

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5148627号

(P5148627)

(45) 発行日 平成25年2月20日 (2013. 2. 20)

(24) 登録日 平成24年12月7日 (2012. 12. 7)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 307/33 (2006. 01)

C O 7 D 307/32

Q

C 1 2 P 7/62 (2006. 01)

C 1 2 P 7/62

請求項の数 11 (全 22 頁)

(21) 出願番号 特願2009-541984 (P2009-541984)
 (86) (22) 出願日 平成19年12月11日 (2007. 12. 11)
 (65) 公表番号 特表2010-513377 (P2010-513377A)
 (43) 公表日 平成22年4月30日 (2010. 4. 30)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2007/063703
 (87) 国際公開番号 W02008/074693
 (87) 国際公開日 平成20年6月26日 (2008. 6. 26)
 審査請求日 平成21年7月21日 (2009. 7. 21)
 (31) 優先権主張番号 60/875, 617
 (32) 優先日 平成18年12月18日 (2006. 12. 18)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 591003013
 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
 F. HOFFMANN-LA ROCH
 E AKTIENGESELLSCHAFT
 スイス・シーエイチ-4070バーゼル・
 グレンツアーヘルストラツセ124
 (74) 代理人 100078662
 弁理士 津国 肇
 (74) 代理人 100113653
 弁理士 東田 幸四郎
 (74) 代理人 100116919
 弁理士 齋藤 房幸

最終頁に続く

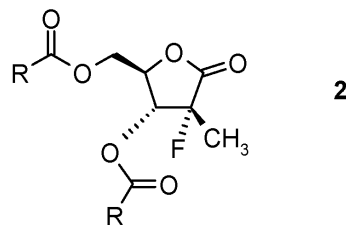
(54) 【発明の名称】 3, 5-ジ-*O*-アシル-2-フルオロ-2-*C*-メチル-D-リボノ-γ-ラク톤の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (2) :

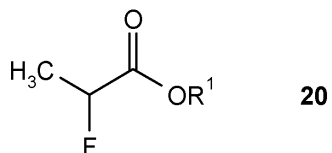
【化 3 5】



[式中、Rは、独立にC₁-6-アルキル、場合により置換されているフェニル-C₁-6-アルキル又は場合により置換されているフェニルである]で示される化合物の製造方法であって、

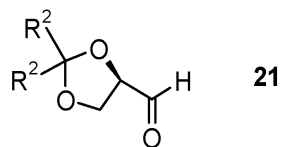
a) 式 (20) :

【化 3 6】



〔式中、 R^1 は、 C_{1-4} - アルキルである〕で示される化合物を、塩基及び、式（2 1）：

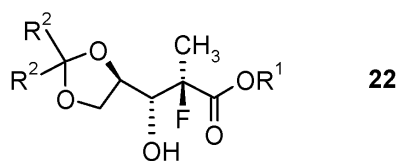
【化 3 7】



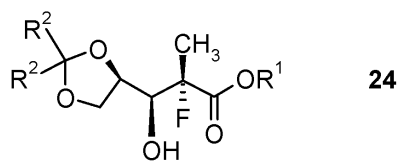
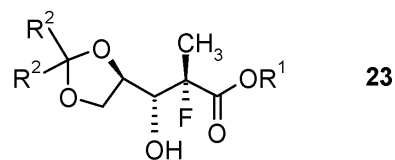
10

〔式中、 R^2 は、 C_{1-4} - アルキルである〕で示される化合物と反応させて、式（2 2）、（2 3）及び（2 4）：

【化 3 8】



20

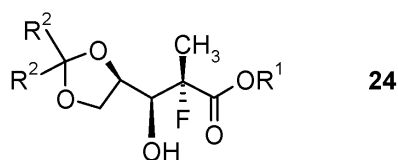
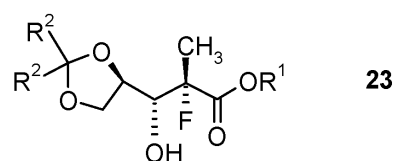
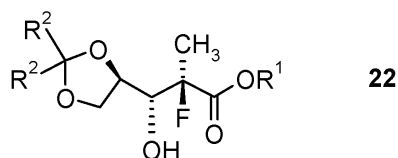


30

〔式中、 R^1 及び R^2 は、上記と同義である〕で示される化合物の混合物を形成する工程；

b) 式（2 2）、（2 3）及び（2 4）：

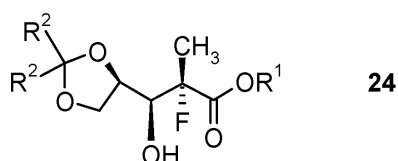
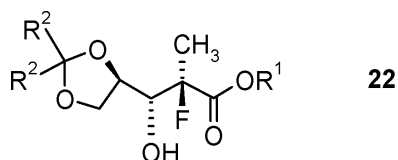
【化 3 9】



〔式中、 R^1 及び R^2 は、上記と同義である〕で示される化合物の混合物を、式 (23) で示される化合物を加水分解することができる酵素と反応させて、対応するカルボン酸とし、化合物 (22) と (24) の混合物を単離する工程；

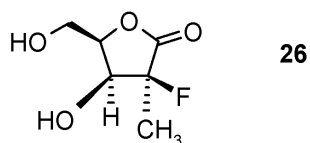
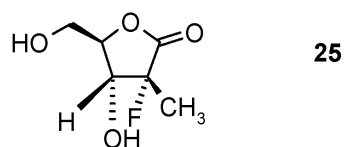
c) 式 (22) と (24) ；

【化 4 0】



〔式中、 R^1 及び R^2 は、上記と同義である〕で示される化合物の混合物を、酸性処理により、式 (25) と (26) ；

【化 4 1】



で示される化合物の混合物に変換する工程；

d) 式 (25) と (26) ；

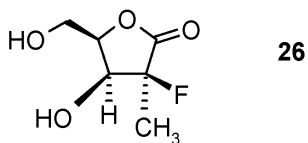
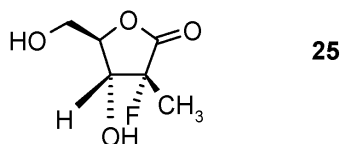
10

20

30

40

【化 4 2】



10

で示される化合物の混合物を、塩基の存在下で、式：

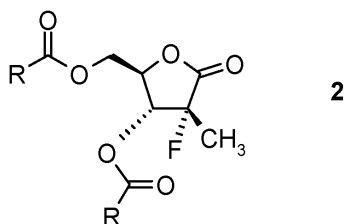


で示されるハロゲン化アシル（ここで、Rは、上記と同義であり、Xは、ハロゲンである）を用いて、又はアシル無水物：

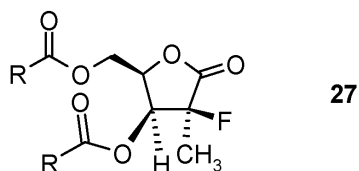


（ここで、Rは、上記と同義である）を用いて、アシル化して、式（2）と（27）：

【化 4 3】



20

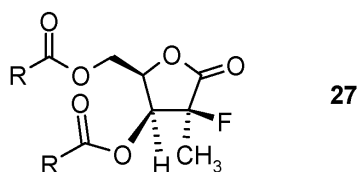
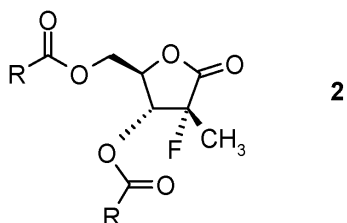


30

〔式中、Rは上記と同義である〕で示される化合物の混合物を形成する工程；及び

e) 式（2）及び（27）：

【化 4 4】



40

〔式中、Rは、上記と同義である〕で示される化合物の混合物を、有機溶媒中で再結晶化させて、式（2）で示される化合物を単離する工程を含む方法。

【請求項 2】

Rがフェニルであり、R₁が、メチル、エチル又はn-ブチルであり、R₂が、メチル

50

又はエチルであり、そしてXがクロロである、請求項1記載の方法。

【請求項3】

反応工程a)で使用される塩基が、リチウムジイソプロピルアミド、リチウム2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン、及びリチウムヘキサメチルジシラジドからなる群より選択されることを特徴とする、請求項1記載の方法。

【請求項4】

工程(b)で使用される酵素が、カンジダアンタールチカ(Candida Antarctica)リパーゼ2(CALB)であることを特徴とする、請求項1記載の方法。

【請求項5】

工程b)における酵素による加水分解が、pH 7.0～7.5及び温度20～45℃において水性緩衝液媒体中で行われることを特徴とする、請求項1又は4記載の方法。 10

【請求項6】

工程b)において、化合物(22)と(24)の混合物が、有機溶媒を用いて反応混合物を抽出することにより回収されることを特徴とする、請求項1、4又は5記載の方法。

【請求項7】

工程c)における酸性処理が、酢酸、硫酸、塩酸、メタンスルホン酸又はトリフルオロ酢酸からなる群より選択される酸を用いて行われることを特徴とする、請求項1記載の方法。

【請求項8】

工程d)におけるアシル化で使用される塩基が、第3級アミンであることを特徴とする、請求項1又は7記載の方法。 20

【請求項9】

工程d)におけるアシル化が、ベンゾイルクロリドを用いて行われることを特徴とする、請求項1又は8記載の方法。

【請求項10】

工程e)における再結晶化が、メタノール、エタノール、n-プロパノール及びイソプロパノールから選択される脂肪族アルコールを用いて行われることを特徴とする、請求項1記載の方法。

【請求項11】

工程e)における再結晶化が、イソプロパノールを用いて行われることを特徴とする、請求項1又は10記載の方法。 30

【発明の詳細な説明】

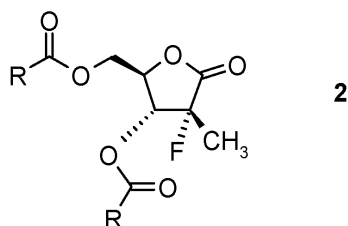
【技術分野】

【0001】

本発明は、式(2)：

【0002】

【化1】



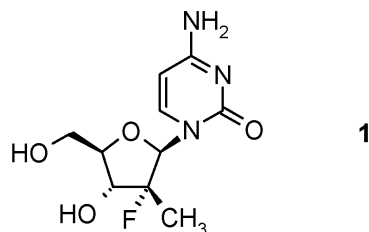
2

40

で示される、3, 5-ジ- O -アシル-2-フルオロ-2-C-メチル-D-リボノーγ-ラクトン誘導体の新規な製造方法を提供するものであり、これは、強力かつ選択的な抗C型肝炎ウイルス活性を有する化合物である、式(1)：

【0003】

【化 2】



で示される 1 - (2 - デオキシ - 2 - フルオロ - 2 - C - メチル - β - D - リボフラノシル) シトシン (PCT 公報 WO 2005 / 003147) の製造において重要な中間体である。

【背景技術】

【0004】

中間体 (2) を調製するための数々の合成ルートが PCT 公報 WO 2006 / 012440 に開示されているが、これらの合成ルートには、高い製造コスト及び商業規模での製造における技術的困難という欠点がある。不斉ジヒドロキシル化触媒 (AD-mix- β)、フッ素化剤ジエチルアミノスルファートリフルオリド、及び Wittig 試薬を大量に使用していることが、主なコスト高の要因である。AD-mix- β のような毒性の高い試薬、ジエチルアミノスルファートリフルオリドのような高反応性試薬の使用、及び中間体のクロマトグラフィーによる単離が、より一層困難にしている一因である。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明の目的は、当該技術分野において公知の合成から公知の欠点に悩まされることのない、別の合成アプローチを見出すことであった。

【課題を解決するための手段】

【0006】

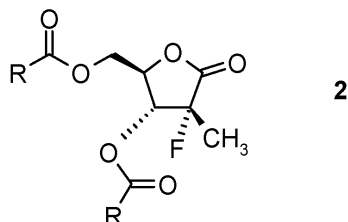
当該目的は、以下に概要が述べられるように、本発明の方法によって達成できた。

【0007】

式 (2) :

【0008】

【化 3】



〔式中、R は、独立に、C₁ - C₆ - アルキル、場合により置換されているフェニル - C₁ - C₆ - アルキル又は場合により置換されているフェニルである〕で示される化合物の製造方法であって、

a) 式 (20) :

【0009】

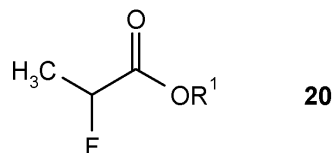
10

20

30

40

【化 4】

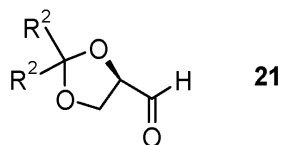


〔式中、 R^1 は、 C_{1-4} -アルキルである〕で示される化合物を、塩基及び、式（2 1）：

【0 0 1 0】

10

【化 5】

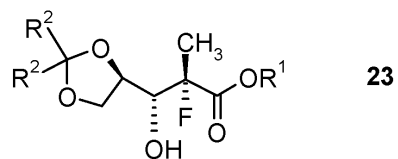
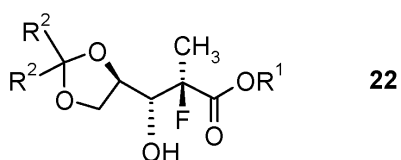


〔式中、 R^2 は、 C_{1-4} -アルキルである〕で示される化合物と反応させて、式（2 2）、（2 3）及び（2 4）：

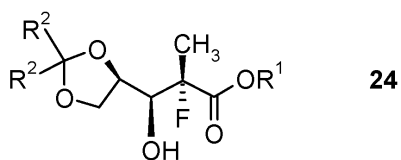
【0 0 1 1】

20

【化 6】



30



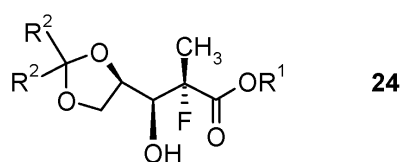
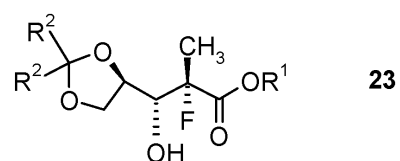
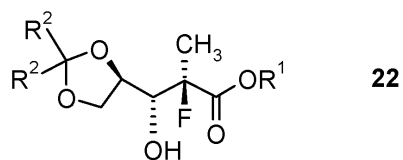
〔式中、 R^1 及び R^2 は、上記と同義である〕で示される化合物の混合物を形成する工程；

40

b) 式（2 2）、（2 3）及び（2 4）：

【0 0 1 2】

【化 7】

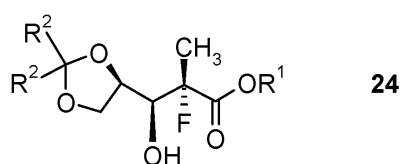
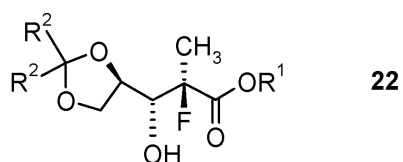


〔式中、R¹ 及び R² は、上記と同義である〕で示される化合物の混合物を、式（23）で示される化合物を加水分解することができる酵素と反応させて、対応するカルボン酸とし、化合物（22）と（24）の混合物を単離する工程；

c) 式（22）と（24）：

【0013】

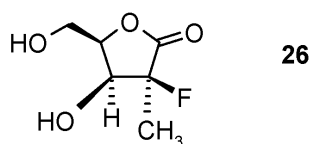
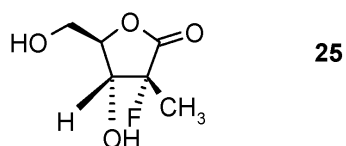
【化 8】



〔式中、R¹ 及び R² は、上記と同義である〕で示される化合物の混合物を、酸性処理により、式（25）と（26）：

【0014】

【化 9】



10

20

30

40

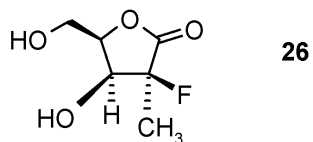
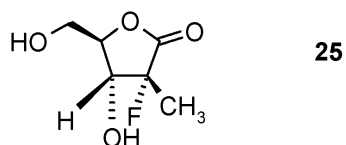
50

で示される化合物の混合物に変換する工程；

d) 式 (25) と (26) ；

【0015】

【化10】



10

で示される化合物の混合物を、塩基の存在下で、式：

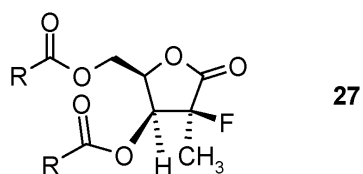
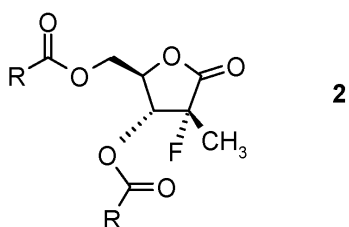


のハロゲン化アシル（ここで、Rは、上記と同義であり、Xは、ハロゲンである）を用いて、又はアシル無水物：



（ここで、Rは、上記と同義である）を用いて、アシル化して、式 (2) と (27) ；

【化11】



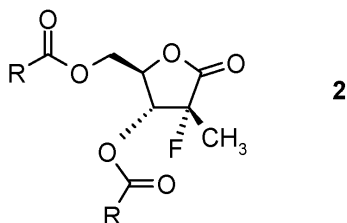
30

〔式中、Rは、上記と同義である〕で示される化合物の混合物を形成する工程；

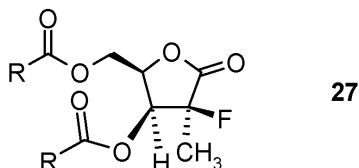
e) 式 (2) と (27) ；

【0016】

【化 1 2】



2



27

10

〔式中、Rは、上記と同義である〕で示される化合物の混合物を、有機溶媒中で再結晶化させて、式（2）で示される化合物を単離する工程の一つ以上を含む方法。

【0017】

本明細書で使用されるように、以下の用語は下記の意味を有する：

【0018】

20

本明細書で使用される用語「フェニル-C₁₋₆-アルキル」は、フェニル基で置換されているC₁₋₆-アルキル、好ましくはベンジルを指す。

【0019】

用語「場合により置換されているフェニル-C₁₋₆-アルキル」又は「場合により置換されているフェニル」は、C₁₋₃-アルキル置換フェニルC₁₋₆-アルキル又はC₁₋₃-アルキル置換フェニルを指す。

【0020】

用語「C₁₋₄-アルキル」又は「C₁₋₆-アルキル」は、メチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、又はこれに加えてペンチル及びその異性体ならびにヘキシル及びその異性体を指す。

30

【0021】

用語「ハロゲン」は、クロロ、ブロモ、ヨード及びフルオロを指し、好ましくはクロロである。

【0022】

本発明の方法の好ましい実施態様において、置換基は以下の意味を有する：Rは、フェニルであり、R₁は、メチル、エチル、又はn-ブチル、好ましくはエチルであり、R₂は、メチル又はエチル、好ましくはメチルであり、Xは、クロロである。

【0023】

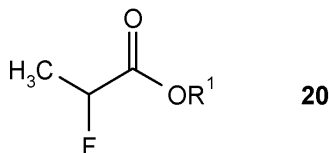
工程 a)

工程 a) は、式（20）：

40

【0024】

【化 1 3】



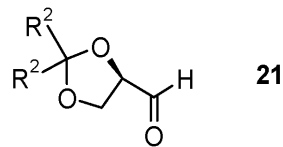
20

〔式中、R¹は、C₁₋₄-アルキルである〕で示される化合物を、塩基及び、式（21）：

50

【0025】

【化14】

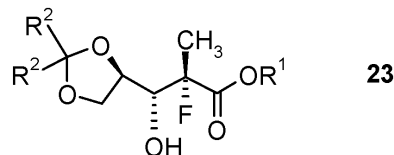
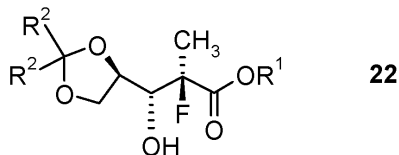


〔式中、 R^2 は、 C_{1-4} -アルキルである〕で示される化合物と反応させて、式（22）、（23）及び（24）：

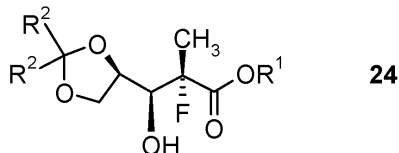
10

【0026】

【化15】



20



〔式中、 R^1 及び R^2 は、上記と同義である〕で示される化合物の混合物を形成することを、要求する。

30

【0027】

反応工程 a) において使用される塩基は、リチウムジイソプロピルアミド（LDA）、リチウム 2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン（LTMP）、及びリチウムヘキサメチルジシラジド（LHMDS）からなる群より選択される非求核性の塩基である。

【0028】

工程（a）中の反応は、適切な非反応性有機溶媒中で行うことができる。例示的な例には、テトラヒドロフラン（THF）、2-Me-THF、トルエン、ジエチルエーテル、t-ブチルメチルエーテルなどが含まれる。

【0029】

40

反応温度は、一般に -55°C 未満に保たれる。式（22）、（23）及び（24）で示される化合物の混合物の単離は、塩化アンモニウム水溶液を反応混合物に加え、そして水相を例えばジクロロメタンのような適切な有機溶媒で抽出することで起こりうる。

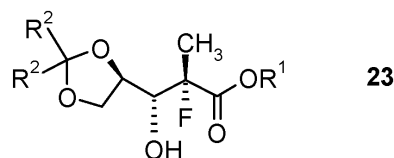
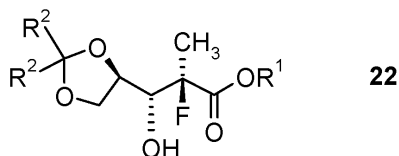
【0030】

工程 b)

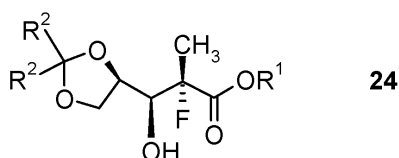
工程 b) は、式（22）、（23）及び（24）：

【0031】

【化 1 6】



10



〔式中、 R^1 及び R^2 は、上記と同義である〕で示される化合物の混合物を、式（23）で示される化合物を加水分解することができる酵素と反応させて、対応するカルボン酸とし、化合物（22）と（24）の混合物を単離することを、要求する。

20

【0032】

原則として、化合物（22）と（24）の存在下、化合物（23）を優先的に加水分解することができる任意の酵素を使用して、対応するカルボン酸とすることができる。

【0033】

化合物（22）の存在下で、化合物（23）を優先的に加水分解する有用な酵素には、緑膿菌（*Pseudomonas aeruginosa*）由来のリパーゼ T O Y（東洋紡）；ウマ肝臓由来のエステラーゼ H L E（Fluka）；ムコールミィフィ（*Mucor miehei*）由来のエステラーゼ M M E（Fluka）；カンジダリポリチカ（*Candida lipolytica*）由来のエステラーゼ C L E（Fluka）；バークホルデリアセパシア（*Burholderia cepacia*）由来のリパーゼ L 1（Roche）；及び Roche からのリパーゼ L 2 である C A L B の精製製剤が含まれる。

30

【0034】

カンジダアンタークチカ（*Candida Antarctica*）・リパーゼ型 B（C A L B）（Novozymes 社）は、その高い反応性及び立体選択性ゆえに好ましい酵素である。好ましくは、化合物（23）の選択的加水分解は、約 20～45℃の温度で、硫酸アンモニウム、硫酸カリウム、硫酸ナトリウム、リン酸ジメチルアンモニウム、酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、ソルビトール、スクロース、グリシン又は酵素活性に有益な他の添加剤を含みうる pH 約 7.0～7.5 の緩衝水溶液中で、C A L B により行われる。

【0035】

40

化合物（22）と（24）の混合物の、アルカリ性水性媒体からの単離は、適切な有機溶媒、好ましくはジクロロメタンによる抽出という手段によって行うことができる。

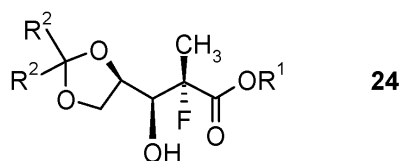
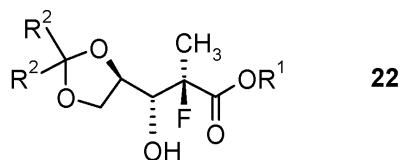
【0036】

工程 c)

工程 c) は、式（22）と（24）：

【0037】

【化 1 7】



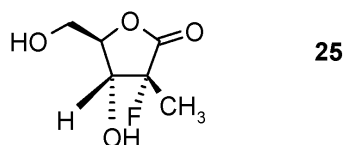
10

【0038】

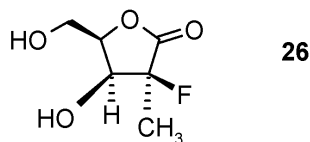
〔式中、 R^1 及び R^2 は、上記と同義である〕で示される化合物の混合物を、酸性処理により、式(25)と(26)：

【0039】

【化 1 8】



20



【0040】

で示される化合物の混合物に変換することを、要求する。

【0041】

原則として、工程c)における酸性処理は、酢酸、硫酸、塩酸、メタンスルホン酸又はトリフルオロ酢酸からなる群より選択される酸を用いて行われ、好ましくは硫酸水溶液を用いて行われる。

30

【0042】

工程(a)における、(22)と(24)の、対応する(25)と(26)への転換は、有機溶媒と水の混合溶液中で触媒としての酸を高温で使用して行うこともできる。適切な条件には、酢酸／水／95℃、Amberlyst 15／アセトニトリル／水／82℃、硫酸／エタノール／水／80℃及び塩酸／1-プロパノール／水／88℃が含まれる。化合物25と26の混合物は、通常は反応混合物を適切な塩基で中和し、適切な有機溶媒で抽出し、そして続いて溶媒を除去することにより単離できる。

【0043】

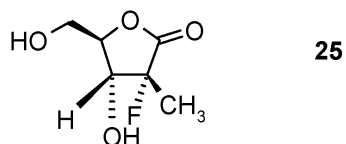
40

工程d)

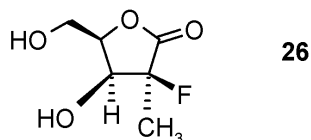
工程d)は、式(25)と(26)：

【0044】

【化 1 9】



25



26

10

で示される化合物の混合物を、塩基の存在下で、式：



のハロゲン化アシル（ここで、Rは、上記と同義であり、Xは、ハロゲンである）を用いて、又はアシル無水物：

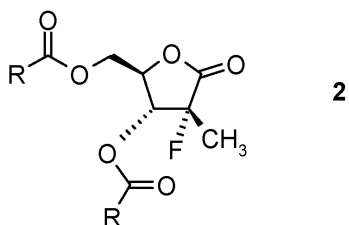


（ここで、Rは、上記と同義である）を用いて、アシル化して、式（2）と（27）：

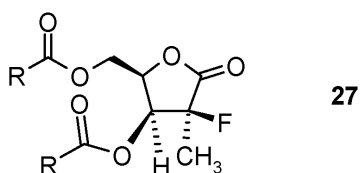
【0045】

【化 2 0】

20



2



27

30

〔式中、Rは、上記と同義である〕で示される化合物の混合物を形成することを、要求する。

【0046】

適切な塩基は、ハロゲン化アシル及びアシル無水物反応剤と反応しない塩基である。例示的な例は、ピリジン、又はトリエチルアミン、N, N'-ジイソプロピルアミン（D I P E A）、4-ジメチルアミノピリジン（D M A P）のような第3級アミンであるが、これらに限定されない。好ましくは第3級アミンが、そしてさらに好ましくはトリエチルアミンが、アシル化における塩基として使用される。

40

【0047】

好ましいアシル化剤は、R及びXが上記の意味を有する、ハロゲン化アシルR C O Xである。最も好ましいアシル化剤は、ベンゾイルクロリドである。

【0048】

アシル化工程の好ましい実施態様において、触媒量の4-ジメチルアミノピリジンを添加することができる。

【0049】

アシル化は通常、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド（DMF）、ピリジンなどのような適切な溶媒中で行われる。

50

【0050】

原則として、化合物（２）と（２７）の混合物は、反応混合物から単離されないが、工程 e）で容易に再結晶化に付される。

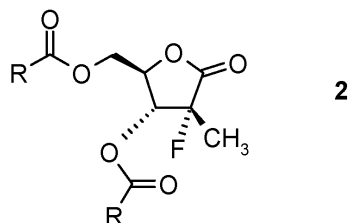
【0051】

工程 e)

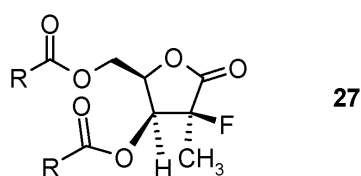
工程 e）は、式（２）と（２７）：

【0052】

【化 2 1】



10



20

〔式中、Rは、上記と同義である〕で示される化合物の混合物を、有機溶媒中で再結晶化させて、式（２）で示される化合物を単離することを、要求する。

【0053】

通常、水溶性有機溶媒は、結晶型にある化合物（２）を、化合物（２７）から実質的に分離するものである。例示的な例は、メタノール、エタノール、n-プロパノール、及びイソプロパノールからなる群より選択されうるが、これらに限定されない。好ましい溶媒は、イソプロパノールである。

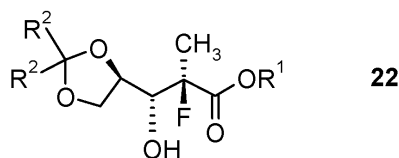
【0054】

別の具体的な実施態様において、本発明は、式（２２）：

30

【0055】

【化 2 2】



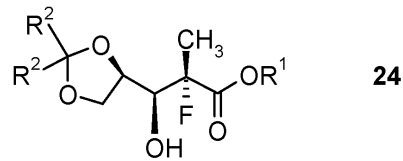
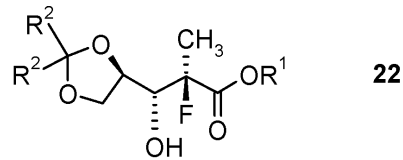
【0056】

で示される化合物を調製する方法であって、式（２２）と（２４）：

【0057】

40

【化 2 3】



10

〔式中、 R^1 及び R^2 は、上記と同義である〕で示される化合物の混合物を、有機溶媒を用いて再結晶化させることを含む、方法を提供する。

【0058】

通常、化合物（22）と（24）の混合物は、tert-ブチルメチルエーテルのような適切な溶媒中で溶解される。その後、化合物（22）を、非極性溶媒、好ましくはヘキサン中で析出させることができる。

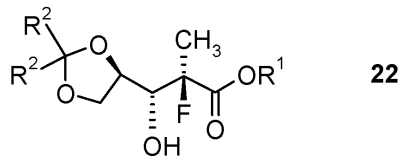
【0059】

式（22）：

20

【0060】

【化 2 4】



〔式中、 R^1 及び R^2 は、 C_{1-4} - アルキルである〕で示される化合物；

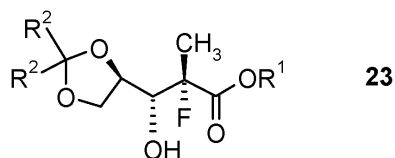
【0061】

30

式（23）：

【0062】

【化 2 5】



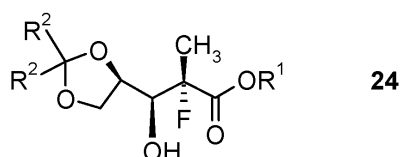
〔式中、 R^1 及び R^2 は、 C_{1-4} - アルキルである〕で示される化合物；

40

式（24）：

【0063】

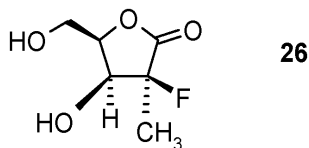
【化 2 6】



〔式中、 R^1 及び R^2 は、 C_{1-4} - アルキルである〕で示される化合物；

50

式 (26) :
 【0064】
 【化27】

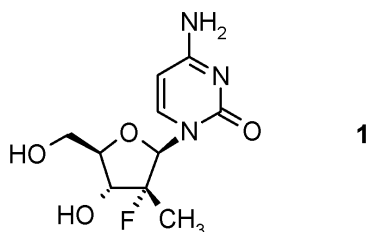


で示される化合物は、新規であり、したがって本発明のさらなる実施態様を表す。

【0065】

10

さらに、本発明の別の実施態様において、式 (1) :
 【化28】



20

で示される化合物の、先に記載の工程の一つ以上を含む調製方法が提供される。

【0066】

下記の実施例は、本発明を限定することなく説明する。

【実施例】

【0067】

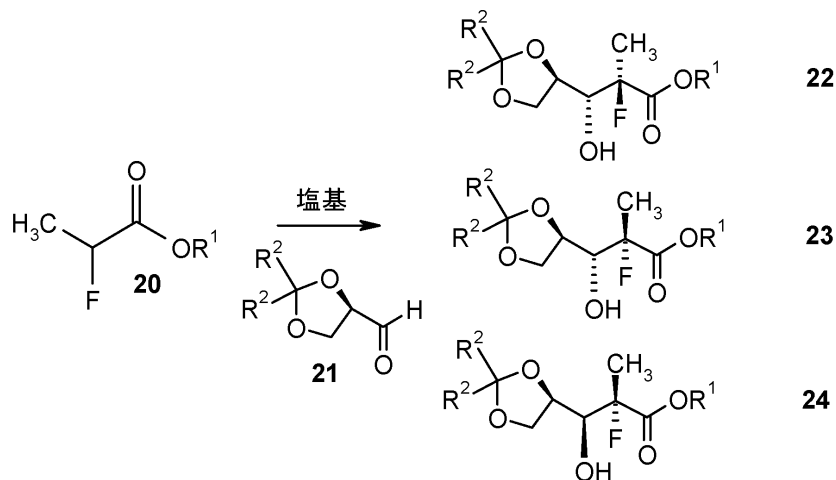
実施例 1

2-フルオロプロピオン酸エチル ((20)、R₁ = エチル) と、D-グリセルアルデヒド 1, 2-アセトニド ((21)、R₂ = メチル) との反応

【0068】

【化29】

30



40

【0069】

メカニカル攪拌機、熱電対、窒素流入口、及び添加漏斗を備え、乾燥され、清浄な、2 Lの四つ口丸底フラスコに、無水テトラヒドロフラン (THF) 266 g 及びジイソプロピルアミン 38.1 g を仕込んだ。混合物を攪拌し、< -75 °C に冷却した。バッチ温度を -55 °C 未満に保持しながら、溶液に、エチルエーテル中の 1.6 M MeLi 溶液 173 g をゆっくり仕込んだ。添加後、混合物を約 -75 °C で 40 分間攪拌した。次に、バッ

50

チ温度を -74°C 未満に保持しながら、この混合物に2-フルオロプロピオン酸エチル (20) 45.2 gをゆっくり加えた。混合物を -76°C で50分間攪拌し、バッチ温度を -74°C 未満に保持しながら、無水THF 178 g中の蒸留したばかりのD-グリセルアルデヒド 1, 2-アセトニド (21) 35 gの溶液をゆっくり加えた。添加後、混合物を約20分間攪拌した。これに、20% NH_4Cl 溶液300 gを加えた。混合物をゆっくりと周囲温度に温め、分液漏斗に移した。水相を分離し、ジクロロメタンの $2 \times 132\text{ g} = 264\text{ g}$ で抽出した。有機相を合わせ、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗アルドール生成物58 gを高粘度の油状物として得た。ガスクロマトグラムは、油状物が12.2%の(24)、43.4%の(22)、及び35.2%の(23)を含有していることを示した。

10

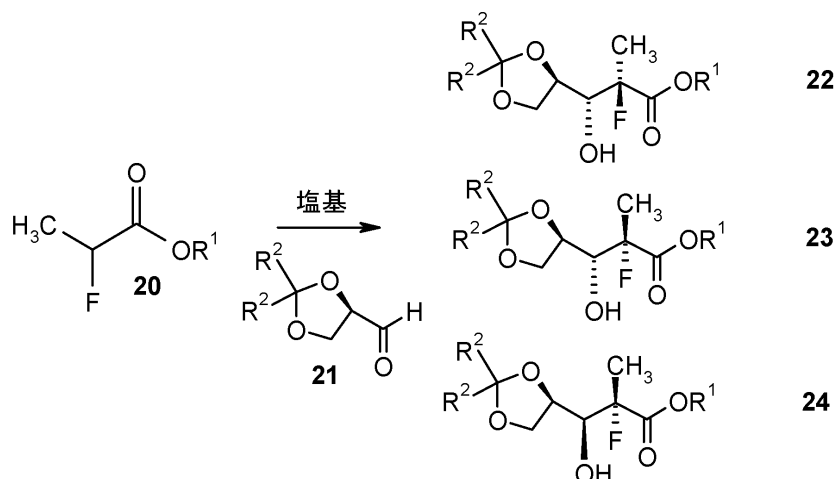
【0070】

実施例2

2-フルオロプロピオン酸エチル ((20)、 $\text{R}_1 = \text{エチル}$) と、D-グリセルアルデヒド 1, 2-ペンタノニド ((21)、 $\text{R}_2 = \text{エチル}$) との反応

【0071】

【化30】



20

30

【0072】

メカニカル攪拌機、熱電対、窒素流入口、及び添加漏斗を備え、乾燥され、清浄な四つ口丸底フラスコに、無水THF 20 mL及びジイソプロピルアミン1.8 gを仕込んだ。混合物を攪拌し、 -75°C に冷却した。バッチ温度を -55°C 未満に保持しながら、溶液に、エチルエーテル中の1.6M MeLi 溶液1 mLをゆっくり仕込んだ。添加後、混合物を約 -75°C で30分間攪拌した。次に、バッチ温度を -74°C 未満に保持しながら、この混合物に2-フルオロプロピオン酸エチル (20) 2.1 gをゆっくり加えた。混合物を -76°C で30分間攪拌し、バッチ温度を -74°C 未満に保持しながら、無水THF 10 mL中の蒸留したばかりのD-グリセルアルデヒド 1, 2-ペンタノニド (21) 2 gの溶液をゆっくり加えた。添加後、混合物を約20分間攪拌した。これに、20% NH_4Cl 溶液20 mLを加えた。混合物をゆっくりと周囲温度に温め、分液漏斗に移した。水相を分離し、ジクロロメタンの $2 \times 10\text{ mL} = 20\text{ mL}$ で抽出した。有機相を合わせ、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗アルドール生成物3 gを高粘度の油状物として得た。ガスクロマトグラムは、油状物が8.2%の(24)、36.5%の(22)、及び30.8%の(23)を含有していることを示した。

40

【0073】

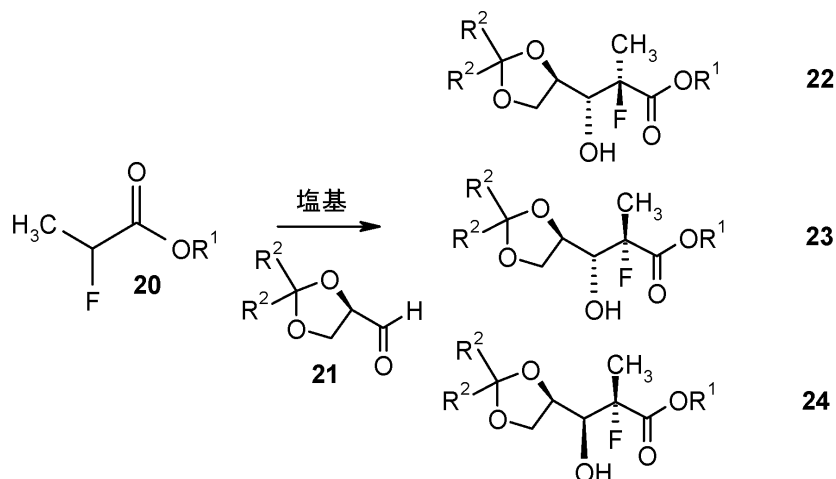
実施例3

2-フルオロプロピオン酸n-ブチル ((20)、 $\text{R}_1 = \text{n-ブチル}$) と、D-グリセルアルデヒド 1, 2-アセトニド ((21)、 $\text{R}_2 = \text{メチル}$) との反応

【0074】

50

【化 3 1】



10

【0075】

メカニカル攪拌機、熱電対、窒素流入口、及び添加漏斗を備え、乾燥され、清浄な四つ口丸底フラスコに、無水トルエン100mL及びジイソプロピルアミン10gを仕込んだ。混合物を攪拌し、 -75°C に冷却した。バッチ温度を -55°C 未満に保持しながら、溶液に、エチルエーテル中の1.6M MeLi溶液54mLをゆっくり仕込んだ。添加後、混合物を約 -75°C で30分間攪拌した。次に、バッチ温度を -70°C 未満に保持しながら、この混合物に、2-フルオロプロピオン酸n-ブチル(20) 11gをゆっくり加えた。混合物を -76°C で30分間攪拌し、バッチ温度を -74°C 未満に保持しながら、無水トルエン50mL中の蒸留したばかりのD-グリセルアルデヒド 1, 2-アセトニド(21) 8gの溶液をゆっくり加えた。添加後、混合物を約1時間攪拌した。混合物を、30%クエン酸溶液30mLに加えた。混合物をゆっくりと周囲温度に温め、分液漏斗に移した。水相を分離し、酢酸エチルの $2 \times 20\text{mL} = 40\text{mL}$ で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、濃縮して、粗アルドール生成物11gを高粘度の油状物として得た。ガスクロマトグラムは、油状物が5.5%の(24)、55%の(22)、及び39%の(23)を含有していることを示した。

20

30

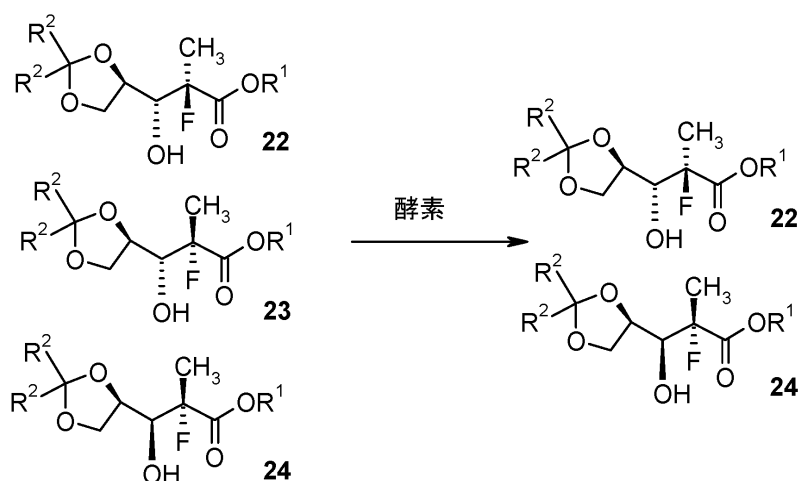
【0076】

実施例 4

(22)、(23)、及び(24) ($\text{R}_1 = \text{エチル}$ 、 $\text{R}_2 = \text{メチル}$)の混合物の酵素処理

【0077】

【化 3 2】



40

50

【0078】

メカニカル攪拌機、熱電対、pHプローブ、及び塩基を投入するポンプ流入口を備え、乾燥され、清浄な、1 Lの四つ口丸底フラスコに、10% D-ソルビトール、3mMリン酸カリウムからなる緩衝液360 g、及び粗アルドール生成物((22)、(23)及び(24)) 38.5 gを仕込んだ。混合物を43℃(バッチ温度)で攪拌し、12% H_2SO_4 溶液を加えることにより、混合物のpHを約7.5に調整した。混合物に、CALB溶液4 gを加えた。pHポンプを介して1.0N NaOHを加えることにより、pHを7.5に保持しながら、混合物をその温度で22時間攪拌した。混合物を周囲温度に冷却し、分液漏斗に移し、ジクロロメタンの $3 \times 100\text{ mL} = 300\text{ g}$ で抽出した。有機溶液を無水 $MgSO_4$ 75 gと共に1時間攪拌した。固体を濾過し、濾液を濃縮乾固して、(22)及び(24)の粗混合物18 gを高粘度の油状物として得、これはゆっくりと半固体になった。

10

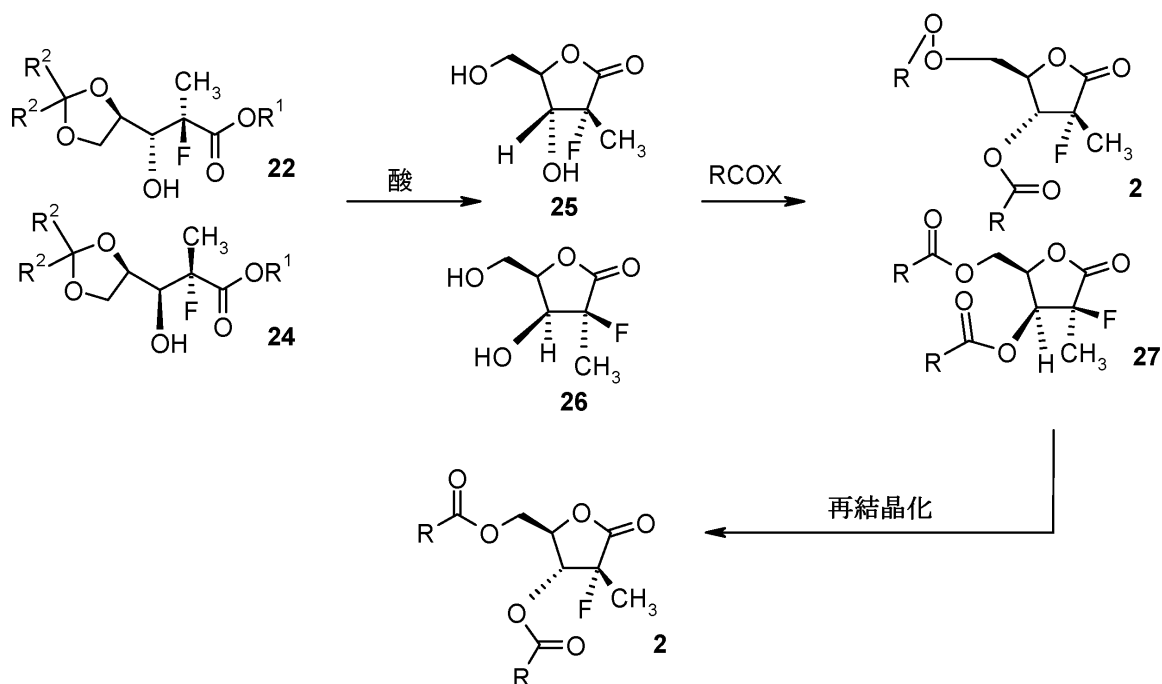
【0079】

実施例5

((22)と(24) (R_1 = エチル、 R_2 = メチル)の混合物からの(2) (R = Ph)の調製

【0080】

【化33】



20

30

【0081】

実施例4からの(22)及び(24)の粗混合物3.0 g、2 Bアルコール20 g、及び12%硫酸6 gの混合物を、78℃で5時間環流した。混合物を周囲温度に冷却し、トリエチルアミン1 gを加えて酸を中和した。混合物を濃縮乾固した。残留物をトルエン20 gと混合し、混合物を再び濃縮乾固した。残留物をアセトニトリル15 gに溶解した。この溶液に、触媒量の4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)及びベンゾイルクロリド5.2 gを加えた。バッチ温度を $< 40^\circ\text{C}$ に保持しながら、この混合物にトリエチルアミン4.1 gをゆっくり加えた。添加後、混合物を1時間攪拌した。混合物を酢酸エチル36 gで希釈し、 0°C に冷却し、水25 gを加えた。混合物を分液漏斗に移し、水相を分離し、酢酸エチル20 gで再び抽出した。合わせた有機溶液を飽和 $NaHCO_3$ 溶液20 gで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗油状物を得た。油状物を2-プロパノール27 gと混合した。混合物を約 60°C に加熱して、清澄な溶液とした。次に混合物を 10°C にゆっくりと冷却し、1時間保持した。固体を濾過し、湿潤ケーキを2-プロパノールで洗浄し、減圧下で 50°C にて一晩乾燥させて、(2) (R = Ph) 2.0 g

40

50

を得た。

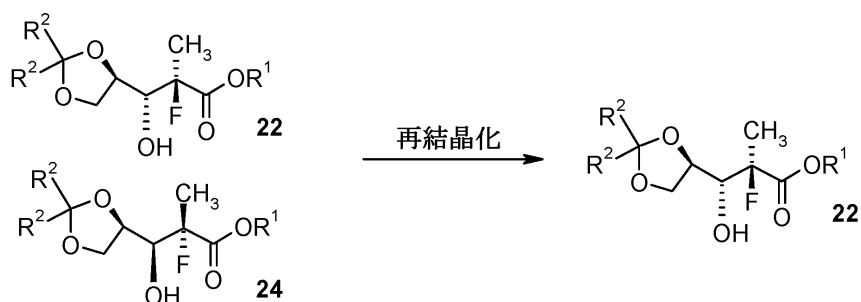
【0082】

実施例 6

酵素による加水分解後の純粋な (22) (R_1 = エチル、 R_2 = メチル) の単離

【0083】

【化 3 4】



10

【0084】

フラスコに、実施例 4 からの (22) 及び (24) (R_1 = エチル、 R_2 = メチル) の混合物 3 g 及び tert-ブチルメチルエーテル (TBME) 3 ml を仕込んだ。混合物を、清澄な溶液が形成されるまで攪拌した。この溶液に、ヘキサン 10 mL をゆっくり加えた。得られた懸濁液を、周囲温度で 2 時間攪拌した。固体を単離し、ヘキサン 4 mL で洗浄し、減圧下で 30 °C にて一晩乾燥させて、純粋な (22) (R_1 = エチル、 R_2 = メチル) 1.3 g を得た。

20

フロントページの続き

- (72)発明者 セディロート, マイアル
アメリカ合衆国、サウスカロライナ 29505、フローレンス、ブレックリッジ・サークル 3
654
- (72)発明者 クリアリー, トーマス・ピー
アメリカ合衆国、サウスカロライナ 29501、フローレンス、サセックス・コート 3424
- (72)発明者 イディンク, ハンス
ドイツ国、79618 ラインフェルデン、アウグステルシュトラッセ 5デー
- (72)発明者 ツァン, ピンシェン
アメリカ合衆国、サウスカロライナ 29501、フローレンス、アバディーン・コート 331
2

審査官 安藤 倫世

- (56)参考文献 国際公開第2006/031725 (WO, A1)
国際公開第2006/012440 (WO, A1)
特表2005-519954 (JP, A)
O'Hagan, David; Rzepa, Henry S., Stereoelectronic influence of fluorine in enzyme resolu-
tions of α -fluoroesters, Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2: P
hysical Organic Chemistry (1972-1999), 1994年, (1), 3-4

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 307/00

C12P 7/62

CA/REGISTRY/CASREACT(STN)