

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3610014号
(P3610014)

(45) 発行日 平成17年1月12日(2005. 1. 12)

(24) 登録日 平成16年10月22日(2004. 10. 22)

(51) Int. Cl.⁷

F I

C O 7 D 309/32

C O 7 D 309/32

C O 7 D 405/12

C O 7 D 405/12

// C O 7 B 61/00

C O 7 B 61/00 3 0 0

請求項の数 28 (全 25 頁)

(21) 出願番号 特願2000-605579 (P2000-605579)
 (86) (22) 出願日 平成12年3月14日(2000. 3. 14)
 (65) 公表番号 特表2002-539205 (P2002-539205A)
 (43) 公表日 平成14年11月19日(2002. 11. 19)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2000/003720
 (87) 国際公開番号 W02000/055150
 (87) 国際公開日 平成12年9月21日(2000. 9. 21)
 審査請求日 平成13年10月23日(2001. 10. 23)
 (31) 優先権主張番号 60/125, 051
 (32) 優先日 平成11年3月18日(1999. 3. 18)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 502167267
 ファルマシア アンド アップジョン カ
 ンパニー リミティド ライアビリティー
 カンパニー
 アメリカ合衆国, ミシガン 4 9 0 0 1,
 カラマズー, ヘンリエッタ ストリート
 3 0 1
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稔
 (74) 代理人 100106231
 弁理士 矢野 正樹
 (72) 発明者 ブラッドリー・ディ・ヒューイット
 アメリカ合衆国 4 9 0 0 4 ミシガン州カラ
 マズー、ウッドリー 6 3 0 0 番

最終頁に続く

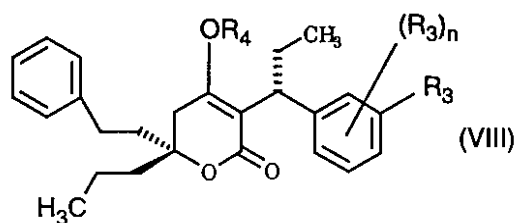
(54) 【発明の名称】 不斉水素化のための改良された製法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式：

【化 1】



(VIII)

[式中、R₃ は、

- NO₂、
- NH₂、
- NH-SO₂-[4-トリフルオロメチルピリジン-2-イル]、
- N(-CH₂-φ)₂、
- N(R₃₋₁)(R₃₋₂) { 式中、R₃₋₁ および R₃₋₂ は同一または異なり：
- H、

10

20

- CO - O - (t - ブチル)、
- CO - O - CH₂ - φ、
- CO - CH₃、
- CO - φである }

- Cl、

- Br、

- I、

- OH、

- O - SO₂ - CF₃ よりなる群から選択され、

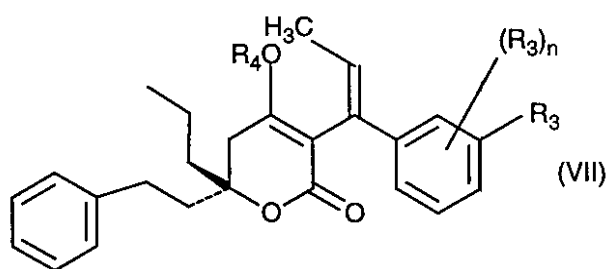
n は、0 または 1 であり、但し、n が 1 である場合、R₃ のうち 1 つは、- Cl、- Br 10
、- I、- OH または - O - SO₂ - CF₃ でなければならず、

R₄ は、- H および - Si (CH₃)₃ よりなる群から選択される]

で表される化合物の製法であって、

少なくとも一つの燐原子を持つキラルリガンドの Rh を含有する触媒の存在下にて、式：

【化 2】



20

(VII)

[式中、R₃ および R₄ は前記定義に同じである]

で表される化合物、その E - 幾何異性体またはその Z - と E - 異性体との混合物を水素化し、該水素化が、圧力下および塩基の存在下で行われることを特徴とする該製法。

【請求項 2】

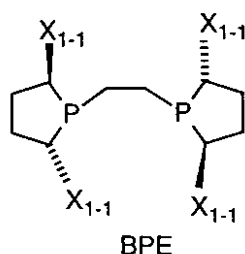
該触媒が、式：

X₁ - Rh⁺ - シクロオクタジエン X₂⁻

[式中、X₁ は、

(1) B P E

【化 3】

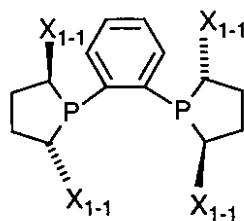


40

{ 式中、X₁₋₁ は - CH₃ または - C₂H₅ である }、

(2) D u P H O S

【化 4】



DuPHOS

10

{ 式中、 X_{1-1} は前記定義に同じである }
よりなる群から選択され；

X_2 は、

(1) BF_4^- および

(2) CF_3-CO-O^-

よりなる群から選択される]

で表される触媒の (2R, 5R) - エナンチオマーであることを特徴とする請求項 1 記載の製法。

【請求項 3】

(VII) の E / Z - 異性体の混合物を用いることを特徴とする請求項 1 記載の製法。

20

【請求項 4】

n が 0 であることを特徴とする請求項 1 記載の製法。

【請求項 5】

R_3 が、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ または $-N(R_{3-1})(R_{3-2})$ [式中、 R_{3-1} および R_{3-2} のうち一方は $-H$ であって、他方は $-CO-O-(t\text{-ブチル})$ である] であることを特徴とする請求項 1 記載の製法。

【請求項 6】

R_3 が、 $-NO_2$ であることを特徴とする請求項 1 記載の製法。

【請求項 7】

R_4 が $-H$ であることを特徴とする請求項 1 記載の製法。

30

【請求項 8】

該塩基が、 $pK_a > 5$ を有することを特徴とする請求項 1 記載の製法。

【請求項 9】

該塩基が、水酸化物、アルキル基が $C_1 - C_5$ であるアルコキシド、炭酸水素塩、炭酸塩、二塩基性および三塩基性の磷酸塩、ホウ酸塩、フッ化物、ならびに $R_a R_b R_c N$ [式中、 R_a 、 R_b および R_c は同一または異なり：

$H-$ 、

$C_1 - C_4$ アルキル、

$\phi-$ 、

$R_d R_e R_f Si-$ { 式中、 R_d 、 R_e および R_f は同一または異なり、 $C_1 - C_3$ アルキルである } であり、

40

但し、 R_a 、 R_b および R_c のうち 1 を超えて、 $H-$ ではない]

よりなる群から選択されることを特徴とする請求項 1 記載の製法。

【請求項 10】

該塩基が、水酸化物、メトキシド、エトキシド、 t -ブトキシド、 t -アミレート、 s -ブトキシド、二塩基性および三塩基性の磷酸塩、ならびに炭酸塩よりなる群から選択される請求項 9 記載の製法。

【請求項 11】

該塩基が、メトキシドまたは炭酸塩であることを特徴とする請求項 9 記載の製法。

【請求項 12】

50

該塩基が、1当量未満の量で存在することを特徴とする請求項1記載の製法。

【請求項13】

該塩基が、0.1当量の量で存在することを特徴とする請求項12記載の製法。

【請求項14】

該触媒が、式(2) D u P H O Sで表されるものであることを特徴とする請求項1記載の製法。

【請求項15】

X₂ が B F₄⁻であることを特徴とする請求項1記載の製法。

【請求項16】

X₁ - ₁ が - C H₃であることを特徴とする請求項2記載の製法。

10

【請求項17】

基質/触媒の_(モル)比が、200/1ないし5,000/1であることを特徴とする請求項1記載の製法。

【請求項18】

基質/触媒の_(モル)比が、500/1ないし3,000/1であることを特徴とする請求項17記載の製法。

【請求項19】

基質/触媒の_(モル)比が、1,000/1ないし2,000/1であることを特徴とする請求項18記載の製法。

【請求項20】

20

該水素化が行われる温度が、20°ないし120°であることを特徴とする請求項1記載の製法。

【請求項21】

該水素化が行われる温度が、40°ないし80°であることを特徴とする請求項20記載の製法。

【請求項22】

該水素化が行われる温度が、50°ないし65°であることを特徴とする請求項21記載の製法。

【請求項23】

該圧力が、40ないし1,000 p s i (2 8 0ないし6 9 0 0 k P a)であることを特徴とする請求項1記載の製法。

30

【請求項24】

該圧力が、70ないし500 p s i (4 8 0ないし3 4 5 0 k P a)であることを特徴とする請求項23記載の製法。

【請求項25】

該圧力が、70ないし90 p s i (4 8 0ないし6 2 0 k P a)であることを特徴とする請求項24記載の製法。

【請求項26】

該触媒が、式(V I I)の化合物、塩基、溶媒および水素を接触させた後に添加されることを特徴とする請求項1記載の製法。

40

【請求項27】

該触媒が、式(V I I)の化合物、塩基、溶媒および水素を接触させ、次いで反応温度にさせた後に添加されることを特徴とする請求項26記載の製法。

【請求項28】

該化合物(V I I I)が、[3 α(R), 6(R)]5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[1-(3-ニトロフェニル)プロピル]-6-[1-(2-フェニル)エチル]-6-プロピル-2H-ピラン-2-オンであることを特徴とする請求項23記載の製法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の背景

50

1. 発明の分野

本発明は、二重結合の不斉水素化のための改良された製法である。

【0002】

2. 関連分野の記載

[R - (R^{*}, R^{*})] - N - [3 - [1 - [5, 6 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 6 - (2 - フェニルエチル) - 6 - プロピル - 2H - ピラン - 3 - イル]プロピル]フェニル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジンスルホンアミドは、HIV ウイルス (AIDS) で感染したヒトを治療するのに有用であり、チプラナビルとして知られている。

【0003】

J. Am. Chem. Soc., 119, 3627 (1997) および J. Org. Chem., 63, 7348 (1998) は共に、チプラナビルの製法を開示する。

10

【0004】

国際公開WO99/12919は、国際公開WO99/12919の反応図式Aおよび実施例1ないし4に記載のケトン(I)を環状エステル(VI)に変換するための製法を開示する。次いで、国際公開WO99/12919の反応図式Fは、実施例16の製法により環状エステル(VI)を対応する6(R) - および6(S) - オレフィン(XXV)に変換し、次いで、実施例17の製法によって水素化して、ニトロ - α, β - 不飽和エステル(XVII)を生成することを開示する。次いで、ニトロ - α, β - 不飽和エステル(XVII)は、実施例14および15の製法によってチプラナビル(XIX)に変換される。

20

【0005】

水素化反応は、当業者に非常によく知られている。いくつかの水素化において、生成された生成物は、国際公開WO99/12919の実施例17におけるごとき不斉炭素原子を有する。水素化の鏡像選択性は、用いられた触媒によって影響されることは当業者に知られている。米国特許出願シリアル番号第5, 171, 892号、第5, 532, 395号および第5, 559, 267号は、「DuPHOS」として知られた鏡像選択的なロジウム触媒を開示し、それは、70ないし89%の範囲で鏡像選択的水素化を提供できる。

【0006】

米国特許第5, 686, 631号およびTetrahedron Lett. 37, 8321 (1996)は、2 - ピラノン誘導体のワーファリンの不斉水素化を開示し、DuPHOS触媒を用いて89%の鏡像選択性である。しかしながら、ワーファリンは、本発明の化合物の5, 6 - 位に結合したフェニル環を有し、それは、該化合物の三次元の性質を変化させるであろう。Chem. Rev. 93, 1307 (1993) および Chem. Int. Ed. Engl. 26, 190 (1987)は、いくつかの立体選択的水素化反応における重要な特徴が、官能基の二次的配位であることを開示する。

30

【0007】

Catalytic Asymmetric Synthesis; VCH, New York, 1993, 第1章および Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis, Wiley & Sons, New York, 1993, 第2章は、オレフィン物質の立体選択的水素化の重要な特徴が二重結合の幾何(EまたはZ)であることを開示する。オレフィンのある種の異性体が、高度にエナンチオマー選択性の特定のエナンチオマー生成物を得るために好ましい基質であろうことは知られている。

40

【0008】

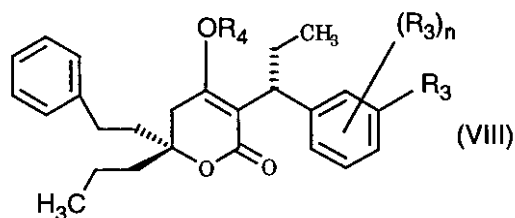
発明の概要

式:

【0009】

【化9】

50



(VIII)

【 0 0 1 0 】

[式中、 R_3 は、

- NO_2 、
- NH_2 、
- $\text{NH}-\text{SO}_2$ - [4 - トリフルオロメチルピリジン - 2 - イル]、
- $\text{N}(-\text{CH}_2-\phi)_2$ 、
- $\text{N}(R_{3-1})(R_{3-2})$ { 式中、 R_{3-1} および R_{3-2} は同一または異なり：
- H 、
- $\text{CO}-\text{O}-(t\text{-ブチル})$ 、
- $\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\phi$ 、
- $\text{CO}-\text{CH}_3$ 、
- $\text{CO}-\phi$ である }
- Cl 、
- Br 、
- I 、
- OH 、
- $\text{O}-\text{SO}_2-\text{CF}_3$ よりなる群から選択され、

【 0 0 1 1 】

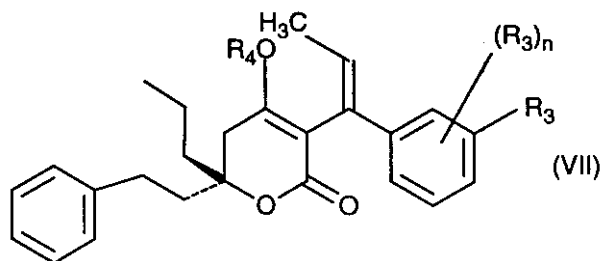
n は、0 または 1 であり、但し、 n が 1 である場合、 R_3 のうち 1 つは、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OH}$ または $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{CF}_3$ でなければならず、
 R_4 は、 $-\text{H}$ および $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ よりなる群から選択される]

で表される化合物の製法であって、

少なくとも一つの燐原子を持つキラルリガンドの R_h を含有する触媒の存在下にて、式：

【 0 0 1 2 】

【 化 1 0 】



(VII)

【 0 0 1 3 】

[式中、 R_3 および R_4 は前記定義に同じである]

で表される化合物、その E - 幾何異性体、またはその Z - と E - 異性体との混合物を水素化し、該水素化が、塩基の存在下で行われることを特徴とする該製法が開示される。

【 0 0 1 4 】

また、式：

【 0 0 1 5 】

10

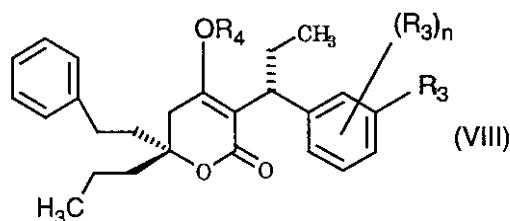
20

30

40

50

【化 1 1】



(VIII)

【 0 0 1 6 】

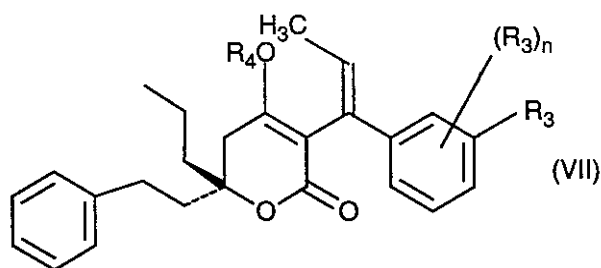
10

[式中、 R_3 および n は前記定義に同じであり、 R_4 は、 Na^+ 、 K^+ 、 Li^+ 、 Cs^+ および $(R_{4-1})_4N^+$ { 式中、 R_{4-1} は同一または異なり、 CH_3- 、 C_2H_5- 、 C_4H_9- 、 $\phi-CH_2-$ および $C_8H_{17}-$ である } よりなる群から選択される] で表される化合物の製法であって、

少なくとも一つの燐原子を持つキラルリガンドの R_h を含有する触媒の存在下にて、式：

【 0 0 1 7 】

【化 1 2】



(VII)

【 0 0 1 8 】

で表される化合物、その E - 幾何異性体、またはその Z - と E - 異性体との混合物を水素化することを特徴とする該製法が開示される。

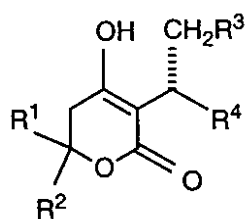
【 0 0 1 9 】

30

さらに、式：

【 0 0 2 0 】

【化 1 3】



40

【 0 0 2 1 】

[式中、 R^1 および R^2 は同一または異なる基であり、各々、 $-H$ または 30 個までの炭素原子であり；

R^3 は、 $C_1 - C_8$ アルキルであり；

R^4 は、所望により官能基によって置換されていてもよいアリールであって；

R_4 は、 $-H$ または $-Si(CH_3)_3$ である]

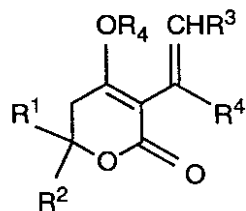
で表される化合物の製法であって、

式：

【 0 0 2 2 】

【化 1 4】

50



【 0 0 2 3 】

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R_4 は、触媒としての遷移金属およびキラルホスフィンリガンドの錯体の存在下にて前記定義に同じ、但し、 R^1 および R^2 の一方がプロピルである場合、 R^1 および R^2 の他方は 1 - (2 - フェニル) エチルではない] 10

で表される化合物の不斉水素化を含むことを特徴とする該製法が開示される。

【 0 0 2 4 】

発明の詳細な記載

本発明は、オレフィン (V I I) の対応するキラル化合物 (V I I I) への改良された接触水素添加であり；該改良は、塩基の添加であるか、あるいはエノレートで出発することである。もう一つの発明は、 R^1 または R^2 の一方がプロピルである場合、 R^1 または R^2 の他方が 1 - (2 - フェニル) エチルではないオレフィンの改良された接触水素添加である。

【 0 0 2 5 】

20

該触媒は、式：

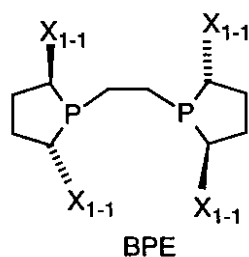


[式中、 X_1 は、

(1) B P E

【 0 0 2 6 】

【 化 1 5 】



30

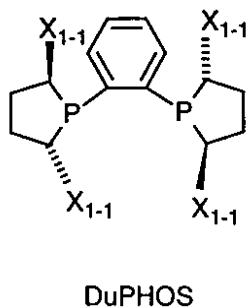
【 0 0 2 7 】

{ 式中、 X_{1-1} は - C H ₃ または - C ₂ H ₅ である }、

(2) D u P H O S

【 0 0 2 8 】

【 化 1 6 】



40

【 0 0 2 9 】

{ 式中、 X_{1-1} は前記定義に同じである }

50

よりなる群から選択され；

X_2 は、

(1) BF_4^- および

(2) $CF_3 - CO - O^-$

よりなる群から選択される]

で表される触媒の(2R, 5R) - エナンチオマーであるのが好ましい。

【0030】

用いられるオレフィンは、(VII)のE/Z - 異性体の混合物であるのが好ましい。nは0であるのが好ましい。オレフィン(VII)では、 R_3 は、

- NO_2 、

- NH_2 、

- $NH - SO_2 - [4 - \text{トリフルオロメチルピリジン} - 2 - \text{イル}]$ 、

- $N(-CH_2 - \phi)_2$ 、

- $N(R_{3-1})(R_{3-2})$ {式中、 R_{3-1} および R_{3-2} は同一または異なり；

- H、

- $CO - O - (t - \text{ブチル})$ 、

- $CO - O - CH_2 - \phi$ 、

- $CO - CH_3$ 、

- $CO - \phi$ である}

- Cl、

- Br、

- I、

- OH、

- $O - SO_2 - CF_3$ よりなる群から選択され；

【0031】

R_3 は、- NO_2 、- NH_2 および - $N(R_{3-1})(R_{3-2})$ {式中、 R_{3-1} および R_{3-2} の一方が - Hであって、他方が - $CO - O - (t - \text{ブチル})$ であるのが好ましく； R_3 は、- NO_2 であるのがより好ましい。nは0または1であり、但し、nが1である場合、 R_3 のうち1つは、- Cl、- Br、- I、- OHまたは - $O - SO_2 - CF_3$ でなければならない。nが0である場合、キラル化合物(VIII)は、(VIII-A)のごとく一つの R_3 基で表され、nが1である場合、キラル化合物(VIII)は(VIII-B)のごとく2つの R_3 で表される。 R_4 は、- H、- $Si(CH_3)_3$ 、 Na^+ 、 K^+ 、 Li^+ 、 Cs^+ および $(R_{4-1})_4 N^+$ {式中、 R_{4-1} は同一または異なり、 CH_3 -、 C_2H_5 -、 C_4H_9 -、 $\phi - CH_2$ - および C_8H_{17} - である}よりなる群から選択される。化合物(VIII)は、3 $\alpha(R)$ 、6(R)]5, 6 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (3 - ニトロフェニル)プロピル] - 6 - [1 - (2 - フェニル)エチル] - 6 - プロピル - 2H - ピラン - 2 - オンであるのが好ましい。

【0032】

本発明の製法は、2つの非常に類似する形態を有する。該製法の第一の形態において、オレフィン(VII)は、4位にてヒドロキシ官能性またはシリル化エーテル誘導体を有し； R_4 は - Hまたは - $Si(CH_3)_3$ のいずれかである。別法の形態は、C - 4にてエノレートで出発し、 R_4 はカチオンの Na^+ 、 K^+ 、 Li^+ 、 Cs^+ 、 $(R_{4-1})_4 N^+$ [式中、 R_{4-1} は同一または異なり、 CH_3 -、 C_2H_5 -、 C_4H_9 -、 $\phi - CH_2$ - および C_8H_{17} - である]である。

【0033】

R_4 が - Hまたは - $Si(CH_3)_3$ のいずれかである場合、反応は塩基を必要とする。操作可能な塩基は、塩基が $pK_a > 5$ を有するものであり；該塩基は、水酸化物、アルキル基が $C_1 - C_5$ であるアルコトキシド、炭酸水素塩、炭酸塩、二塩基性および三塩基性の燐酸塩、ホウ酸塩、フッ化物、ならびに $R_a R_b R_c N$ [式中、 R_a 、 R_b および R_c は同一または異なり；

10

20

30

40

50

H - 、

C₁ - C₄ アルキル、

φ - 、

R_d R_e R_f S i - { 式中、R_d、R_e および R_f は同一または異なり、C₁ - C₃ アルキルである } であり、

但し、R_a、R_b および R_c のうち 1 を超えて、H - ではない]

よりなる群から選択されるのが望ましく ; 該塩基は、水酸化物、メトキシド、エトキシド、t - ブトキシド、t - アミレート、s - ブトキシド、二塩基性および三塩基性の磷酸塩、ならびに炭酸塩よりなる群から選択されるのがより好ましく ; 該塩基は、メトキシドまたは炭酸塩であるのがさらにより好ましい。必要とされる塩基の量は、1 当量未満の量で 10

【 0 0 3 4 】

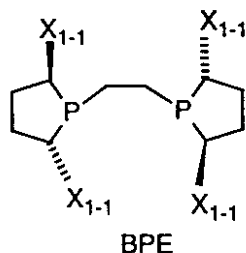
少なくとも一つの燐原子を持つキラルリガンドの R h を含有する触媒が、式 : X₁ - R h⁺ - シクロオクタジエン X₂⁻

[式中、X₁ は、

(1) B P E

【 0 0 3 5 】

【 化 1 7 】



20

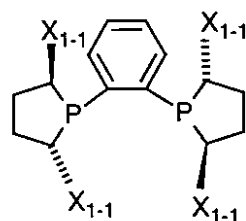
【 0 0 3 6 】

{ 式中、X₁ - 1 は - C H₃ または - C₂ H₅ である }、および

(2) D u P H O S

【 0 0 3 7 】

【 化 1 8 】



DuPHOS

40

【 0 0 3 8 】

{ 式中、X₁ - 1 は前記定義に同じである }

よりなる群から選択され ; X₂ は、B F₄⁻ および C F₃ - C O - O⁻ よりなる群から選択される]

で表される触媒であるのが好ましい。これらの触媒は、当業者によく知られている。例えば、米国特許第 5 , 1 7 1 , 8 9 2 号、第 5 , 5 3 2 , 3 9 5 号および第 5 , 5 5 9 , 2 6 7 号参照。触媒では、X₁ は式 (2) のものであるのが好ましい。また、X₂ は B F₄⁻ であって、X₁ - 1 は - C H₃ であるのが好ましい。触媒量は、基質 / 触媒の (モル) 比として表される。操作可能な比には、基質 / 触媒の (モル) 比が約 2 0 0 / 1 ないし 5 , 0 0 0 / 1 である場合が含まれ ; 基質 / 触媒の該 (モル) 比は、約 5 0 0 / 1 ないし 3 50

、000/1であるのが好ましく；基質/触媒の該（モル）比は、約1,000/1ないし2,000/1であるのがより好ましい。

【0039】

本発明の製法は、約20°ないし約120°の温度範囲；好ましくは、約40°ないし約80°の温度範囲；より好ましくは、約50°ないし約65°の温度範囲にて行われる。

【0040】

本発明の製法は、約40ないし1,000 p s i (280ないし6900 k P a) の範囲；好ましくは、70ないし500 p s i (480ないし3450 k P a) の範囲；より好ましくは、約70ないし90 p s i (480ないし620 k P a) の範囲の圧力の下で行われる。別法として、該圧力はk P aと表すことができ、それは水素のキロパスカルである。

10

【0041】

本発明に利用される（複数の）溶媒は、水素化反応を行うために当業者によく知られたものであり、該オレフィン（V I I）が溶液中にありさえすれば重要ではない。該溶媒は、メタノール、エタノール、アセトン、塩化メチレン、酢酸エチル、アセトニトリル、トルエンであるのが好ましい。該溶媒は、メタノールまたはトルエンであるのがより好ましい。

【0042】

本発明の製法を行う場合、オレフィン（V I I）、塩基、溶媒および水素を合わせた後、触媒を添加する。これらの全ての試薬を合わせ、次いで反応混合物を反応温度まで導き、触媒を添加するのが好ましい。

20

【0043】

商業的な理由のために、本発明の製法は、72時間未満で完了されるべきである。好ましくは、該製法は、約24時間ないし約48時間にて完了し、ジアステレオマー的に過剰な約80%、好ましくは、ジアステレオマー的に過剰な約90%を超える選択性を有する。各範囲の最小値が選択されたならば、前記の全ての反応条件が所望の結果を生じさせないことは了解されている。しかしながら、当業者はこれをよく認識し；最小温度で用いられるべき至適圧力または最小圧力で用いられるべき至適温度などを選択できる。該温度が約20°である場合、圧力は、約72時間にて反応を完了させるために少なくとも150 p s i (10.5 k g / c m²) 以上であるのが好ましい。該温度が約20°であって、約48時間にて反応を完了させるのを望むならば、約200 p s i (1380 k P a) が必要である。同様に、該圧力が40 p s i (280 k P a) である場合、該温度は、約72時間にて反応を完了させるために48°以上であるのが好ましい。48時間にて反応を完了させることを望むならば、少なくとも58°が必要である。

30

【0044】

キラル化合物（V I I I - AまたはV I I I - B）は、単離できるか、あるいはi n s i t uにて行うことができる。キラル化合物（V I I I - AまたはV I I I - B）は、生成物のジアステレオマーの純度を決定するために単離されるのが好ましい。

【0045】

R₄が、Na⁺、K⁺、Li⁺、Cs⁺および(R₄₋₁)₄N⁺よりなる群から選択される場合、水素化プロセスは、いずれの塩基も添加されることを必要としない。

40

【0046】

nが0である場合、R₃はメタ位でなければならない。その理由は、フェニル環上の置換基がメタ位であるチプラナビルにある。反応図式Bは、nが0である場合の好ましい製法を開示する。R₃は-NO₂であるのが好ましい。オレフィン（V I I）の不斉水素化は、キラル化合物（V I I I - A）を生成する。R₃が-NO₂である場合、それは次にアミノ中間体（I X）に還元され（実施例7）、続いて実施例8の製法によってスルホンアミドのチプラナビル生成物（X）を形成する。R₃が-NH₂であるならば、オレフィン（V I I）の不斉水素化は、アミノ中間体を直接的に生成する。R₃が-NH-SO₂-[4-トリフルオロメチルピリジン-2-イル]であるならば、所望のチプラナビル（X

50

）が直接的に生成される。 R_3 が $-N(-CH_2-\phi)_2$ または $-N(R_{3-1})(R_{3-2})$ であるならば、ベンジルまたは R_{3-1} 基は、（適当な支持された遷移金属触媒、例えば、 Pd/C の存在下の）水素化によって、または適当な溶媒中の酸または塩基で処理する）加水分解によって当業者に知られたごとく除去し、ベンジルまたは R_{3-1} 基を切断して、化合物（IX）を生成する。 R_3 がハロゲンである場合、化合物（VII-A）は、化合物（IX）に直接的に変換できない。それは、最初に、ハロゲン基が非ハロゲン R_3 基によって置き換えられた化合物に変換されなければならない。次いで、非ハロゲン R_3 基を含む化合物は、化合物（IX）に変換される。 R_3 が化合物（VII-A）中のハロゲンである場合、ハロゲン基は、*Angew. Chem. Int. Ed.* 37, 2046 (1998) に概説され記載された方法におけるジベンジルアミンのごとき 10
適当なアミンの存在下にて適当な遷移金属触媒の作用によって非ハロゲン R_3 基に変換して、中間体化合物（XI）[式中、 R_3 は $-(N-CH_2\phi)_2$ である]を得、それは従前に記載されたごとく化合物（IX）に変換される。他の適当なアミンには、ヘキサメチルジシラザンが含まれ、 R_3 が $-N[Si(CH_3)_3]_2$ である中間体（XI）を生成し、それを加水分解して化合物（IX）を提供できる。 R_3 が $-O-SO_2-CF_3$ である化合物（VII-A）であるならば、当業者は、この化合物が R_3 がハロゲンである場合と同様の方法で化合物（IX）に変換できることを知っているであろう。 R_3 が $-OH$ であるならば、当業者は、まず、 $-OH$ を $-O-SO_2-CF_3$ または類似するスルホン酸エステルに変換し、次いで、これらの化合物につき記載された方法で化合物（IX）に進む。 20

【0047】

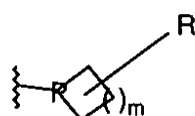
反応図式Cは、 n が1である発明を開示する。 n が1である場合、 R_3 基のうち一つは、メタ位になければならない。他の R_3 基は、メタ位にあることは必要でない。 n が1である場合、 R_3 基のうち一つは、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ または $-O-SO_2-CF_3$ でなければならない。この R_3 基の $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ または $-O-SO_2-CF_3$ は、メタ位にある必要はない。 R_3 の窒素の官能性は、メタ位になければならない。第二の R_3 基は、オレフィン（VII）のキラル化合物（VIII）への水素化の間保持でき、次いで、続いての反応において除去され、正に所望のメタ位に一つの R_3 基を持つキラル化合物（VIII）またはアミノ中間体（IX）が得られる。

【0048】

本発明の他の製法は、 R^1 または R^2 の一方がプロピルである場合、 R^1 または R^2 の他方が1-(2-フェニル)エチルではないオレフィンの改良された接触水素添加である。この条件は、式（VIII）の化合物、 $[3\alpha(R), 6(R)]5, 6$ -ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[1-(3-ニトロフェニル)プロピル]-6-[1-(2-フェニル)エチル]-6-プロピル-2H-ピラン-2-オンを明らかに除外するためである。この製法は類似して行われる。この製法では、触媒は、キラルホスフィンリガンドにつき以下の基：

【0049】

【化19】



【0050】

[式中、 m は0または1ないし6の整数であって、 R は30個までの炭素原子の少なくとも1つの非水素有機基を表す]
を有するのが好ましい。

【0051】

該リガンドは、以下の式のものであり、リンカーおよび R' は、独立して、30個までの 50

炭素原子のいずれかの非水素有機基である。

【 0 0 5 2 】

【 化 2 0 】



【 0 0 5 3 】

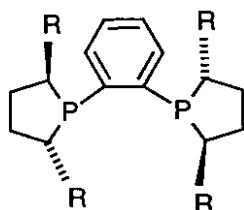
R^1 は $C_6 - C_{15}$ アリールアルキルであるのが好ましく； R^1 はフェニルエチルであるのがより好ましい。 R^2 は $C_1 - C_8$ アルキルであるのが好ましく； R^2 は n -プロピルであるのがより好ましい。。 R^3 はメチルであって、 R^4 は官能基によって置換されたフェニルであるのが好ましい。その官能基は $-NO_2$ であるのが好ましい。

【 0 0 5 4 】

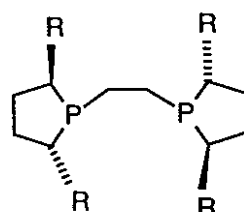
該リガンドは、各式：

【 0 0 5 5 】

【 化 2 1 】



DuPHOS



BPE

【 0 0 5 6 】

[式中、各 R は、いずれかの非水素有機基である]

で表される 1, 2 - ビス (ホスホラノ) ベンゼン (DuPHOS) または 1, 2 - ビス (ホスホラノ) エタン (BPE) のキラルホスフィンあるいはその反対のエナンチオマーである。各 R は $C_1 - C_4$ 直線または分岐したアルキル基であるのが好ましい。遷移金属が、Rh、Ru または Ir であるのが好ましく；遷移金属が Rh であるのがより好ましい。塩基に関しては、塩基の量が触媒的な量であるのが好ましく；該塩基は、NaOMe または Na_2CO_3 であるのが好ましい。反応温度は、0 ~ 125 であるのが好ましく；25 ~ 75 であるのがより好ましい。反応圧力は、35 ないし 14,000 kPa H_2 であるのが好ましく、350 ないし 1,400 kPa H_2 であるのがより好ましく、500 ないし 700 kPa H_2 であることがさらに好ましい。反応は、メタノールまたはトルエンである溶媒中で行われるのが好ましい。触媒は、10% モル% の Na_2CO_3 共触媒を含む 0.1 モル% の $[(R, R) - Me - DuPHOS] Ph(COD)$ BF_4 であり、温度は 50 ないし 60 であり、圧力は 500 ないし 700 kPa H_2

10

20

30

40

50

であって、溶媒はメタノールであるのが好ましい。また、生成物は、メタノール水溶液から結晶化されるのが好ましく、それはジアステレオマー的に過剰な生成物に富む。

【0057】

定義および約束

後記の定義および説明は、本明細書および特許請求の範囲を共に含めたこの全ての文書を通して用いた用語についてである。

1. 式に対する約束および変数の定義

本明細書および特許請求の範囲中の種々の化合物または分子フラグメントを表す化学式は、明確に定義された構造的特徴に加えて変数置換基を含み得る。これらの変数置換基は、文字または文字に続いての下付き数字、例えば、「 i 」が整数である「 Z_i 」または「 R_i 」によって識別される。これらの変数置換基は、一価または二価のいずれかであり、すなわち、それらは1ないし2個の化学結合によって式に結合した基を表す。例えば、基 Z_i は、式 $CH_3 - C(=Z_i)H$ に結合するならば、二価の変数を表すであろう。基 R_i および R_j は、式 $CH_3 - CH_2 - C(R_i)(R_j) - H$ に結合するならば、一価の変数置換基を表すであろう。化学式が前記のものごとく直線状に描かれた場合、括弧内に囲まれた変数置換基は、括弧内に囲まれた変数置換基の左に隣接する原子に結合される。

2以上の連続する変数置換基が括弧内に囲まれた場合、連続する各変数置換基は、括弧内に囲まれていない左側に隣接して先立つ原子に結合される。かくして、前記の式において、 R_i および R_j の両者は、先立つ炭素原子に結合される。また、ステロイドのごとき炭素原子の番号付けの確立された系を持ついずれかの分子では、これらの炭素原子は C_i と命名され、 i は炭素原子番号に対応する整数である。例えば、 C_6 は、ステロイド化学の当業者によって伝統的に命名されたごときステロイド核における6の位置または炭素原子番号を表す。同様に、「 R_6 」なる用語は、 C_6 位の（一価または二価のいずれかの）変数置換基を表す。

【0058】

直線状に描かれた化学式またはその一部分は直鎖中の原子を表わす。「-」なる記号は、一般的に、鎖中の2つの原子間の結合を表わす。かくして、 $CH_3 - O - CH_2 - CH(R_i) - CH_3$ は、2-置換-1-メトキシプロパン化合物を表わす。同様に、「=」なる記号は二重結合、例えば、 $CH_2 = C(R_i) - O - CH_3$ を表し、「 $\equiv$ 」なる記号は三重結合、例えば、 $HC \equiv C - CH(R_i) - CH_2 - CH_3$ を表わす。カルボニル基は2つの方法：-CO-または $-C(=O)-$ のうちのいずれか一方で表わされ、簡明性のためには後者が好ましい。

【0059】

本明細書中のいずれかの化合物についての剛直な環状（環）構造は、剛直な環状化合物の各炭素原子に結合した置換基についての環平面に対する向きを定義する。環系の一部分である炭素原子に結合した2つの置換基を有する飽和化合物では、 $(-C(X_1)(X_2)-)$ の2つの置換基は環に対してアクシャルまたはエクatorial位いずれかとなることができ、アクシャル/エクatorialの間で変化し得る。しかしながら、環および相互に対する2つの置換基の位置は固定されたままである。いずれかの置換基は時々面の上方または下方（アクシャル）ではなく環の面中（エクatorial）に存在するが、1つの置換基は常に他方の上方にある。かかる化合物を示す化学構造式において、もう1つの置換基（ X_2 ）の「下方」にある置換基（ X_1 ）はアルファ（ α ）立体配置にあると識別されるであろう、また炭素原子に対する破線、ダッシュ線または点線の結合によって、すなわち、記号「- - -」または「 $\cdots$ 」によって識別される。（ X_2 ）の「上方」に結合した対応する置換基の他の（ X_1 ）は、ベータ（ β ）立体配置にあると識別されるであろう、また、炭素原子に対する破線でないまたは実線の結合によって示される。

【0060】

変数置換基が二価である場合、変数の定義において、該結合手は一緒になるか、または別々であるかあるいは双方であってよい。例えば、 $-C(=R_i)-$ として炭素原子に結合した変数 R_i は二価となることができ、オキソまたはケトとして（かくして、カルボニル

10

20

30

40

50

基 (- C O -) を形成する) あるいは 2 つの別々に結合した一価変数置換基 $a - R_{i-j}$ および $\beta - R_{i-k}$ として定義できる。二価変数 R_i が 2 つの一価変数置換基よりなると定義される場合、約束を用いて、二価変数は形態「 $a - R_{i-j} : \beta - R_{i-k}$ 」またはその何らかの変形であると定義される。そのような場合、 $a - R_{i-j}$ および $\beta - R_{i-k}$ は共に炭素原子に結合して $-C(a - R_{i-j})(\beta - R_{i-k})-$ を与える。例えば、二価変数 R_6 、 $-C(=R_6)-$ が 2 つの一価変数置換基よりなると定義される場合、2 つの一価変数置換基は $a - R_{6-1} : \beta - R_{6-2}$ 、 $\dots$ 、 $a - R_{6-9} : \beta - R_{6-10}$ 等であり、 $-C(a - R_{6-1})(\beta - R_{6-2})-$ 、 $\dots$ 、 $-C(a - R_{6-9})(\beta - R_{6-10})-$ 等を与える。同様に、二価変数 R_{11} 、 $-C(=R_{11})-$ では、2 つの一価変数置換基は $a - R_{11-1} : \beta - R_{11-2}$ である。(例えば、環中に炭素炭素二重結合が存在することにより) 別々の a および β の配位が存在しない環置換基では、および環の一部ではない炭素原子に結合した置換基では、前記約束が依然として使用されるが、 a および β の表示は省略される。

10

【0061】

まさに二価変数が 2 つの別々の一価置換基と定義できる場合、2 つの別々の一価変数置換基は一緒になって二価変数置換基を形成すると定義できる。例えば、式 $-C_1(R_i)H - C_2(R_j)H -$ (C_1 および C_2 は、各々、任意に第一および第二の炭素原子と定義される) において、 R_i および R_j は一緒になって、(1) C_1 および C_2 の間の第二の結合または (2) オキサ (- O -) のごとき二価基を形成すると定義することができ、該式はそれによりエポキシドを記載する。 R_i および R_j が一緒になって基 $-X-Y-$ のごときより複雑な原子団を形成する場合、該原子団の向きは、前記式中の C_1 が X に結合し、 C_2 は Y に結合しているというようになる。かくして、「 $\dots R_i$ および R_j は一緒になって $-CH_2 - CH_2 - O - CO -$ を形成する $\dots$ 」なる表示は、約束によって、カルボニルが C_2 に結合しているラク톤を意味する。しかしながら、「 $\dots R_j$ および R_i は一緒になって $-CO - O - CH_2 - CH_2 -$ を形成する」と表示する場合、当該約束はカルボニルが C_1 に結合しているラク톤を意味する。

20

【0062】

変数置換基の炭素原子含量は、2 つの方法のうちの一つで示される。第一の方法は、変数中の「1」および「4」が最小および最大の炭素原子数を表す整数である「 $C_1 - C_4$ 」のごとき変数の全体の名称に接頭辞を用いる。接頭辞は、空白によって変数と区別される。例えば、「 $C_1 - C_4$ アルキル」は、(明示の反対指示がなければその異性体形を含めた) 1 ないし 4 個の炭素原子のアルキルを表わす。この単一の接頭辞が与えられるときは必ず、接頭辞は、定義されるべき変数の全炭素原子含量を示す。かくして、 $C_2 - C_4$ アルコキシカルボニルは、 n がゼロ、1 または 2 である基 $CH_3 - (CH_2)_n - O - CO -$ を表す。第二の方法によれば、各部分のみの定義の炭素原子含量は、括弧内の「 $C_i - C_j$ 」表示を含み、規定されるべき定義の一部分の前に (介在空白なしに) 直ちにそれを配置することによって別々に示される。この所望による約束によって、「 $C_1 - C_3$ 」がアルコキシ基の炭素原子含量のみをいうために、($C_1 - C_3$) アルコキシカルボニルは、 $C_2 - C_4$ アルコキシカルボニルと同一の意味を有する。同様に、 $C_2 - C_6$ アルコキシアルキルおよび ($C_1 - C_3$) アルコキシ ($C_1 - C_3$) アルキルの双方は 2 ないし 6 個の炭素原子を含むアルコキシアルキル基を定義するが、前者の定義がアルコキシまたはアルキル部分のいずれもが 4 ないし 5 個の炭素原子を含み、一方、後者の定義が 3 個の炭素原子までのこれらの基のいずれかに限定するために、当該 2 つの定義は異なる。

30

40

【0063】

特許請求の範囲に明らかな複合 (環状) 置換基を含む場合、語句の終りのその特定の置換基の命名 / 表示は、(括弧) 内の表記であり、また、それは、その特定の置換基の化学構造式も記載する反応図式の一つにて同一の名称 / 表示に対応するであろう。

【0064】

II. 定義

全温度は摂氏温度である。

50

T L C とは薄層クロマトグラフィーをいう。

H P L C とは高圧液体クロマトグラフィーをいう。

T H F とは、テトラヒドロフランをいう。

C D I とは、1,1'-カルボニルジミニダゾールをいう。

セーラインとは、飽和塩化ナトリウム水溶液をいう。

I R とは、赤外分光光度法をいう。

C M R とは、C - 13 磁気共鳴分光法をいい、化学シフトは、T M S からの低磁場への p p m (d) で報告される。

N M R とは、核 (プロトン) 磁気共鳴分光法をいい、化学シフトは、テトラメチルシランからの低磁場への p p m (d) で報告される。

10

- φ とはフェニル (C₆ H₅) をいう。

M S とは、m / e、m / z または質量 / 電荷単位で表された質量分析をいう。[M + H]⁺ とは、母 + 水素原子の陽イオンをいう。E I とは、電子衝撃法をいう。C I とは、化学的イオン化をいう。F A B とは、高速原子衝撃法をいう。

溶媒対を用いる場合、使用される溶媒の比率は容量 / 容量 (v / v) である。

p s i とは、平方インチ当りのポンドをいう。

k P a とは、水素のキロパスカルをいう。

該「キラル化合物 (V I I I)」は、1 個の R₃ 基 (V I I I - A) および 2 個の R₃ 基 (V I I I - B) を持つ双方のキラル化合物を含む。

【 0 0 6 5 】

20

実施例

さらに技巧を凝らすことなく、当業者ならば、前記の記載を用いて、十分に本発明を実施できると考えられる。以下の詳細な実施例は、本発明の種々の化合物の製法および / または種々の工程を行う方法を記載し、単に例示として構成され、何ら前記の開示を限定するものではない。当業者ならば、反応物に関してならびに反応の条件および手法に関して共に手順からの適当な変形を即座に認識するであろう。

【 0 0 6 6 】

実施例 1 エチル - 3 - ヒドロキシ - 3 - (2 - フェニルエチル) ヘキサノエート (I I)

ヘキサン (87 . 4 m l、230 ミリモル) 中の 2 . 63 M n - ブチルリチウムを - 5 8 ° のテトラヒドロフラン (240 m l) 中のジイソプロピルアミン (32 . 2 m l、230 ミリモル) の溶液に 1 時間にわたって添加する。次いで、酢酸エチル (21 . 4 m l、220 ミリモル) を添加し、反応混合物を 1 時間攪拌し、その間反応混合物を - 70 ° まで冷却した。1 - フェニル - 3 - ヘキサノン (I、35 . 2 g、200 ミリモル) を 30 分間にわたってゆっくり添加し、次いで、反応混合物を冷却して 1 時間攪拌した。混合物を塩化アンモニウム水溶液 (100 m l) でクエンチし、次いで 20 ~ 25 ° まで温めた。次いで、混合物を塩酸 (4 M) で酸性化する。所望の生成物をメチル t - ブチルエーテルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して、表題化合物を得る。T L C R_f = 0 . 71 (酢酸エチル / ヘキサン、30 / 70) ; N M R (C D C l₃) 7 . 28 ~ 7 . 12、4 . 13、3 . 60、2 . 73 ~ 2 . 63、2 . 50、1 . 83 ~ 1 . 77、1 . 58 ~ 1 . 53、1 . 41 ~ 1 . 36、1 . 24 および 0 . 93 L ; C M R (C D C l₃) 173 . 0、143 . 2、128 . 5、128 . 4、128 . 3、128 . 1、125 . 8、72 . 8、60 . 6、42 . 9、41 . 3、30 . 1、17 . 0、14 . 6 および 14 . 2 L ; M S (C I、アンモニア) m / z (相対強度) 282 (100)、264 (63)、247 (10)、194 (13)、172 (5)、159 (5)。

30

40

【 0 0 6 7 】

実施例 2 3 - ヒドロキシ - 3 - (2 - フェニルエチル) ヘキサノ酸 (I I I)

エチル - 3 - ヒドロキシ - 3 - (2 - フェニルエチル) ヘキサノエート (I I、実施例 1、200 ミリモル) をメタノール (423 m l) に溶解させ、2 M 水酸化ナトリウム (150 m l、300 ミリモル) を添加する。反応混合物を 20 ~ 25 ° にて一晩攪拌する。

50

メタノールを除去し、残りの水性混合物を塩酸（４Ｍ）で酸性化する。所望の生成物をメチルト-ブチルエーテルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させる。生成物を濃縮して、表題化合物を得る。TLC $R_f = 0.10$ （酢酸エチル/ヘキサン、30/70）；NMR（CDCl₃）7.43~7.13、2.77~2.62、2.06、1.87~1.76、1.63~1.57、1.45~1.31および0.93 L；CMR（CDCl₃）176.9、141.9、128.4、128.3、125.9、73.4、42.7、41.4、40.9、31.9、17.0および14.5 L；MS（CI、アンモニア） m/z （相対強度）254（100）、236（28）、218（3）、194（3）、159（5）。

【0068】

10

実施例3 R-3-ヒドロキシ-3-(2-フェニルエチル)ヘキサン酸、(1R, 2S)-ノルエフェドリン塩(IV)

3-ヒドロキシ-3-(2-フェニルエチル)ヘキサン酸(III、実施例2、2.83g、メチルト-ブチルエーテルにつき調整された11.97ミリモル)をアセトニトリル(15ml)中に溶解する。(1R, 2S)-ノルエフェドリン(910mg、5.99ミリモル、0.5当量)を添加し、混合物を20~25℃にて一晩撹拌する。約1時間後、生成物が沈殿し始めた。翌朝、スラリーを0℃まで1時間冷却した後、濾過してヒドロキシ酸塩を集めた。該ケーキをアセトニトリル(9ml冷却)で洗浄し、加熱して減圧下にて乾燥させて、所望の生成物を得る。

【0069】

20

この物質(約1.5g)をアセトニトリル(21ml)中でスラリーとし、70℃まで30分間加熱する。得られた溶液を生成物が沈殿するように20~25℃まで徐々に冷却する。20~25℃にて2時間後、生成物を真空濾過によって集め、アセトニトリル(21ml)で洗浄して、減圧下20~25℃にて乾燥させる。

【0070】

再度、この物質をアセトニトリル(21ml)中でスラリーとし、70℃まで30分間加熱する。得られた溶液を生成物が沈殿するように室温の20~25℃まで徐々に冷却する。20~25℃にて2時間後、生成物を真空濾過によって集め、アセトニトリル(21ml)で洗浄し、減圧下20~25℃にて乾燥させて、表題化合物を得る。 $mp = 113 \sim 117^\circ$ ；NMR（メタノール）7.41~7.08、5.18、4.98、3.15、2.65~2.60、2.34、1.79~1.73、1.56~1.52、1.43~1.37、1.06および0.92 L；CMR（メタノール）181.4、144.6、142.2、130.2~129.3、127.6、127.1、74.5、73.9、54.0、46.4、43.6、43.4、31.9、31.9、18.6、15.7および12.9 L；MS（CI、アンモニア） m/z （相対強度）388（25）、303（15）、254（30）、236（7）、152（100）； $[I]^{25}_D = 16$ （ $C = 1.0$ 、メタノール）。

30

【0071】

実施例4 (6R)-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-[1-(2-フェニル)エチル]-6-プロピル-2H-ピラン-2-オン(VI)

40

R-3-ヒドロキシ-3-(2-フェニルエチル)ヘキサン酸、(1R, 2S)-ノルエフェドリン塩(IV、実施例3、81g、209ミリモル)は、酢酸エチル(810ml)中で塩をスラリーとし、次いで塩酸(1M、810ml)を添加することによって遊離酸のR-3-ヒドロキシ-3-(2-フェニルエチル)ヘキサン酸に変換する。遊離酸を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を集めて、油まで濃縮する。次いで、遊離酸をテトラヒドロフラン(490ml)に再溶解し、溶液を-10℃まで冷却する。カルボニル-ジイミダゾール(37.3g、230ミリモル)を添加し、反応混合物を冷却して2時間撹拌する。マロン酸モノエチルマグネシウム塩(65.9g、230ミリモル)を添加し、次いで、反応混合物を一晩撹拌しつつ20~25℃まで徐々に温める。反応物を塩酸(1M、490ml)でクエンチし、有機層を集める。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液で

50

洗浄し、294 ml まで濃縮し、それは5 - ヒドロキシ - 7 - フェニル - 5 - プロピルヘブタン酸 R - エチル (V) を含む。水酸化ナトリウム溶液 (0.5 M、460 ml、230 ミリモル) を濃縮溶液に添加し、得られた濁った混合物を 20 ~ 25 ° にて一晚攪拌する。メチル t - ブチルエーテルを添加し、水層を集める。水相を塩酸 (4 M) で酸性化し、生成物をメチル t - ブチルエーテルで抽出する。メチル t - ブチルエーテル層を硫酸ナトリウムで乾燥させ濃縮して、表題化合物を得る。TLC R_f = 0.22 (酢酸エチル / ヘキサン、50 / 50) ; NMR (CDCl₃) 7.29 ~ 7.13、3.39、2.70、2.71 ~ 2.62、1.98 ~ 1.93、1.74 ~ 1.66、1.45 ~ 1.34 および 0.93 L ; CMR (CDCl₃) 176.89、167.5、140.4、128.6、128.4、128.2、128.2、126.3、83.2、60.1、47.1、44.3、40.7、40.4、29.6、16.8 および 14.5 L ; MS (CI、アンモニア) m/z (相対強度) 278 (100)、254 (15)、236 (15)、217 (5)、195 (5)、159 (3)。

【0072】

実施例 5 [3α(R), 6(R)] 5, 6 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - [(Z) - 1 - (3 - ニトロフェニル) プロピニル] - 6 - [1 - (2 - フェニル) エチル] - 6 - プロピル - 2 H - ピラン - 2 - オン (VII, 主成分) および [3α(R), 6(R)] 5, 6 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - [(E) - 1 - (3 - ニトロフェニル) プロピニル] - 6 - [1 - (2 - フェニル) エチル] - 6 - プロピル - 2 H - ピラン - 2 - オン (VII, 微量成分)

(6R) - 5, 6 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - [1 - (2 - フェニル) エチル] - 6 - プロピル - 2 H - ピラン - 2 - オン (VI、実施例 4、50.0 g、187 ミリモル) を m - ニトロプロピオフェノン (33.5 g、187.2 ミリモル) と 375 ml の THF とを混ぜる。ピリジンを添加し (31.0 ml、374 ミリモル)、次いで得られた混合物を攪拌し、-5 ° 未満に冷却する。溶液は、80 ml のトルエンに四塩化チタン (31 ml、280 ミリモル) を添加することによって調製し、次いでこの溶液を反応温度が 10 ° 未満に維持する制御方法で混合物に添加する。トルエン (15 ml) を用いて、全ての四塩化チタン溶液をすすぎ、この添加の終わりにて、反応混合物を 35 ~ 45 ° の間まで温め、約 16 時間この範囲を維持する。反応混合物を 0 ° まで冷却し、水 (200 ml) を一回で添加する。この混合物を全ての固体が溶解するまで攪拌する。混合物を少なくとも 15 ° まで温め、次いで、水 (250 ml) および酢酸エチル (500 ml) を用いて分液漏斗に移し、混合物を希釈する。水層を分離し、除去し、酢酸エチル (150 ml) で抽出し、廃棄する。初期の有機層を順次、塩酸 (1 N、2 × 150 ml)、水 (150 ml) および飽和炭酸水素ナトリウム (150 ml) で洗浄する。各洗浄液は、捨てる前に酢酸エチル (150 ml) 抽出物で抽出する。この時点にて、初期の有機層および抽出物を合わせ、減圧下にて濃縮して濃縮物を得る。次いで、該濃縮物を塩化メチレン (350 ml) に溶解する。この溶液を合計 500 ml の 1 N 水酸化ナトリウム (4 × 50 ml、次いで 3 × 100 ml) で抽出する。合わせた水性抽出物を合計 500 ml の塩化メチレン (4 × 50 ml、次いで 3 × 100 ml) で洗浄し、次いで、塩酸 (3 N、150 ml) で処理する。酸性化混合物を塩化メチレン (400 ml、次いで 6 × 100 ml) で抽出し、合わせた有機抽出物を水 (200 ml)、次いでセーライン (200 ml) で洗浄する。無水硫酸ナトリウムでさらに乾燥させた後、混合物をマグネソールのパッドを通して濾過し、次いで減圧下にて濃縮して、表題化合物の混合物を得る。TLC (Z) - 異性体では R_f = 0.18、(E) - 異性体では R_f = 0.28 (酢酸エチル / ヘキサン、1 / 1) ; CMR (CDCl₃) 166.93、166.53、148.27、142.53、142.39、140.96、132.23、132.12、131.82、131.74、129.87、129.12、128.55、128.14、126.16、121.67、120.56、101.09、81.77、39.78、35.23、29.73、16.91、15.75、15.69 および 14.23 L ; MS (CI + NH₃) m/z (相対強度) 439 (100)、422 (18)、409 (9)、

10

20

30

40

50

392(9)、278(9)、194(10)、136(9)。

【0073】

実施例6 [3 α (R), 6(R)]5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[1-(3-ニトロフェニル)プロピル]-6-[1-(2-フェニル)エチル]-6-プロピル-2H-ピラン-2-オン(VIII)

[3 α (R), 6(R)]5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[(Z)-1-(3-ニトロフェニル)プロベニル]-6-[1-(2-フェニル)エチル]-6-プロピル-2H-ピラン-2-オン(VII、実施例5、4.24g、10ミリモル)および[(1,5-シクロオクタジエン)ロジウム(I)-1,2-ビス-(2R,5R)-ジメチル-ホスホラノ)ベンゼン]-テトラフルオロボレート(6.0mg、0.01ミリモル)を不活性雰囲気中で混ぜ、20mlの脱酸素化メタノールに溶解する。雰囲気を80psi(550kPa)以上の圧力の水素で置き換え、反応物を55°まで温めて、24時間攪拌する。この期間の終わりにて、反応物を20~25°まで冷却し、水素を不活性雰囲気中で置き換える。反応混合物を減圧下にて濃縮し、残渣をメタノール/水混合物(3/1)で結晶化して、表題化合物を得る。

10

【0074】

TLC R_f = 0.49 (酢酸エチル/ヘキサン、1/1) ; HPLC r_t = 6.93分間 ; NMR ($CDCl_3$ / CD_3OD 、1/1) 8.08、7.80、7.56、7.22、7.07~6.88、3.98、3.33~3.30、2.50~2.37、1.92~1.70、1.58~1.50、1.22~1.14、0.76および0.72 L ; CMR ($CDCl_3$ / CD_3OD 、1/1) 169.05、166.66、148.66、147.79、141.99、135.30、129.21、129.02、128.70、126.55、123.51、121.23、105.13、81.39、42.58、40.39、40.09、36.76、30.38、24.95、17.44、14.54および13.04 L。

20

【0075】

実施例7 [3 α (R), 6(R)]3-[1-(3-アミノフェニル)プロピル]5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-[1-(2-フェニル)エチル]-6-プロピル-2H-ピラン-2-オン(IX)

THF(50ml)中の[3 α (R), 6(R)]5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[1-(3-ニトロフェニル)プロピル]-6-[1-(2-フェニル)エチル]-6-プロピル-2H-ピラン-2-オン(VIII、実施例6、0.6993g、1.651ミリモル)の溶液に炭素上パラジウム(5%、50%水湿潤、0.2574g、0.06048ミリモル、0.0366当量)を添加し、混合物をパール振盪機上で50psi(345kPa)にて21時間水素化する。セライト(2.07g)を添加し、次いで、触媒を真空濾過によって除去し、THFで濯ぐ。濾液を濃縮して、表題化合物を得る。TLC R_f = 0.45 (酢酸エチル/ヘキサン、1/1) ; HPLC r_t = 5.18分間。

30

【0076】

実施例8 [R-(R*, R*)] - N - [3 - [1 - [5, 6 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 6 - (2 - フェニルエチル) - 6 - プロピル - 2H - ピラン - 3 - イル]プロピル]フェニル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジンスルホンアミド(X)

40

塩化メチレン(3.10ml)中の[3 α (R), 6(R)]3-[1-(3-アミノフェニル)プロピル]5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-[1-(2-フェニル)エチル]-6-プロピル-2H-ピラン-2-オン(IX、実施例7、粗精製0.555g、表題化合物XIXに基づき1.378ミリモル)、DMSO(0.100ml、1.409ミリモル、1.02当量)およびピリジン(0.56ml、6.92ミリモル、5.02当量)の混合物に、前記に調製された塩化メチレン中の5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジンスルホンニルクロリド(5.23ml、チオールベースで約2.3ミリモル、約1.7当量)の粗製混合物を-25ないし-30°にて2時間にわたって添加し、5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジンスルホンニルクロリド混合物で、1.4面積%の

50

残留 [3 α (R), 6(R)] 3 - [1 - (3 - アミノフェニル) プロピル] 5, 6 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - [1 - (2 - フェニル) エチル] - 6 - プロピル - 2 H - ピラン - 2 - オンまで滴定する。塩酸水溶液 (1 M、6.2 ml、6.2 モル、4.50 当量) および酢酸エチル (5.2 ml) を添加し、相を分離する。水相は塩化メチレン (10 ml) で洗浄し、合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮する。この濃縮物は、酢酸エチル / ヘキサン (10 / 90) で充填したシリカゲルカラム (9.76 g シリカゲル) に負荷し、生成物を以下のヘキサン混合物中の酢酸エチル (50 ml 10%、100 ml 20%、100 ml 30% および 50 ml 40%) で溶出する。溶出物を合わせ、酢酸エチルを追出し油まで濃縮する。酢酸エチル (5.2 ml) を添加し、生成物をヘプタン (15 ml) のゆっくりした添加によって沈殿させる。得られたスラリーを -30 ° まで冷却し、沈殿を真空濾過によって集め、酢酸エチル (1 ml) およびヘプタン (4 ml) の -30 ° の混合物で洗浄し、次いで窒素流中で乾燥して、表題化合物を得る。

【0077】

mp = 86 ~ 89 / ; TLC R_f = 0.66 (酢酸エチル / ヘキサン、50 / 50) ; NMR (CD₃OD) 8.94、8.19、8.02、7.25 ~ 6.97、3.93、2.68 ~ 2.52、2.15 ~ 2.09、1.96 ~ 1.64、1.33、0.88 および 0.83 L ; CMR (CD₃OD) 169.9、167.0、161.6、148.1、147.6、142.8、137.7、137.0、130.1、129.5、129.3、127.0、126.1、124.2、122.6、120.3、106.2、81.9、43.6、40.5、40.5、37.4、30.9、25.8、17.9、14.7 および 13.3 L ; MS (CI、アンモニア) m/z (相対強度) 621 (1.7)、620 (5.4)、604 (1.1)、603 (3.4)、411 (12)、394 (12)、148 (100) ; IR (マル) 1596、1413、1359、1326、1177、1149、1074 および 720 cm⁻¹ (参照と同じ固体状態形態)。

【0078】

実施例 9 [3 α (R), 6(R)] 5, 6 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (3 - ニトロフェニル) プロピル] - 6 - [1 - (2 - フェニル) エチル] - 6 - プロピル - 2 H - ピラン - 2 - オン (VII I)

[3 α (R), 6(R)] 5, 6 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - [(Z) - 1 - (3 - ニトロフェニル) プロペニル] - 6 - [1 - (2 - フェニル) エチル] - 6 - プロピル - 2 H - ピラン - 2 - オン (VII I、実施例 5、1.0 g、2.37 ミリモル) および炭酸ナトリウム (0.025 g、0.23 ミリモル) を 50 ml のパール圧力容器に入れ、次いで、(70 psi (4.9 kg / cm²) 水素で 4 回加圧および排出することによって) 水素でパージする。この混合物に、脱気したメタノール (4.5 ml) を添加し、それを 20 ~ 25 ° にて攪拌しつつ窒素を通気することによって 2 ないし 3 時間脱気する。容器は、再度、(70 psi (480 kPa) 水素で 2 回加圧および排出することによって) 水素でパージする。反応器は 70 psi (480 kPa) 水素で満たし、約 50 ° の内部温度まで加熱する (80 psi (550 kPa) の内部圧を生じる)。必要な温度に達した際に容器を減圧し、脱気したメタノール (0.5 ml) 中の [(1, 5 - シクロオクタジエン) ロジウム (I) - 1, 2 - ビス - (2 R, 5 R) - ジメチル - ホスホラノ) ベンゼン] - テトラフルオロボレート (1.4 mg、2.3 ミリモル) の混合物を添加する。次いで、容器は 80 psi (550 kPa) まで再加圧し、55 ~ 60 ° にて加熱する。22 時間の攪拌後、容器は、ヒュームフードに排気する。丸底フラスコに移した後、溶媒を減圧下にて除去する。残渣は、塩化メチレン (10 ml) と塩酸 (2 M、10 ml) との間に分配させる。有機相を分離し、セーライン (10 ml) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下にて濃縮して、表題化合物を得る。生成物は、NMR (200 MHz、CD₃OD) によっておよびキラル超臨界流体クロマトグラフィーの 20 分間保持時間によって分析される。

【0079】

実施例 10 [3 α (R), 6(R)]5, 6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[1-(3-ニトロフェニル)プロピル]-6-[1-(2-フェニル)エチル]-6-プロピル-2H-ピラン-2-オン(VIIII)

実施例 9 の一般的な手順に従い、0.1 の触媒負荷 (モル%) と共に、および塩基を用いず、200 psi (1380 kPa)、20 ~ 25 ° にて反応を行う以外は、重要な変形を施すことなく、表題化合物は 2 時間にて観察されなく、次いで 48 時間にて 5 % 程度得られる。

【0080】

実施例 11 [3 α (R), 6(R)]5, 6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[1-(3-ニトロフェニル)プロピル]-6-[1-(2-フェニル)エチル]-6-プロピル-2H-ピラン-2-オン(VIIII)

10

実施例 9 の一般的な手順に従い、0.1 の触媒負荷 (モル%) と共に、およびおよびナトリウムメトキシド (1 当量) を用いて、200 psi (1380 kPa)、20 ~ 25 ° にて反応を行う以外は、重要な変形を施すことなく、表題化合物は、2 時間にて微量 ; 21 時間にて 35 % および 96 時間にて 100 % が観察され、エナンチオマー純度は 88.7 % であった。

【0081】

実施例 12 [3 α (R), 6(R)]5, 6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3-[1-(3-ニトロフェニル)プロピル]-6-[1-(2-フェニル)エチル]-6-プロピル-2H-ピラン-2-オン(VIIII)

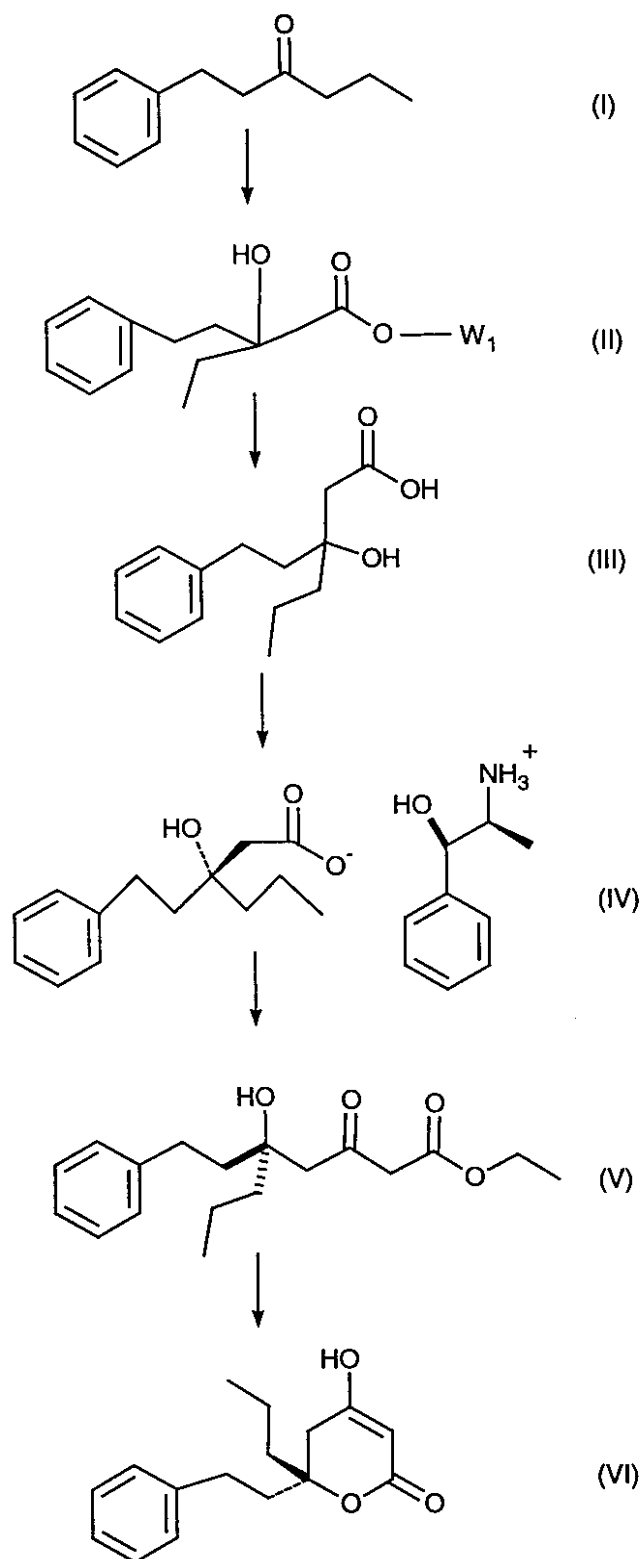
20

実施例 9 の一般的な手順に従い、0.1 の触媒負荷 (モル%) と共に、およびナトリウムメトキシド (1 当量) を用いて、200 psi (1380 kPa)、20 ~ 25 ° にて反応を行う以外は、重要な変形を施すことなく、表題化合物は、2 時間にて微量 ; 24 時間にて 60 % および 96 時間にて 100 % が観察され、エナンチオマー純度は 94.3 % であった。

【0082】

【化 22】

反応図式 A



10

20

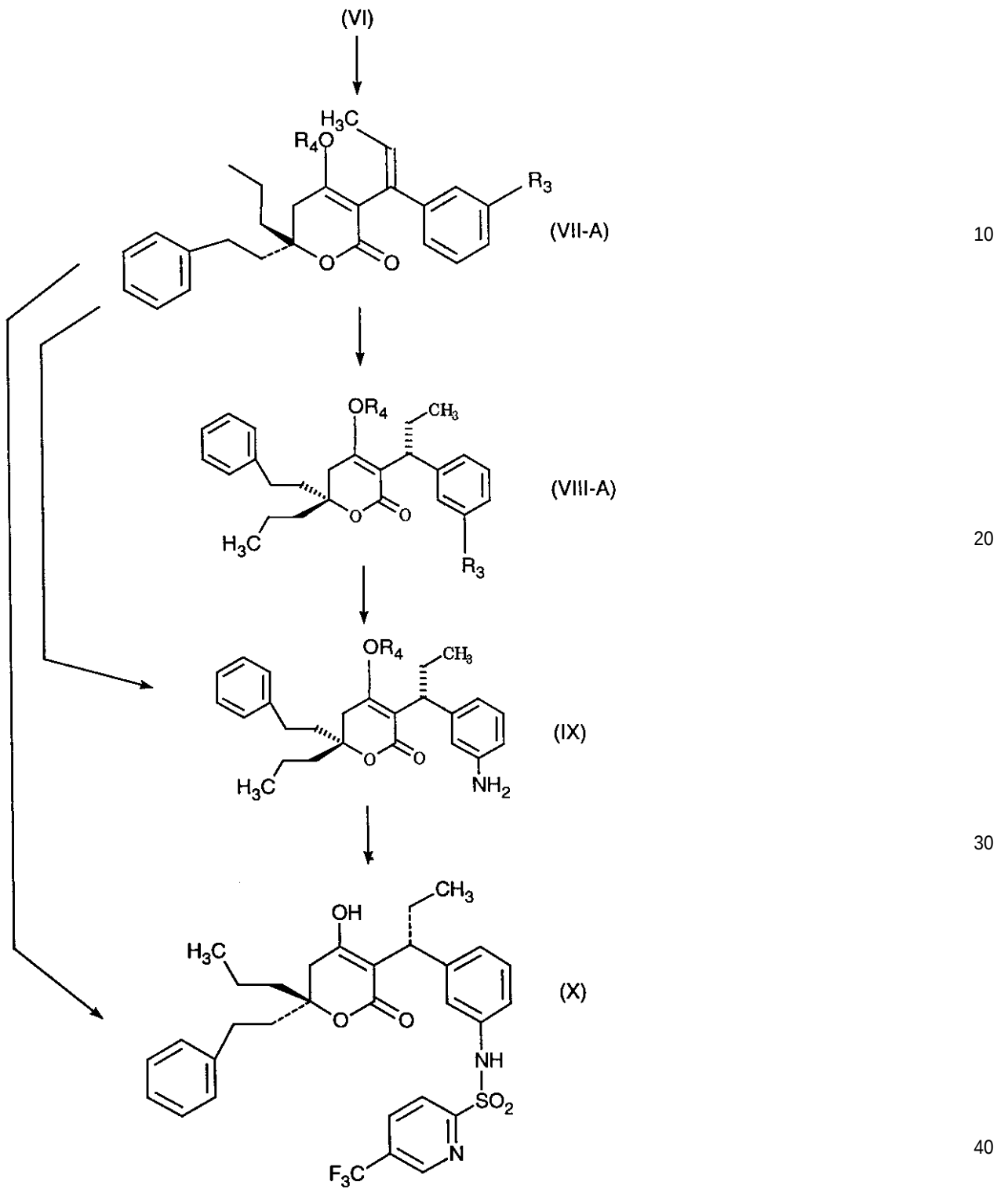
30

40

【 0 0 8 3 】

【 化 2 3 】

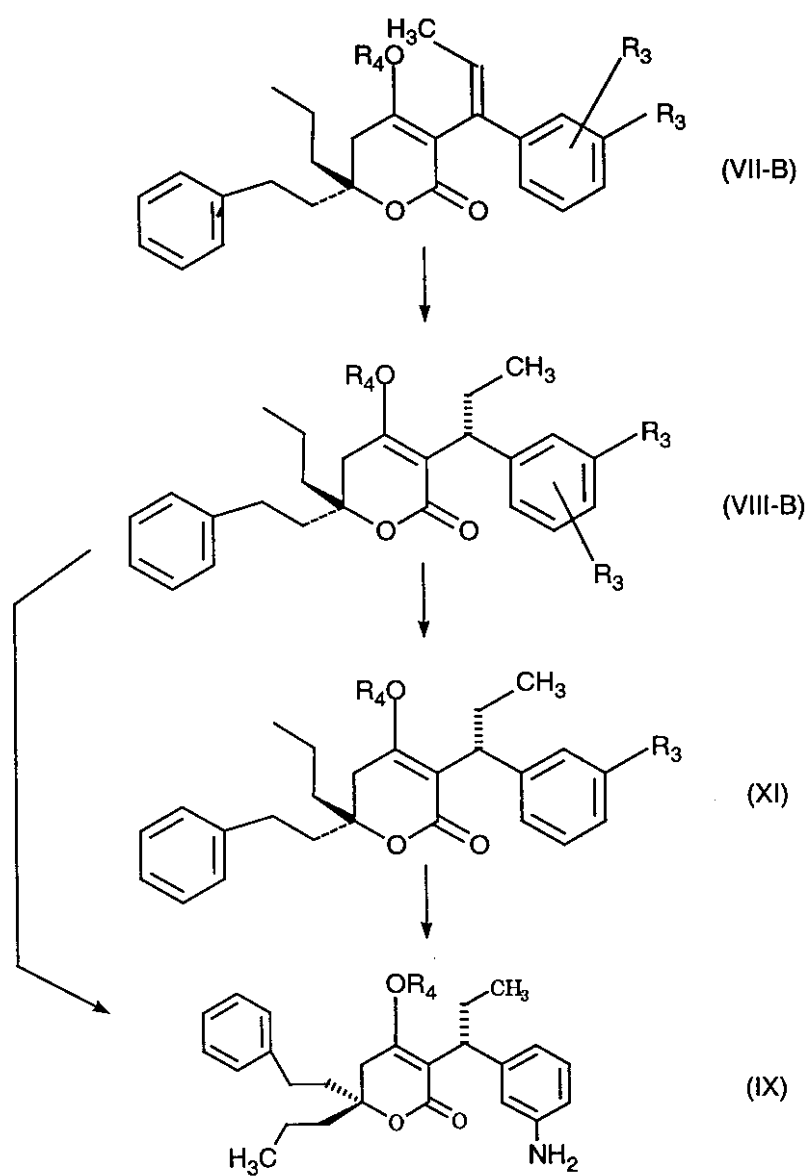
反応図式B



【 0 0 8 4 】

【 化 2 4 】

反応図式 C



10

20

30

フロントページの続き

- (72)発明者 マーク・ジェイ・バーク
イギリス、シービー４・８ディアル、ランドビーチ、ハイ・ストリート７１番
- (72)発明者 ニコラス・ビー・ジョンソン
イギリス、シービー１・２ピーユー、ケンブリッジ、スリーフォード・ストリート５３番

審査官 新留 素子

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, D B 名)

C07D309/32
C07D405/12
C07B 61/00 300
CA(STN)
CAOLD(STN)
REGISTRY(STN)