

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5748848号  
(P5748848)

(45) 発行日 平成27年7月15日 (2015. 7. 15)

(24) 登録日 平成27年5月22日 (2015. 5. 22)

(51) Int. Cl.		F 1
<b>CO7C 213/08</b>	<b>(2006.01)</b>	CO7C 213/08
<b>CO7C 213/10</b>	<b>(2006.01)</b>	CO7C 213/10
<b>CO7C 217/74</b>	<b>(2006.01)</b>	CO7C 217/74
<b>CO7C 269/08</b>	<b>(2006.01)</b>	CO7C 269/08
<b>CO7C 271/24</b>	<b>(2006.01)</b>	CO7C 271/24

請求項の数 15 (全 36 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-515920 (P2013-515920)	(73) 特許権者	510150167
(86) (22) 出願日	平成23年6月24日 (2011. 6. 24)		ウーツェーバー ファルマ ゲーエムペー
(65) 公表番号	特表2013-530977 (P2013-530977A)		ハー
(43) 公表日	平成25年8月1日 (2013. 8. 1)		UCB PHARMA GMBH
(86) 国際出願番号	PCT/EP2011/060655		ドイツ連邦共和国 モンハイム アルフレ
(87) 国際公開番号	W02011/161255		ートーノーベルシュトラッセ 10
(87) 国際公開日	平成23年12月29日 (2011. 12. 29)	(74) 代理人	110000855
審査請求日	平成26年1月15日 (2014. 1. 15)		特許業務法人浅村特許事務所
(31) 優先権主張番号	10006621.6	(72) 発明者	アテ、セラル
(32) 優先日	平成22年6月25日 (2010. 6. 25)		ベルギー国、ブリュッセル、アレ ド ラ
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		ルシュエルシュ 60、ユセベ ファルマ
			ソシエテ アノニム気付

最終頁に続く

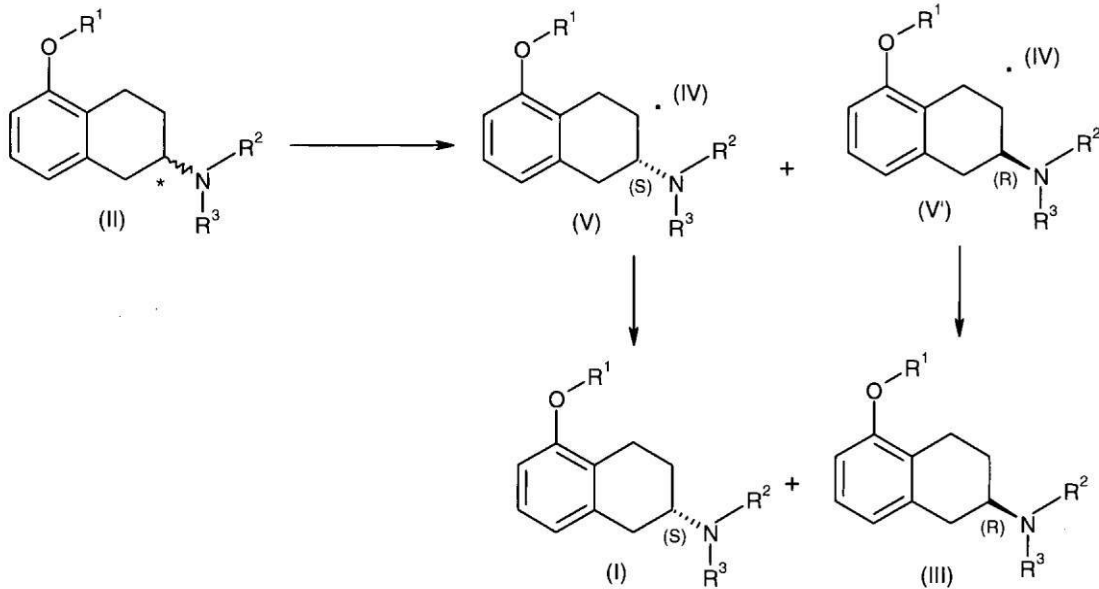
(54) 【発明の名称】 窒素置換 (S) -5-アルコキシ-2-アミノテトラリン誘導体の分割方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 ( I I ) の化合物のジアステレオ異性体塩の分割による、式 ( I ) の実質的に光学的純粋な 2 - アミノテトラリンの製造の方法であって、

## 【化 1】



10

20

式 ( I I ) の化合物の塩の分割は、以下のステップ：

( i ) 式 ( I I ) の化合物の遊離塩基を、( R ) - 2 - メトキシ - 2 - フェニル酢酸 ( I V a )、( R ) - 2 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシ酢酸 ( I V b )、及び ( S ) - 2 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピオン酸 ( I V c ) からなる群から選択される実質的に光学的純粋な酸 ( I V ) と溶媒中で反応させて、ジアステレオ異性体塩 ( V ) 及び ( V ' ) を与えるステップ、並びに

( i i ) 以下のステップ：

( 1 ) 出来上がったステップ ( i ) のジアステレオ異性体塩 ( V ) を溶媒中で結晶化させるステップ、並びに、

( 2 ) ステップ ( i i ) ( 1 ) のジアステレオ異性体塩 ( V ) を、塩基と反応させて、式 ( I ) の化合物を与えるステップ、

により ( V ) を ( I ) へ変換するステップ、

により実施され、

式中、 $R^1$  及び  $R^2$  はアルキルであり、 $R^3$  は水素である、

方法。

30

## 【請求項 2】

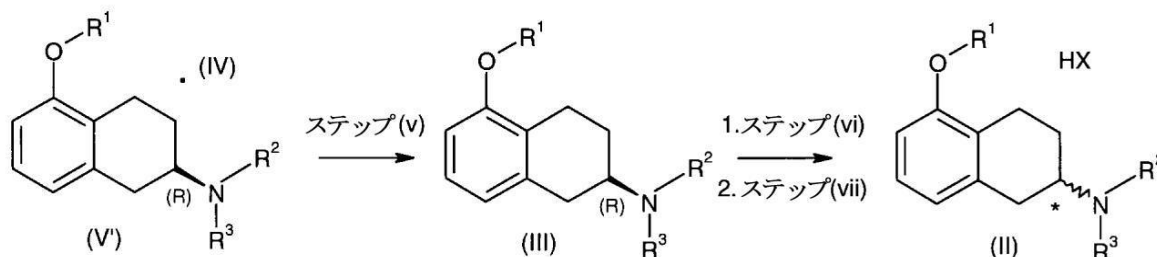
ステップ ( i ) の前に、式 ( I I ) の化合物の塩形態を、塩基で処理することにより式 ( I I ) の化合物の遊離塩基を得る、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

ジアステレオ異性体塩 ( V ' ) を、式 ( I I ) の化合物の H X 塩へリサイクルする、請求項 1 に記載の方法であって、

40

## 【化4】



スキーム3

10

以下のステップ：

(v) ジアステレオ異性体塩 (V') を塩基で処理して、非所望のエナンチオマー (III) を与えるステップ、

(vi) ラセミ化剤での処理により、エナンチオマー (III) を、式 (II) の化合物の遊離塩基へとラセミ化するステップ、

(vii) 式 (III) の化合物を鉱酸 HX で処理して、対応する化合物 (II) の HX 塩を与えるステップ、

を実施することによる、方法。

20

## 【請求項4】

式 (II) の化合物が、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 5 - メトキシ - N - プロピル - ナフタレン - 2 - アンモニウム塩酸塩 (IIa) である、請求項1から3までのいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項5】

式 (I) の化合物の塩が、実質的に光学的純粋な (S) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 5 - メトキシ - N - プロピル - ナフタレン - 2 - アンモニウム塩酸塩 (Ia) である、請求項1から4までのいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項6】

ステップ (i) で得られる式 (V) のジアステレオ異性体塩が、(S) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 5 - メトキシ - N - プロピル - ナフタレン - 2 - アンモニウム (R) - 2 - メトキシ - 2 - フェニルアセテート (Vaa)、(S) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 5 - メトキシ - N - プロピル - ナフタレン - 2 - アンモニウム (R) - 2 - (2 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシアセテート (Vab)、及び (S) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 5 - メトキシ - N - プロピル - ナフタレン - 2 - アンモニウム (S) - 2 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピオネート (Vac) からなる群から選択される、請求項1に記載の方法。

30

## 【請求項7】

塩基が、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、リン酸水素カリウム、リン酸水素ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、ジイソプロピルアミン、トリエチルアミン、ピペリジン及びピロリジンからなる群から選択される、請求項2に記載の方法。

40

## 【請求項8】

ステップ (i) で使用する溶媒が、水、メタノール、エタノール、プロパン - 1 - オール、プロパン - 2 - オール、メチル tert - ブチルエーテル、テトラヒドロフラン、2 - メチルテトラヒドロフラン、メチルアセテート、エチルアセテート、イソプロピルアセテート及びこれらの溶媒の2種以上の混合物からなる群から選択される、請求項1から7までのいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項9】

50

水と一種以上の溶媒との混合物を使用する、請求項 8 に記載の方法であって、前記溶媒はメタノール、エタノール、プロパン - 1 - オール、プロパン - 2 - オール、メチル tert - ブチルエーテル、テトラヒドロフラン、2 - メチルテトラヒドロフラン、メチルアセテート、エチルアセテート及びイソプロピルアセテートからなる群から選択される、方法。

【請求項 10】

水性相を、ジアステレオ異性体塩 (V) の結晶化の前に捨て、残余の有機相を、-10 から 0 の間を含む温度に冷却する、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

ステップ (vi) が、アゾビスイソブチロニトリルの存在下でのドデカンチオール又はオクタンチオールとの反応によるラセミ化である、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 12】

鉱酸が、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸及びリン酸からなる群から選択される、請求項 1 から 11 までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

0.45 から 0.90 の間の分割能を有する、請求項 1 から 12 までのいずれか一項に記載の方法であって、前記分割能は S によって表され、且つジアステレオ異性体塩の収率と単離したジアステレオ異性体塩のジアステレオ異性体過剰率との積として定義される、方法。

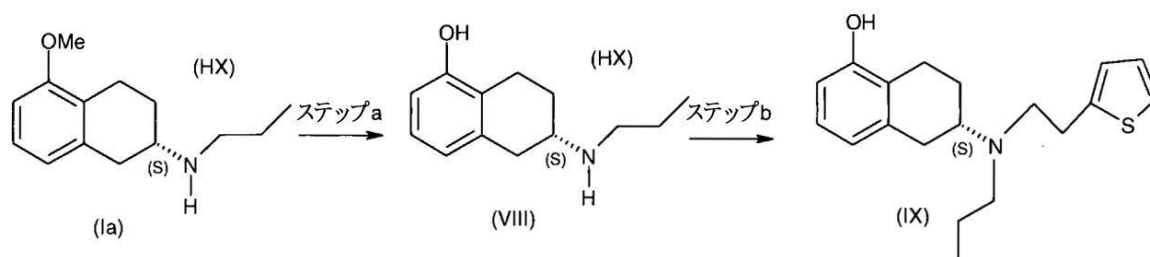
【請求項 14】

(S) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 5 - メトキシ - N - プロピル - ナフタレン - 2 - アンモニウム (R) - 2 - メトキシ - 2 - フェニルアセテート、(S) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 5 - メトキシ - N - プロピル - ナフタレン - 2 - アンモニウム (R) - 2 - (2 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシアセテート、及び (S) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 5 - メトキシ - N - プロピル - ナフタレン - 2 - アンモニウム (S) - 2 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピオネートからなる群から選択される塩 (V)。

【請求項 15】

以下のステップを含む製造方法によるロチゴチン (IX) 又はその塩の製造をさらに含む、請求項 5 に記載の方法であって、

【化 5】



以下のステップとはすなわち：

(a) 式 (Ia) の化合物を、水性の HBr と、酢酸の存在下で反応させるステップ、並びに、

(b) ステップ (a) の結果として得られた式 (VIII) の化合物を、2 - (2 - チエニル) エタノールベンゼンスルホネート又は 2 - (2 - チエニル) エタノールトルエンスルホネートと、アルカリ金属炭酸塩又はアルカリ金属重炭酸塩の存在下で反応させるステップ、

である、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

20

30

40

50

## 【 0 0 0 1 】

本特許出願は、窒素置換アミノテトラリンの新規な調製方法に関する。

## 【 0 0 0 2 】

特に、本特許出願は、実質的に光学的純粋な窒素置換アミノテトラリンの新規な調製方法に関する。

## 【 0 0 0 3 】

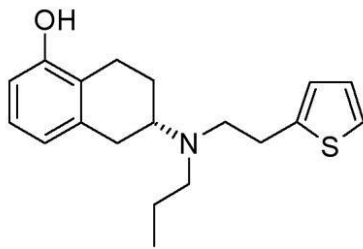
特定の実施形態では、本出願は、ロチゴチンの改善された製造方法に関する。

## 【背景技術】

## 【 0 0 0 4 】

ロチゴチンは、下に示した構造を有する化合物、( - ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 6 - [ プロピル - [ 2 - ( 2 - チエニル ) エチル ] - アミノ ] - 1 - ナフタレノールの国際一般名称 ( I N N ) である。

## 【化1】



ロチゴチン

## 【 0 0 0 5 】

ロチゴチンは、構造的にドーパミンと似ており、受容体特性は似ているが受容体親和性がより高い、非エルゴリンの D 1 / D 2 / D 3 ドーパミンアゴニストである。

## 【 0 0 0 6 】

他の非エルゴリンドーパミンアゴニストとは対照的に、ロチゴチンは、著しい D 1 活性を有し、このため、より高い生理活性に寄与することができる。

## 【 0 0 0 7 】

エルゴリン化合物とは対照的に、ロチゴチンは、5 - H T 2 B 受容体への親和性が非常に低く、このため、線維症を誘発するリスクが低い。

## 【 0 0 0 8 】

非ドーパミン受容体 ( 5 - H T 1 A アゴニスト及び A 2 B アンタゴニズムなど ) の作用は、反運動障害活性、神経保護活性、及び反抑うつ効果などの他の有益な効果にも寄与することができる。

## 【 0 0 0 9 】

ロチゴチンは、パーキンソン病 ( W O 2 0 0 2 / 0 8 9 7 7 7 に記載 )、パーキンソンプラス症候群 ( W O 2 0 0 5 / 0 9 2 3 3 1 に記載 )、抑うつ症 ( W O 2 0 0 5 / 0 0 9 4 2 4 に記載 )、及びむずむず脚症候群 ( W O 2 0 0 3 / 0 9 2 6 7 7 に記載 ) に罹っている患者の治療用、並びにドーパミン神経細胞損失 ( W O 2 0 0 5 / 0 6 3 2 3 7 に記載 ) の治療又は予防用、及び痛み ( P C T / E P 2 0 0 7 / 0 0 5 3 8 1 ) の治療用の活性薬剤として開示されている。

## 【 0 0 1 0 】

国際特許出願 W O 0 1 / 3 8 3 2 1 は、窒素置換アミノテトラリン、特にロチゴチンの製造方法を記載している。

## 【 0 0 1 1 】

国際特許出願 W O 2 0 1 0 / 0 4 3 5 7 1 は、アミノテトラリンのジアステレオ異性体塩の分割を含む、ロチゴチンの製造方法を記載している。

## 【0012】

米国特許第4,968,837号は、L-ジベンゾイル-酒石酸を用いた1,2,3,4-テトラヒドロ-5-メトキシ-N-プロピル-ナフタレン-2-アミンのジアステレオ異性体の分割を記載している。

## 【0013】

米国特許出願第2007/185346号は、光学異性体を分離するための分割剤、組合せ及び条件を選択するのに有用な方法、及びトレー又はキットに関する。

## 【0014】

Cusack N.J.らは、Drugs of the Future (Prous Science, ES, Vol. 18, No. 11, 1993年1月1日、1005~10008ページ)において、2-(N-プロピルアミノ)-5-メトキシテトラリンのジアステレオ異性体の分割を含む、ロチゴチンの製造方法を記載している。

10

## 【0015】

欧州特許出願EP1975161A1は、5-HT7受容体の親和性が媒介する疾患の治療のための、複素環置換テトラヒドロ-ナフタレン-アミン化合物の使用に関する。

## 【0016】

Wikstoem H.らは、Journal of Medicinal Chemistry (American Chemical Society, アメリカ、ワシントン、vol. 28, No. 2, 1985年1月1日、215~225ページ)において、(R)-(-)-O-メチルマンデル酸を用いた2-(N-プロピルアミノ)-5-メトキシテトラリンのジアステレオ異性体の分割を記載している。

20

## 【0017】

Brownらは、Bioorganic and Medicinal Chemistry (イギリス、パーガモン、vol. 17, No. 11, 2009年6月1日、3923-3933ページ)において、Balararam Ghoshらは、Journal of Medicinal Chemistry (American Chemical Society, アメリカ、ワシントン、vol. 53, 2010年1月1日、1023~1037ページ)において、Hove Ten W.らは、Journal of Organic Chemistry (American Chemical Society, アメリカ、イーストン、vol. 50, 1985年1月1日、4508~4514ページ)において、Sonesson C.らは、European Journal of Medicinal Chemistry (Editions Scientifiques Elsevier, フランス、パリ、vol. 38, 1995年1月1日、1319~1329ページ)において、及び中国特許出願n°CN1017717392Aは、ジアステレオ異性体の分割の作用剤として、キラルホスホン酸、特にクロシフォス(Chlocyphos)の使用に関する。

30

## 【0018】

国際特許出願WO2010/043571は、(+)-N-(3,5-ジニトロベンゾイル)-フェニルグリシンなどの光学的に活性な有機酸を用いた、相当するラセミ混合物の光学的な分割による、(S)-(-)-2-(N-プロピルアミノ)-5-メトキシテトラリン及び(S)-(-)-2-(N-プロピルアミノ)-5-ヒドロキシテトラリンの調製方法を記載している。

40

## 【0019】

Selditz U.らは、Die Pharmazie (Govi Verlag Pharmazeutischer Verlag GmbH, ドイツ、エシュボーン、vol. 54, No. 3, 1999年1月1日、183~191ページ)において、超臨界のCO<sub>2</sub>を使用する2-アミドテトラリンのキラル分離を記載している。

## 【0020】

Chumpradit S.らは、Journal of Labelled Com

50

pounds and Radiopharmaceuticals (John Wiley、イギリス、チチェスター、vol. 36、No. 11、1995年1月1日、1051~1062ページ)において、2-アセトアミドテトラリンのキラル分離を開示している。

【0021】

Jansen J.M.らは、Chirality (Wiley-Liss、アメリカ、ニューヨーク、vol. 6、1994年1月1日、596~604ページ)において、セルロース性固定相を使用する2-アミドテトラリンのキラル分離を記載している。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0022】

本発明は、ロチゴチンの製造のための、代替の、及びより良い方法を提供する。

【0023】

特に、本発明は、窒素置換アミノテトラリンの調製に有用な、特にロチゴチン及びその塩の合成に有用な合成中間体の製造方法に関する。

【課題を解決するための手段】

【0024】

第1の態様において、本発明は、式(I)の、光学的に高められた(S)-N置換アミノテトラリンの製造方法に関し、

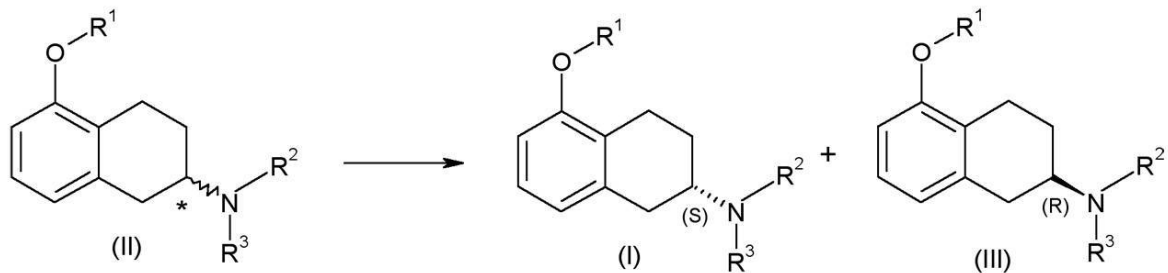
式中、R<sup>1</sup>はアルキルであり、

20

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、それぞれ独立に、水素、アルキル、アルコキシカルボニル、アリアルコキシカルボニル、アリアルカルボニル又はアルキルカルボニルであり、

式(II)のN置換アミノテトラリンの分割を含み、式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、スキーム1に示されるように、式(I)の化合物のために定義されたものである。

【化2】



30

スキーム1

【0025】

用語「光学的に高められた」は、本明細書で使用して特定の化合物を指す場合、化合物の50%超、好ましくは75%超、より好ましくは85%超、最も好ましくは94%超が、所定の立体配置(R)又は(S)において(\*)で示される立体中心を有していることを意味する。

40

【0026】

第2の態様において、本発明は、式(I)の、実質的に光学的純粋な(S)-N置換アミノテトラリンの製造方法に関し、

式中、R<sup>1</sup>はアルキルであり、

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、それぞれ独立に、水素、アルキル、アルコキシカルボニル、アリアルコキシカルボニル、アリアルカルボニル又はアルキルカルボニルであり、

式(II)のN置換アミノテトラリンの分割を含む。

【0027】

50

本発明による式(I)、(II)及び(III)の化合物は、遊離塩基又は塩形態で存在することができる。

【0028】

前記塩は、前記化合物の遊離塩基と、式HXの鉱酸との反応から、一般に生成する。

【0029】

用語「実質的に光学的純粋な」は、本明細書で使用して特定の化合物を指す場合、化合物の少なくとも95%、好ましくは少なくとも96%、より好ましくは少なくとも97%、最も好ましくは少なくとも98%、さらに最も好ましくは少なくとも99%が、所定の立体配置(R)又は(S)において(\*)で示される立体中心を有していることを意味する。

10

【0030】

用語「アルキル」は、本明細書で使用する場合、直線の(非分枝の)又は分枝の部分、又はそれらの組合せを有し、1~20個の炭素原子、好ましくは1~8個の炭素原子、より好ましくは1~6個の炭素原子を含有し、最も好ましくはアルキル基が1~4個の炭素原子を有する、飽和の、一価の、炭化水素基を表す基である。

【0031】

本発明による「アルキル」基は、非置換であってもよく、又は置換であってもよい。好ましいアルキル基は、C<sub>1-4</sub>アルキルである。こうしたC<sub>1-4</sub>アルキルの例には、メチル、エチル、n-プロピル、イソブチル、tert-ブチルが挙げられる。

【0032】

用語「アルコキシカルボニル」は、本明細書で使用する場合、-C(O)OR<sup>a</sup>基を指し、式中、R<sup>a</sup>は、上で定義したとおり、アルキル基である。

20

【0033】

用語「アリーロキシカルボニル」は、本明細書で使用する場合、-C(O)OR<sup>b</sup>基を指し、式中、R<sup>b</sup>は、ここで定義したとおり、アリール基である。

【0034】

用語「アリール」は、本明細書で使用する場合、単環(例えばフェニル)又は複数の縮合環(例えばナフチル)を有する、6~14個の炭素原子からの、不飽和の芳香炭素環式基を指す。

【0035】

用語「アリールカルボニル」は、本明細書で使用する場合、-C(O)OR<sup>b</sup>基を指し、式中、R<sup>b</sup>は、上で定義したとおり、アリール基である。

30

【0036】

用語「アルキルカルボニル」は、本明細書で使用する場合、-C(O)OR<sup>a</sup>基を指し、式中、R<sup>a</sup>は、上で定義したとおり、アルキル基である。

【0037】

用語「分割」は、本明細書で使用する場合、エナンチオマーの混合物の、相当する個々のエナンチオマーへの分離を指す。

【0038】

エナンチオマーは、前記混合物において、エナンチオマー対他、の様々な比率で存在することができる。

40

【0039】

具体的には、混合物は、ラセミ混合物である。ラセミ混合物は、本明細書で定義する場合、50%の1つのエナンチオマーと、50%の他のエナンチオマーを含む混合物である。

【0040】

分割は、Jerry Marchが、「Advanced Organic Chemistry」第4号、第4章、120~125ページで詳記しているとおり、ジアステレオ異性体への変換、吸収差法、キラル認識、生化学的方法、機械的分離、速度論的分割、及び脱ラセミを含む様々な方法で達成することができる。

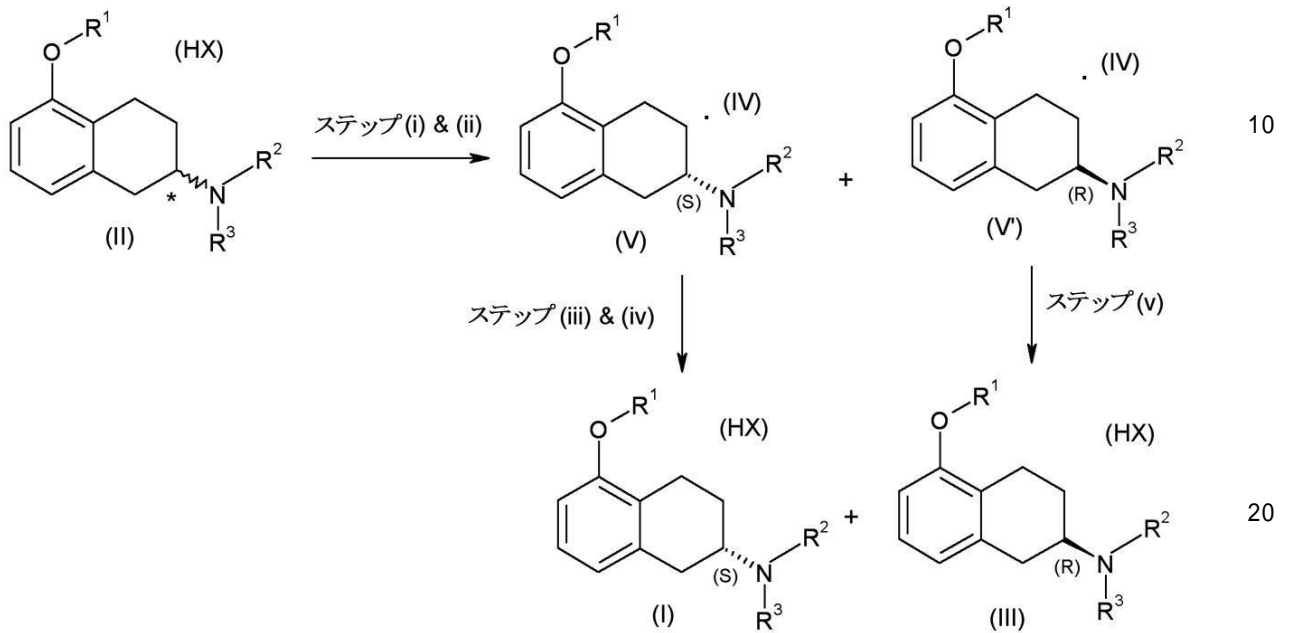
50

## 【発明を実施するための形態】

## 【0041】

一実施形態では、本発明は、以下のスキーム2に示されるように、式(II)の化合物のジアステレオ異性体塩の分割による、式(I)の、実質的に光学的に純粋な化合物の製造方法に関する。

## 【化3】



スキーム2

## 【0042】

本発明による特定の実施形態では、式(II)の化合物のジアステレオ異性体塩の分割は、

(i) 式(II)の化合物の遊離塩基を、実質的に光学的に純粋な酸(IV)と溶媒中で反応させて、ジアステレオ異性体塩(V)及び(V')を与えるステップと、

(ii) 出来上がったジアステレオ異性体塩(V)を、溶媒中で結晶化させるステップと、

(iii) 前記ジアステレオ異性体塩(V)を、塩基と反応させて、式(I)の化合物を与えるステップと、

(iv) 任意選択で、ステップ(iii)で得た式(I)の化合物を、鉱酸と溶媒中で反応させて、式(I)の化合物の塩を与えるステップと

により実施する。

## 【0043】

本発明の特定の別の実施形態では、式(II)の化合物のジアステレオ異性体塩の分割は、

(i) 式(II)の化合物の遊離塩基を、実質的に光学的に純粋な酸(IV)と溶媒中で反応させて、ジアステレオ異性体塩(V)及び(V')を与えるステップと、

(ii) ジアステレオ異性体塩(V')を、反応媒質から濾過するステップと、

(iii) 母液中に存在するジアステレオ異性体塩(V)を、塩基と溶媒中で反応させて、式(I)の化合物を与えるステップと、

(iv) 任意選択で、ステップ(iii)で得た式(I)の化合物を、鉱酸と溶媒中で反応させて、式(I)の化合物の塩を与えるステップと

により一般に実施する。

## 【0044】

別法として、上記の実施形態におけるステップ(iii)及び(iv)は、ジアステレオ異性体塩(V)を、鉱酸と反応させて式(I)の化合物の塩を直接与えるステップに置き換えることができる。

## 【0045】

式(II)の化合物が塩形態、例えば塩酸塩又は臭化水素酸塩の塩である場合、こうした塩は、上記の方法のステップ(i)の前に、塩基で処理することになる。

## 【0046】

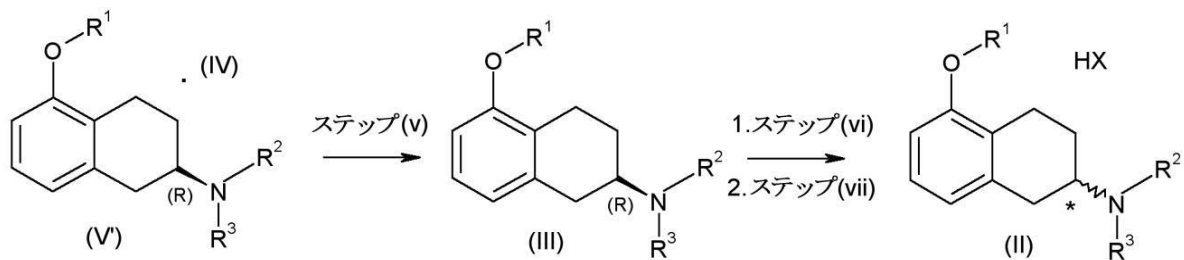
式(I)、(V)及び(V')の、実質的に光学的純粋な化合物は、当業者が必要であるとみなせば、前記化合物の光学的な純度を高めるために、任意選択で、溶媒中で再結晶化又は再懸濁化することができる。

10

## 【0047】

本発明によるさらなる特定の実施形態では、且つスキーム3に示されたとおり、非所望のジアステレオ異性体塩(V')は、式(I)の化合物を与えるために、式(II)の化合物のHX塩へリサイクルして、その後、スキーム2に記載した方法を再度受けさせることができる。

## 【化4】



20

スキーム3

## 【0048】

こうした転換は、  
 (v) ジアステレオ異性体塩(V')を塩基で処理して、非所望のエナンチオマー(III)を与えるステップと、  
 (vi) エナンチオマー(III)を、ラセミ化剤での処理によって、式(II)の化合物の遊離塩基へラセミ化するステップと、  
 (vii) 式(II)の化合物をHXで処理して、化合物(II)のHX塩を与えるステップと  
 により、一般に起こる。

30

## 【0049】

こうした追加のステップは、非所望の塩(V')を式(II)の初期のラセミ化合物へリサイクルし、これが、反復的な方法を通じて所望のエナンチオマー(I)へ最終的に転換され得ることから、この工程の総収率を上げ、廃棄材料の形成を減らすという、特段の利点をもたらす。

40

## 【0050】

本発明による特定の実施形態では、式(II)の化合物は、本明細書で定義するとおり、ラセミ混合物である。

## 【0051】

本発明によるジアステレオ異性体塩の分割を受けさせるのに特に適した式(II)の化合物は、式(II)(式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>はアルキルであり、R<sup>3</sup>は水素である)の化合物である。

## 【0052】

式(II)の前記化合物は、遊離塩基又は塩形態であることができる。式(II)の化

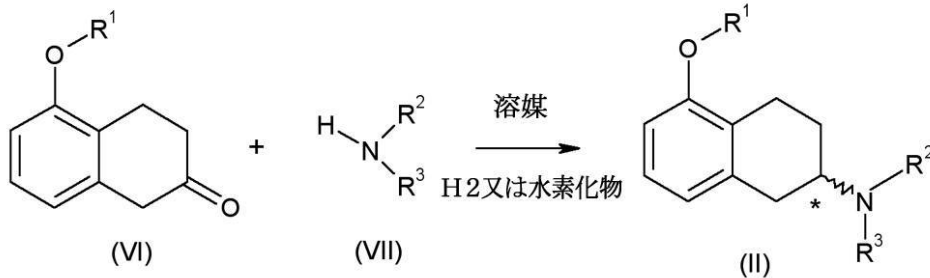
50

合物の塩の例には、塩酸塩及び臭化水素酸塩の塩がある。

【0053】

式(II)(式中、 $R^1$ 及び $R^2$ はアルキルであり、 $R^3$ は水素である)の化合物は、スキーム4に示されるとおり、又は当業者に公知の任意の他の方法により、溶媒中の、及び水素又は水素化物の存在下での、式(VII)(式中、 $R^2$ 及び $R^3$ は式(II)の化合物のために定義されたとおりである)のアミンとの反応によって、相当するテトラロン(VI)の還元的アルキル化を通じて得ることができる。

【化5】



10

スキーム4

20

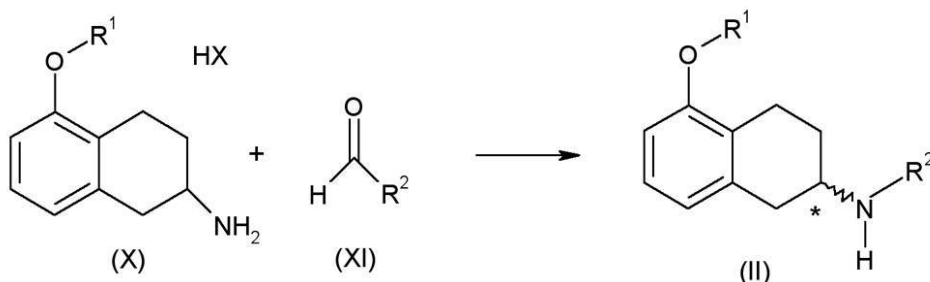
【0054】

スキーム4により得た式(II)の化合物は、反応媒質中で、そのようなものとして単離され、又はその場で生成ことができ、溶媒中で、実質的に光学的に純粋な酸(IV)との反応により、ジアステレオ異性体塩(V)へと直接転換することができる。

【0055】

別法として、式(II)(式中、 $R^3$ は水素である)の化合物は、当業者に公知の方法により、以下のスキーム5に示されるように、式(X)のテトラリンの鉱物塩を、式(XI)のアルデヒドと反応させることによって得ることができる。

【化6】



30

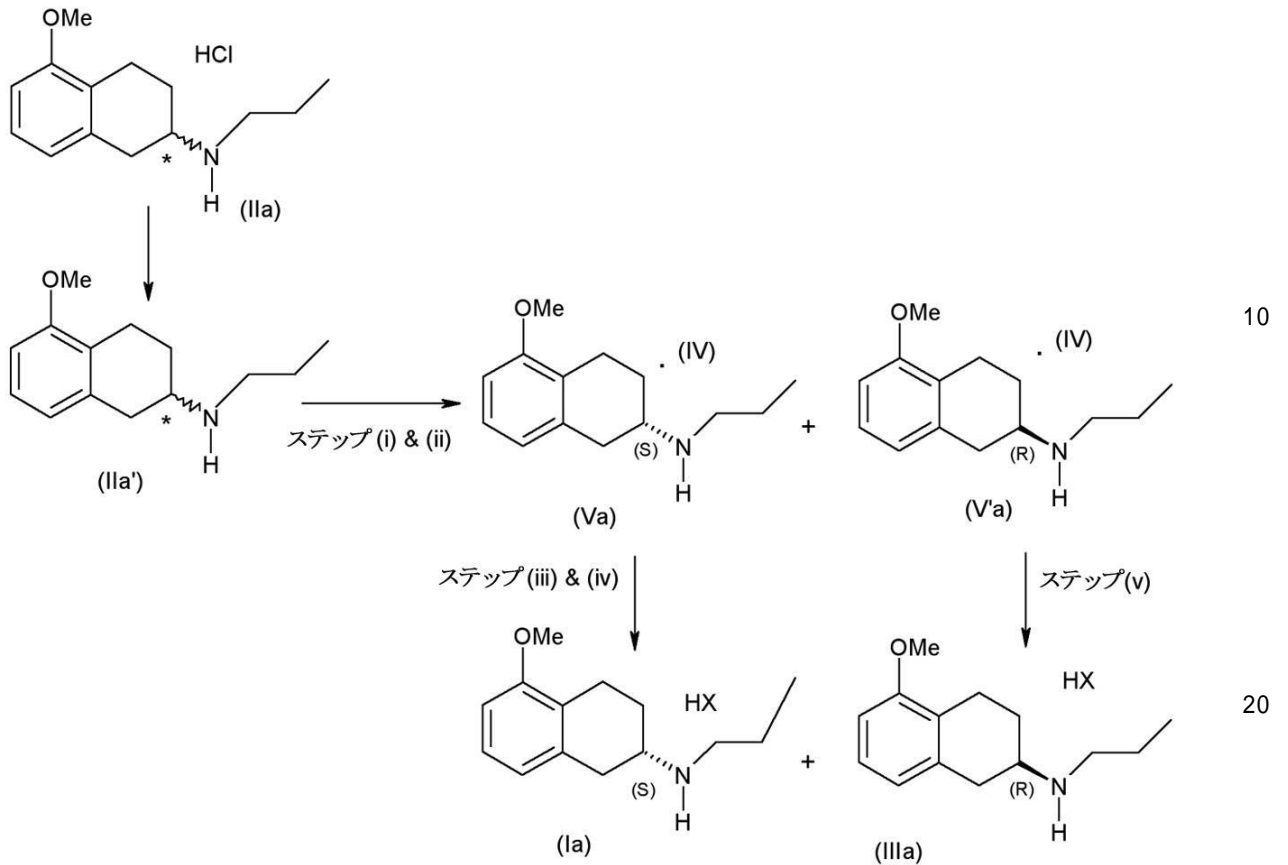
スキーム5

40

【0056】

さらなる特定の実施形態では、本発明は、以下のスキーム6に示されるように、実質的に光学的に純粋な酸(IV)の存在下、且つ溶媒中での、(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-5-メトキシ-N-プロピル-ナフタレン-2-アンモニウム塩酸塩(IIa)のラセミ混合物のジアステレオ異性体塩の分割による、実質的に光学的に純粋な(S)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-5-メトキシ-N-プロピル-ナフタレン-2-アンモニウム塩酸塩(Ia)の製造方法に関する。

## 【化7】



スキーム6

## 【0057】

式(IIa)の化合物は、当業者に公知の方法により、塩基との反応によって、相当する遊離塩基(IIa')へ最初に転換させる。

30

## 【0058】

本発明による式(IIa)の化合物は、Journal of Medicinal Chemistry、1991、34、3235-3241ページに記載のとおり、又は当業者に公知の任意の他の方法により、5-メトキシ-2-テトラロン(VIa)を、n-プロピルアミン(VIIa)と反応させて得ることができる。

## 【0059】

別法として、本発明による式(IIa)の化合物は、当業者に公知の方法により、5-メトキシ-テトラリン塩酸塩(Xa)を、プロピオアルデヒド(XIa)と反応させて得ることができる。

40

## 【0060】

次いで、式(IIa')の化合物は、スキーム6のステップ(i)において概要を述べたとおり、式(IV)の実質的に光学的純粋な酸と反応させる。

## 【0061】

本発明による方法のステップ(i)で使用できる溶媒の例には、水、メタノール、エタノール、プロパン-1-オール、プロパン-2-オールなどのアルコール；MTBE(メチルtert-ブチルエーテル)、THF(テトラヒドロフラン)、Me-THF(2-メチルTHF)などのエーテル；メチルアセテート、エチルアセテート、イソプロピルアセテートなどのエステル；これらの溶媒の2種又以上の混合物が挙げられる。

## 【0062】

50

本発明による特定の実施形態では、溶媒は、水と、メタノール、エタノール、プロパン - 1 - オール、プロパン - 2 - オール、メチル *tert* - ブチルエーテル (M T B E)、T H F (テトラヒドロフラン)、Me - T H F (2 - メチル T H F)、メチルアセテート、エチルアセテート、又はイソプロピルアセテート；これらの溶媒の2種以上の組合せから選択された有機溶媒との、混合物である。

【0063】

本発明による方法のステップ (i) で使用できる塩基の例には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、リン酸水素カリウム、リン酸水素ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸ナトリウムなどの無機塩基、又は例えばジイソプロピルアミン、トリエチルアミン、ピペリジン、ピロリジンなどの有機塩基が挙げられる。

10

【0064】

好ましい塩基は、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ジイソプロピルアミン、及びトリエチルアミンからなる群から選択される。

【0065】

実質的に光学的純粋な酸の、式 (I I a') の化合物に対する割合は、一般に、少なくとも0.5モル当量である。

【0066】

本発明による実質的に光学的純粋な酸 (I V) の例には、(R) - 2 - メトキシ - 2 - フェニル酢酸 (I V a)、(R) - 2 - (2 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシ酢酸 (I V b)、(S) - 2 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピオン酸 (I V c)、(S) - (+) - 2 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル) - プロピオン酸 (I V d) 又は (R) - (-) - 2 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル) - プロピオン酸 (I V d)、及び (R) - 2 - (5 - クロロ - 2 - オキソ - 2, 3 - ヒドロインドール - 1 - イル) - プロピオン酸 (I V h) が挙げられる。

20

【0067】

本発明による式 (I V) の好ましい実質的に光学的純粋な酸は、(R) - 2 - メトキシ - 2 - フェニル酢酸 (I V a)、(R) - 2 - (2 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシ酢酸 (I V b)、及び (S) - 2 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピオン酸 (I V c) である。これらの酸は、分割剤としての使用が文献にほとんど記載されていないにもかかわらず非常に良い結果をもたらすことに注目すべきである。

30

【0068】

遊離塩基 (I I a') を、実質的に光学的純粋な酸 (I V) と反応させると、ジアステレオ異性体塩 (V a) と (V' a) との混合物が得られる。

【0069】

所望のジアステレオ異性体塩 (V a) は、反応溶媒中で直接結晶化又は懸濁化させ、次いで反応溶媒から濾過することができる。

【0070】

ステップ (i i) で記載した、結晶化のために使用する溶媒は、一般に、ステップ (i) で使用するものと同じである。水と有機溶媒との混合物を、ステップ (i) で使用する場合、水性相は、結晶化の前に捨て、残余の有機相を、結晶化を進行させるために冷却する。単離の温度は、好ましくは - 10 から 0 の間を含む。

40

【0071】

任意選択で、有機相を、当業者に公知の乾燥技術により、乾燥してもよい。

【0072】

特定の実施形態では、有機相は、結晶化を引き起こすために、式 (I a) の光学的に純粋な化合物でシード添加する。

【0073】

次いで、所望のジアステレオ異性体塩 (V a) は、スキーム6のステップ (i i i) に示されるように、当業者に公知の方法によって、塩基とさらに反応させ、式 (I a) の化合物の遊離塩基を与える。次いで、式 (I a) の化合物は、鉱酸 H X と反応させ式 (I a

50

)の化合物に相当する塩を与える(スキーム6のステップ(i v))。

【0074】

ステップ(i i i)で使用する溶媒は、メタノール、エタノール、プロパン-1-オール、プロパン-2-オールなどのアルコール; MTBE(メチルtert-ブチルエーテル)、THF(テトラヒドロフラン)、Me-THF(2-メチルTHF)などのエーテル; メチルアセテート、エチルアセテート、イソプロピルアセテートなどのエステル; 又はこれらの溶媒の2種以上の混合物である。

【0075】

ステップ(i i i)で使用できる塩基は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム及びトリエチルアミンから

10

選択される。

【0076】

式(I a)の化合物は、塩酸塩又は臭化水素酸塩などの、遊離塩基の形態で、又は鉱物塩形態で、単離することができる。

【0077】

本発明の特定の実施形態では、式(I a)の化合物の塩は、遊離塩基の形態をとる、式(I a)の化合物を単離することなく、ステップ(i i)で単離したジアステレオ異性体塩(V a)を、鉱酸HXと、溶媒中で直接反応させて得る。

【0078】

こうした鉱酸の例には、塩酸(HCl)、臭化水素酸(HBr)、ヨウ化水素酸(HI)、硫酸(H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)及びリン酸(H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>)が挙げられる。好ましい鉱酸は、塩酸、及び臭化水素酸である。

20

【0079】

本発明による方法のステップ(i v)で使用できる溶媒の例には、水、ジエチルエーテル、MTBE(メチルtert-ブチルエーテル)、THF(テトラヒドロフラン)、Me-THF(2-メチルTHF)などのエーテル; トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素; 例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなどのアルコール; アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトンなどのケトン; これらの溶媒の2種以上の混合物が挙げられる。

【0080】

好ましい溶媒は、水、ジエチルエーテル、MTBE(メチルtert-ブチルエーテル)、THF(テトラヒドロフラン)、Me-THF(2-メチルTHF)などのエーテル; 及び例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなどのアルコール、又はこれらの溶媒の2種以上の混合物である。

30

【0081】

特定の実施形態では、本発明は、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-5-メトキシ-N-プロピル-ナフタレン-2-アミン(I a)と、上記の任意の酸(IV)との組合せから出来上がったジアステレオ異性体塩(V a)にも関する。

【0082】

こうした塩(V)の例には、(S)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-5-メトキシ-N-プロピル-ナフタレン-2-アンモニウム(R)-2-メトキシ-2-フェニルアセテート(V a a)、(S)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-5-メトキシ-N-プロピル-ナフタレン-2-アンモニウム(R)-2-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセテート(V a b)、(S)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-5-メトキシ-N-プロピル-ナフタレン-2-アンモニウム(S)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオネート(V a c)、(S)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-5-メトキシ-N-プロピル-ナフタレン-2-アンモニウム(R)-2-(6-メトキシ-2-ナフチル)-プロピオネート(V a d)、及び(S)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-5-メトキシ-N-プロピル-ナフタレン-2-アンモニウム(S)-2-(5-クロロ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロインドール-1-イル)-プロピオネート(V a h)が挙げられる。

40

50

【0083】

本発明による式(Va)の好ましい塩は、(S)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-メトキシ-N-プロピル-ナフタレン-2-アンモニウム(R)-2-メトキシ-2-フェニルアセテート(Vaa)、(S)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-メトキシ-N-プロピル-ナフタレン-2-アンモニウム(R)-2-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセテート(Vab)、及び(S)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-メトキシ-N-プロピル-ナフタレン-2-アンモニウム(S)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオネート(Vac)である。

【0084】

本発明による別の実施形態では、ジアステレオ異性体塩(V'a)は、結晶化させ、反応溶媒から濾過することができる。したがって、母液中に存在するジアステレオ異性体塩(Va)は、本明細書で上記した塩基又は鉱酸と反応させて、式(Ia)の化合物の、それぞれに相当する遊離塩基、又は相当する塩を与えることができ、これは、当業者に公知の方法により、反応溶媒から単離することができる。

10

【0085】

本発明による特定の実施形態では、キラル酸(IV)を、本明細書に上記したステップ(i)で使用するよう、溶媒中、化合物(IIa')の水溶液に添加する。出来上がった混合物を加熱し、次いで冷却し、濾過する。

【0086】

溶媒を取り除き、鉱酸、好ましくは塩酸の溶液を添加する。この溶液を加熱し、次いで冷却し、式(Ia)の化合物の鉱物塩を濾過により単離する。

20

【0087】

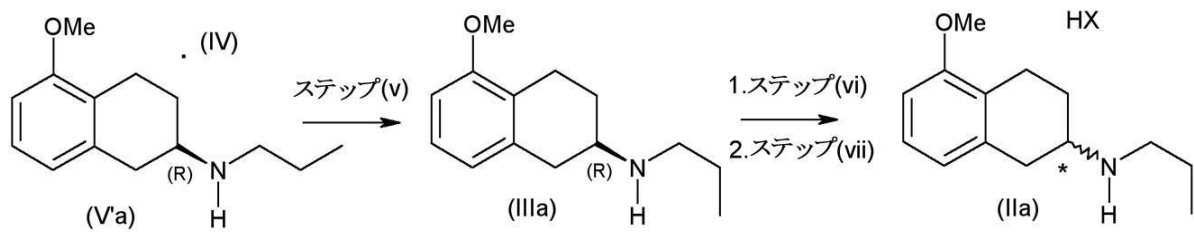
前記特定の実施形態では、(S)-2-メトキシ-2-フェニル酢酸(IVa')を、キラル酸(IV)として好ましくは使用し、(S)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-メトキシ-N-プロピル-ナフタレン-2-アンモニウム-(S)-2-メトキシ-2-フェニルアセテート(Vaa')が、このようにして得られるジアステレオ異性体塩である。

【0088】

本発明による別の特定の実施形態では、非所望のジアステレオ異性体塩(V'a)は、スキーム7に示されるように、式(IIa)の化合物へリサイクルすることができ、式(IIa)のこの化合物は、次いで、スキーム6に記載した条件で反応させて、式(Ia)の化合物を与えることができる。

30

【化8】



40

【0089】

ステップ(v)は、非所望のジアステレオ異性体(IIIa)を与えるために、ジアステレオ異性体塩(Va)を濾過で取り出した後に母液中に存在するジアステレオ異性体塩(V'a)を、塩基、例えばトリエチルアミンで処理することによって、一般に達成される。

【0090】

50

別法として、ステップ(v)は、前記ジアステレオ異性体が、本明細書で上記したとおり、反応溶媒から濾過で取り出された場合には、単離したジアステレオ異性体塩(V'a)で行うことができる。

【0091】

エナンチオマー(IIIa)は、当業者に公知の方法によって、式(IIa)の化合物へラセミ化することができる。

【0092】

本発明による特定の実施形態では、エナンチオマー(IIIa)は、ラジカル媒介のラセミ化によって、式(IIa)の化合物へ転換する。

【0093】

例えば、エナンチオマー(IIIa)は、アゾビスイソブチロニトリルの存在下で、溶媒中、ドデカンチオール又はオクタンチオールなどのアルキルチオールと反応させる(ステップ(vi))。出来上がった、式(IIa')の遊離塩基化合物は、その後、塩酸又は臭化水素酸塩などの式HXの鉱酸で処理して、式(IIa)の化合物を与える。

【0094】

こうした追加のステップは、非所望の塩(V'a)を式(IIa)の初期のラセミ化合物へリサイクルし、これを反復的な方法を通じて所望のエナンチオマー(Ia)へと最終的に転換することができ、このことにより、この方法の総収率を上げ、廃棄材料の形成を減らすという特段の利点をもたらす。

【0095】

本明細書で上記した方法のステップ(v)及び(vi)は、バッチモードで、又は連続した方法によって、例えばマイクロ反応器を使用して、個々に、又は集約的に、実施することができる。

【0096】

本発明による式(IV)のキラル酸を用いた式(IIa)の化合物の塩の分割は、それが、高いエナンチオマー過剰率及び高い収率を有する式(Ia)の化合物の獲得を可能にすることから、とりわけ有利である。

【0097】

用語「エナンチオマー過剰率」は、本明細書で使用する場合、パーセントのエナンチオマー過剰率として一般に表され、1つのエナンチオマーの、別のエナンチオマーに対する量を指し、以下のように計算する。

$\% ee = [([A] - [B]) : ([A] + [B])] \times 100$ 、式中、[A]は、エナンチオマーのうちの1つの濃度であり、[B]は、他のエナンチオマーの濃度である。

【0098】

本発明による式(Ia)の化合物の鉱物塩化合物の典型的な% eeは、90%から100%の間を含む。

【0099】

本発明による化合物のエナンチオマー過剰率は、好ましくは少なくとも98%である。

【0100】

用語「ジアステレオ異性体過剰率」は、本明細書で使用する場合、パーセントのジアステレオ異性体過剰率として一般に表現され、1つのジアステレオ異性体の、別のジアステレオ異性体に対する量を指し、以下のように計算する。

$\% de = [([A] - [B]) : ([A] + [B])] \times 100$ 、式中、[A]は、ジアステレオ異性体のうちの1つの濃度であり、[B]は、他のジアステレオ異性体の濃度である。

【0101】

本発明による式(Va)の化合物の典型的な% deは、80%から100%の間を含む。

【0102】

10

20

30

40

50

本発明による化合物のジアステレオ異性体過剰率は、好ましくは少なくとも90%である。

【0103】

本発明による塩の分割は、産業規模で入手可能な一般に利用されるキラル酸で得られる分割能よりも高い分割能で、一般に実施する。

【0104】

用語「分割能」は、本明細書で使用する場合、分割方法の効率を測定するものであり、Fogassyらにより、J. Chem. Res (S) 11, 346 (1981)において、以下のように定義されている。

【0105】

用語の分割能は、Sによって表され、分割反応物の収率と、単離した塩のジアステレオ異性体過剰率との積として定義する。

$$S = y \times d e$$

【0106】

本発明による分割能の値は、約0.45から約0.90の間を含む。

【0107】

さらに、本発明による塩の分割方法は、所望の光学的純度を得るのに、式(Ia)の化合物の、結晶化のステップが少なくすむ。したがって、この方法の収率及び効率は、従来技術において記載された収率及び効率を超える。

【0108】

さらなる実施形態では、本発明は、ロチゴチンの合成のための合成中間体として、(S)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-メトキシ-N-プロピル-ナフタレン-2-アンモニウム(R)-2-メトキシ-2-フェニルアセテート(Vaa)、(S)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-メトキシ-N-プロピル-ナフタレン-2-アンモニウム(R)-2-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセテート(Vab)、(S)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-メトキシ-N-プロピル-ナフタレン-2-アンモニウム(S)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオネート(Vac)、(S)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-メトキシ-N-プロピル-ナフタレン-2-アンモニウム(R)-2-(6-メトキシ-2-ナフチル)-プロピオネート(Vad)、及び(S)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-メトキシ-N-プロピル-ナフタレン-2-アンモニウム(R)-2-(5-クロロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロインドール-1-イル)-プロピオネート(Vah)からなる群から選択されるジアステレオ異性体塩(Va)の使用に関する。

【0109】

ロチゴチンの合成のための前記ジアステレオ異性体塩の使用は、こうした塩が大規模に製造できることから、とりわけ有利である。その上、これらの使用は、高いキラル純度を有する所望の合成中間体(I)のエナンチオマーの獲得を可能にし、一方で、非所望のエナンチオマーは、反応物から容易に取り除くことができるか、又は所望のエナンチオマーへ容易にリサイクルすることができる。

【0110】

さらに、本発明の方法は、他の方法によって製造したときよりも高い質/純度を有する式(Ia)の化合物を与える。

【0111】

したがって、式(Va)のジアステレオ異性体塩を使用する製造の全工程が、コスト効果があって効率的な、ロチゴチンへの代替の合成経路である。

【0112】

本発明の任意の態様によって得た式(Ia)の化合物の遊離塩基又は塩は、以下のスキームに示されるように、ロチゴチンへさらに転換させることができる。

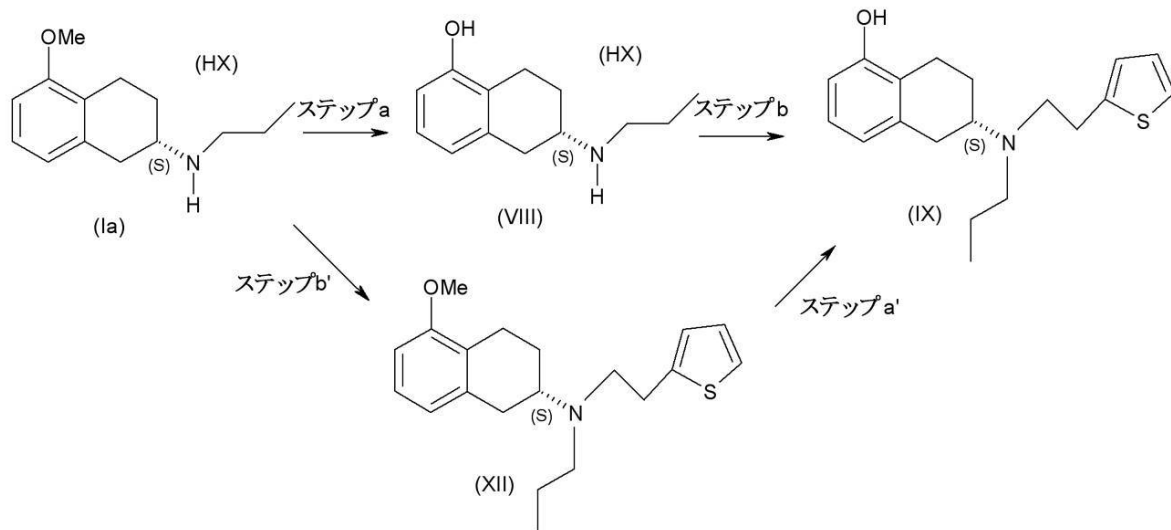
10

20

30

40

## 【化9】



10

## 【0113】

スキーム 8 のステップ a 及び a' などの脱アルキル化は、文献で一般によく説明されており、HBr 若しくは HI などの求核的対イオンを含有する強い鉱酸又は誘導体との反応により、又は  $\text{BBr}_3$  若しくは  $\text{AlCl}_3$  などのルイス酸との反応により、及び求核的チオレートとの反応により達成できる。好ましくは、これらのステップは、HBr との反応により、酢酸の存在下又は非存在下で実施する。

20

## 【0114】

スキーム 10 のステップ b 及び b' は、式 (Ia) の化合物又は式 (VIII) の化合物を、2-(2-チエニル)エタノールベンゼンスルホネート又は 2-(2-チエニル)エタノールトルエンシルホネートと、アルカリ金属炭酸塩又はアルカリ金属重炭酸塩の存在下で反応させて、一般に達成する。

## 【0115】

出来上がった式 (IX) の化合物の塩は、次いで、当業者に公知の方法により、塩基と反応させ、相当する遊離塩基 (IX) へ転換させる。

30

## 【0116】

本発明による別の実施形態では、分割は、差動的な分離方法、より好ましくはキラル固定相 (CSP) 及び移動相を充填したカラムを使用するキラルクロマトグラフィー分離によって達成される。キラルクロマトグラフィー分離は、バッチで、又はマルチカラムクロマトグラフィー (MCC) で実施できる。

## 【0117】

バッチという用語は、本明細書で使用する場合、固定相を充填したカラムに、混合物を制御しながら注入することに基づく、非連続的クロマトグラフィー分離技術を指す。次いで、混合物の分離した成分を出口で引き出し、この装置から、2種のエナンチオマーの収集を交互に行う。この取組み方は、溶媒若しくは溶媒混合物を用いる液体クロマトグラフィー、又は超臨界状態にある物質を共溶媒若しくは共溶媒混合物と共に用いる超臨界流体クロマトグラフィー (SFC) を含むが、それらに限定されない。

40

## 【0118】

「超臨界状態」は、本明細書で使用する物質を指す場合、その物質がその臨界点を越えた温度及び圧力にあることを意味する。

## 【0119】

したがって、超臨界流体クロマトグラフィーは、論文「TRIAL SEPARATIONS and is recommended for preparative-s

50

cale separations of enantiomers」(Ann Thayer、C&EN Houston、2005年9月5日、Volume 83、Number 36、49～53ページ)において説明されているように、ラセミ混合物のエナンチオマー分割のために使用される技術である。

【0120】

用語「マルチカラムクロマトグラフィー(MCC)」は、本明細書で使用する場合、固定相を充填した一連の連結カラムに、混合物を制御しながら連続的に注入することに基づく、連続的クロマトグラフィー分離技術を指す。次いで、混合物の分離した成分をこの装置から連続的に取り出す。この取組み法は、擬似移動床式クロマトグラフィーモード(SMBモード)、又は入口及び出口のポートが非同期的にシフトするモード(Varicolモードなど)、又は入口及び出口の流量及び/又は濃度が切換時期に合わせて変化するモードを含むが、それらに限定されない。

10

【0121】

SMB技術の、ラセミ混合物のエナンチオマー分割への適用は、例えばR.M.Nicoudによる論文「Lit mobile simule. Application a la separation d'isomeres optiques [Simulated mobile bed. Application to the separation of optical isomers]」Information Chimie No. 368(1995年5月)、113～115ページに記載されている。

20

【0122】

Varicolシステムは、国際特許出願WO00/25885に記載されており、液体の流量が切換時期に合わせて変化するモードは、米国特許第5,102,553号に記載されている。

【0123】

したがって、本発明による別の実施形態では、式(II)の化合物の分割は、キラルクロマトグラフィー分離により実施する。本発明のさらなる実施形態では、式(II)の化合物の分割は、MCC又はSFCによって実施する。

【0124】

本発明によるキラルクロマトグラフィー分離を受けさせるのに特に適当である式(II)の化合物は、式(II)(式中、 $R^1$ 及び $R^2$ はアルキルであり、 $R^3$ はアルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、アリーロキシカルボニル又はアリールカルボニルである)の化合物である。

30

【0125】

したがって、式(II)(式中、 $R^1$ 及び $R^2$ はアルキルであり、 $R^3$ はアルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、アリーロキシカルボニル又はアリールカルボニルである)の化合物を提供することも、本発明の一目的である。

【0126】

本発明による特定の実施形態では、本発明によるキラルクロマトグラフィー分離を受けさせるのに特に適当である式(II)の化合物は、式(II)(式中、 $R^1$ 及び $R^2$ はアルキルであり、 $R^3$ はアルコキシカルボニルである)の化合物である。

40

【0127】

こうした式(II)の化合物の例には、N-(メトキシカルバモイル)-N-プロピル-5-メトキシ-2-アミノテトラリン、N-(エトキシカルバモイル)-N-プロピル-5-メトキシ-2-アミノテトラリン、及びN-(tert-ブトキシカルバモイル)-N-プロピル-5-メトキシ-2-アミノテトラリンが挙げられ、以後はまとめて、式(IIb)の化合物と称する。

【0128】

前記式(IIb)の化合物は、移動相において驚くほど可溶性が高く、このことは、調製規模又は産業規模でキラルクロマトグラフィー分離を実施するときの取扱いが容易にな

50

るため、とりわけ有利である。さらに、アルコキシカルボニル基は、容易に取り除くことができるため、式(IIb)の化合物のキラルクロマトグラフィー分離から出来上がった式(Ib)の化合物は、例えばロジゴチンへ、さらに転換させることができる。

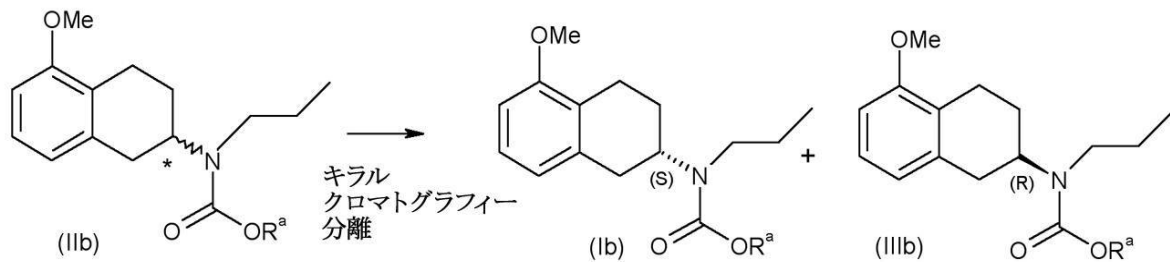
【0129】

式(II) (式中、 $R^1$  及び  $R^2$  はアルキルであり、 $R^3$  はアルコキシカルボニルである)の化合物は、式(II) (式中、 $R^1$  及び  $R^2$  はアルキルであり、 $R^3$  は水素である)の化合物を、クロロギ酸アルキルと、溶媒中、塩基の存在下で反応させて得ることができる。

【0130】

特定の実施形態では、本発明は、以下のスキーム9 (式中、 $R^a$  はアルキルである) に示すように、N-(アルコキシカルバモイル)-N-プロピル-5-メトキシ-2-アミノテトラリン(IIb)のキラルクロマトグラフィー分離を含む、実質的に光学的精純な(S)-N-(アルコキシカルバモイル)-N-プロピル-5-メトキシ-2-アミノテトラリン(Ib)の製造方法に関する。

【化10】



スキーム9

【0131】

本発明による特定の実施形態では、 $R^a$  は  $C_{1-4}$  アルキルである。 $C_{1-4}$  アルキルの例には、メチル、エチル、イソブチル及びtert-ブチルが挙げられる。

【0132】

さらなる特定の一実施形態では、本発明は、N-(アルコキシカルバモイル)-N-プロピル-5-メトキシ-2-アミノテトラリン(IIb)のMCC分離を含む、実質的に光学的精純な(S)-N-(アルコキシカルバモイル)-N-プロピル-5-メトキシ-2-アミノテトラリン(Ib)の製造方法に関する。

【0133】

別のさらなる特定の実施形態では、本発明は、N-(アルコキシカルバモイル)-N-プロピル-5-メトキシ-2-アミノテトラリン(IIb)の超臨界流体クロマトグラフィー分離を含む、実質的に光学的精純な(S)-N-(アルコキシカルバモイル)-N-プロピル-5-メトキシ-2-アミノテトラリン(Ib)の製造方法に関する。

【0134】

N-(アルコキシカルバモイル)-N-プロピル-5-メトキシ-2-アミノテトラリン(IIb) (式中、 $R^a$  はメチルである)、即ちN-(メトキシカルバモイル)-N-プロピル-5-メトキシ-2-アミノテトラリンは、MCC又はSFCキラルクロマトグラフィー分離に特に適当である。

【0135】

N-(アルコキシカルバモイル)-N-プロピル-5-メトキシ-2-アミノテトラリン(IIb)は、式(IIa)の化合物の遊離塩基よりも空気酸化に対して安定であることから、キラルクロマトグラフィー分離のためのより頑強な基質となっている。

【0136】

本発明により使用されるカラムには、当業者に周知の技術により、ポリマー性キラルセ

10

20

30

40

50

レクターをそこに被覆するシリカ骨格を含むCSPが、一般に充填される。

【0137】

ポリマー性キラルセクターは、シリカ骨格にさらに固定することができ、このことが、他の優位性にも増して、カラムに、溶媒への高い抵抗性を与える。

【0138】

本発明によるポリマー性キラルセクターは、多糖類、例えばアミロース又はセルロースを一般に含む。

【0139】

本発明により使用できるポリマー性キラルセクターの例には、セルローストリス(4-メチルベンゾエート)(CHIRALCEL(登録商標)OJ)、セルローストリベンゾエート(CHIRALCEL(登録商標)OB)、アミローストリス(3,5-ジメチルフェニルカルバメート)(CHIRALPAK(登録商標)AD又はCHIRALPAK(登録商標)IA)、セルローストリス(3,5-ジメチルフェニルカルバメート)(CHIRALCEL(登録商標)OD又はCHIRALPAK(登録商標)IB)、セルローストリス(4-メチルフェニルカルバメート)(CHIRALCEL(登録商標)OG)、セルローストリス(3,5-ジクロロフェニルカルバメート)(CHIRALPAK(登録商標)IC)、アミローストリス(3-クロロ-4-メチルフェニルカルバメート)(CHIRALPAK(登録商標)AZ)、セルローストリス(3-クロロ-4-メチルフェニルカルバメート)(CHIRALCEL(登録商標)OZ又はLux(商標)Cellulose-2)、アミローストリス(5-クロロ-2-メチルフェニルカルバメート)(CHIRALPAK(登録商標)AY又はLux(商標)Amylose-2)、及びアミローストリス(5-クロロ-2-メチルフェニルカルバメート)(CHIRALPAK(登録商標)AZ)が挙げられる。

【0140】

本発明によるキラルセクターは、ドナー-アクセプター相、例えばPirkle-コンセプトとすることもできる。

【0141】

本発明により使用できるこうしたドナー-アクセプター相の例には、1-(3,5-ジニトロベンズアミド)-1,2,3,4-テトラヒドロフェナントレン(WHEELK-O1)が挙げられる。

【0142】

特定の実施形態では、本発明は、キラル固定層としてシリカ骨格へ被覆されたセルローストリス(3,5-ジメチルフェニルカルバメート)を用いたN-(アルコキシカルバモイル)-N-プロピル-5-メトキシ-2-アミノテトラリン(IIb)のキラルクロマトグラフィー分離を含む、(S)-N-(アルコキシカルバモイル)-N-プロピル-5-メトキシ-2-アミノテトラリン(Ib)の製造方法に関する。

【0143】

本発明のMCC分離のために使用できる移動相の例には、ヘプタン、ヘキサンなどのアルカン、メタノール、エタノール、iso-プロパノール、n-プロパノール、アセトニトリル及びエチルアセテートなどのアルコールが挙げられる。これらの溶媒は、単独で使用することもでき、又は1種を他と組み合わせて使用することもできる。

【0144】

溶媒の混合物を使用する場合、その比率は、混合物を構成している溶媒の種類、使用されるカラムの種類、及びそれらの分離される化合物の混合物の可溶性による。

【0145】

本発明による溶媒の混合物の例には、アルコールの混合物、又はアルコールとアルカンとの混合物、又はアルコールとアセトニトリルとの混合物、又はアルコールとエチルアセテートとの混合物が挙げられる。

【0146】

超臨界流体クロマトグラフィー分離のために使用できる移動相の例には、超臨界状態に

10

20

30

40

50

あるCO<sub>2</sub>と、メタノール、エタノール、i s o - プロパノール、n - プロパノールなどのアルコールとの組合せが挙げられる。

【0147】

超臨界状態は、CO<sub>2</sub>に関する場合、その臨界温度及び臨界圧力で保持されるか、又はそれを超えた、二酸化炭素の流体状態を意味する。

【0148】

一般に、本発明によれば、CO<sub>2</sub>は、その臨界温度及び臨界圧力を超えた流体状態に保持される。

【0149】

本発明によれば、1日当たりのキラル固定相kgにつき分離されるラセミ混合物が1kg超であるキラルクロマトグラフィー分離の生産性は、液体クロマトグラフィー又は超臨界流体クロマトグラフィーにより達成することができる。

10

【0150】

本発明のこの態様によって得られる(S)-N-(アルコキシカルバモイル)-N-プロピル-5-メトキシ-2-アミノテトラリン(Ib)は、一般に、実質的に光学的精純である。このことは、全工程の生産性に影響を与え得る結晶化などの純化ステップの反復使用を回避できることから、とりわけ有利である。

【0151】

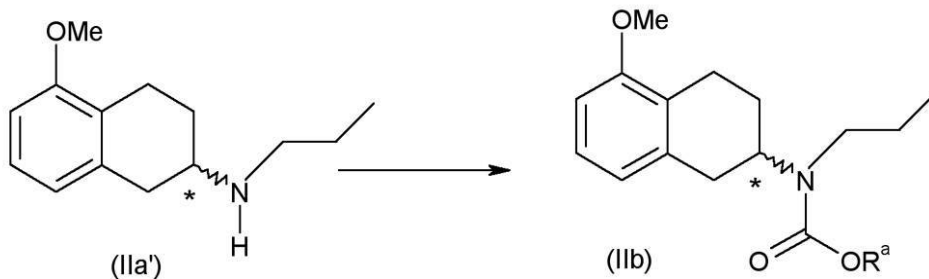
本発明のこの態様により得られる(R)-N-(アルコキシカルバモイル)-N-プロピル-5-メトキシ-2-アミノテトラリン(IIb)は、一般に実質的に光学的精純である。

20

【0152】

N-(アルコキシカルバモイル)-N-プロピル-5-メトキシ-2-アミノテトラリン(IIb)は、当業者に公知の方法により、且つ下のスキームに示されるように、相当するクロロ炭酸塩又は無水物についての塩基条件下、式(IIa)の化合物の反応によって、事前に又はその場で生成した遊離塩基(IIa')の反応により合成する。

【化11】



30

スキーム10

【0153】

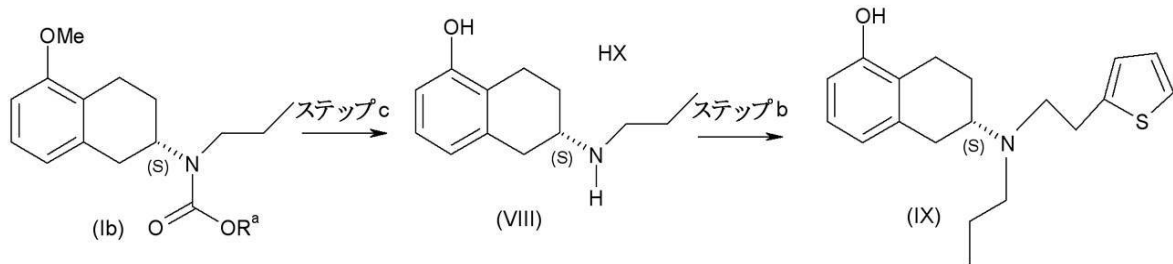
本発明により得た式(Ib)の化合物は、以下のスキームに示されるように、ロチゴチンへ、さらに転換させることができる。

40

【0154】

こうした化合物の使用は、市販されているキラル固定相は5,6,7,8-テトラヒドロ-6-[プロピル-[2-(2-チエニル)エチル]-アミノ]-1-ナフタレノールのMCCによるキラル分離が可能でないことから、とりわけ有利である。

## 【化 1 2】



10

## 【0155】

スキーム 11 のステップ c は、式 (I b) の化合物を、縮合 H B r などの酸性の脱メチル化剤と反応させることにより一般に達成される。

## 【0156】

別法として、式 (I b) の化合物は、スキーム 8 に示されるように、ロチゴチンへとさらに転換させる、式 (I a) の化合物を与えるために、本明細書で上に定義した鉱酸と反応させてもよい。

20

## 【0157】

ステップ a、b、c も、当業者に公知の任意の方法によって実施することができる。

## 【0158】

式 (I X) の化合物は、遊離又は塩形態で得ることができる。

## 【0159】

式 (I X) の化合物の塩は、好ましくは塩酸又は臭化水素酸塩の塩である。

## 【0160】

したがって、本発明は、N 置換アミノテトラリンの合成のためのスキーム 6 又は 9 によって得る合成中間体 (I a) 及び (I b) の使用にも関する。特に、スキーム 6 又は 9 によって得る合成中間体 (I a) 及び (I b) は、ロチゴチン及びその塩の合成に有用である。

30

## 【0161】

ある工程ステップを伸縮すること (即ち中間体を単離せず直接他の化学的中間体、又は他の物理的形態若しくは相へ処理する) を含めた本発明による変更及び修正は、本発明の範囲又は精神から逸脱することなく影響を及ぼし得ることが理解されており、又は理解されよう。

## 【実施例】

## 【0162】

$^1\text{H}$  の NMR スペクトルを、Varian 400 MHz 及び 300 MHz 分光計で、重水素化溶媒中、内部標準としての TMS と共に室温で測定した。

40

## 【0163】

$^1\text{H}$  の NMR データを、化学シフト、多重度 (s は一重項、d は二重項、t は三重項、q は四重項、m は多重項、app は見掛け及び / 又は多重共鳴)、ヘルツ (Hz) における結合定数 (J)、及び陽子の数の順で報告した。

## 【0164】

高速液体クロマトグラフィー (HPLC) スペクトルを、Atlantis T3 の 3 ミクロンカラム (4.6 × 100 mm) を備えた Alliance Waters 2695 において記録し、200 nm において、6 分間、その後、初期溶媒組成への再平衡化を 1 分間、開始溶媒組成 = 水が 90 容積% / 水 + 1%  $\text{H}_3\text{PO}_4$  が 10 容積%、最終溶媒組成 = 水 + 1%  $\text{H}_3\text{PO}_4$  が 10 容積% / アセトニトリルが 90 容積% で検知した。

50

## 【0165】

キラルHPLCは、Chiralpak AD-H (登録商標) 5 $\mu$ m (250 $\times$ 4.6mm) カラムを備えたAlliance Waters 2695で、229nmで検知して記録する。

## 【0166】

質量スペクトルは、Waters 3100の三重項四重極分光計で記録した。IRスペクトルは、Nicolet 380FT-IRを用いて(液体ではニートで、固形物ではKBrペレットで)記録した。

## 【0167】

HPLCを、種々の装置、Waters 2695 PDA、Agilent 1100 UV、Shimadzu-SCL-10AVPで分析した。

## 【0168】

HPLCデータは、面積%で報告した。

## 【0169】

融点は、Polmon moeld No. MP96で記録した。

## 【0170】

使用したMCCは、2台のポンプ及び内部循環ループを有する8 $\times$ 48 modelに基づいており、これは、同期又は非同期シフトで操作することが可能であり、ボード上にオンラインHPLC (Agilent 1100) が備えられている。

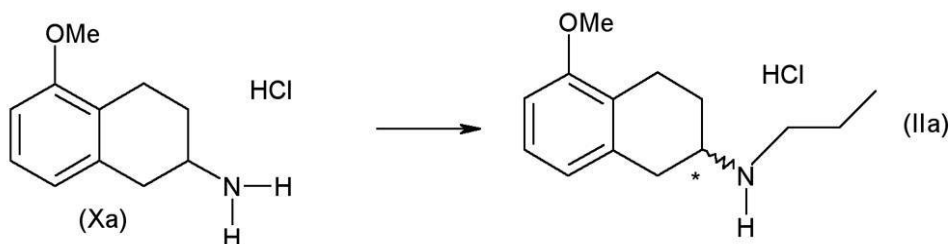
## 【0171】

SFCデータは、DADを備えたPIC-SFC分析装置で記録し、予備分離を、PIC solution製のSFC-PIClab600装置で、50mmのSFCカラムと共に使用して行った。

## 【0172】

(例1) (S)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-メトキシ-N-プロピル-ナフトレン-2-アミン塩酸塩 (IIa) の調製

## 【化13】



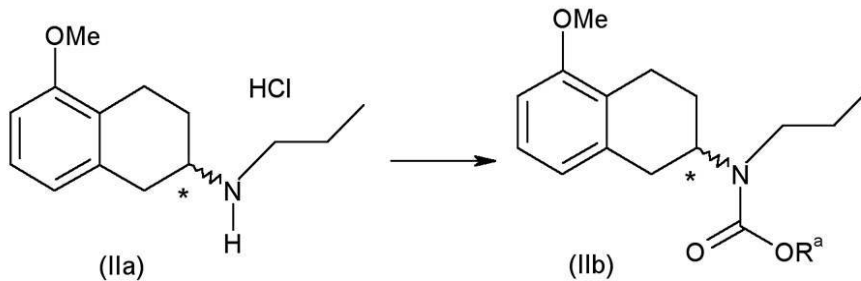
ダブルジャケット温度調節のある2Lの反応器に、5-メトキシ-2-アミノテトラリン塩酸塩 (Xa) (161g)、酢酸ナトリウム (62g)、及びテトラヒドロフラン (750mL) を装入した。懸濁液を0 で攪拌した。その懸濁液に、質量温度を10 以下に保持しながら、滴下漏斗で、氷酢酸 (22mL)、トリアセトキシホウ化水素ナトリウム (200g)、及びテトラヒドロフラン50mLにより希釈したプロピオンアルデヒド (XIIa) (48g) を添加した。出来上がった懸濁液を0 で一晩攪拌した。その懸濁液に、水酸化ナトリウム25%溶液 (250mL) を0 でゆっくりと添加し、出来上がった混合物を30分間攪拌下、室温にまで温まるようにした。水性層を捨て、有機層を、水酸化ナトリウム6.25%溶液 (200mL) で洗浄した。水性層を捨て、有機層を50 で加熱した。この溶液に、濃塩酸 (77mL) を20分にわたって添加し、出来上がった濃い懸濁液をテトラヒドロフラン150mLで希釈した。懸濁液を50 で30分間保持し、次いで10 まで急速に冷却し、10 で30分間攪拌した。生成物を濾過で単離し、低温のTHF (2 $\times$ 200mL) で2回洗浄し、真空下40 で恒量まで乾燥させ、N-プロピルMAT.HCl塩を、白色の固形物として収率78%で得た。

NMR 1H (dmsO d6) (ppm) : 0.94 (3H, d), 1.76 (3H, m), 2.04 (1H, m), 2.32 (1H, m), 2.47 (1H, m), 2.99 (2H, m), 3.17 (1H, m), 3.30 (1H, dd), 3.76 (3H, s), 3.86 (1H, m), 5.65 (2H, t), 6.71 (1H, d), 6.79 (1H, d), 7.12 (1H, t), 9.15 (2H, 広幅なd) LC-MS ES+ 220.2, 161.1

【 0 1 7 3 】

(例 2) N - (アルコキシカルバモイル) - N - プロピル - 5 - メトキシ - 2 - アミノテトラリン ( I I b ) の調製

【 化 1 4 】



10

(例 2 a) N - (メトキシカルバモイル) - N - プロピル - 5 - メトキシ - 2 - アミノテトラリン (化合物 ( I I b )、式中、R<sup>a</sup> はメチルである) の調製

20

N - プロピル - 5 - メトキシ - 2 - アミノテトラリン塩酸塩 ( I I a ) を、ジクロロメタン ( 1 0 容 ) 中で懸濁した。トリエチルアミン ( 1 . 6 4 容、3 当量 ) 及びメチルクロロ炭酸塩 ( 0 . 3 6 容、1 . 2 当量 ) を添加した。追加のメチルクロロ炭酸塩 ( 0 . 1 3 容 ) を添加した。混合物を周囲温度で 2 4 時間にわたり攪拌した。生成物を抽出により単離し、酸性及び中性の水溶性洗浄剤で純化した。有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、溶媒を蒸発させて透明な油状物を得た。生成物は、収率 8 5 %、及び H P L C 転換率 1 0 0 % で得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) 7.05-7.11 (1H, t, ArH), 6.72-6.77 (1H, d, ArH), 6.65-6.69 (1H, d, ArH), 3.92-4.05 (1H, br s, CH), 3.75 (3H, s, OMe), 3.59 (3H, s, OMe), 3.44 (1H, s, CH), 3.05-3.15 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.84-2.99 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.65-2.75 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.83-2.91 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.45-1.58 (2H, m, CH<sub>2</sub>) 及び 0.80-0.87 (3H, m, CH<sub>3</sub>). TO F MS ES+ 278.1998 [M+1] IR (cm<sup>-1</sup>) 3485.13, 2957.72, 1693.42, 1586.48, 1468.64, 1437.92

30

【 0 1 7 4 】

(例 2 b) N - (エトキシカルバモイル) - N - プロピル - 5 - メトキシ - 2 - アミノテトラリン (化合物 ( I I b )、式中、R<sup>a</sup> はエチルである) の調製

N - プロピル - 5 - メトキシ - 2 - アミノテトラリン塩酸塩 ( I I a ) ( 1 重量 ) を、ジクロロメタン ( 1 0 容 ) 中で懸濁させた。トリエチルアミン ( 1 . 6 4 容、3 当量 ) 及びエチルクロロ炭酸塩 ( 0 . 4 4 容、1 . 2 当量 ) を添加した。混合物を周囲温度で 2 4 時間にわたり攪拌した。追加のエチルクロロ炭酸塩 ( 0 . 0 7 容、0 . 2 当量 ) を添加した。生成物を抽出により単離し、酸性及び中性の水溶性洗浄剤で純化した。有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、溶媒を蒸発させた。生成物は、収率 8 8 %、及び純度 1 0 0 % で、赤みがあった油状物として得た。

40

<sup>1</sup>H NMR 7.05-7.09 (1H, t, ArH), 6.74-6.76 (1H, d, ArH), 6.65-6.67 (1H, d, ArH), 3.90-4.10 (3H, m), 3.73 (3H, s, OMe), 3.05-3.13 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.83-2.98 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.65-2.73 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.76-1.92 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 1.57-1.67 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.14-1.18 (3H, m, CH<sub>3</sub>) 及び 0.80-0.84 (3H, m, CH<sub>3</sub>).

【 0 1 7 5 】

(例 2 c) N - (tert - ブトキシカルバモイル) - N - プロピル - 5 - メトキシ - 2 - アミノテトラリン (化合物 ( I I b )、式中、R<sup>a</sup> は tert - ブチルである) の調

50

製

N - プロピル - 5 - メトキシ - 2 - アミノテトラリン塩酸塩 ( I I a ) ( 1 重量 ) を、  
T H F : H<sub>2</sub> O ( 1 : 1 ) ( 1 0 容 ) の混合物中で懸濁させた。Na H C O<sub>3</sub> ( 0 . 9 8  
重量 ) 及び B o c<sub>2</sub> O ( 1 . 0 2 重量 ) を添加した。この混合物を 0 から周囲温度まで  
、 2 0 時間にわたり攪拌した。生成物を抽出により単離し、水性洗浄液で純化した。有機  
層を硫酸マグネシウムで脱水し、溶媒を蒸発させた。生成物は、収率 7 8 %、及び純度 9  
6 . 3 % で得た。

<sup>1</sup>H NMR 7.06-7.14 (1H, m, ArH), 6.63-6.76 (2H, m, ArH), 3.83 (3H, s, OMe), 2  
.78-3.25 (5H, m, CH, CH<sub>2</sub>), 2.54-2.67 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 1.97-2.07 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 1.76-  
1.92 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 1.57-1.67 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.49 (9H, s, O<sup>t</sup>Bu), 1.24-1.34 (1H, m,  
CH<sub>2</sub>) 及び 0.86-0.83 (3H, m, CH<sub>3</sub>).

10

【 0 1 7 6 】

( 例 3 ) 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 5 - メトキシ - N - プロピル - ナフタレン -  
2 - アミン塩酸塩 ( I I a ) からの 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 5 - メトキシ - N -  
プロピル - ナフタレン - 2 - アミン ( I I a ' ) の調製

方法 A

( I I a ) の塩 2 2 g を、M T B E ( 1 1 0 m L ) と水性の水酸化ナトリウム ( 脱イオ  
ン水 1 1 0 m L 中 4 g ) との混合物中で懸濁させた。出来上がった懸濁液を、2 つの均質  
層が得られるまで室温で攪拌した。層を分離し、水性層を M T B E 1 0 0 m L で抽出した  
。有機層を結合させ、脱イオン水 1 0 0 m L で洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで脱水し  
た。この固形物を濾過した後、M T B E を蒸発させ、1 8 g の 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒ  
ドロ - 5 - メトキシ - N - プロピル - ナフタレン - 2 - アミン ( I I a ' ) を、無色の油  
状物として得た ( 収率 : 9 5 % ) 。

20

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) d (ppm) : 0.96 (3H, d), 1.54 (3H, q), 2.07 (1H, m), 2.59 (2H, q  
, 2.69 (2H, t), 2.90 (2 H, m), 3.01 (2H, dd), 3.80 (3H, s), 6.65 (1H, d), 6.71  
(1H, d), 7.09 (1H, t).

【 0 1 7 7 】

方法 B

( I I a ) の塩 1 5 g、及び炭酸カリウム 3 2 g を、M e T H F 7 5 g 中で懸濁させた  
。出来上がった懸濁液を、M e T H F の還流温度で一晩攪拌した。室温まで冷却した後、  
この懸濁液を濾過し、固形物を捨てた。濾液を蒸発させ、1 3 g の 1 , 2 , 3 , 4 - テト  
ラヒドロ - 5 - メトキシ - N - プロピル - ナフタレン - 2 - アミン ( I I a ' ) を、無色  
の油状物として得た ( 収率 : 9 8 % ) 。

30

【 0 1 7 8 】

( 例 4 ) 式 ( V a ) のジアステレオ異性体塩の調製

( 例 4 a ) メタノール中での ( S ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 5 - メトキシ -  
N - プロピル - ナフタレン - 2 - アンモニウム - ( R ) - 2 - メトキシ - 2 - フェニルア  
セテート ( V a a ) の調製

1 回量 1 . 1 g の ( R ) - 2 - メトキシ - フェニル酢酸 ( I V a ) を、メタノール 3 5  
m L に溶解した ( I I a ' ) 2 g の溶液に 2 5 で添加した。得られた懸濁液を、2 5  
で一晩、攪拌下で保持した。濾過により収集した固形物をメタノール 1 m L ですすぎ、1  
g の ( S ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 5 - メトキシ - N - プロピル - ナフタレン  
- 2 - アンモニウム - ( R ) - 2 - メトキシ - 2 - フェニルアセテート ( V a a ) を得た  
( 収率 : 9 8 %、キラル H P L C : 9 5 % の ( V a a )、5 % の ( R ) - 1 , 2 , 3 , 4  
- テトラヒドロ - 5 - メトキシ - N - プロピル - ナフタレン - 2 - アンモニウム - ( R )  
- 2 - メトキシ - フェニルアセテート ( V ' a a ) ) 。

40

NMR <sup>1</sup>H (dmsO-d<sub>6</sub>) (ppm) : 0.89 (3H, d), 1.50 (3H, m), 2.18 (1H, m), 2.47 (1H  
, m), 2.84 (4H, m), 3.22 (1H, m), 3.27 (1H, s), 3.76 (3H, s), 4.55 (1H, s), 6.6  
6 (1H, d), 6.77 (1H, d), 7.08 (1H, t), 7.30 (2H, m), 7.36 (2H, m).

【 0 1 7 9 】

50

(例4b)メタノール：水(1：1)中での(S)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-メトキシ-N-プロピル-ナフタレン-2-アンモニウム-(R)-2-メトキシ-2-フェニルアセテート(Vaa)の調製

1回量1.1gの(R)-2-メトキシ-フェニル酢酸(IVa)を、メタノール-水(1：1)20mLに溶解した(IIa')2gの溶液に、室温で添加した。出来上がった混合液は、濃い懸濁液へと転化した。得られた懸濁液を60で加熱し、次いで25に冷却し、この温度で一晩、攪拌下で保持した。濾過により収集した固形物をメタノール：水(1：1)1mLですすぎ、メタノール：水(1：1)20mL中60でスラリー状にし、25で冷却した。このスラリーを濾過し、収集した固形物をメタノール：水(1：1)1mLですすぎ、次いで真空乾燥し、1.5gの(S)-1,2,3,4-テ

10

トラヒドロ-5-メトキシ-N-プロピル-ナフタレン-2-アンモニウム-(R)-2-メトキシ-2-フェニルアセテート(Vaa)を得た(収率：42%、キラルHPLC：96.5%の(Vaa)、3.5%の(R)-1,2,3,4-テ

【0180】

(例4c)エタノール中での(S)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-メトキシ-N-プロピル-ナフタレン-2-アンモニウム(R)-2-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセテート(Vab)の調製

20

1回量0.85gの(R)-2-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ酢酸(IVb)を、無水エタノール5mLに溶解した(IIa')1gの溶液に添加した。出来上がった混合物を還流させ、次いで35に冷却した。出来上がった固形物を濾過し、エタノール2mLですすぎ、真空オープン中で乾燥させ、0.31gの(S)-1,2,3,4-テ

30

トラヒドロ-5-メトキシ-N-プロピル-ナフタレン-2-アンモニウム(R)-2-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセテート(Vab)を得た(収率：17%、キラルHPLC：96.8%の(Vb)、3.2%の(R)-1,2,3,4-テ

【0181】

(例4d)エチルアセテート中での(S)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-メトキシ-N-プロピル-ナフタレン-2-アンモニウム(R)-2-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセテート(Vab)の調製

1回量0.85gの(R)-2-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ酢酸(IVb)を、エチルアセテート5mLに溶解した(IIa')1.0gの溶液へ添加した。出来上がった混合物を、透明な溶液が得られるまで還流させ、次いで50まで冷却させた。出来上がった固形物を濾過し、エチルアセテート2mLで2回すすぎ、真空オープン中で乾燥させ、エチルアセテート中、0.45gの(S)-1,2,3,4-テ

40

トラヒドロ-5-メトキシ-N-プロピル-ナフタレン-2-アンモニウム(R)-2-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセテート(Vab)を得た(収率：30.6%、キラルHPLC：96.1%の(Vab)、3.9%の(R)-1,2,3,4-テ

50

(1H, d), 7.11 (1H, t), 7.19 (1H, m), 7.33 (2H, m).

融点 - DSC : 134.0 (オンセット)

【0182】

(例4e) Me-テトラヒドロフラン中での(S)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-メトキシ-N-プロピル-ナフタレン-2-アンモニウム(R)-2-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセテート(Vab)の調製

1回量2.1gの(R)-2-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ酢酸(IVb)を、メチル-THF 10 mLに溶解した(IIa') 2.5gの溶液に添加した。出来上がった混合物を、透明な溶液が得られるまで75 に加熱し、次いで室温まで冷却した。出来上がった固形物を濾過し、メチル-THF 5 mLで2回すすぎ、真空オープン中で乾燥させ、1.1gの(S)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-メトキシ-N-プロピル-ナフタレン-2-アンモニウム(R)-2-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセテート(Vab)を得た(収率: 24.7%、キラルHPLC: 97.9%の(Vab)、2.1%の(R)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-メトキシ-N-プロピル-ナフタレン-2-アンモニウム(R)-2-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセテート(V'ab))。

NMR <sup>1</sup>H (dmsO d6) (ppm) : 0.88 (3H, d), 1.54 (3H, m), 2.18 (1H, m), 2.47 (1H, m), 2.84 (4H, m), 3.22 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.96 (1H, s), 6.66 (1H, d), 6.77 (1H, d), 7.11 (1H, t), 7.19 (1H, m), 7.33 (2H, m).

融点 - DSC : 136.3 (オンセット)

【0183】

(例4f) エチルアセテート(AcOEt)中での(S)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-メトキシ-N-プロピル-ナフタレン-2-アンモニウム(R)-2-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセテート(Vab)の調製

トリエチルアミン136gを、水(750 mL)とAcOEt(1000 mL)との混合物中で懸濁した(IIa)の塩250gに添加した。出来上がった混合物を、45分間還流させた。10 で冷却した後、層を分離し、水性層を捨てた。有機層を水500 mLで2回洗浄し、次いで恒量で共沸的に乾燥させた。出来上がった(IIa')の溶液を、次いで55~60 に冷却し、1回量183gの(R)-2-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ酢酸(IVb)を添加した。結晶化が、実質的に光学的純粋な(Vab) 2.5gをシード添加することにより開始した。出来上がった懸濁液を50 で4時間攪拌し、次いで50 において0 に冷却した。固形物を濾過により単離し、AcOEt 250 mLで2回すすいだ。固形物をAcOEt 720 mLでスラリー状にし、このスラリー懸濁液を2時間還流させ、次いで、4時間で0 に冷却して濾過した。単離した固形物をAcOEt 300 mLですすぎ、真空下で乾燥させ、136gの(S)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-メトキシ-N-プロピル-ナフタレン-2-アンモニウム(R)-2-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセテート(Vab)を得た(収率: 34%、キラルHPLC: 99.4%の(Vab)、0.6%の(R)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-メトキシ-N-プロピル-ナフタレン-2-アンモニウム(R)-2-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセテート(V'ab))。

NMR <sup>1</sup>H (dmsO d6) (ppm) : 0.88 (3H, d), 1.54 (3H, m), 2.18 (1H, m), 2.47 (1H, m), 2.84 (4H, m), 3.22 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.96 (1H, s), 6.66 (1H, d), 6.77 (1H, d), 7.11 (1H, t), 7.19 (1H, m), 7.33 (2H, m).

【0184】

(例4g) イソプロパノール中での(S)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-メトキシ-N-プロピル-ナフタレン-2-アンモニウム(S)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオネート(Vac)の調製

1回量0.38gの(S)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオン酸(IVc)を、イソプロパノール5 mLに溶解した(IIa') 1gの溶液に添加した。出来上がった混合物を還流させ、25 に冷却した。懸濁液を、イソプロパノール1 mLで希釈してか

10

20

30

40

50

ら濾過した。出来上がった固形物をイソプロパノール 2 mL で 3 回すすぎ、真空オープン中で乾燥させ、0.59 g の (S) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 5 - メトキシ - N - プロピル - ナフタレン - 2 - アンモニウム (S) - 2 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピオネート (Vac) を得た (収率: 34%、キラル HPLC: 95.2% の (Vac)、4.8% の 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 5 - メトキシ - N - プロピル - ナフタレン - 2 - アンモニウム (S) - 2 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピオネート (Vac))。

NMR 1H (dmsO d6) (ppm) : 0.93 (3H, d), 1.65 (3H, m), 2.22 (1H, m), 2.48 (1H, m), 2.66 (1H, m), 2.84 (4H, m), 3.00 (1H, dd), 3.10 (1H, dd), 3.23 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.86 (1H, m), 6.69 (1H, d), 6.77 (1H, d), 7.11 (1H, t), 7.21 (5H, m)

10

融点 - DSC : 118.5 (オンセット)

【0185】

(例 4h) THF 中での (S) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 5 - メトキシ - N - プロピル - ナフタレン - 2 - アンモニウム (S) - 2 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピオネート (Vac) の調製

1 回量 0.38 g の (S) - 2 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピオン酸 (IVc) を、THF 5 mL に溶解した (IIa') 1 g の溶液に添加した。出来上がった混合物を還流させ、25 に冷却した。得られた固形物を濾過し、THF 2 mL で 3 回すすぎ、真空オープン中で乾燥させ、0.72 g の (S) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 5 - メトキシ - N - プロピル - ナフタレン - 2 - アンモニウム (S) - 2 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピオネート (Vc) を得た (収率: 41%、キラル HPLC: 91.4% の (Vac)、8.6% の (R) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 5 - メトキシ - N - プロピル - ナフタレン - 2 - アンモニウム (S) - 2 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピオネート (Vac))。

20

NMR 1H (dmsO d6) (ppm) : 0.93 (3H, d), 1.65 (3H, m), 2.22 (1H, m), 2.48 (1H, m), 2.66 (1H, m), 2.84 (4H, m), 3.00 (1H, dd), 3.10 (1H, dd), 3.23 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.86 (1H, m), 6.69 (1H, d), 6.77 (1H, d), 7.11 (1H, t), 7.21 (5H, m)

融点 - DSC : 111.9 (オンセット)

【0186】

30

(例 4i) THF 中での (S) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 5 - メトキシ - N - プロピル - ナフタレン - 2 - アンモニウム (S) - 2 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピオネート (Vac) の調製

1 回量 2.3 g の (S) - 2 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピオン酸 (IVc) を、THF 60 mL に溶解した (IIa') 6 g の溶液へ添加した。出来上がった混合物を還流させ、10 時間で 20 に冷却した。形成した固形物を濾過し、THF 6 mL で 2 回すすぎ、オープン乾燥させ、4.8 g の (S) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 5 - メトキシ - N - プロピル - ナフタレン - 2 - アンモニウム (S) - 2 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピオネート (Vac) を得た (キラル HPLC: 80.2% の (Vc)、19.8% の (R) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 5 - メトキシ - N - プロピル - ナフタレン - 2 - アンモニウム (S) - 2 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピオネート (Vac))。

40

【0187】

(Vac) 4.7 g を、テトラヒドロフラン 75 mL 中で懸濁させた。出来上がった懸濁液を、わずかに曇った溶液が観察されるまで還流させ、次いで 5 に冷却した。冷却して得られた固形物を濾過し、未使用の THF 5 mL で 2 回すすぎ、真空オープン中で乾燥させ、4 g の (S) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 5 - メトキシ - N - プロピル - ナフタレン - 2 - アンモニウム (S) - 2 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピオネート (Vac) を得た (総収率: 38%、キラル HPLC: 98.7% の (Vac)、1.3% の (R) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 5 - メトキシ - N - プロピル - ナフタレン - 2

50

- アンモニウム ( S ) - 2 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピオネート ( V ' a c ) ) 。  
 NMR 1H (dmsO d6) (ppm) : 0.93 (3H, d), 1.65 (3H, m), 2.22 (1H, m), 2.48 (1H, m), 2.66 (1H, m), 2.84 (4H, m), 3.00 (1H, dd), 3.10 (1H, dd), 3.23 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.86 (1H, m), 6.69 (1H, d), 6.77 (1H, d), 7.11 (1H, t), 7.21 (5H, m)

融点 - DSC 121.2 (開始)

【 0 1 8 8 】

(例 4 j) 2 - メチル T H F 中での ( S ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 5 - メトキシ - N - プロピル - ナフタレン - 2 - アンモニウム ( S ) - 2 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピオネート ( V a c ) の調製

365 mL 中の ( S ) - 2 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピオン酸 ( I V c ) 60 g の溶液を、Me - T H F 360 mL に溶解した ( I I a ' ) 143 g の溶液へ添加した。出来上がった懸濁液を 70 で 1 時間攪拌し、次いでそれを 7.5 時間で 25 に冷却し、25 で 8 時間熟成させた。固形物を濾過により収集し、Me - T H F 70 mL で 2 回すすぎ、オープン乾燥して、113 g の ( S ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 5 - メトキシ - N - プロピル - ナフタレン - 2 - アンモニウム ( S ) - 2 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピオネート ( V a c ) を得た ( 収率 : 45 %、キラル H P L C : 98.7 % の ( V a c )、1.3 % の ( R ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 5 - メトキシ - N - プロピル - ナフタレン - 2 - アンモニウム ( S ) - 2 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピオネート ( V ' a c ) ) 。

NMR 1H (dmsO d6) (ppm) : 0.93 (3H, d), 1.65 (3H, m), 2.22 (1H, m), 2.48 (1H, m), 2.66 (1H, m), 2.84 (4H, m), 3.00 (1H, dd), 3.10 (1H, dd), 3.23 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.86 (1H, m), 6.69 (1H, d), 6.77 (1H, d), 7.11 (1H, t), 7.21 (5H, m)

【 0 1 8 9 】

(例 5) 上記の例に記載した塩 ( V a ) からの実質的に光学的純粋な ( ( S ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 5 - メトキシ - N - プロピル - ナフタレン - 2 - アンモニウム塩酸塩 ( I a ) ) の調製

(例 5 a) 塩 ( V a c ) からの実質的に光学的純粋な ( ( S ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 5 - メトキシ - N - プロピル - ナフタレン - 2 - アンモニウム塩酸塩 ( I a ) ) の調製

単離したジアステレオ異性体塩 ( S ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 5 - メトキシ - N - プロピル - ナフタレン - 2 - アンモニウム ( S ) - 2 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピオネート ( V a c ) を、Me - T H F ( 5 容 ) と水 ( 2 容 ) との混合物中で懸濁させた。水酸化ナトリウム ( 1.1 当量 ) を固形物として添加した。出来上がった懸濁液を、可溶化が完了するまで室温で攪拌した。層を静置し、水性層を捨てた。有機層を脱イオン水 ( 2 容 ) で 2 回洗浄し、次いで 60 で加熱した。塩酸 ( 1.1 当量 ) の 37 % 溶液の添加により、( I a ) が形成した。0 ~ 10 で冷却した後、出来上がった固形物を濾過し、Me - T H F で 2 回洗浄し、真空下で乾燥し、( S ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 5 - メトキシ - N - プロピル - ナフタレン - 2 - アミン塩酸塩 ( I a ) を得た ( 収率 : 84 %、キラル H P L C : 100 % の ( I a ) ) 。

NMR 1H (dmsO d6) (ppm) : 0.94 (3H, d), 1.76 (3H, m), 2.04 (1H, m), 2.32 (1H, m), 2.47 (1H, m), 2.99 (2H, m), 3.17 (1H, m), 3.30 (1H, dd), 3.76 (3H, s), 3.86 (1H, m), 5.65 (2H, t), 6.71 (1H, d), 6.79 (1H, d), 7.12 (1H, t), 9.15 (2H, 広幅な d)

融点 - D S C : 282 (オンセット)

【 0 1 9 0 】

(例 5 b) 塩 ( V a b ) からの ( ( S ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 5 - メトキシ - N - プロピル - ナフタレン - 2 - アンモニウム塩酸塩 ( I a ) ) の調製

単離したジアステレオ異性体塩 ( V a b ) を、T H F ( 5 容 ) と水 ( 1 容 ) との混合物

中で懸濁させた。出来上がった懸濁液を65 に加熱し、その結果、透明な溶液を得た。塩酸(1.1当量)の37%溶液を、15分にわたり添加し、I aの結晶化が、塩酸を約3分の1添加した後、開始した。出来上がった懸濁液を1時間還流させ、次いで60 に冷却し、この温度で1時間保持し、最後に6時間で0 に冷却した。出来上がった固形物を濾過し、THF(1容)で2回洗浄し、真空下で乾燥し、(S)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-メトキシ-N-プロピル-ナフタレン-2-アミン塩酸塩(I a)を得た(収率:94%、キラルHPLC:100%の(I a))。

NMR 1H (dmsO d6) (ppm): 0.94 (3H, d), 1.76 (3H, m), 2.04 (1H, m), 2.32 (1H, m), 2.47 (1H, m), 2.99 (2H, m), 3.17 (1H, m), 3.30 (1H, dd), 3.76 (3H, s), 3.86 (1H, m), 5.65 (2H, t), 6.71 (1H, d), 6.79 (1H, d), 7.12 (1H, t), 9.15 (2H, 広

10

#### 【0191】

(例6)(S)-2-メトキシ-2-フェニルアセテートを含む(II a)の分割の母液中での(S)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-メトキシ-N-プロピル-ナフタレン-2-アンモニウム-(S)-2-メトキシ-2-フェニルアセテートの単離を経由する(S)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-メトキシ-N-プロピル-ナフタレン-2-アミン塩酸塩(I a)の調製

1回量3.4gの(S)-2-メトキシ-2-フェニル酢酸(IV a')を、メタノール25mL及び水25mLに溶解した(II a')4gの溶液に添加した。出来上がった懸濁液を還流させ、25 に冷却し、次いで濾過し、(S)-1,2,3,4-テトラヒ

20

#### 【0192】

母液から得た溶液を、蒸留により、蒸発させて乾燥状態にした。得られた残渣をTHF 10mLで希釈し、70 に加熱した。塩酸(2当量)の溶液を添加し、固形物が析出した。形成した固形物を濾過により単離し、THF(2x1mL)ですすぎ、真空下で乾燥し、1.8gの(S)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-メトキシ-N-プロピル-

30

ナフタレン-2-アミン塩酸塩(I a)を得た(II a'からの総収率:38.5%、キラルHPLC:99.7%の(I a))。

NMR 1H (dmsO d6) (ppm): 0.94 (3H, d), 1.76 (3H, m), 2.04 (1H, m), 2.32 (1H, m), 2.47 (1H, m), 2.99 (2H, m), 3.17 (1H, m), 3.30 (1H, dd), 3.76 (3H, s), 3.86 (1H, m), 5.65 (2H, t), 6.71 (1H, d), 6.79 (1H, d), 7.12 (1H, t), 9.15 (2H, 広

#### 【0193】

(例7)ジアステレオ異性体塩(V' a)からの(RS)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-メトキシ-N-プロピル-ナフタレン-2-アミン塩酸塩(II a)の調製

7.1 (R)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-メトキシ-N-プロピル-ナフ

40

タレン-2-アミン(III)の調製

例5に記載した任意の非所望のジアステレオ異性体塩(V' a)1当量の攪拌した溶液に、水(3容対1,2,3,4-テトラヒドロ-5-メトキシ-N-プロピル-ナフタレン-2-アミン)、及びトリエチルアミン(1当量対1,2,3,4-テトラヒドロ-5-メトキシ-N-プロピル-ナフタレン-2-アミン)を添加する。この2相の系を攪拌し、室温でデカントする。低いほうの水性層を静置して分離する。有機層を水で2回洗浄する。有機層を共沸蒸留により乾燥させる。

#### 【0194】

7.2 (RS)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-メトキシ-N-プロピル-ナフタレン-2-アミン塩酸塩(II a)の調製

50

例 7.1 で得た (R) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 5 - メトキシ - N - プロピル - ナフタレン - 2 - アミン (III) (1 当量) を、EtOAc 中で、約 9.5 容の希釈物へと調節する。1 - ドデカンチオールを添加し (1.2 当量)、この溶液を、窒素雰囲気下、加熱して還流させる。EtOAc 0.5 容中の AIBN (0.1 当量) 溶液を、5 分間、液滴添加する。溶液を 30 分間、還流下で後撈拌する。

【0195】

水性の HCl 37% w : w (1.1 当量) を、得られた混合物に、約 5 分間、還流下で液滴添加し、N - プロピル MAT.HCl を析出させる。懸濁液を 20 に冷却する (Tramp = -20 / 時間)。懸濁液を、20 で、最短で 30 分間、後撈拌し、濾過する。ケーキを、EtOAc (2 x 1 容) で 2 回洗浄する。湿潤の固形物を、真空下、40 で乾燥してオフホワイト色の固形物を得る。収率 : (III) から 95.0%。

10

【0196】

(例 8) N - (アルコキシカルバモイル) - N - プロピル - 5 - メトキシ - 2 - アミノテトラリン (IIb) のキラルクロマトグラフィー分離による (S) - (アルコキシカルバモイル) - N - プロピル - 5 - メトキシ - 2 - アミノテトラリン (Ib) の調製

方法 A : N - (メトキシカルバモイル) - N - プロピル - 5 - メトキシ - 2 - アミノテトラリン (化合物 (IIb)、式中、R<sup>a</sup> はメチルである) の (S) - N - (メトキシカルバモイル) - N - プロピル - 5 - メトキシ - 2 - アミノテトラリン (Ib) と (R) - N - (メトキシカルバモイル) - N - プロピル - 5 - メトキシ - 2 - アミノテトラリン (IIIb) への分割

20

エタノール中の N - (メトキシカルバモイル) - N - プロピル - 5 - メトキシ - 2 - アミノテトラリン (化合物 (IIb)、式中、R<sup>a</sup> はメチルである) 10.5 kg の供給溶液を調製し、完全な溶解が達成されるまで、窒素下で撈拌する。この溶液を、長さ 11.1 cm で内径 4.8 cm の 6 本の同一のカラムを 1 - 2 - 2 - 1 の立体配置で備えた MCC 装置に連続的に注入する。各カラムは、シリカ骨格に被覆したセルロールトリス (3, 5 - ジメチルフェニルカルバメート) を含むキラル固定相を 125 g 含有しており、移動相としてエタノールを用いて、エナンチオマーを分離する。

【0197】

実質的に光学的純粋な (S) - N - (メトキシカルバモイル) - N - プロピル - 5 - メトキシ - 2 - アミノテトラリン (Ib)、及び (R) - N - (メトキシカルバモイル) - N - プロピル - 5 - メトキシ - 2 - アミノテトラリン (IIIb) を流路から抽出してエナンチオマー過剰率 99% 超で得る。

30

【0198】

方法 A による式 (IIb) の化合物の、キラル分離の生産性は、1 日当たりのキラル固定相 Kg につき (IIb) 3.4 Kg である。

【0199】

方法 B : N - (メトキシカルバモイル) - N - プロピル - 5 - メトキシ - 2 - アミノテトラリン (化合物 (IIb)、式中、R<sup>a</sup> はメチルである) の (S) - N - (メトキシカルバモイル) - N - プロピル - 5 - メトキシ - 2 - アミノテトラリン (Ib) と (R) - N - (メトキシカルバモイル) - N - プロピル - 5 - メトキシ - 2 - アミノテトラリン (IIIb) とへの分割

40

エタノール中の N - (メトキシカルバモイル) - N - プロピル - 5 - メトキシ - 2 - アミノテトラリン (化合物 (IIb)、式中、R<sup>a</sup> はメチルである) 10.5 kg の供給溶液を調製し、完全な溶解が達成されるまで窒素下で撈拌する。この溶液を、長さ 11.1 cm で内径 4.8 cm の 5 本の同一のカラムを 1 - 1.5 - 1.75 - 0.75 の立体配置で備えた MCC 装置に連続的に注入する。各カラムは、シリカ骨格に被覆したセルロールトリス (3, 5 - ジメチルフェニルカルバメート) を含むキラル固定相を 125 g 含有しており、エナンチオマーは、移動相として、エタノールを用いて分離する。

【0200】

実質的に光学的純粋な (S) - N - (メトキシカルバモイル) - N - プロピル - 5 - メ

50

トキシ - 2 - アミノテトラリン ( I b )、及び ( R ) - N - (メトキシカルバモイル) - N - プロピル - 5 - メトキシ - 2 - アミノテトラリン ( I I I b ) を流路から抽出してエナンチオマー過剰率 99% 超で得る。

【 0 2 0 1 】

方法 B による式 ( I I b ) の化合物の、キラル分離の生産性は、1 日当たりのキラル固定相 K g 当たり、( I I b ) 4 . 1 5 K g である。

【 0 2 0 2 】

方法 C : N - (メトキシカルバモイル) - N - プロピル - 5 - メトキシ - 2 - アミノテトラリン (化合物 ( I I b )、式中、R<sup>a</sup> はメチルである) の ( S ) - N - (メトキシカルバモイル) - N - プロピル - 5 - メトキシ - 2 - アミノテトラリン ( I b ) と ( R ) - N - (メトキシカルバモイル) - N - プロピル - 5 - メトキシ - 2 - アミノテトラリン ( I I I b ) とへの分割

I P A 中の N - (メトキシカルバモイル) - N - プロピル - 5 - メトキシ - 2 - アミノテトラリン (化合物 ( I I b )、式中、R<sup>a</sup> はメチルである) 3 . 6 g の供給溶液を調製し、完全な溶解が達成されるまで窒素下で攪拌する。この溶液を、長さ 2 6 c m で内径 5 c m の 1 本のカラムを備えた S F C 装置に連続的に注入する。このカラムは、シリカ骨格に被覆したセルロールトリス ( 3 , 5 - ジメチルフェニルカルバメート ) を含むキラル固定相を 3 0 0 g 含有しており、移動相として I P A 1 5 % 及び C O<sub>2</sub> 8 5 % を用いて、エナンチオマーを分離する。

【 0 2 0 3 】

実質的に光学的純粋な ( S ) - N - (メトキシカルバモイル) - N - プロピル - 5 - メトキシ - 2 - アミノテトラリン、及び ( R ) - N - (メトキシカルバモイル) - N - プロピル - 5 - メトキシ - 2 - アミノテトラリンを流路から抽出してエナンチオマー過剰率 99% 超で得る。

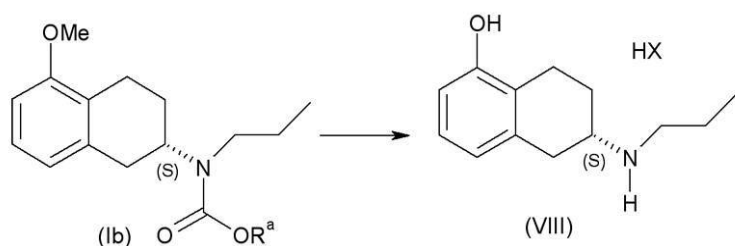
【 0 2 0 4 】

方法 C による、式 ( I I b ) の化合物の、キラル分離の生産性は、1 日当たりのキラル固定相 K g につき ( I I b ) 1 . 5 K g である。

【 0 2 0 5 】

(例 9) 式 ( I b ) の化合物からの式 ( V I I I ) の化合物の調製

【化 1 5】



式 ( I b ) の化合物 1 5 g を、A c O H 3 0 m l ( 2 容 ) 中で可溶化した。4 8 % の水性 H B r ( 5 2 . 6 m l、8 . 6 当量 ) を 6 0 ~ 7 0 C に加熱し、( I b ) の溶液を 2 5 分にわたりゆっくりと添加した。次いで、反応混合物を加熱し ( ジャケット温度 9 0 )、3 0 分間攪拌した。次いで、ジャケット温度を 1 2 5 に上げ、6 時間攪拌した。反応が完了したところで、混合物を 2 0 に冷却し、水 3 0 m l ( 2 容 ) を添加した。析出した塩を濾過し、1 5 m l ( 1 容 ) で洗浄し、真空下 4 0 で、恒量まで乾燥した。収率 = 8 8 . 6 %。

<sup>1</sup>H NMR ( DMSO ) 9.40 ( 1H, s, OH ), 8.58 ( 2H, br s, NH.HBr ), 6.93-6.96 ( 1H, m, Ar H ), 6.63-6.65 ( 1H, m, ArH ), 6.55-6.57 ( 1H, m, ArH ), 3.40 ( 1H, m, CH ), 3.10-3.14 ( 1H, m, CH ), 2.98 ( 2H, m, CH<sub>2</sub> ), 2.81 ( 2H, m, CH<sub>2</sub> ), 2.45 ( 1H, m, CH ), 2.23 ( 1H, m, CH ), 1.67 ( 3H, m ), 0.93-0.96 ( 3H, m, CH<sub>3</sub> )

## 【0206】

(例10)式(Ia)の化合物からのロチゴチンの調製

(例10.1)(S)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-メトキシ-N-プロピル-ナフタレン-2-アンモニウム塩酸塩(Ia)の(S)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-ヒドロキシ-N-プロピル-ナフタレン-2-アンモニウム臭化水素酸塩(VIII)への変換

(S)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-メトキシ-N-プロピル-ナフタレン-2-アンモニウム塩酸塩(Ia)(60.9g)、亜硫酸水素ナトリウム(0.61g)、水性のHBr(48%、345.6g)及び水酢酸(103.3g)を混合する。このバッチを、徐々に加熱して還流させ、この温度で最短2時間熟成させる。反応が完了した

10

## 【0207】

HPLC分析では、参照基準物との比較アッセイにおいて、純度>99%、及び99%が確認された。

## 【0208】

(例10.2)(S)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-ヒドロキシ-N-プロピル-ナフタレン-2-アンモニウム臭化水素酸塩(VIII)のロチゴチンの塩酸塩の塩への変換

10.2.1 2-(2-チエニル)エチル-4-トルエンシルホネートの調製

4-塩化トルエンシルホニル(162g)、トルエン(363.3g)、及び2-(2-チエニル)エタノール(104g)を混合する。トリエチルアミン(93g)を、温度45℃未満を維持しながら添加した。4時間後、この混合物を水性のリン酸、水性の水酸化ナトリウム、次いで水で洗浄する。有機相を、真空下で蒸留する。イソプロパノール(314g)及びヘプタン(365.9g)を添加する。このバッチを、-15℃で冷却し単離することで結晶化させる。この結晶を濾過し、ヘプタン(175mL)で洗浄する。次いで、結晶を、30℃の融点が見られるまで、真空下、室温で乾燥する。

20

収率(214g):93.6%

HPLC分析では、参照基準物との比較アッセイにおいて、純度>99%、及び100%が確認された。

30

## 【0209】

10.2.2 (S)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-ヒドロキシ-N-プロピル-ナフタレン-2-アンモニウム臭化水素酸塩(VIII)のロチゴチンの塩酸塩の塩への変換

(S)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-ヒドロキシ-N-プロピル-ナフタレン-2-アンモニウム臭化水素酸塩(VIII)(44.5g)、炭酸ナトリウム(24.0g)、o-キシレン(390g)、及び純水(320g)を70~80℃に加熱し、固形物が溶解するまで攪拌する。水性相のpHを、リン酸(25%)で9.5~10.5に調節する。この相を分離し、有機相を水(105g)で洗浄する。有機相を部分的に蒸留し、炭酸ナトリウム(20g)に添加する。この有機相へ、10.2.1で得た2-(2-チエニル)エチル-4-トルエンシルホネート(64g)、炭酸ナトリウム(0.2g)、及びo-キシレン(130g)を添加し、加熱して還流させる。HPLCにより反応が完了したときにバッチを冷却し、水(290mL)を添加した。75~85℃で、水性相のpHを、リン酸(25%)で9.5~10.5に調節した。

40

## 【0210】

次いで、有機層を水(290mL)で洗浄する。有機層は水(220mL)とリン酸(25%、91g)とを予混合した溶液で抽出し、次いで、70~90℃で、水(54mL)及びリン酸(25%、18g)で2回洗浄した。水性相は、木炭及びセライトを通し、次いでトルエン(270g)及びNaOH(50%、30g)を添加する。75~85℃で、水性相のpHを5.5~6.5に調節して相を分離した。有機相を水で洗浄し、次い

50

で部分的に蒸留した。45～55 で、2-プロパノール(72 g)及びロチゴチン塩酸塩のシードを添加する。塩酸(37%、14 g)をゆっくりと添加した。結晶化した後、このバッチを15～25 に冷却し、濾過し、トルエン(60 g)と2-プロパノール(20 g)とを予混合した溶液で洗浄した。次いで、この生成物を、恒量44.8 gへ、真空下で乾燥した。

収率は82%である。

HPLC分析では、参照基準物との比較アッセイにおいて、純度 超、及び100.8%が確認された。

#### 【0211】

##### (10.3)ロチゴチン塩酸塩のロチゴチンへの変換

水(295 g)及びロチゴチン塩酸塩(120 g)、その後水性アンモニア(25%、111 g)及びクロロヘキサン(295 g)を加熱して還流させ、30～50分間かき混ぜた。この混合物を55～65 に冷却し、相を分離した。水(250 mL)を装入し、バッチを30～50分間加熱して還流させた。バッチを55～65 に冷却し、相を分離した。次いでバッチを加熱して還流させ、クロロヘキサン/水を、これ以上の水が収集されなくなるまで蒸留する。次いで、バッチを70～78 に冷却する。留去したクロロヘキサンの容積が15 mLを超える場合は、留去したクロロヘキサンの容積と同量をバッチに装入する。有機相を活性炭素及びセライトを通して濾過し、シクロヘキサン(110 g)ですすぐ。濾液は、60～70 に調節した。バッチをこの温度で30～50分間かき混ぜる。次いでバッチを54～60 に冷却し、ロチゴチンのシードを添加した。15分後。バッチの温度を、60分間隔で5 ずつ、37 に下げる。37 で1時間攪拌した後、バッチを25 に冷却し、この温度で1時間保持する。次いで、バッチを冷却し、6～12 で少なくとも2時間攪拌する。次いで、このスラリーを濾過し、シクロヘキサン(48 g)で洗浄した。ロチゴチン101.5 gを得る。

収率は94.4%である。

HPLC分析では、参照基準物との比較アッセイにおいて、純度>99%、及び100.2%が確認された。

10

20

## フロントページの続き

- (51) Int. Cl. F I  
 C 0 7 D 333/20 (2006.01) C 0 7 D 333/20  
 C 0 7 B 57/00 (2006.01) C 0 7 B 57/00 3 6 0
- (72)発明者 シュール、アルノー  
 ベルギー国、ブリュッセル、アレ ド ラ ルシエルシュ 6 0、ユセベ ファルマ ソシエテ  
 アノニム気付
- (72)発明者 パラシオ、マガリ  
 ベルギー国、ブリュッセル、アレ ド ラ ルシエルシュ 6 0、ユセベ ファルマ ソシエテ  
 アノニム気付
- (72)発明者 ドゥーシュ、ポール  
 ベルギー国、ブリュッセル、アレ ド ラ ルシエルシュ 6 0、ユセベ ファルマ ソシエテ  
 アノニム気付
- (72)発明者 ヴァセリン、デイヴィッド  
 ベルギー国、ブリュッセル、アレ ド ラ ルシエルシュ 6 0、ユセベ ファルマ ソシエテ  
 アノニム気付
- (72)発明者 カーリー、ニコラス  
 ベルギー国、ブリュッセル、アレ ド ラ ルシエルシュ 6 0、ユセベ ファルマ ソシエテ  
 アノニム気付
- (72)発明者 ファドテア、ガネーシュ  
 インド国、マハラシュトラ、ピューン、ドウンド、タルーカ、エイノピー クートバブ
- (72)発明者 イエランダ、スワブニル  
 インド国、マハラシュトラ、ピューン、ピンブル グラブ、ピンプリ - シンワド、ジャワルカ  
 ナガール、“カルパタル エステイト” 5エイ - 3 0 4
- (72)発明者 デラティンヌ、ジャン - ピエール  
 ベルギー国、ブリュッセル、アレ ド ラ ルシエルシュ 6 0、ユセベ ファルマ ドシエテ  
 アノニム気付
- (72)発明者 エスクデロ ヘルナンデス、マリア ルイーザ  
 イタリア国、パルマ、ヴィア ガエタノ カラーニ 6
- (72)発明者 ピニーラ、ヴェロニク  
 ベルギー国、ブリュッセル、アレ ド ラ ルシエルシュ 6 0、ユセベ ファルマ ソシエテ  
 アノニム気付

審査官 井上 千弥子

- (56)参考文献 国際公開第 2 0 1 0 / 0 4 3 5 7 1 ( W O , A 1 )  
 米国特許第 0 4 9 6 8 8 3 7 ( U S , A )  
 特開 2 0 0 4 - 1 2 3 5 9 6 ( J P , A )  
 特開 2 0 0 1 - 2 9 4 5 8 2 ( J P , A )  
 特開平 0 9 - 0 4 0 6 6 7 ( J P , A )  
 国際公開第 0 1 / 0 1 7 9 4 4 ( W O , A 1 )

- (58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)  
 C 0 7 C 2 1 3 / 0 0 - 2 1 9 / 3 4  
 C 0 7 B 5 7 / 0 0  
 C 0 7 D 3 3 3 / 2 0