

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5239071号
(P5239071)

(45) 発行日 平成25年7月17日(2013.7.17)

(24) 登録日 平成25年4月12日(2013.4.12)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 209/88 (2006.01)

C O 7 D 209/88 C S P

C O 7 D 209/94 (2006.01)

C O 7 D 209/94

B O 1 J 31/24 (2006.01)

B O 1 J 31/24 Z

C O 7 B 61/00 (2006.01)

C O 7 B 61/00 3 O O

請求項の数 12 (全 22 頁)

(21) 出願番号 特願2007-506467 (P2007-506467)
 (86) (22) 出願日 平成17年3月29日(2005.3.29)
 (65) 公表番号 特表2007-532488 (P2007-532488A)
 (43) 公表日 平成19年11月15日(2007.11.15)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2005/010501
 (87) 国際公開番号 W02005/097745
 (87) 国際公開日 平成17年10月20日(2005.10.20)
 審査請求日 平成20年3月11日(2008.3.11)
 (31) 優先権主張番号 60/558,972
 (32) 優先日 平成16年4月2日(2004.4.2)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 596129215
 メルク・シャープ・アンド・ドーム・コー
 ポレーション
 Merck Sharp & Dohme
 Corp.
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・O
 7065-0907 ローウェイ、イース
 ト・リンカーン・アベニュー・126
 126 East Lincoln Av
 enue, Rahway, New Jer
 sey 07065-0907 U. S.
 A.
 (74) 代理人 100103920
 弁理士 大崎 勝真

最終頁に続く

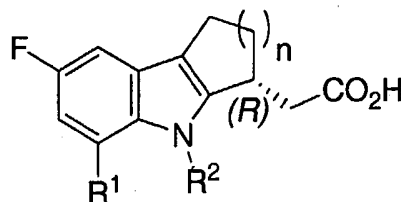
(54) 【発明の名称】 シクロアルカノインドール誘導体の調製のために有用な非対称水素化方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

少なくとも50%エナンチオマー過剰率(ee)で、式I:

【化1】

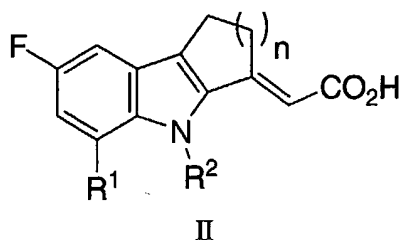


I

(式中、nは1又は2であり、R¹は、Br又は-SO₂CH₃であり、R²は、H、ベンジル、4-ニトロベンジル、4-アミノベンジル、4-トリフルオロメチルベンジル又は4-クロロベンジルである)

の化合物又はこの塩の調製のための非対称水素化方法であって、式II:

【化 2】



の化合物又はこの塩を、金属キラル配位子及び水素供与体で処理することを含み、水素供与体が H_2 であって、方法を、0から500ポンド／平方インチゲージ (psig) の圧力で実施し、前記金属キラル配位子が、(a) ルテニウム－軸性キラルホスフィン配位子錯体又は(2) ロジウム－キラルフェロセニルホスフィン配位子錯体又は(3) ロジウム－TMBTP錯体である方法。

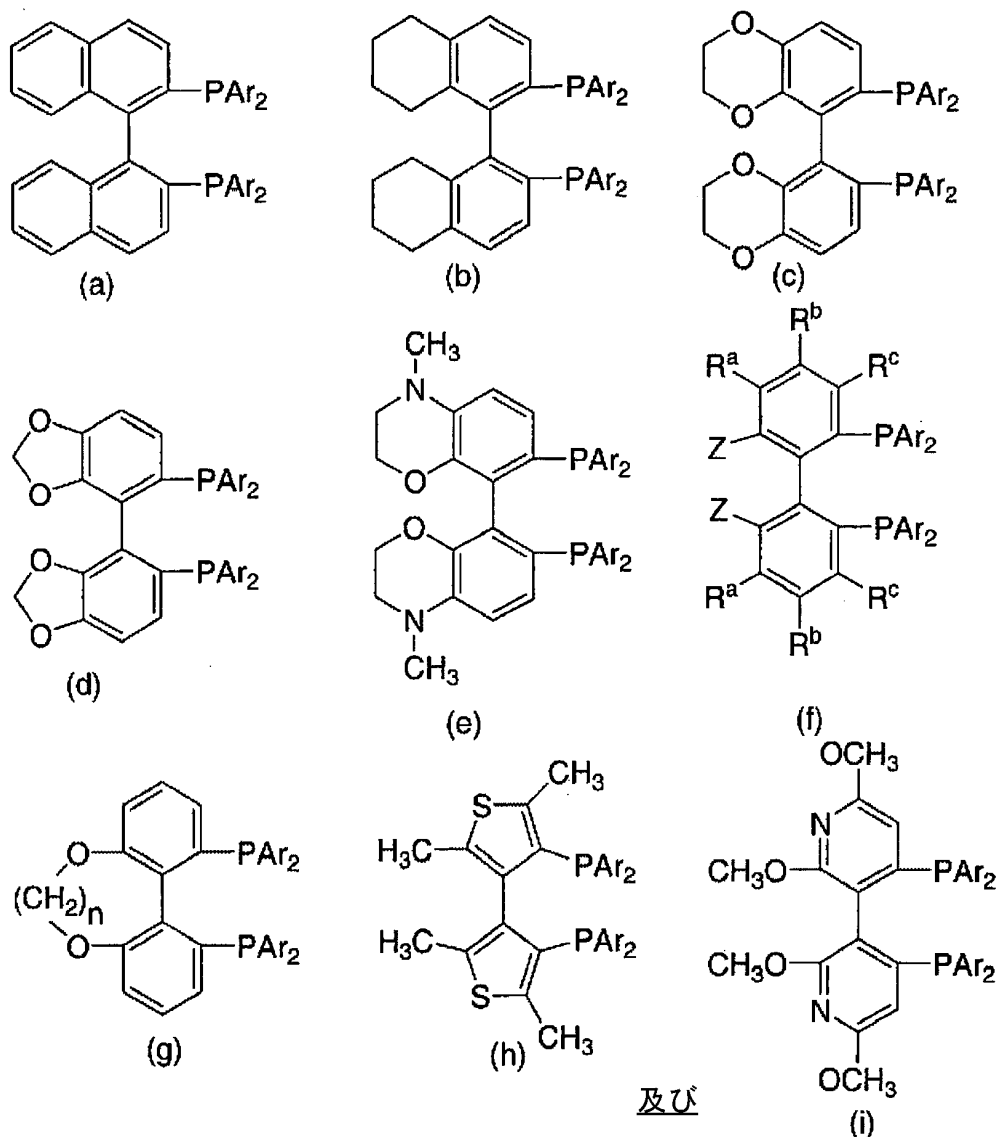
10

【請求項 2】

前記金属キラル配位子が、ルテニウム－軸性キラルホスフィン配位子錯体であり、前記キラル配位子が、BINAP (式 (a) Ar=フェニル)、tol-BINAP (式 (a) Ar=p-トリル)、xy1-BINAP (式 (a) Ar=3, 5-キシリル)、H8-BINAP (式 (b) Ar=フェニル)、シンホス (商標) (式 (c) Ar=フェニル)、セグホス (SEGPPOS) (式 (d) Ar=フェニル)、ソルビアスBINAP (式 (e) Ar=フェニル)、ソルビアスxy1-BINAP (式 (e) Ar=3, 5-キシリル)、MeO-BIPHEP (式 (f) Ar=フェニル、Z=メチル、 $R^a=R^b=R^c=H$)、ヘキサPHEMP (式 (f) Ar=フェニル、Z= $R^a=R^b=$ メチル、 $R^c=H$)、ツナホス (式 (g) Ar=フェニル及びnは1から6である)、TMBTP (式 (h) Ar=フェニル)、P-Phos (式 (i) Ar=フェニル)、tol-P-Phos (式 (i) Ar=トリル)、xy1-P-Phos (式 (i) Ar=3, 5-キシリル)

20

【化 3】



10

20

30

及び

から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記金属キラル配位子が、(p-シメン) $\text{Ru}(\text{S})-\text{BINAP}-\text{Cl}_2$ である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記金属キラル配位子が、(キラル配位子) RuX_2 [式中、X のそれぞれの存在は、独立して、 Cl 、 Br 、 I 、トリフレート、アセテート、メタンスルホネート、ベンゼンスルホネート、 BF_4 及び $\text{B}(\text{Ar})_4$ から選択され、 Ar は、フェニル、m-又は p-トリル、キシリル及びメトキシフェニルである] である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記金属キラル配位子が、ロジウム-フェロセニルホスフィン配位子錯体であり、前記フェロセニルホスフィン配位子が、

下記式 (m) で表される f-BINAPHANE、

下記式 (j) で表され、該式 (j) 中の R^d 及び R^e がそれぞれメチル又はトリフルオロメチルであるワルホス、

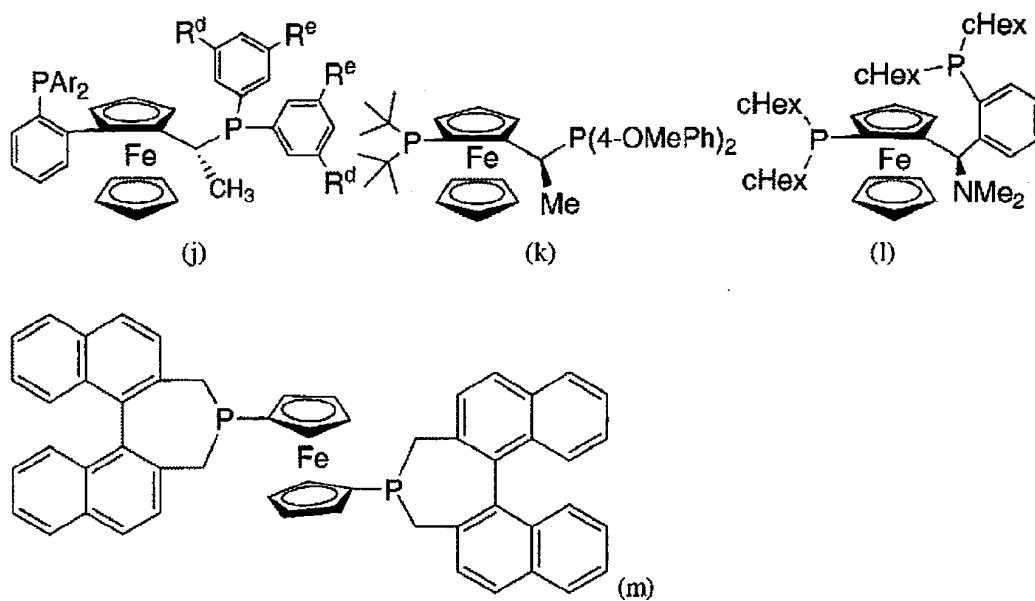
下記式 (k) で表されるジョシホス及び

40

50

下記式(1)で表されるタニアホスから選択される、請求項1に記載の方法。

【化4】



10

20

【請求項6】

前記金属キラル配位子がロジウム-TMBTP錯体である、請求項1に記載の方法。

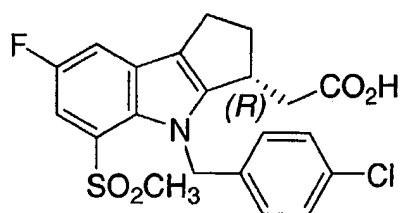
【請求項7】

前記水素化を、塩基の存在下で及び場合により第I族又は第II族塩の存在下で実施する、請求項1に記載の方法。

【請求項8】

少なくとも50%エナンチオマー過剰率(ee)での、式Ia:

【化5】

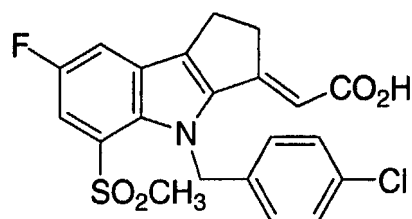


Ia

30

の化合物又はこの塩の調製のための非対称水素化方法であって、式IIa:

【化6】



IIa

40

の化合物又はこの塩を、金属キラル配位子及び水素供与体で処理することを含み、水素供与体が H_2 であって、方法を、0から500ポンド/平方インチゲージ(psig)の圧

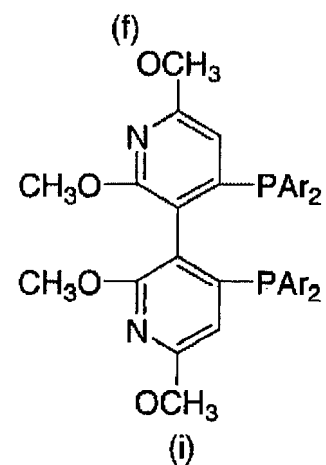
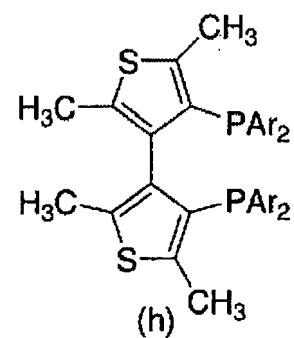
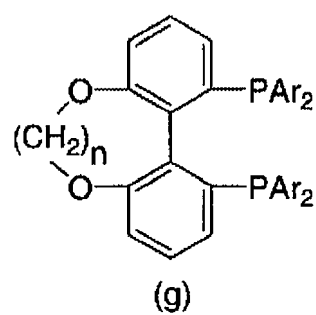
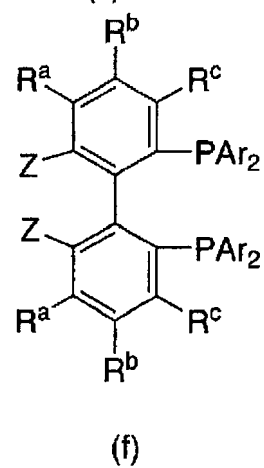
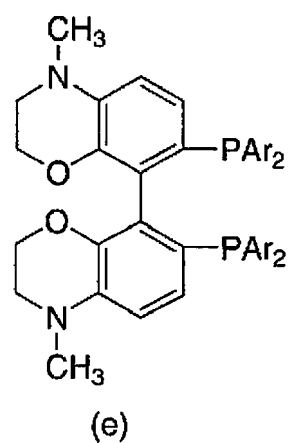
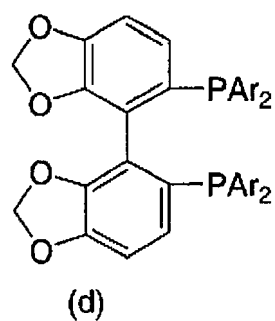
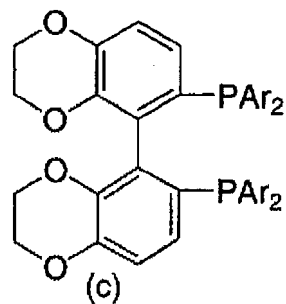
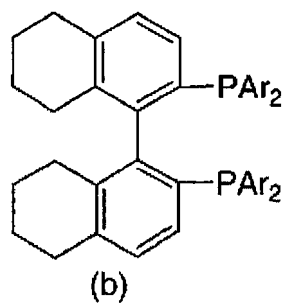
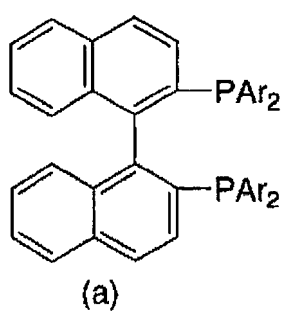
50

力で実施し、前記金属キラル配位子が、(a) ルテニウム-軸性キラルホスフィン配位子錯体又は(2) ロジウム-キラルフェロセニルホスフィン配位子錯体又は(3) ロジウム-TMBTP錯体である方法。

【請求項9】

前記水素化を塩基の存在下で水素で実施し、前記金属キラル配位子が、(1) BINAP (式(a) Ar=フェニル)、tol-BINAP (式(a) Ar=p-トリル)、xy1-BINAP (式(a) Ar=3, 5-キシリル)、H8-BINAP (式(b) Ar=フェニル)、シンホス(商標)(式(c) Ar=フェニル)、セグホス(SEGPHOS)(式(d) Ar=フェニル)、ソルビアスBINAP (式(e) Ar=フェニル)、ソルビアスxy1-BINAP (式(e) Ar=3, 5-キシリル)、MeO-BIPHEP (式(f) Ar=フェニル、Z=メチル、 $R^a=R^b=R^c=H$)、ヘキサPHEMP (式(f) Ar=フェニル、Z= $R^a=R^b$ =メチル、 $R^c=H$)、ツナホス(式(g) Ar=フェニル及びnは1から6である)、TMBTP (式(h) Ar=フェニル)、P-Phos (式(i) Ar=フェニル)、tol-P-Phos (式(i) Ar=トリル)、xy1-P-Phos (式(i) Ar=3, 5-キシリル)

【化 7】



とのルテニウム錯体；

(2) 下記式 (m) で表される f-BINAPHANE、
 下記式 (j) で表され、該式 (j) 中の R^d 及び R^e がそれぞれメチル又はトリフルオロ
 メチルであるワルホス、
 下記式 (k) で表されるジョシホス、
 下記式 (l) で表されるタニアホス又は
 TMBTP とのロジウム錯体から選択される、

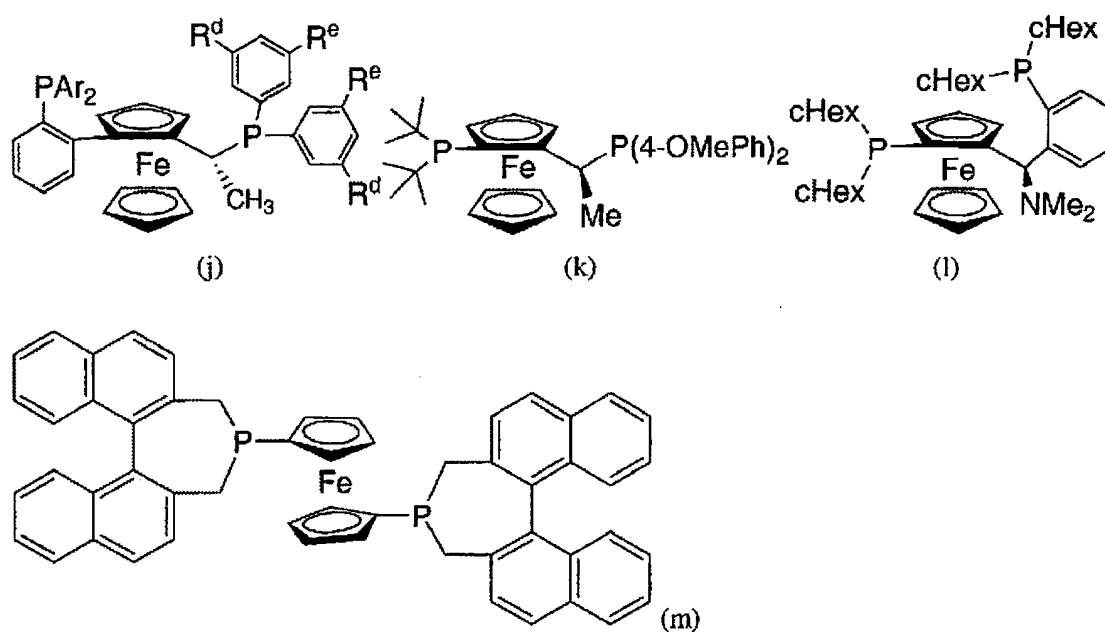
10

20

30

40

【化 8】



10

20

請求項 8 に記載の方法。

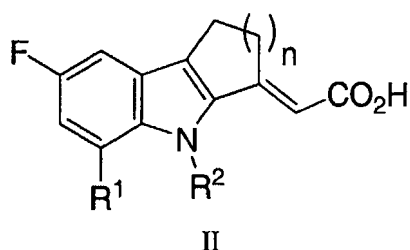
【請求項 10】

前記水素化を 0 から 20 p s i g の圧力下で実施する、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 11】

式 I I :

【化 9】



30

(式中、n、R¹ 及び R² は、請求項 1 に記載に定義された通りである)
の化合物又はこの塩。

【請求項 12】

n が 1 であり、R¹ が -SO₂CH₃ であり、R² が 4-クロロベンジルである、請求項 11 に記載の化合物。

40

【発明の詳細な説明】

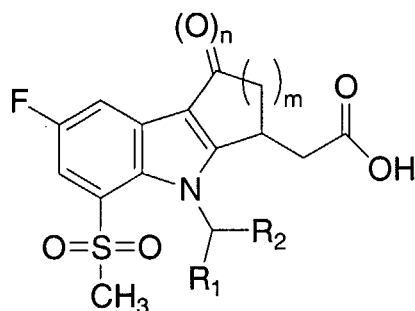
【背景技術】

【0001】

D P 受容体拮抗薬活性を有するシクロアルカノインドール誘導体は、P C T 特許出願第 W O 0 3 / 0 6 2 2 0 0 号明細書に開示されている。

【0002】

【化 6】



10

所望の立体異性体でエナンチオ富化されたこのような化合物の調製のための効率的な方法についての要求が存在している。

【発明の開示】

【0003】

本発明は、遷移金属触媒作用エナンチオ選択的水素化による、キラルDP受容体拮抗薬及びこの中間体の調製方法を提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

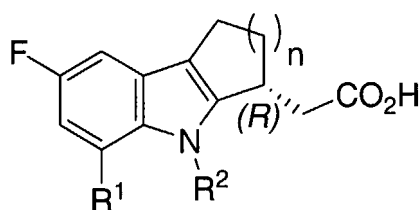
【0004】

本発明は、少なくとも50%エナンチオマー過剰率(ee)で、式I：

【0005】

20

【化 7】



I

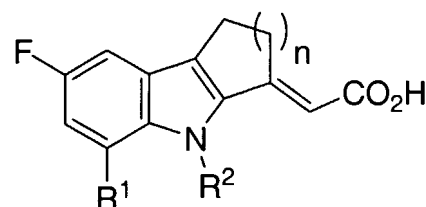
(式中、nは1又は2であり、R¹は、H、Br又は-SO₂CH₃であり、R²は、H、ベンジル、4-ニトロベンジル、4-アミノベンジル、4-トリフルオロメチルベンジル又は4-クロロベンジルである)

30

の化合物又はこの塩の調製のための非対称水素化方法であって、式II：

【0006】

【化 8】



II

40

の化合物又はこの塩を、金属キラル配位子及び水素供与体で処理することを含み、水素供与体がH₂であるとき、方法を、約0から約500ポンド/平方インチゲージ(psig)の圧力で実施し、該金属キラル配位子が、(a)ルテニウム-軸性キラルホスフィン配位子錯体又は(2)ロジウム-キラルフェロセニルホスフィン配位子錯体又は(3)ロジウム-TMBTP錯体である方法を提供する。

【0007】

式中、R¹が-SO₂CH₃であり、R²が、4-クロロベンジル又は4-トリフルオ

50

ロメチルベンジルである、式 I の化合物及びこの医薬適合性の塩は、DP 受容体の拮抗薬であり、アレルギー性鼻炎、喘息、ナイアシン誘導フラッシング (flushing) 並びに他の DP 受容体媒介状態、異常症及び疾患の治療において有用である。式中、 R^1 が H、Br であり又は R^2 が、水素、ベンジル、4-ニトロベンジルもしくは4-アミノベンジルである式 I の化合物は、続いて所望の DP 拮抗薬に転換することができる中間体である。

【0008】

本発明の方法の一つのサブセットにおいて、金属キラル配位子は、ルテニウム-軸性キラルホスフィン配位子錯体である。この一つの実施態様において、軸性キラル配位子は、BINAP、tol-BINAP、xyl-BINAP、シンホス (Synphos)、ソルビアス (Solvias) BINAP、MeO-BIPHEP、ヘキサPHEMP、C(1-6)-ツナホス (tunaphos)、P-Phos、xyl-P-Phos 及び TMBTP から選択される。この第二の実施態様において、金属キラル配位子は、(p-シメン) Ru (軸性キラル配位子) - X_2 (式中、X は、下記に定義する通りである) であり、好ましくは、この配位子は、BINAP、tol-BINAP、xyl-BINAP、シンホス、ソルビアス BINAP、MeO-BIPHEP、ヘキサPHEMP、C(1-6)-ツナホス、P-Phos、xyl-P-Phos 及び TMBTP から選択され、及び X はハロゲン化物、例えば、塩化物である。

10

【0009】

本発明の方法の第二サブセットにおいて、金属キラル配位子は、ロジウム-フェロセニルホスフィン配位子錯体である。この一つの実施態様において、フェロセニルホスフィン配位子は、f-BINAPHANE、ワルホス (Walphos)、式 (k) のジョシホス (josiphos) 及び式 (l) のタニアホス (taniaphos) から選択される。

20

【0010】

本発明の方法の第三サブセットにおいて、金属キラル配位子は、ロジウム-TMBTP 錯体である。一つの実施態様において、金属キラル配位子は、[(COD)Rh(TMBTP)] X (式中、X は下記に定義する通りである) であり、好ましくは、X はハロゲン化物、例えば、塩化物である。

【0011】

本発明の方法の第四サブセットにおいて、非対称水素化は、塩基の存在下で、及び場合により第 I 族塩又は第 II 族塩の存在下で実施される。

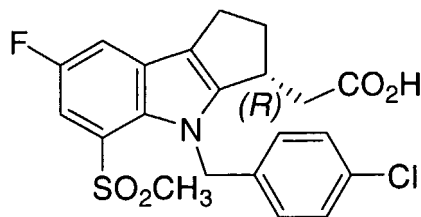
30

【0012】

本発明の方法の第五サブセットにおいて、少なくとも 50% エナンチオマー過剰率 (ee) での、式 Ia :

【0013】

【化9】



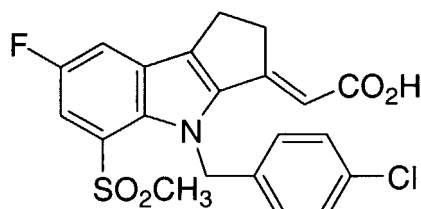
Ia

40

の化合物又はこの塩の調製であって、式 IIa :

【0014】

【化 10】



IIa

の化合物又はこの塩を、金属キラル配位子及び水素供与体で処理することを含み、水素供与体が H_2 であるとき、方法を、約0から約500ポンド／平方インチゲージ（psig）の圧力で実施し、該金属キラル配位子が、（a）ルテニウムー軸性キラルホスフィン配位子錯体又は（2）ロジウムーキラルフェロセニルホスフィン配位子錯体又は（3）ロジウムーTMBTP錯体である方法が提供される。

【0015】

これらの一つの実施態様において、化合物Iaを形成するための化合物IIaの非対称水素化は、ルテニウムー軸性キラルホスフィン配位子を使用して実施され、ここで、該配位子は、BINAP、tol-BINAP、xyl-BINAP、シンホス、ソルビアスBINAP、5-Cl, 6-MeO-BIPHEP、MeO-BIPHEP、ヘキサPHEMP、C(1-6)ーツナホス、P-Phos、xyl-P-Phos及びTMBTPから選択される。金属キラル配位子は、例えば、（p-シメン）Ru（軸性キラル配位子）- X_2 （式中、Xは、下記に定義する通りである）であり、好ましくは、このキラル配位子は、BINAP、tol-BINAP、xyl-BINAP、シンホス、ソルビアスBINAP、MeO-BIPHEP、ヘキサPHEMP、C(1-6)ーツナホス、P-Phos、xyl-P-Phos及びTMBTPであり、及びXはハロゲン化物、例えば、塩化物である。

【0016】

これらの第二の実施態様において、金属キラル配位子は、（1）ロジウムーフェロセニルホスフィン配位子（但し、該配位子は、f-BINAPHANE、ワルホス、式（k）のジョシホス及び式（1）のタニアホスから選択される）又は（2）ロジウムーTMBTP錯体である。

【0017】

これらの第三の実施態様において、化合物Iaを形成するための化合物IIaの非対称水素化は、0から約500psig、例えば、約0から約250psig又は0から約50psig又は0から約20psig又は0から約10psigの圧力での水素で実施され、金属キラル配位子は、（1）BINAP、tol-BINAP、xyl-BINAP、シンホス、ソルビアスBINAP、MeO-BIPHEP、ヘキサPHEMP、C(1-6)ーツナホス、P-Phos、xyl-P-Phos又はTMBTPとのルテニウム錯体；（2）f-BINAPHANE、ワルホス、式（k）のジョシホス、式（1）のタニアホス又はTMBTPとのロジウム錯体から選択される。この非対称水素化は、好ましくは、塩基の存在下で実施される。

【0018】

本発明の方法において、「金属キラル配位子」は、触媒前駆体及びキラル配位子から予備形成されるか又は触媒前駆体及びキラル配位子を組み合わせることによってインシトゥで形成される、光学活性ルテニウムー又はロジウムーホスフィン錯体である。この金属キラル配位子は、一般的に、約0.001から約100モル%、好ましくは約0.2から約5モル%、例えば、約0.5モル%の量で使用される。

【0019】

適切な触媒前駆体には、これらに限定されないが、 $[Ru(L')X_2]_2$ 、 RuX_3 、 $Ru(L')(アリル)_2$ 、 $Rh(COD)_2X$ 、 $Rh(NBD)_2X$ 、 $[Rh(CO$

10

20

30

40

50

D) $X]_2$ 、 $[Rh(NBD)X]_2$ 、 $[Rh(COE)_2X]_2$ 、 $[Rh(\text{エチレン})_2X]_2$ 及び $[Rh(\text{チオフェン})_2X]_2$ (式中、CODは1, 5-シクロオクタジエンであり、NBDはノルボルナジエンであり、COEはシクロオクテンであり、Xは、Cl、Br、I、トリフラート、アセタート、メタンスルホナート、ベンゼンスルホナート、 BF_4 又は $B(Ar)_4$ であり、 L' は、アレーン (例えば、ベンゼン、トルエン、シメン、キシレン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン)、ニトリル (例えば、アセトニトリル)、エーテル (例えば、テトラヒドロフラン、メチルターブチルエーテル、エチルエーテル)、アミン (例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン)、アルケン (例えば、エチレン、ブテン、シクロオクテン、スチレン、ノルボルネン) 又はアリル (例えば、メチルアリル) である) が含まれる。適切な予備形成された金属キラル配位子の例には、これらに限定されないが、(キラル配位子) RuX_2 、(キラル配位子) $RuX_2(Y)$ (式中、Yは、ジメチルホルムアミド、トリエチルアミン、ジメチルスルホキシド又はアセトンであり、及びXは上記定義された通りである) が含まれる。ルテニウム及びロジウム触媒前駆体は、当分野で周知であり、市販されているか又は公知の文献記載の手順に従って調製することができる。

10

【0020】

「軸性キラルホスフィン配位子」は、光学活性ジホスフィン (この光学活性は、分離できるエナンチオマーを生じさせる単結合の周りの制限された回転からもたらされる) を意味する。軸性キラルホスフィン配位子の例には、これらに限定されないが、表1に示されるものが含まれる。表1において、Arは、例えば、フェニル、m-又はp-トリル、キシリル及びメトキシフェニルであり、Zは、例えば、メチル、トリフルオロメチル又はメトキシであり、 R^a 及び R^b は、独立して、H、メチル、トリフルオロメチル又はメトキシであり、 R^c は、H又はフェニルである。幾つかの特別の例は、BINAP (式(a) Ar=フェニル)、tol-BINAP (式(a) Ar=p-トリル)、xy1-BINAP (式(a) Ar=3, 5-キシリル)、H8-BINAP (式(b) Ar=フェニル)、シンホス (商標) (式(c) Ar=フェニル)、セグホス (SEGPHOS) (式(d) Ar=フェニル)、ソルビアスBINAP (式(e) Ar=フェニル)、ソルビアスxy1-BINAP (式(e) Ar=3, 5-キシリル)、MeO-BIPHEP (式(f) Ar=フェニル、Z=メチル、 $R^a=R^b=R^c=H$)、ヘキサPHEMP (式(f) Ar=フェニル、Z= $R^a=R^b$ =メチル、 $R^c=H$)、ツナホス (式(g) Ar=フェニル及びnは1から6である)、TMBTP (式(h) Ar=フェニル)、P-Phos (式(i) Ar=フェニル)、tol-P-Phos (式(i) Ar=トリル)、xy1-P-Phos (式(i) Ar=3, 5-キシリル) である。

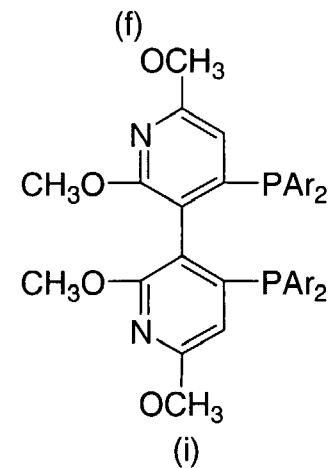
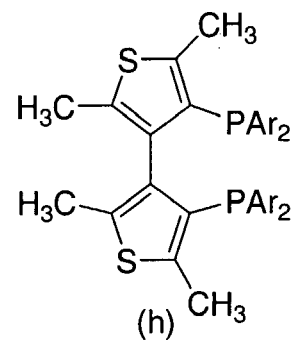
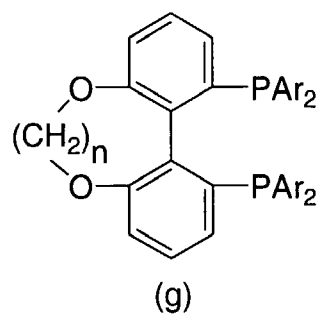
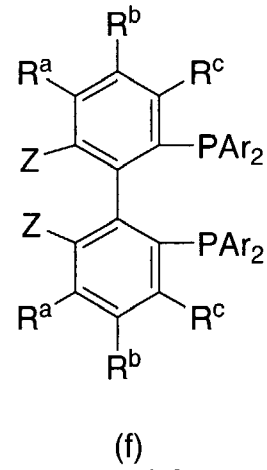
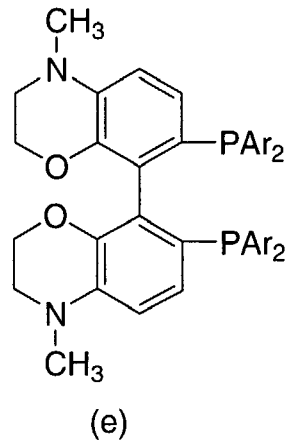
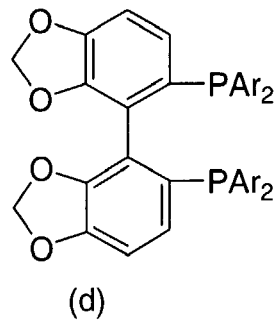
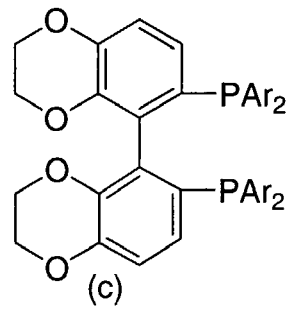
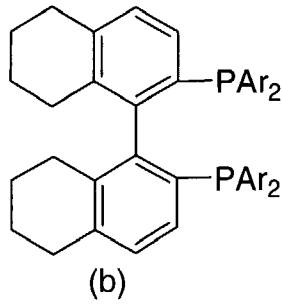
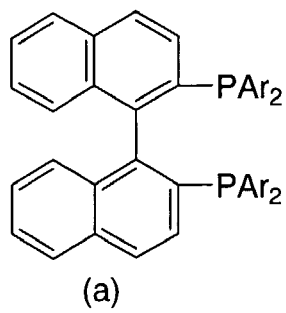
20

30

【0021】

【化 1 1】

表 1



【0022】

「フェロセニルホスフィン配位子」には、これらに限定されないが、表 2 に示されるもの、即ち、ワルホス（式（j）（式中、 R^d 及び R^e は、それぞれメチル又はトリフルオロメチルである））、式（k）のジョシホス、式（l）のタニアホス及び f-BINAP HANE（m）が含まれる。

【0023】

10

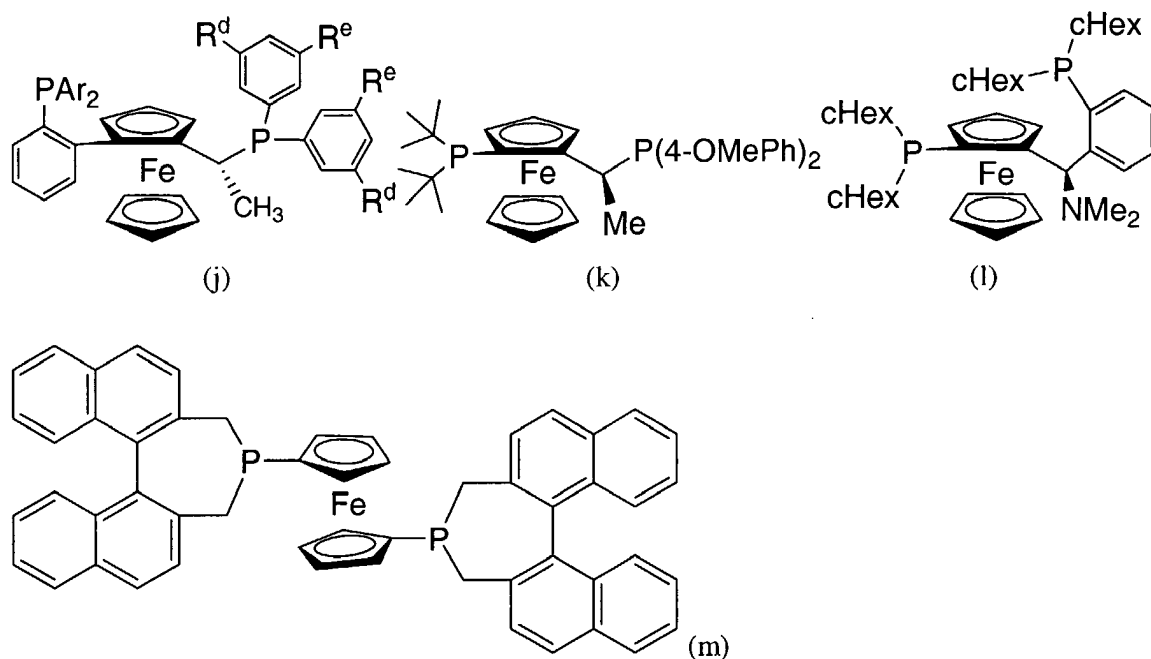
20

30

40

【化 1 2】

表 2



10

20

【0024】

本発明のために適している金属キラル配位子は、市販されているか又は当分野で周知である方法によって触媒前駆体とキラル配位子とから調製することができ、下記の参考例に記載されている。

【0025】

水素供与体は、水素ガス、ギ酸もしくはギ酸ナトリウムのようなこの塩又はシクロヘキサジエンであってよい。好ましくは水素ガスが使用される。式 I I の化合物は、参考例 1 に記載した手順に従って調製することができる。

【0026】

非対称水素化方法には、場合により、無機塩基又は有機塩基であってよい塩基が含まれてよい。式 I 及び I I の化合物の塩は、このような塩基で形成される。無機塩基は、例えば、第 I 族又は第 I I 族水酸化物、アルコキシド、アリアルオキシド、アルキルアニオン、アリアルアニオン、ホスホニウム、アンモニウム及びスルホニウム誘導イリドである。有機塩基には、例えば、1, 1, 3, 3-テトラメチルグアニジン (TMG)、2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロピリミドール [1, 2-a] アゼピン (DBU)、1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノン-5-エン (DBN)、アルギニン、ペタイン、カフェイン、コリン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、ジシクロヘキシルアミン、リジン、フェネチルアミン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミン、 α -メチルベンジルアミン、1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン、(DABCO)、ブチルアミン、ジブチルアミン、ジメチルフェニルアミン、ジイソプロピルアミン、ジイソプロピルメチルアミン、プロトンスポンジ、ジメチルアミノピリジン、tert-ブチルアミン、トリ-n-ブチルアミン、トリエタノールアミン、トリメチルピリジン、イミダゾール、N-メチルイミダゾール、テトラメチルピペリジンが含まれる。非対称水素化には、追加的に、第 I 族又は第 I I 族ハロゲン化物、トリフラート、スルホン酸塩、酢酸塩及びホウ酸塩から選択することができる塩が含まれていてよい。

30

40

50

【0027】

非対称水素化は、共溶媒と共に又は共溶媒無しに有機溶媒中で実施される。適切な有機溶媒には、アルコール、例えば、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*t*-ブタノール；エステル、例えば、酢酸エチル及び酢酸イソプロピル；アミド、例えば、ジメチルホルムアミド及びジメチルアセトアミド；ハロゲン化炭化水素、例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン及びジクロロベンゼン；エーテル、例えば、メチル*t*-ブチルエーテル及びテトラヒドロフラン；ケトン、例えば、アセトン及び2-ブタノン；アレーン、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン；脂肪族炭化水素、例えば、ヘキサン及びヘプタン；ニトリル、例えば、アセトニトリル並びにスルホキシド、例えば、ジメチルスルホキシドが含まれる。上記の溶媒は、単独で又は1種もしくは2種以上の溶媒の混合物中で又は水と組み合わせて使用することができる。一つの実施態様において、非対称水素化は、ヒドロキシル性溶媒、例えば、メタノール中で実施される。反応温度は、約-20から約120℃、好ましくはほぼ周囲温度から約70℃、更に好ましくは約40から約60℃であってよい。反応は、一般的に、約72時間以内に完結し、通常、反応時間は約3時間から約24時間である。

10

【0028】

非対称水素化は、水素で実施するとき、0から約500 psigの圧力で実施され、一つの実施態様において、圧力は約0から約250 psigであり、第二の実施態様において、圧力は約0から約150 psigであり、第三の実施態様において、圧力は約0から約50 psigであり、第四の実施態様において、圧力は約0から約20 psigであり、第五の実施態様において、圧力は約0から約10 psigである。エナンチオ選択率は、 H_2 圧力に対して反比例し、従って水素圧力が増加すると、一般的に、減少したエナンチオ選択率になり、約500 psigよりも高い H_2 圧力で、50% eeよりも低い所望のエナンチオマーを含有する生成物混合物になることが見出された。理論によって結びつけられること無しに、本発明者らは、式IIの化合物（環外二重結合においてE-異性体）が遷移金属触媒作用異性化を受けて、式IIIのシクロペンテン化合物を通過することによって、対応するエンド異性体になると仮定する。エンド異性体は、式Iのエナンチオ富化生成物を生じさせる水素気質である。低圧で、エンド異性体へのE-異性体の異性化は、環外二重結合の水素化よりも速い。従って、本発明の方法の他の実施態様において、水素化は、0から約20 psig、好ましくは0から約10 psigの圧力で実施される。

20

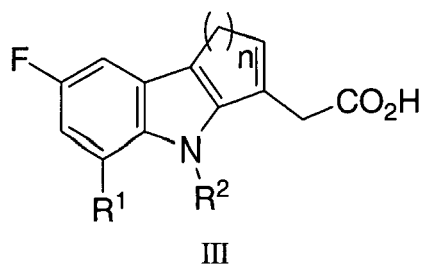
30

【0029】

本発明の他の側面は、少なくとも50% eeでの式Iの化合物又はこの塩の調製方法であって、式IIの化合物もしくはこの塩、式IIIの化合物もしくはこの塩又はこれらの混合物を、ロジウム-キラル配位子錯体又はルテニウム-キラル配位子錯体及び塩基の存在下で、約0から約20 psigの圧力で、水素で処理することを含む方法を提供する。

【0030】

【化13】



40

【0031】

低圧非対称水素化でのこの側面において、圧力は、好ましくは0から約10 psigであり、全ての他の反応条件は前記の通りである。

【0032】

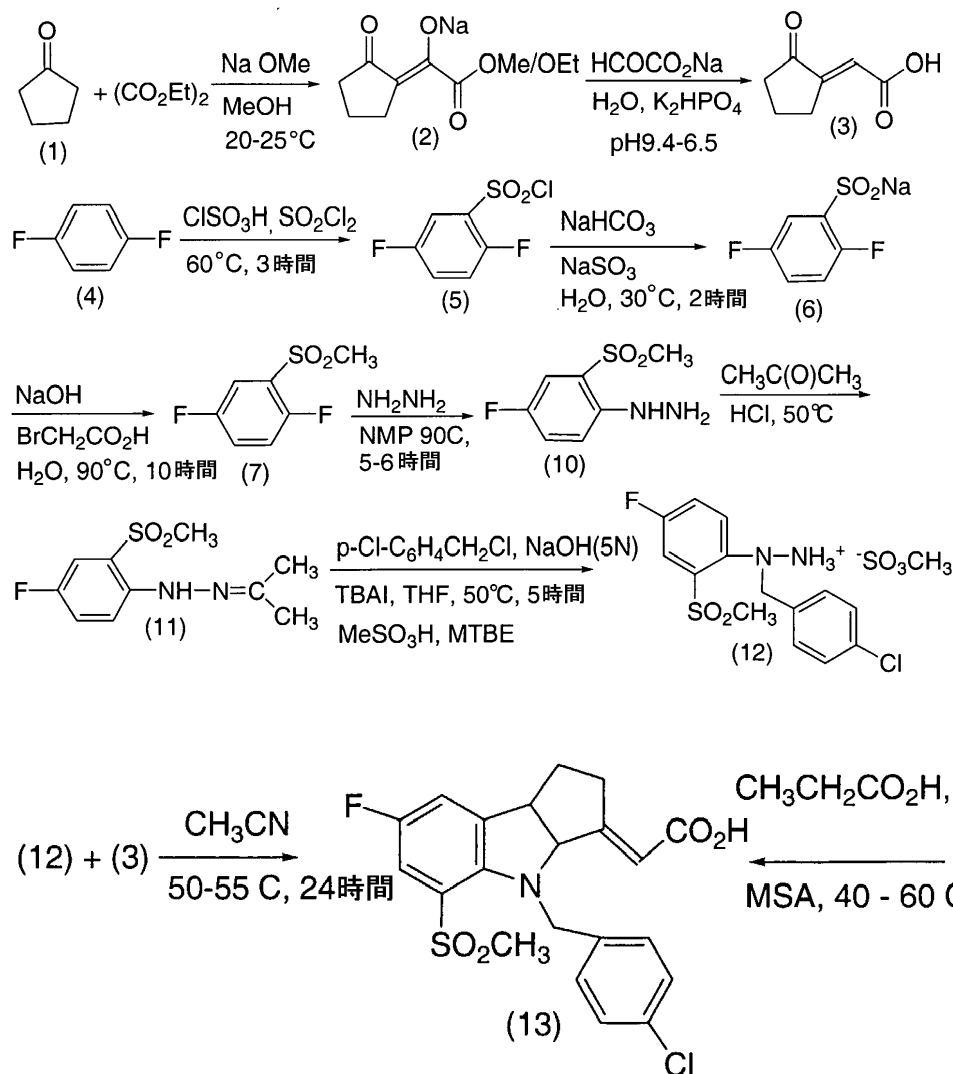
50

(参考例 1)

化合物 (13) の調製

【0033】

【化14】



10

20

30

【0034】

工程 1. (2E) - (2-オキソシクロペンチリデン) 酢酸 (化合物 3) の調製

丸底フラスコに、トルエン (12.5 mL/g シクロペンタノン)、シクロペンタノン (1 当量) 及びシュウ酸ジエチル (1 当量) を加えた。この無色の均一溶液を、20°C で窒素下で攪拌した。ナトリウムメトキシド (メタノール中 30 重量%、1 当量) を、添加漏斗から 1 時間かけて添加した。得られたスラリーを 45°C に加温し、及び 1 時間熟成させた。このスラリーを 15 から 20°C まで冷却し、及び 1 時間熟成させた。このスラリーを濾過し、ケーキをトルエン (7.5 mL/g シクロペンタノン) で洗浄した。ケーキをトルエン (7.5 mL/g シクロペンタノン) で洗浄し、及び窒素流中で 1 時間、及び真空中で 45°C で一晩乾燥して、化合物 (2) を、薄黄色結晶性固体として、及びメチルエステルのエチルエステルに対する約 2 : 1 混合物として得た。

40

【0035】

丸底フラスコに、グリオキシル酸 (50 重量%水溶液、1.28 当量) を加えた。水 (3.17 mL/mL グリオキシル酸水溶液) を添加し、この溶液を 0 から 5°C に冷却した。5N 水酸化ナトリウム (1.28 当量) を、反応温度を 10°C よりも低く維持しながら、1 時間かけてゆっくり添加した。添加の間に、pH をモニターした。最終 pH を、4.5 (+/- 0.1) に調節した。得られたグリオキシル酸ナトリウムの溶液を、-2°C に

50

冷却した。別の容器に、化合物（２）（１当量）及び脱イオン水（１Ｌ／モル 化合物（２））を室温に加えた。この溶液を１０℃に冷却した。リン酸カリウム二塩基性（１．７５当量）を、この溶液に１０℃で添加した。得られた濁った溶液を－３℃に冷却し、及び３℃のグリオキシル酸ナトリウムの溶液を、これに約３０分間かけて添加した。このバッチを－３から０℃で更に１時間熟成させた。このバッチを１０℃にまで加温し、及びメチルｔ-ブチルエーテル（ＭＴＢＥ、５２６ｍＬ／モル 化合物（２））を添加した。リン酸（８５％、２．６５当量）を添加して、ｐＨを３．０（＋／－０．１）に調節した。相を３０分間十分に混合し、分離させた。下の水性層を、ＭＴＢＥ（４０５ｍＬ／モル 化合物（２））で抽出し、ＭＴＢＥ層と一緒にした。ＭＴＢＥ層を５％食塩水で２回洗浄し、「このまま」使用した。

10

【００３６】

工程２．化合物（１２）の調製

窒素下の丸底フラスコに、クロロスルホン酸（３当量）を加え、続いて塩化チオニル（１．５当量）を加えた。この溶液を＋５５から＋６０℃に加熱し、及び１，４-ジフルオロベンゼン（１当量）を、２時間かけて滴下により添加した。添加が完結した後、反応混合物を＋４０℃で更に１時間熟成させ、室温に冷却させた。このバッチを、メチルｔ-ブチルエーテル（１Ｌ／モル ジフルオロベンゼン）及び水（１Ｌ／モル ジフルオロベンゼン）の冷却した（＋５℃）二相溶液の中に、１時間かけて添加した。層を分離し、有機層を水（２×１Ｌ／モル ジフルオロベンゼン）で洗浄した。

20

【００３７】

別の容器内で、水（１Ｌ／モル ジフルオロベンゼン）中の亜硫酸ナトリウム（１当量）及び重炭酸ナトリウム（２当量）の溶液を調製した。この溶液に、化合物（５）を含有するＭＴＢＥ層を、攪拌下に約＋２５℃で１時間かけて添加した。この二相溶液を、室温で更に１時間攪拌し、層を分離した。化合物（６）を含有する水溶液を、このまま次の工程で使用した。

【００３８】

化合物（６）の水溶液に、水酸化ナトリウム（５０％、１．２当量）及びブromo酢酸（１．２当量）を添加した。この反応混合物（ｐＨ～８．２０）を＋９０℃まで加熱し、１０時間熟成させ、室温に冷却して、生成物を結晶化させ、この結晶を濾過し、水（０．５Ｌ／モル ジフルオロベンゼン）で洗浄し、＋３０から４０℃（ｍ．ｐ．～６０℃）で真

30

【００３９】

丸底テフロンフラスコに、Ｎ-メチルピロリジノン（ＮＭＰ、８００ｍＬ／モル 化合物（７））、化合物（７）（１当量）及びヒドラジン（３５％水溶液、２．５当量）を加えた。この溶液を９０℃に加熱し、窒素下で６時間熟成させた。次いで、この反応混合物を室温に冷却し、アセトン（２当量）をゆっくり（～１時間）添加した。アセトンを添加した後、ヒドラジンが結晶化を開始した。室温で１時間熟成させた後、水（１．５Ｌ／モル 化合物（７））を添加した（～１時間）。この混合物を１時間熟成させ、濾過し、水で２回洗浄し、及び＋４０℃で真空下で乾燥して、化合物（１１）を得た。

【００４０】

40

反応容器に、ＴＨＦ（１．２５Ｌ／モル 化合物（１１））、化合物（１１）（１当量）、テトラブチルアンモニウムヨード（０．０３当量）、４-クロロベンジルクロリド（１．０５当量）及び５Ｎ ＮaOH（５当量）を、窒素下に加えた。得られた二相混合物を５０℃に加熱し、５時間攪拌した。次いで、この混合物を室温に冷却し、水性層をカットした。有機層を１５％ＮaCl水溶液（１Ｌ／モル 化合物（１１））で洗浄した。有機混合物を５０℃に加熱し、メタンスルホン酸（ＭＳＡ、１．１当量）を０．５時間かけて添加した。この添加が完結した後、０．１重量％のＭＳＡ塩種を添加して、結晶化を開始させた。このバッチを５０℃で２時間熟成させ、次いでＭＴＢＥ（４Ｌ／モル 化合物（１１））を１時間かけて添加した。５０℃で更に２時間後に、このバッチを室温に冷却し、２時間熟成させた。この混合物を濾過し、ケーキをＭＴＢＥで２回洗浄し、＋４０

50

℃で真空下で乾燥して、ヒドラジン／M S A 塩、化合物（１２）を得た。

【００４１】

工程３．化合物（１３）の調製

方法Ａ

室温のアセトニトリル（３．４Ｌ／モル 化合物（１２））中の化合物（１２）のスラリーに、化合物（３）のMTBE溶液（MTBE中０．８１３M、１．１当量）を一部添加した。得られたスラリーを脱気し、＋５０から５５℃に２４時間加熱した。水（３４０mL／モル 化合物（１２））を＋５０℃で添加し、この反応混合物を室温に冷却した。このバッチを濾過し、９０／１０アセトニトリル／水（８５０mL／モル 化合物（１２））で及びメタノール（１．７Ｌ／モル 化合物（１２））で洗浄した。ケーキを、オーブン内で＋４０から５０℃で２４時間乾燥して、生成物を得た。

10

【００４２】

方法Ｂ

丸底フラスコに、化合物（１２）（１当量）及び化合物（３）ジイソプロピルアミン（DIPA）塩（当量）及びプロピオン酸（３．３３Ｌ／モル 化合物（１２））をこの順序で、２０から２５℃で加えた。このスラリーを４０℃に加温し、３時間熟成させた。メタンスルホン酸（１．２当量）を３から５分間かけて添加した。このスラリーを５０から６０℃で１時間熟成させ、３０℃に冷却し、水（０．３３Ｌ／モル 化合物（１２））を約５分間かけて添加した。このスラリーを３０分間熟成させ、濾過した。薄黄色ケーキを、１０％水性メタノール（水１０％、メタノール９０％、２Ｌ／モル 化合物（１２））で、濾液が無色になるまで洗浄した。このケーキをエタノール（１Ｌ／モル 化合物（１２））で洗浄した。このケーキをN₂流中で、次いで真空オーブン内で４０℃で乾燥して、生成物を得た。

20

【００４３】

化合物（１３）TMG塩の調製

１，１，３，３－テトラメチルグアニジン（TMG、９９％、２４．５mL、１９３ミリモル）を、２３℃のイソプロピルアセトアミド（IPAc、２８０mL）及びMeOH（１４０mL）中の化合物（１３）（７０g、１６１ミリモル）のスラリーに加え、この際、固体が溶解した。追加のIPAc（１２５mL）をシーディングと共に添加し、スラリーを形成した。追加のIPAc（１２５mL）を添加し、混合物を一晩熟成させた。このスラリーを、IPAcを同時に添加することによって一定体積で蒸留した。上澄みが５mg／mLに達したとき、蒸留を止め、スラリーを氷浴中で冷却した。結晶を濾過し、氷冷したIPAcで洗浄した。乾燥によって、９６．８重量％純度であった結晶性固体８５．６gを得た。

30

【００４４】

化合物（１３）DBU塩の調製

DBU（９９％、０．２１mL、１．３６ミリモル）を、６０℃のMeOH（３mL）中の化合物（１３）（０．５０g、１．２ミリモル）のスラリーに加えた。今は均一である溶液を、２３℃に冷却し、及びシーディングし、スラリーを形成した。MTBE（６mL）を添加し、スラリーを一晩熟成させた。固体を濾過し、４：１MTBE／MeOHで洗浄した。固体を乾燥して、０．５７gの化合物（１３）DBU塩を得た。

40

【００４５】

化合物（１３）DBN塩の調製

DBN（９８％、０．３３mL、２．６５ミリモル）を、６０℃のMeOH（５mL）中の化合物（１３）（１．００g、２．３０ミリモル）のスラリーに加えた。今は均一である溶液を、２３℃に冷却し、この際、MTBE（４mL）を、周期的にシーディングしながら、ゆっくり添加した。得られたスラリーを６０分間熟成させた。追加のMTBE（１１mL）をスラリーに添加し、更に熟成させた。固体を濾過し、５：１MTBE／MeOHで洗浄した。固体を乾燥して、０．９８gの化合物（１３）DBN塩を得た。

【００４６】

50

化合物(13) カリウム塩の調製

KOtBu(95%、285mg、2.41ミリモル)を、23℃のMeOH(5mL)中の化合物(13)(1.00g、2.30ミリモル)のスラリーに加えた。この溶液に、MTBE(5mL)をゆっくり添加し、得られた濁った溶液を、0.45μmシリンジフィルター(syringe filter)に通して濾過した。この濾液に、追加のMTBEを添加し、スラリーを形成した。このスラリーを60分間熟成させた。固体を濾過し、5:1MTBE/MeOH、次いで100%MTBEで洗浄した。固体を乾燥して、0.58gの化合物(13)カリウム塩を得た。

【0047】

(参考例2)

インシトゥ触媒形成

ルテニウム 不活性雰囲気グローブボックス内で、脱気したメタノール(75mL)を、[(p-シメン)RuCl₂]₂(0.369g、0.60ミリモル)及び(S)-BINAP(0.770g、1.24ミリモル)を含有する丸底フラスコに加える。脱気したトルエン(25mL)を添加し、及びこの橙色不均一溶液を、再密封可能なコンテス(Kontes)アダプターを有するアンプルに移す。このアンプルを密封し、グローブボックスから取り出し、50から60℃で攪拌しながら1から2時間加熱する。透明な橙色溶液をグローブボックス内に入れ、室温で貯蔵溶液として貯蔵する(ほぼ、[(p-シメン)(S-BINAP)RuCl₂]のモル濃度=0.012)。

【0048】

ロジウム 不活性雰囲気グローブボックス内で、前記の脱気したメタノールを、Rh(COD)₂BF₄及び所望のキラル配位子(1.1モル当量L/Rh)を含有する丸底フラスコに加える。この溶液を、室温で1時間攪拌する。[触媒]=0.016M。

【0049】

本発明を更に例示するために、下記の限定されない実施例を示す。

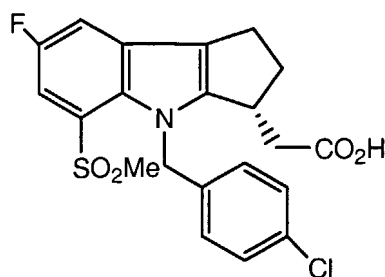
【実施例1】

【0050】

[(3R)-4-(4-クロロフェニル)メチルー7-フルオロ-5-(メチルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロシクロペンタ[b]インドール-3-イル]酢酸, TMG及びDIPA塩

【0051】

【化15】



【0052】

TMG塩

方法A. 反応圧力容器に、化合物(13)(3.0g、6.9ミリモル)、MeOH(23mL)及び攪拌棒を加える。この黄褐色スラリーを攪拌状態にし、TMG(0.8mL、6.9ミリモル)を、注射器を通して添加する。得られる紫/褐色スラリーを脱気し(真空/窒素×5)、容器をグローブボックスの中に入れる。ルテニウム触媒、[(p-シメン)(S-BINAP)RuCl₂]₂(8.1mL、メタノール/トルエン(3:1)中0.012M、1.4モル%)を注射器から加える。容器を密封し、グローブボックスから取り出し、水素/窒素/真空マニホールドに取り付ける。圧力容器に至るラインを脱気した(真空/窒素×5)後、圧力容器内の攪拌した溶液を脱気し(窒素/真空×3

10

20

30

40

50

）、及び攪拌することなく水素ガスで圧力パージする（水素40psig／真空×3）。次いで、反応溶液を水素ガス（10psig）下に置き、攪拌状態にし、45から50℃に加温する。一晚（～15時間）熟成させた後、得られる均一溶液を室温に冷却し、圧力容器を大気圧に排気する。ee=91%。

【0053】

方法B. グローブボックス内で、反応圧力容器に、化合物（13）TMG塩（2.5g、4.6ミリモル）、脱気したMeOH（25mL）、[(p-シメン)（S-BINAP）RuCl₂]₂（1.9mL、0.023ミリモル、0.5モル%）及び攪拌棒を加える。この容器を密封し、グローブボックスから取り出し、水素／窒素／真空マニホールドに取り付ける。圧力容器に至るラインを脱気した（真空／窒素×5）後、圧力容器内を脱気する（窒素／真空×5）。反応容器を53℃に加熱し、水素ガスで圧力パージし（水素／真空×3）、水素ガス（10psig）下に置く。攪拌したスラリーを一晚（～15時間）熟成させ、次いで室温に冷却し、圧力容器を大気圧に排気する。ee=91%。

【0054】

DIPA塩

化合物（13）（1.0当量）及びEtOH（1L／モル 化合物（13））を含有するスラリーを、窒素スパージにより脱気した。このスラリーを、脱気したEt₃N（1.0当量）、脱気したEtOH（0.5L／モル 化合物（13））洗浄液と共に、真空によりオートクレーブに加える。二重ボンベセットアップ（double bomb set-up）（500mL及び150mL）により、予備脱気した45%KOH（1.0当量）を、オートクレーブに加え、続いて洗浄液として脱気したEtOH（100mL）を加える。次いで、別のシュレンク（Schlenk）フラスコからの予備脱気したEtOH（100mL）を、触媒を加えるために使用される同じラインを通して加える。このEtOHを加えることは、全てのKOH（これは触媒を害する）の装入ラインを完全に清浄にするために必要である。混合物を、窒素－真空パージ及び二重ボンベセットアップ（2L及び150mL）により脱気し、3：1EtOH－トルエン中の0.012M S-BINAPRuCl₂－p-シメン錯体（0.5モル%）を、オートクレーブに加え、続いてEtOH（100mL）洗浄液を加える。この混合物を、3回の窒素圧力パージ及び次いで3回の水素圧力パージにより、28から27℃で脱気する。次いで、この混合物を、20psigで50℃で、反応が完結したと判定される（HPLC：<0.1A%化合物（13）残留）まで、水素化する。

【0055】

丸底フラスコに、粗製水素化流（164mg／mL、キラル遊離酸1当量）を加えた。この溶液をエタノール（2.9L／モル 遊離酸）で希釈し、DIPA（2当量）を添加した。この溶液を55℃に加温した。プロピオン酸（2当量）を、55℃で約1時間かけて添加した。このスラリーを55℃で1時間熟成させ、1時間かけて20℃に冷却し、1時間熟成させた。このスラリーを濾過し、ケーキを冷（5℃）エタノール（1.74L／モル 遊離酸）及び酢酸エチル（1.45L／モル 遊離酸）で洗浄した。このケーキをN₂流中で1時間及び真空中で35から45℃で乾燥した。

【実施例2】

【0056】

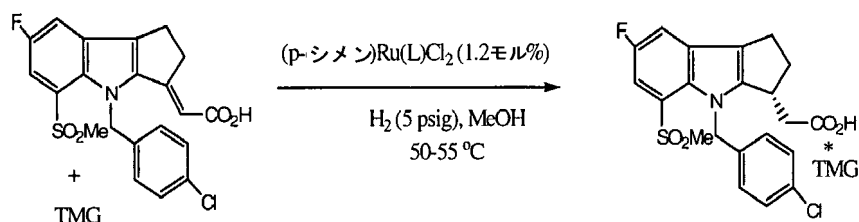
ロジウム触媒を使用する水素化手順

不活性雰囲気グローブボックス内で、ロジウム触媒溶液（メタノール中0.016M）を、メタノール中の化合物（13）及び塩基（例えば、TMG）を含有する圧力容器に移す。この容器を密封し、グローブボックスから取り出し、水素／窒素／真空マニホールドに取り付ける。圧力容器に至るラインを脱気した（真空／窒素×5）後、圧力容器を脱気する（窒素／真空×5）。反応容器を水素ガスで圧力パージし（水素／真空×3）、水素ガス（90psig）下に置く。攪拌したスラリーを一晚（～15時間）熟成させ、圧力容器を大気圧に排気し、分析する。

【実施例3】

【0057】

【化16】



【0058】

触媒は、参考例2に於ける手順を使用して調製した。水素化は、実施例1、方法Aに於ける手順を使用して実施した。

【0059】

【表1】

<u>L(シメン)RuCl₂</u>	<u>A%転化率</u>	<u>%ee</u>
BINAP	100	90
ソルビトール BINAP	92	-88
xyl-ソルビトール BINAP	100	-89
シンホス	96	89
TMBTP	100	-70
(R)-ヘキサ PHEMP	100	-88
(S)-C6-ツナホス	100	85

【0060】

反応条件：1. 2モル%触媒、50℃、15時間、5 psig、100mg化合物(13) / 1mL MeOH。%eeが負であるとき、使用した触媒の反対のエナンチオマーが、所望の生成物を与えたであろうことが理解される。

【実施例4】

【0061】

実施例1の化合物TMG塩の遊離酸への転化

実施例1の生成物の10g分析物（エナンチオマーの比95.3/4.7、従って、9.53gの光学的に純粋な生成物の分析物）を含有する粗製水素化溶液（105.5g）を濃縮し、酢酸エチル（AcOEt）に数回切り替えて、もはや残留MeOH/トルエン/水が残留しないことを確実にした。体積を、12mLのAcOEt/gのTMG塩（120mL）に調節した。水（AcOEtに対して1.25V%：1.5mL）を添加した。このスラリーを+55℃に約10時間加熱した。このスラリーを室温に冷却し、10時間熟成させ、濾過した。ケーキをリサイクルした母液で洗浄し、AcOEt（35mL）で完全に洗浄した。これを、オープン内で+40℃で乾燥して、ee~98.5%を有するTMG塩約9.0g（8.9gの光学的に純粋なTMG塩の分析物；約93%収率）を得た。この乾燥ケーキ（9g；遊離酸として7.1g）を、AcOEt（90mL）中にスラリー化し、0.5N HCl水溶液（90mL）で洗浄すると、2個の均一層になった。層を分離し、有機層を水（2×75mL）で洗浄した。得られたAcOEt溶液を、エコソルブ（Ecosorb）C-941（遊離酸710mgに対して10重量%含有）で処理した。このスラリーを室温で1時間熟成させ、ソルカフロク（solka flocc）（AcOEtで洗浄）に通して濾過した。得られた無色溶液を濃縮し、AcOEtの体積を28.4mLに調節し、水（KF~5000を作るために142μL）を添加した。このバッチを+55から60℃に加熱して、溶解させた。n-ヘプタン（約8mL）をゆっくり添加して結晶化させた。このバッチを+55℃で約1時間熟成させ、残りのn

10

20

30

40

50

ーヘプタン（105.6 mL）を+55℃で1から2時間かけて添加し、数時間熟成させ、室温に冷却した。濾過し、80/20 n-ヘプタン/AcOEt（～50 mL）で洗浄し、オープン内で+40℃で24時間乾燥して、約6.6 gの生成物を、ee～99.7%を有する遊離酸として得た。

【0062】

実施例1の化合物DIPA塩の遊離酸への転化

AcOEt（90 mL）中の実施例1の化合物DPA塩乾燥ケーキ（9 g）のスラリーを、0.5 N HCl水溶液（90 mL）で洗浄して、2個の均一層を得た。層を分離し、有機層を水（2×75 mL）で洗浄した。得られたAcOEt溶液を、エコソルブC-941（遊離酸710 mgに対して10重量%含有）で処理した。このスラリーを室温で1時間熟成させ、ソルカフロック（+AcOEt洗浄）に通して濾過した。得られた無色溶液を濃縮し、AcOEtの体積を28.4 mLに調節し、水（KF-5000を作るために142 μL）を添加した。このバッチを+55から60℃に加熱して、溶解させた。n-ヘプタン（約8 mL）をゆっくり添加して結晶化させた。このバッチを+55℃で約1時間熟成させ、残りのn-ヘプタン（105.6 mL）を+55℃で1から2時間かけて添加し、数時間熟成させ、室温に冷却した。スラリーを濾過し、80/20 n-ヘプタン/AcOEt（約50 mL）で洗浄した。固体をオープン内で+40℃で24時間乾燥して、約6.9 gの生成物を得た。

フロントページの続き

(74)代理人 100114188

弁理士 小野 誠

(74)代理人 100140523

弁理士 渡邊 千尋

(74)代理人 100119253

弁理士 金山 賢教

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(74)代理人 100062007

弁理士 川口 義雄

(72)発明者 テラーズ, デイビッド・エム

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 ハンフリー, ガイ・アール

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

審査官 富永 保

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

CA/REGISTRY (STN)