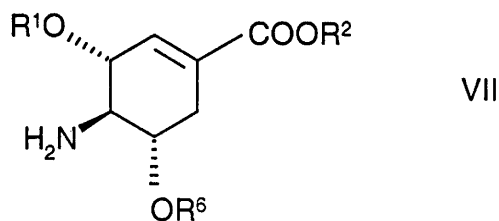
50

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^5$ は、前記のとおりであり、 $R^6$ は、アリースルホニル又はアルキルスルホニルである)

のシクロヘキセン誘導体を得、

工程 f) で、 $R^5$ を脱離させて式 (VII)

【化 7】



10

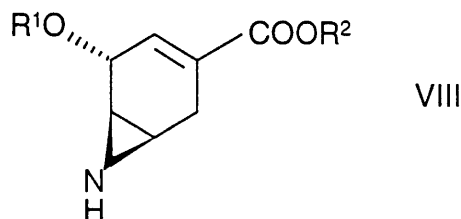
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^6$ は、前記のとおりである)

の 4 - アミノシクロヘキセン誘導体を得、

工程 g) で、式 (VII) の 4 - アミノシクロヘキセン誘導体を、

g<sub>11</sub>) 式 (VIII)

【化 8】



20

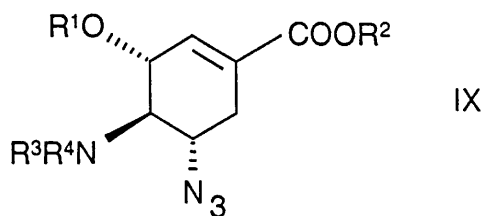
(式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は、前記のとおりである)

のアジリジンに転換し、

g<sub>12</sub>) アジ化物との反応により式 (VIII) のアジリジンを開環してアジドアミンを得、それをアルカノイル化剤によりアルカノイル化して、式 (IX)

30

【化 9】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、前記のとおりである)

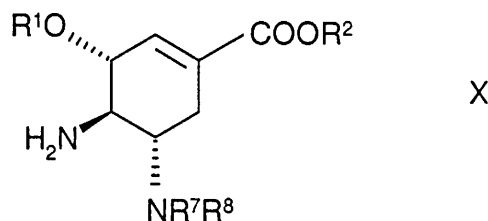
40

のアジ化物を形成し、

g<sub>13</sub>) 還元し、必要ならば、薬学的に許容しうる付加塩を形成するか、あるいは、

g<sub>21</sub>) 式  $R^7NH R^8$  のアミンにより式 (X)

## 【化 10】



(式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は、前記のとおりであり、 $R^7$ 及び $R^8$ は、互いに独立して、H又はアミノ基の置換基であるが、ただし、 $R^7$ と $R^8$ とが両方ともHであることはない)

の5-N置換4,5-ジアミノシキミ酸誘導体に転換し、

g<sub>22</sub>) 4位置のアミノ基をアシル化し、

g<sub>23</sub>) 5位置のアミノ基を脱離させ、必要ならば、薬学的に許容しうる付加塩を形成するか、

のいずれかにより、最終的に処理して式(I)の4,5-ジアミノシキミ酸誘導体にすることを特徴とする方法。

## 【請求項2】

工程a)をルイス酸の存在で実施する、請求項1記載の方法。

## 【請求項3】

ルイス酸が、式(III)のビスクロ化合物に対して化学量論的量で使用される塩化亜鉛である、請求項2記載の方法。

## 【請求項4】

式(III)のビスクロ化合物の2Rエキソ異性体の分離を、式(III)のビスクロ化合物の2Sエキソ異性体のみを特異的に加水分解することができるEC3.1.1.3のリパーゼ又はEC3.1.1.34のリポタンパク質リパーゼによって実施し、その後、蒸留によってエンド異性体から2Rエキソ異性体を分離することによって実施する、請求項1~3のいずれか1項記載の方法。

## 【請求項5】

Candida antarctica属のリパーゼを使用する、請求項4記載の方法。

## 【請求項6】

工程c)で式(IV)のアジリジン形成のために使用されるアジ化物がアジ化ジフェニルオキシホスホリルである、請求項1~5のいずれか1項記載の方法。

## 【請求項7】

工程d)における脱離的開環を有機強塩基の存在で実施する、請求項1~6のいずれか1項記載の方法。

## 【請求項8】

アルカリ-ビス-(トリメチルシリル)アミドを使用する、請求項7記載の方法。

## 【請求項9】

工程e)が、OH基のスルホン酸エステルへの転換を含む、請求項1~8のいずれか1項記載の方法。

## 【請求項10】

メタンスルホン酸エステルを形成する、請求項9記載の方法。

## 【請求項11】

工程f)における $R^5$ の脱離を、強酸性条件によって実施する、請求項1~10のいずれか1項記載の方法。

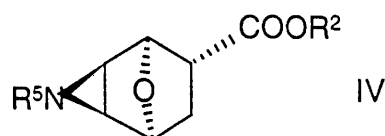
## 【請求項12】

式(VII)の4-アミノシクロヘキセン誘導体の4,5-ジアミノシキミ酸誘導体への転換を、工程g<sub>21</sub>)~g<sub>23</sub>)にしたがって実施する、請求項1~11のいずれか1項記載の方法。

## 【請求項 13】

式 (IV)

## 【化 12】

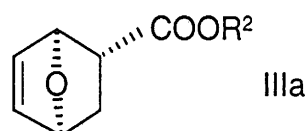


(式中、 $R^2$ は、請求項1のとおりであり、 $R^5$ は、ジアルコキシホスホリル又はジアリールオキシホスホリルである)

10

のアジリジンの調製方法であって、式 (IIIa)

## 【化 13】



(式中、 $R^2$ は、前記のとおりである)

のピシクロ化合物の2 Rエキソ異性体をアジ化ジアルコキシホスホリル又はジアリールオキシホスホリルと反応させることを特徴とする方法。

20

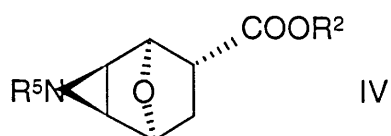
## 【請求項 14】

アジ化物としてアジ化ジフェニルオキシ - ホスホリルが使用される、請求項13記載の方法。

## 【請求項 15】

式 (IV)

## 【化 14】



30

(式中、 $R^2$ は、アルキル基であり、 $R^5$ は、ジアルコキシホスホリル又はジアリールオキシホスホリルである)

の化合物。

## 【請求項 16】

(1S, 2S, 4R, 5R, 6R) - 3 - (ジエトキシ - ホスホリル) - 8 - オキサ - 3 - アザ - トリシクロ [3.2.1.0<sup>2,4</sup>] オクタン - エキソ - 6 - カルボン酸エチルエステル (請求項15記載の式 (IV) において、 $R^2$  = エチルであり、 $R^5$  = ジエトキシ - ホスホリルである)。

40

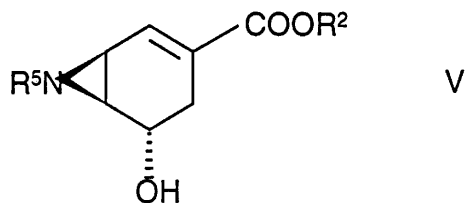
## 【請求項 17】

(1S, 2S, 4R, 5R, 6R) - 3 - (ジフェニルオキシ - ホスホリル) - 8 - オキサ - 3 - アザ - トリシクロ [3.2.1.0<sup>2,4</sup>] オクタン - エキソ - 6 - カルボン酸エチルエステル (請求項15記載の式 (IV) において、 $R^2$  = エチルであり、 $R^5$  = ジフェニルオキシ - ホスホリルである)。

## 【請求項 18】

式 (V)

## 【化 15】



(式中、 $R^2$ 及び $R^5$ は、請求項15のとおりである)  
の化合物。

10

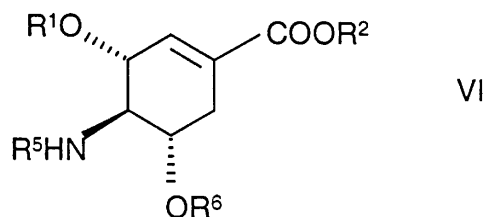
## 【請求項19】

(1S, 5S, 6S) - 7 - (ジエトキシホスホリル) - 5 - ヒドロキシ - 7 - アザ -  
ピシクロ[4.1.0]ヘプタ - 2 - エン - 3 - カルボン酸エチルエステル (請求項18  
記載の式(V)において、 $R^2$  = エチルであり、 $R^5$  = ジエトキシ - ホスホリルである)。

## 【請求項20】

式(VI)

## 【化 16】



20

(式中、 $R^1$ は、 $C_{1-20}$ アルキル、 $C_{2-20}$ アルケニル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル  
、ヒドロキシ、 $C_{1-20}$ アルコキシ、 $C_{1-20}$ アルコキシカルボニル、F、Cl、Br  
及びIから選択される1個以上の置換基で場合により置換されている $C_{1-20}$ アルキ  
ルであり、 $R^2$ 及び $R^5$ は、請求項15のとおりであり、 $R^6$ は、アリールスルホニル又は  
アルキルスルホニルである)

30

の化合物。

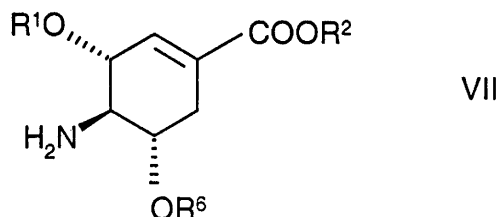
## 【請求項21】

(3R, 4S, 5S) - 4 - (ジエトキシホスホリルアミノ) - 3 - (1 - エチル - プ  
ロポキシ) - 5 - メタンスルホニルオキシ - シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸エチルエ  
ステル (請求項20記載の式(VI)において、 $R^1$  = 1 - エチルプロピルであり、 $R^2$  = エ  
チルであり、 $R^5$  = ジエトキシ - ホスホリルであり、 $R^6$  = メタンスルホニルである)。

## 【請求項22】

式(VII)

## 【化 17】



40

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^6$ は、請求項20のとおりである)  
の化合物。

## 【請求項23】

50

(3R, 4S, 5S) - 4 - アミノ - 3 - (1 - エチル - プロポキシ) - 5 - メタン  
 スルホニルオキシ - シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸エチルエステルヒドロクロリド。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、4, 5 - ジアミノシキミ酸誘導体を調製するための、特にフランから出発して  
 (3R, 4R, 5S) - 4 - アセトアミド - 5 - アミノ - 3 - (1 - エチルプロポキシ)  
 - 1 - シクロヘキセン - 1 - カルボン酸エチルエステル及び薬学的に許容しうるその付加  
 塩を調製するための多工程法ならびに新規な特定の間体に関する。

【0002】

【従来の技術】

4, 5 - ジアミノシキミ酸誘導体、特に(3R, 4R, 5S) - 4 - アセトアミド - 5 -  
 アミノ - 3 - (1 - エチルプロポキシ) - 1 - シクロヘキセン - 1 - カルボン酸エチルエ  
 ステル及び薬学的に許容しうるその付加塩は、ウイルスノイラミニダーゼの強力な阻害薬  
 である(J. C. Rohloff et al., J. Org. Chem., 1998, 63, 4545-4550; WO 98 / 07  
 685)。

【0003】

(-) - キニン酸又は(-) - シキミ酸からの(3R, 4R, 5S) - 4 - アセトアミド  
 - 5 - アミノ - 3 - (1 - エチルプロポキシ) - 1 - シクロヘキセン - 1 - カルボン酸エ  
 チルエステルの多工程合成は記載されている(J. C. Rohloff et al, loc. cit.)。

【0004】

(-) - キニン酸及び(-) - シキミ酸は、比較的高額であり、技術的な量では入手しに  
 くい出発化合物である。したがって、技術的規模で実施することができる多工程合成は、  
 価格において魅力的であり、技術的な量で入手可能である出発化合物に基づくことが好ま  
 しい。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

したがって、本発明の目的は、前記4, 5 - ジアミノシキミ酸誘導体を良好な収率及び優  
 れた品質で得るための新規な方法を提供することである。

【0006】

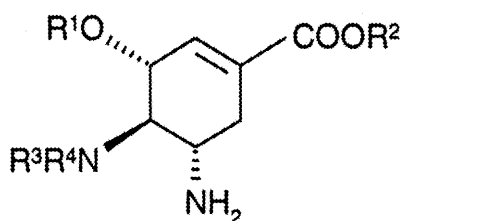
【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明は、式(I)

【0008】

【化18】



【0009】

(式中、

R<sup>1</sup>は、場合によっては置換されているアルキル基であり、

R<sup>2</sup>は、アルキル基であり、

R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、互いに独立して、H又はアミノ基の置換基であり、ただし、R<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>とが  
 両方ともHであることはない)

の4, 5 - ジアミノシキミ酸誘導体及び薬学的に許容しうるその付加塩を調製する方法で

10

20

30

40

50

あって、

工程 a) で、フランを式 (II)

【 0 0 1 0 】

【 化 1 9 】



【 0 0 1 1 】

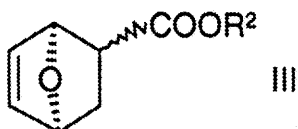
( 式中、 $R^2$ は、前記のとおりである )

10

のアクリル酸誘導体と反応させて式 (III)

【 0 0 1 2 】

【 化 2 0 】



【 0 0 1 3 】

( 式中、 $R^2$ は、前記のとおりである )

20

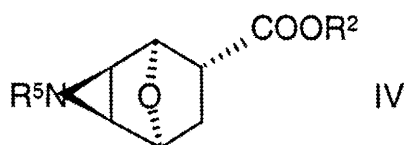
のビスクロ化合物を形成し、

工程 b) で、式 (III) のビスクロ化合物の 2 R エキソ異性体を分離し、

工程 c) で、式 (III) のビスクロ化合物の 2 R エキソ異性体をアジ化物と反応させて式 (IV)

【 0 0 1 4 】

【 化 2 1 】



30

【 0 0 1 5 】

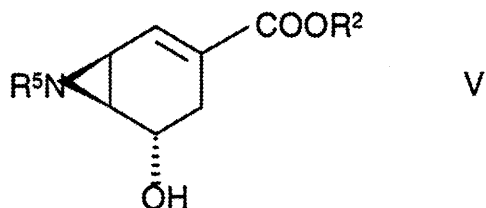
( 式中、 $R^2$ は、前記のとおりであり、 $R^5$ は、アジ化物残基である )

のアジリジン形成したのち、

工程 d) で、脱離的開環を実施して式 (V)

【 0 0 1 6 】

【 化 2 2 】



40

【 0 0 1 7 】

( 式中、 $R^2$ 及び $R^5$ は、前記のとおりである )

のシクロヘキセンアジリジン誘導体を得、

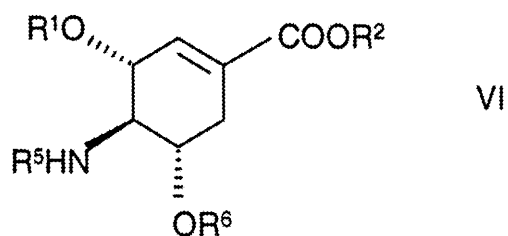
工程 e) で、置換基  $R^6$  を遊離 OH 位置に導入し、アジリジン環を開裂させて式 (VI)

【 0 0 1 8 】

【 化 2 3 】

50





【 0 0 1 9 】

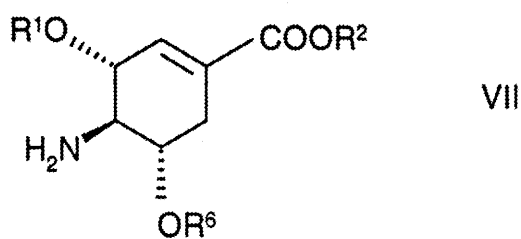
( 式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^5$ は、前記のとおりであり、 $R^6$ は、OH基の置換基である )

10

のシクロヘキセン誘導体を得、  
工程 f ) で、 $R^5$ を脱離させて式 ( VII )

【 0 0 2 0 】

【 化 2 4 】



20

【 0 0 2 1 】

( 式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^6$ は、前記のとおりである )

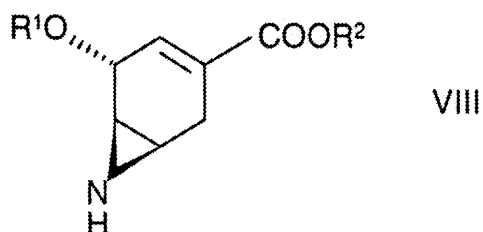
の4 - アミノシクロヘキセン誘導体を得、

工程 g ) で、式 ( VII ) の4 - アミノシクロヘキセン誘導体を、

g<sub>11</sub>) 式 ( VIII )

【 0 0 2 2 】

【 化 2 5 】



30

【 0 0 2 3 】

( 式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は、前記のとおりである )

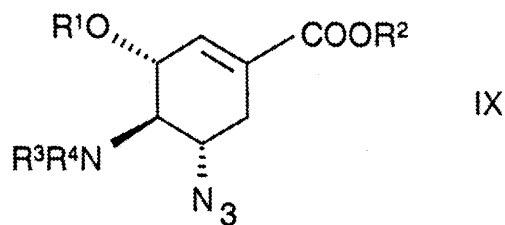
のアジリジンに転換し、

40

g<sub>12</sub>) 式 ( IX )

【 0 0 2 4 】

【 化 2 6 】



## 【 0 0 2 5 】

( 式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、前記のとおりである )

10

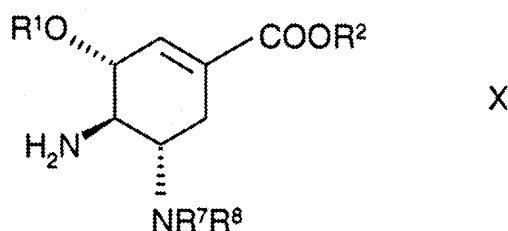
のアジ化物を形成し、

$g_{13}$ ) 還元し、必要ならば、薬学的に許容しうる付加塩を形成するか、あるいは、

$g_{21}$ ) 式 ( X )

## 【 0 0 2 6 】

## 【 化 2 7 】



20

## 【 0 0 2 7 】

( 式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は、前記のとおりであり、 $R^7$ 及び $R^8$ は、互いに独立して、H又はアミノ基の置換基であり、ただし、 $R^7$ と $R^8$ とが両方ともHであることはない )

の 5 - N 置換 4 , 5 - ジアミノシキミ酸誘導体に転換し、

$g_{22}$ ) 4 位置のアミノ基をアシル化し、

$g_{23}$ ) 5 位置のアミノ基を脱離させ、必要ならば、薬学的に許容しうる付加塩を形成するか、

30

のいずれかにより、最終的に処理して式 ( I ) の 4 , 5 - ジアミノシキミ酸誘導体にすることを特徴とする方法に関する。

## 【 0 0 2 8 】

$R^1$ における「アルキル」とは、C 原子 1 ~ 20 個、好都合には C 原子 1 ~ 12 個の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基をいう。そのようなアルキル基の例は、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、tert - ブチル、ペンチル及びその異性体、ヘキシル及びその異性体、ヘプチル及びその異性体、オクチル及びその異性体、ノニル及びその異性体、デシル及びその異性体、ウンデシル及びその異性体ならびにドデシル及びその異性体である。

40

## 【 0 0 2 9 】

このアルキル基は、WO 98 / 07685 で定義されているような 1 個以上の置換基で置換されていることができる。適当な置換基は、C 原子 1 ~ 20 個のアルキル ( 前記で定義したとおり )、C 原子 2 ~ 20 個のアルケニル、C 原子 3 ~ 6 個のシクロアルキル、ヒドロキシ、C 原子 1 ~ 20 個のアルコキシ、C 原子 1 ~ 20 個のアルコキシカルボニル、F、Cl、Br 及び I である。 $R^1$ の好ましい意味は 1 - エチルプロピルである。

## 【 0 0 3 0 】

$R^2$ は、前記で例示したような、C 原子 1 ~ 12 個、好都合には C 原子 1 ~ 6 個の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基である。

## 【 0 0 3 1 】

50

R<sup>2</sup>の好ましい意味はエチルである。

【0032】

置換基 R<sup>6</sup>は、当該技術で従来から使用され、公知である、OHの置換基をいう。そのような置換基は、たとえば「Compendium of Organic Methods」又は「Advanced Organic Chemistry」(ed. March J., John Wiley & Sons, New York, 1992, 353-357)に記載されている。

【0033】

R<sup>6</sup>は、好ましくはスルホニル基であり、より好ましくは、場合によっては置換されているアリールスルホニル又はアルキルスルホニル、たとえばp-トルエンスルホニル、p-ニトロベンゼンスルホニル、p-ブロモベンゼンスルホニル、トリフルオロメタンスルホニル又はメタンスルホニルであり、もっとも好ましくはメタンスルホニルである。

10

【0034】


R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>又はR<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>における「アミノ基の置換基」とは、当該技術で従来から使用され、公知である置換基をいう。そのような置換基は、たとえば「Protective Groups in Organic Chemistry」(Theodora W. Greene et al., John Wiley & Sons Inc., New York, 1991, 315-385)に記載されている。適当な置換は、たとえばWO 98 / 07685にも記載されている。

【0035】

R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>の好ましい置換基は、アルカノイル基、より好ましくは、C原子1~6個の低級アルカノイル、たとえばヘキサノイル、ペンタノイル、ブタノイル(ブチリル)、プロパノイル(プロピオニル)、エタノイル(アセチル)及びメタノイル(ホルミル)である。好ましいアルカノイル基、ひいてはR<sup>3</sup>の好ましい意味はアセチルであり、R<sup>4</sup>の好ましい意味はHである。

20

【0036】

R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>の好ましい置換基は、C原子2~6個の直鎖状又は分岐鎖状のアルケニル、好ましくはアリル又はその類似体である。アリルの適当な類似体は、、又は炭素を1個の低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル又はアリール基によって置換されているアリル基である。適当な例は、たとえば、2-メチルアリル、3,3-ジメチルアリル、2-フェニルアリル又は3-メチルアリルである。R<sup>7</sup>のもっとも好ましい意味はアリルであり、R<sup>8</sup>のもっとも好ましい意味はHである。

30

【0037】

式(I)の好ましい4,5-ジアミノシキミ酸誘導体は、(3R,4R,5S)-4-アセトアミド-5-アミノ-3-(1-エチルプロボキシ)-1-シクロヘキセン-1-カルボン酸エチルエステル及びエチル(3R,4R,5S)-4-アセトアミド-5-アミノ-3-(1-エチルプロボキシ)-1-シクロヘキセン-1-カルボキシレートホスフェート(1:1)である。

【0038】

工程a)

工程a)は、フランとアクリル酸誘導体とのディールス・アルダー反応を含む。ディールス・アルダー反応そのものは当業者に公知である(たとえばTetrahedron Letters, 23, 1982, 5299-5302を参照)。したがって、この転換は、当該技術で記載されている方法及び条件にしたがって実施することができる。

40

【0039】

アクリル酸の適当な誘導体は、アクリル酸のエステル類及びアミド類、好ましくはエステル類、より好ましくは低級アルキルエステル類である。

【0040】

普通、このタイプの反応はルイス酸の存在を要する。適当なルイス酸は、マグネシウムハロゲン化物、たとえば塩化マグネシウム、臭化マグネシウムもしくはヨウ化マグネシウム又は亜鉛ハロゲン化物、たとえば塩化亜鉛、臭化亜鉛もしくはヨウ化亜鉛である。好ましいルイス酸は塩化亜鉛であることがわかった。

50

## 【 0 0 4 1 】

原則として、触媒量のルイス酸が適用されるが、驚くべきことに、化学量論的量又は過剰量のルイス酸、好ましくは塩化亜鉛が、妥当な時間内に、式(III)のビスクロ化合物の、9:1までの優れたエキソ/エンド比に至らせることがわかった。

## 【 0 0 4 2 】

好ましくは、化学量論の量の塩化亜鉛を使用する。

## 【 0 0 4 3 】

工程a)に好都合な溶媒は、50%までの過剰で使用される、反応体であるアクリル酸誘導体そのものである。しかし、不活性溶媒を加えることは常に可能である。

## 【 0 0 4 4 】

反応温度は、20 ~ 70 の範囲で選択することができる。

## 【 0 0 4 5 】

反応の終了後、当業者に周知の方法を使用して処理することができる。

## 【 0 0 4 6 】

工程b)

工程b)は、式(III)のビスクロ化合物の2Rエキソ異性体、好ましくは式(III)のビスクロ化合物の光学的に純粋な2Rエキソ異性体の分離を含む。

## 【 0 0 4 7 】

工程a)は、ビスクロ化合物のエキソ/エンド混合物のラセミ化合物であって、混合物中のエキソ形が9:1の比まで富化されているラセミ化合物を提供する。

## 【 0 0 4 8 】

原則として、化合物のエンド形とエキソ形との分離は、そのような形態の異なる物理的性質、たとえば沸点の違いを利用することによって実施することができる。しかし、2種の光学異性体のそれぞれの分離は、従来のラセミ化合物分割技術又はステレオ選択法、たとえば酵素的手法によって実施しなければならない。

## 【 0 0 4 9 】

したがって、ビスクロ化合物の目的の2Rエキソ形は、たとえば蒸留し、エキソエステルをそれぞれの酸に転換したのち、最後に、従来の分割剤、たとえば(-)-エフェドリン塩酸塩又はS-(-)-1-フェニルエチルアミンを使用するラセミ化合物分割によるエキソ及びエンド形の物理的分離によって得ることができる。

## 【 0 0 5 0 】

しかし、好ましくは、工程a)のエキソ/エンド混合物は、2Sエキソ異性体のみを特異的に加水分解することができ、2Rエキソ異性体をそのままに残す酵素によって処理する。EC3.1.1.3のリパーゼ又はEC3.1.1.34のリボタンパク質リパーゼを使用することが理想的であることがわかった。これらの種類の適当な代表例は、Candida 属、より好ましくはCandida antarcticaのリパーゼである。このようなリパーゼは市販されている。もっとも好ましい酵素は、Roche Diagnosticsから商品名Chirazyme(登録商標)L2の下で、又はNovo NordiskからリパーゼSP-525として提供されているB形のリパーゼCandida antarcticaである。

## 【 0 0 5 1 】

一般的な代替として、固定化酵素を使用してもよい。

## 【 0 0 5 2 】

反応は普通、単相又は二相の水性系、好ましくは二相系中、非プロトン性溶媒を助溶媒として使用して実施する。適当な助溶媒は、アルカン類、シクロアルカン類又はシクロアルケン類である。シクロヘキサン、シクロヘキセン及びオクタンがもっとも好ましい助溶媒であることがわかった。

## 【 0 0 5 3 】

生化学的転換に使用されることが知られる一般的な水性緩衝溶液が、pHを6.5~8.0の範囲に維持するために使用される。好適には、リン酸ナトリウムもしくはカリウム緩衝液又はホウ酸緩衝液を適用することができる。そのような緩衝液は、NaCl又はKC

10

20

30

40

50

1 を 50 ~ 300 mM の濃度でさらに含有することができる。好ましい緩衝系は、たとえば、0.1 M KCl 及び 5 mM ホウ酸カリウム pH 7.5 を含有することができる。

【0054】

有機溶媒 / 水性相の比は、1 : 10 ~ 3 : 2 の範囲である。全基質濃度は、好都合には、5 ~ 20 重量 % の範囲、好ましくは 5 ~ 10 重量 % の範囲で選択される。

【0055】

適当な反応温度は、0 ~ 25、好ましくは反応混合物の凍結温度に近い温度である。

【0056】

好ましくは、得られた 2 S エキソ酸を、塩基、たとえば NaOH 又は KOH の制御された付加によって中和し、それにより、未開裂の 2 R エキソエステルをエンド異性体とともに有機相に残し、一般的な有機溶媒を使用する抽出によって分離する。

10

【0057】

エンド異性体からの 2 R エキソエステルの分離は、真空中の蒸留によって、好ましくは 70 ~ 100 及び 0.1 mbar ~ 10 mbar で実施することができる。

【0058】

工程 c)

工程 c) は、式 (III) のビスクロ化合物の 2 R エキソ異性体とアジ化物との反応を含む。

【0059】

適当なアジ化物は、二環系の橋頭に対してエンドの位置でアジリジン環を形成することができるものであることがわかった。予想外にも、式 (XI)

20



(式中、 $R^5$  は、ジアルコキシホスホリル又はジアリールオキシホスホリル、好ましくはジアリールオキシホスホリル、もっとも好ましくはジフェニルオキシホスホリルである)

のアジ化ホスホリルがこの役目を果たした。

【0060】

もっとも好ましいアジ化ホスホリルは、アジ化ジフェニルオキシ - ホスホリル (DPPA) である。

【0061】

30

DPPA の好ましさは、主に、技術量でのその入手性及びアジ化ジアルコキシホスホリルと比較して低いその毒性に基づく。

【0062】

アジ化ホスホリルは、好都合には、工程 b) で得られた 2 R エキソビスクロ化合物に対して 0.8 当量 ~ 1.0 当量で加える。好ましくは、化学量論的量のアジ化ホスホリルを加える。

【0063】

溶媒の選択は、それが反応体に対して不活性である限り、重要ではない。トルエン又はジオキサンが適当な溶媒であることがわかった。

【0064】

40

反応温度は、好都合には 40 ~ 80 の間で選択される。

【0065】

$R^5$  がジアリールオキシホスホリルの好ましい意味を有する場合、エステル交換反応を実施してジアリールオキシホスホリル基をジアルコキシホスホリル基に転換することができる。

【0066】

したがって、アジ化物残基  $R^5$  は、ジアルコキシ - ホスホリル、好ましくはジ - ( $C_{1-6}$ ) アルコキシ - ホスホリル、もっとも好ましくはジエトキシ - ホスホリルである。エステル交換反応は、当業者には公知の方法であるが、原則として、対応するアルコール中、アルコールの存在で実施される。もっとも好ましい方法の範囲では、エステル交換反応は、

50

エタノール中、ナトリウムエタノラートの存在で実施される。

【0067】

工程 d)

工程 d) は、式 (IV) のアジリジンの式 (V) のシクロヘキセンアジリジン誘導体への脱離的開環を含む。

【0068】

この反応は、強い有機塩基の存在で実施する。好都合には、アルカリ - ビス - (トリアルキルシリル) アミド、好ましくはアルカリ - ビス - (トリメチルシリル) アミド、たとえばリチウムビス - (トリメチルシリル) アミド、ナトリウム - ビス - (トリメチルシリル) アミド又はカリウム - ビス - (トリメチルシリル) アミドを使用する。

10

【0069】

普通、強い有機塩基を、式 (V) のアジリジン 1 当量に対して 1 . 0 当量 ~ 2 . 5 当量で使用する。

【0070】

この工程の溶媒の選択もまた、それが反応体に対して不活性である限り、重要ではない。ジオキサン又はテトラヒドロフランが適当な溶媒であることがわかった。

【0071】

反応温度は、好都合には - 80 ~ 0 の範囲、好ましくは - 80 ~ - 20 の範囲に維持する。

【0072】

20

式 (V) のシクロヘキセンアジリジンは、当業者に公知の方法を適用する酸性処理ののち、単離することができる。

【0073】

工程 e)

工程 e) は、置換基 R<sup>6</sup>を遊離 OH 位置に導入し、アジリジン環を開裂させて式 (VI) のシクロヘキセン誘導体を得ることを含む。

【0074】

しかし、開環が先に来て、遊離 OH 位置への置換基 R<sup>6</sup>の導入が次に来るように順序を変更することもできる。しかし、好ましくは、まず置換基 R<sup>6</sup>を遊離 OH 位置に導入し、第二の工程として開環を実施する。

30

【0075】

そのような置換を実施するための化合物及び方法は当該技術で周知であり、たとえば「Compendium of Organic Methods」又は「Advanced Organic Chemistry」(ed. March J., John Wiley & Sons, New York, 1992, 353-357) に記載されている。

【0076】

ヒドロキシ基が好ましくはスルホン酸エステルに転換され、したがって、R<sup>6</sup>は、好ましくはスルホニル基であり、より好ましくは場合によっては置換されているアリールスルホニル又はアルキルスルホニル、たとえば p - トルエンスルホニル、p - ニトロベンゼンスルホニル、p - ブロモベンゼンスルホニル、トリフルオロメタンスルホニル又はメタンスルホニルであり、もっとも好ましくはメタンスルホニルであることがわかった。

40

【0077】

スルホン酸エステルを生成するために一般に使用される薬剤は、たとえば、以下のスルホン酸、すなわちメタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、p - ニトロベンゼンスルホン酸、p - ブロモベンゼンスルホン酸又はトリフルオロメタンスルホン酸のハロゲン化物又は無水物である。

【0078】

好ましい薬剤は、メタンスルホン酸のハロゲン化物又は無水物、たとえばメタンスルホニルクロリドである。

【0079】

スルホニル化剤は、好都合には、式 (V) のシクロヘキセンアジリジン 1 当量に対して 1

50

． 0 ～ 1 ． 2 当量で加える。

【 0 0 8 0 】

普通、反応は、不活性溶媒、たとえば酢酸エチル中、有機塩基の存在下で、 0 ～ 2 0 の反応温度で実施する。

【 0 0 8 1 】

アジリジン環の開環を実施するには、さらに式 ( V ) の O 置換シクロヘキサン誘導体を、ルイス酸の存在下で、アルコール  $R^1OH$  ( 式中、  $R^1$  は、前記のとおりである ) で転換する。前記  $R^1$  の好ましい定義に準じて、もっとも適当なアルコールはペンタン - 3 - オールである。

【 0 0 8 2 】

適当なルイス酸は、たとえば、通常は式 ( V ) のシクロヘキセンアジリジン 1 当量に対して 1 ． 0 当量 ～ 1 ． 5 当量で加えられるボルトリフルオリドエチルエーテレートである。

【 0 0 8 3 】

反応は、好都合には、不活性溶媒、たとえばハロゲン化炭化水素、たとえば塩化メチレン中、 0 ～ 4 0 で実施する。

【 0 0 8 4 】

あるいはまた、反応は、それぞれのアルコールを十分な過剰量で使用して、余計な溶媒なしで実施することもできる。

【 0 0 8 5 】

工程 f )

工程 f ) は、  $R^5$  を脱離させて式 ( VII ) の 4 - アミノシクロヘキセン誘導体を得ることを含む。

【 0 0 8 6 】

好ましくはジアルキルホスホリルである前記  $R^5$  は、好都合には、強酸性条件を使用して脱離させる。好適には、強い鉱酸、たとえば硫酸を使用することができる。より良好な結晶化を達成するためには、形成した硫酸塩を塩酸で塩酸塩に転換することができる。

【 0 0 8 7 】

反応は、好都合には、極性有機溶媒、たとえばアルコール、好ましくはエステル残基  $R^2$  に対応するアルコール中で実施する。

【 0 0 8 8 】

工程 g )

先に示したように、工程 g ) は、式 ( I ) の 4 , 5 - ジアミノシキミ酸誘導体に至るための二つの異なる方法を提供する。

【 0 0 8 9 】

工程  $g_{11}$  ) ～  $g_{13}$  ) を含む一方の方法はアジ化物中間体を經由するが、工程  $g_{21}$  ) ～  $g_{23}$  ) を含む他方の方法はアジ化物抜きの経路をたどる。好ましい経路はアジ化物抜きの経路  $g_{21}$  ) ～  $g_{23}$  ) である。

【 0 0 9 0 】

工程  $g_{11}$  ) ～  $g_{13}$  )

工程  $g_{11}$  )

式 ( VII ) の 4 - アミノシクロヘキセン誘導体の式 ( VIII ) のアジリジンへの転換は、不活性溶媒の存在下における第三級アミンとの反応によって起こすことができる。

【 0 0 9 1 】

好ましくは、トリエチルアミンを第三級アミンとして選択する。

【 0 0 9 2 】

第三級アミンは、原則として、式 ( VII ) の 4 - アミノシクロヘキセン誘導体 1 当量に対して 2 ． 0 当量 ～ 2 ． 5 当量で適用する。

【 0 0 9 3 】

溶媒の選択は重要ではない。酢酸エチル又はテトラヒドロフランを用いて良好な結果が達成されている。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 9 4 】

反応は通常、40 ～ 80 で実施する。

## 【 0 0 9 5 】

工程  $g_{12}$  )、 $g_{13}$  )

これらの工程は、式 (VIII) のアジリジンのアジ化物への転換及びその後の最終生成物への還元を含む。これらの工程は当該技術で公知であり、引用例として本明細書に含める J. C. Rohloff et al., J. Org. Chem., 1998, 63, 4545-4500 のスキーム 5 の開示及びその対応する実験部分にしたがって処理することができる。

## 【 0 0 9 6 】

工程  $g_{21}$  ) ～  $g_{23}$  )

工程  $g_{21}$  )

工程  $g_{21}$  ) は、式 (VII) の 4 - アミノシクロヘキセン誘導体の式 (X) の 5 - N 置換 4 , 5 - ジアミノシキミ酸誘導体への転換を含む。

## 【 0 0 9 7 】

この転換は、好都合には、式  $R^7NHR^8$  (式中、 $R^7$  及び  $R^8$  は、前記意味を有する) のアミンを用いて実施する。好ましいアミンは、アリルアミン、ジアリルアミン又は 2 - メチルアリルアミンであり、アリルアミンがもっとも好ましい。

## 【 0 0 9 8 】

アミンを遊離させるためには、好都合には、工程 f ) で得た式 (VII) の 4 - アミノシクロヘキセン誘導体の塩を、まず、一般的な無機塩基、たとえば炭酸水素ナトリウムの添加又は式  $R^7NHR^8$  のアミンの過剰の使用によって中和する。

## 【 0 0 9 9 】

アミンそのものとの反応は、不活性溶媒中、常圧又は高压のいずれかを加えながら 20 ～ 150 で実施することができる。適当な溶媒として、tert - ブチルメチルエーテルを選択することができる。

## 【 0 1 0 0 】

工程  $g_{22}$  )

工程  $g_{22}$  ) は、式 (X) の 5 - N 置換 4 , 5 - ジアミノシキミ酸誘導体の遊離アミノ官能基のアシル化を含む。

## 【 0 1 0 1 】

アシル化は、強酸性条件の下、当業者に公知のアシル化剤を使用することによって実施することができる。アシル化剤は、脂肪族又は芳香族のカルボン酸もしくはその活性化誘導体、たとえばアシルハロゲン化物、カルボン酸エステル又はカルボン酸無水物であることができる。適当なアシル化剤は、好ましくは、アセチル化剤、たとえば塩化アセチル、塩化トリフルオロアセチル又は無水酢酸である。適当な芳香族アシル化剤は塩化ベンゾイルである。好適に使用される強酸は、たとえば、メタンスルホン酸と酢酸との混合物又は硫酸と酢酸との混合物である。

## 【 0 1 0 2 】

しかし、アシル化はまた、非酸性条件下で、たとえば N - アセチル - イミダゾール又は N - アセチル - N - メトキシ - アセトアミドを使用して実施することができる。

## 【 0 1 0 3 】

しかし、好ましくは、アシル化は、酸性条件下、酢酸エチル中、無水酢酸 0 . 5 ～ 2 . 0 当量、酢酸 0 ～ 15 . 0 当量及びメタンスルホン酸 0 ～ 2 . 0 当量を使用して実施する。

## 【 0 1 0 4 】

不活性溶媒、たとえば tert - ブチルメチルエーテルを加えてもよいが、溶媒を添加せずに反応を実施することも可能である。

## 【 0 1 0 5 】

温度は、原則として、- 20 ～ 100 の範囲で選択する。

## 【 0 1 0 6 】

工程  $g_{23}$  )

10

20

30

40

50



工程 g<sub>23</sub>) は、5 位置のアミノ基を遊離させ、必要ならば、得られた式 (I) の 4, 5 - ジアミノシキミ酸誘導体を薬学的に許容しうる付加塩にさらに転換することを含む。

【0107】

アミノ基の遊離は、好都合には、適当な金属触媒の存在における異性化/加水分解によって実施する。好都合には、不活性担体、たとえば木炭又はアルミナに被着されているか、錯化形態にある貴金属触媒、たとえば Pt、Pd 又は Rh を使用することができる。好ましい触媒は、5 ~ 10 %パラジウム担持炭 (Pd/C) である。

【0108】

触媒は、好適には、式 (X) の 5 - N 置換 4, 5 - ジアミノシキミ酸誘導体に対して 2 ~ 30 重量%、好ましくは 5 ~ 20 重量%の量で使用する。

10

【0109】

異性化/加水分解は、有利には、水性溶媒中で実施する。溶媒そのものはプロトン性であっても非プロトン性であってもよい。適当なプロトン性溶媒は、たとえばアルコール、たとえばメタノール、エタノール又はイソプロパノールである。適当な非プロトン性溶媒は、たとえばアセトニトリル又はジオキサンである。

【0110】

反応温度は、好ましくは、20 ~ 150 の範囲で選択する。

【0111】

異性化/加水分解は、第一級アミンの存在で実施することが好ましいことがわかった。

【0112】

適切に使用される第一級アミンは、エチレンジアミン又はエタノールアミンもしくはそれらの適当な誘導体である。特に対象となる第一級アミンはエタノールアミンである。

20

【0113】

第一級アミンは、好適には、式 (X) の 5 - N 置換 4, 5 - ジアミノシキミ酸誘導体に対して 1.0 ~ 1.25 当量、好ましくは 1.05 ~ 1.15 当量で使用する。

【0114】

この工程で形成したかもしれないイミン類を完全に加水分解するために、通常、反応混合物を鉱酸、たとえば硫酸又は塩酸で処理する。

【0115】

4, 5 - ジアミノシキミ酸誘導体はたとえば蒸発及び結晶化によって単離することができるが、たとえばエタノール溶液中に維持したのち、J. C. Rohloff et al., J. Org. Chem., 1998, 63; 4545-4500; WO 98 / 07685) に記載された方法にしたがって薬学的に許容しうる付加塩にさらに転換することが好ましい。

30

【0116】

「薬学的に許容しうる酸付加塩」とは、無機酸及び有機酸、たとえば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸、クエン酸、ギ酸、フマル酸、マレイン酸、酢酸、コハク酸、酒石酸、メタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸などの塩を包含する。

【0117】

塩形成は、そのもの公知であり、当業者には周知である方法にしたがって実施する。無機酸との塩だけでなく、有機酸との塩もまた考慮される。塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩などがそのような塩の例である。

40

【0118】

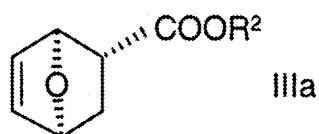
好ましい薬学的に許容しうる酸付加塩は、好ましくはエタノール溶液中、50 ~ 200 で形成することができる、リン酸との 1 : 1 塩である。

【0119】

本発明はさらに、式 (IIIa)

【0120】

【化28】



## 【 0 1 2 1 】

のビスクロ化合物の 2 R エキソ異性体の調製方法を含む。

## 【 0 1 2 2 】

この方法は、工程 a ) から得た式 ( III ) のビスクロ化合物のエキソ / エンド混合物を、  
EC 3 . 1 . 1 . 3 のリパーゼ又は EC 3 . 1 . 1 . 3 4 のリポタンパク質リパーゼで処理し、それにより、これらのリパーゼが、2 S エキソ異性体の特異的に加水分解し、2 R  
エキソ異性体をそのままに残すことを特徴とする。

10

## 【 0 1 2 3 】

この特定の処理実施態様は工程 b ) と同一である。

## 【 0 1 2 4 】

それぞれの記載を引用としてここに含める。

## 【 0 1 2 5 】

したがって、工程 b ) の下で述べたように、好ましいリパーゼは、*Candida antarctica* 属  
のリパーゼである。

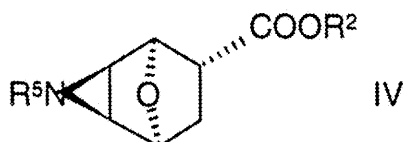
20

## 【 0 1 2 6 】

本発明はさらに、式 ( IV )

## 【 0 1 2 7 】

## 【 化 2 9 】



30

## 【 0 1 2 8 】

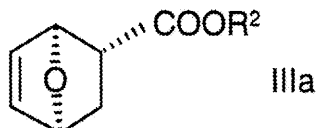
( 式中、R²は、前記のとおりであり、R⁵は、アジ化物の残基である )  
のアジリジンの調製方法を含む。

## 【 0 1 2 9 】

この方法は、式 ( IIIa )

## 【 0 1 3 0 】

## 【 化 3 0 】



40

## 【 0 1 3 1 】

( 式中、R²は、前記のとおりである )

のビスクロ化合物の 2 R エキソ異性体をアジ化物で転換することを特徴とする。

## 【 0 1 3 2 】

この転換は、本明細書中の前記多工程合成の工程 e ) と同一である。工程 c ) のそれぞれの記載を引用としてここに含める。

## 【 0 1 3 3 】

50

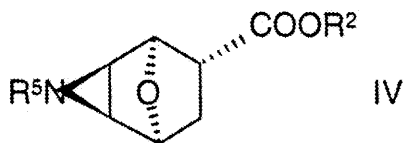
前記の好ましいアジ化物は、アジ化ジフェニルオキシ - ホスホリル (DPPA) である。

【0134】

以下の主要な中間体は新規であり、現在の技術水準では知られていない。したがって、これらは本発明の不可欠な要素である。

【0135】

【化31】



10

【0136】

(式中、 $R^2$ は、前記のとおりであり、 $R^5$ は、アジ化物残基である)

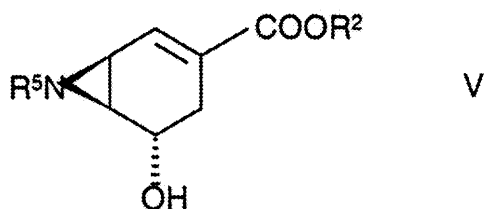
【0137】

好ましくは、(1S, 2S, 4R, 5R, 6R) - 3 - (ジエトキシ - ホスホリル) - 8 - オキサ - 3 - アザ - トリシクロ[3.2.1.0<sup>2,4</sup>] オクタン - エキソ - 6 - カルボン酸エチルエステル ( $R^2$  = エチルであり、 $R^5$  = ジエトキシ - ホスホリルである) 及び (1S, 2S, 4R, 5R, 6R) - 3 - (ジフェニルオキシ - ホスホリル) - 8 - オキサ - 3 - アザ - トリシクロ[3.2.1.0<sup>2,4</sup>] オクタン - エキソ - 6 - カルボン酸エチルエステル ( $R^2$  = エチルであり、 $R^5$  = ジエトキシ - ホスホリルである)。

20

【0138】

【化32】



30

【0139】

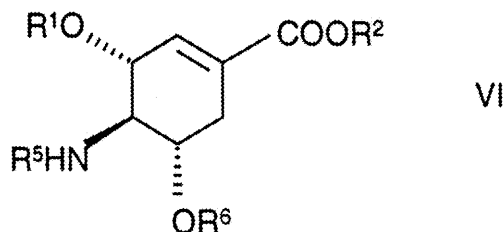
(式中、 $R^2$ 及び $R^5$ は、前記のとおりである)

【0140】

好ましくは、(1S, 5S, 6S) - 7 - (ジエトキシホスホリル) - 5 - ヒドロキシ - 7 - アザ - ピシクロ[4.1.0]ヘプタ - 2 - エン - 3 - カルボン酸エチルエステル ( $R^2$  = エチルであり、 $R^5$  = ジエトキシ - ホスホリルである)。

【0141】

【化33】



40

【0142】

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ は、前記のとおりである)

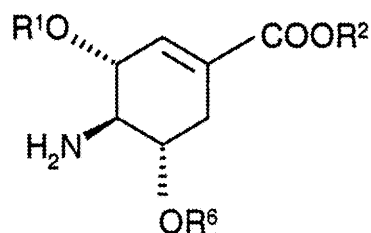
及び薬学的に許容しうるその塩、好ましくは、(3R, 4S, 5S) - 4 - (ジエトキシ

50

ホスホリルアミノ) - 3 - (1 - エチル - プロポキシ) - 5 - メタンスルホニルオキシ - シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸エチルエステル ( $R^1 = 1$  - エチルプロピルであり、 $R^2 =$  エチルであり、 $R^5 =$  ジエトキシ - ホスホリルであり、 $R^6 =$  メタンスルホニルである)。

【0143】

【化34】



VII

10

【0144】

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^6$ は、前記のとおりである)

及び薬学的に許容しうるその塩、好ましくは、(3R, 4S, 5S) - 4 - アミノ - 3 - (1 - エチル - プロポキシ) - 5 - メタンスルホニルオキシ - シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸エチルエステルヒドロクロリド ( $R^1 = 1$  - エチルプロピルであり、 $R^2 =$  エチルであり、 $R^6 =$  メタンスルホニルである)。

20

【0145】

【実施例】

例 1

7 - オキサ - ビシクロ[2.2.1]ヘプタ - 5 - エン - 2 - カルボン酸エチルエステル (エンド/エキソ混合物) の調製

フラン300g (4.32mol) 及びエチルアクリレート611g (6.05mol) の混合物を、不活性雰囲気下、氷槽中で3 に冷却した。温度を10 ~ 20 に維持しながら、塩化亜鉛706g (5.2mol) を30分かけて少しずつ溶液に加えた。添加が完了すると、冷却槽を除き、発熱によって混合物を30分かけて徐々に50 まで加熱させた。その後、油浴によって50 で27時間維持したのち、40 に冷却し、ジクロロメタン200mlで希釈してその粘性を下げた。続いて、溶液を室温まで冷まし、砕氷1.0kgと水1.5リットルとの混合物に注加し、抽出した。水性相を酢酸エチル2.5リットルで抽出したのち、合わせた有機相を水2.5リットル、水2.5リットル中炭酸水素ナトリウム109gの溶液及びブライン250mlで洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、45 / 1mbarで蒸発させ、40 / 0.06mbarで45分間乾燥させて、生成物の87 : 13エキソ/エンド混合物580g (80%) を得た。純度98% (HPLC、ISTD)

30

【0146】

エキソ異性体のデータ: IR (フィルム): 2984, 1734, 1448, 1370, 1343, 1315, 1277, 1217, 1098, 1047, 1019, 907, 874, 808, 722, 704  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI, 70 eV): 139, 123, 94, 81, 68, 55, 41, 39, 29 m/z.

40

【0147】

エンド異性体のデータ: IR (フィルム): 2984, 1736, 1451, 1370, 1337, 1320, 1304, 1194, 1131, 1095, 1055, 1025, 905, 855, 795, 712, 702  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI, 70 eV): 139, 123, 99, 95, 81, 68, 55, 43, 41, 39, 29 m/z.

【0148】

例 2

(1S, 2R, 4S) - 7 - オキサ - ビシクロ[2.2.1]ヘプタ - 5 - エン - エキソ - 2 - カルボン酸エチルエステルの調製

ラセミ体 7 - オキサ - ビシクロ[2.2.1]ヘプタ - 5 - エン - 2 - カルボン酸エチル

50

エステル<sub>92</sub> : エキソ/エンド混合物<sub>507.5g</sub> ( <sub>2.77mol</sub> ) を、<sub>100mM</sub>塩化カリウム<sub>5.7リットル</sub>、<sub>3mM</sub>リン酸カリウム緩衝剤<sub>pH7</sub>及びオクタン (「オクタン画分」Fluka 74830) <sub>3.7リットル</sub>中、激しく攪拌することによって乳化させた。エマルションを<sub>1</sub>に冷却し、<sub>1N</sub> NaOH溶液で<sub>pH</sub>を<sub>7.5</sub>に調節した。Chirazyme L-2 (Roche Diagnostics) <sub>0.75MU</sub>を加えたのち、<sub>1</sub>で激しく攪拌しながら<sub>2.0N</sub> NaOH溶液の制御された添加によって<sub>pH</sub>を<sub>7.5</sub>に維持した (<sub>pH</sub>スタット)。 <sub>10.6時間</sub>後、<sub>2.0N</sub> NaOH溶液<sub>930ml</sub>の完全な消費 (エキソ異性体に関して約<sub>67%</sub>の転換率に相当) ののち、反応混合物を<sub>3×8リットル</sub>のジクロロメタンで抽出した (はじめ、エマルションをdicaliteろ過助剤<sub>500g</sub>の床に通して相分離を高め、第二の抽出工程の溶媒を使用前にろ過床に通した)。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させ、高真空で乾燥させて、茶色がかった油状物<sub>160.5g</sub>を得た。GCによると、見出し化合物 (<sub>93%ee</sub>) はエンド異性体<sub>20.5%</sub>を含有しており、<sub>82 ~ 86</sub> / <sub>3mbar</sub>での蒸留により、その大部分を混合物から取り出した。

10

## 【0149】

エキソ異性体のデータ: IR (フィルム): 2984, 1734, 1448, 1370, 1343, 1315, 1277, 1217, 1098, 1047, 1019, 907, 874, 808, 722, 704  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI, 70 eV): 139, 123, 94, 81, 68, 55, 41, 39, 29  $m/z$ .

## 【0150】

## 例3

(<sub>1S</sub>, <sub>2S</sub>, <sub>4R</sub>, <sub>5R</sub>, <sub>6R</sub>) - 3 - (ジエトキシホスホリル) - 8 - オキサ - 3 - アザ - トリシクロ [ <sub>3.2.1.02,4</sub> ] オクタン - 6 - カルボン酸エチルエステルの調製

20

トルエン<sub>32ml</sub>中 (<sub>1S</sub>, <sub>2R</sub>, <sub>4S</sub>) - 7 - オキサ - ピシクロ [ <sub>2.2.1</sub> ] ヘプタ - 5 - エン - エキソ - 2 - カルボン酸エチルエステル<sub>32.3g</sub> ( <sub>192mmol</sub> ) 及びアジ化ジフェニルホスホリル<sub>48.4g</sub> ( <sub>167mmol</sub> ) の溶液を<sub>70</sub>で<sub>18時間</sub>攪拌した。次に、エタノール<sub>260ml</sub>を加え、混合物を<sub>3</sub>に冷却し、<sub>21%</sub>ナトリウムエチラート溶液<sub>150ml</sub> ( <sub>403mmol</sub> ) を<sub>15分</sub>かけて加えて、混合物を室温に至らせた。混合物を室温で<sub>30分間</sub>攪拌したのち、ブライン<sub>650ml</sub>中砕氷<sub>650g</sub>の溶液に注加した。水相を酢酸エチル<sub>650ml</sub>で二回抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて粗生成物<sub>64.8g</sub>を得たのち、シリカゲル上で酢酸エチルとジオキサンとの<sub>9:1</sub>混合物を溶離剤として使用するクロマトグラフィーに付して、生成物<sub>32.5g</sub> ( <sub>53%</sub> ) を油状物として得た。純度<sub>99%</sub> (ISTD)。[ ]  $D_{20} = +1.88$  (  $c = 1$ 、EtOH )

30

## 【0151】

IR (フィルム): 3741, 2983, 2908, 1735, 1479, 1445, 1393, 1369, 1356, 1299, 1265, 1184, 1097, 1042, 983, 925, 897, 864, 833, 800, 740, 673  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI, eV): 320 (MH<sup>+</sup>), 290, 274, 262, 246, 234, 219, 191, 163, 109, 91, 81, 65, 55, 39  $m/z$ .

## 【0152】

## 例4

(<sub>1S</sub>, <sub>5S</sub>, <sub>6S</sub>) - 7 - (ジエトキシホスホリル) - 5 - ヒドロキシ - 7 - アザ - ピシクロ [ <sub>4.1.0</sub> ] ヘプタ - 2 - エン - 3 - カルボン酸エチルエステルの調製

40

THF<sub>320ml</sub>中 (<sub>1S</sub>, <sub>2S</sub>, <sub>4R</sub>, <sub>5R</sub>, <sub>6R</sub>) - 3 - (ジエトキシホスホリル) - 8 - オキサ - 3 - アザ - トリシクロ [ <sub>3.2.1.02,4</sub> ] オクタン - 6 - カルボン酸エチルエステル<sub>64.1g</sub> ( <sub>197mmol</sub> ) の溶液を<sub>-65</sub>に冷却した。次に、温度を<sub>-60</sub>未満に維持しながら、THF中<sub>2M</sub>ナトリウム - ビス - (トリメチルシリル) - アミド<sub>148ml</sub> ( <sub>296mmol</sub> ) を<sub>20分</sub>かけて滴下した。混合物を<sub>-60</sub>で<sub>5時間</sub>攪拌したのち、塩化アンモニウム溶液<sub>1.20リットル</sub>を冷たい混合物に加え、添加の完了後、<sub>0</sub>に到達させた。水<sub>110ml</sub>を懸濁液に加えて明澄な溶液を得、それを<sub>30分間</sub>攪拌すると、その間に室温に達した。溶液を酢酸エチル<sub>1.60リットル</sub>で抽出し、有機層を炭酸水素ナトリウム飽和溶液<sub>60ml</sub>で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、蒸発

50

させて、生成物 57.1g (91%) を油状物として得た。純度 94% (ISTD)。さらに精製した物質の旋光: [α]<sub>D<sub>20</sub></sub> = -37.7° (c = 1, EtOH)

【0153】

IR (フィルム): 3381, 2983, 2910, 1712, 1647, 1446, 1393, 1258, 1213, 1165, 1136, 1096, 1028, 960, 932, 882, 848, 821, 801, 771, 748, 707, 655 cm<sup>-1</sup>; MS (EI, 70 eV): 319 (M<sup>+</sup>), 301, 290, 273, 262, 246, 234, 216, 202, 188, 174, 165, 137, 119, 109, 99, 91, 81, 65, 53, 45 m/e.

【0154】

例 5

(3R, 4S, 5S) - 4 - (ジエトキシホスホリルアミノ) - 3 - (1 - エチル - プロポキシ) - 5 - メタンスルホニルオキシ - シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸エチルエステルの調製

酢酸エチル 250 ml 中 (1S, 5S, 6S) - 7 - (ジエトキシホスホリル) - 5 - ヒドロキシ - 7 - アザ - ピシクロ [4.1.0] ヘプタ - 2 - エン - 3 - カルボン酸エチルエステル 25.13g (78.7 mmol) 及びトリエチルアミン 9.61g (94.4 mmol) の溶液を 0℃ に冷却した。温度を 10℃ 未満に維持しながらメタンスルホン酸クロリド 10.0g (94.4 mmol) を 10 分かけて滴下した。添加が完了すると、20 分間で混合物を室温に到達させ、塩酸トリエチルアミン沈殿物をろ別し、全部で 75 ml の酢酸エチルで数回に分けて洗浄した。合わせたろ液を蒸発させて茶色がかった油状物 35.1g を得たのち、それをジクロロメタン 75 ml に溶解した。3 - ペンタノール 220 ml (2.03 mol) を加え、混合物を 0℃ に冷却し、温度を 4℃ 未満に維持しながら 10 分かけて BF<sub>3</sub> · OEt<sub>2</sub> 14.8 ml (118 mmol) を加えた。添加が完了したのち、混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。粗反応生成物を 30℃ で蒸発させ (過剰な 3 - ペンタノールを除去)、得られた油状物を酢酸エチル 500 ml と炭酸水素ナトリウム飽和溶液 250 ml とに分割した。有機層をブライン 20 ml で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、茶色がかった固体 36.4g を得た。

【0155】

精製

前記粗生成物 36.3g を酢酸エチル 240 ml にとり、60℃ に加熱して明澄な溶液を得た。この溶液を 2 時間かけて室温まで徐冷して、50℃ で種晶を添加した。得られた懸濁液を室温で 1 時間攪拌し、ろ過し、全部で 35 ml の酢酸エチルで少しずつ洗浄し、45 / 5 mbar で 30 分間乾燥させて、生成物の第一の部分 15.67g を白色結晶として得た。合わせた母液と洗液とを蒸発させ、酢酸エチル 50 ml と n - ヘプタン 25 ml との混合物にとり、70℃ に加熱した。混合物を 1.5 時間かけて室温まで冷まして、50℃ で種晶を添加した。懸濁液を室温で 15 分間攪拌し、ろ過した。残渣を酢酸エチル 7.5 ml と n - ヘプタン 2.5 ml との混合物で洗浄し、45 / 5 mbar で 45 分間乾燥させて、生成物の第二の部分 8.28g を白色結晶として得た。両方の部分を合わせて生成物 23.95g (63%) を得た。融点 140.5 ~ 141.0℃。純度 95% (ISTD)。さらに精製した物質の旋光: [α]<sub>D<sub>20</sub></sub> = -26.5° (c = 1, EtOH)

【0156】

IR (フィルム): 3210, 2925, 2854, 1720, 1663, 1466, 1351, 1286, 1252, 1221, 1175, 1156, 1142, 1107, 1070, 1040, 966, 915, 895, 838, 811, 782, 748, 732 cm<sup>-1</sup>; MS (EI, 70 eV): 486 (M<sup>+</sup>), 416, 398, 320, 302, 286, 274, 246 m/e.

【0157】

例 6

(3R, 4S, 5S) - 4 - アミノ - 3 - (1 - エチル - プロポキシ) - 5 - メタンスルホニルオキシ - シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸エチルエステルヒドロクロリドの調製  
エタノール 90 ml 中 (3R, 4S, 5S) - 4 - (ジエトキシホスホリルアミノ) - 3 - (1 - エチル - プロポキシ) - 5 - メタンスルホニルオキシ - シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸エチルエステル 22.07g (41.4 mmol) の溶液を 0℃ に冷却した。温度を

20 未満に維持しながら96%硫酸22ml(395mmol)を25分かけて滴下した。添加が完了したのち、混合物を70℃で22時間攪拌し、0℃に冷却し、酢酸エチル1.0リットルと10%(w/v)水酸化ナトリウム溶液1.0リットルとの氷冷混合物に注加した。抽出したのち、相を分離させ、有機相を水280mlで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて粗生成物14.9gを得た。この物質をtert-ブチルメチルエステル90mlにとり、懸濁液を50℃に加熱して明澄な茶色がかった溶液を得て、それを10℃に冷却し、温度を20℃未満に維持しながらエタノール中4M HCl 30mlを加えた。約1分後、生成物が沈澱し始めた。粘ちような懸濁液をn-ヘキサン50mlで希釈し、室温で15分間攪拌した。沈殿物をろ別し、40℃/3mbarで30分間乾燥させて、生成物11.09g(63%)を白色結晶として得た。

10

【0158】

IR(フィルム): 3233, 2923, 2853, 2687, 2579, 1989, 1717, 1654, 1586, 1487, 1464, 1357, 1340, 1266, 1225, 1177, 1067, 1021, 973, 940, 906, 885, 830, 747, 729  $\text{cm}^{-1}$ .

【0159】

例7

(3R, 4R, 5S)-5-アリルアミノ-4-アミノ-3-(1-エチル-プロポキシ)-シクロヘキサ-1-エンカルボン酸エチルエステルの調製

tert-ブチルメチルエステル82ml中(3R, 4S, 5S)-4-アミノ-3-(1-エチル-プロポキシ)-5-メタンスルホニルオキシ-シクロヘキサ-1-エンカルボン酸エチルエステルヒドロクロリド6.95g(19.9mmol)及びアリルアミン6.1ml(79.6mmol)の溶液を、アルゴン下の圧力容器に封入し、110℃に加熱して4バールの内圧を生じさせた。20時間後、混合物を室温に冷まし、tert-ブチルメチルエステル30mlと炭酸水素ナトリウム飽和溶液120mlとに分割した。水相をtert-ブチルメチルエステル50mlで抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、生成物5.90g(96%)をわずかに茶色がかった油状物として得た。純度77%(ISTD)

20

【0160】

IR(フィルム): 3274, 3084, 2925, 2853, 1721, 1645, 1556, 1457, 1373, 1318, 1249, 1185, 1130, 1087, 1057, 1037, 995, 938, 770, 736; MS(70 eV): 353 (M+), 296, 283, 265, 226 m/e.

30

【0161】

例8

(3R, 4R, 5S)-4-アセチルアミノ-5-アリルアミノ-3-(1-エチル-プロポキシ)-シクロヘキサ-1-エンカルボン酸エチルエステルの調製

温度計、攪拌機、クライゼン凝縮器及び不活性ガス供給を備えた4リットルの四つ口丸底フラスコ中、(3R, 4R, 5S)-5-アリルアミノ-4-アミノ-3-(1-エチル-プロポキシ)-シクロヘキサ-1-エンカルボン酸エチルエステル278.0gを、アルゴン下、室温で攪拌しながらtert-ブチルメチルエーテル2800mlに溶解した。この赤色溶液から、tert-ブチルメチルエーテル1400mlを蒸留した。再び、tert-ブチルメチルエーテル1400mlを加え、留去した。赤色溶液を0~5℃に冷却し、酢酸512ml(9.0mol)で処理すると、温度が約23℃に上昇した。0~5℃に冷却したのち、27分かけてメタンスルホン酸58.1ml(d=1.482, 0.90mol)を滴下し、続いて温度を0~5℃の範囲に維持しながら40分かけて無水酢酸84.7ml(d=1.08, 0.90mol)を滴下した。茶色の反応混合物を冷却することなく14時間攪拌し、激しく攪拌しながら30分間、脱イオン水1400mlで処理し、茶色の有機相を1M水性メタンスルホン酸450mlで抽出した。温度を10~25℃の範囲に維持しながら、合わせた水相(pH=1.6)を攪拌しながらpH10.0に達するまで50%水酸化カリウム水溶液約694mlで処理した。茶色の濁った混合物を、tert-ブチルメチルエーテルまず1000ml、次に400ml(全部で1400ml)で抽出し、合わせた有機抽出

40

50

物を木炭 32g 上で攪拌し、ろ過した。ろ過ケーキを tert - ブチルメチルエーテル約 200ml で洗浄し、合わせたる液を回転エバポレータ中 47 / 380 ~ 10mbar で蒸発させて、赤茶色の非晶質結晶 285.4g を得て、これを攪拌しながら tert - ブチルメチルエーテル 570ml と n - ヘキサン 285ml との混合物に 50 で溶解した。茶色の溶液を攪拌しながら - 20 ~ - 25 まで 45 分間冷却し、5 時間攪拌すると、茶色の結晶が沈澱した。懸濁液を、事前に冷却した ( - 20 ) ガラスフィルター漏斗に通してろ過し、ろ過ケーキを、tert - ブチルメチルエーテル 285ml と n - ヘキサン 143ml との事前に冷却した ( - 20 ) 混合物で洗浄し、回転エバポレータ中、48 < 10mbar で乾燥させて、( 3R , 4R , 5S ) - 4 - アセチルアミノ - 5 - アリルアミノ - 3 - ( 1 - エチル - プロポキシ ) - シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸エチルエステル 200.33g ( 83% ) を得た。融点 100.2 ~ 104.2

10

【 0162 】

例 9

( 3R , 4R , 5S ) - 4 - アセチルアミノ - 5 - アミノ - 3 - ( 1 - エチル - プロポキシ ) - シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸エチルエステルの調製

温度計、攪拌機、環流凝縮器及び不活性ガス供給を備えた 1 リットルの四つ口丸底フラスコ中、例 8 にしたがって得た ( 3R , 4R , 5S ) - 4 - アセチルアミノ - 5 - アリルアミノ - 3 - ( 1 - エチル - プロポキシ ) - シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸エチルエステル 176.2g 及びエタノールアミン 30.0ml ( d = 1.015, 0.54mol ) を、室温で、エタノール 880ml に溶解し、10% パラジウム担持炭 17.6g で処理した。

20

黒色の懸濁液を 3 時間環流状態で加熱し、室温に冷まし、ろ過した。ろ過ケーキをエタノール 100ml で洗浄し、合わせたる液を回転エバポレータ中 50 / < 20mbar で蒸発させた。茶色の油状残渣 207.3g を 2N 塩酸 600ml で処理し、茶色の溶液を回転エバポレータ中、50 / 75mbar で 5 分間蒸留した。溶液を室温まで冷まし、tert - ブチルメチルエーテル 600ml で洗浄し、温度を室温未満に維持しながら攪拌し、冷却しながら pH 9 ~ 10 に到達するまで 25% 水性アンモニア約 110ml で処理し、茶色のエマルションを形成した。エマルションを酢酸エチル 600ml で 3 回 ( 全部で 1800ml ) 抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウム約 200g 上で乾燥させ、ろ過した。ろ過ケーキを酢酸エチル約 200ml で洗浄し、合わせたる液を回転エバポレータ中、50 / < 20mbar で蒸発させて茶色の油状物 158.6g を得て、それをエタノール 650ml に溶解した

30

。茶色の溶液を攪拌しながら 1 分かけて、エタノール 2500ml 中 85% オルトリン酸 57.60g ( d = 1.71, 0.50mol ) の高温 ( 50 ) 溶液に加えた。得られた溶液を 1 時間かけて 22 に冷却した。40 で、( 3R , 4R , 5S ) - 4 - アセチルアミノ - 5 - アミノ - 3 - ( 1 - エチル - プロポキシ ) - シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸エチルエステルの種晶 ( 約 10mg ) を加えると、結晶化が始まった。ベージュ色の懸濁液を 2 時間かけて - 20 ~ - 25 に冷却し、この温度で 5 時間攪拌した。懸濁液を、事前に冷却した ( - 20 ) ガラスフィルター漏斗に通して 2 時間ろ過した。ろ過ケーキを、まず事前に - 25 に冷却したエタノール 200ml で洗浄し、次いでアセトン 850ml で 2 回 ( 全部で 1700ml ) 洗浄し、さらに n - ヘキサン 1000ml で 2 回 ( 全部で 2000ml ) 洗浄し、50 / 20mbar で 3 時間乾燥させて、( 3R , 4R , 5S ) - 4 - アセチルアミノ - 5 - アミノ - 3 - ( 1 - エチル - プロポキシ ) - シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸エチルエステル 124.9g ( 70% ) を白色結晶として得た。融点 205 ~ 207 ( 分解 )

40



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
<b>C 0 7 D 203/26</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D 203/26	
<b>C 0 7 D 491/18</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D 491/18	
<b>C 0 7 D 493/08</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D 493/08	B
<b>C 0 7 F 9/564</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 F 9/564	
<b>C 1 2 P 41/00</b>	<b>(2006.01)</b>	C 1 2 P 41/00	E
<b>C 0 7 B 61/00</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 B 61/00	3 0 0

- (72)発明者 シュテファン・アブレヒト  
 スイス国、ツェーハー - 4 2 0 2 デュッギンゲン、キルヒシュトラーセ 4
- (72)発明者 マルチン・カルプ  
 スイス国、ツェーハー - 4 1 5 3 ラйнаッハ、ランデラーシュトラーセ 7
- (72)発明者 レネ・トリュサルディ  
 スイス国、ツェーハー - 4 1 2 7 ビルスフェルデン、ザリネンシュトラーセ 2
- (72)発明者 ビート・ヴィルツ  
 スイス国、ツェーハー - 4 1 5 3 ラйнаッハ、ヴィーデンヴェーク 4

審査官 井上 千弥子

- (56)参考文献 国際公開第 9 9 / 0 1 4 1 8 5 ( WO , A 1 )  
 Christine M. Schueller et al. , Preparation of (R)-(+)-7-Oxabicyclo[2.2.1]hepta-5-ene-e  
 xo-2-carboxylic acid, a Precursor to Substrates for the Ring Opening Metathesis Polyme  
 rization , Tetrahedron Letters , 1 9 9 6 年 , Vol.37, No.49 , p.8853-8856

## (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07C 231/12  
 C07B 53/00  
 C07B 57/00  
 C07C 233/52  
 C07C 309/66  
 C07D 203/26  
 C07D 491/18  
 C07D 493/08  
 C07F 9/564  
 C12P 41/00  
 C07B 61/00  
 CAplus(STN)  
 REGISTRY(STN)