

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2012-533563

(P2012-533563A)

(43) 公表日 平成24年12月27日 (2012. 12. 27)

(51) Int. Cl.

C 0 7 D 209/42  
A 6 1 P 9/00(2006. 01)  
(2006. 01)

F I

C 0 7 D 209/42  
A 6 1 P 9/00

C S P

テーマコード (参考)

4 C 2 0 4

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 49 頁)

(21) 出願番号 特願2012-520807 (P2012-520807)  
 (86) (22) 出願日 平成22年7月16日 (2010. 7. 16)  
 (85) 翻訳文提出日 平成24年3月9日 (2012. 3. 9)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2010/042219  
 (87) 国際公開番号 W02011/009021  
 (87) 国際公開日 平成23年1月20日 (2011. 1. 20)  
 (31) 優先権主張番号 61/226, 030  
 (32) 優先日 平成21年7月16日 (2009. 7. 16)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 512012399  
 アボット ラボラトリーズ  
 アメリカ合衆国 イリノイ州 60064  
 , アボット パーク, エイビー6エー  
 ー1 / ディー0377, アボット パー  
 ク ロード 100  
 (74) 代理人 110000914  
 特許業務法人 安富国際特許事務所  
 (72) 発明者 チェンバーカー, サンジェイ, アール  
 .  
 アメリカ合衆国 イリノイ州 60031  
 , ガーニー, プレスコット レーン  
 509

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 トランドラプリル用の中間体である (2 S, 3 a R, 7 a S) - オクタヒドロ - 1 H - インドールカルボン酸の合成法

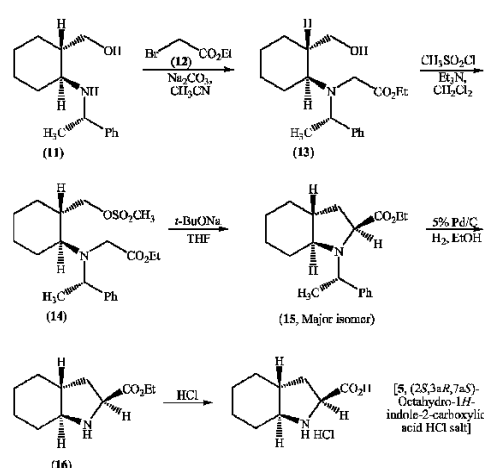
## (57) 【要約】

【課題】 トランドラプリル用の中間体である (2 S, 3 a R, 7 a S) - オクタヒドロ - 1 H - インドールカルボン酸の合成法の提供。

【解決手段】 (1 S, 2 S) - 2 - [ ( S ) - 1 - フェニルエチルアミノ ] シクロヘキシル) メタノールを出発物質として (2 S, 3 a R, 7 a S) - オクタヒドロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸塩酸塩の製造方法を開示する。

【選択図】 図 2

FIGURE 2



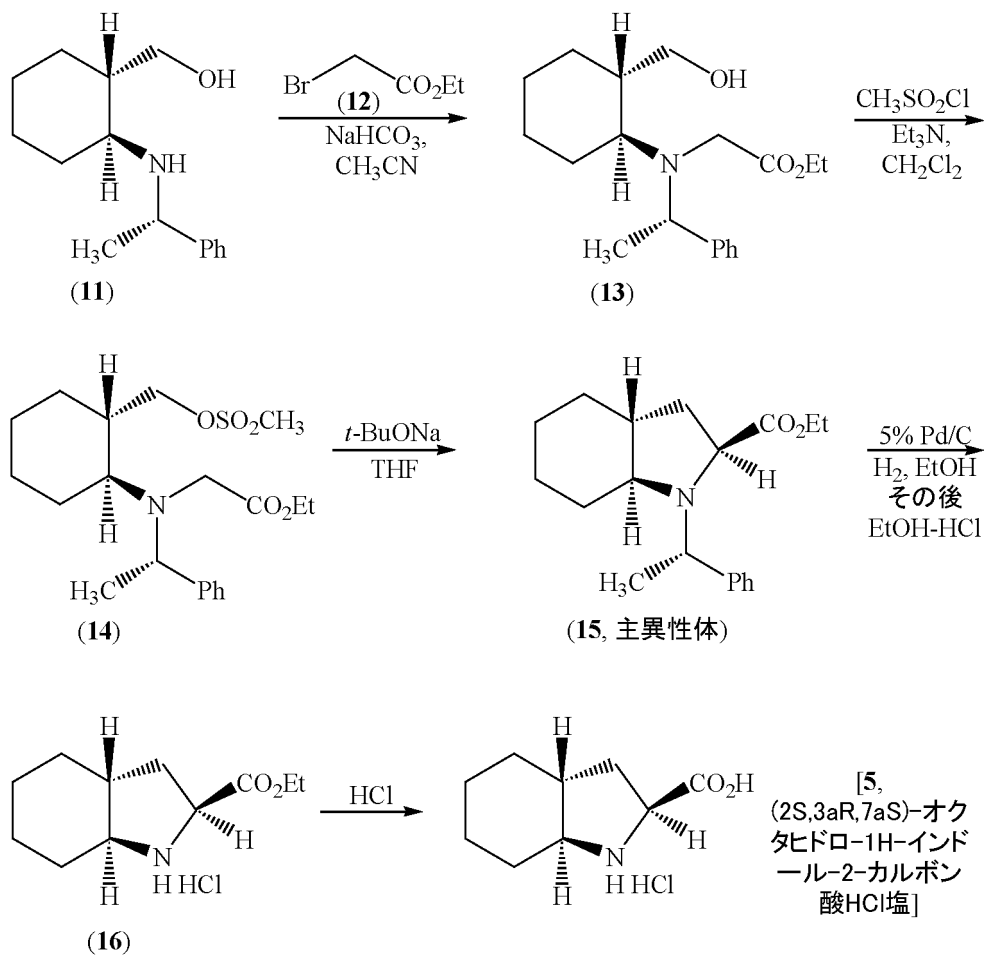


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

(2S, 3aR, 7aS) - オクタヒドロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸塩酸塩 (5) の製造方法であって、下記工程を含む方法。

## 【化 1】



10

20

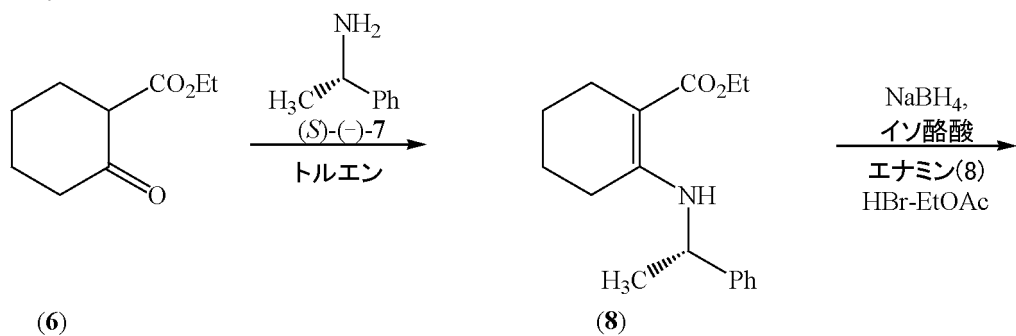
30

## 【請求項 2】

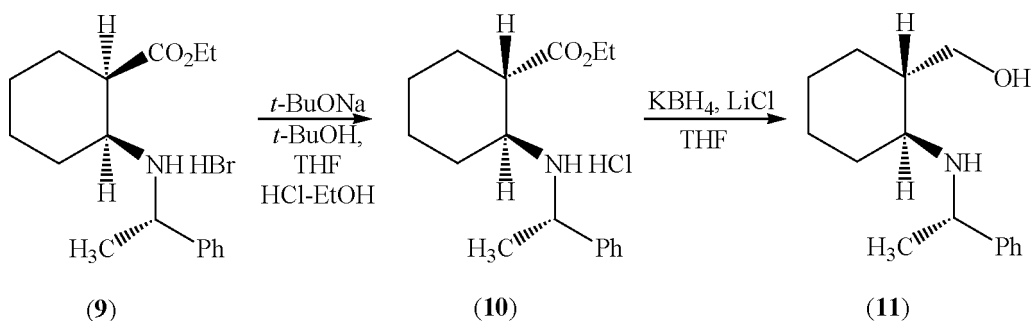
(1S, 2S) - 2 - [(S) - 1 - フェニルエチルアミノ]シクロヘキシル)メタノール (11) の調製方法は下記工程を含む、請求項 1 に記載の方法。



## 【化 2】



10

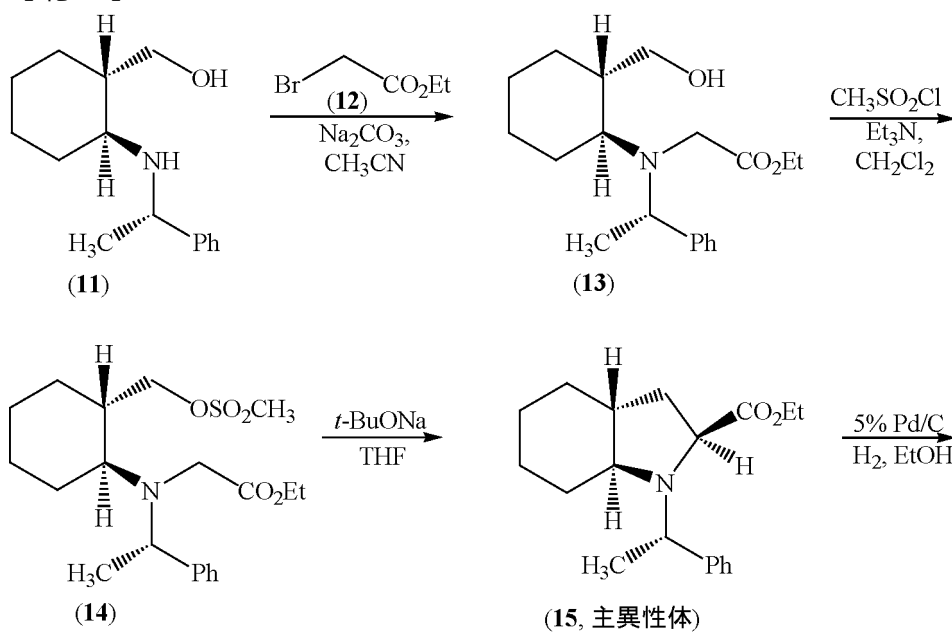


20

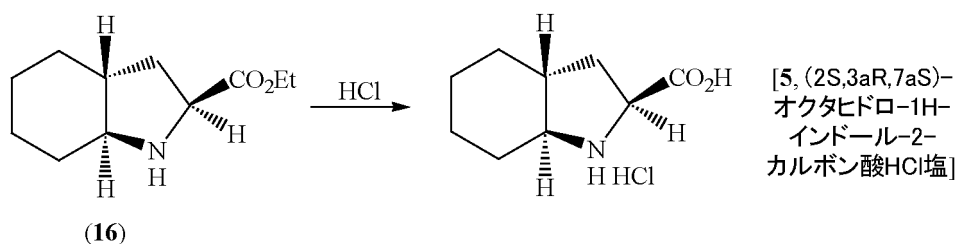
## 【請求項 3】

(2S, 3aR, 7aS) - オクタヒドロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸塩酸塩 (5) の製造方法であって、下記工程を含む方法。

## 【化 3】



30



40

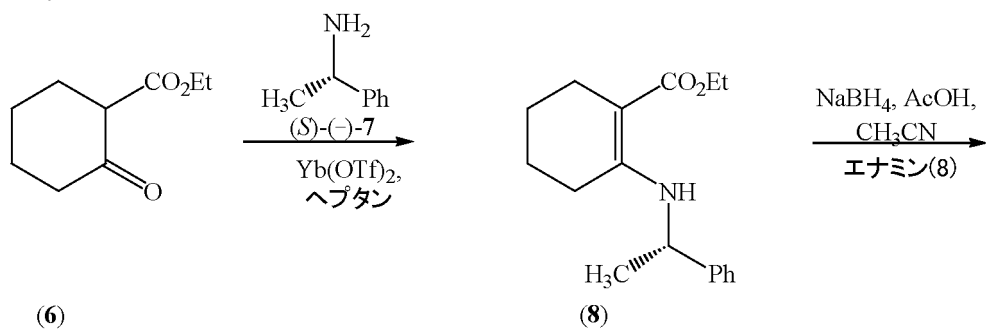
## 【請求項 4】

(1S, 2S) - 2 - [(S) - 1 - フェニルエチルアミノ]シクロヘキシル)メタノール (11) の調製方法は下記工程を含む、請求項 1 に記載の方法。

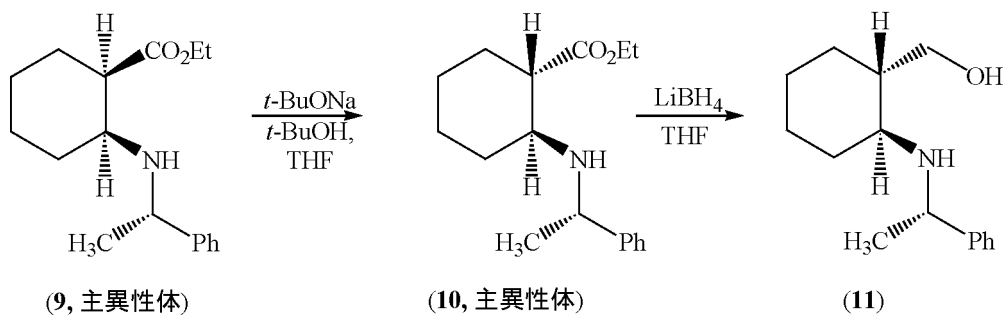
50



## 【化4】



10

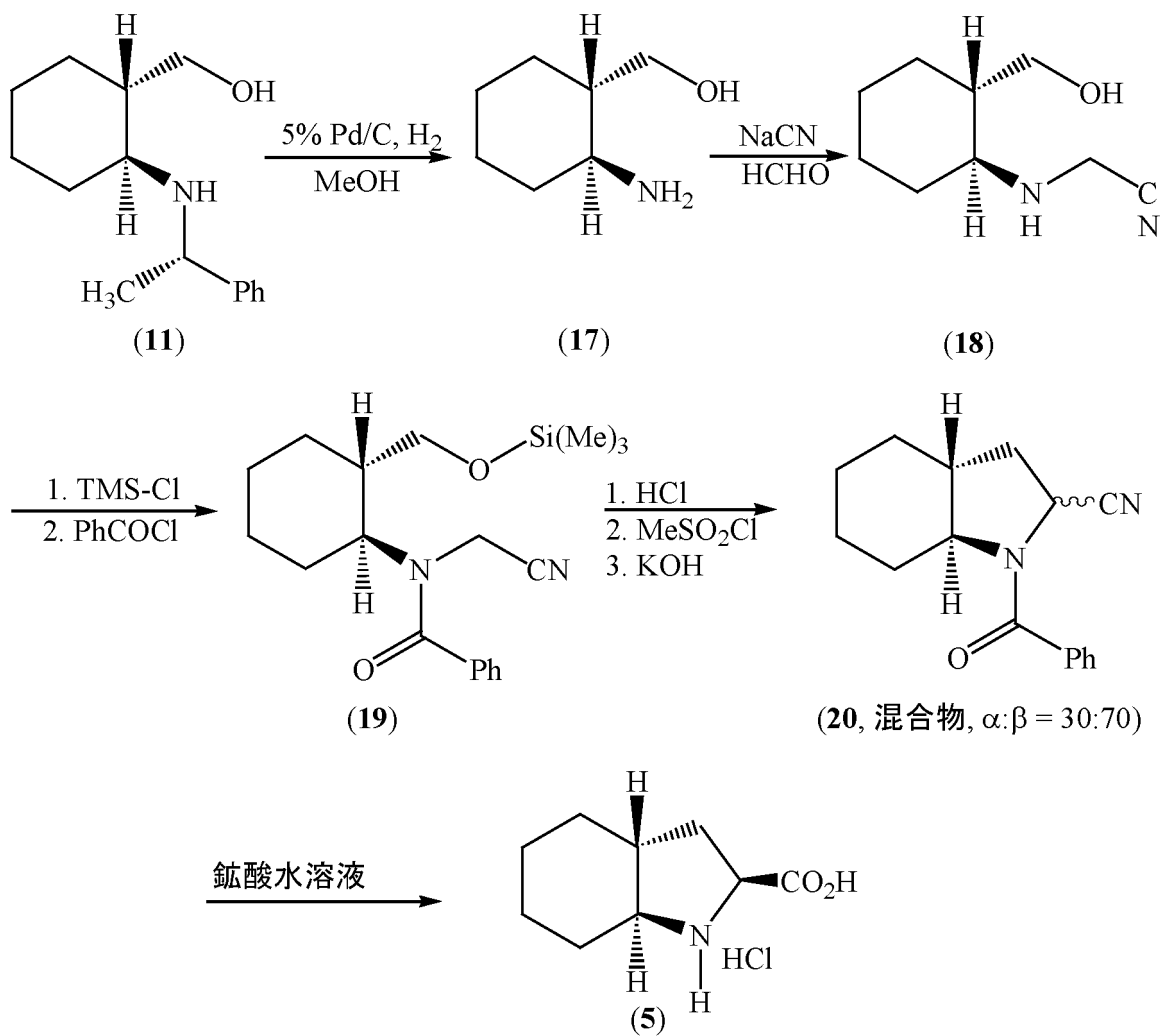


20

## 【請求項5】

(2S, 3aR, 7aS) - オクタヒドロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸塩酸塩 (5) の製造方法であって、下記工程を含む方法。

## 【化5】



30

40

50



## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

## 関連出願の相互参照

本出願は、2009年7月16日に出願された米国仮特許出願第61/226,030号を優先権主張の基礎とする。当該出願を本願明細書に引用して援用する。

## 【0002】

## 技術分野

本発明は、トランドラプリルの製造における重要な中間体である(2*S*, 3*aR*, 7*aS*) - オクタヒドロ - 1*H* - インドール - 2 - カルボン酸を塩酸塩として製造するための、  
立体特異性を有する改善された方法に関する。

10

## 【背景技術】

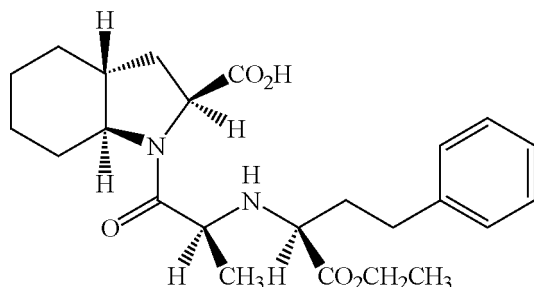
## 【0003】

トランドラプリル(trandolapril)(1)[CAS登録No. 87679-37-6]は、トランドラプリラート(trandolaprilat)(2)[CAS登録No. 87679-71-8]のエチルエステルプロドラッグであり、高血圧を制御したり処置したりするために一般的に処方される心血管治療薬である。上記薬剤はアンジオテンシン変換酵素[ACE]の阻害剤として作用し、その結果、血圧が低下するため、心不全の治療に有用である。トランドラプリル(1)は経口薬として単独で用いることができる。また、カルシウムチャネル遮断薬であるベラパミル(Verapamil)や利尿薬と併用することもできる。

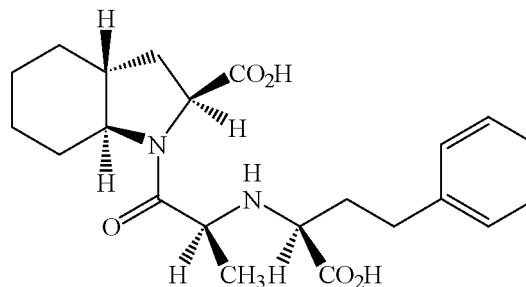
20

## 【0004】

## 【化1】



トランドラプリル(1)



トランドラプリラート(2)

30

## 【0005】

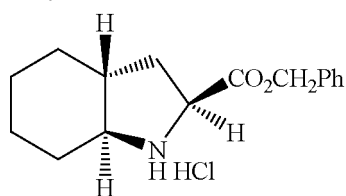
ACE阻害剤として使用するトランドラプリル(1)の薬学的有用性は、まず、特許文献1に開示された。トランドラプリル(1)の一般的な製造法は、アミド結合を促進する様々なカップリング試薬の存在下、(2*S*, 3*aR*, 7*aS*) - ベンジルオクタヒドロ - 1*H* - インドール - 2 - カルボキシレート塩酸塩(3)と(*S*) - 2 - ((*S*) - 1 - エトキシ - 1 - オキソ - 4 - フェニルブタン - 2 - イルアミノ)プロパン酸(4)を反応させた後、ベンジルエステルを水素化分解することに基づく。トランドラプリル(1)を調製する上記カップリング法は、特許文献1の他、特許文献2~8に開示されている。よって、(2*S*, 3*aR*, 7*aS*) - ベンジルオクタヒドロ - 1*H* - インドール - 2 - カルボキシレート塩酸塩(3)が、トランドラプリル(1)を製造する上記カップリング反応において重要な要素であり、典型的には(2*S*, 3*aR*, 7*aS*) - オクタヒドロ - 1*H* - インドール - 2 - カルボン酸(5)とベンジルアルコールから調製されることが実証されている。

40

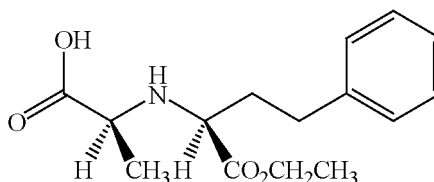
## 【0006】



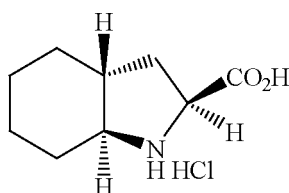
## 【化 2】



(3)



(4)



(5)

10

## 【0007】

トランドラプリル(1)を得るためには、trans縮環オクタヒドロインドール環系を含む(2S, 3aR, 7aS)-オクタヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸(5)の合成において、(2S)-カルボン酸位が正確な立体化学を有することが必要である。(5)の合成法として多くの方法が開示されているが、豚肝臓等の動物由来の原料、臭化シアンやシアン化ナトリウム等の有害な化学試薬、又はラセミ混合物分解用の光学活性試薬を使用するもの(収率が低くなる可能性がある)であるため、大規模製造に対応可能なものではない。

20

## 【0008】

例えば、非特許文献1に記載の合成法は、ハロゲン化trans縮環系のFavorskii型環縮小に基づくものであるが、異性体混合物を生じる。非特許文献2に記載の異なる方法では、trans縮環系を効率的に導入できるが、有害な試薬である硝酸第二水銀を使用しなければならない。さらに、特許文献9及び非特許文献3に記載の合成法では、豚肝臓エステラーゼ等の動物由来の試薬を使用しており、さらにキラル濃縮も必要とする。特許文献10及び11は、2-(2', 2'-メトキシエチル)シクロヘキシルアミンの酵素的分解に依拠したものであり、さらにクロマトグラフィーによる分離も必要とする。

30

## 【0009】

他に、特許文献12、13及び8等の特許及び特許出願には、N-ベンゾイル(2S, 3aR, 7aS)-オクタヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸の分解に1-フェニルエチルアミンを使用する方法が記載されている。

## 【0010】

一方、特許文献14、15及び4には、10-D-カンファースルホン酸を使用して分解することで(2S, 3aR, 7aS)-オクタヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸エステルを調製することが記載されている。また、特許文献16及び5には、(-)-ジベンゾイル-L-酒石酸エステルを用いて分解することで(2S, 3aR, 7aS)-オクタヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸エステルを調製することが記載されている。また、特許文献6では、N-アセトキシ-アシルオキシアラニンエステルを使用しており、そのエステルをエナミンに付加してから閉環している。

40

## 【0011】

上述した通り、これらの方法は非効率的で高価になる可能性があり、(2S, 3aR, 7aS)-オクタヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸(5)を高収率及び/又は高純度で製造できるものではない。従って、本発明によれば、コストを削減し、製造工程数を減らし、有害な環境廃棄物を減らし、(2S, 3aR, 7aS)-オクタヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸(5)、そして最終的にはトランドラプリルの製造効率を高めることとなる、(2S, 3aR, 7aS)-オクタヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸(5)の大規模製造に最も適した方法が求められている。

50



## 【先行技術文献】

## 【特許文献】

## 【0012】

【特許文献1】米国特許第4,933,361号明細書

【特許文献2】国際公開第2004/101515号

【特許文献3】国際公開第2005/051909号

【特許文献4】国際公開第2006/014916号

【特許文献5】国際公開第2006/085332号

【特許文献6】欧州特許出願公開第1724260号明細書

【特許文献7】国際公開第2007/003947号

10

【特許文献8】米国特許出願公開第2009/0069574号明細書

【特許文献9】米国特許第4,879,392号明細書(Brion et al.)

【特許文献10】国際公開第00/40555号

【特許文献11】米国特許第6,559,318号明細書

【特許文献12】米国特許第4,490,386号明細書

【特許文献13】欧州特許出願公開第0088341号明細書

【特許文献14】国際公開第86/01803号

【特許文献15】国際公開第2004/065368号

【特許文献16】国際公開第2005/054194号

20

## 【非特許文献】

## 【0013】

【非特許文献1】Henning et al., Tetrahedron Lett., 1983, 24, 5339

【非特許文献2】Henning et al., Tetrahedron Lett., 1983, 24, 5343

【非特許文献3】Tetrahedron Lett., 1992, 33, 4889

## 【発明の概要】

## 【課題を解決するための手段】

## 【0014】

本発明は、(2S, 3aR, 7aS) - オクタヒドロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸塩酸塩(5)を製造するための商業的に拡張可能な方法を提供する。(1S, 2S) - 2 - [(S) - 1 - フェニルエチルアミノ]シクロヘキシル)メタノール(11)のプロモ酢酸エチル(12)による選択的N - アルキル化を、重炭酸ナトリウムのアセトニトリル溶液を用いて行って、化合物(13)を得た。次に、化合物(13)のヒドロキシル官能基をメタンスルホン酸エステルに変換して、化合物(14)を得る。その後、化合物(14)を塩基、例えば、以下に限定されないが、ナトリウムtert - ブトキシドのテトラヒドロフラン溶液又はテトラヒドロフラン混合液等で処理することで、(2S) - カルボン酸エステル位において正確な立体化学を有するtrans縮環オクタヒドロインドール環系(15)を主異性体として製造する。(2S, 3aR, 7aS) - エチル1 - ((S) - 1 - フェニルエチル)オクタヒドロ - 1H - インドール - 2 - カルボキシレート(15)のN - - メチルベンジル基を、水素ガス、エタノール及び塩化水素の存在下、パラジウム炭素又は水酸化パラジウム炭素を用いて水素化分解により開裂して、化合物(16)の塩酸塩を得る。その後、塩酸を加えて化合物(16)の塩酸塩を酸加水分解して、(2S, 3aR, 7aS) - オクタヒドロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸(5)を塩酸塩として良好な全収率で得る(図5参照)。アセトニトリルから結晶化させて化合物(5)を単離する。

30

40

## 【0015】

別の実施形態では、エチル2 - オキシシクロヘキサカルボキシレート(6)を含む出発物質から(1S, 2S) - 2 - [(S) - 1 - フェニルエチルアミノ]シクロヘキシル)メタノール(11)を製造する。この実施形態では、トルエンの存在下、エチル2 - オキ

50



ソシクロヘキサンカルボキシレート(6)を(S)-( )-1-フェニルエチルアミン(7)と反応させて、(S)-エチル2-(1-フェニルエチルアミノ)シクロヘキサ-1-エンカルボキシレート(8)を製造する。さらに、図4に図示されるように、イソ酪酸の存在下、上記アミン(8)を水素化ホウ素ナトリウムで還元すると、(1R, 2S)-エチル2-((S)-1-フェニルエチルアミノ)シクロヘキサンカルボキシレート(9)が生成する。また、上記アミン(8)をcis-シクロヘキサン誘導体(9)に変換し、さらにプロピオン酸中の臭化水素及び酢酸エチルで処理すると、cis-シクロヘキサン誘導体(9)の臭化水素酸塩が生成する。cis-シクロヘキサン誘導体(9)を製造した後、ナトリウムtert-ブトキシドを用いてエチルエステル官能基に隣接するキラル中心のエピマー化を行って、trans-シクロヘキサン誘導体(10)を主ジアステレオマーとして得る。trans-シクロヘキサン誘導体(10)に変換した後、塩化リチウムの存在下、水素化ホウ素カリウムを用いて化合物(10)のエステル官能基を還元して、(1S, 2S)-2-[(S)-1-フェニルエチルアミノ]シクロヘキシル)メタノール(11)を得る。通常、化合物(10)から化合物(11)への変換では、テトラヒドロフランを共溶媒として加えてもよく、還流して所望の化合物(11)を良好な全収率で得ることができる。

10

#### 【0016】

他の実施形態では、本発明は、(2S, 3aR, 7aS)-オクタヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸塩酸塩(5)を製造するための商業的に拡張可能な方法を提供する。(1S, 2S)-2-[(S)-1-フェニルエチルアミノ]シクロヘキシル)メタノール(11)のプロモ酢酸エチル(12)による選択的N-アルキル化を、炭酸ナトリウムのアセトニトリル溶液を用いて行って、化合物(13)を得る。次に、化合物(13)のヒドロキシル官能基をメタンスルホン酸エステルに変換して、化合物(14)を得る。その後、化合物(14)を塩基、例えば、以下に限定されないが、ナトリウムtert-ブトキシドのテトラヒドロフラン溶液又はテトラヒドロフラン混合液等で処理すると、(2S)-カルボン酸エステル位において正確な立体化学を有するtrans縮環オクタヒドロインドール環系(15)が主異性体として生成する。(2S, 3aR, 7aS)-エチル1-((S)-1-フェニルエチル)オクタヒドロ-1H-インドール-2-カルボキシレート(15)のN-メチルベンジル基を、水素及びエタノールの存在下、パラジウム炭素又は水酸化パラジウム炭素を用いて水素化分解により開裂して、遊離塩基型の化合物(16)を得る。その後、塩酸を加えて遊離塩基型の化合物(16)を酸加水分解して、(2S, 3aR, 7aS)-オクタヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸(5)を塩酸塩として良好な全収率で得る(図2参照)。アセトニトリルから結晶化させて化合物(5)を単離する。

20

30

#### 【0017】

さらに別の実施形態では、エチル2-オキシシクロヘキサンカルボキシレート(6)を含む出発物質から(1S, 2S)-2-[(S)-1-フェニルエチルアミノ]シクロヘキシル)メタノール(11)を製造する。この実施形態では、触媒であるトリフルオロメタンスルホン酸イッテルビウム及びヘプタンの存在下、エチル2-オキシシクロヘキサンカルボキシレート(6)を(S)-( )-1-フェニルエチルアミン(7)と反応させて、(S)-エチル2-(1-フェニルエチルアミノ)シクロヘキサ-1-エンカルボキシレート(8)を製造する。次の工程では、図1に図示されるように、アセトニトリルの存在下、上記アミン(8)をナトリウムアセトキシボロヒドリドで還元して、(1R, 2S)-エチル2-((S)-1-フェニルエチルアミノ)シクロヘキサンカルボキシレート(9)を製造する。cis-シクロヘキサン誘導体(9)を製造した後、ナトリウムtert-ブトキシドを用いてエチルエステル官能基に隣接するキラル中心のエピマー化を行って、trans-シクロヘキサン誘導体(10)を主ジアステレオマーとして得る。水素化ホウ素リチウムを用いて化合物(10)のエステル官能基を還元すると、(1S, 2S)-2-[(S)-1-フェニルエチルアミノ]シクロヘキシル)メタノール(11)が良好な全収率で得られ、その後、それをクロマトグラフィーにより精製する。

40

50



## 【 0 0 1 8 】

さらに別の実施形態では、出発物質として結晶質の((1S, 2S) - 2 - ((S) - 1 - フェニルエチルアミノ)シクロヘキシル)メタノール(11)を用いて(2S, 3aR, 7aS) - ベンジルオクタヒドロ - 1H - インドール - 2 - カルボキシレート塩酸塩(3)を製造する。このプロセスの最初の工程では、メタノールの存在下、パラジウム炭素を含む触媒を用いて反応を行って、((1S, 2S) - 2 - アミノシクロヘキシル)メタノール(17)を製造する。化合物(17)をホルムアルデヒドの存在下、シアン化ナトリウムで処理して、化合物(18)を製造する。その後、化合物(18)をまず塩化トリメチルシリルと反応させ、次にその反応生成物をベンジルメトキシクロリドで処理して、化合物(19)を製造する。さらに、図3に図示されるように、化合物(19)に対して3つの反応を連続して行って、化合物(20)を製造する。具体的には、化合物(19)をまず塩酸で処理する。次に、反応混合物に塩化メタンスルホニルを添加する。その後、反応系に水酸化カリウムを添加して、化合物(20)を製造する。化合物(20)を製造した後、鉍酸水溶液で処理して、化合物(5)の塩酸塩を製造する。

10

## 【 0 0 1 9 】

添付の図面を関連づけながら下記詳細な説明を参照することにより本発明の理解が深まることから、本発明の他の利点は容易に認識されるであろう。

## 【 図面の簡単な説明 】

## 【 0 0 2 0 】

【図1】触媒としてトリフルオロメタンスルホン酸イッテルビウムを使用することを含む、((1S, 2S) - 2 - [(S) - 1 - フェニルエチルアミノ]シクロヘキシル)メタノール(11)の調製法を示す。

20

【図2】中間化合物(16)がその化合物の遊離塩基型を含む、(2S, 3aR, 7aS) - オクタヒドロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸(5)の第一調製法を示す。

【図3】出発物資として((1S, 2S) - 2 - [(S) - 1 - フェニルエチルアミノ]シクロヘキシル)メタノール(11)を使用した(2S, 3aR, 7aS) - オクタヒドロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸(5)の調製法を示す。

【図4】触媒を加えずに溶媒としてトルエンを使用することを含む、((1S, 2S) - 2 - [(S) - 1 - フェニルエチルアミノ]シクロヘキシル)メタノール(11)の調製法を示す。

30

【図5】中間化合物(16)がその化合物の塩酸塩型を含む、(2S, 3aR, 7aS) - オクタヒドロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸(5)の調製法を示す。

【図6】本発明の各種実施形態、及びそれらと先行技術に開示された(2S, 3aR, 7aS) - ベンジルオクタヒドロ - 1H - インドール - 2 - カルボキシレート塩酸塩(3)の製造法との比較を示す図を表す。具体的に図6では、全実施形態において化合物(3)の製造に要する全工程数が減少したこと、及び工程数減少により効率が向上したことを表すことによって本発明の方法と従来法との違いを概説している。

## 【 発明を実施するための形態 】

## 【 0 0 2 1 】

本発明は、(2S, 3aR, 7aS) - オクタヒドロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸塩酸塩(5)の製造法を提供し、キラル補助基に誘導されるジアステレオマー選択性分子内閉環法に基づいている。複数のアプローチが化合物(5)の製造に使用でき、それら全てが本発明に包含される。具体的には、上記化合物を製造するのに、あるアプローチでは触媒を使用してもよく、別の実施形態は酸溶媒に依拠したものであってもよい。本発明の一実施形態では、補助基として用いるのは、触媒存在下で使用される(S) - (-) - 1 - フェニルエチルアミン(7)である。これにより、図1で説明されるように、下記文献の改変法に基づき、オクタヒドロインドール二環系におけるtrans縮環絶対キラリティーの設定が可能となるが[Cimarelli et al., Tetrahedron Asymmetry 1994, 5, 1455、及びJ. Am. Chem. Soc., 1996, 118, 5502を参照]、より重要なことには、図2で説明されるように、

40

50



(2S) - カルボン酸位において正確な立体化学の導入が可能となる。本発明の別の実施形態では、補助基として用いるのは、図4で説明されるように、下記文献の改変法に基づき、触媒を加えない状態で、溶媒存在下で使用される(S) - (-) - 1 - フェニルエチルアミン(7)である[Xu D et al., Tetrahedron Asymmetry, Vol. 8, No. 9, pp/1445 - 51, 1997を参照]。

#### 【0022】

##### 1. 触媒法

一実施形態において、本発明の方法では、文献[Tetrahedron Asymmetry 1994, 5, 1455及びJ. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 5502]に示される合成法の改変法によって、図1で説明されるように、エチル2 - オキソシクロヘキサンカルボキシレート(6)を使用して(1S, 2S) - 2 - [(S) - 1 - フェニルエチルアミノ]シクロヘキシル)メタノール(11)を調製することができる。このように、非プロトン性溶媒中、例えば、以下に限定されないが、ヘプタンやトルエン中などで、ルイス酸触媒の存在下、(S) - (-) - 1 - フェニルエチルアミン(7)でエチル2 - オキソシクロヘキサンカルボキシレート(6)を処理して、(S) - エチル2 - (1 - フェニルエチルアミノ)シクロヘキサ - 1 - エンカルボキシレート(8)を製造できる。Hayashi et al., J. Am. Chem. Soc., 1996, 118, 5502 - 03に記載されるように、触媒はトリフルオロメタンスルホン酸イッテルビウム[Yb(CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, Yb(OTf)<sub>3</sub>ともいう]であってもよい。図1に図示されるように、共溶媒の存在下、選択的還元剤、例えば、以下に限定されないが、ナトリウムアセトキシボロヒドリドやN - Selectride等により上記アミン(8)を還元して、(1R, 2S) - エチル2 - ((S) - 1 - フェニルエチルアミノ)シクロヘキサンカルボキシレート(9)を製造できる。cis - シクロヘキサン誘導体(9)を製造した後、塩基、例えば、以下に限定されないが、ナトリウムt - ブトキシドやリチウムヘキサメチルジシラジド等を用いてエチルエステル官能基に隣接するキラル中心のエピマー化を行って、trans - シクロヘキサン誘導体(10)を主ジアステレオマーとして得る。試薬、例えば、以下に限定されないが、水素化ホウ素リチウムや水素化ホウ素カリウム等を用いて化合物(10)のエステル官能基を還元すると、(1S, 2S) - 2 - [(S) - 1 - フェニルエチルアミノ]シクロヘキシル)メタノール(11)が良好な全収率で得られる。それをクロマトグラフィーにより精製し、結晶質固体として単離することもできる。安価で入手しやすい出発物質である点で、(1S, 2S) - 2 - [(S) - 1 - フェニルエチルアミノ]シクロヘキシル)メタノール(11)を製造するための本願明細書に記載の方法は望ましい代替法であると言える。

#### 【0023】

##### 2. 溶媒法

別の実施形態において、本発明では、非プロトン性溶媒を用いてアミンを製造する合成法[Xu D et al., Tetrahedron Asymmetry, Vol. 8, No. 9, pp/1445 - 51, 1997を参照]の改変法によって、図4で説明されるように、エチル2 - オキソシクロヘキサンカルボキシレート(6)を使用して(1S, 2S) - 2 - [(S) - 1 - フェニルエチルアミノ]シクロヘキシル)メタノール(11)を調製することができる。本実施形態では、非プロトン性溶媒、例えば、以下に限定されないが、トルエンやアセトニトリル等の存在下、エチル2 - オキソシクロヘキサンカルボキシレート(6)を(S) - (-) - 1 - フェニルエチルアミン(7)と反応させて、(S) - エチル2 - (1 - フェニルエチルアミノ)シクロヘキサ - 1 - エンカルボキシレート(8)を製造してもよい。化合物(6)と化合物(7)の比は、通常、約10 : 1 ~ 約1 : 10の範囲である。一実施形態では、化合物(6)と化合物(7)の比は、約5 : 1 ~ 約1 : 5の範囲である。別の実施形態では、化合物(6)と化合物(7)の比は、約2 : 1 ~ 約1 : 2の範囲である。さらに別の実施形態では、化合物(6)と化合物(7)の比は、約1 : 1.05を含む。

#### 【0024】



本実施形態に包含される改変法では、上述したような、トリフルオロメタンスルホン酸イッテルビウム[ $Yb(CF_3SO_3)_3$ ,  $Yb(OTf)_3$ ともいう]等のルイス酸触媒を加える方法では見られない特有の利点が提供される。本実施形態ではルイス酸触媒 $Yb(OTf)_3$ を加える必要がない。イッテルビウム化合物は毒性を有することが知られているため、本実施形態ではこの触媒を使用しないことで、本方法の安全性に関するデータが改善する他、他の方法に対してより費用効果の高い代替法となる。

#### 【0025】

さらに、図4で図示されるように、酸及び共溶媒の存在下、選択的還元剤、例えば、以下に限定されないが、水素化ホウ素ナトリウムやN-Selectride等により上記アミン(8)を還元して、(1R, 2S)-エチル2-((S)-1-フェニルエチルアミノ)シクロヘキサンカルボキシレート(9)を製造できる。上記酸として、例えば、以下に限定されないが、酢酸、イソ酪酸、ピバル酸、安息香酸、トリフルオロ酢酸、及びフェニル酢酸等が挙げられる。上記酸は、通常、約-20 ~ 約40 の範囲の温度で反応系に添加され、別の実施形態では、反応温度は約0 ~ 約20 の範囲である。また、上記共溶媒として、例えば、以下に限定されないが、トルエン及びアセトニトリル等が挙げられる。上記共溶媒は、通常、約-10 ~ 約10 の範囲の温度に維持され、別の実施形態では、反応温度は約-2 ~ 約2 の範囲である。さらに、反応系へ共溶媒を添加する際は、塩基、例えば、以下に限定されないが、水酸化ナトリウム等を一緒に添加することにより、反応系のpHを約8 ~ 約10の範囲のpHまで高めてもよい。別の実施形態では、上記塩基はpHが約9になるよう添加される。

#### 【0026】

当業者であれば、本願明細書に記載の酸及び共溶媒のいずれかを加えることで、cis-シクロヘキサン誘導体(9)を許容される収率で製造できることを理解するであろう。しかしながら、共溶媒としてトルエンをイソ酪酸と併用すると、ピバル酸と比較した場合、同様な収率が得られるとともに、cis/trans比が向上し、また、ピバル酸と比較してイソ酪酸を使用した方が取り扱いが容易であった。従って、図4に図示された実施形態では、エチル2-オキシシクロヘキサンカルボキシレート(6)の上記アミン(8)への変換に使用されるトルエンが、上記アミン(8)をcis-シクロヘキサン誘導体(9)に変換するためにイソ酪酸と共に必要とされる共溶媒となるため、さらに利点が提供される。化合物(6)から化合物(8)への変換と化合物(8)から化合物(9)への変換に同じ溶媒を使用できることによって、効率が高まり、必要な溶媒数が減り、より費用効果の高い代替法となる。

#### 【0027】

反応系をさらにプロピオン酸中の臭化水素及び酢酸エチルで処理して、cis-シクロヘキサン誘導体(9)の臭化水素酸塩を製造する場合、優れた収率及び光学純度で上記アミン(8)をcis-シクロヘキサン誘導体(9)に変換できる。さらに、cis-シクロヘキサン誘導体は臭化水素ガスの存在下で処理することも考えられる。化合物(9)を製造した結果、ジアステレオマー過剰率/エナンチオマー過剰率(de/ee)は約85%以上となる。一実施形態では、cis-シクロヘキサン誘導体のジアステレオマー過剰率/エナンチオマー過剰率は約95%以上を含む。また、cis-シクロヘキサン誘導体(9)をアセトニトリルでさらに処理すると、ジアステレオマー過剰率/エナンチオマー過剰率が約99%以上に高まり得ることも見いだされた。さらに、アセトニトリルで処理した場合、cis-シクロヘキサン誘導体(9)の全収率は約75% ~ 約85%の範囲となる。アセトニトリルでの処理は、通常、約-10 ~ 約0 の範囲の温度で行われる。他の実施形態では、温度は約-2 ~ 約2 の範囲である。このように、本発明は、上記アミン(8)のcis-シクロヘキサン誘導体(9)への変換に関しては、Xue et al.の開示を改変したものである。

#### 【0028】

本実施形態での開示に従って上記アミン(8)をcis-シクロヘキサン誘導体(9)に変換すれば、過去には見られなかった利点をもたらされる。先に述べた実施形態では、上



記アミン(8)を(1R, 2S) - エチル 2 - ((S) - 1 - フェニルエチルアミノ)シクロヘキサンカルボキシレート(9)に変換するのに、酢酸及びアセトニトリルの存在下、ナトリウムアセトキシボロヒドリドを用いることを開示した。先に述べた実施形態は、Cimarelli et al. [Tetrahedron Asymmetry, Vol. 5, No. 8, pp. 1455 - 1458, 1994]により開示された方法の改変及び改良法である。図1に示されるように、先に述べた実施形態の方法を使用してcis - シクロヘキサン誘導体(9)を製造することもできるが、上述したように、所望のジアステレオマーを単離するのにクロマトグラフィーによる精製を必要とし得るという点で、先に述べた実施形態は限定される。クロマトグラフィーによる精製法は、特に生産規模の事業に適用した場合には非効率的である。従って、図4に図示されるように、上記アミン(8)のcis - シクロヘキサン誘導体(9)への変換法に対して改変や改良を施すことによって、クロマトグラフィーによる精製を必要としないという、効率性に関する実質的な利点が提供される。

10

#### 【0029】

化合物(8)を化合物(9)に変換するための代替法としては、水素化工程の利用が挙げられる。本発明の発明者らは、化合物(8)をcis - シクロヘキサン誘導体(9)へ変換するのに、Santella et al. の国際公開第2009/015166号(その全内容を本明細書に引用して援用する)に記載の方法の改変法を用いることができることも見いだした。具体的には、酸の存在下、イソ酪酸等の酸を使用する代わりに、化合物(8)に対して触媒的水素化を行って化合物を製造してもよい。触媒的水素化では、通常、触媒、例えば、以下に限定されないが、炭素担持ナノ粒子(Pt/C)等を加え、水素化剤、例えば、以下に限定されないが、酢酸等を使用してもよい。また、化合物(8)の化合物(9)への変換では、エタノール等の追加化合物を使用して、化合物(8)の水素化をさらに促進してもよい。水素化反応によって、主生成物のアミノエステルジアステレオマーが得られ、副生成物のアミノエステルジアステレオマーは少量しか生じない。本願明細書に記載の水素化反応においては、立体選択性により優れ、かつ費用効果がより高いという利点が提供され得る。

20

#### 【0030】

cis - シクロヘキサン誘導体(9)を製造した後、塩基、例えば、以下に限定されないが、ナトリウムtert - ブトキシドやリチウムヘキサメチルジシラジド等を用いてエチルエステル官能基に隣接するキラル中心のエピマー化を行って、trans - シクロヘキサン誘導体(10)を主ジアステレオマーとして得る。エピマー化反応は、典型的には、1以上の追加化合物、例えば、以下に限定されないが、テトラヒドロフランやtert - ブタノール等の存在下で行われる。通常、化合物(9)から化合物(10)への変換は、約 - 5 ~ 約 35 の範囲の温度で行われる。一実施形態では、温度は約 6 ~ 約 25 の範囲である。cis - シクロヘキサン誘導体(9)のtrans - シクロヘキサン誘導体(10)への変換では、通常、trans 異性体の収率が約 75 % ~ 約 85 % となり、残りの約 15 % ~ 約 25 % は cis 異性体で構成される。cis - シクロヘキサン誘導体(9)の臭化水素酸塩は、炭酸ナトリウム及びヘプタンと反応させることによってその化合物の遊離塩基型に変換した後に化合物(10)に変換することもできることに留意されたい。

30

40

#### 【0031】

本実施形態は、再捕捉及び再利用の工程を追加することによって、Hayashi et al., J. Am. Chem. Soc., 1996, 118, 5502 - 03の開示等の先行技術の教示を改変や改善したものである。上記工程は、図4に図示されるように、cis - シクロヘキサン誘導体(9)のtrans - シクロヘキサン誘導体(10)に変換されていない部分を再捕捉し、反応系に再挿入することで、trans 異性体の収率をさらに高めることができるというものである。未反応のcis - シクロヘキサン誘導体(9)の再利用の際には、通常、塩化水素のエタノール溶液を使用して、trans - シクロヘキサン誘導体(10)及びcis - シクロヘキサン誘導体(9)をtrans - シク

50



ロヘキサン誘導体(10)の塩酸塩に変えるが、この場合、収率は約60%~約70%であり、立体選択性はtrans異性体が約99%以上である。再捕捉及び再利用工程を採用すると、trans-シクロヘキサン誘導体(10)の収率が約99%以上に高まり得る。Hayashi引例は、trans-シクロヘキサン誘導体(10)に部分的に変換した後に残存するcis-シクロヘキサン誘導体(9)を再利用し、反応系に再導入できることを記載していない。従って、本方法で得られる収率は、Hayashiの方法で得られる収率よりも著しく高く、本実施形態は先行技術よりも向上している。

#### 【0032】

trans-シクロヘキサン誘導体(10)に変換した後、試薬、例えば、以下に限定されないが、塩化リチウムの存在下の水素化ホウ素カリウム等を用いて化合物(10)のエステル官能基を還元して、(1S, 2S)-2-[(S)-1-フェニルエチルアミノ]シクロヘキシル)メタノール(11)を得る。通常、化合物(10)から化合物(11)への変換では、テトラヒドロフランを共溶媒として加えてもよく、還流して所望の化合物(11)を良好な全収率で得ることができる。化合物(10)は、炭酸ナトリウムと反応させることによって塩酸塩から遊離塩基に変換した後に化合物(11)に変換することもできることに留意されたい。

10

#### 【0033】

trans-シクロヘキサン誘導体(10)から(1S, 2S)-2-[(S)-1-フェニルエチルアミノ]シクロヘキシル)メタノール(11)への変換は、Schinnert et al., Eur. J. Org. Chem., 2003, 721-726に開示されたような先行技術の方法を改変や改善したものである。本実施形態では、水素化ホウ素リチウムの代わりに、塩化リチウムの存在下で水素化ホウ素カリウムを使用する。本発明者らは、驚くべきことに、化合物(11)の全収率が従来法と同様であったにも関わらず、水素化ホウ素カリウムを使用することによって実質的にコストを節減でき、結果として本方法の費用効果が高まることを見いだした。

20

#### 【0034】

3. (2S, 3aR, 7aS)-オクタヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸(5)の製造法

##### a. 触媒法に基づいて

上述した工程で製造した(1S, 2S)-2-[(S)-1-フェニルエチルアミノ]シクロヘキシル)メタノール(11)化合物は、触媒法の下、さらに、図2に図示されるプロセスに導入することができる。塩基、例えば、以下に限定されないが、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム又は炭酸カリウムのアセトニトリル溶液又はテトラヒドロフラン溶液等を用いて(1S, 2S)-2-[(S)-1-フェニルエチルアミノ]シクロヘキシル)メタノール(11)のプロモ酢酸エチル(12)による選択的N-アルキル化を行って、化合物(13)を得た。化合物(13)のヒドロキシル官能基を脱離基、例えば、以下に限定されないが、メタンスルホン酸エステル、トリフルオロメタンスルホン酸エステル、塩化物、臭化物又はヨウ化物等に変換して、化合物(14)を得た。脱離基の変換反応をトリエチルアミン及びジクロロメタンの存在下で行ってもよい。

30

#### 【0035】

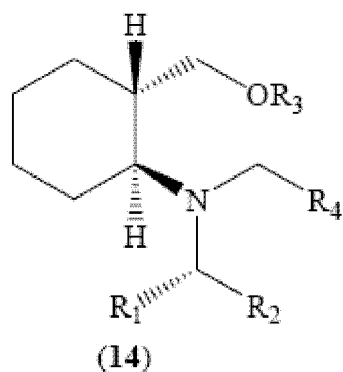
図2に図示されるように化合物(14)は、化合物(13)のヒドロキシル官能基をメタンスルホン酸エステルに変換した場合に得られる化合物を含むことに留意されたい。しかしながら、化合物(14)は、本発明の範囲を逸脱しなければ、別の実施形態で存在することもできる。具体的には、化合物(14)は以下の構造で存在することもできる。

40

#### 【0036】



## 【化 3】



10

## 【0037】

式中、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>はそれぞれ、各々がアリール、ヘテロアリール又はシクロアルキルで置換されているアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アルキルスルフィニル、及びアリールスルフィニルからなる群から選択され、R<sub>3</sub>は、メシレート、トリフレート、トシレート、メタンスルホン酸エステル、トリフルオロメタンスルホン酸エステル、塩化物、臭化物、又はヨウ化物からなる群から選択される好適な脱離基であり、R<sub>4</sub>は、エステル、ニトリル、アルケニル、アルキニル、スルホニル、アリール、及びヘテロアリールからなる群から選択される。

20

## 【0038】

溶媒中、例えば、以下に限定されないが、テトラヒドロフラン中やテトラヒドロフランとヘプタンの混合液中などで、塩基、例えば、以下に限定されないが、ナトリウム *tert*-ブトキシド、水素化ナトリウム、又はリチウムジイソプロピルアミド等で化合物(14)を処理すると、(2*S*)-カルボン酸エステル位において正確な立体化学を有する *trans* 縮環オクタヒドロインドール環系(15)が主異性体として生成した。通常、許容される収率で反応を進めるために、化合物(15)をさらに加工する前にカラムクロマトグラフィーによって精製することができる。水素ガス及びエタノールの存在下、金属触媒、例えば、以下に限定されないが、パラジウム炭素や水酸化パラジウム炭素等を用いて水素化分解により(2*S*, 3*aR*, 7*aS*)-エチル1-((*S*)-1-フェニルエチル)オクタヒドロ-1*H*-インドール-2-カルボキシレート(15)のN-メチルベンジル基を開裂して、化合物(16)を得る。その後、化合物(16)を酸加水分解して、(2*S*, 3*aR*, 7*aS*)-オクタヒドロ-1*H*-インドール-2-カルボン酸(5)を塩酸塩として良好な全収率で得た。

30

## 【0039】

## b. 溶媒法に基づいて

本実施形態は、図5に図示されるように、溶媒法の下、上記工程で製造した(1*S*, 2*S*)-2-[(*S*)-1-フェニルエチルアミノ]シクロヘキシル)メタノール(11)を出発物質とした、(2*S*, 3*aR*, 7*aS*)-オクタヒドロ-1*H*-インドール-2-カルボン酸(5)の新規製造法も包含する。塩基、例えば、以下に限定されないが、重炭酸ナトリウム、炭酸ナトリウム又は炭酸カリウムのアセトニトリル溶液等を用いて(1*S*, 2*S*)-2-[(*S*)-1-フェニルエチルアミノ]シクロヘキシル)メタノール(11)のプロモ酢酸エチル(12)による選択的N-アルキル化を行って、化合物(13)を得た。本発明の範囲を逸脱しなければ、プロモ酢酸エチル(12)の代わりにクロロ酢酸エチルを加えることもできることに留意されたい。化合物(13)のヒドロキシル官能基を脱離基、例えば、以下に限定されないが、メタンスルホン酸エステル、トリフルオロメタンスルホン酸エステル、塩化物、臭化物、又はヨウ化物等に変換して、化合物(14)を得た。脱離基の変換反応をトリエチルアミン及びジクロロメタンの存在下で行ってもよい。化合物(13)から化合物(14)への変換では、通常、温度は約-10～約20の範囲である。別の実施形態では、化合物(13)から化合物(14)への変換は、約

40

50



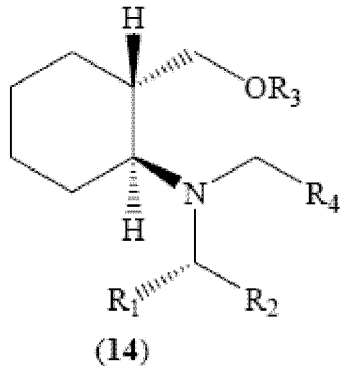
0 ~ 約 10 の範囲の温度で行われる。さらに、反応は、十分な時間、通常は 1 時間以上進められる。

【0040】

図 4 に図示されるように化合物 (14) は、化合物 (13) のヒドロキシル官能基をメタンスルホン酸エステルに変換した場合に得られる化合物を含むことに留意されたい。しかしながら、化合物 (14) は、本発明の範囲を逸脱しなければ、別の実施形態で存在することもできる。具体的には、化合物 (14) は以下の構造で存在することもできる。

【0041】

【化 4】



10

20

【0042】

式中、R1 及び R2 はそれぞれ、各々がアリール、ヘテロアリール又はシクロアルキルで置換されているアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アルキルスルフィニル、及びアリールスルフィニルからなる群から選択され、R3 は、メシレート、トリフレート、トシレート、メタンスルホン酸エステル、トリフルオロメタンスルホン酸エステル、塩化物、臭化物、又はヨウ化物からなる群から選択される好適な脱離基であり、R4 は、エステル、ニトリル、アルケニル、アルキニル、スルホニル、アリール、及びヘテロアリールからなる群から選択される。

【0043】

溶媒中、例えば、以下に限定されないが、テトラヒドロフラン中やテトラヒドロフランとヘプタンの混合液中などで、塩基、例えば、以下に限定されないが、ナトリウム *tert*-ブトキシド、水素化ナトリウム又はリチウムジイソプロピルアミド等で化合物 (14) を処理すると、(2*S*)-カルボン酸エステル位において正確な立体化学を有する *trans* 縮環オクタヒドロインドール環系 (15) が主異性体として生成した。化合物 (15) の (2*S*)-異性体の収率は、通常、約 90% ~ 約 99% の範囲であり、(2*R*)-異性体の収率は、通常、約 1% ~ 約 10% の範囲である。別の実施形態では、化合物 (15) の (2*S*)-異性体と (2*R*)-異性体の比は約 95 : 5 である。また、化合物 (14) の変換は、通常、約 20 ~ 約 65 の範囲の温度で行われ、反応は、十分な時間、通常は 1 時間以上進められる。

30

【0044】

先行技術の方法及び本願明細書中で先に述べた実施形態と比較すると、本実施形態の化合物 (15) の製造では、クロマトグラフィーによる精製を必要としないので、それらの上述した方法と比較して著しい利点が提供される。水素ガス、エタノール、及び塩化水素の存在下、金属触媒、例えば、以下に限定されないが、パラジウム炭素又は水酸化パラジウム炭素等を用いて水素化分解により (2*S*, 3*aR*, 7*aS*)-エチル 1-((*S*)-1-フェニルエチル)オクタヒドロ-1*H*-インドール-2-カルボキシレート (15) の N-メチルベンジル基を開裂して、化合物 (16) の塩酸塩を得る。化合物 (10) を出発物質として使用し 5 工程を経た時点で、化合物 (16) の全収率は約 35% ~ 約 45% の範囲である。化合物 (6) を出発物質として加え、本願明細書に記載の溶媒法を採用すると、8 工程を経た時点で、化合物 (6) の収率は約 15% ~ 約 25% の範囲である

40

50



。

## 【 0 0 4 5 】

その後、酸、例えば、以下に限定されないが、6 N 塩酸等を加えて化合物 ( 1 6 ) の塩酸塩を酸加水分解して、( 2 S , 3 a R , 7 a S ) - オクタヒドロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 ( 5 ) を塩酸塩として良好な全収率で得る ( 図 5 参照 ) 。化合物 ( 5 ) は、溶媒、例えば、以下に限定されないが、アセトニトリル等から結晶化させて単離することに留意されたい。また、化合物 ( 1 6 ) の量と比較して、化合物 ( 5 ) の塩酸塩の収率は約 8 0 % ~ 約 9 0 % の範囲である。

## 【 0 0 4 6 】

次に、結晶化した化合物 ( 5 ) をエステル化することで、トランドラブリラート及びトランドラブリルの製造において重要な中間体である ( 2 S , 3 a R , 7 a S ) - ベンジルオクタヒドロ - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート塩酸塩 ( 3 ) を製造できる。この最終工程は、米国特許第 4 , 8 7 9 , 3 9 2 号明細書に記載されるように、当該技術分野において公知であり、通常、エステル化剤、例えば、以下に限定されないが、塩化チオニル、ベンジルアルコール及びジクロロメタン等による処理が行われる。化合物 ( 5 ) の化合物 ( 3 ) への変換が開示されているものの、本願明細書中に詳述された化合物 ( 5 ) の製造法は新規であり、先行技術よりも著しく改善されたものである。

10

## 【 0 0 4 7 】

別の方法として、( 2 S , 3 a R , 7 a S ) - エチル 1 - ( ( S ) - 1 - フェニルエチル ) オクタヒドロ - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート ( 1 6 ) の塩酸塩を、化合物 ( 5 ) に変換せずに、直接 ( 2 S , 3 a R , 7 a S ) - ベンジルオクタヒドロ - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート塩酸塩 ( 3 ) に変換することもできる。この方法では、加熱下、化合物 ( 1 6 ) をベンジルアルコールと反応させ、エタノールを除去する。

20

## 【 0 0 4 8 】

エチル 2 - オキシシクロヘキサンカルボキシレート ( 6 ) から ( 2 S , 3 a R , 7 a S ) - オクタヒドロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 ( 5 ) を製造する上述した 2 つの実施形態に記載の重複したプロセスにおいては、先行技術の方法と比較して複数の利点が提供される。まず、上記実施形態は、9 工程からなる化合物 ( 5 ) の製造法であり、上述したトランドラブリル等の臨床的に重要な化合物の製造に有用である。工程数の減少により、製造効率に関して著しい利点が提供される他、製造の費用効果も向上する。また、上記方法は従来法と比較して溶媒が少なく済むため、コストに関する利点がさらに提供される。

30

## 【 0 0 4 9 】

#### 4 . ホフマン反応を用いた ( 2 S , 3 a R , 7 a S ) - オクタヒドロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 ( 5 ) の別の製造法

また、図 3 に示されるように、トランドラブリラート及びトランドラブリルの製造において重要な中間体である ( 2 S , 3 a R , 7 a S ) - ベンジルオクタヒドロ - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート塩酸塩 ( 3 ) は、出発物質として結晶質の ( ( 1 S , 2 S ) - 2 - ( ( S ) - 1 - フェニルエチルアミノ ) シクロヘキシル ) メタノール ( 1 1 ) を用いて製造することもできる。このプロセスの第一工程では、メタノール等のアルコールの存在下、触媒、例えば、以下に限定されないが、パラジウム炭素や水酸化パラジウム炭素等を用いて反応を行って、( ( 1 S , 2 S ) - 2 - アミノシクロヘキシル ) メタノール ( 1 7 ) を製造する。化合物 ( 1 7 ) を塩酸塩に変換し、結果として ( 2 S , 3 a R , 7 a S ) - ベンジルオクタヒドロ - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート塩酸塩 ( 3 ) に変換する残りの工程は、米国特許第 4 , 8 7 9 , 3 9 2 号明細書の開示 ( その全内容を本明細書に引用して援用する ) に基づいている。通常、残りの工程は以下のように説明される。図 3 に図示されるように、化合物 ( 1 7 ) をホルムアルデヒドの存在下、シアン化ナトリウムで処理して、化合物 ( 1 8 ) を製造する。その後、化合物 ( 1 8 ) をまず塩化トリメチルシリルと反応させ、次にその反応生成物をベンジルメトキシクロリドで処理して、化合物 ( 1 9 ) を製造する。さらに、図 3 に図示されるように、化合物 ( 1 9 ) に対し

40

50



て3つの反応を連続して行って、化合物(20)を製造する。具体的には、化合物(19)をまず塩酸で処理する。次に、反応混合物に塩化メタンスルホニルを添加する。その後、反応系に水酸化カリウムを添加して、化合物(20)を製造する。化合物(20)を製造した後、上述したように、鉱酸水溶液で処理して、化合物(5)の塩酸塩を製造する。上述したように、その後、化合物(5)を塩化チオニル、ベンジルアルコール及びジクロロメタンで処理して、(2S, 3aR, 7aS) - ベンジルオクタヒドロ - 1H - インドール - 2 - カルボキシレート塩酸塩(3)を製造できる。

#### 【0050】

#### 5. 本実施形態と従来法の比較

図6は、本願明細書に記載の実施形態と他の実施形態との違いを説明するものである。本発明の最終的な目標は、トランドラブリート及びトランドラブリルの製造において重要な中間化合物である(2S, 3aR, 7aS) - ベンジルオクタヒドロ - 1H - インドール - 2 - カルボキシレート塩酸塩(3)を製造することである。従来法によれば、化合物(3)の製造には、22工程を含み、サイクル時間が11~12週間であるプロセスを必要とする。本発明では、本願明細書に記載の幾つかの実施形態によって上記プロセスの工程数が減少する。一実施形態では、溶媒法に基づき、本発明は、図6に示されるように、エチル2 - オキシシクロヘキサンカルボキシレート(6)(ケト型エステル)を出発物質として化合物(11)を製造する4工程からなるプロセスを記載している。化合物(11)を製造した後、化合物(5)を製造する5工程からなるプロセスに進めることができ、さらに、先行技術に既に開示された1工程からなる化合物(5)の化合物(3)への変換工程に進めることができる。従って、溶媒法の下、ケト型エステルは、10工程で化合物(3)に変換できる。それに対して、先行技術の記載されるのは22工程である。さらに、溶媒法でのサイクル時間はたったの3~4週間である。また、溶媒法では、触媒が必要なく、他の方法よりも溶媒が少なく済むため、より効率的で、より費用効果が高く、サイクル時間も著しく短い代替法となる。

#### 【0051】

別の実施形態において、図6に図示されるように、同様に溶媒法を採用すると、化合物(11)は4工程で製造でき、さらに4工程を加えて化合物(16)を製造できる。しかしながら、この実施形態では、化合物(16)は、化合物(5)に変換せずに、直接化合物(3)へと変換できる。この実施形態では、ケト型エステルから化合物(3)への変換に合計9工程が含まれ、22工程とは対照的である。この場合、上述した利点が全て提供される。従って、この実施形態では従来法と比較して多くの利点が提供される。

#### 【0052】

図6に図示される別の実施形態では、本願明細書に記載されるように、同じく4工程からなるプロセスを必要とする触媒法によって、エチル2 - オキシシクロヘキサンカルボキシレート(6)を化合物(11)に変換できる。この実施形態では、化合物(11)を製造した後、化合物(5)を製造する5工程からなるプロセスに進めることができ、さらに、先行技術に既に開示された1工程からなる化合物(5)の化合物(3)への変換工程に進めることができる。従って、触媒法に基づいて、ケト型エステルは、10工程で化合物(3)に変換できる。それに対して、先行技術の記載されるのは22工程である。従って、この実施形態の方法では、工程数が著しく少なく済み、より効率的でより費用効果の高い代替法となる。

#### 【0053】

図6に図示されるさらに別の実施形態では、本願明細書に記載されるように、同じく4工程からなるプロセスを必要とする触媒法によって、エチル2 - オキシシクロヘキサンカルボキシレート(6)を化合物(11)に変換できる。上述した実施形態と同様に、さらに4工程を加えて化合物(16)を製造できる。しかしながら、この実施形態において、化合物(16)は、化合物(5)に変換せずに、直接化合物(3)へと変換できる。この実施形態では、ケト型エステルから化合物(3)への変換に合計9工程が含まれ、22工程とは対照的である。この場合、上述した利点が全て提供される。従って、この実施形態で



は、工程数の減少等の多くの利点が提供され、より効率的でより費用効果の高い代替法となる。

【 0 0 5 4 】

図 6 に図示される別の実施形態では、化合物 ( 1 1 ) は ( ( 1 S , 2 S ) - 2 - アミノシクロヘキシル ) メタノール ( 1 7 ) へと変換できる。その後、米国特許第 4 , 8 7 9 , 3 9 2 号明細書に記載されるように、8つの中間工程によって、化合物 ( 1 7 ) を化合物 ( 5 ) へと変換できる。上述したように、その後、化合物 ( 5 ) に対して1工程からなる変換工程を行って、( 2 S , 3 a R , 7 a S ) - ベンジルオクタヒドロ - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート塩酸塩 ( 3 ) を製造できる。従って、化合物 ( 1 1 ) の化合物 ( 3 ) への変換には10工程必要であり、先行技術の方法に記載される22工程ではない。化合物 ( 1 1 ) の製造に溶媒法を用いるか触媒法を用いるかに関わらず、両アプローチとも出発物質であるケト型エステルを化合物 ( 1 1 ) へと変換するのに4工程必要である。従って、他の方法の22工程からなるプロセスと比較して、この実施形態では、出発物質であるケト型エステル [ 化合物 ( 6 ) ] を化合物 ( 3 ) へと変換するのに合計14工程必要である。よって、この実施形態は工程数が少なく済み、より効率的でより費用効果の高い、化合物 ( 3 ) の製造法となる。

10

【 0 0 5 5 】

本発明の化合物及び方法は、下記実施例を参照してよりよく理解されるであろう。但し、下記実施例は本発明を説明するものであり、本発明の範囲を限定するものではない。各実施例は各種中間化合物の調製法を少なくとも1つ説明しており、また、全プロセスにおいて用いられる各中間体を説明している。これらは特定の好ましい実施形態であって、本発明の範囲を限定するものではない。一方、本発明は、特許請求の範囲に含まれる全ての代替物、改変物及び均等物を包含し、反応条件、使用試薬、及び合成経路の順序の適当な操作等を含む通常の実験方法、反応条件に適合した化学官能基の保護、並びに本方法の反応順序の適当な時点での脱保護は本発明の範囲に含まれる。

20

【 実施例 1 】

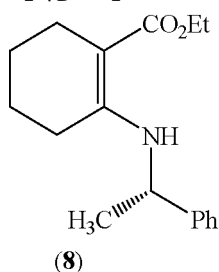
【 0 0 5 6 】

( S ) - エチル 2 - ( 1 - フェニルエチルアミノ ) シクロヘキサ - 1 - エンカルボキシレート ( 8 )

【 0 0 5 7 】

30

【 化 5 】



【 0 0 5 8 】

40

エチル 2 - オキシシクロヘキサノカルボキシレート ( 6 , 4 8 4 . 9 g ) 及び ( S ) - ( - ) - 1 - フェニルエチルアミン ( 7 , 3 6 2 . 5 g ) を R B フラスコ中に仕込み、ヘプタン ( 1 . 5 L ) 及びトリフルオロメタンスルホン酸イッテルビウム ( I I I ) ( 8 . 8 g ) を添加した。内容物を加熱して3時間還流するとともに遊離水を除去し、その後、22 ( ± 3 ) まで冷却した。不溶物を濾別し、濾液をロータリーエバポレータにより減圧濃縮して、869 . 4 g の ( S ) - エチル 2 - ( 1 - フェニルエチルアミノ ) シクロヘキサ - 1 - エンカルボキシレート ( 8 ) を油状液体として得た。

【 実施例 2 】

【 0 0 5 9 】

( 1 R , 2 S ) - エチル 2 - ( ( S ) - 1 - フェニルエチルアミノ ) シクロヘキサノカル

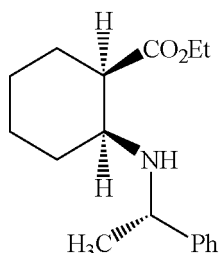
50



ボキシレート ( 9 )

【 0 0 6 0 】

【 化 6 】



(9, 主異性体)

10

【 0 0 6 1 】

酢酸 ( 1 . 0 L ) を反応器に加え、窒素雰囲気下、16 ~ 30 に冷却しつつ1時間以上かけて水素化ホウ素ナトリウム ( 100 g ) を添加して、30分以上混合した。アセトニトリル ( 500 mL ) を添加し、30分以上混合し、5 未満まで冷却した。温度を2 ~ 8 に保ちつつ、アセトニトリル ( 250 mL ) に溶解した ( S ) - エチル 2 - ( 1 - フェニルエチルアミノ ) シクロヘキサ - 1 - エンカルボキシレート ( 8 , 269 g ) の溶液を30分以上かけて添加した後、反応混合液を22 まで加温し、4時間以上混合した。混合液を5 未満まで冷却し、25%水酸化ナトリウム水溶液1.77 L、水 ( 1 . 3 L ) 及びヘプタン ( 0 . 75 L ) によりクエンチし、pHを約8.0に調整した。有機層を分離し、水層をヘプタン ( 2 x 0 . 75 L ) で抽出した後、集めたヘプタン層を水 ( 2 x 0 . 75 L ) 及び3.5 M塩化ナトリウム水溶液 ( 0 . 75 L ) で洗浄した。その後、ヘプタン溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮して、243.9 gの ( 1 R , 2 S ) - エチル 2 - ( ( S ) - 1 - フェニルエチルアミノ ) シクロヘキサカルボキシレート ( 9 ) を主異性体として得た。

20

【 実施例 3 】

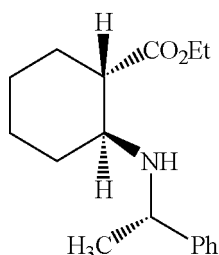
【 0 0 6 2 】

( 1 S , 2 S ) - エチル 2 - ( ( S ) - 1 - フェニルエチルアミノ ) シクロヘキサカルボキシレート ( 10 )

【 0 0 6 3 】

30

【 化 7 】



(10, 主異性体)

40

【 0 0 6 4 】

テトラヒドロフラン ( 1 . 25 L ) を反応器に仕込み、窒素雰囲気下、室温で t - ブタノール ( 150 mL ) 及びナトリウム t - ブトキシド ( 313 g ) を添加した。さらにテトラヒドロフラン ( 1 . 0 L ) を添加した後、内容物を10 未満まで冷却した。温度を6 ~ 12 に保ちつつ、( 1 R , 2 S ) - エチル 2 - ( ( S ) - 1 - フェニルエチルアミノ ) シクロヘキサカルボキシレート ( 9 , 243.9 g ) のテトラヒドロフラン ( 300 mL ) 溶液を30分以上かけて添加した。添加終了後、混合液を30分以上かけて22 まで加温し、窒素雰囲気下、4時間以上さらに混合した。内容物を10 未満まで冷却し、温度を6 ~ 12 に保ちつつ、塩化アンモニウム ( 269.3 g ) と水の溶液により30分以上かけて反応をクエンチした。下層の水層を分離し、ヘプタン750 mLで抽出した。上層の有機層を約0.8 Lの体積まで濃縮し、ヘプタン溶液で抽出した。水層を分離

50



し、未使用のヘプタン（2 × 0.75 L）で抽出し、集めた有機層を水（2 × 0.75 L）及び3.5 M塩化ナトリウム水溶液（0.75 L）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。有機層を減圧濃縮して、237.9 gの（1S, 2S）-エチル2-（（S）-1-フェニルエチルアミノ）シクロヘキサンカルボキシレート（10）を主異性体として得た。

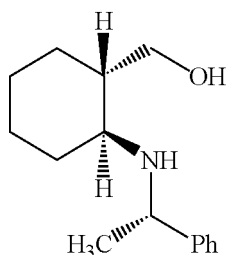
【実施例4】

【0065】

（1S, 2S）-2-〔（S）-1-フェニルエチルアミノ〕シクロヘキシル）メタノール（12）

【0066】

【化8】



（11, 主異性体）

【0067】

テトラヒドロフラン（1.9 L）を反応器に仕込み、15℃まで冷却し、窒素雰囲気下、水素化ホウ素リチウム（52.8 g）を添加した。（1S, 2S）-エチル2-（（S）-1-フェニルエチルアミノ）シクロヘキサンカルボキシレート（10, 237.9 g）のテトラヒドロフラン（0.35 L）溶液を添加し、窒素雰囲気下、反応混合液を加熱して12時間以上還流した。混合液を10℃未満まで冷却し、温度を5～15℃に保ちつつ30分以上かけて酢酸（278 mL以上）を添加した。25%水酸化ナトリウム水溶液（1.78 L）及び水（約2 L）を添加してpHを約8.7に調整した。水層を分離し、ヘプタン2 × 0.75 Lで抽出し、それをとっておいた。有機層を約0.8 Lの体積まで濃縮し、ヘプタン抽出物、さらに水（0.75 L）と合わせた。水層を分離し、ヘプタン（0.75 L）で抽出し、集めた有機抽出物を水（2 × 0.75 L）、3.5 M塩化ナトリウム水溶液（0.75 L）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過した溶液を減圧濃縮し、184.1 gの（1S, 2S）-2-〔（S）-1-フェニルエチルアミノ〕シクロヘキシル）メタノール（11）を主異性体として得た。

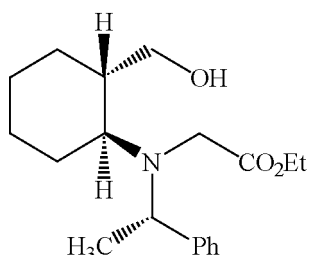
【実施例5】

【0068】

エチル2-（（（1S, 2S）-2-（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル）（（S）-1-フェニルエチル）アミノ）アセテート（13）

【0069】

【化9】



（13, 主異性体）

【0070】

アセトニトリル（2.2 L）に溶解した（1S, 2S）-2-〔（S）-1-フェニルエチルアミノ〕シクロヘキシル）メタノール（11）（339.1 g）の溶液を反応器に仕



込み、窒素雰囲気下、プロモ酢酸エチル（１２）（２３４．２ｍＬ）及び無水炭酸ナトリウム（２２４．２ｇ）を添加した。激しく撹拌しつつ、１８時間以上、内容物を還流温度に加熱した。アセトニトリルを減圧留去して約１Ｌの体積とし、３０ 未満まで冷却し、ヘプタン０．７５Ｌ及び水１．０Ｌで希釈した。水層を分離し、ヘプタン（２×０．７５Ｌ）で抽出し、集めた有機層を水（０．７５Ｌ）、続いて３．５Ｍ塩化ナトリウム水溶液０．７５Ｌで洗浄した。ヘプタン層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮して、５５７．８ｇのエチル２－（（（１Ｓ，２Ｓ）－２－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル）（（Ｓ）－１－フェニルエチル）アミノ）アセテート（１３）を主異性体として得た。

【実施例６】

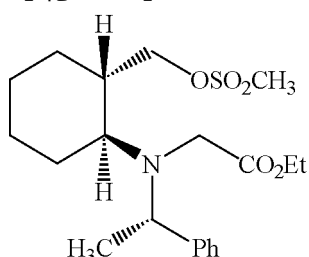
10

【００７１】

エチル２－（（（１Ｓ，２Ｓ）－２－（（メチルスルホニルオキシ）メチル）シクロヘキシル）（（Ｓ）－１－フェニルエチル）アミノ）アセテート（１４）

【００７２】

【化１０】



(14, 主異性体)

20

【００７３】

エチル２－（（（１Ｓ，２Ｓ）－２－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル）（（Ｓ）－１－フェニルエチル）アミノ）アセテート（１３）（２２．４ｇ）が入れられた１Ｌ容フラスコにジクロロメタン（２２５ｍＬ）を仕込み、トリエチルアミン（３７．１ｍＬ）を添加し、窒素雰囲気下、全溶液を５ まで冷却した。塩化メタンスルホニル（１５．５ｍＬ）を１０分以上かけて添加し、混合液を低温（２～１０ の間）で１５分以上撹拌した。その後、反応混合液を２２ まで加温し、１時間以上撹拌した後、撹拌を３０分以上続けながら氷冷水１１０ｍＬでクエンチした。下層の有機層を分離し、上層の水層をジクロロメタン１１０ｍＬで抽出した。集めた有機層を水（２×１１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して、３０．１ｇのエチル２－（（（１Ｓ，２Ｓ）－２－（（メチルスルホニルオキシ）メチル）シクロヘキシル）（（Ｓ）－１－フェニルエチル）アミノ）アセテート（１４，主異性体）を粘稠油状液体として得た。

30

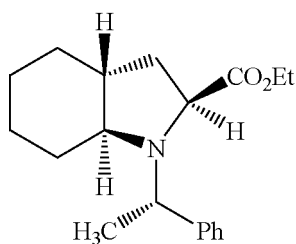
【実施例７】

【００７４】

（２Ｓ，３a R，7 a S）－エチル１－（（Ｓ）－１－フェニルエチル）オクタヒドロ－１H－インドール－２－カルボキシレート（１５）

【００７５】

【化１１】



(15)

40

【００７６】

50



エチル 2 - ( ( ( 1 S , 2 S ) - 2 - ( ( メチルスルホニルオキシ ) メチル ) シクロヘキシル ) ( ( S ) - 1 - フェニルエチル ) アミノ ) アセテート ( 14 , 30 . 1 g ) が入れられた 1 L 容フラスコにテトラヒドロフラン ( 210 mL ) を仕込み、窒素雰囲気下、19 ~ 24 の室温でナトリウム t - ブトキシド ( 9 . 6 g ) を添加した。その後、混合液を 65 まで加熱し、1 時間以上攪拌し、5 まで冷却した。その後、塩化アンモニウム ( 10 . 69 g ) の水 ( 34 mL ) 溶液でクエンチし、約 100 mL の体積まで濃縮した。混合液をヘプタン ( 210 mL ) 及び水 ( 105 mL ) で希釈し、水層をさらにヘプタン ( 2 × 105 mL ) で抽出した。集めた有機層を水 ( 105 mL ) 、続いて 3 . 5 M 塩化ナトリウム水溶液 ( 105 mL ) で洗浄した。ヘプタン層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して、20 . 65 g の粗製化合物 ( 15 ) を得、それを 3 ~ 4 % 酢酸エチルのヘキサン溶液を用いてシリカゲル ( 700 g ) クロマトグラフィーにより精製して、8 . 24 g の ( 2 S , 3 a R , 7 a S ) - エチル 1 - ( ( S ) - 1 - フェニルエチル ) オクタヒドロ - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート ( 15 ) を粘稠油状液体として得た。

10

## 【実施例 8】

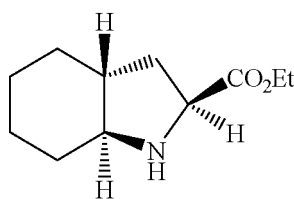
【0077】

( 2 S , 3 a R , 7 a S ) - エチルオクタヒドロ - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート ( 16 )

【0078】

【化 12】

20



(16)

【0079】

( 2 S , 3 a R , 7 a S ) - エチル 1 - ( ( S ) - 1 - フェニルエチル ) オクタヒドロ - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート ( 15 ) ( 2 . 7 g ) のエタノール ( 20 mL ) 溶液に 5 % パラジウム炭素 ( 0 . 27 g ) を添加し、水素雰囲気 ( 14 . 5 p s i ) 下、混合液を 60 で 3 時間以上加熱した。触媒を濾別し、未使用のエタノール ( 15 mL ) で洗浄した。集めた濾液を減圧濃縮して、1 . 93 g の ( 2 S , 3 a R , 7 a S ) - エチルオクタヒドロ - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート ( 16 ) を粘稠油状液体として得た。

30

## 【実施例 9】

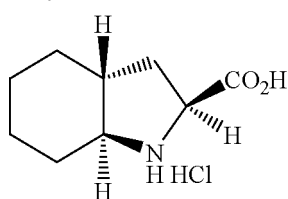
【0080】

( 2 S , 3 a R , 7 a S ) - オクタヒドロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸塩酸塩 ( 5 )

【0081】

【化 13】

40



(5)

【0082】

( 2 S , 3 a R , 7 a S ) - エチルオクタヒドロ - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレ

50



ート(16) 0.42 g に 6 N 塩酸(6 mL)を添加し、加熱して4時間以上還流した。混合液を濃縮し、減圧下で乾燥させて、0.42 g の(2S, 3aR, 7aS) - オクタヒドロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸塩酸塩(5)を結晶質固体として得た。

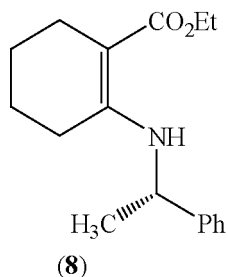
【実施例10】

【0083】

(S) - エチル 2 - (1 - フェニルエチルアミノ)シクロヘキサ - 1 - エンカルボキシレート(8)

【0084】

【化14】



10

【0085】

Dean - Starkトラップ、コンデンサ、及び温度制御プローブ付き加熱マントルを取り付け、トルエン(500 mL)を入れた1 L 容反応フラスコ中にエチル 2 - オキシシクロヘキサエンカルボキシレート(6, 170.2 g, 1.0 mol, 1.0 当量)及び(S) - (-) - 1 - フェニルエチルアミン(7, 126.0 g, 1.04 mol, 1.04 当量, ee: > 99%)を連続して加えた。この溶液を加熱して100 ~ 120 で攪拌しつつ3時間以上還流して、理論量の水(約18 mL, 1.0 mol)を共沸除去した。その後、反応混合液を22 ± 3 の温度まで冷却した。得られた理論量の(S) - エチル 2 - (1 - フェニルエチルアミノ)シクロヘキサ - 1 - エンカルボキシレート(8, 273.4 g, 1.0 mol)を含む透明の淡黄色溶液を精製又は濃縮せずに次の工程で使した。GC(カラム: DB - 5, サイズ: 0.53 mm × 30 m): 温度勾配: 20 分かけて20 から200、10分かけて200 に保持, 注入温度: 180, FID 検出器温度: 280,  $R_t$ : 20.2 分, > 99% (PA)。

20

30

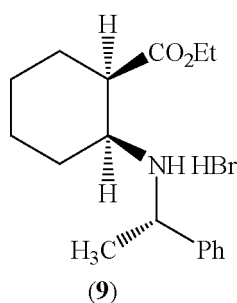
【実施例11】

【0086】

(1R, 2S) - エチル 2 - ((S) - 1 - フェニルエチルアミノ)シクロヘキサエンカルボキシレート塩酸塩(9)

【0087】

【化15】



40

【0088】

窒素雰囲気下、4 L 容反応器にイソ酪酸(1.86 L, 1.762 Kg, 20.0 mol, 20.0 当量)を加え、2 ~ 5 の温度まで冷却した。0 ~ 10 で攪拌しつつ水素化ホウ素ナトリウム(113.49 g, 3.0 mol, 3.0 モル当量)を2時間以上かけて添加した。混合液を18 の温度まで加温し、さらに15分以上混合した。この溶液を-5 ~ -8 まで冷却した後、温度を0 ± 2 に保ちつつ、(S) - エチル 2 - (1 -

50



フェニルエチルアミノ)シクロヘキサ-1-エンカルボキシレート(8, 273.37 g, 1.0 mol, 1.0 当量)を含むトルエン溶液を50分かけて添加した。内容物を2時間40分混合し、温度を10℃未満に保ちつつ4N塩酸1Lをゆっくりと添加してクエンチした。温度を5~20℃に保ちつつ、この混合液に25w/w%水酸化ナトリウム溶液2.1Lを添加した。各相を静置し、上層の有機層を分離した。下層の水層をトルエン(2×680 mL)で抽出した。集めた有機層を水(2×680 mL)、3.5M塩化ナトリウム水溶液(2×680 mL)で連続して洗浄した。その後、トルエン溶液を無水硫酸マグネシウム(30 g)で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して、298.1 gの粗製の(1R, 2S)-エチル2-((S)-1-フェニルエチルアミノ)シクロヘキサカルボキシレート(9)の遊離塩基を油状液体として得た。粗生成物を2L容反応フラスコ中で酢酸エチル1.1Lに溶解させ、-0.5℃の温度まで冷却した。温度を0±2℃に保ちつつ、攪拌下、この混合液にプロピオン酸中の30重量%臭化水素247 mLを1時間20分かけて添加した。内容物を0℃でさらに1時間攪拌し、結晶質生成物を濾別し、冷(0℃)酢酸エチル300 mLで2回洗浄した。湿潤ケーキを減圧下、45℃の温度で5時間乾燥して、302.3 gの所望の(1R, 2S)-エチル2-((S)-1-フェニルエチルアミノ)シクロヘキサカルボキシレート臭化水素酸塩(9)を得た。窒素雰囲気下、3L容反応フラスコに乾燥した臭化水素酸塩(9)及びアセトニトリル2.47 Lを加えた後、加熱して約81~82℃の温度で還流した。固体が溶解してから、その透明溶液を3時間かけて0℃まで徐々に冷却し、0±2℃の温度に30分間保持した。固体を濾別し、冷(0℃)アセトニトリル200 mLで洗浄した。湿潤ケーキを減圧下、40~45℃の温度で18時間乾燥して、246.2 gの精製された(1R, 2S)-エチル2-((S)-1-フェニルエチルアミノ)シクロヘキサカルボキシレート臭化水素酸塩を白色粉体として収率69.1%で得た。分析HPLC(Daiceel Chiralpak AD-RHカラム, サイズ: 150×4.6 mm); 0.02M酢酸アンモニウムバッファ(pH: 7.7~7.8):アセトニトリル/50:50, 0.3 mL/分, 波長: 220 nm, カラムオープン温度: 55℃,  $R_t$ : 16.14分, 99.75%(PA);  $^1\text{H}$  NMR( $\text{D}_2\text{O}$ , 400 MHz): 7.56-7.50(m, 5H), 4.62(q, 1H,  $J=10.4, 6.8$  Hz), 4.39-4.31(m, 1H), 4.30-4.22(m, 1H), 3.27-3.15(m, 2H), 2.26-2.19(m, 1H), 1.81-1.64(m, 3H), 1.70(d, 3H,  $J=6.8$  Hz), 1.57-1.39(m, 2H), 1.33(t, 3H,  $J=7.2$  Hz), 1.30-1.18(2H); LC-MS(m/z): 276.2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

10

20

30

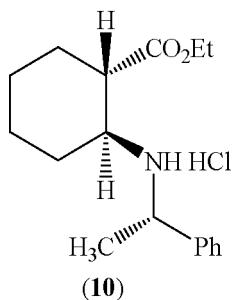
## 【実施例12】

## 【0089】

(1S, 2S)-エチル2-((S)-1-フェニルエチルアミノ)シクロヘキサカルボキシレート塩酸塩(10)

## 【0090】

## 【化16】



40

## 【0091】

10% w/v炭酸ナトリウム溶液529 mL及びヘプタン260 mLが入れられた2L容反応器に(1R, 2S)-エチル2-((S)-1-フェニルエチルアミノ)シクロヘキサカルボキシレート臭化水素酸塩(9, 130 g, 0.356 mol, 1.0 当量)を

50



室温で加えた。このスラリーを 18 ~ 25 で 30 分以上高速で混合した。この間に、固体が溶解して透明な溶液となり、それを 10 分以上静置して透明な 2 層とした。相分離を行い、両層とも保持した。下層の水層をヘプタン 260 mL で 2 回抽出した。ヘプタン抽出物を合わせて、水道水 260 mL、続いて 3.5 M 塩化ナトリウム溶液 260 mL で連続して洗浄した。ヘプタン抽出物を無水硫酸マグネシウム (10.4 g) で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して、98.2 g の遊離塩基 (9) を粘稠油状液体として得た。窒素雰囲気下であり、メカニカルスターラー及び温度プローブを設置してある汚れていない乾燥した 3 L 容反応器に無水テトラヒドロフラン (472 mL) を加えた。t-ブタノール (70.2 mL) を添加した後、窒素雰囲気下、冷却しながら温度を 25 未満に保ちつつナトリウム t-ブトキシド (70.2 g, 0.731 mol, 2.05 当量) を何回かに分けて注意深く添加した。さらに無水テトラヒドロフラン 472 mL を添加してすすいだ後、内容物を 6 ~ 12 まで冷却した。上記の通り調製した (1R, 2S) - エチル 2 - ((S) - 1 - フェニルエチルアミノ) シクロヘキサンカルボキシレート (9) の遊離塩基を無水テトラヒドロフラン 95 mL に溶解させ、窒素雰囲気下、温度を 6 ~ 12 に保ちつつ、その溶液を添加漏斗を介してナトリウム t-ブトキシドスラリーに約 45 分間かけて添加した。添加終了後、混合液を 6 ~ 12 の温度でさらに 15 分間攪拌し、その後、得られた淡黄色 / オフホワイト色スラリーを 19 ~ 25 まで加温し、窒素雰囲気下、4 時間以上混合した。内容物を 6 ~ 12 まで冷却し、温度を 5 ~ 15 に保ちつつ 18 重量 % 塩化アンモニウム水溶液 (水 322 mL に塩化アンモニウム 58.5 g を溶解) によりクエンチした。内容物を 20 ~ 25 の温度でさらに 30 分間混合した後、層分離を行った。上層の有機層を分離し、50 以下の内部温度で最終体積が約 1/3 ~ 1/4 になるまで減圧濃縮した。3 L 容反応フラスコ中の下層の水層をヘプタン 3 x 259 mL で抽出した。2 回のヘプタン抽出物及び別に濃縮した上層の有機層を合わせ、水 2 x 259 mL、3.5 M 塩化ナトリウム水溶液 2 x 259 mL で連続して洗浄した。ヘプタン溶液を無水硫酸マグネシウム (10.4 g) で乾燥させ、濾過し、ロータリーエバポレータにより 70 以下の温度で減圧濃縮した。得られた粗生成物中の残留溶媒を高真空ポンプにより除去して、93 g の粗製の (1S, 2S) - エチル 2 - ((S) - 1 - フェニルエチルアミノ) シクロヘキサンカルボキシレート (10) を淡黄色粘稠油状液体として得た。窒素雰囲気下であり、メカニカルスターラー及び温度プローブを設置してある汚れていない乾燥した 1 L 容反応フラスコ中でエタノール (2B, 200 プルーフ) 332 mL に粗製の (1S, 2S) - エチル 2 - ((S) - 1 - フェニルエチルアミノ) シクロヘキサンカルボキシレート (10) を混合しながら溶解させた。滴下漏斗から、14 重量 % 塩化水素のエタノール溶液を投入量 117 mL で反応器に 5 ~ 10 分間かけて 40 以下の温度で加えた。白色固体が沈殿するように混合液を 40 未満で 30 分間攪拌した。混合液を 65 ~ 75 まで加熱して固体を溶解させ、内容物を 1 時間当たり約 10 ~ 15 の割合でゆっくりと 0 ~ 5 の温度まで冷却し、4 時間保持した。白色固体を濾集し、冷 (0) エタノール (2B, 200 プルーフ) 100 mL で洗浄した。固体を温度 45 ~ 50 の真空オーブン中で乾燥して、64.9 g の (1S, 2S) - エチル 2 - ((S) - 1 - フェニルエチルアミノ) シクロヘキサンカルボキシレート塩酸塩 (10) を白色固体として 58.5 % で得た。分析 HPLC (Daicel Chiralpack AD-RH カラム, サイズ: 150 x 4.6 mm); 0.02 M 酢酸アンモニウムバッファ (pH: 7.7 ~ 7.8): アセトニトリル / 50:50, 0.3 mL / 分, 波長: 220 nm, カラムオープン温度: 55,  $R_t$ : 16.00 分, 98.98 % (PA);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400 MHz): 7.51 - 7.46 (m, 5H), 4.56 (q, 1H,  $J = 13.9, 7.0$  Hz), 4.27 - 4.14 (m, 2H), 3.47 (dt, 1H,  $J = 11.4, 3.9$  Hz), 2.58 (dt, 1H,  $J = 11.6, 4.0$  Hz), 2.17 - 2.10 (m, 1H), 1.91 - 1.84 (m, 1H), 1.75 - 1.62 (m, 3H), 1.68 (d, 2H,  $J = 6.8$  Hz), 1.48 - 1.34 (m, 2H), 1.27 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz), 1.25 - 1.15 (m, 2H); LC-MS (m/z): 276.2 (M+H)<sup>+</sup>.

10

20

30

40

50



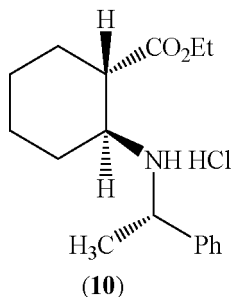
## 【実施例 13】

## 【0092】

再利用法による (1S, 2S) - エチル 2 - ((S) - 1 - フェニルエチルアミノ) シクロヘキサンカルボキシレート塩酸塩 (10)

## 【0093】

## 【化 17】



10

## 【0094】

(1R, 2S) - エチル 2 - ((S) - 1 - フェニルエチルアミノ) シクロヘキサンカルボキシレート (9) の塩酸塩を含む母液を濃縮し、10% w/v 炭酸ナトリウム溶液 493 mL 及びヘプタン 216 mL が入れられた 2 L 容反応器に室温で加えた。このスラリーを 18 ~ 25 で 30 分以上高速で混合した。この間に、固体が溶解して透明な溶液となり、それを 10 分以上静置して透明な 2 層とした。相分離を行い、両層とも保持した。下層の水層をヘプタン 216 mL で 2 回抽出した。ヘプタン抽出物を合わせて、水道水 216 mL、続いて 3.5 M 塩化ナトリウム溶液 216 mL で連続して洗浄した。ヘプタン抽出物を無水硫酸マグネシウム (8.6 g) で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して、56.8 g の遊離塩基 (9, 0.206 mol, 1.0 当量) を粘稠油状液体として得た。窒素雰囲気下、メカニカルスターラー及び温度プローブを設置してある汚れていない乾燥した 2 L 容反応器に無水テトラヒドロフラン (260 mL) を加えた。t - ブタノール (40.0 mL) を添加した後、窒素雰囲気下、冷却しながら温度を 25 未満に保ちつつナトリウム t - ブトキシド (40.0 g, 0.416 mol, 2.02 当量) を何回かに分けて注意深く添加した。さらに無水テトラヒドロフラン 269 mL を添加してすすいだ後、内容物を 6 ~ 12 まで冷却した。上記の通り調製した (1R, 2S) - エチル 2 - ((S) - 1 - フェニルエチルアミノ) シクロヘキサンカルボキシレート (9) の遊離塩基を無水テトラヒドロフラン 54 mL に溶解させ、窒素雰囲気下、温度を 6 ~ 12 に保ちつつ、その溶液を添加漏斗を介してナトリウム t - ブトキシドスラリーに約 45 分間かけて添加した。添加終了後、混合液を 6 ~ 12 の温度でさらに 15 分間攪拌し、その後、得られた淡黄色 / オフホワイト色スラリーを 19 ~ 25 まで加温し、窒素雰囲気下、4 時間以上混合した。内容物を 6 ~ 12 まで冷却し、温度を 5 ~ 15 に保ちつつ 18 重量% 塩化アンモニウム水溶液 (水 184 mL に塩化アンモニウム 33.3 g を溶解) によりクエンチした。内容物を 20 ~ 25 の温度でさらに 30 分間混合した後、層分離を行った。上層の有機層を分離し、50 以下の内部温度で最終体積が約 1/3 ~ 1/4 になるまで減圧濃縮した。3 L 容反応フラスコ中の下層の水層をヘプタン 3 x 148 mL で抽出した。2 回のヘプタン抽出物及び別に濃縮した上層の有機層を合わせ、水 2 x 148 mL、3.5 M 塩化ナトリウム水溶液 2 x 148 mL で連続して洗浄した。ヘプタン溶液を無水硫酸マグネシウム (5.9 g) で乾燥させ、濾過し、ロータリーエバポレータにより 70 以下の温度で減圧濃縮した。得られた粗生成物中の残留溶媒を高真空ポンプにより除去して、53.7 g の粗製の (1S, 2S) - エチル 2 - ((S) - 1 - フェニルエチルアミノ) シクロヘキサンカルボキシレート (10) を淡黄色粘稠油状液体として得た。窒素雰囲気下、メカニカルスターラー及び温度プローブを設置してある汚れていない乾燥した 1 L 容反応フラスコ中でエタノール (2B, 200 ブルー) 192 mL に粗製の (1S, 2S) - エチル 2 - ((S) - 1 - フェニルエチルアミノ) シクロヘキサンカルボキシレート (10) を混合しながら溶解させた。滴下漏斗から、14 重量% 塩化

20

30

40

50



水素のエタノール溶液を投入量 68 mL で反応器に 5 ~ 10 分間かけて 40 以下の温度で加えた。白色固体が沈殿するように混合液を 40 未満で 30 分間撹拌した。混合液を 65 ~ 75 まで加熱して固体を溶解させ、内容物を 1 時間当たり約 10 ~ 15 の割合でゆっくりと 0 ~ 5 の温度まで冷却し、4 時間保持した。白色固体を濾集し、冷 (0) エタノール (2B, 200 ブルー) 58 mL で洗浄した。固体を温度 45 ~ 50 の真空オープン中で乾燥して、32 g の (1S, 2S) - エチル 2 - ((S) - 1 - フェニルエチルアミノ) シクロヘキサンカルボキシレート塩酸塩 (10) を白色固体として 49.8 % で得た。分析 HPLC (Daicel Chiralpack AD-RH カラム, サイズ: 150 x 4.6 mm); 0.02 M 酢酸アンモニウムバッファ (pH: 7.7 ~ 7.8): アセトニトリル / 50 : 50, 0.3 mL / 分, 波長: 220 nm, カラムオープン温度: 55,  $R_t$ : 16.01 分, 98.63 % (PA)。

10

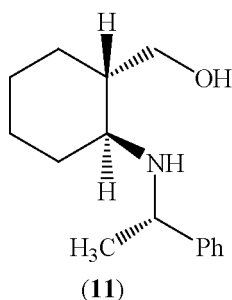
## 【実施例 14】

## 【0095】

(1S, 2S) - 2 - [(S) - 1 - フェニルエチルアミノ] シクロヘキシル) メタノール (11)

## 【0096】

## 【化 18】



20

## 【0097】

室温下、10 % w / v 炭酸ナトリウム溶液 788 mL 及びヘプタン 327 mL が入れられた 2 L 容反応器に (1S, 2S) - エチル 2 - ((S) - 1 - フェニルエチルアミノ) シクロヘキサンカルボキシレート塩酸塩 (10, 163.5 g, 0.524 mol, 1.0 当量) を仕込む。18 ~ 25 で 30 分以上、内容物を高速で混合する。この間に、固体が溶解し、撹拌を 10 分以上停止して透明な 2 層とした。相分離を行い、両層とも保持する。下層の水層をヘプタン 327 mL ずつで 2 回抽出する。全てのヘプタン抽出物を合わせ、水道水 327 mL、続いて 3.5 M 塩化ナトリウム水溶液 327 mL で連続して洗浄する。ヘプタン溶液を無水硫酸マグネシウム (13.5 g) で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して、148.9 g の (1S, 2S) - エチル 2 - ((S) - 1 - フェニルエチルアミノ) シクロヘキサンカルボキシレート (収率 > 99 % であり、残留ヘプタンを含有) の遊離塩基を油状液体として得る。室温及び窒素雰囲気下であり、メカニカルスターラー及び熱電対を設置してある汚れていない乾燥した 4 L 容反応フラスコ中の遊離塩基にテトラヒドロフラン 1154 mL を加え、撹拌し始める。室温及び窒素雰囲気下、水素化ホウ素カリウム (42.4 g, 0.786 mol, 1.5 モル当量)、続いて塩化リチウム (33.3 g, 0.785 mol, 1.5 モル当量) を加える。反応混合液を加熱して撹拌下、還流 (67) し、窒素雰囲気下で 12 時間以上継続した。混合液を 22 未満の温度まで冷却し、温度を 27 以下に保ちつつ水道水 1734 mL を添加漏斗を用いて 20 分間かけて加えた。内容物を室温でさらに 30 分間混合し、層分離を行った。上層の有機層を分離し、ロータリーエバポレータにより 50 以下の温度で濃縮して、粗生成物 (11) を粘稠油状液体として得た。下層の水層をヘプタン 327 mL ずつで 3 回抽出した。濃縮した粘稠油状液体と集めたヘプタン抽出物を混合し、合わせたヘプタン溶液を水 327 mL、3.5 M 塩化ナトリウム水溶液 327 mL で連続して洗浄した。ヘプタン溶液を無水硫酸マグネシウム (13.5 g) で乾燥させ、濾過し、70 以下の温度で減圧濃縮した。得られた粗生成物を高真空ポンプ (約 0.2 mmHg) により 12 時間以上さらに乾燥

30

40

50



して、120.9 g の (1S, 2S) - 2 - [(S) - 1 - フェニルエチルアミノ]シクロヘキシル)メタノール (11) を粘稠油状液体として得、それをさらに精製せずに次の工程に進めた。分析 HPLC (Daicel Chiralpack AD-RH カラム, サイズ: 150 × 4.6 mm); 0.02 M 酢酸アンモニウムバッファ (pH: 7.7 ~ 7.8): アセトニトリル / 50 : 50, 0.3 mL / 分, 波長: 220 nm, カラムオープン温度: 55,  $R_t$ : 18.39 分, 98.66% (PA); LC-MS (m/z): 234.2 (M + H)<sup>+</sup>.

【実施例 15】

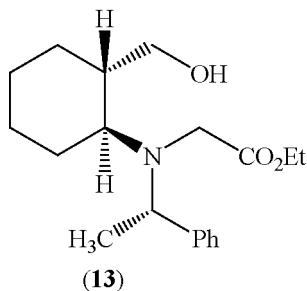
【0098】

エチル 2 - ((1S, 2S) - 2 - (ヒドロキシメチル)シクロヘキシル) ((S) - 1 - フェニルエチル)アミノ)アセテート (13)

10

【0099】

【化 19】



20

【0100】

窒素雰囲気下であり、メカニカルスターラー及び熱電対を設置してある 2 L 容反応器に、アセトニトリル (610 mL) に溶解した (1S, 2S) - 2 - [(S) - 1 - フェニルエチルアミノ]シクロヘキシル)メタノール (11, 120.9 g, 0.524 mol, HCl 塩 10 に対して 1.0 当量) の溶液を仕込んだ。この溶液に、攪拌下、プロモ酢酸エチル (12, 104.9 g, 0.628 mol, 1.2 当量) 及び無水重炭酸ナトリウム (57.2 g, 0.681 mol, 1.3 当量) を連続して添加した。窒素雰囲気下で激しく攪拌しつつ、内容物を 18 時間以上、還流温度に加熱した。約 300 mL の体積になるまでアセトニトリルを減圧留去し、混合液を 30 未満の温度まで冷却し、ヘプタン 327 mL 及び水 423 mL で希釈した。内容物を 15 分以上混合し、2 層になるまで静置した。下層の水層を分離し、ヘプタン 2 × 327 mL でさらに抽出した。2 回のヘプタン抽出物を反応器中の有機層と合わせ、水 1 × 327 mL、3.5 M 塩化ナトリウム水溶液 1 × 327 mL で連続して洗浄した。ヘプタン溶液を無水硫酸マグネシウム (13.5 g) で乾燥させ、濾過し、60 以下の温度で減圧濃縮した。粗生成物をさらに減圧下で乾燥して、171.4 g のエチル 2 - ((1S, 2S) - 2 - (ヒドロキシメチル)シクロヘキシル) ((S) - 1 - フェニルエチル)アミノ)アセテート (13) を粘稠油状液体として得、それをさらに精製せずに次の工程に進めた。分析 HPLC (Daicel Chiralpack AD-RH カラム, サイズ: 150 × 4.6 mm); 0.02 M 酢酸アンモニウムバッファ (pH: 7.7 ~ 7.8): アセトニトリル / 50 : 50, 0.3 mL / 分, 波長: 220 nm, カラムオープン温度: 55,  $R_t$ : 23.62 分; LC-MS (m/z): 320.2 (M + H)<sup>+</sup>.

30

40

【実施例 16】

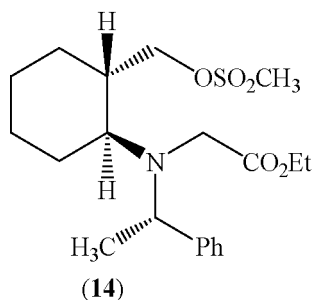
【0101】

エチル 2 - ((1S, 2S) - 2 - ((メチルスルホニルオキシ)メチル)シクロヘキシル) ((S) - 1 - フェニルエチル)アミノ)アセテート (14)

【0102】



## 【化 2 0】



## 【 0 1 0 3】

10

窒素雰囲気下であり、メカニカルスターラー及び熱電対を設置してある 2 L 容反応器に、ジクロロメタン 685 mL に溶解したエチル 2 - ( ( ( 1 S , 2 S ) - 2 - ( ヒドロキシメチル ) シクロヘキシル ) ( ( S ) - 1 - フェニルエチル ) アミノ ) アセテート 167.4 g ( 13, 0.524 mol , HCl 塩 10 ) に対して 1.0 当量 ) の溶液を加えた。この溶液に、トリエチルアミン 63.8 g ( 0.629 mol , 1.2 当量 ) を添加し、混合液を 5 未満の温度まで冷却した。温度を 10 未満に保ちつつ塩化メタンスルホニル 66 g ( 0.576 mol , 1.1 当量 ) を滴下し、滴下終了後、混合液をさらに 30 分間攪拌し、その後、窒素雰囲気下、約 20 の温度まで加温した。反応混合液を 1 時間以上攪拌し、25 未満の温度で氷冷水 261 mL によりクエンチし、15 分以上混合した。下層の有機層を分離し、上層の水層をジクロロメタン 2 × 135 mL で抽出した。集めた有機層を水 3 × 327 mL で洗浄し、無水硫酸マグネシウム ( 13.5 g ) で乾燥させ、濾過し、ロータリーエバポレータにより 60 以下の温度で減圧濃縮した。得られた粗生成物 ( 粘稠油状液体 ) を高真空ポンプにより一晩乾燥して、204.7 g のエチル 2 - ( ( ( 1 S , 2 S ) - 2 - ( ( メチルスルホニルオキシ ) メチル ) シクロヘキシル ) ( ( S ) - 1 - フェニルエチル ) アミノ ) アセテート ( 14 ) を粘稠油状液体として得、それをさらに精製せずに次の工程に進めた。分析 HPLC ( Daicel Chiralpak AD-RH カラム , サイズ : 150 × 4.6 mm ) ; 0.02 M 酢酸アンモニウムバッファ ( pH : 7.7 ~ 7.8 ) : アセトニトリル / 50 : 50 , 0.3 mL / 分 , 波長 : 220 nm , カラムオープン温度 : 55 ,  $R_t$  : 17.23 分 ; LC-MS ( m/z ) : 398.2 ( M + H )<sup>+</sup>.

20

30

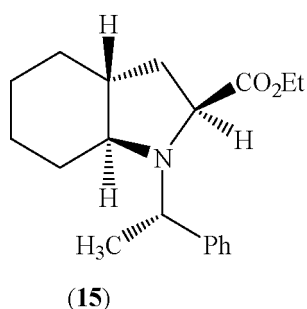
## 【実施例 17】

## 【 0 1 0 4】

( 2 S , 3 a R , 7 a S ) - エチル 1 - ( ( S ) - 1 - フェニルエチル ) オクタヒドロ - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート ( 15 )

## 【 0 1 0 5】

## 【化 2 1】



40

## 【 0 1 0 6】

窒素雰囲気下であり、メカニカルスターラー及び熱電対を設置してある 2 L 容反応器に無水テトラヒドロフラン 1.18 L を加えた。攪拌下、ナトリウム t - ブトキシド 60.4 g ( 0.628 mol , 1.2 当量 ) を添加し、混合液を 10 未満の温度まで冷却した。この間に、固体が溶解して、わずかに濁りを帯びた溶液となった。温度を 10 未満に保ちつつ、無水テトラヒドロフラン 297 mL に溶解したエチル 2 - ( ( ( 1 S , 2 S )

50



- 2 - ( (メチルスルホニルオキシ)メチル)シクロヘキシル) ( (S) - 1 - フェニルエチル)アミノ)アセテート 20.4.7 g ( 14, 0.524 mol, HCl 塩 10 に対して 1.0 当量) の溶液を 30 分以上かけてその混合液に添加した。反応混合液を 20 ± 3 まで加温し、窒素雰囲気下、3 時間以上混合した。その後、水 267 mL に溶解した塩化アンモニウム 50.3 g ( 0.942 g, 1.8 当量) の溶液により反応をゆっくりとクエンチした。相分離を行い、上層のテトラヒドロフラン層を分離し、ロータリーエバポレータにより 50 以下の温度で濃縮して、オレンジ色の残留生成物を得た。下層の水層をヘプタン 2 × 495 mL で抽出した。濃縮した残留生成物とヘプタン抽出物を合わせ、3.5 M 塩化ナトリウム水溶液 2 × 495 mL で洗浄した。ヘプタン抽出物を無水硫酸マグネシウム ( 13.5 g ) で乾燥させ、濾過し、ロータリーエバポレータにより 70 以下の温度で減圧濃縮した。得られた油状液体をさらに一晚、高真空下で乾燥して、12.4.3 g の粗製の ( 2S, 3aR, 7aS ) - エチル 1 - ( (S) - 1 - フェニルエチル) オクタヒドロ - 1H - インドール - 2 - カルボキシレート ( 15 ) を主異性体 ( de : > 97% ) として得、それをさらに精製せずに次の工程に進めた。分析 HPLC ( Daicel Chiralpack AD - RH カラム, サイズ: 150 × 4.6 mm ); 0.02 M 酢酸アンモニウムバッファ ( pH : 7.7 ~ 7.8 ) : アセトニトリル / 50 : 50, 0.3 mL / 分, 波長: 220 nm, カラムオープン温度: 55, R<sub>t</sub>: 28.59 分; LC - MS ( m / z ) : 302.2 ( M + H )<sup>+</sup>.

10

#### 【 0107 】

より小さなバッチサイズで、粗製のエチル 2 - ( ( (1S, 2S) - 2 - ( (メチルスルホニルオキシ)メチル)シクロヘキシル) ( (S) - 1 - フェニルエチル)アミノ)アセテート 30.14 g [ 14, エチル 2 - オキソシクロヘキサカルボキシレート 15.0 g ( 6, 0.0882 mol ) から調製 ] を出発物質として粗製の反応生成物 15 を単離し、2 ~ 5 % 酢酸エチルのヘキサン溶液を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。集めた生成物画分プールをロータリーエバポレータにより 60 以下で濃縮して、8.24 g の ( 2S, 3aR, 7aS ) - エチル 1 - ( (S) - 1 - フェニルエチル) オクタヒドロ - 1H - インドール - 2 - カルボキシレート ( 15 ) を得、主異性体 ( de : > 97% ) として単離した。分析 HPLC ( Daicel Chiralpack AD - RH カラム, サイズ: 150 × 4.6 mm ); 0.02 M 酢酸アンモニウムバッファ ( pH : 7.7 ~ 7.8 ) : アセトニトリル / 50 : 50, 0.3 mL / 分, 波長: 220 nm, カラムオープン温度: 55, R<sub>t</sub>: 28.33 分, 98.13% ( PA ); <sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz ) : 7.38 - 7.34 ( m, 2H ), 7.27 - 7.22 ( m, 2H ), 7.19 - 7.14 ( m, 1H ), 4.01 ( q, 1H, J = 13.6, 6.8 Hz ), 3.91 - 3.84 ( m, 1H ), 5.83 - 3.76 ( m, 1H ), 3.50 ( dd, 1H, J = 10.6, 2.0 Hz ), 2.20 - 2.10 ( m, 1H ), 1.84 - 1.77 ( m, 2H ), 1.75 - 1.52 ( m, 5H ), 1.34 ( d, 3H, J = 6.8 Hz ), 1.24 - 0.96 ( m, 4H ), 1.08 ( t, 3H, J = 7.1 Hz ); <sup>13</sup>C NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 175.4, 143.9, 127.8, 127.5, 126.3, 67.9, 60.2, 59.4, 57.9, 43.7, 35.6, 32.0, 30.4, 26.0, 25.0, 15.6, 14.4; LC - MS ( m / z ) : 302.2 ( M + H )<sup>+</sup>.

20

30

40

#### 【 実施例 18 】

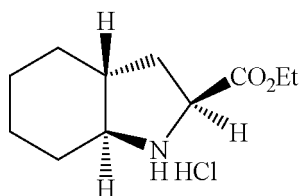
#### 【 0108 】

( 2S, 3aR, 7aS ) - エチル オクタヒドロ - 1H - インドール - 2 - カルボキシレート塩酸塩 ( 16 )

#### 【 0109 】



## 【化 2 2】



(16)

## 【0110】

エタノール 400 mL に溶解させた (2S, 3aR, 7aS) - エチル 1 - ((S) - 1 - フェニルエチル) オクタヒドロ - 1H - インドール - 2 - カルボキシレート (15) 127.2 g の溶液に Raney Nickel (WR Grace 2800, 水スラリー) 127 g を添加し、アルゴン雰囲気下、Parr シェーカー 装置中、この溶液を室温で 30 分間混合した。触媒を濾別し、エタノール 400 mL で洗浄した。前処理したこの生成溶液に水酸化白金炭素 (Degussa, 50 重量% 水溶液) 21.7 g を添加した。混合液を水素圧 30 psig の下、50 で 1.5 時間水素化した。触媒を濾別し、未使用のエタノール (100 mL) で洗浄した。水素化生成物混合液を 70 以下で減圧濃縮した。14% 塩化水素エタノール溶液 263 g が入れられた 500 mL 容フラスコに、得られた油状液体を滴下漏斗から 10 ~ 20 分間かけて 25 ~ 35 の温度範囲で滴下した。混合液を室温で 1 時間攪拌した後、ロータリーエバポレータにより濃縮して、減圧下、50 ~ 60 で溶媒を留去した。酢酸エチル 400 mL を残留物に添加し、混合液を 35 まで加温した。混合液を 30 分間かけて 22 まで冷却して、沈殿を形成させた。このスラリーを 0 ~ 5 まで冷却し、2 時間保持した。固体を回収し、0 ~ 5 の酢酸エチル 20 mL で洗浄した。固体を 45 のオーブン中で減圧下で乾燥して、34.0 g の (2S, 3aR, 7aS) - エチル オクタヒドロ - 1H - インドール - 2 - カルボキシレート塩酸塩 (16) を得た。分析 HPLC (Daicel Chiral pack AD-RH カラム, サイズ: 150 x 4.6 mm); 0.02 M 酢酸アンモニウムバッファ (pH: 7.7 ~ 7.8): アセトニトリル / 50 : 50, 0.3 mL / 分, 波長: 220 nm, カラムオープン温度: 55,  $R_t$ : 16.21 分, 97.95% (PA);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400 MHz): 4.52 (dd, 1H,  $J = 11.2, 2.9$  Hz), 4.30 (q, 2H,  $J = 14.2, 7.16$  Hz), 2.94 (dt, 1H,  $J = 11.8, 3.6$  Hz), 2.42 - 2.34 (m, 1H), 2.22 - 2.15 (m, 1H), 2.12 - 1.98 (m, 2H), 1.95 - 1.87 (m, 1H), 1.80 - 1.73 (m, 1H), 1.72 - 1.52 (m, 2H), 1.35 - 1.11 (m, 2H), 1.30 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz); LC-MS ( $m/z$ ): 198.2 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

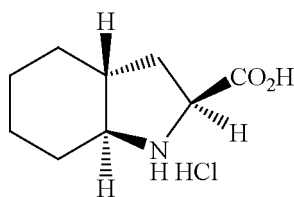
## 【実施例 19】

## 【0111】

(2S, 3aR, 7aS) - オクタヒドロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸塩酸塩 (5)

## 【0112】

## 【化 2 3】



(5)

## 【0113】

10

20

30

40

50



蒸留ヘッドを設置した500 mL容反応フラスコ中に(2S, 3aR, 7aS) - エチル  
 オクタヒドロ - 1H - インドール - 2 - カルボキシレート塩酸塩(16) 33.5 g (0  
 .143 mol, 1.0当量)、水102 g 及び濃塩酸102 g を加えた。内容物を混合  
 しながら94 ~ 96 の温度まで6時間以上加熱するとともに、大気圧で約9 mL の留出  
 物を回収した。反応混合液を室温まで冷却し、ロータリーエバポレータにより濃縮乾固し  
 た。得られた粗生成物にアセトニトリル255 mL を添加し、混合しながら1時間加熱し  
 て還流し、固体を粉碎及び溶解させた。混合液を1時間当たり10 ~ 15 の割合で0 ~  
 5 の温度まで徐々に冷却し、窒素雰囲気下、0 ~ 5 に2時間以上保持した。固体を濾  
 集し、冷やした(0 ~ 5 )アセトニトリル10 ~ 20 mL で洗浄した。生成物を減圧下  
 、45 で16時間乾燥して、25.6 g の(2S, 3aR, 7aS) - オクタヒドロ -  
 1H - インドール - 2 - カルボン酸塩酸塩(5)を白色固体として収率86.9%で得た。  
<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 400 MHz): 4.42 (dd, 1H, J = 11.1, 2.7 Hz), 2.93, (dt, 1H, J = 11.8, 3.6 Hz), 2.36 (ddd  
 , 1H, J = 12.9, 6.7, 2.7 Hz), 2.31 - 2.16 (m, 1H), 2.11 - 2.01 (m, 2H), 1.92 - 1.90 (m, 1H), 1.79 - 1.75 (m, 1H), 1.68 - 1.53 (m, 2H), 1.34 - 1.13 (m, 3H); LC  
 - MS (m/z): 170.1 (M + H)<sup>+</sup>. 単離した生成物(5)は、米国特許第487932号明細書及びTetrahedron Lett., 1992, 33, 4889  
 に従って調製した物質と対応する。

10

## 【0114】

20

さらに、塩化チオニル及びベンジルアルコールのジクロロメタン溶液を用いて、(2S,  
 3aR, 7aS) - オクタヒドロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸塩酸塩(5, 25  
 .0 g, 0.122 mol)を対応するベンジルエステル[(2S, 3aR, 7aS) -  
 ベンジルオクタヒドロ - 1H - インドール - 2 - カルボキシレート塩酸塩]に収率90.  
 1% (32.7 g) で変換し、HPLC 及びNMR によって、米国特許第487932号  
 明細書及びTetrahedron Lett., 1992, 33, 4889に従って調  
 製した物質に生成物が対応することを確認した。分析HPLC (Daicel Chir  
 al pack AD-RHカラム, サイズ: 150 × 4.6 mm); 0.02 M 酢酸アン  
 モニウムバッファ (pH: 7.7 ~ 7.8): アセトニトリル / 50 : 50, 0.3 mL  
 / 分, 220 nm, カラムオープン温度: 55 , R<sub>t</sub>: 32.6分, 99.34% (P  
 A); <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 400 MHz): 7.49 - 7.43 (m, 5H), 5.  
 37 - 5.28 (q, 2H, J = 23.2, 12.0 Hz), 4.60 (dd, 1H,  
 J = 11.2, 2.9 Hz), 2.95, (dt, 1H, J = 11.8, 3.7 Hz),  
 2.36 (ddd, 1H, J = 13.1, 6.9, 2.9 Hz), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 2.13 - 2.02 (m, 2H), 2.03 - 1.96 (m, 1H), 1.  
 95 - 1.88 (m, 1H), 1.65 - 1.53 (m, 2H), 1.32 - 1.12 (m, 3H); LC - MS (m/z): 274.1 (M + H)<sup>+</sup>.

30

## 【実施例20】

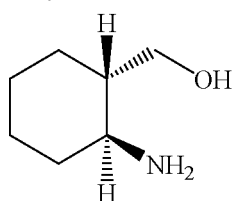
## 【0115】

( (1S, 2S) - 2 - アミノシクロヘキシル ) メタノール (17)

40

## 【0116】

## 【化24】



(17)

## 【0117】

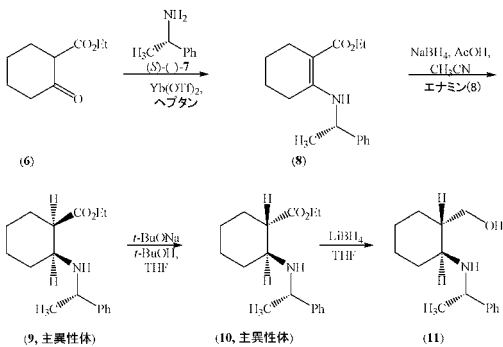
50



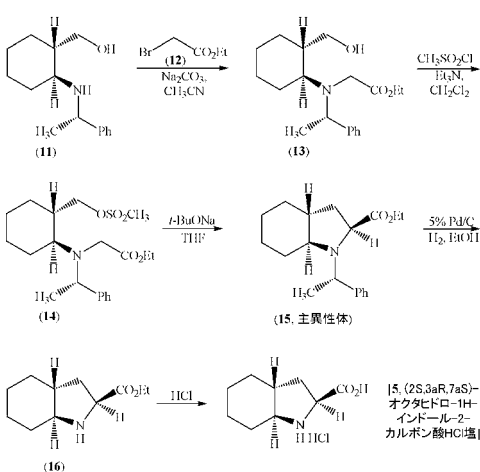
メタノール (15 mL) に溶解した (1S, 2S) - 2 - [ (S) - 1 - フェニルエチルアミノ ] シクロヘキシル) メタノール (12, 0.5 g, 0.002 mol) の溶液に 5% パラジウム炭素 (0.05 g) を添加した。水素雰囲気 (14.5 psi) 下、混合液を 60 で 3 時間以上加熱した。混合液を室温まで冷却し、窒素フラッシュを行い、触媒を濾別し、未使用のメタノール (10 mL) で洗浄した。集めた濾液を減圧濃縮して、0.28 g の ( (1S, 2S) - 2 - アミノシクロヘキシル) メタノール (17) を白色固体として定量的収率で得た。[  $\alpha$  ]<sup>23</sup><sub>D</sub> 9.1 (c, 0.0107 CHCl<sub>3</sub>), <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 3.61 - 3.54 (m, 2H), 2.71 (bs, 3H), 2.45 (dt, 1H, J = 10.6, 1.2 Hz), 1.85 - 1.78 (m, 1H), 1.74 - 1.65 (m, 1H), 1.62 - 1.53 (m, 1H), 1.40 - 1.30 (m, 1H), 1.25 - 1.06 (m, 3H), 0.91 - 0.80 (m, 1H), <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): 70.2, 57.4, 45.5, 40.1, 28.6, 25.5, 25.5, そのエナンチオマーである ( (1R, 2R) - 2 - アミノシクロヘキシル) メタノール (17) の NMR の場合、引例: J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 5502 を参照。

10

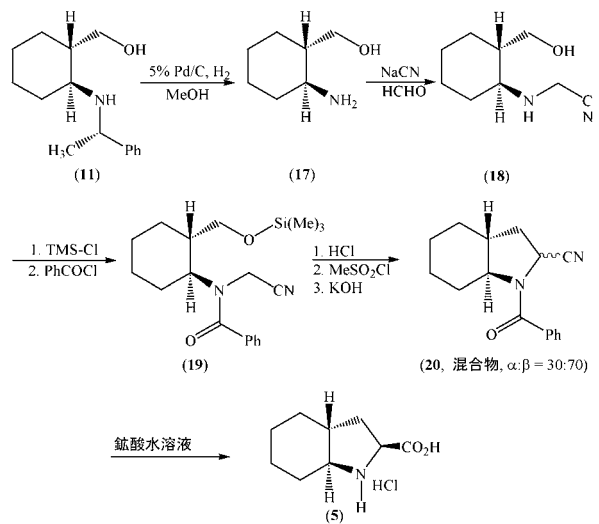
【図 1】



【図 2】

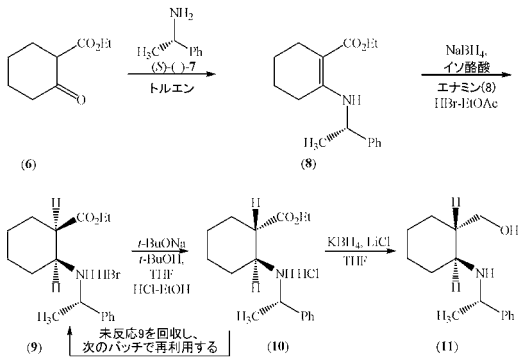


【図 3】

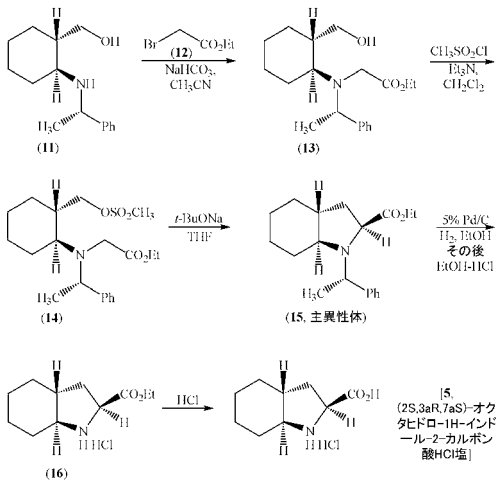




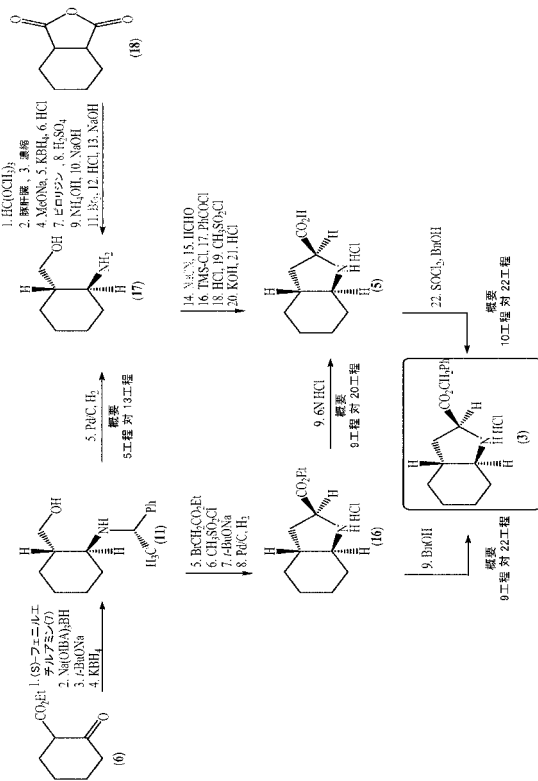
【図 4】



【図 5】



【図 6】



## 【手続補正書】

【提出日】平成24年4月25日(2012.4.25)

## 【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

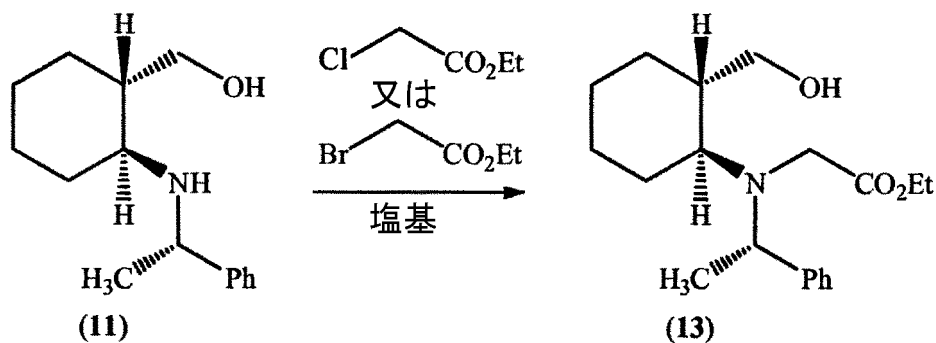
【請求項 1】

(2S, 3aR, 7aS) - オクタヒドロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸塩酸塩 (5) の製造方法であって、下記工程：

(a) 塩基の存在下、クロロ酢酸エチル又はプロモ酢酸エチルを用いて ((1S, 2S) - 2 - [(S) - 1 - フェニルエチルアミノ]シクロヘキシル)メタノール (11) の N - アルキル化を行って、エチル 2 - ((1S, 2S) - 2 - (ヒドロキシメチル)シクロヘキシル) ((S) - 1 - フェニルエチル)アミノ)アセテート (13) を得る工程、

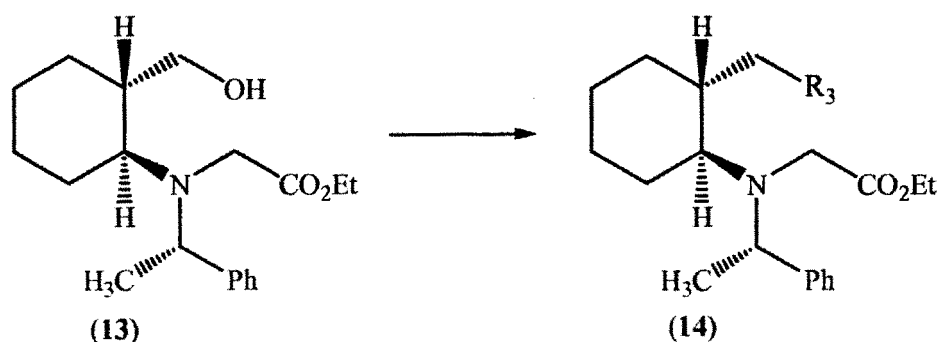


## 【化 1】



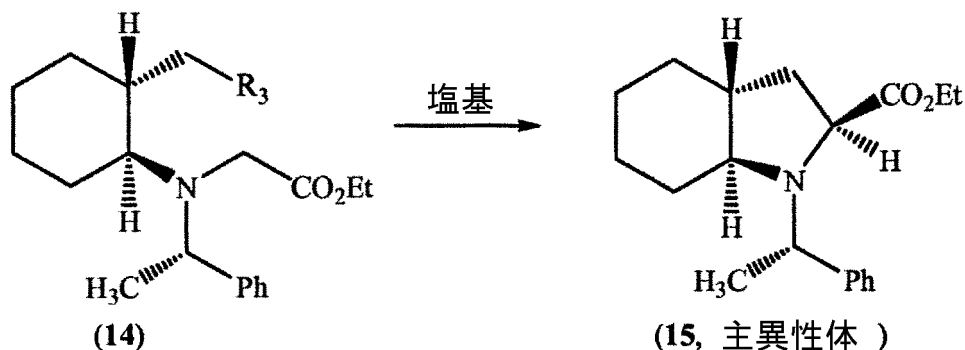
(b) エチル 2 - ( ( ( 1 S , 2 S ) - 2 - ( ヒドロキシメチル ) シクロヘキシル ) ( ( S ) - 1 - フェニルエチル ) アミノ ) アセテート ( 13 ) を式 ( 14 ) の化合物 ( 式中、 $R_3$  は、メシレート、トリフレート、トシレート、メタンスルホン酸エステル、トリフルオロメタンスルホン酸エステル、塩化物、臭化物、及びヨウ化物からなる群から選択される脱離基 ) に変換する工程、

## 【化 2】



(c) 前記式 ( 14 ) の化合物を塩基で処理して、( 2 S , 3 a R , 7 a S ) - エチル 1 - ( ( S ) - 1 - フェニルエチル ) オクタヒドロ - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート ( 15 ) を得る工程、

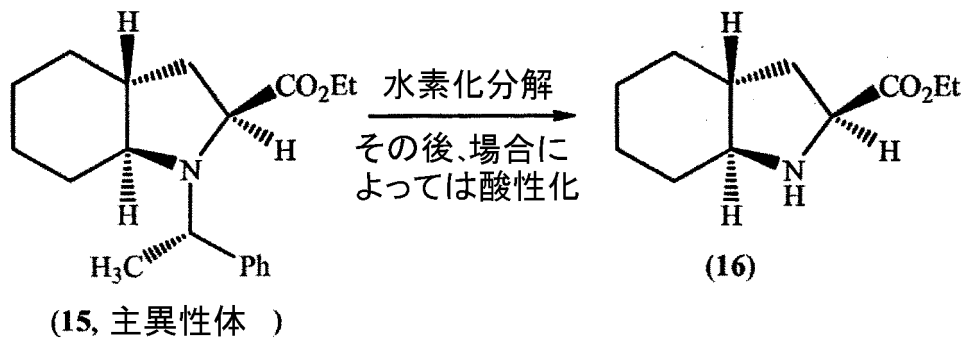
## 【化 3】



(d) 水素化分解により ( 2 S , 3 a R , 7 a S ) - エチル 1 - ( ( S ) - 1 - フェニルエチル ) オクタヒドロ - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート ( 15 ) の N - メチルベンジル基を開裂して、( 2 S , 3 a R , 7 a S ) - エチルオクタヒドロ - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート ( 16 ) を得るか、場合によってはその後に酸性化して前記式 ( 16 ) の化合物の塩酸塩を得る工程、並びに

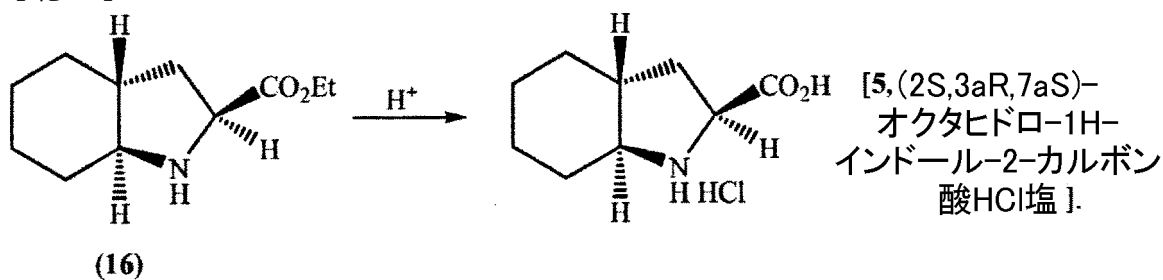


## 【化 4】



(e) (2S, 3aR, 7aS) - エチルオクタヒドロ - 1H - インドール - 2 - カルボキシレート (16) 又はその塩酸塩を酸加水分解して、(2S, 3aR, 7aS) - オクタヒドロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸塩酸塩 (5) を得る工程

## 【化 5】



を含む方法。

## 【請求項 2】

工程 (a) の前記塩基は、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、及び炭酸カリウムから選択され、工程 (a) では、アセトニトリル及びテトラヒドロフランから選択される溶媒も用いる、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

工程 (b) のエチル 2 - ( ( (1S, 2S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル ) ( (S) - 1 - フェニルエチル ) アミノ ) アセテートは、式 (14) の化合物 (式中、R<sub>3</sub> はメタンスルホン酸エステル脱離基) に変換される、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

## 【請求項 4】

工程 (c) の前記塩基は、ナトリウム tert - ブトキシド、水素化ナトリウム、及びリチウムジイソプロピルアミドから選択され、工程 (c) では、テトラヒドロフラン、及び、テトラヒドロフラン / ヘプタン混合物から選択される溶媒も用いる、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 5】

工程 (d) の前記水素化分解では、水素ガス及びエタノールの存在下、触媒を用い、その触媒は、パラジウム炭素及び水酸化パラジウム炭素から選択される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 6】

工程 (e) の前記酸加水分解では塩酸を用いる、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 7】

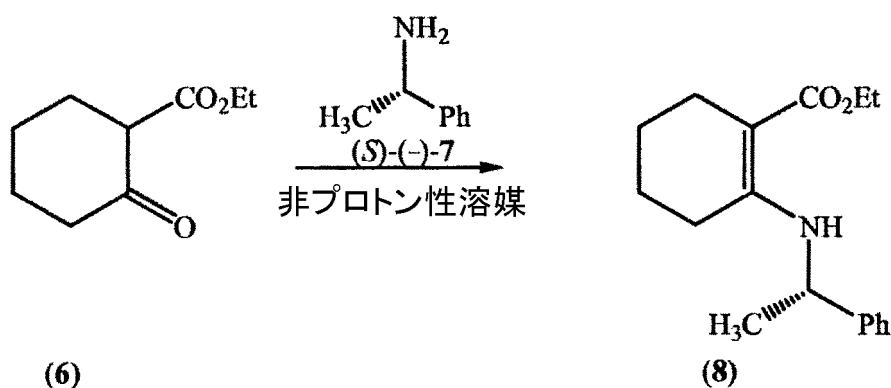
( (1S, 2S) - 2 - [ (S) - 1 - フェニルエチルアミノ ] シクロヘキシル ) メタノール (11) の調製方法は下記工程：

(f) 非プロトン性溶媒の存在下、エチル 2 - オキソシクロヘキサニルカルボキシレート (6) を (S) - ( - ) - 1 - フェニルエチルアミン (7) と反応させて、(S) - エチル 2 - (1 - フェニルエチルアミノ) シクロヘキサ - 1 - エニルカルボキシレート (8) を製



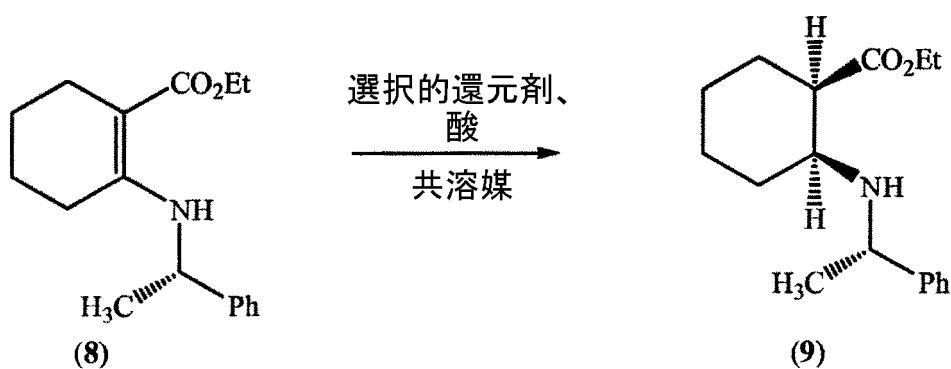
造する工程、

【化 6】



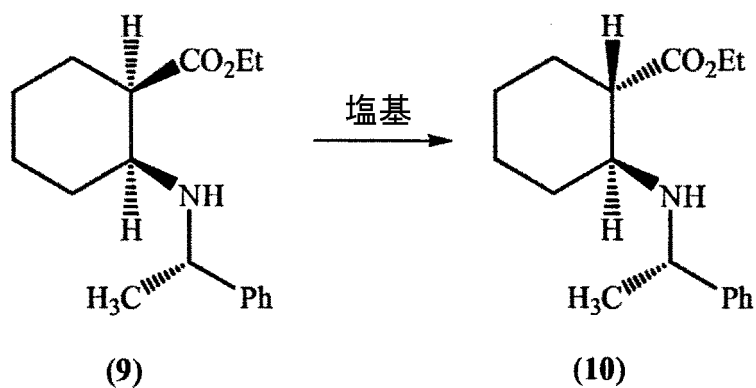
(g) 酸及び共溶媒の存在下、選択的還元剤により (S) - エチル 2 - ( 1 - フェニルエチルアミノ ) シクロヘキサ - 1 - エンカルボキシレート ( 8 ) を還元して、( 1 R , 2 S ) - エチル 2 - ( ( S ) - 1 - フェニルエチルアミノ ) シクロヘキサンカルボキシレート ( 9 ) を得るか、場合によってはその後に、臭化水素と酢酸エチル、又は、臭化水素ガスで処理して前記式 ( 9 ) の化合物の臭化水素酸塩を得る工程、

【化 7】



(h) 塩基を用いて ( 1 R , 2 S ) - エチル 2 - ( ( S ) - 1 - フェニルエチルアミノ ) シクロヘキサンカルボキシレート ( 9 ) 又はその臭化水素酸塩のエピマー化を行って、( 1 S , 2 S ) - エチル 2 - ( ( S ) - 1 - フェニルエチルアミノ ) シクロヘキサンカルボキシレート ( 10 ) を得るか、場合によってはその後に塩化水素のエタノール溶液で処理して前記式 ( 10 ) の化合物の塩酸塩を得る工程、並びに

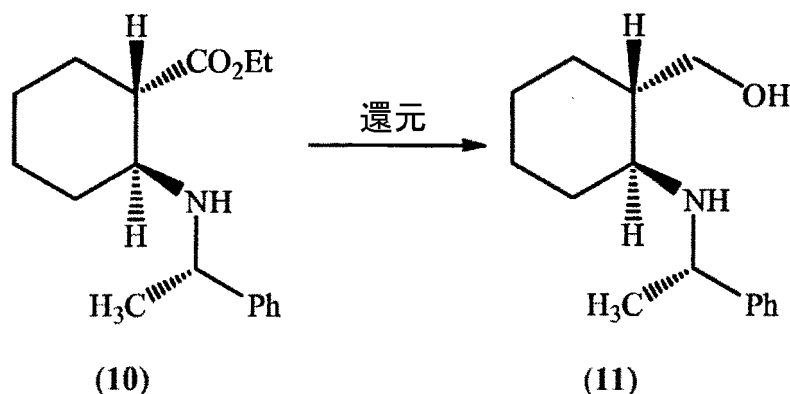
【化 8】



(i) ( 1 S , 2 S ) - エチル 2 - ( ( S ) - 1 - フェニルエチルアミノ ) シクロヘキサンカルボキシレート ( 10 ) 又はその塩酸塩を還元して、( ( 1 S , 2 S ) - 2 - [ ( S ) - 1 - フェニルエチルアミノ ] シクロヘキシル ) メタノール ( 11 ) を得る工程



【化 9】



を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

工程 (f) の前記非プロトン性溶媒は、トルエン及びアセトニトリルから選択される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

工程 (g) において、前記選択的還元剤は、水素化ホウ素ナトリウム及び N - S e l e c t r i d e から選択され、前記酸は、酢酸、イソ酪酸、ピバル酸、安息香酸、トリフルオロ酢酸、及びフェニル酢酸から選択され、前記共溶媒は、トルエン及びアセトニトリルから選択される、請求項 7 又は 8 に記載の方法。

【請求項 10】

工程 (h) の前記塩基は、ナトリウム t e r t - ブトキシド及びリチウムヘキサメチルジシラジドから選択され、工程 (h) では、テトラヒドロフラン、t e r t - ブタノール、及び、テトラヒドロフラン / t e r t - ブタノール混合物から選択される溶媒も用いる、請求項 7 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

工程 (i) の (1 S , 2 S) - エチル 2 - ( ( S ) - 1 - フェニルエチルアミノ ) シクロヘキサンカルボキシレート (10) 又はその塩酸塩は、水素化ホウ素リチウム、及び、塩化リチウム存在下の水素化ホウ素カリウムから選択される還元剤により還元され、工程 (i) ではテトラヒドロフラン共溶媒も用いる、請求項 7 ~ 10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

工程 (g) の ( S ) - エチル 2 - ( 1 - フェニルエチルアミノ ) シクロヘキサ - 1 - エンカルボキシレート (8) の前記還元は、代替法として、炭素担持ナノ粒子 ( P t / C ) から選択される触媒と、酢酸から選択される水素化剤を用いる触媒的水素化により行われる、請求項 7 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法。

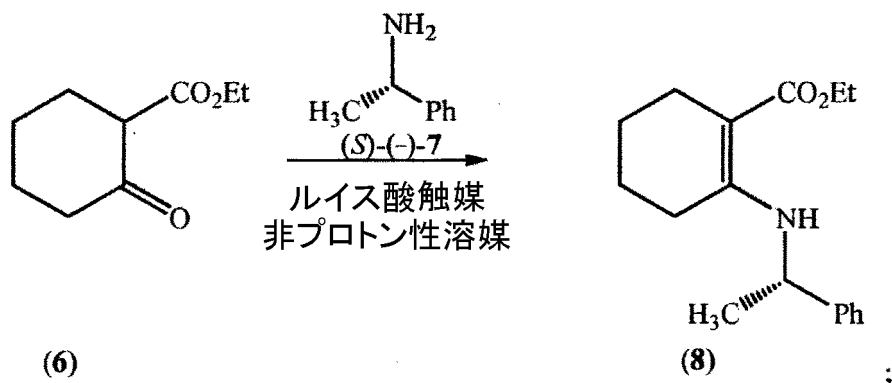
【請求項 13】

( ( 1 S , 2 S ) - 2 - [ ( S ) - 1 - フェニルエチルアミノ ] シクロヘキシル ) メタノール (11) の調製方法は下記工程：

(f) 非プロトン性溶媒中、ルイス酸触媒の存在下、エチル 2 - オキシシクロヘキサンカルボキシレート (6) を ( S ) - ( - ) - 1 - フェニルエチルアミン (7) と反応させて、( S ) - エチル 2 - ( 1 - フェニルエチルアミノ ) シクロヘキサ - 1 - エンカルボキシレート (8) を製造する工程、

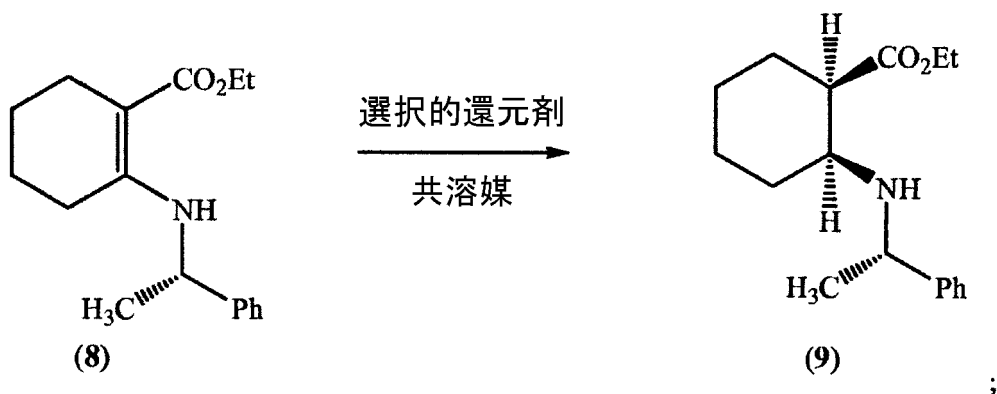


## 【化 10】



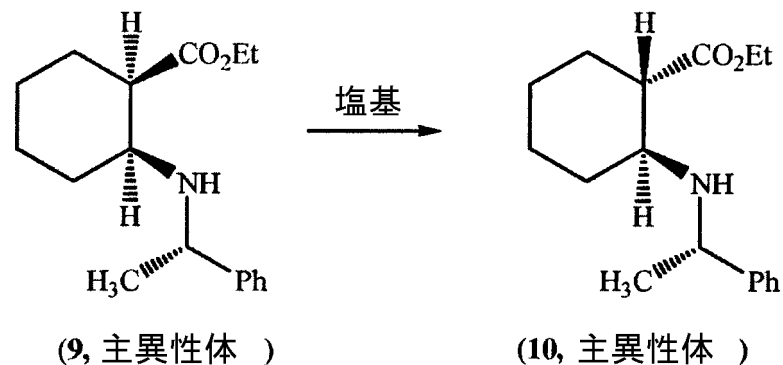
(g) 共溶媒の存在下、選択的還元剤により (S) - エチル 2 - ( 1 - フェニルエチルアミノ ) シクロヘキサ - 1 - エンカルボキシレート ( 8 ) を還元して、( 1 R , 2 S ) - エチル 2 - ( ( S ) - 1 - フェニルエチルアミノ ) シクロヘキサンカルボキシレート ( 9 ) を製造する工程、

## 【化 11】



(h) 塩基を用いて ( 1 R , 2 S ) - エチル 2 - ( ( S ) - 1 - フェニルエチルアミノ ) シクロヘキサンカルボキシレート ( 9 ) のエピマー化を行って、( 1 S , 2 S ) - エチル 2 - ( ( S ) - 1 - フェニルエチルアミノ ) シクロヘキサンカルボキシレート ( 10 ) を得る工程、並びに

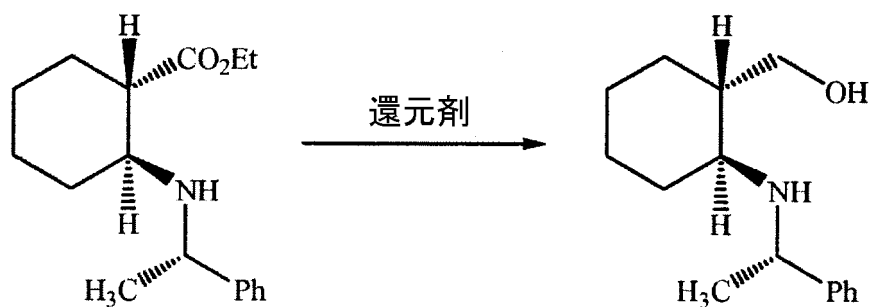
## 【化 12】



(i) ( 1 S , 2 S ) - エチル 2 - ( ( S ) - 1 - フェニルエチルアミノ ) シクロヘキサンカルボキシレート ( 10 ) を還元して、( ( 1 S , 2 S ) - 2 - [ ( S ) - 1 - フェニルエチルアミノ ] シクロヘキシル ) メタノール ( 11 ) を得る工程



## 【化 1 3】



(10, 主異性体)

(11)

を含む、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 1 4】

工程 (f) の前記ルイス酸触媒はトリフルオロメタンスルホン酸イッテルビウムである、請求項 1 3 に記載の方法。

## 【請求項 1 5】

工程 (g) において、前記選択的還元剤は、ナトリウムアセトキシボロヒドリド及び N - S e l e c t r i d e から選択され、前記共溶媒は、トルエン及びアセトニトリルから選択される、請求項 1 3 又は 1 4 に記載の方法。

## 【請求項 1 6】

工程 (h) の前記塩基は、ナトリウム t e r t - ブトキシド及びリチウムヘキサメチルジシラジドから選択され、工程 (h) では、テトラヒドロフラン、t e r t - ブタノール、及び、テトラヒドロフラン / t e r t - ブタノール混合物から選択される溶媒も用いる、請求項 1 3 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の方法。

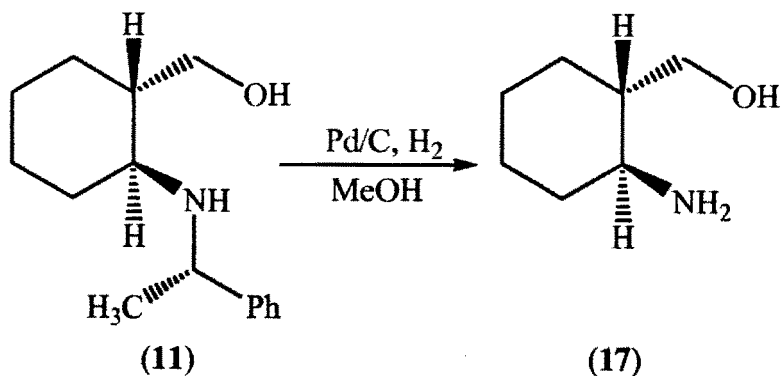
## 【請求項 1 7】

工程 (i) の ( 1 S , 2 S ) - エチル 2 - ( ( S ) - 1 - フェニルエチルアミノ ) シクロヘキサンカルボキシレート ( 1 0 ) は、水素化ホウ素リチウム及び水素化ホウ素カリウムから選択される還元剤により還元され、工程 (i) ではテトラヒドロフラン共溶媒も用いる、請求項 1 3 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 1 8】

( 2 S , 3 a R , 7 a S ) - オクタヒドロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸塩酸塩 ( 5 ) の製造方法であって、下記工程：  
水素ガス及びメタノールの存在下、パラジウム炭素と ( ( 1 S , 2 S ) - 2 - ( ( S ) - 1 - フェニルエチルアミノ ) シクロヘキシル ) メタノール ( 1 1 ) を反応させて、( ( 1 S , 2 S ) - 2 - アミノシクロヘキシル ) メタノール ( 1 7 ) を製造する工程、

## 【化 1 4】



(11)

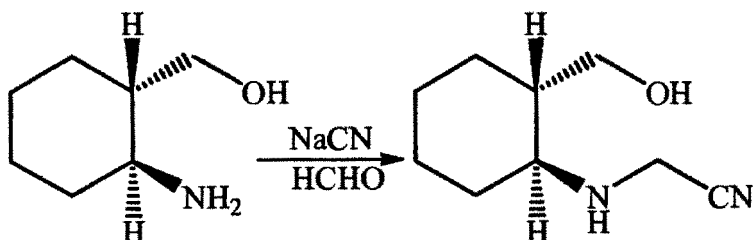
(17)

;

( ( 1 S , 2 S ) - 2 - アミノシクロヘキシル ) メタノール ( 1 7 ) を、ホルムアルデヒドの存在下、シアン化ナトリウムで処理して、式 ( 1 8 ) の化合物を製造する工程、



【化 15】

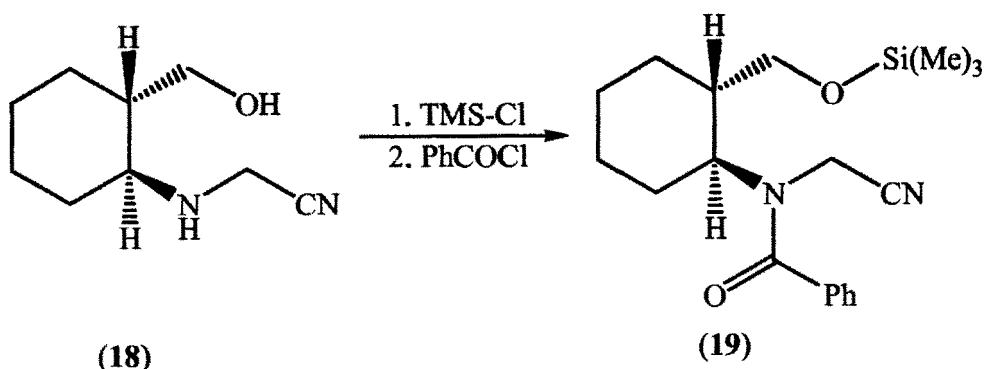


(17)

(18)

前記式 ( 18 ) の化合物を塩化トリメチルシリルと反応させ、次にベンゾイルクロリドで処理して、式 ( 19 ) の化合物を製造する工程、

【化 16】

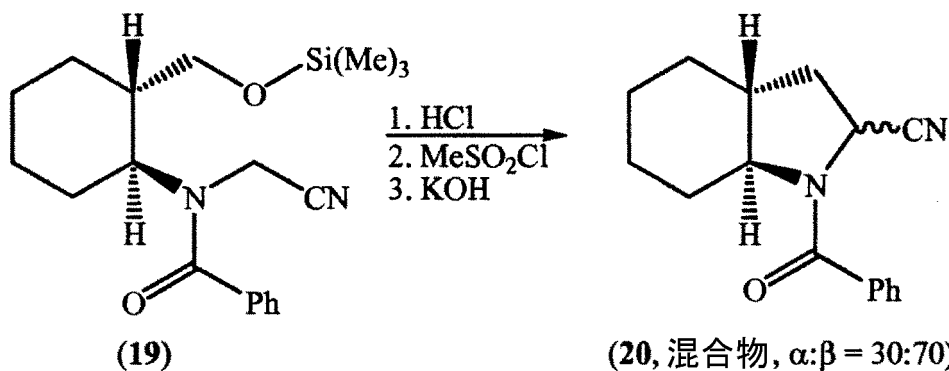


(18)

(19)

前記式 ( 19 ) の化合物を塩酸で処理し、次に塩化メタンスルホニルで処理し、次に水酸化カリウムで処理して、式 ( 20 ) の化合物を製造する工程、並びに

【化 17】



(19)

(20, 混合物,  $\alpha:\beta = 30:70$ )

前記式 ( 20 ) の化合物を鉍酸水溶液で処理して、( 2 S , 3 a R , 7 a S ) - オクタヒドロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸塩酸塩 ( 5 ) を製造する工程



## 【化 18】



を含む方法。

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0018

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0018】

さらに別の実施形態では、出発物質として結晶質の((1*S*, 2*S*)-2-((*S*)-1-フェニルエチルアミノ)シクロヘキシル)メタノール(11)を用いて(2*S*, 3*aR*, 7*aS*)-ベンジルオクタヒドロ-1*H*-インドール-2-カルボキシレート塩酸塩(3)を製造する。このプロセスの最初の工程では、メタノールの存在下、パラジウム炭素を含む触媒を用いて反応を行って、((1*S*, 2*S*)-2-アミノシクロヘキシル)メタノール(17)を製造する。化合物(17)をホルムアルデヒドの存在下、シアン化ナトリウムで処理して、化合物(18)を製造する。その後、化合物(18)をまず塩化トリメチルシリルと反応させ、次にその反応生成物をベンゾイルクロリドで処理して、化合物(19)を製造する。さらに、図3に図示されるように、化合物(19)に対して3つの反応を連続して行って、化合物(20)を製造する。具体的には、化合物(19)をまず塩酸で処理する。次に、反応混合物に塩化メタンスルホニルを添加する。その後、反応系に水酸化カリウムを添加して、化合物(20)を製造する。化合物(20)を製造した後、ヒドラジン水溶液で処理して、化合物(5)の塩酸塩を製造する。

## 【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

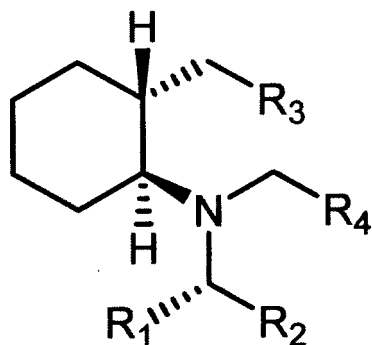
【補正対象項目名】0036

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0036】

## 【化 3】



## 【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0041

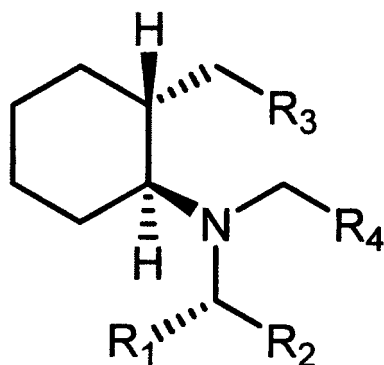


【補正方法】変更

【補正の内容】

【0041】

【化4】



【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0044

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0044】

先行技術の方法及び本願明細書中で先に述べた実施形態と比較すると、本実施形態の化合物(15)の製造では、クロマトグラフィーによる精製を必要としないので、それらの上述した方法と比較して著しい利点が提供される。水素ガス、エタノール、及び塩化水素の存在下、金属触媒、例えば、以下に限定されないが、パラジウム炭素又は水酸化パラジウム炭素等を用いて水素化分解により(2S, 3aR, 7aS) - エチル 1 - ((S) - 1 - フェニルエチル) オクタヒドロ - 1H - インドール - 2 - カルボキシレート(15)のN - - メチルベンジル基を開裂して、化合物(16)の塩酸塩を得る。化合物(10)を出発物質として使用し5工程を経た時点で、化合物(16)の全収率は約35% ~ 約45%の範囲である。化合物(6)を出発物質として加え、本願明細書に記載の溶媒法を採用すると、8工程を経た時点で、化合物(16)の収率は約15% ~ 約25%の範囲である。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0049

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0049】

#### 4. ホフマン反応を用いた(2S, 3aR, 7aS) - オクタヒドロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸(5)の別の製造法

また、図3に示されるように、トランドラブリラート及びトランドラブリルの製造において重要な中間体である(2S, 3aR, 7aS) - ベンジルオクタヒドロ - 1H - インドール - 2 - カルボキシレート塩酸塩(3)は、出発物質として結晶質の((1S, 2S) - 2 - ((S) - 1 - フェニルエチルアミノ)シクロヘキシル)メタノール(11)を用いて製造することもできる。このプロセスの第一工程では、メタノール等のアルコールの存在下、触媒、例えば、以下に限定されないが、パラジウム炭素や水酸化パラジウム炭素等を用いて反応を行って、((1S, 2S) - 2 - アミノシクロヘキシル)メタノール(17)を製造する。化合物(17)を塩酸塩に変換し、結果として(2S, 3aR, 7aS) - ベンジルオクタヒドロ - 1H - インドール - 2 - カルボキシレート塩酸塩(3)に変換する残りの工程は、米国特許第4, 879, 392号明細書の開示(その全内容を本明細書に引用して援用する)に基づいている。通常、残りの工程は以下のように説明され



る。図3に図示されるように、化合物(17)をホルムアルデヒドの存在下、シアン化ナトリウムで処理して、化合物(18)を製造する。その後、化合物(18)をまず塩化トリメチルシリルと反応させ、次にその反応生成物をベンゾイルクロリドで処理して、化合物(19)を製造する。さらに、図3に図示されるように、化合物(19)に対して3つの反応を連続して行って、化合物(20)を製造する。具体的には、化合物(19)をまず塩酸で処理する。次に、反応混合物に塩化メタンスルホニルを添加する。その後、反応系に水酸化カリウムを添加して、化合物(20)を製造する。化合物(20)を製造した後、上述したように、鉍酸水溶液で処理して、化合物(5)の塩酸塩を製造する。上述したように、その後、化合物(5)を塩化チオニル、ベンジルアルコール及びジクロロメタンで処理して、(2S, 3aR, 7aS) - ベンジルオクタヒドロ - 1H - インドール - 2 - カルボキシレート塩酸塩(3)を製造できる。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0065

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0065】

( ( 1 S , 2 S ) - 2 - [ ( S ) - 1 - フェニルエチルアミノ ] シクロヘキシル ) メタノール ( 1 1 )

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0110

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0110】

エタノール400mLに溶解させた(2S, 3aR, 7aS) - エチル1 - ( ( S ) - 1 - フェニルエチル ) オクタヒドロ - 1H - インドール - 2 - カルボキシレート ( 1 5 ) 127.2gの溶液にRaney Nickel (WR Grace 2800, 水スラリー) 127gを添加し、アルゴン雰囲気下、Parrシェーカー装置中、この溶液を室温で30分間混合した。触媒を濾別し、エタノール400mLで洗浄した。前処理したこの生成溶液に水酸化パラジウム炭素 ( Degussa , 50重量%水溶液 ) 21.7gを添加した。混合液を水素圧30psigの下、50 で1.5時間水素化した。触媒を濾別し、未使用のエタノール ( 100mL ) で洗浄した。水素化生成物混合液を70 以下で減圧濃縮した。14%塩化水素エタノール溶液263gが入れられた500mL容フラスコに、得られた油状液体を滴下漏斗から10~20分間かけて25~35 の温度範囲で滴下した。混合液を室温で1時間攪拌した後、ロータリーエバポレータにより濃縮して、減圧下、50~60 で溶媒を留去した。酢酸エチル400mLを残留物に添加し、混合液を35 まで加温した。混合液を30分間かけて22 まで冷却して、沈殿を形成させた。このスラリーを0~5 まで冷却し、2時間保持した。固体を回収し、0~5 の酢酸エチル20mLで洗浄した。固体を45 のオープン中で減圧下で乾燥して、34.0gの(2S, 3aR, 7aS) - エチルオクタヒドロ - 1H - インドール - 2 - カルボキシレート塩酸塩(16)を得た。分析HPLC ( Daicel Chiralpack AD - RHカラム , サイズ : 150 × 4.6mm ) ; 0.02M酢酸アンモニウムバッファ ( pH : 7.7 ~ 7.8 ) : アセトニトリル / 50 : 50 , 0.3mL / 分 , 波長 : 220nm , カラムオープン温度 : 55 , R<sub>t</sub> : 16.21分 , 97.95% ( PA ) ; <sup>1</sup>H NMR ( D<sub>2</sub>O , 400MHz ) : 4.52 ( dd , 1H , J = 11.2 , 2.9Hz ) , 4.30 ( q , 2H , J = 14.2 , 7.16Hz ) , 2.94 ( dt , 1H , J = 11.8 , 3.6Hz ) , 2.42 - 2.34 ( m , 1H ) , 2.22 - 2.15 ( m , 1H ) , 2.12 - 1.98 ( m , 2H ) , 1.95 - 1.87 ( m , 1H ) , 1.80 - 1.73 ( m , 1H ) , 1.72 - 1.52 ( m , 2H ) , 1.35 - 1.11



(m, 2H), 1.30 (t, 3H, J = 7.1 Hz); LC-MS (m/z): 198.2 (M+H)<sup>+</sup>.

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0117

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0117】

メタノール(15 mL)に溶解した(1S, 2S)-2-[(S)-1-フェニルエチルアミノ]シクロヘキシル)メタノール(11, 0.5 g, 0.002 mol)の溶液に5%パラジウム炭素(0.05 g)を添加した。水素雰囲気(14.5 psi)下、混合液を60℃で3時間以上加熱した。混合液を室温まで冷却し、窒素フラッシュを行い、触媒を濾別し、未使用のメタノール(10 mL)で洗浄した。集めた濾液を減圧濃縮して、0.28 gの(1S, 2S)-2-アミノシクロヘキシル)メタノール(17)を白色固体として定量的収率で得た。[α]<sub>D</sub><sup>23</sup> 9.1 (c, 0.0107 CHCl<sub>3</sub>), <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 3.61-3.54 (m, 2H), 2.71 (bs, 3H), 2.45 (dt, 1H, J = 10.6, 1.2 Hz), 1.85-1.78 (m, 1H), 1.74-1.65 (m, 1H), 1.62-1.53 (m, 1H), 1.40-1.30 (m, 1H), 1.25-1.06 (m, 3H), 0.91-0.80 (m, 1H), <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): 70.2, 57.4, 45.5, 40.1, 28.6, 25.5, 25.5, そのエナンチオマーである(1R, 2R)-2-アミノシクロヘキシル)メタノールのNMRの場合、引例: J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 5502を参照。



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2010/042219

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. C07D209/42 ADD. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data, EMBASE		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HAYASHI Y ET AL: "A novel chiral super-Lewis acidic catalyst for enantioselective synthesis" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY 1996 US LNKD- DOI:10.1021/JA960766S, vol. 118, no. 23, 1996, pages 5502-5503, XP002598183 ISSN: 0002-7863 page 5502, paragraph 2 Scheme on page 5502 ----- -/-	1-5
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
26 August 2010		22/09/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Marzi, Elena



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2010/042219

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>BRION F ET AL: "STEREOSELECTIVE SYNTHESIS OF A TRANS-OCTAHYDROINDOLE DERIVATIVE, PRECURSOR OF TRANDOLAPRIL (RU 44 570), AN INHIBITOR OF ANGIOTENSIN3CONVERTING ENZYME" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL LNKD- DOI:10.1016/S0040-4039(00)61225-X, vol. 33, no. 34, 1 January 1992 (1992-01-01), pages 4889-4892, XP000885877 ISSN: 0040-4039 cited in the application the whole document</p>	5
A	<p>WO 2005/054194 A1 (TEXCONTOR ETS [LI]; CID PAU [ES]) 16 June 2005 (2005-06-16) cited in the application Scheme on page 4891</p>	1-5
A	<p>BLANKLEY C J ET AL: "Synthesis and Structure-Activity Relationships of Potent New Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors Containing saturated Bicyclic Amino Acids" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US LNKD- DOI:10.1021/JM00389A006, vol. 30, 1 January 1987 (1987-01-01), pages 992-998, XP001061648 ISSN: 0022-2623 page 997; compounds 4d, 4a</p>	1-5



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No  
PCT/US2010/042219

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005054194 A1	16-06-2005	US 2007225505 A1	27-09-2007



## フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 レディ, ラジャラトナム, イー.

アメリカ合衆国 イリノイ州 60031, ガーニー, アーリントン レーン 1528

(72)発明者 リーマー, ダグラス, エム.

アメリカ合衆国 ウィスコンシン州 53045, ブルックフィールド, パーリントン ウッズ ドライブ 1660

(72)発明者 パヴリーナ, ジョン, ティー.

アメリカ合衆国 ウィスコンシン州 53158, プレザント プレイリー, ハンドレッサ アベニュー 7987

(72)発明者 アルリー, スティーヴン, エス.

アメリカ合衆国 イリノイ州 60044, レイク ブラフ, グラフトン コート 160

(72)発明者 コテツキ, ブライアン, ジェー.

アメリカ合衆国 ウィスコンシン州 53154, オーク クリーク, エス. グリフィン アベニュー 8451

Fターム(参考) 4C204 AB03 BB04 CB03 DB25 EB02 FB01 GB01