

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4790910号  
(P4790910)

(45) 発行日 平成23年10月12日(2011.10.12)

(24) 登録日 平成23年7月29日(2011.7.29)

(51) Int. Cl. F I  
**CO7D 311/04 (2006.01)** CO7D 311/04 CSP  
**CO7D 311/22 (2006.01)** CO7D 311/22 CSP  
 CO7D 311/04  
 CO7D 311/22

請求項の数 8 (全 16 頁)

<p>(21) 出願番号 特願2000-588161 (P2000-588161)                  (86) (22) 出願日 平成11年12月1日(1999.12.1)                  (65) 公表番号 特表2002-532488 (P2002-532488A)                  (43) 公表日 平成14年10月2日(2002.10.2)                  (86) 国際出願番号 PCT/EP1999/009333                  (87) 国際公開番号 W02000/035901                  (87) 国際公開日 平成12年6月22日(2000.6.22)                  審査請求日 平成18年11月30日(2006.11.30)                  (31) 優先権主張番号 198 58 341.9                  (32) 優先日 平成10年12月17日(1998.12.17)                  (33) 優先権主張国 ドイツ(DE)</p>	<p>(73) 特許権者 591032596                  メルク パテント ゲゼルシャフト ミツ                  ト ベシュレンクテル ハフツング                  Merck Patent Gesell                  schaft mit beschrae                  nkter Haftung                  ドイツ連邦共和国 デー-64293 ダ                  ルムシュタット フランクフルター シュ                  トラーセ 250                  Frankfurter Str. 25                  O, D-64293 Darmstadt                  , Federal Republic o                  f Germany                  (74) 復代理人 100125715                  弁理士 稲宮 真衣子                  最終頁に続く</p>
--	---

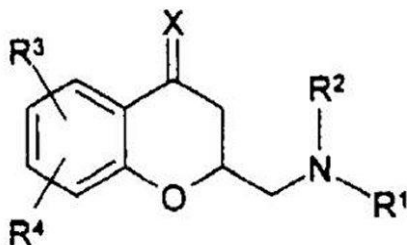
(54) 【発明の名称】 クロマン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I

【化1】



式中、

R<sup>1</sup> がアセチルであり、

R<sup>2</sup> がHまたは炭素原子1～6個を有するアルキルであり、

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> は、それぞれ相互に独立して、H、炭素原子1～6個を有するアルキル、CN、HalまたはCOOR<sup>2</sup>であり、

Xは、H、HまたはOであり、

Halは、F、Cl、BrまたはIである、

クロマン誘導体およびその塩。

## 【請求項 2】

請求項 1 に記載の式 I の化合物のエナンチオマー。

## 【請求項 3】

請求項 1 に記載の式 I の化合物

- a) N - ( 4 - オキシクロマン - 2 - イルメチル ) アセトアミド ;
- b) N - ( クロマン - 2 - イルメチル ) アセトアミド ;
- c) ( S ) - N - ( 4 - オキシクロマン - 2 - イルメチル ) アセトアミド ;
- d) ( R ) - N - ( 4 - オキシクロマン - 2 - イルメチル ) アセトアミド ;
- e) ( S ) - N - ( クロマン - 2 - イルメチル ) アセトアミド ;
- f) ( R ) - N - ( クロマン - 2 - イルメチル ) アセトアミド

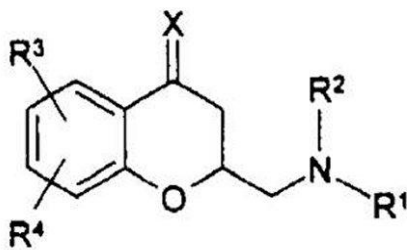
およびその塩。

10

## 【請求項 4】

式 I

## 【化 2】



I

20

式中、

$R^1$  が炭素原子 1 ~ 6 個を有するアシル、 $-CO-R^5$ 、フェニルアセチル、フェノキシアセチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、2, 2, 2 - トリクロロエトキシカルボニル、tert - ブトキシカルボニル、2 - ヨードエトキシカルボニル、カルボベンゾキシカルボニル、4 - メトキシベンジルオキシカルボニル、9 - フルオレニルメトキシカルボニルまたは 4 - メトキシ - 2, 3, 6 - トリメチルフェニルスルホニルであり、

$R^2$  が H または炭素原子 1 ~ 6 個を有するアルキルであり、

$R^3$ 、 $R^4$  は、それぞれ相互に独立して、H、炭素原子 1 ~ 6 個を有するアルキル、CN

30

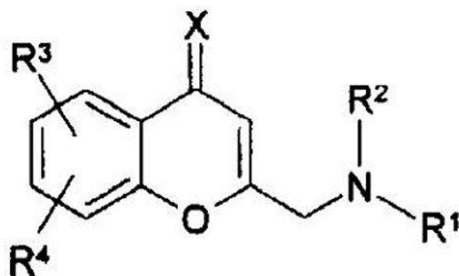
、Hal または  $COOR^2$  であり、  
 $R^5$  は、置換されていないまたは炭素原子 1 ~ 6 個を有するアルキルで 1 - または 2 置換されたフェニル、 $OR^2$  または Hal であり、

X は、O であり、

Hal は、F、Cl、Br または I である、

で表されるクロマン誘導体およびその塩の製造方法であって、式 I I の化合物

## 【化 3】



II

40

式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  は、式 I で示した意味を有し、

X は、O である、

を遷移金属とキラルジホスファンリガンドとの錯体である遷移金属錯体触媒を用いて水素

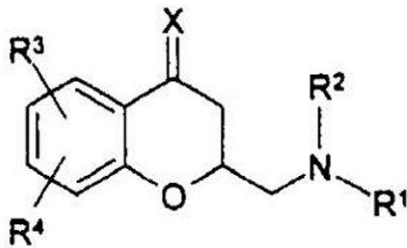
50

化することを特徴とする、前記方法。

【請求項 5】

式 I

【化 4】



I

10

式中、

R<sup>1</sup> が炭素原子 1 ~ 6 個を有するアシル、-CO-R<sup>5</sup>、フェニルアセチル、フェノキシアセチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、2-ヨードエトキシカルボニル、カルボベ

ンゾキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニルまたは 4-メトキシ-2,3,6-トリメチルフェニルスルホニルであり、

R<sup>2</sup> が H または炭素原子 1 ~ 6 個を有するアルキルであり、

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> は、それぞれ相互に独立して、H、炭素原子 1 ~ 6 個を有するアルキル、CN

、Hal または COOR<sup>2</sup> であり、

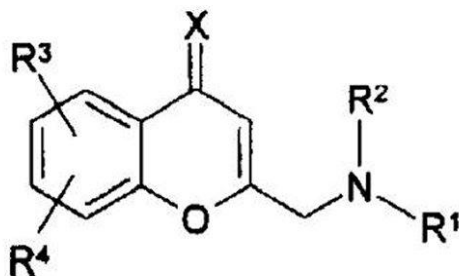
R<sup>5</sup> は、置換されていないまたは炭素原子 1 ~ 6 個を有するアルキルで 1 - または 2 置換されたフェニル、OR<sup>2</sup> または Hal であり、

X は、H、H であり、

Hal は、F、Cl、Br または I である、

で表されるクロマン誘導体およびその塩の製造方法であって、式 I I の化合物

【外 1】



II

30

式中、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> は、式 I で示した意味を有し、

X は、O である、

を遷移金属とキラルジホスファシリガンドとの錯体である遷移金属錯体触媒を用いて水素化し、還元することを特徴とする、前記方法。

【請求項 6】

請求項 4 または 5 に記載の式 I のクロマン誘導体の製造方法であって、遷移金属が、ロジウム、イリジウム、ルテニウムおよびパラジウムの群から選択される金属であることを特徴とする、前記方法。

【請求項 7】

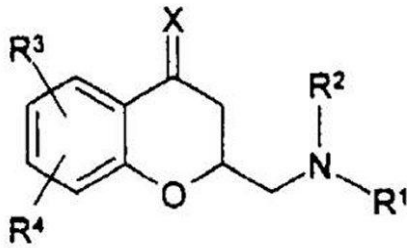
請求項 1 に記載の式 I の化合物の 2 - [ 5 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル ] クロマンおよびその塩の合成の中間体としての使用。

【請求項 8】

式 I

50

【外 2】



式中、

$R^1$  が炭素原子 1 ~ 6 個を有するアシル、 $-CO-R^5$ 、フェニルアセチル、フェノキシアセチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、2, 2, 2 - トリクロロエトキシカルボニル、tert - ブトキシカルボニル、2 - ヨードエトキシカルボニル、カルボベンゾキシカルボニル、4 - メトキシベンジルオキシカルボニル、9 - フルオレニルメトキシカルボニルまたは 4 - メトキシ - 2, 3, 6 - トリメチルフェニルスルホニルであり、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は、H であり、

$R^5$  は、置換されていないまたは炭素原子 1 ~ 6 個を有するアルキルで 1 - または 2 置換されたフェニル、 $OR^2$  または Hal であり、

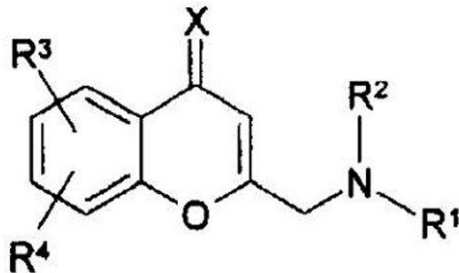
X は、H、H または O であり、

Hal は、F、Cl、Br または I である、

で表される化合物の (R) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] クロマンおよびその塩の合成における使用であって、

a) 式 I の化合物

【外 3】



式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は、式 I に示された意味を有し、

X は、O である、

を遷移金属とキラルジホスファンリガンドとの錯体である遷移金属錯体触媒を用いて水素化し、

b) そのようにして得られた、エナンチオマーリッチな式 I の (R) および (S) 化合物の混合物

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は、式 I に示された意味を有し、

X は、O である)

から、

式 I のエナンチオマー的に純粋な (R) 化合物

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は、式 I に示された意味を有し、

X は、O である)

を分別結晶することで得られ、

c) 式 I のエナンチオマー的に純粋な (R) 化合物

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は、式 I に示された意味を有し、

X は、O である)

10

20

30

40

50

を、還元し、

d) R<sup>1</sup> 基

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、式Iに示された意味を有し、

Xは、H、Hである)

が、そのようにして得られた式Iの(R)化合物から脱離され、

e) そのようにして得られた(R) - (クロマン - 2 - イルメチル) アミンは、酸付加塩とされ、かかる酸付加塩から、(R) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] クロマンが得られ、適切ならば、酸付加塩とされることを特徴とし、

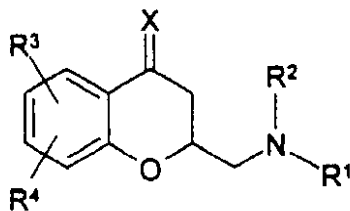
工程c) または工程d) の後に、エナンチオマーリッチな(R, S) 混合物から分別結晶することにより(R) エナンチオマーの回収も行うことができる、前記使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、式I

【化5】



I

10

20

式中、

R<sup>1</sup> が炭素原子 1 ~ 6 個を有するアシル、-CO-R<sup>5</sup> または、アミノ保護基であり、

R<sup>2</sup> が H または炭素原子 1 ~ 6 個を有するアルキルであり、

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> は、それぞれ相互に独立して、H、炭素原子 1 ~ 6 個を有するアルキル、CN、Hal または COOR<sup>2</sup> であり、

R<sup>5</sup> は、置換されていないまたは炭素原子 1 ~ 6 個を有するアルキルで 1 - または 2 置換されたフェニル、OR<sup>2</sup> または Hal であり、

X は、H、H または O であり、

Hal は、F、Cl、Br または I である、

のクロマン誘導体およびその塩に関する。

【0002】

本発明は、これらの化合物の光学活性体、ラセミ化合物、エナンチオマーおよび水和物および溶媒和物、例えばアルコールにも関する。

類似の化合物が EP 0 707 007 に開示されている。

本発明は、特に、医薬の合成における中間体として用いることのできる新規化合物を見出す目的に基づくものであった。

式Iの化合物およびその塩は、医薬、特に、例えば、中枢神経系に作用する医薬の製造における重要な中間体であることが見出された。

本発明は、式Iのクロマン誘導体およびその塩に関する。

【0003】

上記および以下において、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> および X 基は、他に特に示さない限り、式IおよびIIに示した意味を有する。

上記の式において、アルキルは、炭素原子 1 ~ 6 個、好ましくは、1、2、3 または 4 個を有する。アルキルは、好ましくは、メチルまたはエチルであり、さらに、プロピル、イソプロピルであり、さらにまた、ブチル、イソブチル、sec-ブチルまたはtert-ブチルである。アシルは、炭素原子 1 ~ 6 個、好ましくは、1、2、3 または 4 個を有する。アシルは、特に、アセチル、プロピオニルまたはブチリルである。

R<sup>2</sup> は、好ましくは、H、さらにまたメチル、エチルまたはプロピルである。

30

40

50

$R^3$  および  $R^4$  は、好ましくは、Hである。

$R^5$  は、好ましくは、例えば、フェニル、*o*-、*m*-または*p*-トリル、*o*-、*m*-または*p*-ヒドロキシフェニル、*o*-、*m*-または*p*-メトキシフェニル、*o*-、*m*-または*p*-フルオロフェニルである。 $R^1$  基は、アシル、 $-CO-R^5$  またはそれ自体公知の他のアミノ保護基であり；アセチルが特に好ましい。

【0004】

“アミノ保護基”とは、一般的に知られているもので、アミノ基を化学反応から保護（ブロッキング）するのに適する基に関するものであるが、分子中の他の位置で所望の化学反応が行われた後は、たやすく除去することができるものである。このようなもので典型的な基は、特に、置換されていないアシル、アリール、アラルコキシメチルまたはアラルキル基である。アミノ保護基は、所望の反応（または一連の反応）後除去されるため、それらの性質および大きさは、その他の点で問題とならないが；しかしながら、炭素原子1～20個、特に1～8個が好ましい。“アシル基”とは、本発明のプロセスおよび本発明の化合物に関して、最も広い意味で解釈すべきである。これは、脂肪族、アラリファティック (aliphatic)、芳香族または複素環式カルボン酸またはスルホン酸および特にアルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニルおよび特にアラルコキシカルボニル基から誘導されたアシル基を含む。このようなアシル基の例は、アセチル、プロピオニル、ブチリルのようなアルカノイル；フェニルアセチルのようなアラルカノイル；ベンゾイルまたはトルイルのようなアロイル；フェノキシアセチルのようなアリールオキシアルカノイル；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、BOC (tert-ブトキシカルボニル)、2-ヨウ化エトキシカルボニルのようなアルコキシカルボニル；CBZ (カルボベンゾキシカルボニル、“Z”ともいう)、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、FMOC (9-フルオレニルメトキシカルボニル)のようなアラルキルオキシカルボニル；Mtr (4-メトキシ-2,3,6-トリメチルフェニルスルホニル)のようなアリールスルホニルである。好ましいアミノ保護基は、BOCおよびMtrであり、さらにCBZまたはFMOCである。

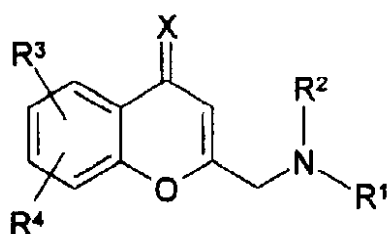
【0005】

式Iの化合物は、1または2以上のキラル中心を有することができ、従って、さまざまな立体異性体を生ずる。式Iはそれらのすべてを含む。

本発明はさらに、式中、Xは、Oである、請求項1に記載の式Iのクロマン誘導体およびまたその塩の製造方法に関するものであり、

式IIの化合物

【化6】



式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  は、請求項1で示した意味を有し、

Xは、Oである、

をエナンチオマーリッチにする触媒を用いて水素化することを特徴とする。

【0006】

本発明は、式中、Xは、H、Hである、請求項1に記載の式Iのクロマン誘導体およびまたその塩の製造方法にも関するものであり、

式IIの化合物

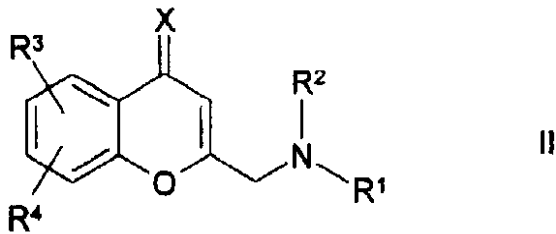
【化7】

10

20

30

40



式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  は、請求項 1 で示した意味を有し、  
 $X$  は、 $O$  である、

10

をエナンチオマーリッチにする触媒を用いて水素化し、次に通常の方法で還元することを特徴とする。

【0007】

特に、(2-アセチルアミノメチル)クロメン-4-オンは、種々のエナンチオマー的に純粋であるロジウム-ジホスファン錯体を用いて水素化することができ、エナンチオマーリッチな(2-アセチルアミノメチル)クロマン-4-オンを得ることができる。

本発明は、また、式 I のクロマン誘導体の製造方法に関するものであり、エナンチオマーリッチにする触媒が、遷移金属錯体であることを特徴とする。

特に好ましくは、触媒は、ロジウム、イリジウム、ルテニウムおよびパラジウムの群から選択される金属を含む遷移金属錯体である。

20

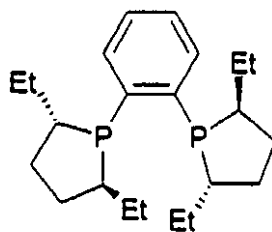
【0008】

本発明は、さらに、式 I のクロマン誘導体の製造方法に関するものであり、触媒が、遷移金属とキラルジホスファンリガンドとの錯体である遷移金属錯体であることを特徴とする。

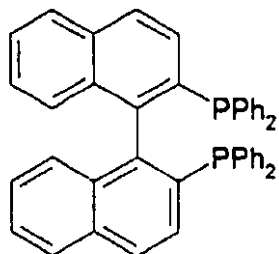
。

以下のリガンドは、例として述べることができる。：

【化 8】

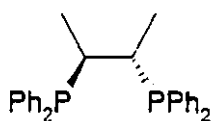


(S,S)-EtDuphos:



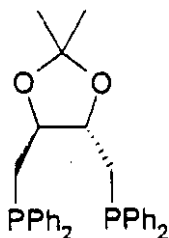
BINAP:

10



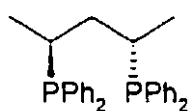
(S,S)-Chiraphos:

20

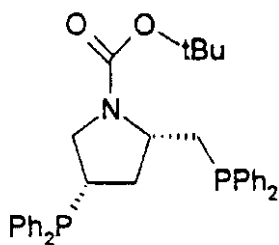


(S,S)-DIOP:

30

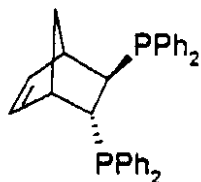


(S,S)-Skewphos (BDPP):

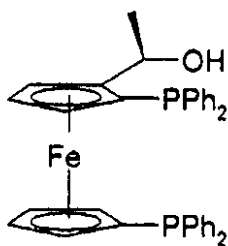


(S,S)-BPPM:

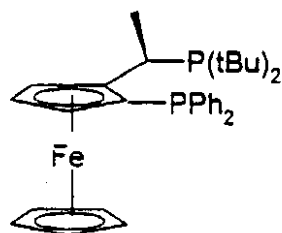
40



(R,R)-Norphos:



(S,R)-BPPFOH:



(S,R)-PFctBu:

## 【0009】

触媒のリガンドの(R)または(S)エナンチオマーの選択によって、(R)または(S)エナンチオマーが多く得られる。

キラルリガンドに用いる前駆体は、例えば、 $Rh(COD)_2OTf$  (ロジウムシクロオクタジエン トリフレート)、 $[Rh(COD)Cl]_2$ 、 $Rh(COD)_2BF_4$ 、 $[Ir(COD)Cl]_2$ 、 $Ir(COD)_2BF_4$  または  $[Ru(COD)Cl]_2$  である。

式Iの化合物およびその製造の開始物質は、他のそれ自体公知の方法で製造し、文献(例えば、Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgartのような標準的な書物)に記載されているように、主に、言及した反応に適する公知の反応条件で行う。それ自体公知の、このケースの変形を用いることもできるが、ここでは、さらに詳細に述べることはしない。

## 【0010】

必要であれば、開始物質は、反応混合物から単離しないようにそのまま形成することもできるが、即座に反応して、さらに式Iの化合物が得られる。

式IIの化合物は、いくらかの場合において知られている。；公知でない化合物は、公知である化合物と類似して容易に製造することができる。

式中、XはOである式IIの化合物をXがOである式Iの化合物に変換するには、例えば、メタノールまたはエタノールといった不活性溶媒中でエナンチオマーリッチにする触媒により、水素ガスを用いて本発明によって行う。

## 【0011】

さらに、例えば、適する不活性溶媒は、ヘキサン、石油エーテル、ベンゼン、トルエンまたはキシレンのような炭化水素；トリクロロエチレン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素、クロロホルムまたはジクロロメタンのような塩素化炭化水素；イソプロパノール、n-プロパノール、n-ブタノールまたはtert-ブタノールのようなアルコール；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)またはジオキサンのようなエーテル；エチレングリコールモノメチルまたはモノエチルエーテル(メチ

10

20

30

40

50

ルグリコールまたはエチルグリコール)、エチレングリコールジメチルエーテル(ダイグリライム)のようなグリコールエーテル;アセトンまたはブタノンのようなケトン;アセトアミド、ジメチルアセトアミドまたはジメチルホルムアミド(DMF)のようなアミド;アセトニトリルのようなニトリル;ジメチルスルホキシド(DMSO)のようなスルホキシド;二硫化炭素;ニトロメタンまたはニトロベンゼンのようなニトロ化合物;酢酸エチルのようなエステル、さらに任意に、言及した溶媒を互いに混合した混合物または水との混合物である。

#### 【0012】

鏡像異性選択水素化の反応時間は、用いる条件によるが、数分~14日の間である。;反応温度は、0~150の間であり、通常20~130である。

通例では、触媒/基質比は、1:2000~1:50の間であり、特に好ましくは、1:1000~1:100の間である。反応時間は、例えば、3~20時間である。水素化は、水素圧1~200barで、好ましくは、3~100barで行う。

#### 【0013】

XがOである式Iの化合物をXがH、Hである式Iの化合物に変換するには、上述のように、メタノールまたはエタノールといった不活性溶媒中で水素ガスを用いてエナンチオマーリッチにする触媒により、本発明によって行った後、公知の条件に従い、4-オキシ基をメチレン基に変換する。還元は、好ましくは、遷移金属触媒(例えば、メタノールまたはエタノールといった不活性溶媒中のラネーニッケルまたはPd-炭素上の水素化)下で水素ガスを用いて行う。

#### 【0014】

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>がCOOアルキルである式Iの化合物をR<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>がCOOHである式Iの化合物に変換するには、例えば、温度が0~100°で水、水-THFまたは水-ジオキサン中のNaOHまたはKOHを用い行う。

式Iの化合物からR<sup>1</sup>基を除去するには、用いる保護基にもよるが、例えば、強酸、便宜上TFA(トリフルオロ酢酸)または過塩素酸、塩酸、硫酸といった他の無機強酸、トリクロロ酢酸のような強い有機カルボン酸またはベンゼン-またはp-トルエンスルホン酸のようなスルホン酸を用いて行う。さらなる不活性溶媒の存在は可能であるが、必ずしも必要ではない。適する不活性溶媒は、好ましくは、有機溶媒であり、例えば、酢酸のようなカルボン酸、テトラヒドロフランまたはジオキサンのようなエーテル、ジメチルホルムアミドのようなアミド、ジクロロメタンのようなハロゲン化炭化水素であり、さらにメタノール、エタノールまたはイソプロパノールのようなアルコールおよび水もまた添加する。さらに上述の溶媒の混合物でもよい。TFAは、好ましくは、さらに溶媒を添加することなく過剰に用い、過塩素酸は、9:1の比で、酢酸および70%過塩素酸の混合物の形態で用いる。反応温度は、便宜上約0~約50°の間;反応は、好ましくは、15~30°の間で行われる。

#### 【0015】

BOC基は、好ましくは、ジクロロメタン中のTFAを用いて、または15~30°のジオキサン中の約3~5N塩酸溶液を用いて脱離する。

アセチル基の脱離は、通常の方法(P.J. Kocienski, Protecting Groups, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1994)により行う。

水素化分解的に除去可能な保護基(例えば、CBZまたはベンジル)の脱離は、例えば、触媒(例えば、便宜上炭素のような支持体上のパラジウムのような貴金属触媒)の存在下で、水素で処理することで脱離できる。この場合、適する溶媒は、上述のものであり、特に例えば、メタノールまたはエタノールのようなアルコールまたはDMFのようなアミドである。一般に、水素化分解は約0~100°の間の温度で行われ、約1~200barの間の圧力、好ましくは、20~30°および1~10barで行われる。

#### 【0016】

式Iの塩基は、例えば、エタノールのような不活性溶媒中で、等量の塩基と酸とを反応させ、後に蒸発させることで、酸による関連する酸付加塩に変換することができる。この反応

10

20

30

40

50

に適する酸は、特に、生理学上許容できる塩を生成する酸である。そのような無機酸は、例えば、硫酸、硝酸、塩酸または臭化水素酸のようなハロゲン化水素酸、オルトリン酸、スルファミン酸のようなリン酸、さらに、有機酸、特に、脂肪族系酸、脂環式酸、アラリファティック (araliphatic) 酸、芳香族系酸または複素環式モノ-またはポリ塩基カルボン酸、スルホン酸または硫酸、例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、ピバル酸、ジエチル酢酸、マロン酸、コハク酸、ピメリン酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、ニコチン酸、イソニコチン酸、メタン-またはエタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレンモノ-およびジスルホン酸およびラウリル硫酸を用いることができる。生理学上許容できる酸との塩、例えば、ピクリン酸塩は、式 I の化合物の単離および/または精製に用いることができる。

10

## 【0017】

一方、式 I の化合物は、塩基 (例えば、ナトリウムまたはカリウム水酸化物または炭酸塩) を用いて対応する金属塩、特に、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の塩または対応するアンモニウム塩に変えることができる。

本発明は、さらに、医薬の合成の中間体としての式 I の化合物の使用に関する。適する医薬は、例えば、EP 0 707 007 に記載されている。

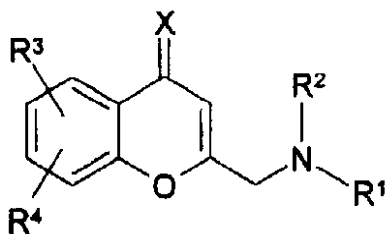
## 【0018】

従って、本発明は、特に、(R)-2-[5-(4-フルオロフェニル)-3-ピリジルメチルアミノメチル]-クロマンおよびその塩の合成において請求項 1 に記載の式 I の化合物の使用に関するものであり、

20

a) 式 I の化合物

## 【化 10】



II

30

式中、

R<sup>1</sup> は、請求項 1 に示された意味を有し、

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は、H であり、

X は、O である、

をエナンチオマーリッチにする触媒を用いて水素化し、

b) そのようにして得られた、エナンチオマーリッチな式 I の (R) および (S) 化合物の混合物

(式中、R<sup>1</sup> は、請求項 1 に示された意味を有し、

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は、H であり、

X は、O である)

40

から、

式 I のエナンチオマー的に純粋な (R) 化合物

(式中、R<sup>1</sup> は、請求項 1 に示された意味を有し、

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は、H であり、

X は、O である)

が結晶化することで得られ、

c) 式 I のエナンチオマー的に純粋な (R) 化合物

(式中、R<sup>1</sup> は、請求項 1 に示された意味を有し、

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は、H であり、

50

X は、O である)

を、通常の方法により還元し、

d) R<sup>1</sup> 基

(式中、R<sup>1</sup> は、請求項 1 に示された意味を有し、

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は、H であり、

X は、H、H である)

が、そのようにして得られた式 I の (R) 化合物から脱離され、

e) そのようにして得られた (R) - (クロマン - 2 - イルメチル) アミンは、酸付加塩とされ、既知の方法により反応し、(R) - 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジルメチルアミノメチル] クロマンが得られ、適切ならば、酸付加塩とされることを特徴とし、

工程 c) または工程 d) の後に、エナンチオマーリッチな (R、S) 混合物から結晶化することにより (R) エナンチオマーの回収も行うことができる使用に関する。

【0019】

さらに、本発明は、中枢神経系に作用する医薬の合成の中間体としての式 I の化合物の使用に関する。

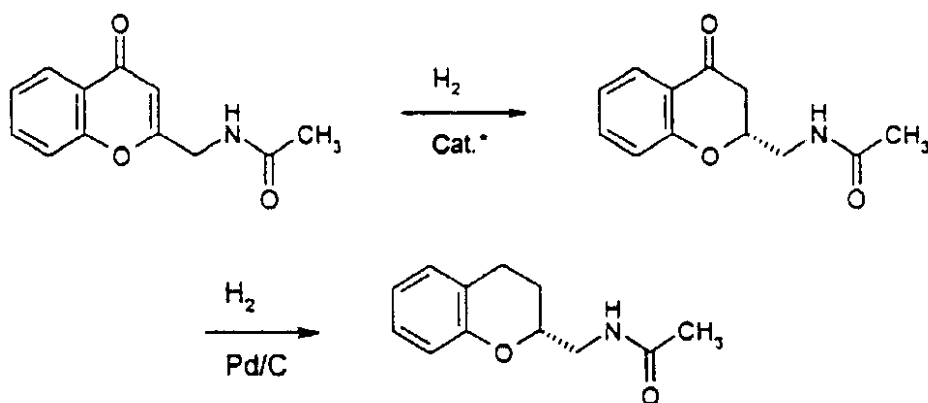
上述および以下において、すべての温度は で示す。以下の例において、“通常の前製 (working up)” 手段とは：必要であれば、水を添加し、最終生成物の構成によるが、必要であれば、pH 2 ~ 10 の間に混合物を調整し、酢酸エチルまたはジクロロメタンを用いて抽出し、有機相を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発し、残留物はシリカゲルを用いたクロマトグラフィーおよび/または結晶化によって精製することを意味する。R f は、シリカゲルでの値である。

【0020】

例

実験データ (錯体製造、水素化、分析方法) :

【化 11】



すべての反応は、不活性条件下 (すなわち、無水および酸素のない反応条件下) で行った。

【0021】

1. 触媒 / 基質溶液の製造 :

1.1. 例 :

Rh(COD)<sub>2</sub>Otf (ロジウム - シクロオクタジエントリフレート) 11.2 mg をメタノール 5 ml 中に溶解し、0 に冷却した。ビスホスファン (例えば、(R,R) - Skewphos 12.6 mg) 1.1 eq の冷却した 5 ml メタノール溶液を添加した。室温で 10 分攪拌した後、錯体溶液を (2 - アセチルアミノメチル) クロメン - 4 - オン 110 mg の 10 ml メタノール溶液からなる基質溶液で処理した。

1.2. 例 :

[Rh(COD)Cl]<sub>2</sub> 51.4 mg をトルエン / メタノール 5 : 1 の混合溶媒 4 ml

10

20

30

40

50

中に溶解し、5 ml トルエン、1 ml メタノールおよびビスホスファン（例えば、(R)-BINAP 130.6 mg）1.1 eq からなる溶液で処理した。この触媒錯体溶液 1 ml を (2-アセチルアミノメチル)クロメン-4-オン 510.8 mg に添加し、15 ml トルエンおよび 3 ml メタノールに溶解した。

【0022】

2. 鏡像選択水素化

水素化されるべき触媒/基質溶液は、保護ガスの対流するオートクレーブに入れた。保護ガス雰囲気は、水素 (1.5 bar H<sub>2</sub> 雰囲気) で数回流することによって置換した。1.1. に類似のバッチは、室温で 5 bar の水素下であっても反応した。1.2. に類似する触媒は、50、80 bar 水素下で最も良好な結果が得られた。一般に、水素化は、15 時間後に終了した。

10

【0023】

3. サンプルングおよび分析方法

保護ガスの対流中、サンプルを取り出した。鏡像体過剰率を決定する前に、錯体をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー（溶離液：酢酸エチル）によって分離した。水素化生成物の鏡像体過剰率は、キラル HPLC 相で決定される。：

カラム：Daicel Chiralcel OJ (I.D. × 長さ / mm : 4.6 × 250)

溶離液：n-ヘキサン：i-プロパノール = 9：1

流速：0.8 ml / 分 (18 パール、28 )

検出：UV 250 nm

20

保持時間：R<sub>t</sub> (R) = 27 分；R<sub>t</sub> (S) = 29 分

粗水素化溶液を濃縮することで、生成物が析出した。鏡像体過剰率の増加は、分別結晶によって検出された。

【0024】

4. さらに還元

完全な変換の検出後、ケト基の還元をパラジウム-炭素によるワンポットプロセスによって行った。均質な水素化から得られる粗ケトン溶液を 10 重量% の水で湿らせたパラジウム-炭素（例えば、(2-アセチルアミノメチル)クロメン-4-オン 1 g に対し、100 mg の水で湿らせた Pd/C）および 1 ml の氷酢酸で処理した。水素化は、7 bar の水素圧および 50 で 14 時間行った。

30

【0025】

5. 精製および分析方法

パラジウム-炭素は、ろ過によって除去する。

水素化生成物の鏡像体過剰率は、キラル HPLC 相で決定した。：

カラム：Daicel Chiralcel OJ (I.D. × 長さ / mm : 4.6 × 250)

溶離液：n-ヘキサン：i-プロパノール = 9：1

流速：0.8 ml / 分 (18 パール、28 )

検出：UV 250 nm

保持時間：R<sub>t</sub> (R) = 25 分；R<sub>t</sub> (S) = 27 分

パラジウム-炭素での還元中、鏡像体過剰率は変化しなかった。

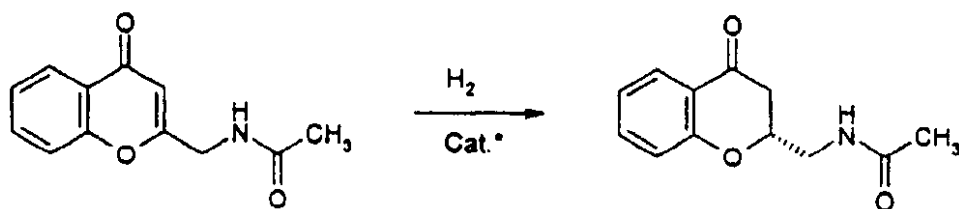
40

粗水素化溶液を濃縮することで、生成物が析出した。鏡像体過剰率の増加は、分別結晶によって検出した。

【0026】

均質水素化の鏡像選択性：

【表 1】



	ラボラトリー ジャーナル (Elab No.)	錯体: 金属アニオンリ ガンド (添加)	溶媒	圧力	鏡像体過 剰率 (% ee)
1.	18	Rh-OTf-( <i>R,R</i> )-EtDuphos	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1	55 S
2.	13	Rh-OTf-( <i>R,R</i> )-EtDuphos	THF	1	44 S
3.	14	Rh-OTf-( <i>R,R</i> )-EtDuphos	MeOH	1	64 S
4.	15	Rh-OTf-( <i>R,R</i> )-EtDuphos	EE	1	33 S
5.	6	Rh-OTf-( <i>R,R</i> )-EtDuphos	<i>i</i> PrOH	1	20 S
6.	23a	Rh-OTf-( <i>R,R</i> )-EtDuphos	MeOH	1	34 S
7.	23b	Rh-OTf-( <i>R,R</i> )-EtDuphos	MeOH	1	36 S
8.	23c	Rh-OTf-( <i>R,R</i> )-EtDuphos	MeOH	5	45 S
9.	23d	Rh-OTf-( <i>R,R</i> )-EtDuphos	MeOH	5	31 S
10.	12	Ru-Cl <sub>2</sub> -( <i>R</i> )-BINAP (AgOCCF <sub>3</sub> )	<i>i</i> PrOH	5	50 S
11.	19	Rh-ClO <sub>4</sub> -( <i>S,S</i> )-Chiraphos	<i>i</i> PrOH	1	-
12.	20	Rh-OTf-( <i>S,S</i> )-DIOP	THF	1	rac.
13.	20	Rh-OTf-( <i>S,S</i> )-DIOP	THF	3	3 R
14.	21	Rh-OTf-( <i>R,R</i> )-Skewphos	THF	1	-
15.	22b	Rh-OTf-( <i>S,S</i> )-BPPM	MeOH	1	7 S
16.	24a	Rh-OTf-( <i>R,S</i> )-BPPFOH	MeOH	1	54 R
17.	24b	Rh-OTf-( <i>R,S</i> )-BPPFOH	MeOH	1	54 R
18.	24c	Rh-OTf-( <i>R,S</i> )-BPPFOH	MeOH	5	63 R
19.	25a	Rh-OTf-( <i>R</i> )-BINAP	MeOH	1	1 R
20.	25b	Rh-OTf-( <i>R</i> )-BINAP	MeOH	5	rac.
21.	26a	Rh-OTf-( <i>S,S</i> )-Norphos	MeOH	1	42 R
22.	26b	Rh-OTf-( <i>S,S</i> )-Norphos	MeOH	5	60 R
23.	26c	Rh-OTf-( <i>S,S</i> )-Norphos	<i>i</i> PrOH	5	12 R
24.	26d	Rh-OTf-( <i>S,S</i> )-Norphos	THF	5	3 R
25.	27a	Rh-OTf-( <i>S,S</i> )-Norphos	MeOH	8	64 R
26.	27b	Rh-Cl-( <i>S,S</i> )-Norphos	MeOH	8	40 R
27.	27c	Rh-OTf-( <i>S,S</i> )-Norphos	MeOH	30	65 R
28.	27d	Rh-OTf-( <i>S,S</i> )-Norphos	MeOH	60	64 R
29.	28a	Rh-OTf-( <i>R,R</i> )-EtDUPhos	MeOH	10	16 S
30.	28b	Rh-OTf-( <i>R,R</i> )-EtDUPhos	MeOH	30	28 S
31.	29a	Rh-OTf-( <i>R,S</i> )-BPPFOH	MeOH	10	55 R
32.	29b	Rh-OTf-( <i>R,S</i> )-BPPFOH	MeOH	30	56 R
33.	37	Rh-ClO <sub>4</sub> -( <i>S,S</i> )-Chiraphos	MeOH	10	30 R
34.	38	Rh-OTf-( <i>S,S</i> )-DIOP	MeOH	10	rac.
35.	39	Rh-OTf-( <i>R,R</i> )-Skewphos	MeOH	10	46 S
36.	40	Rh-OTf-( <i>S,S</i> )-BPPM	MeOH	10	9 S
37.	41	Ir-Cl-( <i>S,S</i> )-DIOP	MeOH	10	8 R
38.	42	Ir-Cl-( <i>S,S</i> )-DIOP	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	10	7 S

【表 2】

10

20

30

40

0.	43	Ir-Cl-( <i>S,S</i> )-DIOP (+ I)	MeOH	10	-
1.	44	Ir-Cl-( <i>S,S</i> )-DIOP (+ I)	MeOH	30	-
2.	45	Ir-Cl-( <i>S,S</i> )-DIOP (+ I +CH <sub>3</sub> COOH)	MeOH	10	-
3.	46	Ir-OTf-( <i>S,S</i> )-DIOP	MeOH	10	11R
4.	47	Ir-OTf-( <i>S,S</i> )-DIOP (+ I)	MeOH	10	39 R
5.	49	Rh-OTf-( <i>S,S</i> )-Norphos	MeOH	10, RT	57 R
6.	50	Rh-OTf-( <i>S,S</i> )-Norphos	MeOH	10, 50°C	60 R
7.	52	Rh-BF <sub>4</sub> -( <i>R,S</i> )-PFctB	MeOH	10, 50°C	33 S
8.	54	Rh-Cl-( <i>R</i> )-BINAP	Tol:MeOH 5:1	80, 50°C	91S
9.	59	Rh-Cl-( <i>S,S</i> )-Norphos	Tol:MeOH 5:1	80, 50°C	19 R
10.	62	粗製の59//Pd/C	Tol:MeOH 5:1	7, 50°C	18 R

## フロントページの続き

- (74)代理人 100102842  
弁理士 葛和 清司
- (72)発明者 ボーケル, ハイイツ - ヘルマン  
ドイツ連邦共和国 デー - 6 4 2 8 7 ダルムシュタット、グンドルフシュトラーセ 2
- (72)発明者 マッカート, ペーター  
ドイツ連邦共和国 デー - 6 3 3 2 9 エゲルスバッハ、バーンシュトラーセ 4
- (72)発明者 ミュールマン, クリストフ  
ドイツ連邦共和国 デー - 6 4 3 5 4 ラインハイム、ウェーベラウアー シュトラーセ 4
- (72)発明者 シュヴァイツカート, ノルベルト  
ドイツ連邦共和国 デー - 6 4 3 4 2 ゼーハイム - ユーゲンハイム、アルスパッヒャーシュトラ  
ーセ 17

審査官 鈴木 智雄

- (56)参考文献 特開平05 - 194473 (JP, A)  
特開平04 - 338383 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
CA/REGISTRY(STN)  
CASREACT(STN)