

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5270343号
(P5270343)

(45) 発行日 平成25年8月21日(2013.8.21)

(24) 登録日 平成25年5月17日(2013.5.17)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 265/36	(2006.01)	C07D 265/36
C07B 61/00	(2006.01)	C07B 61/00 300
A61K 31/538	(2006.01)	A61K 31/538
A61P 11/06	(2006.01)	A61P 11/06
A61P 43/00	(2006.01)	A61P 43/00 111

請求項の数 12 (全 25 頁)

(21) 出願番号 特願2008-526484 (P2008-526484)
 (86) (22) 出願日 平成18年8月10日 (2006.8.10)
 (65) 公表番号 特表2009-504708 (P2009-504708A)
 (43) 公表日 平成21年2月5日 (2009.2.5)
 (86) 國際出願番号 PCT/EP2006/065217
 (87) 國際公開番号 WO2007/020227
 (87) 國際公開日 平成19年2月22日 (2007.2.22)
 審査請求日 平成20年2月15日 (2008.2.15)
 (31) 優先権主張番号 05107470.6
 (32) 優先日 平成17年8月15日 (2005.8.15)
 (33) 優先権主張国 歐州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 503385923
 ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシェレンクテル ハフツング
 ドイツ連邦共和国 55216 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュト ラーセ 173
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 賢男
 (74) 代理人 100084009
 弁理士 小川 信夫
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 稲田 篤
 (74) 代理人 100093300
 弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

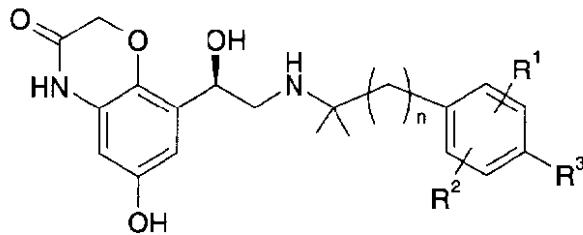
(54) 【発明の名称】ベータミメティックスの製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の一般式1の化合物：

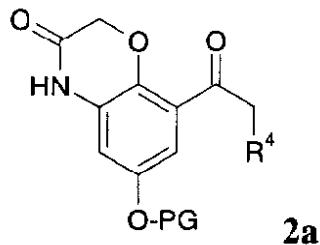
【化 1】



10

(式中、nは1または2であり；R¹は水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₄-アルキル基またはO-C₁₋₄-アルキル基を表し；R²は水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₄-アルキル基またはO-C₁₋₄-アルキル基を表し；R³は水素原子、C₁₋₄-アルキル基、OH、ハロゲン原子、O-C₁₋₄-アルキル基、O-C₁₋₄-アルキレン-COOH基、またはO-C₁₋₄-アルキレン-COO-C₁₋₄-アルキル基を表す)の製造方法であって、以下の式2aの化合物：

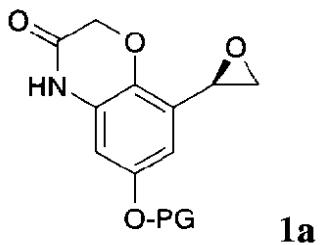
【化2】



(式中、PGは、保護基を表し、R⁴は、ハロゲン原子を表す)をDIPクロリド(ジイソピノカンフェイルクロロボラン)と反応させることによって以下の式1a:

10

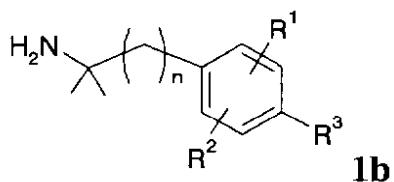
【化3】



(式中、PGは、保護基を表す)の化合物を得、上記式1aの化合物を、以下の式1b:

20

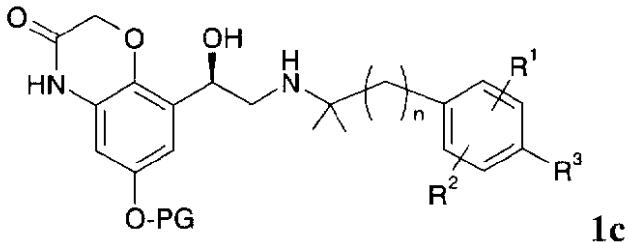
【化4】



(式中、R¹、R²、R³およびnは上に与えた意味を有する)の化合物と、有機溶媒中で反応させて、以下の式1cの化合物を得:

【化5】

30



(式中、R¹、R²、R³、nおよびPGは上に与えた意味を有する)、そして、保護基PGを開裂することによって前記化合物1cから式1の化合物を得ることを特徴とする、上記方法。

【請求項2】

40

nが1または2であり；R¹が水素原子、ハロゲン原子またはC₁₋₄-アルキル基を表し；R²が水素原子、ハロゲン原子またはC₁₋₄-アルキル基を表し；R³が水素原子、C₁₋₄-アルキル基、OH、ハロゲン原子、O-C₁₋₄-アルキル基、O-C₁₋₄-アルキレン-COOH基、またはO-C₁₋₄-アルキレン-COO-C₁₋₄-アルキル基を表す、請求項1記載の式1の化合物の製造方法。

【請求項3】

nが1または2であり；R¹が水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル基またはエチル基を表し；R²が水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル基またはエチル基を表し；R³が水素原子、C₁₋₄-アルキル基、OH、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、O-C₁₋₄-アルキル基、O-C₁₋₄-アルキレン-COOH基、またはO-C₁₋₄-アルキレン-COO-C₁₋₄-アルキル基を表す、請求項1記載の式1の化合物の製造方法。

50

【請求項 4】

n が1または2であり； R^1 が水素原子、メチル基またはエチル基を表し； R^2 が水素原子、メチル基またはエチル基を表し； R^3 が水素原子、メチル基、エチル基、OH、メトキシ基、エトキシ基、 $O-CH_2-COOH$ 、 $O-CH_2-COO$ メチル基、または $O-CH_2-COO$ エチル基を表す、請求項1記載の式1の化合物の製造方法。

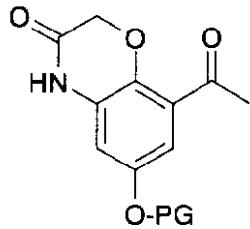
【請求項 5】

n が1または2であり； R^1 が水素原子またはメチル基を表し； R^2 が水素原子またはメチル基を表し； R^3 が水素原子、メチル基、OH、メトキシ基、 $O-CH_2-COOH$ または $O-CH_2-COO$ エチル基を表す、請求項1記載の式1の化合物の製造方法。

【請求項 6】

式2aの化合物が、以下の式3aの化合物：

【化 6】



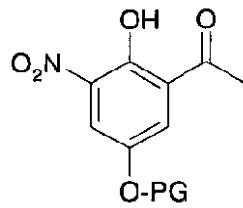
3a

(式中、PGは請求項1において与えた意味を持つ)をハロゲン化試薬と反応させることによって製造される、請求項5記載の方法。

【請求項 7】

式3aの化合物が、以下の式4aの化合物：

【化 7】



4a

10

20

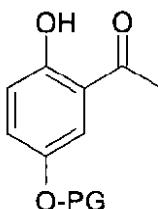
30

(式中、PGは請求項1において与えた意味を持つ)を水素添加させ、次いでクロロアセチルクロリドと反応させることによって製造される、請求項6記載の方法。

【請求項 8】

式4aの化合物が、以下の式5aの化合物：

【化 8】



5a

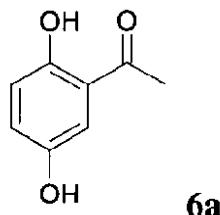
40

(式中、PGは請求項1において与えた意味を持つ)をニトロ化試薬と反応させることによって製造される、請求項7記載の方法。

【請求項 9】

式5aの化合物が、以下の式6aの化合物：

【化9】



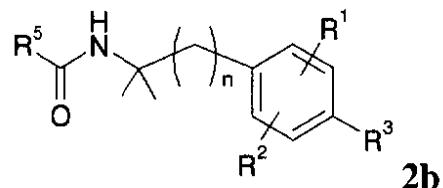
を保護基PG-A(式中、Aは脱離基を表す)と反応させることによって製造される、請求項8記載の方法。

10

【請求項10】

式1bの化合物が、以下の式2bの化合物：

【化10】



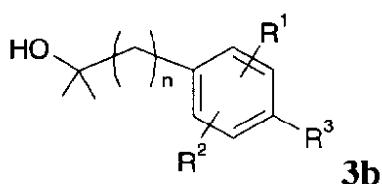
(式中、R¹、R²、R³およびnは請求項1～5において与えた意味を有し、R⁵はMeを表す)を強塩基と反応させることによって製造される、請求項1～5の何れか1項に記載の方法。

20

【請求項11】

式2bの化合物が、以下の式3bの化合物：

【化11】



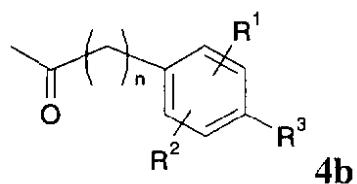
30

(式中、R¹、R²、R³およびnは請求項1～5において与えた意味を有する)を、酸の存在下で、アセトニトリルと反応させることによって製造される、請求項10記載の方法。

【請求項12】

式3bの化合物が、以下の式4bの化合物：

【化12】



40

(式中、R¹、R²、R³およびnは請求項1～5において与えた意味を有する)を、メチルマグネシウムプロミドとのグリニヤール反応に付すことにより反応させることによって製造される、請求項11記載の方法。

【発明の詳細な説明】

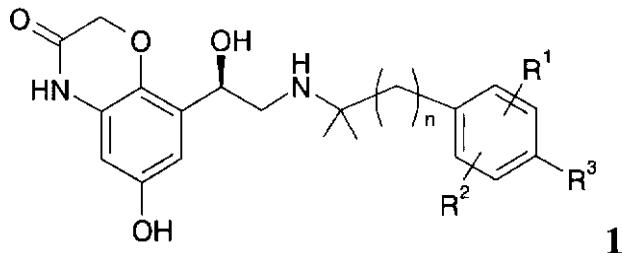
【技術分野】

【0001】

本発明は、以下の一般式1のペータミメティックス：

【0002】

【化1】



【0003】

10

(式中、nは1または2であり；R¹は水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₄-アルキル基またはO-C₁₋₄-アルキル基を表し；R²は水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₄-アルキル基またはO-C₁₋₄-アルキル基を表し；R³は水素原子、C₁₋₄-アルキル基、OH、ハロゲン原子、O-C₁₋₄-アルキル基、O-C₁₋₄-アルキレン-COOH基、またはO-C₁₋₄-アルキレン-COO-C₁₋₄-アルキル基を表す)の製造方法に関するものである。

【背景技術】

【0004】

ベータミメティックス(betamimetics； β_2 -アドレナリン作用性物質)は、従来から公知である。例えば、この点に関しては、米国特許第4,460,581号を参照することができる。この特許は、ある範囲に渡る疾患に対するベータミメティックスを提案している。

20

疾患の薬物治療に関して、より長期間に渡り活性を持つ医薬を製造することはしばしば望ましいことである。一般に、このことは、活性物質の治療効果を達成するのに必要とされる身体中の濃度を、高頻度の間隔で薬物を再投与する必要なしに、より長い期間に渡って保障されることを確実にする。更に、より長い時間間隔で、活性物質を与えることは、高度に患者の安寧に寄与する。1日当たり1回(单一の投与量)の投与により、治療の目的で使用することのできる薬理組成物を調製することが特に望ましい。1日当たり1回の薬物の使用は、患者が1日の特定の時間に規則正しく薬物を摂取することに比較的迅速に習慣付けできるという利点を持つ。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

30

【0005】

従って、本発明の目的は、一方でCOPDまたは喘息の治療における治療的な利点を与え、また長期間に及ぶ活性の維持によって特徴付けられ、かつ結果的に、長期に渡る活性の持続性を示す、薬理組成物を製造するのに利用できる、ベータミメティックスの製造方法を提供することにある。本発明の特別な一目的は、長期持続作用のおかげで、COPDまたは喘息の治療のために、1日当たり1回投与するための薬物を製造するのに使用できるベータミメティックスを製造することにある。上記した目的以外の、本発明の更なる目的は、特別に高い薬効を持つだけでなく、 β_2 -アドレナリン作動性受容体に対する高い選択性によって特徴付けられる、ベータミメティックスを製造することにある。

【課題を解決するための手段】

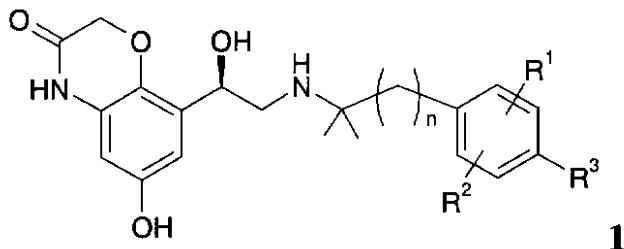
40

【0006】

本発明は、以下の一般式1の化合物：

【0007】

【化2】



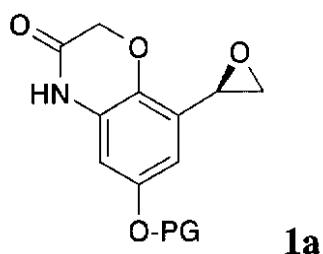
【0008】

10

(式中、nは1または2であり；R¹は水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₄-アルキル基またはO-C₁₋₄-アルキル基を表し；R²は水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₄-アルキル基またはO-C₁₋₄-アルキル基を表し；R³は水素原子、C₁₋₄-アルキル基、OH、ハロゲン原子、O-C₁₋₄-アルキル基、O-C₁₋₄-アルキレン-COOH基、またはO-C₁₋₄-アルキレン-COO-C₁₋₄-アルキル基を表す)の製造方法であって、以下の式1a：

【0009】

【化3】



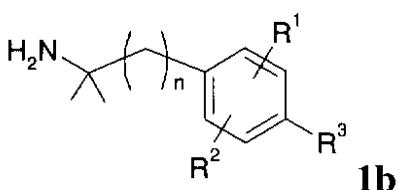
20

【0010】

(式中、PGは、保護基を表す)の化合物を、以下の式1b：

【0011】

【化4】



30

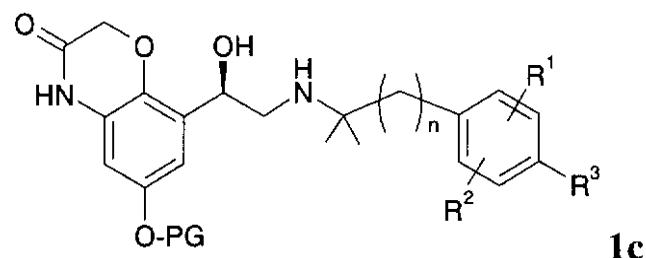
【0012】

(式中、R¹、R²、R³およびnは上に与えられた意味を有する)の化合物と、有機溶媒中で反応させて、以下の式1cの化合物を得：

【0013】

【化5】

40



【0014】

(式中、R¹、R²、R³、nおよびPGは上に与えた意味を有する)、また、保護基PGを開裂する

50

ことにより、前記化合物1cから、式1の化合物を得ることを特徴とする。

上記の方法は、好ましくは、一般式1において、nが1または2であり；R¹が水素原子、ハロゲン原子またはC₁₋₄-アルキル基を表し；R²が水素原子、ハロゲン原子またはC₁₋₄-アルキル基を表し；R³が水素原子、C₁₋₄-アルキル基、OH、ハロゲン原子、O-C₁₋₄-アルキル基、O-C₁₋₄-アルキレン-COOH基、またはO-C₁₋₄-アルキレン-COO-C₁₋₄-アルキル基を表す、化合物を製造するのに利用される。

上記の方法は、好ましくは、一般式1において、nが1または2であり；R¹が水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル基またはエチル基を表し；R²が水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル基またはエチル基を表し；R³が水素原子、C₁₋₄-アルキル基、OH、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、O-C₁₋₄-アルキル基、O-C₁₋₄-アルキレン-COOH基、またはO-C₁₋₄-アルキレン-COO-C₁₋₄-アルキル基を表す、化合物を製造するのに利用される。

【0015】

上記の方法は、好ましくは、一般式1において、nが1または2であり；R¹が水素原子、メチル基またはエチル基を表し；R²が水素原子、メチル基またはエチル基を表し；R³が水素原子、メチル基、エチル基、OH、メトキシ基、エトキシ基、O-CH₂-COOH、O-CH₂-COO-メチル基、またはO-CH₂-COO-エチル基を表す、化合物を製造するのに利用される。

上記の方法は、好ましくは、一般式1において、nが1または2であり；R¹が水素原子またはメチル基を表し；R²が水素原子またはメチル基を表し；R³が水素原子、メチル基、OH、メトキシ基、O-CH₂-COOHまたはO-CH₂-COOエチル基を表す、化合物を製造するのに利用される。

【0016】

本発明の方法においては、上記一般式1aの化合物を、適当な溶媒中で、上記一般式1bの化合物と反応させる。使用可能な適当な溶媒は有機溶媒であり、特に好ましい溶媒は、テトラヒドロフラン、トルエン、エタノール、n-プロパノール、n-ブタノール、n-ブチルアセテート、ジメチルホルムアミド、メトキシエタノール、エチレングリコール、およびジオキサンから選択される。本発明によれば、特に好ましい溶媒は、n-プロパノール、テトラヒドロフラン、およびジオキサンであり、またジオキサンおよびn-プロパノールが特に重要である。

使用する化合物1aに基いて、本発明によれば、少なくとも化学量論量の化合物1bを使用することが好ましい。化合物1bは、また場合により、過剰量で、例えば使用する化合物1aを基準として、3当量までの量、好ましくは2.5当量までの量、特に好ましくは約1~2等量なる範囲、場合により1~1.5当量なる範囲の量で使用することも可能である。

【0017】

この反応は、好ましくは高い温度、好ましくは40℃以上の温度にて、特に好ましくは50℃以上の温度にて行われる。特に好ましくは、反応混合物は、使用する溶媒の沸点まで加熱される。

次いで、この温度にて、反応は約1~72時間なる範囲、好ましくは10~60時間なる範囲、特に好ましくは20~50時間なる範囲の期間に渡り行われる。

反応が終了したら、溶媒を除去し、残される残渣を、有機極性溶媒、好ましくはC₁₋₈-アルコールまたはC₃₋₈-エステル、特に好ましくはエタノールまたは酢酸エチル中に取り、濾過する。得られる濾液を、好ましくは無機酸、特に好ましくは塩酸を用いて酸性にし、約10分~12時間、好ましくは20分~6時間、特に好ましくは30分~3時間なる期間の経過後に生成物を濾別する。

保護基PGは、好ましくは適当な溶媒中での水添によって、式1aの化合物から開裂する。適当な溶媒の例は、有機溶媒、好ましくは有機極性溶媒を包含し、特に好ましい溶媒は、テトラヒドロフラン、様々なC₃₋₈-エステルおよびC₁₋₈-アルコールから選択される。好ましくは、本発明により使用する溶媒は、テトラヒドロフラン、エタノールおよびメタノールであり、エタノールおよびメタノールが、特に重要である。

【0018】

本発明の方法における、水添は、好ましくは水素の存在下で触媒を使用する。好ましい

10

20

30

40

50

触媒は、適当な遷移金属触媒、好ましくは不均質遷移金属触媒、特に好ましくはパラジウム-含有触媒、とりわけパラジウム-活性炭混合物である。

水添は、好ましくは過剰量の水素の存在下で行われる。過剰量の水素は、本発明によれば0.1~1MPa(1~10 bar)なる範囲、好ましくは0.2~0.7MPa(2~7 bar)なる範囲、特に好ましくは0.25~0.45MPa(2.5~4.5 bar)なる範囲の水素圧によって、与えられる。

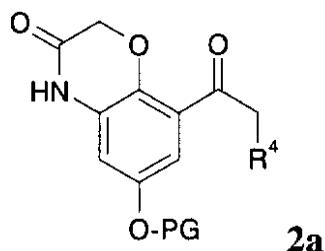
好ましくは、水添は、高温度にて、好ましくは25~75 なる範囲、特に好ましくは30~60 なる範囲、とりわけ35~50 なる範囲の温度にて実施される。反応の終了後、好ましくは濾過によって、触媒を除去する。

次いで、溶媒を除去し、生成物を適当な有機溶媒、好ましくはC_{1~8}-アルコールまたはC_{1~8}-アルコール混合物、特に好ましくはi-プロパノール、n-プロパノールおよびエタノールから選択されるアルコールと、メタノールとの混合物から再結晶化する。 10

本発明の好ましい方法においては、式1aの化合物は、以下の一般式2aの化合物：

【0019】

【化6】



10

20

【0020】

(式中、PGは請求項1において与えた意味を持ち、R⁴は、ハロゲン原子、好ましくは臭素または塩素を表す)を反応させることにより製造する。

本発明の方法においては、式2aの化合物を、適当な溶媒中で、DIPクロリド(ジイソピノカンフェイル(diisopinocampheyl)クロロボラン)と反応させる。適当な溶媒は、好ましくは有機溶媒である。好ましい溶媒は、ジエチルエーテル、t-ブチルメチルエーテル、2-メチルテトラヒドロフラン、テトラヒドロフラン、トルエンおよびジオキサンから選択される。本発明により使用される、特に好ましい溶媒は、t-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフランおよびジオキサンであり、中でもジオキサンおよびテトラヒドロフランが、特に重要である。 30

DIPクロリドは、その純粋な状態、またはその溶液として、好ましくは不活性有機溶媒、特に好ましくは脂肪族溶媒、とりわけペンタン、ヘキサン、ヘプタンまたはオクタンに溶解した溶液として使用することができる。

【0021】

DIPクロリドは、反応媒体中で、低い温度にて添加でき、温度は、好ましくは0 以下、特に好ましくは-10 以下であり、より特定的には添加は-20~-40 なる範囲の温度にて行われる。

DIPクロリドは、10分~6時間なる範囲、好ましくは30分~4時間なる範囲、特に好ましくは1~3時間なる範囲の期間に渡り添加される。特に、この添加は、70~110分間なる範囲の期間に渡り行われる。 40

本発明によれば、使用する化合物2aに基いて、少なくとも化学量論量のDIPクロリドを使用することが好ましい。DIPクロリドは、場合により過剰量で使用することも可能であり、例えば、使用する化合物2aを基準として、3当量までの量、好ましくは2.5当量までの量、特に好ましくは1.5~2.5当量なる範囲の量、で使用することも可能である。

【0022】

DIPクロリドを添加した後、反応混合物を、10分~4時間なる範囲、好ましくは30分~3時間なる範囲、特に好ましくは40~80分間なる範囲の期間に渡り攪拌し、特に反応混合物を、添加の完了後に、更に50~70分間に渡り攪拌する。この期間中、反応混合物を、-20 50

~20 なる範囲、特に好ましくは-10~10 なる範囲、とりわけ-5~5 なる範囲の温度に調節する。

一旦所定の温度に達したら、使用したDIPクロリドの量を基準として、水に溶解した少なくとも化学量論量の水酸化ナトリウム(NaOH)を添加する。所望により、NaOHは、また過剰量、例えば使用したDIPクロリドの量を基準として、3当量までの量、好ましくは2.5当量までの量、特に好ましくは1.5~2.5当量なる範囲の量で使用することができる。好ましくは、12~14なる範囲、特に好ましくは12.5~13.5なる範囲、とりわけ12.7~13.3なる範囲のpHが、NaOHの添加終了後の反応混合物について測定される。

【0023】

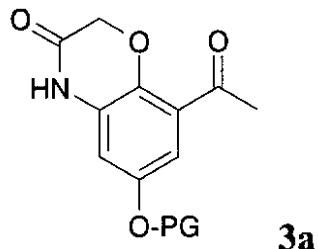
所定のpHを選択した後、反応混合物を、10分~4時間なる範囲、好ましくは30分~3時間なる範囲、特に好ましくは40~80分間なる範囲の期間に渡り攪拌し、特に反応混合物を、添加の完了後に、更に50~70分間に渡り攪拌する。この期間中、反応混合物を、0~40なる範囲、特に好ましくは10~30 なる範囲、とりわけ15~25 なる範囲の温度に調節する。次いで、反応混合物のpHを、7~10なる範囲の値、特に好ましくは8~9なる範囲の値に、好ましくは無機酸、特に好ましくは塩酸等の酸で調節する。

最後に、この生成物を、有機溶媒を用いた抽出によって、反応混合物から単離することができ、またその他の適当な有機溶媒を用いた沈殿によって、固体として得ることができる。

本発明による好ましい方法においては、式2aの化合物は、以下の式3aの化合物を、反応させることによって製造される：

【0024】

【化7】



【0025】

(式中、PGは請求項1において与えた意味を持つ)。

本発明の方法においては、式3aの化合物を、適当な溶媒中で、ハロゲン化試薬と反応させる。適当な溶媒の例は有機溶媒である。好ましい溶媒は、酢酸、ブチル酢酸、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、トルエンおよびジオキサンから選択される。本発明で使用する特に好ましい溶媒は、テトラヒドロフランおよびジオキサンである。

本発明の好ましい一態様では、使用するハロゲン化試薬は、臭素化剤、特に好ましくは臭素、N-ブロモサクシンイミド、ベンジルトリメチルアンモニウムトリブロミドおよびテトラブチルアンモニウムトリブロミドである。本発明によれば、使用する化合物3aに基いて、好ましくは、少なくとも化学量論量のハロゲン化試薬を使用する。所望により、ハロゲン化試薬は、また過剰量、例えば使用した化合物3aの量を基準として、3当量までの量、好ましくは2当量までの量、特に好ましくは1~1.5当量なる範囲の量で使用することができる。ハロゲン化試薬は、溶媒、例えば有機極性溶媒、特に好ましくはメタノール、エタノールおよびジオキサン、とりわけメタノールおよびジオキサン、またはこれらの混合物、特にメタノールとジオキサンとの混合物中の、反応混合物に添加することができる。

【0026】

この反応は、好ましくは0~40 なる範囲の温度、好ましくは10~30 なる範囲の温度、特に好ましくは15~25 なる範囲の温度にて行われる。

ハロゲン化試薬を添加した後、反応混合物を、10分~6時間、好ましくは30分~4時間、特に好ましくは90~150分間攪拌する。

10

20

30

40

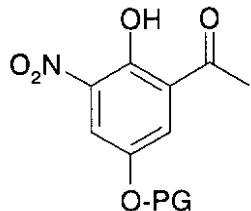
50

この生成物を単離するために、反応混合物に水を添加するが、ここで混合物は、-10~10なる範囲、好ましくは0~10なる範囲、特に好ましくは0~5なる範囲の温度に冷却され、また10分~4時間、好ましくは30分~2時間、特に好ましくは50~70分間、水の添加後に攪拌される。生成物は、濾過または遠心分離し、かつ乾燥した後に得られる。

本発明の好ましい一方法では、式3aの化合物は、以下の式4aの化合物：

【0027】

【化8】



4a

10

【0028】

(式中、PGは請求項1において与えた意味を持つ)を反応させることによって製造される。

本発明の方法において、式4aの化合物は、適当な溶媒中で、水素添加処理される。適当な溶媒の例は、有機溶媒、好ましくは有機極性溶媒である。特に好ましい溶媒は、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノン、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、トルエンおよびジオキサンから選択される。本発明によれば、以下に列挙するものが、溶媒として特に好ましい：ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフランおよびジオキサン。ここで、ジメチルホルムアミドおよび2-メチルテトラヒドロフランが、特に重要である。

本発明の方法における水添処理は、好ましくは水素の存在下で触媒を使用する。好ましい触媒は、適当な遷移金属触媒、好ましくはニッケル-またはプラチナ-含有触媒、とりわけプラチナ酸化物である。

【0029】

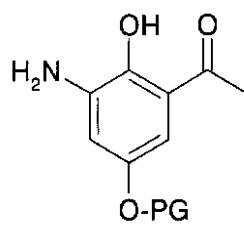
この水添処理は、好ましくは過剰量の水素の存在下で行われる。過剰量の水素は、本発明によれば0.1~1MPa(1~10 bar)なる範囲、好ましくは0.2~0.7MPa(2~7 bar)なる範囲、特に好ましくは0.25~0.45MPa(2.5~4.5 bar)なる範囲の水素圧によって、与えられる。

好ましくは、水添は、0~50なる範囲、特に好ましくは10~40なる範囲、特に好ましくは20~30なる範囲の温度にて行われる。反応の終了後、好ましくは濾過によって、触媒を液相から除去する。

溶液中の中間生成物4a[#]：

【0030】

【化9】



4a[#]

20

30

【0031】

(式中、PGは請求項1において与えた意味を持つ)を単離し、あるいは更に直接反応させて、式3aの化合物を製造することができる。

本発明の方法に従って、塩基、好ましくは弱塩基、特に好ましくは炭酸塩、とりわけ炭酸カリウムを取り、また式4a[#]の化合物を、その純粋な状態で、あるいは溶液、特に前の

40

50

工程において、水添触媒から濾別された溶液として添加する。

使用する化合物4aに基いて、好ましくはその化学量論量の少なくとも2倍の塩基を、本発明に従って使用する。場合により、塩基も、過剰量で、例えば、使用する化合物4aに基いて、6当量までの量で、好ましくは4当量までの量で、特に好ましくは約3~3.5当量なる範囲の量で使用することも可能である。

次いで、クロロアセチルクロリドを、反応混合物に添加する。クロロアセチルクロリドは、10分~2時間、好ましくは15分~1時間、特に好ましくは25~35分間なる期間をかけて添加される。

【0032】

使用する化合物4aに基いて、好ましくは少なくともその化学量論量のクロロアセチルクロリドを、本発明に従って使用する。必要ならば、クロロアセチルクロリドは、また過剰量で、例えば、使用する化合物4aに基いて、4当量までの量で、好ましくは3当量までの量で、特に好ましくは約1.5~2当量なる範囲の量で使用することも可能である。 10

クロロアセチルクロリドを添加した後、反応混合物を、10分~6時間、好ましくは1~4時間、特に好ましくは140~160分間に渡り攪拌する。

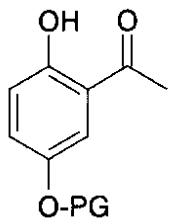
この反応は、好ましくは高温において、好ましくは40以上なる温度にて、特に好ましくは50以上なる温度にて、また特に好ましくは60~70なる範囲の温度にて行われる。

この反応は、水の添加によって終了させる。式3aの化合物は、反応混合物を水で抽出し、引続き適当な有機溶媒から再結晶化することにより、精製かつ単離することができる。再結晶化のためには、脂肪族炭化水素、特に好ましくは脂肪族環式炭化水素、とりわけシクロヘキサンおよびメチルシクロヘキサンを使用することが好ましい。 20

本発明の好ましい方法では、式4aの化合物は、以下の式5aの化合物：

【0033】

【化10】



【0034】

(式中、PGは請求項1において与えた意味を持つ)を反応させることによって製造される。

本発明の方法においては、化合物5aを、適当な溶媒中で、ニトロ化試薬と反応させる。適当な溶媒は、有機溶媒および酸、好ましくは有機プロトン性溶媒および酸を包含する。特に好ましい溶媒は、酢酸および硫酸、特に酢酸である。

本発明の方法におけるニトロ化のためには、6-65%の硝酸、並びにニトロニウムテトラフルオロボレートまたはアセチルニトロートを使用することが好ましい。硝酸、特に65%の硝酸が、特に好ましい。

使用する化合物5aに基いて、好ましくは少なくともその化学量論量のニトロ化試薬を、本発明に従って使用する。必要ならば、ニトロ化試薬は、また過剰量で、例えば、使用する化合物5aに基いて、2当量までの量で、好ましくは1.5当量までの量で、特に好ましくは約1~1.1当量なる範囲の量で使用することも可能である。 40

【0035】

ニトロ化試薬を添加した後、反応混合物を、10分~4時間、好ましくは20分~3時間、特に好ましくは40~80分間に渡り攪拌する。

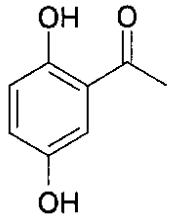
次いで、反応混合物を十分な水で希釈して、溶液から、式4aの化合物を沈殿させる。この結晶化を完了させるために、更に20分~3時間、好ましくは30分~2時間、特に好ましくは40~80分間、0~20なる範囲、好ましくは5~15なる範囲、特に好ましくは8~12なる範囲の温度にて攪拌を続ける。式4aの化合物は、好ましくは濾過または遠心分離によ 50

つて液相から分離することにより得ることができる。

本発明の好ましい一方法においては、式5aの化合物を、以下の式6aの化合物を反応させることによって製造する：

【0036】

【化11】



6a

10

【0037】

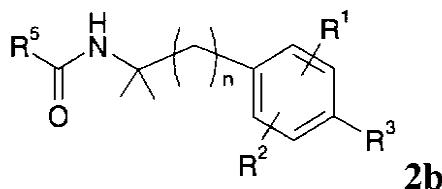
本発明の方法においては、式6aの化合物を、適当な溶媒中で、保護基PG-Aと反応させる。式中、A1は、適当な脱離基、例えば塩素、臭素、ヨウ素原子、メタンスルホニル基、トリフルオロメタンスルホニル基またはp-トルエンスルホニル基を表す。好ましくは、上記式1aの化合物からの、保護基PGの開裂、除去に関連して記載されたようにして、除去することのできる保護基を使用する。特に好ましくは、場合により置換されたベンジル保護基を使用する。

本発明による好ましい一方法においては、上記式1bの化合物を、以下の式2bの化合物を反応させることによって製造する：

20

【0038】

【化12】



【0039】

30

(式中、R¹、R²、R³およびnは請求項1～5において与えた意味を有し、R⁵はMeを表す)。

本発明の方法においては、式2bの化合物を、適当な溶媒中で強塩基と反応させる。適当な溶媒の例は、有機溶媒であり、特に好ましい溶媒は、エタノール、2-エトキシエタノール、およびエチレングリコールまたはこれらの混合物から選択される。特に好ましくは、2-エトキシエタノールまたはエチレングリコールまたはこれらの混合物を、本発明に従って溶媒として使用する。好ましくは、混合物は、等しい容量部の、2-エトキシエタノールとエチレングリコールとからなるが、僅かに過剰量の一方または他方の溶媒を含む混合物も、使用可能である。

使用する強塩基は、特に無機水酸化物、好ましくはアルカリ土類金属またはアルカリ金属水酸化物、特に水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムである。本発明によれば、水酸化カリウムが特に重要である。

40

使用する化合物2bを基準として、好ましくは少なくともその化学量論量の強塩基を、本発明に従って使用する。必要ならば、強塩基は、また過剰量で、例えば、使用する化合物2bを基準として、8当量までの量で、好ましくは6当量までの量で、好ましくは約2～4当量なる範囲の量で、特に好ましくはなる範囲の量で使用することも可能である。

【0040】

この反応は、好ましくは高温において、好ましくは100℃以上なる温度にて、特に好ましくは120℃以上なる温度にて行われる。特に好ましくは、この反応混合物を、140～160℃なる範囲、特に145～155℃なる範囲の温度に加熱する。

次いで、抽出操作のために、反応混合物を、溶媒および水で希釈する。特に興味深い溶

50

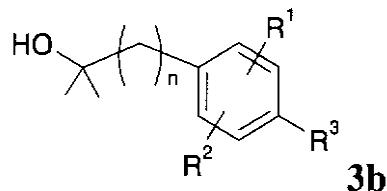
媒は、トルエン、キシレン、ヘプタン、メチルシクロヘキサン、またはt-ブチルメチルエーテル、好ましくはトルエンまたはキシレンである。水性相を除去し、有機相を、付隨的な精製段階において、水で抽出する。通常の添加剤を使用することによって、水は、酸性、中性またはアルカリ性であり得る。好ましくは、有機相は、酸性の水で一度抽出し、次いで塩基性の水で抽出する。得られる生成物は、溶媒の除去によって、有機相から得ることができる。

本発明の好ましい一方法においては、化合物2bを、以下の式3bの化合物を反応させることによって製造する：

【0041】

【化13】

10



【0042】

(式中、R¹、R²、R³およびnは請求項1～5において与えた意味を有する)。

本発明によるこの方法においては、式3bの化合物を、適当な溶媒中で、酸の存在下で、アセトニトリルと反応させる。適当な溶媒の例は、酸、好ましくは有機酸であるが、特に好ましい溶媒は、酢酸である。

20

使用する化合物3bを基準として、好ましくは少なくともその化学量論量のアセトニトリルを、本発明に従って使用する。好ましくは、アセトニトリルを、過剰量で、例えば、使用する化合物3bを基準として、6当量までの量で、好ましくは5当量までの量で、好ましくは約2～4当量なる範囲の量で、特に好ましくは約2.5～3.5当量なる範囲の量で使用する。

酸の存在下で反応を行うが、酸は、好ましくは硫酸、蟻酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、過塩素酸またはポリリン酸、特に好ましくは硫酸である。

【0043】

使用する化合物3bを基準として、好ましくは少なくともその化学量論量の酸を、本発明に従って使用する。所望ならば、酸を、過剰量で、例えば、使用する化合物5aを基準として、2当量までの量で、好ましくは1.5当量までの量で、特に好ましくは約1～1.1当量なる範囲の量で使用することができる。酸を添加した後、反応混合物を、1～5時間、好ましくは2～4時間、特に好ましくは170～190分間なる期間に渡り攪拌する。

30

この反応は、好ましくは高温において、好ましくは30以上なる温度にて、特に好ましくは40以上なる温度にて、また特に好ましくは45～60なる範囲の温度にて行われる。驚いたことに、この方法においては、文献(Can. J. Chem., 1978, 56:3054-3058)から予想されるように、メチルエーテル官能基の、望ましからぬ脱離が起こらないことが分かっている。

【0044】

次いで、反応混合物を、冷却された溶媒混合物を含む、第二の反応器に移す。適当な溶媒の例は、極性および無極性溶媒の混合物、好ましくは水性、有機、極性および無極性溶媒を包含する。混合物の成分として、特に好ましい溶媒は、水、t-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、ヘキサン、シクロヘキサンおよびメチルシクロヘキサンから選択される。本発明によれば、混合物の成分として、水、t-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、トルエン、シクロヘキサンおよびメチルシクロヘキサンを使用することが特に好ましいが、水、t-ブチルメチルエーテルおよびメチルシクロヘキサンの混合物が、特に重要である。

40

好ましくは、溶媒混合物は、低温、好ましくは20以下の温度、特に好ましくは15以下の温度、特に好ましくは0～15なる範囲の温度に維持される。溶媒から生成物を沈殿させるために、反応混合物のpHを、好ましくは塩基性の領域まで、特に好ましくはpHを8

50

~12なる範囲、とりわけpHを9~10なる範囲の値に高める。好ましくは、pH値を高めるために、アンモニア溶液を使用する。

【0045】

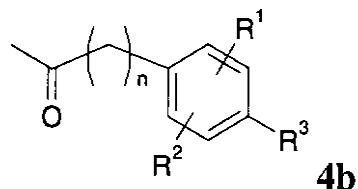
添加の完了後、かつpH値を調節した後、反応混合物を、10分~3時間、好ましくは20分~2時間、特に好ましくは50~70分間の期間に渡り攪拌する。

次いで、得られた生成物を、遠心分離によって取出し、反応において使用した上記の溶媒で洗浄する。より高純度の生成物は、更に、例えばC_{1~8}-アルコールおよび水を用いて再結晶化し、または沈殿させることによって得ることができる。

本発明の好ましい一方法においては、化合物3bを、以下の式4bの化合物を反応させるこ¹⁰とによって製造する：

【0046】

【化14】



【0047】

(式中、R¹、R²、R³およびnは請求項1~5において与えた意味を有する)。

本発明による方法においては、式4bの化合物を、適当な溶媒中で、メチルマグネシウムプロミドとのグリニヤール反応に付す。有機溶媒が、溶媒として使用するのに適している。好ましい溶媒は、ジエチルエーテル、t-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、トルエンおよびジオキサンから選択される。本発明によれば、t-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフランおよびトルエンを、溶媒として使用することが、特に好ましい。

この反応は、好ましくは、周囲温度にて、好ましくは10~20なる範囲、特に好ましくは15~25なる範囲の温度にて行われる。

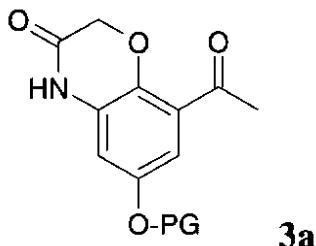
反応の抽出物を併合した後、反応混合物を、10分~3時間、好ましくは20分~2時間、特に好ましくは50~70分間の期間に渡り攪拌する。

この反応を停止させるために、水および酸、好ましくは硫酸を、反応混合物に添加する。標準的な方法を利用して、有機相を抽出した後、得られる生成物を、溶媒の除去によって単離することができる。生成物の純度は、有機無極性溶媒、好ましくはn-ヘプタンから再結晶することにより高めることができる。

本発明は、更に以下の式3aの、新規中間生成物にも関連する：

【0048】

【化15】



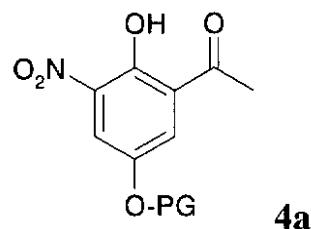
【0049】

(式中、PGは請求項1において与えた意味を持つ)。

本発明は、更に以下の式4aの、新規中間生成物にも関連する：

【0050】

【化16】



【0051】

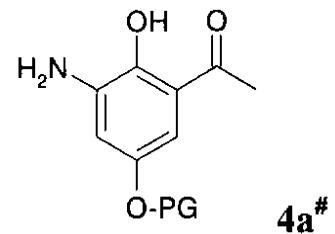
(式中、PGは請求項1において与えた意味を持つ)。

10

本発明は、更に以下の式4a[#]の、新規中間生成物にも関連する：

【0052】

【化17】



20

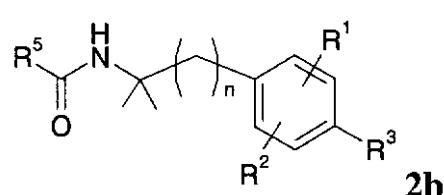
【0053】

(式中、PGは請求項1において与えた意味を持つ)。

本発明は、更に以下の式2bの、新規中間生成物にも関連する：

【0054】

【化18】



30

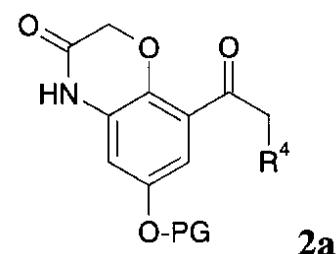
【0055】

(式中、R¹、R²、R³およびnは請求項1～5において与えた意味を有し、R⁵はMeを表す)。

本発明の課題は、また以下の式2aの化合物：

【0056】

【化19】



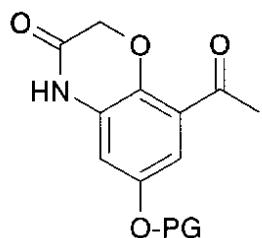
40

【0057】

(式中、PGは請求項1において与えた意味を持ち、R⁴はハロゲン原子、好ましくは臭素または塩素原子を表す)の製造方法をも包含し、以下の式3aの化合物：

【0058】

【化 2 0】



3a

【0 0 5 9】

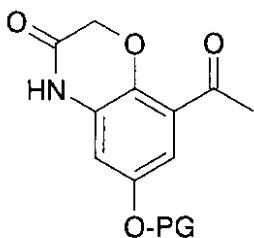
10

(式中、PGは請求項1において与えた意味を持つ)を、テトラブチルアンモニウムトリブロミド、ベンジルトリメチルアンモニウムジクロロアイオダイド、N-プロモサクシンイミド、N-クロロサクシンイミド、塩化スルフリル、および臭素/ジオキサンから選択されるハロゲン化試薬と反応させることを特徴とする。

本発明の課題は、また以下の式3aの化合物：

【0 0 6 0】

【化 2 1】



3a

【0 0 6 1】

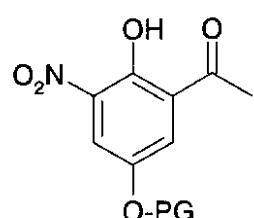
20

(式中、PGは請求項1において与えた意味を持つ)の製造方法をも包含し、この方法は、以下の式4aの化合物：

【0 0 6 2】

【化 2 2】

30



4a

【0 0 6 3】

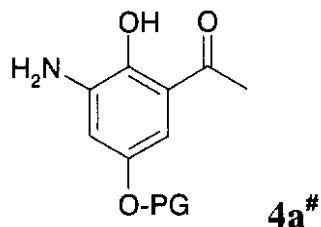
(式中、PGは請求項1において与えた意味を持つ)を、接触水添に供し、次いでクロロアセチルクロリドと反応させることを特徴とする。

40

本発明の課題は、また請求項16に記載の方法をも包含し、この方法においては、以下の式4a[#]の化合物：

【0 0 6 4】

【化 2 3】



【 0 0 6 5 】

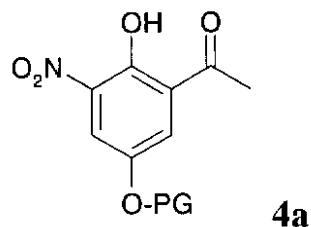
(式中、PGは請求項1において与えた意味を持つ)を、水添の中間生成物として製造する。

10

本発明の課題は、また以下の式4aの化合物：

〔 0 0 6 6 〕

【化 2 4】



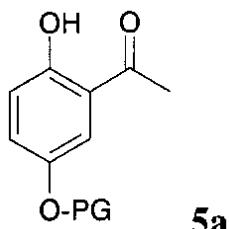
20

[0 0 6 7]

(式中、PGは請求項1において与えた意味を持つ)の製造方法をも包含し、この方法は、以下の式5aの化合物：

[0 0 6 8]

【化 2.5】



30

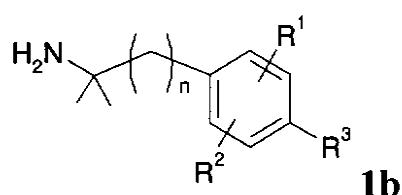
[0 0 6 9]

(式中、PGは請求項1において与えた意味を持つ)を、65%の硝酸、硝酸カリウム/硫酸、またはニトロニウムテトラフルオロボレートから選択されるニトロ化試薬、好ましくは65%の硝酸と反応させることを特徴とする。

本発明の課題は、更に以下の式1bの化合物

〔00701〕

【化 2 6】



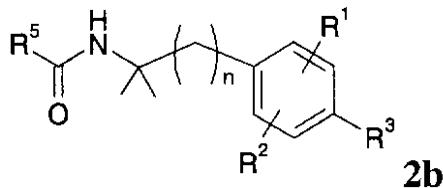
40

【 0 0 7 1 】

(式中、R¹、R²、R³およびnは請求項1～5において与えた意味を持つ)の製造方法をも包含し、この方法は、以下の式2bの化合物：

【 0 0 7 2 】

【化27】



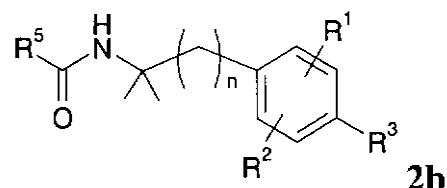
【0073】

(式中、R¹、R²、R³およびnは請求項1～5において与えた意味を持ち、R⁵はMeを表す)を
、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、および水酸化セシウムから選択
される塩基、好ましくは水酸化カリウムまたは水酸化ナトリウムと反応させることにより
特徴付けられる。

本発明の課題は、更に以下の式2bの化合物：

【0074】

【化28】



10

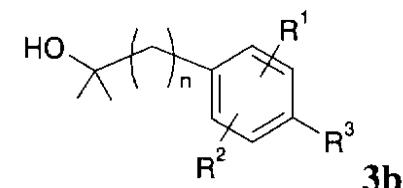
20

【0075】

(式中、R¹、R²、R³およびnは請求項1～5において与えた意味を持ち、R⁵はMeを表す)の
製造方法をも包含し、この方法は、以下の式3bの化合物：

【0076】

【化29】



30

【0077】

(式中、R¹、R²、R³およびnは請求項1～5において与えた意味を持つ)と、以下の式の化
合物：

【0078】

【化30】



40

【0079】

(式中、R⁵は上記の意味を有する)とを、硫酸、蟻酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスル
ホン酸、過塩素酸、およびポリリン酸から選択される吸湿性試薬、好ましくは硫酸の存在
下で反応させ、次いでアンモニア、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム
、および炭酸カリウムの水性溶液から選択される塩基と反応させることにより特徴付けら
れる。

【0080】

使用する用語および定義

本発明の範囲内において、用語「有機溶媒」とは、物理的な方法によって他の有機物質
を溶解することのできる、有機低分子量物質を意味する。適当な溶媒であるために、溶媒

50

にとって不可欠の条件は、溶解物質および溶解される物質両者ともに、溶解過程において、化学的に変更されるものであってはならない。即ち、溶液の成分は、物理的な分離工程、例えば蒸留、結晶化、消化、蒸発または吸着により、元の形態で回収し得るものであるべきである。様々な理由のために、純粋な溶媒ばかりでなく、溶解特性を組合わせた混合物も使用可能である。その例は、以下に挙げるものを含む：

【0081】

- ・アルコール、好ましくはメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、オクタノール、シクロヘキサンノール；
- ・グリコール、好ましくはエチレングリコール、ジエチレングリコール；
- ・エーテル/グリコールエーテル、好ましくはジエチルエーテル、t-ブチルメチルエーテル、ジブチルエーテル、アニソール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、モノ-、ジ-、トリ-、ポリエチレングリコールエーテル；
- ・ケトン、好ましくはアセトン、ブタノン、シクロヘキサンノン；
- ・エステル、好ましくは酢酸エステル、グリコールエステル；
- ・アミドおよび他の窒素原子-含有化合物、好ましくはジメチルホルムアミド、ピリジン、N-メチルピロリドン、アセトニトリル；
- ・硫黄-含有化合物、好ましくは二硫化炭素、ジメチルスルホキシド、スルホラン；
- ・ニトロ化合物、好ましくはニトロベンゼン；
- ・ハロゲン化炭化水素、好ましくはジクロロメタン、クロロホルム、テトラクロロメタン、トリおよびテトラクロロエタン、1,2-ジクロロエタン、クロロフルオロカーボン；
- ・脂肪族または脂環式化炭化水素、好ましくはベンジン、石油エーテル、クロロヘキサン、メチルシクロヘキサン、デカリン、テルペン-L；または
- ・芳香族炭化水素、好ましくはベンゼン、トルエン、o-キシレン、m-キシレン、p-キシレンまたは対応するこれらの混合物。

【0082】

用語「C₁₋₄-アルキル」(他の基の一部をなすものも含む)とは、1~4個の炭素原子を含む、分岐したまたは分岐していないアルキル基を意味する。その例は、以下に列挙するものを包含する：メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、sec-ブチルまたはt-ブチル。幾つかの場合において、略号：Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、t-Bu等をも、上記の基を表すために使用する。特に述べない限り、プロピルおよびブチルの定義は、問題とする基のあらゆる可能な異性体形態を含むものとする。従って、例えばプロピルとは、n-プロピルおよびi-プロピルを包含し、またブチルとは、n-ブチル、i-ブチル、sec-ブチルまたはt-ブチルを包含し、その他も同様である。

用語「C₁₋₄-アルキレン」(他の基の一部をなすものも含む)とは、1~4個の炭素原子を含む、分岐したまたは分岐していないアルキレン基を意味する。その例は、以下に列挙するものを包含する：メチレン、エチレン、プロピレン、1-メチルエチレン、ブチレン、1-メチルプロピレン、1,1-ジメチルエチレンまたは1,2-ジメチルエチレン。特に述べない限り、プロピレンおよびブチレンの定義は、同一の炭素原子数を持つ、問題とする基のあらゆる可能な異性体形態を含むものとする。従って、例えばプロピルとは、1-メチルエチレンをも含み、またブチレンとは、1-メチルプロピレン、1,1-ジメチルエチレン、1,2-ジメチルエチレンをも包含する。

【0083】

用語「C₁₋₈-アルコール」とは、1~8個の炭素原子、および1または2個のヒドロキシル基を含む、分岐したまたは分岐していないアルコールを意味する。1~4個の炭素原子を含むアルコールが好ましい。その例は、以下に列挙するものを包含する：メタノール、エタノール、n-プロパノール、i-プロパノール、n-ブタノール、i-ブタノール、sec-ブタノールまたはt-ブタノール。幾つかの場合には、略号：MeOH、EtOH、n-PrOH、i-PrOH、n-BuOH、i-BuOH、t-BuOH等をも、場合によっては、上記分子に対して使用する。特に述べない限り、プロパノール、ブタノール、ペンタノールおよびヘキサンノールなる定義は、問題とする基のあらゆる可能な異性体形態を含むものとする。従って、例えばプロパノールは、n-

10

20

30

40

50

プロパノールおよび*i*-プロパノールを包含し、ブタノールは、*i*-ブタノール、*sec*-ブタノールおよび*t*-ブタノールを包含し、またその他も同様である。

用語「C₃-₈-エステル」とは、全体で3~8個の炭素原子を含む、分岐したまたは分岐していないエステルを意味する。3~6個の炭素原子を含む、酢酸のエステルが好ましい。その例は、以下に列挙するものを包含する：酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸*n*-プロピル、酢酸*i*-プロピル、または酢酸*n*-ブチル。中でも、酢酸エチルが好ましい。

【0084】

本発明の範囲内において、用語「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を表す。特に述べない限り、フッ素、塩素および臭素が、好ましいハロゲン原子であると考えられる。

10

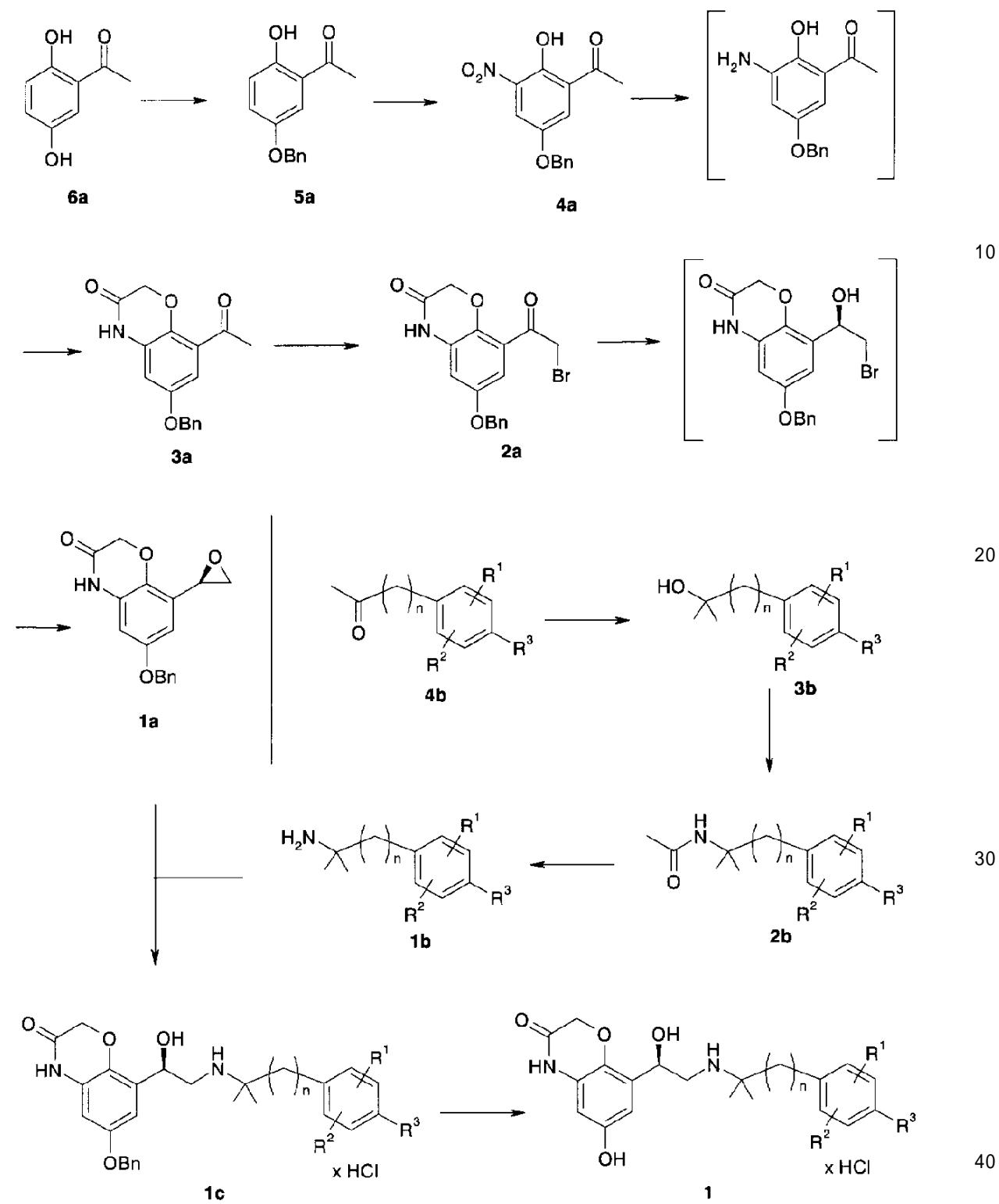
本発明の目的にとって、用語「保護基」とは、複数の活性中心を含む分子の、幾つかの官能基を、試薬による攻撃から一時的に保護して、所定のサイト(未保護のサイト)のみにおいて反応を起こすための、有機基に関する包括的な用語である。保護基は、温和な条件下で、選択的に導入すべきである。これらの保護基は、実施することになる上記反応および精製手順に関するあらゆる条件の下で、全保護期間を通して安定でなければならず、ラセミ化およびエピマー化を抑制すべきである。保護基は、再度、温和な条件の下で、選択的にかつ理想的に高収率で、開裂し得るものでなければならない。適当な保護基の選択は、反応条件(溶媒、温度、期間等)および保護基を除去するための選択肢は、公知である(例えば、Philip Kocienski, Protecting Groups, 第3版, 2004, THIEME, シュトゥットガルト, ISBN: 3131370033参照)。好ましい保護基は、場合により置換されたベンジル基、ジフェニルメチル基、トリチル、トシリル、メシリルまたはトリフラートであるが、中でも、場合により置換されたベンジル基が、特に好ましい。

20

【実施例】

【0085】

【化31】



【0086】

式中、Bnは、ベンジル基を表し；nは1または2であり得；R¹は水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₄-アルキル基またはO-C₁₋₄-アルキル基であり得；R²は水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₄-アルキル基またはO-C₁₋₄-アルキル基であり得；R³は水素原子、C₁₋₄-アルキル基、OH、ハロゲン原子、O-C₁₋₄-アルキル基、O-C₁₋₄-アルキレン-COOH基、またはO-C₁₋₄-アルキレン-COO-C₁₋₄-アルキル基であり得る。

【0087】

8-[(1R)-1-ヒドロキシ-2-[[2-アリール-1,1-ジメチルエチル]-アミノ]エチル]-6-(フェニ

ルメトキシ)-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン-塩酸塩(式1c)：

7.00kg(23.54M)の8-(2R)-オキシラニル-6-(フェニルメトキシ)-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン1aおよび34.70Mの、式1bのアリール-1,1-ジメチル-エチルアミンを、70Lの1,4-ジオキサン中に入れる。この反応器の内容物を、97 にて加熱し、この温度にて48時間攪拌する。次いで、この混合物を、40 まで冷却し、56Lの1,4-ジオキサンを減圧下で留去する。70Lのエタノールを、得られる残渣に添加し、この混合物を25 まで冷却し、4.15kg(34.14M)の塩酸(30%)を、25 にて15分以内に添加する。次いで、この混合物をイノキュレーションに供し、かつ結晶化が起るまで、攪拌する。得られる懸濁液を20 まで冷却し、更に2時間攪拌する。生成物を遠心分離処理し、21Lのエタノールで洗浄し、50 にて減圧乾燥する。

10
収率(1c)：84-90%；HPLCによるエナンショマー純度：89.5-99.5%。

【0088】

6-ヒドロキシ-8-[(1R)-1-ヒドロキシ-2-[[2-アリール-1,1-ジメチル-エチル]アミノ]エチル]-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン-塩酸塩(式1)：

19.49モルの式1cで示される、8-[(1R)-1-ヒドロキシ-2-[[2-(4-メトキシフェニル)-1,1-ジメチル-エチル]アミノ]エチル]-6-(フェニルメトキシ)-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン-塩酸塩を、水添反応器内に導入し、40Lのメタノールに懸濁させる。500gの10%パラジウム-担持炭素(50%水分散体)を、17Lのメタノールに懸濁し、水添反応器に添加する。この混合物を、内温40 にて、0.3MPa(3 bar)なる水素ガス圧下で、水素の取込が最早認識されなくなるまで、水添処理する。触媒を濾別し、13.3Lのメタノールで濯ぐ。60Lのメタノールを、低減圧条件下で留去する。結晶の形成が観測されない場合には、蒸留残渣をイノキュレーションに付す。次いで、50 にて、30Lのi-プロパノールを計量し、添加し、1時間以内に、この混合物を、0 まで冷却する。0 にて、この混合物を1時間攪拌し、吸引濾過し、15Lの冷i-プロパノールで洗浄する。この湿った生成物を、50Lのメタノールに溶解する。得られた溶液を透明に濾過し、加圧フィルターを10Lのメタノールで濯ぐ。次いで、52Lのメタノールを、低減圧条件(約0.05MPa(約500 mbar)なる圧力)下で留去する。結晶の形成が観測されない場合には、蒸留残渣をイノキュレーションに付す。次に、22.6Lのi-プロパノールを秤量し、添加する。この混合物を まで冷却し、また得られる懸濁液を0 にて1時間攪拌する。この懸濁液を吸引濾過し、15Lの冷i-プロパノールで洗浄し、減圧下、50 にて乾燥する。収率(1)：63-70%。

【0089】

1-[2-ヒドロキシ-5-(フェニルメトキシ)-フェニル]-エタノン：

20kg(131.4M)の2-アセチルヒドロキノン6aを、150Lのメチルイソブチルケトンに溶解し、また19.98kg(144.6M)の炭酸カリウムと併合する。60 にて、22.48kg(131.5M)のベンジルブロミドを添加する。この反応混合物を、60 にて、20時間攪拌する。この反応混合物を、25 に冷却し、生成する固体を濾別する。濾液を、25 にて、0.96kg(11.8M)の水酸化ナトリウム溶液(50%)と60Lの水との溶液で2回洗浄する。メチルイソブチルケトンの大部分を減圧下で留去し、得られた残渣を、60 にて、80Lのメタノールに溶解する。この溶液を0 まで冷却し、この温度にて1時間攪拌して、結晶化を完了させる。

40
収量(5a)：24.07kg(75.6%)；HPLCによる化学的な純度：99.2%。

【0090】

1-[2-ヒドロキシ-3-ニトロ-5-(フェニルメトキシ)-フェニル]-エタノン：

10.00kg(41.27M)の1-[2-ヒドロキシ-5-(フェニルメトキシ)-フェニル]-エタノン5aを、50Lの酢酸に溶解する。4.40kg(45.40M)の65%硝酸を計量し、15~20 にてこの溶液に添加する。供給物容器を、4Lの酢酸で濯ぐ。反応混合物を、1時間攪拌する。イノキュレーションの後に、50Lの水を添加する。得られるこの懸濁液を、10 にて1時間攪拌し、この結晶化を完了する。得られる生成物を遠心分離処理し、50 にて乾燥する。

収量(4a)：10.34kg(87.2%)；HPLCによる化学的な純度：99.0%。

【0091】

8-アセチル-6-(フェニルメトキシ)-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン：

10

20

30

40

50

15.00kg(52.22M)の1-[2-ヒドロキシ-3-ニトロ-5-(フェニルメトキシ)-フェニル]-エタノン(4a)、0.165kgのプラチナ(IV)オキシドおよび45Lの2-メチルテトラヒドロフランを、0.3MPa(3 bar)なる水素ガス圧下で、内温25 にて、水素の取込が最早認識されなくなるまで、水添処理する。触媒を濾別し、20Lの2-メチルテトラヒドロフランで洗浄する。23.09kg(167.09M)の炭酸カリウムを、網一つの反応器に入れ、第一の反応器由来の反応混合物を、これに添加する。これを、22Lの2-メチルテトラヒドロフランで洗浄する。次いで、30分以内に、9.44kg(83.55M)のクロロアセチルクロリドを、秤量し、懸濁液に添加する。65 にて2.5時間の反応期間の経過後、101Lの水を添加する。水性相を、55 にて分離する。次いで34Lの2-メチルテトラヒドロフランを、有機相から、減圧下で留去する。還流温度まで加熱した後、180Lのメチルシクロヘキサンを秤量し、還流温度にて、30分以内に添加する。得られる懸濁液を20 まで冷却し、この温度にて更に1時間攪拌して、この結晶化を完了する。次いで、得られた沈殿を、遠心分離処理によって取出し、113Lのメチルシクロヘキサンで洗浄し、50 にて乾燥する。
10 収量(3a) : 12.70kg(81.8%) ; HPLCによる化学的な純度 : 98.4%。

【0092】

8-(プロモアセチル)-6-(フェニルメトキシ)-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン :
12.00kg(40.36M)の8-アセチル-6-(フェニルメトキシ)-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン(3a)を、108Lの1,4-ジオキサンに溶解する。次いで、48Lの1,4-ジオキサンおよび12Lのメタノールに、24.33kg(50.45M)のテトラブチルアンモニウムトリブロミドを溶解して得た溶液を秤量し、20 にて、上記懸濁液に添加する。この反応器内容物を、20 にて、2時間攪拌する。次に、72Lの水を、20 にて、15分以内に添加する。3 まで冷却した後に、この混合物を1時間攪拌し、遠心分離処理し、かつ9Lの1,4-ジオキサンと4.5Lの水との混合物で洗浄する。次いで、これを60Lの水で洗浄し、50 にて減圧下で乾燥する。
20 収量(2a) : 11.29kg(74.4%) ; HPLCによる化学的な純度 : 98.0%。

【0093】

8-(2R)-オキシラニル-6-(フェニルメトキシ)-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン :
12.00kg(31.90M)の8-(プロモアセチル)-6-(フェニルメトキシ)-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン(2a)を、180Lのテトラヒドロフランに溶解し、-30 に冷却する。63kg(70.18M)の(-)-DIPクロリドの65%ヘキサン溶液を、秤量し、1.5時間以内に添加する。この反応混合物を、1時間攪拌し、0 まで加熱する。この温度にて、11.48kg(143.54M)の水酸化ナトリウム溶液(50%)を秤量し、36Lの水と混合し、添加する。次いで、供給用容器を9Lの水で灌ぐ。この添加の終了時点におけるpH値は、13とすべきである。この混合物を、20 まで加熱し、1時間攪拌する。4.5L(42.11M)の工業グレードの塩酸(30%)と18.6Lの水との混合物を、秤量し、pHが8.5に達するまで添加する。84Lの酢酸エチルを添加した後、得られる混合物を、30 まで加熱する。相分離させた後、溶媒の半分を、有機相から留去させ、得られる残渣を、120Lのt-ブチルメチルエーテルと併合し、0 まで冷却し、1時間攪拌する。この生成物を単離し、t-ブチルメチルエーテルで洗浄し、50 にて、減圧下で乾燥する。
30 収量(1a) : 8.06kg(85.0%) ; HPLCによるエナンショマーの純度 : 98.3%。

【0094】

式3bの化合物 :

24.68kg(72.6M)のメチルマグネシウムクロリド(THFに溶解した22%溶液)を、35Lのトルエン中に溶解し、16 に冷却する。16-22 にて、60.9Mの式4bのアリールアセトンの溶液および10Lのトルエンを計量し、添加し、得られるこの混合物を22 にて、1時間攪拌する。この反応溶液を計量し、45Lの水および5.22kg(51.1M)の硫酸に、温度2-17 にて添加する。この2相混合物を攪拌し、その水性相を分離する。有機相を、1.00kg(11.9M)の炭酸水素ナトリウムと11Lの水との溶液で洗浄する。溶媒を、減圧下で、完全に留去する。得られる残渣を、65.5Lのn-ヘプタンに溶解する。これを2 まで冷却した後、この反応混合物を、この温度にて3時間攪拌する。次いで、この生成物を単離し、17.5Lのn-ヘプタンで洗浄し、25 にて、減圧下で乾燥する。
40 50

収率(3b) : 75-80% ; HPLCによる化学的な純度 : 98.9-99.9%。

【0095】

式2bの化合物 :

55.48Mの、式3bの1-アリール-2-メチル-プロパン-2-オールを、6.83kg(166.44M)のアセトニトリルおよび13Lの酢酸中に入れ、40 において計り取る。次いで、この混合物を、50 にて3時間攪拌する。第二の反応器において、160Lの水、20Lのt-ブチルメチルエーテルおよび21Lのメチルシクロヘキサンを、10 に冷却する。第一の反応器の内容物を、第二の反応器に移す。反応器の内容物のpH値を、約40Lのアンモニア溶液(25%)で、9.5に調節する。得られる懸濁液を5 に冷却し、この温度にて1時間攪拌する。生成物を遠心分離によって分離し、30Lの水並びに7.5Lのt-ブチルメチルエーテルおよび7.5Lのメチルシクロヘキサンの混合物で洗浄する。この湿った製品を、25Lのエタノール(96%)中で75 に加熱し、この温度にて30Lの水と併合する。この溶液を85 にて15分間攪拌し、次いで2 に冷却し、またこの温度にて1時間攪拌する。得られた生成物を単離し、5Lの水と5Lのエタノール(96%)との混合物で洗浄し、かつ乾燥する。

収率(2b) : 65-71% ; HPLCによる化学的な純度 : 98.6-99.8%。

【0096】

式1bの化合物 :

45.2Mの式2bのN-[2-アリール-1,1-ジメチル-エチル]-アセタミド、12.07kg(180.8M)のKOH、15Lのエトキシエタノールおよび15Lのエチレングリコールを含む混合物を、150 にて12時間加熱する。周囲温度まで冷却した後、この混合物を、61Lの水および31Lのトルエンで希釈する。生成する相を分離し、そのうちの有機相を、30Lの水で一度洗浄する。この有機相を、52Lの水と併合する。この混合物を8.91kgの塩酸(90.4M)で酸性にする。相分離後に、得られる水性生成物層を、30Lのトルエンと併合し、また9.04kgの50%NaOH溶液(113.0M)でアルカリ性にする。相分離後に、得られる有機生成物層を、減圧下で蒸発乾固させ、油状残渣を得る。

収率(1b) : 69-75% ; HPLCによる化学的な純度 : 94-96%。

式3b、2bおよび1bの化合物を合成するための、上記方法において、置換基R¹、R²およびR³は、例えば以下に列挙する意味を持つことができる :

【0097】

【表1】

	R ¹	R ²	R ³
実施例1	H	H	OMe
実施例2	2-F	H	F
実施例3	3-F	5-F	H
実施例4	H	H	OEt
実施例5	H	H	F

【0098】

上記製造方法と同様にして、以下のような式1の化合物のR-型を得ることができる :

- 6-ヒドロキシ-8-{1-ヒドロキシ-2-[2-(4-メトキシフェニル)-1,1-ジメチル-エチルアミノ]-エチル}-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン ;
- 8-{2-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,1-ジメチル-エチルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン ;
- 8-{2-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1,1-ジメチル-エチルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン ;
- 8-{2-[2-(4-エトキシ-フェニル)-1,1-ジメチル-エチルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン ;
- 8-{2-[2-(4-フルオロフェニル)-1,1-ジメチル-エチルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン。

フロントページの続き

(74)代理人 100114007
弁理士 平山 孝二

(72)発明者 クリューガー トーマス
ドイツ連邦共和国 8 8 3 5 3 キスレッグ ブルメンシュトラーセ 16

(72)発明者 リース ウーヴェ
ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ピベラッハ タンネンシュトラーセ 31

(72)発明者 シュナウベルト ユールゲン
ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 7 オーベルヘーフェン / ヴァルトハウゼン ウルマー シュタイゲ
シュ 7

(72)発明者 ラール ヴェルナー
ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 1 ミッテルピベラッハ ベートーヴェンシュトラーセ 33

(72)発明者 ロイター ツェノ アー
ドイツ連邦共和国 8 8 2 5 0 ヴァインガルテン ヨハン ファウ シュニッツァー シュトラ
ーセ 22

(72)発明者 デュラン アディル
ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ピベラッハ カシュタニーンヴェーク 8

(72)発明者 ゾイカ ライナー
ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ピベラッハ ゲシュヴィッシュター ショール シュトラーセ 4
3

審査官 磯部 洋一郎

(56)参考文献 独国特許出願公告第01144713 (DE, B2)
国際公開第04/045618 (WO, A1)
特開昭58-052278 (JP, A)
国際公開第04/087142 (WO, A1)
米国特許第04656168 (US, A)
特表平09-512786 (JP, A)
国際公開第05/110359 (WO, A1)
国際公開第05/111005 (WO, A1)
N. P. Buu-Hoi et al., J. Org. Chem., 1958年, Vol.23(1), p.42-45
T. Yamashita et al., J. Org. Chem., 2003年, Vol.68(20), p.7618-7624
M. Julia et al., Tetrahedron, 1981年, Vol.37(2), p.325-332
J. W. Timberlake et al., J. Org. Chem., 1981年, Vol.46(10), p.2082-2089

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07 D 265 / 36
A 61 K 31 / 538
A 61 P 11 / 06
A 61 P 43 / 00
C 07 B 61 / 00
C A p l u s (S T N)
R E G I S T R Y (S T N)