

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第3819955号  
(P3819955)

(45) 発行日 平成18年9月13日(2006.9.13)

(24) 登録日 平成18年6月23日(2006.6.23)

(51) Int.C1.

F 1

CO7D 217/26	(2006.01)	CO7D 217/26
CO7C 271/18	(2006.01)	CO7C 271/18
CO7C 271/50	(2006.01)	CO7C 271/50

請求項の数 3 (全 12 頁)

(21) 出願番号 特願平7-262049  
 (22) 出願日 平成7年9月18日(1995.9.18)  
 (65) 公開番号 特開平8-99959  
 (43) 公開日 平成8年4月16日(1996.4.16)  
 審査請求日 平成14年9月13日(2002.9.13)  
 (31) 優先権主張番号 02904/94-1  
 (32) 優先日 平成6年9月23日(1994.9.23)  
 (33) 優先権主張国 スイス(CH)  
 (31) 優先権主張番号 03736/94-0  
 (32) 優先日 平成6年12月9日(1994.12.9)  
 (33) 優先権主張国 スイス(CH)

(73) 特許権者 591003013  
 エフ. ホフマンーラ ロシュ アーゲー  
 F. HOFFMANN-LA ROCHE  
 E AKTIENGESELLSCHAFT  
 T  
 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 100060782  
 弁理士 小田島 平吉  
 (72) 発明者 ハンス・ヒルベルト  
 スイス・シーエイチ-4153ライナツハ  
 フアザネンストラツセ12  
 審査官 安藤 倫世

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】  $\alpha$ ,  $\alpha'$ -ジアミノアルコールの製造法

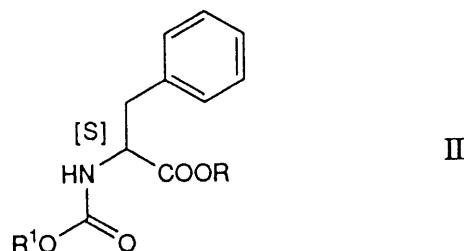
## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

a ) L-フェニルアラニン  $C_1 \sim C_8$  アルキルエステルを、  $R^1$  が  $C_1 \sim C_8$  アルキル、ベニジル又はフェニルを示す式  $C_1 C O O R^1$  のクロロ蟻酸エステルと反応させ、

b ) 得られる一般式

## 【化1】



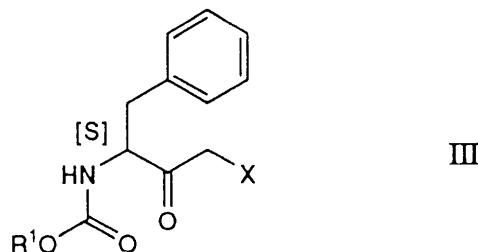
10

[式中、

Rは  $C_1 \sim C_8$  アルキルを示し、  $R^1$  は上記の意味を有する]  
のジエステルをハロゲン化メチルリチウムと反応させ、

c ) 得られる一般式

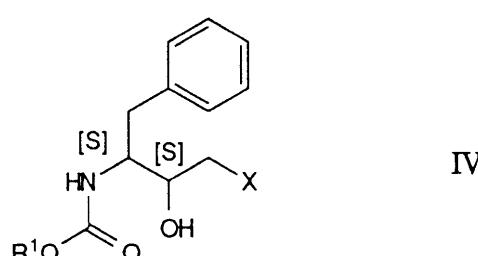
【化2】



[式中、  
Xはハロゲンを示し、R<sup>1</sup>は上記の意味を有する]  
のハロゲン化 - アミノケトンを還元し、

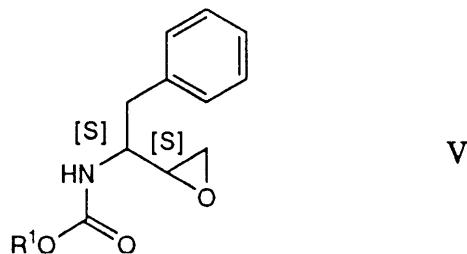
d) 得られる一般式

【化3】



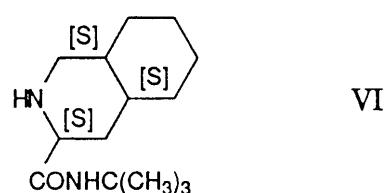
[式中、  
X及びR<sup>1</sup>は上記の意味を有する]  
のハロゲン化 - アミノアルコールを塩基を用いて環化し、  
e) 得られる一般式

【化4】



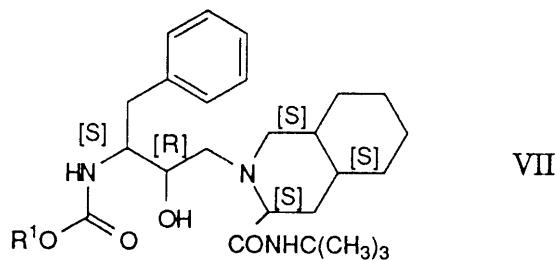
[式中、R<sup>1</sup>は上記の意味を有する]  
の[(S)-1-[(S)-オキシラン-2-イル]-2-フェニル-エチル]-カルバ  
ミン酸エステルを式

【化5】



のN-tert.ブチル-デカヒドロ-(4aS,8aS)-イソキノリン-3(S)-  
カルボキシアミドと反応させ、  
f) 得られる式

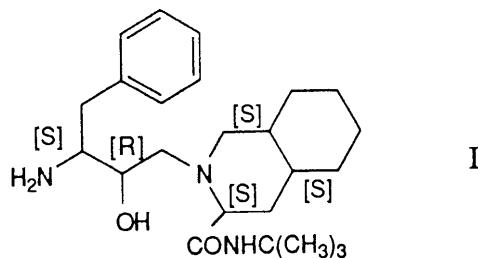
【化6】



のメチル(1S,2R)-[1-ベンジル-3-[ (3S,4aS,8aS)-3-tert-butyl-2-hydroxy-2-プロピル]-カルバメートを塩基で処理する

ことを特徴とする式

【化7】



20

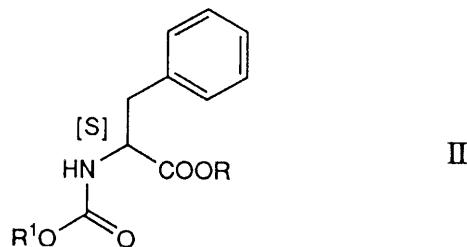
の2-[3(S)-アミノ-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニル-ブチル]-N-tert-butyl-デカヒドロ-(4aS,8aS)-イソキノリン-3(S)-カルボキシアミドの製造法。

【請求項2】

式Iのハロゲン化アミノケトンを、

a) 一般式

【化8】



30

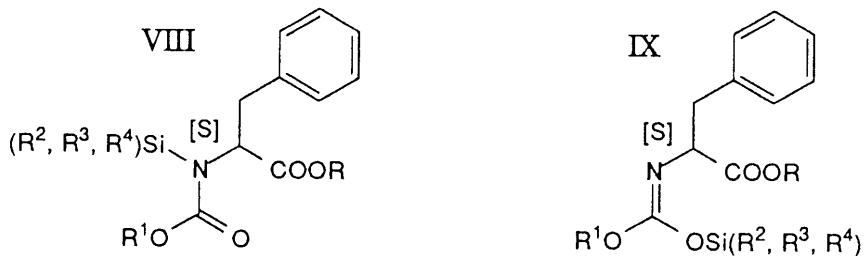
[式中、

RはC<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキルを示し、R<sup>1</sup>はC<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキル、ベンジル又はフェニルを示す]のジエステルを、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキルリチウム及びR<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>がC<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキル又はフェニルを示す式C<sub>1</sub>Si(R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>)の有機クロロシランと反応させ、

b) 中間体として形成される一般式VIII又はIX

40

## 【化9】



[式中、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は上記の意味を有する]

10

のシリル-保護化合物をジハロゲン化メタン及びC<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルキルリチウムの存在下で反応させる

ことにより製造することを特徴とする請求項1に記載の製造法。

## 【請求項3】

式IIIのハロゲン化-アミノケトンの還元を、還元剤としてアルミニウムトリアルコキシド又はリチウムアルミニウムトリアルコキシハイドライドを使用して行うことを特徴とする請求項1に記載の製造法。

## 【発明の詳細な説明】

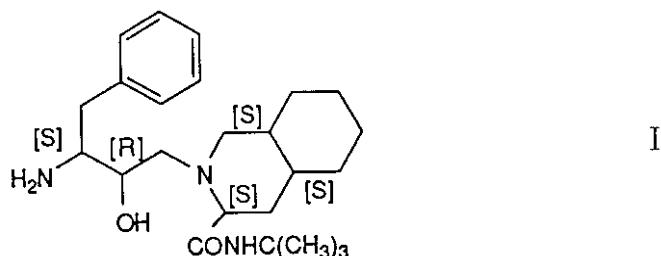
## 【0001】

本発明は、'-ジアミノアルコール、すなわち式

20

## 【0002】

## 【化16】



30

## 【0003】

の2-[3(S)-アミノ-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニル-ブチル]-N-tert-ブチル-デカヒドロ-(4aS,8aS)-イソキノリン-3(S)-カルボキシアミドの製造のための新規な方法に関する。

## 【0004】

上記の式Iの化合物は、例えばそれぞれヨーロッパ特許公開第0,432,695号の実施例1及び米国特許第5,196,438号に特に記載されており、薬理学的活性化合物の製造の有用な中間体である。かくして式Iの化合物は該公開の実施例及び3において記載されている通り、ウィルス感染、特にHIV及び他のレトロウィルスにより引き起こされる感染症の処置に適した薬理学的活性化合物に変換することができる。

40

## 【0005】

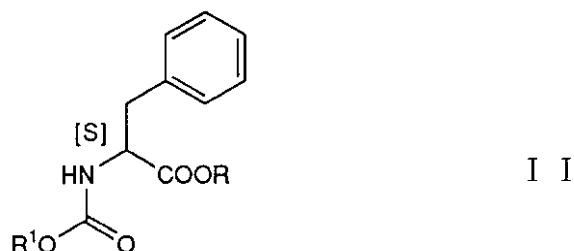
本発明に従う方法は、

a) L-フェニルアラニン低級アルキルエステルを、R<sup>1</sup>が低級アルキル、ベンジル又はフェニルを示す式C<sub>1</sub>COOR<sup>1</sup>のクロロ蟻酸エステルと反応させ、

b) 得られる一般式

## 【0006】

## 【化17】



【0007】

[式中、

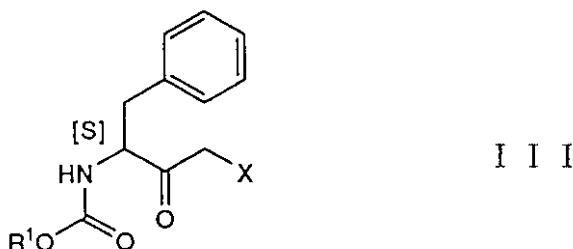
Rは低級アルキルを示し、R<sup>1</sup>は上記の意味を有する]  
のジエステルをハロゲン化メチルリチウムと反応させ、

c) 得られる一般式

【0008】

【化18】

10



20

【0009】

[式中、

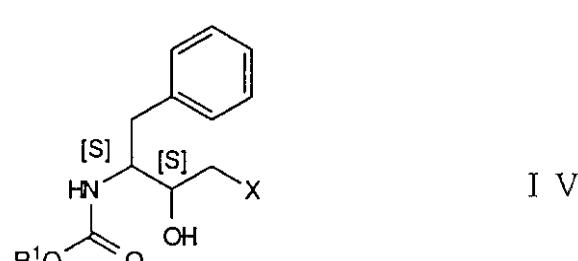
Xはハロゲンを示し、R<sup>1</sup>は上記の意味を有する]  
のハロゲン化 - アミノケトンを還元し、

d) 得られる一般式

【0010】

【化19】

30



【0011】

[式中、

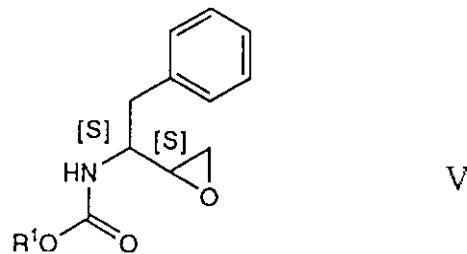
X及びR<sup>1</sup>は上記の意味を有する]  
のハロゲン化 - アミノアルコールを塩基を用いて環化し、

e) 得られる一般式

【0012】

【化20】

40



【0013】

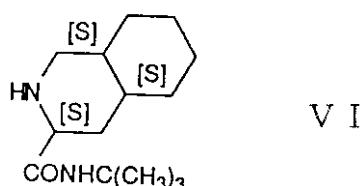
[式中、R<sup>1</sup>は上記の意味を有する]

10

の[(S)-1-[(S)-オキシラン-2-イル]-2-フェニル-エチル]-カルバ  
ミニン酸エステルを式

【0014】

【化21】



20

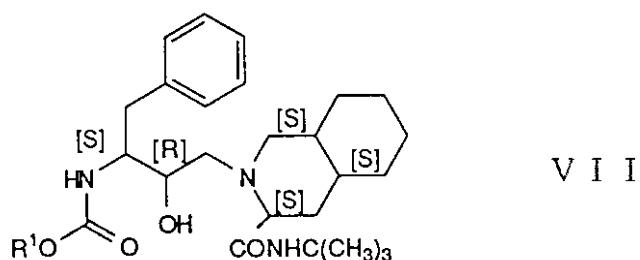
【0015】

のN-tert.ブチル-デカヒドロ-(4aS,8aS)-イソキノリン-3(S)-  
カルボキシアミドと反応させ、

f) 得られる式

【0016】

【化22】



30

【0017】

のメチル(1S,2R)-[1-ベンジル-3-[(3S,4aS,8aS)-3-tert-ブトキシカルバモイル-オクタヒドロ-イソキノリン-2-イル]-2-ヒドロキ  
シ-プロピル]-カルバメートを塩基で処理する  
ことからなる。

【0018】

40

上記で用いられる“低級アルキル”という用語は、炭素数が1~8、好ましくは1~4の直鎖状もしくは分枝鎖状飽和炭化水素残基、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec.ブチル、tert.ブチル、ベンチル、ヘキシリル、ヘブチル、オクチルなどを言う。ハロゲンは臭素、塩素、フッ素又はヨウ素を示す。

【0019】

式Iのジエステルはそれ自体既知の方法に従い、L-フェニルアラニンをメタノールなどの低級アルコール中でチオニルクロリドと共に加熱し、低級アルコールを蒸発させ、得られるL-フェニルアラニン低級アルキルエステルをR<sup>1</sup>が低級アルキル、例えばメチル又はエチル、ベンジル、あるいはフェニルを示すクロロロイミドC1C=OOR<sup>1</sup>と、

50

例えばメチルエチルケトンのようなケトン又は例えれば *tert* - プチルメチルエーテルのようなエーテル、又は炭化水素、好ましくはトルエンなどの溶媒中で、低級アルキルアミン又はアルカリもしくはアルカリ土類金属水酸化物、好ましくは水酸化カリウム又はナトリウムなどの塩基の存在下で、水の存在下において、0 ~ 60 °C、好ましくは0 ~ 10 °Cの温度において、pH 4 ~ 10、好ましくは6 ~ 7において反応させることにより得られる。

## 【0020】

得られるジエステルIIのハロメチル化は、その場で生成されるハロゲン化メチルリチウムを用いて行うのが好ましい。後者はジハロゲン化メタン、好ましくはプロモクロロメタン及び低級アルキルリチウム、好ましくはブチルリチウム又はヘキシリチウムを用いて、エーテル、好ましくはテトラヒドロフラン中で、-20 ~ -120 °C、好ましくは-80 °Cにおいて簡単に生成される。

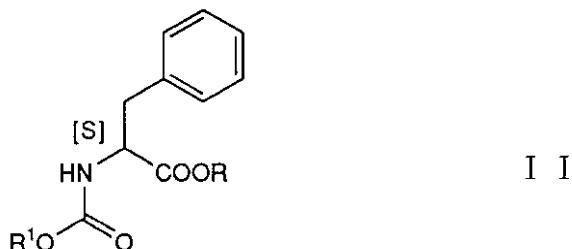
## 【0021】

ジエステルIIからハロゲン化アミノケトンIIIへのハロメチル化は簡単に、

a) 一般式

## 【0022】

## 【化23】



## 【0023】

[式中、

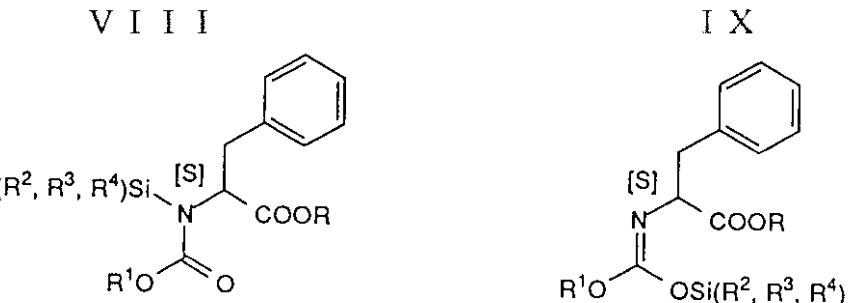
Rは低級アルキルを示し、R<sup>1</sup>は上記の意味を有する]

のジエステルを、低級アルキルリチウム及びR<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>が低級アルキル又はフェニルを示す式C1Si(R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>)の有機クロロシランと反応させ、

b) 中間体として生成される一般式VIII又はIX

## 【0024】

## 【化24】



## 【0025】

[式中、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は上記の意味を有する]

のシリル-保護化合物をジハロゲン化メタン及び低級アルキルリチウムの存在下で反応させる

ことにより行うことができる。

## 【0026】

驚くべきことに、中間体として上記の式VIII又はIXの化合物を生成する、ジエステルIIに存在するカルバメート基のシリル基による前記の保護は、収率を有意に向上させ

10

20

30

40

50

ることが見いだされた。低級アルキルリチウムとしてブチルリチウム又はヘキシリリチウムを用いるのが好ましく、有機クロロシラン  $C_1 S_i$  ( $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ) としてクロロトリメチルシランを用いるのが好ましい。さらに有意に少量の低級アルキルリチウム及びジハロゲン化メタンを用いてほとんど完全な変換を達成することができる。

## 【0027】

ハロメチルケトン  $I_{III}$  の還元は、トルエン、テトラヒドロフラン又はアルコール、好ましくはメタノール、エタノールもしくはイソプロパノールなどの溶媒中で、-30~80、好ましくは-15~50 の温度で、場合により減圧下で、ナトリウムビス(2-メトキシ-エトキシ)アルミニウムハイドライド、リチウムアルミニウムハイドライド、リチウムアルミニウムトリ-tert.-ブトキシハイドライド、ナトリウムボロハイドライド、テトラメチルアンモニウムボロハイドライドを用いて、あるいは好ましくはアルミニウムトリ-アルコキシド又はリチウムアルミニウムトリ-アルコキシハイドライドを用いて簡単に行われる。“アルコキシド”という用語は、炭素数が1~8、好ましくは3~4の直鎖状もしくは分枝鎖状飽和炭化水素オキシド、すなわちメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec.-ブチル及びtert.-ブチルオキシド、ならびにペンチル、ヘキシル、ヘプチル及びオクチルオキシドを含む。アルミニウム化合物は同一の、又は異なるアルコキシド基を有することができる。アルミニウムトリ-イソプロポキシド及びアルミニウムトリ-sec.-ブトキシドが特に好ましい化合物である。試薬であるリチウムアルミニウムトリ-tert.-ブトキシハイドライド、アルミニウムトリ-イソプロポキシド及びアルミニウムトリ-sec.-ブトキシドは、95:5の(1S, 2S)及び(1S, 2R)異性体ハロヒドリン  $IV$  という予想に反する高い立体選択率を与え、それは99%より高い光学純度及び高収率で反応媒体から結晶化することができる。

## 【0028】

式  $IV$  のハロヒドリンの閉環は、エタノール又は好ましくはトルエン/水混合物などの溶媒中で、アルカリ又はアルカリ土類金属水酸化物などの塩基、好ましくは水酸化ナトリウム又はカリウムの存在下で、0~80 の温度、好ましくは40~50 の温度において簡単に行うことができ、それにより生成される式  $V$  のエポキシドは精製の必要がない。

## 【0029】

式  $V$  のエポキシドとアミド  $V$  の反応は、例えばトルエンのような炭化水素又は低級アルカノール、好ましくはエタノールなどの溶媒中で還流温度、好ましくは20~100、特に80 に加熱しながら簡単に行われる。

## 【0030】

式  $V$  の化合物からのN-保護基の切断は、水、エタノール又はそれらの混合物などの溶媒中で、水酸化ナトリウム又はカリウムなどの塩基を用い、還流温度、好ましくは20~100、特に80 に加熱しながら簡単に行われる。

## 【0031】

$R^1$  がメチルを示すそれぞれ式  $II$  及び  $IV$  の化合物、特にそれぞれメチル(S)-1-ベンジル-3-クロロ-2-オキソプロピル)カルバメート及びメチル(1S, 2S)-[1-ベンジル-3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル)カルバメート、

ならびに

$R^1$  がメチルを示すそれぞれ式  $V$  及び  $V$  の化合物、すなわちそれぞれメチル[(S)-1-[(S)-オキシラン-2-イル]-2-フェネチル]カルバメート及び

メチル(1S, 2R)-[1-ベンジル-3-[3S, 4aS, 8aS]-3-tert-ブトキシカルバモイル-オクタヒドロ-イソキノリン-2-イル]-2-ヒドロキシプロピル]カルバメート

は新規であり、そのまま本発明の目的もある。

## 【0032】

10

20

20

30

40

50

本発明は同様に、上記の方法により得られる式Ⅰ、ⅠⅢⅠ及びⅠⅤの化合物、ならびに式Ⅰの化合物の製造のための一般式ⅠⅢⅠ及びⅠⅤの化合物の利用も含む。

【0033】

出発材料として用いられる式ⅤⅠの化合物は既知であり、それぞれヨーロッパ特許公開第0,432,695号及び米国特許第5,196,438号における式ⅤⅠの化合物に対応する。

【0034】

以下の実施例は本発明を例示することを目的とするが、いかようにも制限を目的としてはいない。

【0035】

10

【実施例】

実施例1

160m1のチオニルクロリドを800m1のメタノールに0で滴下した。続いて混合物を330.4gのL-フェニルアラニンで処理し、45に2.5時間加熱した。得られた溶液を完全に濃縮し、残留物を1.61の水に取り上げ、0において40%の水酸化ナトリウム溶液を用いてpHを6~7に保持しながら185m1のメチルクロロホルメートで処理した。溶液をトルエンで抽出し、抽出物を水で洗浄した後に濃縮し、残留物を45/0.1ミリバールで乾燥し、474.6g(100%)の純粋なメチル(S)-2-メトキシカルボニル-アミノ-3-フェニル-プロピオネートが得られた。IR(KBr): 3338m(NH)、1726s br. (C=O)、1531s(アミドII)。

【0036】

実施例2

ヘキサン中のヘキシリチウムの2.6モル溶液41.7m1を60m1のテトラヒドロフラン中の9.50gのメチル(S)-2-メトキシカルボニルアミノ-3-フェニル-プロピオネート及び3.22m1のプロモクロロメタンの溶液に-80で滴下した。続いてさらに2.14m1のプロモクロロメタンを加え、混合物を再度23m1のヘキシリチウム溶液で処理し、さらに1.54m1のプロモクロロメタンを加え、混合物を再度7.7m1のヘキシリチウム溶液で処理した。溶液を-80において15m1の20%メタノール性塩酸で処理し、22に温め、100m1の水及び40m1のテトラヒドロフランで希釈した。相を分離し、有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥し、濃縮した。残留物を40m1の酢酸エチル及び160m1のヘキサンから再結晶し、結晶を乾燥し、3.83g(37%)の純粋なメチル(S)-(1-ベンジル-3-クロロ-2-オキソ-プロピル)-カルバメート、融点121~122が得られた。IR(KBr): 3336s(NH)、1737s及び1686s(C=O)、1535s(アミドII)。

【0037】

実施例3

ヘキサン中のヘキシリチウムの2.6モル溶液15.4m1を-80において60m1のテトラヒドロフラン中の9.50gのメチル(S)-2-メトキシカルボニルアミノ-3-フェニル-プロピオネートの溶液に滴下した。続いて混合物を5.60m1のクロロトリメチルシランで処理した。得られた懸濁液を攪拌し、3.22m1のプロモクロロメタンで処理した。続いて18.4m1のヘキシリチウム溶液を加えた。溶液を-80において11m1の20%メタノール性塩酸で処理し、22に温め、100m1の水及び40m1のテトラヒドロフランで希釈した。相を分離し、有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥し、濃縮した。残留物を酢酸エチル及びヘキサンから再結晶し、結晶を乾燥し、7.20g(70%)の純粋なメチル(S)-(1-ベンジル-3-クロロ-2-オキソ-プロピル)-カルバメート、融点122~123を得た。IR(KBr): 3336s(NH)、1737s及び1686s(C=O)、1535s(アミドII)。

40

50

## 【0038】

実施例4

A) 33.06 g のリチウムアルミニウムトリ-tert.-ブトキシハイドライドを 280 ml のエタノール中の 25.57 g のメチル(1S)-[1-ベンジル-3-クロロ-2-オキソ-プロピル]-カルバメートの懸濁液に -15 において分けて加え、続いて混合物を 0 において 140 ml の 3 N 塩酸及び 170 ml の水を用いて加水分解した。懸濁液を 370 ml に濃縮し、濾過し、残留物を水/エタノール(4:1)で洗浄し、乾燥し、23.27 g (90%) の異性体的に純粋な (1S, 2S)-[1-ベンジル-3-クロロ-2-ヒドロキシ-プロピル]-カルバメート、融点 163~164.5 を得た。IR (KBr) : 3323 s, br. (NH, OH)、1689 (C=O)、1546 s (アミドII)。 10

## 【0039】

B) 25.57 g のメチル(1S)-[1-ベンジル-3-クロロ-2-オキソ-プロピル]-カルバメートを 22 において 260 ml のイソプロパノール中の 21.44 g のアルミニウムイソプロポキシドの懸濁液に分けて加えた。懸濁液を 50 / 400 ミリバールで 2 時間攪拌し、0 において 100 ml の 3 N 塩酸を用いて加水分解し、続いて 125 ml の体積に濃縮し、125 ml の水で希釈し、0 に冷却し、濾過した。残留物を水/イソプロパノール(4:1)で洗浄し、乾燥し、13.01 g (89%) の異性体的に純粋な (1S, 2S)-[1-ベンジル-3-クロロ-2-ヒドロキシ-プロピル]-カルバメート、融点 162~163.5 を得た。IR (KBr) : 3323 s, br. (NH, OH)、1689 (C=O)、1546 s (アミドII)。 20

## 【0040】

実施例5

3.75 g のナトリウムボロハイドライドを -15 において 275 ml のメタノール中の 46.03 g のメチル(1S)-[1-ベンジル-3-クロロ-2-オキソ-プロピル]-カルバメートの懸濁液に分けて加えた。混合物を 1.5 時間攪拌し、21 ml の酢酸及び 460 ml の水で希釈し、-15 で 1 時間攪拌し、濾過した。残留物を水で洗浄し、430 ml のイソプロパノールから再結晶し、結晶を乾燥し、28.68 g (62%) のメチル(1-ベンジル-3-クロロ-2-ヒドロキシ-プロピル)-カルバメートの(1S, 2S) : (1S, 2R) - 異性体の 98:2 の混合物、融点 161.5~162.5 を得た。IR (KBr) : 3323 s, br. (NH, OH)、1689 s (C=O)、1546 s (アミドII)。 30

## 【0041】

実施例6

28.35 g の(1S, 2S)-[1-ベンジル-3-クロロ-2-ヒドロキシ-プロピル]-カルバメート、8.8 g の水酸化ナトリウム、110 ml のトルエン及び 110 ml の水の混合物を 40 で攪拌し、次いで有機相を水で洗浄し、濃縮した。残留メチル[(S)-1-[ (S)-オキシラン-2-イル]-2-フェニル-エチル]-カルバメートを 130 ml のエタノールに取り上げ、26.22 g の N-tert. ブチル-デカヒドロ-(4aS, 8aS)-イソキノリン-3(S)-カルボキシアミドで処理し、5.3 時間加熱還流した。懸濁液を 80 ml の水で希釈し、22 に冷却し、濾過し、残留物をエタノール/水の 1:1 の混合物で洗浄し、乾燥し、46.30 g (92%) のメチル(1S, 2R)-[1-ベンジル-3-[ (3S, 4aS, 8aS)-3-tert-ブトキシカルバモイル-オクタヒドロ-イソキノリン-2-イル]-2-ヒドロキシ-プロピル]-カルバメート、融点 194~195 を得た。IR (KBr) : 3411 m 及び 3317 m (NH, OH)、1715 s 及び 1695 s (C=O)、1548 s (アミドII)。 40

## 【0042】

実施例7

90 ml のエタノール及び 90 ml の水中の 41.37 g のメチル(1S, 2R)-[1- 50

- ベンジル - 3 - [ ( 3 S , 4 a S , 8 a S ) - 3 - t e r t - プトキシカルバモイル - オクタヒドロ - イソキノリン - 2 - イル ] - 2 - ヒドロキシ - プロピル ] - カルバメート 及び 23.0 g の水酸化ナトリウムの懸濁液を 3.5 時間加熱還流し、45 ml の水で希釈し、22 に冷却し、分離した固体を濾過し、エタノール / 水の 1 : 4 混合物で洗浄し、乾燥し、35.35 g (98%) の純粋な 2 - [ 3 ( S ) - アミノ - 2 ( R ) - ヒドロキシ - 4 - フェニル - プチル ] - N - t e r t . プチル - デカヒドロ - ( 4 a S , 8 a S ) - イソキノリン - 3 ( S ) - カルボキシアミド、融点 173 ~ 175 を得た。IR ( KBr ) : 3455 m, br. ( NH , OH ) , 1665 s ( C = O ) , 1562 m ( アミド II ) 。

---

フロントページの続き

(56)参考文献 特開平03-255076(JP, A)

特開平02-042048(JP, A)

THEODORA W. GREEN and PETER G. M. WUTS, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, JOHN WILEY & SONS, INC., 1991年, Second Edition, p.317, p.335

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D217/26

C07C271/18

C07C271/50

CA(STN)

CASREACT(STN)

REGISTRY(STN)