

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2017-8075

(P2017-8075A)

(43) 公開日 平成29年1月12日 (2017.1.12)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 C 323/43 (2006.01)	C O 7 C 323/43 C S P	4 H O O 6
C O 7 C 327/16 (2006.01)	C O 7 C 327/16	
C O 7 C 319/14 (2006.01)	C O 7 C 319/14	
C O 7 B 53/00 (2006.01)	C O 7 B 53/00 C	

審査請求 有 請求項の数 18 O L (全 41 頁)

(21) 出願番号	特願2016-154875 (P2016-154875)	(71) 出願人	507421957 ナブリヴァ セラピューティクス アクチエ ンゲゼルシャフト オーストリア共和国, アー-1112 ヴ ィエナ, レーバーシュトラッセ 20
(22) 出願日	平成28年8月5日 (2016.8.5)		
(62) 分割の表示	特願2013-511475 (P2013-511475) の分割	(74) 代理人	110000338 特許業務法人HARAKENZO WOR LD PATENT & TRADEMA RK
原出願日	平成23年5月23日 (2011.5.23)	(72) 発明者	ローゼマリー, リーデル オーストリア共和国, アー-1220 ウ ィーン, レグラーガッセ 3/204
(31) 優先権主張番号	10450093.9		
(32) 優先日	平成22年5月26日 (2010.5.26)		
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		

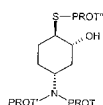
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 鏡像異性的に純粋なアミン

(57) 【要約】 (修正有)

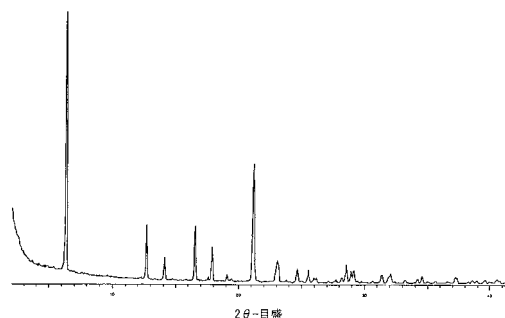
【課題】薬学的特性への関心が持たれている、鏡像異性的に純粋なヒドロキシ-メルカプト-シクロヘキシルアミンの製造において、重要な中間体である、鏡像異性的に純粋なアミノおよびチオ保護ヒドロキシ-メルカプト-シクロヘキシルアミン、及び該化合物の製造方法を提供。

【解決手段】下式 (I) で表される化合物、その製造方法、その製造における中間体、立体異性的に純粋な形態での中間体の製造、及び医薬的に活性な化合物の製造のためのそれらの使用方法。



[PROT がアミン保護基であり、PROT' が水素であるか又は、PROT 及び PROT' が、それらが結合する窒素原子とともに、アミン保護基として複素環式の環を形成 ; PROT'' がチオール保護基]

【選択図】 図 1

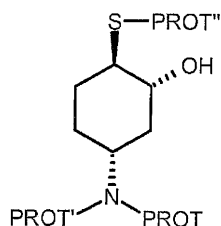


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

化学式

【化 1】



10

の化合物であり、上記式中、PROTがエトキシカルボニルおよび2,2,2-トリフルオロアセチルから選ばれ、PROT'が水素であるか；または、PROTおよびPROT'が、それらが結合する窒素原子とともに、アミン保護基として複素環式の環を形成し、PROT''がチオール保護基である化合物。

【請求項 2】

化学式 I 中、

PROTが

- エトキシカルボニル、または、
 - 2,2,2-トリフルオロアセチルから選ばれるとともに、
- PROT'が水素である請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 3】

PROTおよびPROT'が、それらが結合している窒素原子とともに、フタルイミド-N-イルを形成する請求項 1 に記載の化合物。

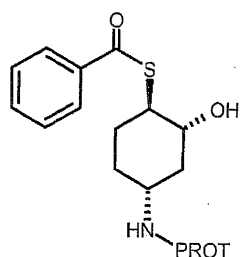
【請求項 4】

PROT''がベンゾイルまたはトリチルである請求項 1 ~ 3 の何れか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

上記化合物が化学式

【化 2】



30

の化合物であり、上記式中、PROTがエトキシカルボニルおよび2,2,2-トリフルオロアセチルから選ばれる、請求項 1、2、または 4 の何れか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

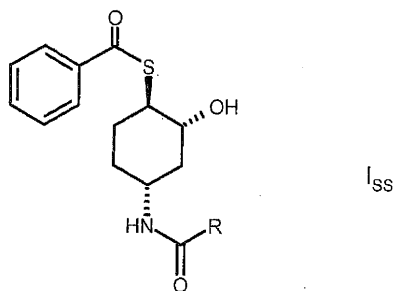
PROTが2,2,2-トリフルオロアセチルである、請求項 1、2、4、または 5 の何れか 1 項に記載の化合物。

40

【請求項 7】

化学式

【化 3】



の化合物であり、上記式中、Rは、Rが結合されるC=Oと合わせて、エトキシカルボニル、または2, 2, 2 - トリフルオロアセチルである請求項5または6に記載の化合物。 10

【請求項 8】

RがCF₃である、請求項7に記載の化合物。

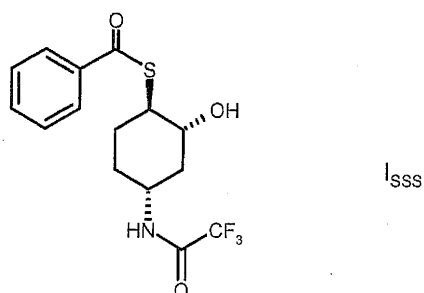
【請求項 9】

{ (1R, 2R, 4R) - 4 - [(2, 2, 2 - トリフルオロ - アセチル) - アミノ] - 2 - ヒドロキシ - シクロヘキシル } - ベンゼン - カルボチオエート、
tert - ブチル [(1R, 3R, 4R) - 3 - ヒドロキシ - 4 - トリチルスルファニル - シクロヘキシル] - カルバメート、および
2, 2, 2 - トリフルオロ - N - ((1R, 3R, 4R) - 3 - ヒドロキシ - 4 - トリチルスルファニル - シクロヘキシル) - アセトアミドからなる群より選ばれた請求項1、2 20
、または4の何れか1項に記載の化合物。

【請求項 10】

化学式

【化 4】

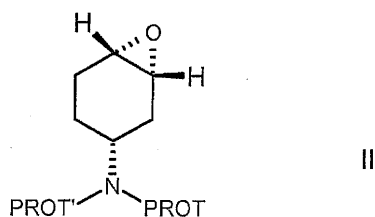


の化合物である請求項1、2、または4～9の何れか1項に記載の化合物。

【請求項 11】

請求項1、5、7、または10の何れか1項に記載の化学式I_s、I_{s s}またはI_{s s s}の化合物であって、式中、PROT、PROT'、PROT''およびRが、請求項1～10の何れか1項で定義される化合物の調製方法であり、化学式

【化 5】



の化合物、または、化学式

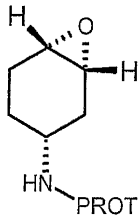
10

20

30

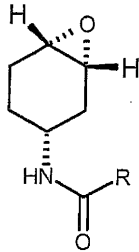
40

【化 6】

II_s

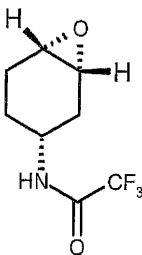
の化合物、または、化学式

【化 7】

II_{ss}

の化合物、または、化学式

【化 8】

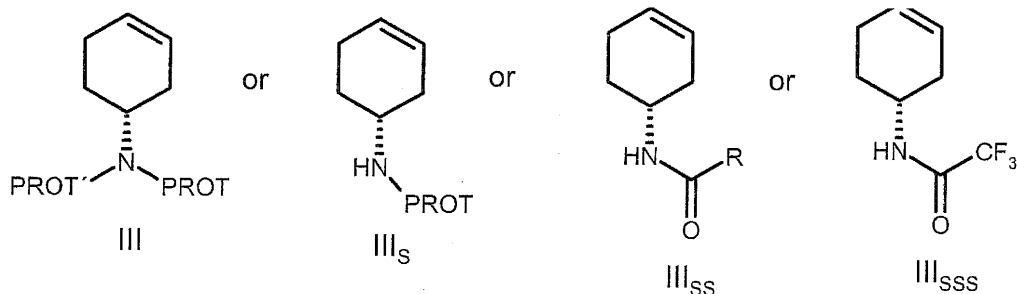
II_{sss}

の化合物であって、それぞれ、式中、PROT、PROT' および R が、請求項 1 ~ 10 の何れか 1 項で定義される化合物のオキシラン環を開環する工程と、

化学式 I、I_s、I_{ss}、または I_{sss} の化合物であって、式中、PROT、PROT'、PROT'' および R が請求項 1 ~ 10 の何れか 1 項で定義された化合物を、単一の位置異性体および単一のジアステレオマーの形で、反応混合物から分離する工程と、を含み、

化学式 II、II_s、II_{ss}、または II_{sss} の化合物が、化学式

【化 9】



III

III_sIII_{ss}III_{sss}

の化合物であって、該式中、PROT、PROT'、および R が、請求項 1 ~ 10 の何れか 1 項で定義される化合物中の二重結合をエポキシ化し、化学式 I、I_s、I_{ss}、または I_{sss} の化合物であって、該式中、PROT、PROT'、および R が、請求項 1 ~ 10 の何れか 1 項で定義される化合物を、反応混合物から分離することで得られる、調製方法。

【請求項 12】

オキシラン環の開環を、チオールとの反応、保護されたチオールとの反応、または、活性化されたチオールとの反応によって行う、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

請求項 11 に記載の化学式 II 、 II_s 、 II_{ss} または II_{sss} の化合物であって、2, 2, 2 - トリフルオロ - N - (1R, 3R, 6S) - (7 - オキサ - ビシクロ[4.1.0] - 3 - ヘプチル) - アセトアミドである化合物。

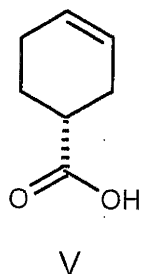
【請求項 14】

請求項 1、5、7、または 10 の何れか 1 項に記載の化学式 I 、 I_s 、 I_{ss} 、または I_{sss} の化合物の製造方法であって、PROT、PROT' および R が、請求項 1 ~ 11 の何れか 1 項で定義され、PROT' が水素であり、

a) 化学式

【化 10】

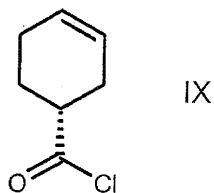
10



の化合物を、必要に応じて塩基の存在下で、アジ化形成剤と反応させるか、または、化学式 IX

20

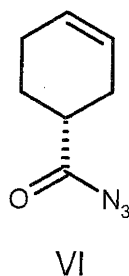
【化 11】



の化合物を得るために、化学式 V の化合物を、酸塩化物形成剤と反応させ、さらに、化学式

【化 12】

30

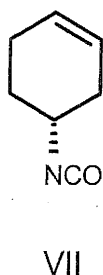


のアジ化アシルを得るために、化学式 IX の化合物と、アジ化ナトリウムとを反応させる工程と、

40

b) 化学式

【化 13】



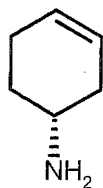
50

のイソシアネートを得るために、化学式 V I のアジ化アシルをクルチウス転位させる工程と、

c) 工程 b) のイソシアネートを、アルコールの付加または反応を介して、必要に応じて C u C l の存在下で、強有機酸と反応させるか、

または、化学式

【化 1 4】



IV

10

の化合物を得るために、二酸化炭素の消費とともに、化学式 V I I の化合物を加水分解し、さらに必要に応じて塩基の存在下で、アミノ保護基を有する、化学式 I V の化合物と反応させ、

P R O T および R が、請求項 1 ~ 1 1 の何れか 1 項で定義され、P R O T ' が水素である、化学式 I I I 、I I I _s、I I I _{s s}、または I I I _{s s s} のそれぞれの化合物を、請求項 1 1 に基づいて得る工程と、

d) 請求項 1 1 で定義される I I I 、I I I _s、I I I _{s s}、または I I I _{s s s} のそれぞれの化合物を、酸化剤を用いてエポキシ化し、請求項 1 1 に基づいて、溶液中で、化学式 I I 、化学式 I I _s、化学式 I I _{s s}、または化学式 I I _{s s s} のそれぞれの対応するオキシランを得る工程であって、P R O T 、P R O T ' および R が、請求項 1 ~ 1 1 の何れか 1 項で定義され、P R O T ' が水素である工程と、

20

e) 工程 d) で得られた化合物を、硫黄付与剤を介して、シクロヘキシル環の側鎖への硫黄基の導入下、オキシラン環を開環させる工程と、

f) 必要に応じて、貧溶媒を添加することで、

請求項 1 、5、7、または 1 0 の何れか 1 項に基づいて、化学式 I 、化学式 I _s、化学式 I _{s s}、または化学式 I _{s s s} の化合物を、直接分離する工程であって、P R O T 、P R O T ' および R が、請求項 1 ~ 1 1 の何れか 1 項で定義され、P R O T ' が水素であり、必要に応じて、a) ~ e) の反応が単一の溶媒 (系) で行われ、および / または、a) ~ d) で得られた中間体が何れも分離されず、反応混合物から、結晶性固体状の化学式 I 、化学式 I _s、化学式 I _{s s}、または化学式 I _{s s s} の化合物を分離する工程、を含む方法。

30

【請求項 1 5】

上記アジ化形成剤は、ジフェニルリン酸アジドである、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 6】

上記酸塩化物形成剤は、塩化オキサリルまたは塩化チオニルである、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 7】

40

a) ~ d) で得られた中間体が何れも分離されない請求項 1 4 ~ 1 6 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 8】

a) ~ e) の反応が単一の溶媒 (系) 中で行われる請求項 1 4 ~ 1 7 の何れか 1 項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、アミノおよびチオ保護されたヒドロキシ - メルカプト - シクロヘキシルアミンなどの鏡像異性的に純粋なアミン、およびその製造工程に関する。

50

【背景技術】

【0002】

不斉炭素原子を含むシクロヘキシルアミンなどの有機化合物は、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、およびこれらの混合物（例えばラセミ化合物）として存在する。このような化合物は（R）-、（S）-、または（R，S）-の配置で存在する。例えばある異性体は他の異性体よりも活性的であるなど、ある異性体は幾つかの性状において他の異性体とは異なるから、薬剤としての使用において、鏡像異性的に純粋な形態の中の一つに不斉炭素原子を含む活性的な化合物を有することは、しばしば不可欠である。異性体の分離は、しばしば厄介である。例えば、異性体の分離に便利なクロマトグラフィーは、実行するのは技術的に容易ではなく、高度かつ高価な手段を必要とする。

10

【0003】

意外にも、薬学的特性への関心から、鏡像異性的に純粋なアミノおよびチオ保護ヒドロキシ-メルカプト-シクロアルキルアミンは、技術開発規模で製造されている。本発明による製造工程の過程では、鏡像異性的および位置異性的に純粋な化合物は、反応混合物から、結晶性形状などの固体中において分離される。

【発明の概要】

【0004】

本発明の、鏡像異性的に純粋なアミノおよびチオ保護ヒドロキシ-メルカプト-シクロヘキシルアミンは、鏡像異性的に純粋なヒドロキシ-メルカプト-シクロヘキシルアミンの製造生成において、重要な中間体である。鏡像異性的に純粋なヒドロキシ-メルカプト-シクロヘキシルアミンは、例えば、チオメチルカルボニル基を介してムチリンに結合し、例えば、チオメチルカルボニル基を介してムチリン環の14位の酸素に結合するように、プロイロムチリンに結合する。細菌による病気を治療するのに有用であることが国際公開公報W O 2 0 0 8 / 1 1 3 0 8 9に記載されているように、14-O-〔4-アミノ-2-ヒドロキシ-シクロヘキシル〕スルファニル〕-アセチル〕-ムチリンなど、このような鏡像異性的に純粋なヒドロキシ-メルカプト-シクロヘキシルアミンを含むブレウロムチリンは、薬学的に興味深い。

20

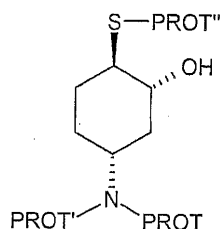
【0005】

本発明の一形態は、化学式 I

【0006】

30

【化1】



【0007】

の化合物を提供する。ここで、PROTはアミン保護基であり、PROT'は水素である。

40

または、PROTおよびPROT'は、これらが結合する窒素原子とともに、アミン保護基として複素環式の環を形成する。

そして、PROT''は、チオール保護基である。

【0008】

アミン保護基PROTおよびPROT'は公知であり、例えば従来の方法により、適切に得ることができる。よく知られたPROT基は、オキソ-またはカルボニルオキソ-、カルボニル-またはオキソカルボニル-、SO₂-、例えばトリフェニルメチルを含むアリールアルキル、またはC=N二重結合を介して、アミンに接続された基を含む。

【0009】

50

あるいは、PROTおよびPROT'は、これらが結合する窒素原子とともに複素環式の環を形成する。例えば、窒素原子は、これらが結合するPROTおよびPROT'とともに、フタルイミド環の一部となり、例えばヒドラジン処理により脱離可能である。

【0010】

PROTまたはPROT'基は、それぞれ、例えば、水素化分解、酸、塩基、水素化物、または硫化物を用いた処理により、酸性、塩基性、水素化、酸化、または還元環境下において脱離可能である。

【0011】

例えば、PROT'は水素であり、PROTは、例えば、以下から選ばれる。

- 例えば水素化分解により脱離可能な、ベンジルオキシカルボニル (Cbz)、
- 例えば水素化分解により脱離可能な、p-メトキシベンジルカルボニル (MozまたはMeOZ)、
- 例えばHCl、H₃PO₄、CF₃COOHなどの強酸を用いた処理により脱離可能な、tert-ブチルオキシカルボニル (BOC)、
- 例えばピペリジンなどの塩基を用いた処理により脱離可能な、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル (FMOC)、
- 例えばNaOH、K₂CO₃などの塩基を用いた処理により脱離可能な、トリフルオロアセチル、
- 例えば水素化分解により脱離可能な、ベンジル (Bn)、
- 例えば水素化分解により脱離可能な、p-メトキシベンジル (PMB)、
- 例えば水素化分解により脱離可能な、3,4-ジメトキシベンジル (DMPM)、
- 例えばアンモニウムセリウム (IV) 硝酸 (CAN) を用いた処理により脱離可能な、p-メトキシフェニル (PMP)、
- 例えば、HBr、H₂SO₄などの濃い酸を用いた処理、または液体アンモニア中のナトリウム、ナトリウムナフタリンなどの強い還元剤を用いた処理により脱離可能な、トシル (Tos)、
- 例えばヨウ化サマリウム、水素化トリブチルスズを用いた処理により脱離可能な、例えば2-ニトロベンゼンスルホンアミド (ノシル基) またはo-ニトロフェニルスルフェニル (Nps) を含む、Tos-アミド以外のアミンスルホンアミド類を形成する基、
- 例えばトリフルオロメタンスルホン酸、CF₃COOH、ジメチル硫化物を用いた処理により脱離可能な、ベンジリデン、
- 例えばCF₃COOHなどの酸を用いた処理により脱離可能な、トリフェニルメチル (トリチル、Tr)、ジメトキシトリチル (DMT)。

10

20

30

【0012】

化学式Iの化合物において、PROTはアミン保護基であり、PROT'は水素であることが好ましい。

【0013】

化学式Iの化合物において、PROTは、tert-ブトキシカルボニル (BOC)、エトキシカルボニル、またはトリフルオロアセチルであり、PROT'は水素であることがより好ましい。PROTはトリフルオロアセチルであり、PROT'は水素であることが最も好ましい。

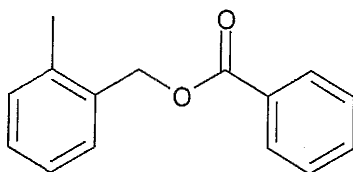
40

【0014】

化学式Iの化合物のさらなる形態において、PROT基は、化学式-CO-Rの基を含む。ここで、Rは、Rに結合するCOと合わせて、アミン保護基、例えば電子吸引基、例えば(C₁₋₈)アルコキシなどの離脱基、例えばtert-ブトキシ基、エトキシ基、または(C₁₋₈X₁₋₁₇)アルキル基(ここで、Xは、例えばCF₃のようなトリハロアルキルなどのハロゲン)またはC₆₋₁₂アリール基、例えばフェニル-カルボニルオキシ-メチル-フェニルを含むフェニル基、例えば化学式

【0015】

【化2】



【0016】

の基である。好ましい形態として、Rは、tert-ブトキシ、エトキシ、またはCF₃であり、PROT'は水素である。最も好ましくは、RはCF₃であり、PROT'は水素である。

10

【0017】

適当なアミン保護基は、例えば、T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, 4th Edition, 2007, particularly p. 696-868.に記載されている。

【0018】

PROT''はチオール保護基であり、例えば以下を含んでいる。

- (C₁ - 6)アルキルであり、アルキルは必要に応じて、さらに置換、例えば、トリチルなどの、例えば(C₆ - 12)アリール、例えばフェニルにより置換され、例えば、強酸またはAgNO₃により脱離可能である。

20

- (C₁ - 6)アルキルカルボニルであり、例えばアセチルであり、例えば、酸化ナトリウムなどの塩基により脱離可能である。

- (C₆ - 12)アルキルカルボニルであり、例えばベンゾイルであり、例えば、DIBALなどの還元剤を用いた処理、またはヒドラジドなどの塩基を用いた処理により脱離可能である。

【0019】

化学式Iの化合物において、PROT''はベンゾイルまたはトリチルであることが好ましく、PROT''はベンゾイルであることが最も好ましい。

【0020】

適当な硫黄保護基は、例えば、T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, 4th Edition, 2007, particularly p. 647-695.に記載されている。

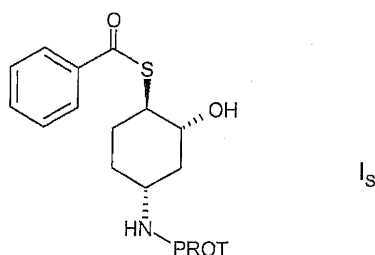
30

【0021】

化学式Iの化合物は、化学式I_s

【0022】

【化3】



40

【0023】

の化合物を含んでいる。ここで、PROTは上で定義されたものである。本発明の他の形態においては、化学式I_sの化合物を提供する。ここで、PROTはアミン保護基である。

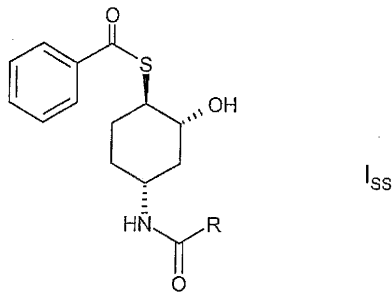
【0024】

化学式I_sの化合物は、化学式I_s_s

50

【 0 0 2 5 】

【 化 4 】



10

【 0 0 2 6 】

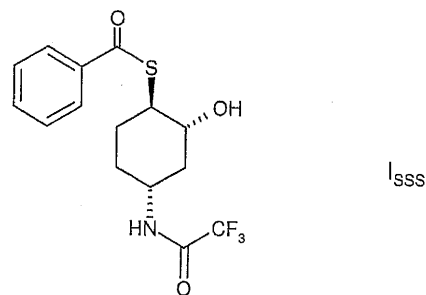
の化合物を含んでいる。ここで、Rは上で定義されたものである。本発明のさらに他の形態においては、化学式 I_{SS} の化合物を提供する。ここで、Rは上で定義されたものである。

【 0 0 2 7 】

化学式 I_{SS} の化合物は、化学式 I_{SSS}

【 0 0 2 8 】

【 化 5 】



20

【 0 0 2 9 】

の化合物を含んでいる。そして、本発明のさらに他の形態においては、化学式 I_{SSS} の化合物を提供する。

【 0 0 3 0 】

意外にも、本発明によれば、本発明のプロセスにおいて有用な化合物は、結晶性形状であることがわかった。

30

【 0 0 3 1 】

本発明の他の形態においては、例えば、2θのピーク(度、±0.2、とりわけ)でのX線粉末回折パターン：

6.3、12.7、16.6、17.9、21.2；例えば、

6.3、12.7、14.1、16.6、17.9、21.2、23.0、24.7

によって特徴付けられる、結晶性形状の{(1R, 2R, 4R)-4-[(tert-ブトキシカルボニル)-アミノ]-2-ヒドロキシ-シクロヘキシル}-ベンゼン-カルボチオエートを提供する。

40

【 0 0 3 2 】

本発明の他の形態においては、例えば、2θのピーク(度、±0.2、とりわけ)でのX線粉末回折パターン：

6.7、13.3、19.7、20.0、20.8、26.8、39.0；例えば、

6.7、10.9、13.3、19.7、20.0、20.8、24.4、26.8、28.8、39.0

によって特徴付けられる、結晶性形状の{(1R, 2R, 4R)-4-[(2, 2, 2-トリフルオロ-アセチル)-アミノ]-2-ヒドロキシ-シクロヘキシル}-ベンゼン-カルボチオエートを提供する。

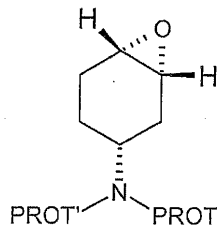
【 0 0 3 3 】

50

化学式 I の化合物は、化学式 I I

【 0 0 3 4 】

【 化 6 】



II

10

【 0 0 3 5 】

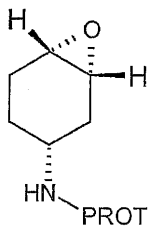
において、シクロヘキシル環の側鎖における硫黄基の導入による、オキシラン環の開環により得られる。ここで、PROTおよびPROT'は上で定義されたものである。化学式 I の化合物は、例えば、必要に応じて活性化したPROT"-チオールを用いた反応によって得られる。ここで、PROT"は上で定義されたものである。

【 0 0 3 6 】

化学式 I の化合物と同じように、化学式 I_s の化合物は、化学式 I I_s

【 0 0 3 7 】

【 化 7 】



II_s

20

【 0 0 3 8 】

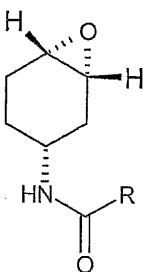
において、シクロヘキシル環の側鎖における硫黄基の導入による、オキシラン環の開環により得られる。ここで、PROTは上で定義されたものである。

【 0 0 3 9 】

化学式 I の化合物と同じように、化学式 I_{s s} の化合物は、化学式 I I_{s s}

【 0 0 4 0 】

【 化 8 】



II_{ss}

40

【 0 0 4 1 】

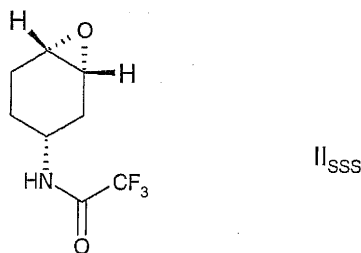
において、シクロヘキシル環の側鎖における硫黄基の導入による、オキシラン環の開環により得られる。ここで、Rは上で定義されたものである。

【 0 0 4 2 】

化学式 I の化合物と同じように、化学式 I_{s s s} の化合物は、化学式 I I_{s s s}

【 0 0 4 3 】

【化 9】



【0044】

10

において、シクロヘキシル環の側鎖における硫黄基の導入による、オキシラン環の開環により得られる。

【0045】

化合物 I I、I I_S、I I_{SS}、または I I_{SSS} の何れにおいても、シクロヘキシル環の側鎖における硫黄基の導入によるオキシラン環の開環は、それぞれ、それ自体は知られた反応であり、例えば、従来の方法または上述した方法に基づき、同じように適切に実行することができる。本発明の一実施形態において、開環は、化学式 I I、I I_S、I I_{SS}、または I I_{SSS} の化合物を、硫黄供与基と反応させることにより行われる。上記の反応は、必要に応じて、例えばハロゲン化された炭化水素などの有機溶剤、クロロベンゼン、芳香族炭化水素、例えばトルエンまたはニトリル、例えばアセトニトリル、などの溶液中の、テトラブチルアンモニウム塩化物などの活性化剤、または、1, 5 - ジアザビシクロ[4.3.0]-5 - ノネン(DBN)、1, 8 - ジアザビシクロ[5.4.0]-7 - ウンデセン(DBU)などの塩基の存在の下で行われる。

20

【0046】

本発明のオキシラン環の開環の工程に有用な硫黄供与基は、例えば以下のものを含んでいる。

- (C₁ - 6) アルカリ - チオール。アルカリは、例えばトリチル - チオール、フェニルなどの(C₆ - 12) アリールで必要に応じて置換される。
- 例えばチオ酢酸などの、(C₁ - 6) アルキル - チオ酸。
- 例えばチオ安息香酸などの、(C₆ - 12) アリール - チオ酸。

30

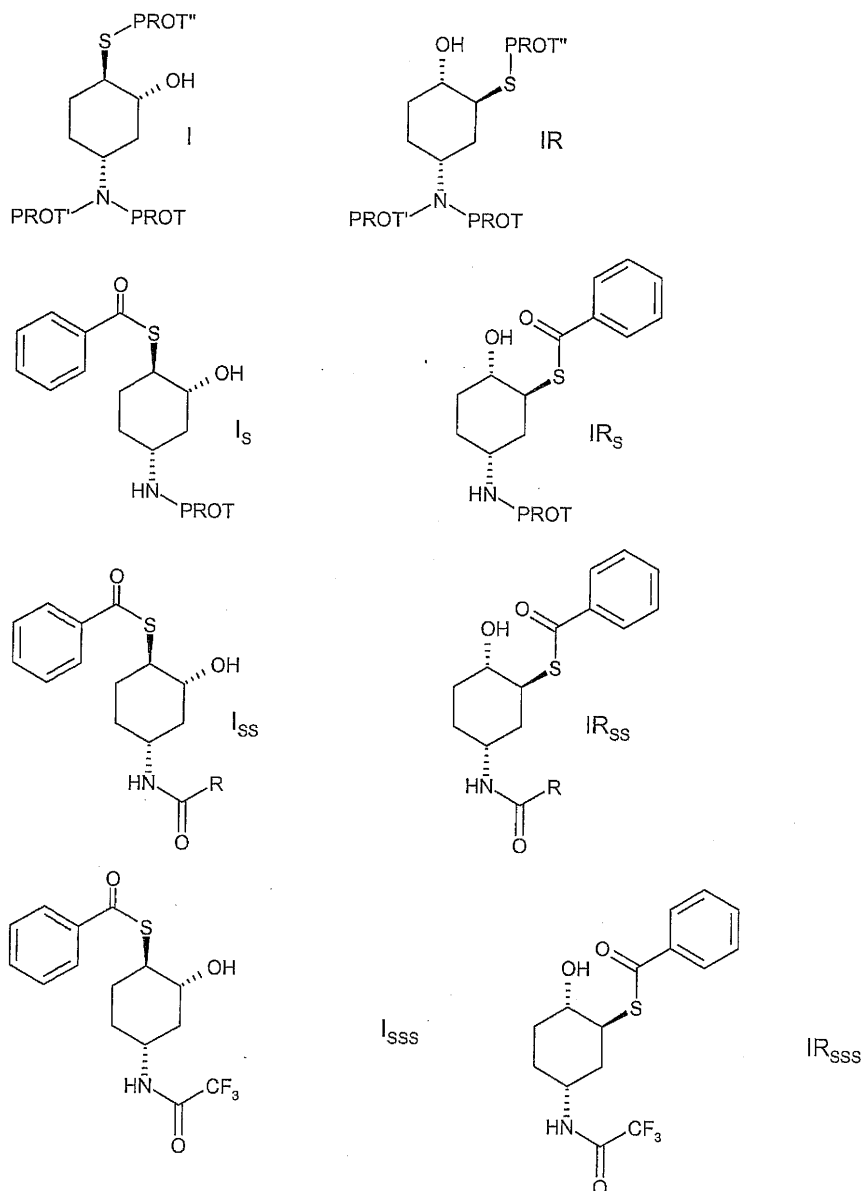
本発明のオキシラン環の開環の工程に有用な硫黄供与基は、好ましくはチオ安息香酸またはトリチル - チオールを含んでおり、最も好ましくはチオ安息香酸を含んでいる。

【0047】

本発明によれば、化学式 I、I_S、I_{SS}、および I_{SSS} の化合物のそれぞれは、化学式 I R、I R_S、I R_{SS}、および I R_{SSS}

【0048】

【化 10】



10

20

30

【0049】

のそれぞれの位置異性体から分離することで、高い収率と高い化学的純度で得られることがわかる。ここで、上記のPROTおよびPROT'、PROT''およびRは、上で定義されたものである。

【0050】

位置異性体のラセミ化合物の混合物の分離は、WO2008/113089に記載されており、例えば実施例34（PROTがBOCである場合に、化学式I_sの化合物とその鏡像異性体、および化学式IR_sの化合物とその鏡像異性体からなる混合物からの、化学式I_sの化合物とその鏡像異性体の分離）に、低い収率の、析出を介したラセミ化合物の混合物について、記載されている。

40

【0051】

本発明によれば、意外にも、例えば体積および/または当量などの作業条件を最適化することにより、PROTがBOCの場合の化学式I_sの化合物の収率は、WO2008/113089に記載される工程と比べて著しく高まる。下記の表1には、WO2008/113089に記載される工程に比べた、本発明の結晶化を介して得られる収率の増大が示されている。

【0052】

【表 1】

	WO2008/113089	本発明
生成物	{(1R, 2R, 4R)-4-[(tert-ブトキシカルボニル)-アミノ]-2-ヒドロキシシクロヘキシル}-ベンゼン-カルボチオエート、および {(1S, 2S, 4S)-4-[(3級ブトキシカルボニル)-アミノ]-2-ヒドロキシシクロヘキシル}-ベンゼン-カルボチオエート	{(1R, 2R, 4R)-4-[(tert-ブトキシカルボニル)-アミノ]-2-ヒドロキシシクロヘキシル}-ベンゼン-カルボチオエート
収率	21%	≥30%

10

【0053】

さらに、本発明によれば、達成される化学的純度は著しく高く、例えば 95%であり、さらには 97%である。

【0054】

20

望ましくない位置異性体である IR、IR_S、IR_{SS}、または IR_{SSS} のそれぞれから分離することで、化学式 I、I_S、I_{SS}、または I_{SSS} の化合物を得るために、位置異性体の分離は、有機溶剤などの溶液からの結晶化と、結晶性固体の処理とを介して行われる。有機溶剤としては、必要に応じて貧溶媒を加えた、例えばトルエンまたはクロロベンゼンなどの芳香族の溶剤、例えばヘプタンなどの脂肪族炭化水素系溶剤などの無極の有機溶剤である。結晶性固体の処理においては、例えばトルエン/ヘプタンの混合物またはクロロベンゼン/ヘプタンの混合物などの、芳香族溶剤と脂肪族炭化水素系溶剤との混合溶剤から得られた結晶性固体を処理する。高収率かつ高純度で化学式 I、I_S、I_{SS}、または I_{SSS} の化合物を得るための、この分離の簡単さと単純さは、工業規模の生産、および、例えばクロマトグラフィーを介した分離などの扱い難く、高価な分離工程を避けることに特に関連する。

30

【0055】

位置異性体の分離、および、PROTが2,2,2-トリフルオロ-アセチルでありRがCF₃である(化学式 I_{SSS} の化合物)場合の、化学式 I_S または化学式 I_{SS} の化合物の分離は、位置異性体の分離、および、PROTがtert-ブトキシカルボニル(BOC)でありRがtert-ブトキシである場合の、化学式 I_S または化学式 I_{SS} の化合物の分離よりもさらに簡単である。

【0056】

本発明によれば、PROTがtert-ブトキシカルボニル(BOC)であり、またはRがtert-ブトキシである場合の、化学式 I_S または化学式 I_{SS} の化合物の生成工程に比べて、PROTが2,2,2-トリフルオロ-アセチルであり、またはRがCF₃である(化学式 I_{SSS} の化合物)場合の、化学式 I_S または化学式 I_{SS} の化合物の生成工程において、位置選択性の著しい増大と、望まれる位置異性体の高い収率が見出される。下記の表2には、PROTが2,2,2-トリフルオロ-アセチルであり、またはRがCF₃である(化学式 I_{SSS} の化合物)場合の、化学式 I_S と化学式 I_{SS} の化合物の全体的な収率を著しく高くするエポキシドの開環反応における、位置選択性の増大が示されている。

40

【0057】

【表 2】

I_s	PROT=tert-ブトキシカルボニル (BOC)	PROT=トリフルオロアセチル
I_{ss}	R=tert-ブトキシ	R=トリフルオロメチル
エポキシドの開環反応における位置選択性 $I, I_s, I_{ss} : I_R, I_{R_s}, I_{R_{ss4}}$	約 1 : 1	約 3.5 : 1

10

【0058】

さらに、PROTがtert-ブトキシカルボニル (BOC) であり、またはRがtert-ブトキシである場合の、化学式 I_s または化学式 I_{ss} の化合物の安定性に比べて、PROTが2, 2, 2-トリフルオロ-アセチルであり、またはRが CF_3 である (化学式 I_{sss} の化合物) 場合の、化学式 I_s または化学式 I_{ss} の化合物の安定性は改善される。下記の表3には、個別の数量に由来する、保持温度を40 および60 としたときのデータとともに、安定性の増大が例示されている。

【0059】

【表 3】

20

HPLC データ [%領域]						
I_s	PROT=tert-ブトキシカルボニル (BOC)			PROT=トリフルオロアセチル		
I_{ss}	R=tert-ブトキシ			R=トリフルオロメチル		
温度 時間	0	1週間	3ヶ月間	0	1週間	3ヶ月間
40℃	93.68	—	79.47	99.37	—	99.52*
60℃	96.77	95.00	—	99.62	99.67*	—

30

* わずかに高い領域%の値は、HPLC法のばらつきの範囲内である。

【0060】

表3から明確にわかるように、トリフルオロアセチル保護された化合物は、tert-ブトキシカルボニルで保護された化合物よりも、保存において安定している。

【0061】

本発明の他の形態においては、化学式 II 、 II_s 、 II_{ss} 、または II_{sss} の化合物を提供する。ここで、PROT、PROT'、およびRは、上で定義されたものであり、好ましくは、tert-ブチル (1R, 3R, 6R) - (7-オキサ-ビシクロ[4.1.0]-3-ヘプチル) - カルバメートと、2, 2, 2-トリフルオロ-N-(1R, 3R, 6S) - (7-オキサ-ビシクロ[4.1.0]-3-ヘプチル) - アセトアミドとからなる群より選ばれ、より好ましくは、トリフルオロ-N-(1R, 3R, 6S) - (7-オキサ-ビシクロ[4.1.0]-3-ヘプチル) - アセトアミドである。

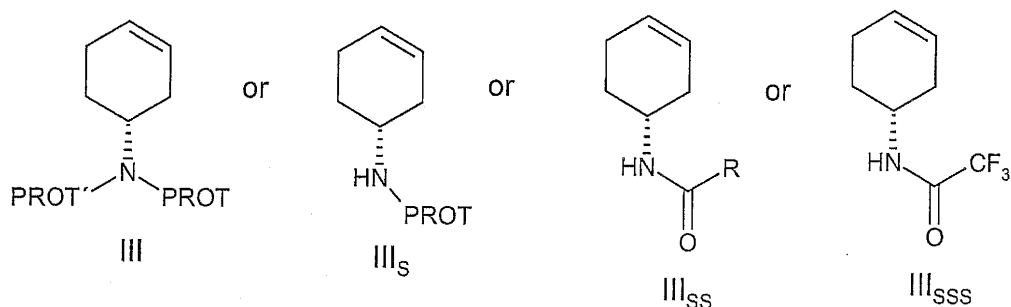
40

【0062】

化学式 II 、 II_s 、 II_{ss} 、または II_{sss} の化合物のそれぞれは、化学式

【0063】

【化 1 1】



10

【0064】

の化合物における二重結合のエポキシ化によって反応混合物から得られた化学式 III 、 III_S 、 III_{SS} 、または III_{SSS} の化合物を分離することにより得られる。ここで、 $PROT$ 、 $PROT'$ 、および R は上で定義されたものである。

【0065】

エポキシ化自体はよく知られた工程であるため、従来の方法と同じかまたは同じような方法により、適当に行うことができる。また、エポキシ化は、例えば CH_2Cl_2 、クロロベンゼンまたはトルエンなどの有機溶剤の溶媒中において、ペル酸などの酸化剤、例えば 3-クロロ過安息香酸または過酢酸などを用いて行うことができる。

【0066】

予期されるように、また文献に記載されるように、例えば、 $PROT$ がエトキシカルボニルであり $PROT'$ が水素である場合、または、 $PROT$ が 2, 2, 2-トリフルオロ-アセチルであり $PROT'$ がベンジルである場合の、化学式 III 、 III_S の化合物などのシン(シス)化合物に対して、エポキシ化は有利に働く(上記文献としては、例えば、Gomez-Sanchez, E.; Marco-Contelles, J. Tetrahedron 2005, 61, 1207-1219, Fletcher, S. R.; et al. J. Org. Chem, 1994, 59, 1771-1778が挙げられる。)。

20

【0067】

しかしながら、文献からは、例えば、 $PROT$ が 2, 2, 2-トリフルオロ-アセチルであり $PROT'$ がベンジルである場合の、化学式 III 、 III_S の化合物などのアンチ(トランス)化合物に対して、エポキシ化が有利に働くこともわかっている(上記文献としては、例えば、Fletcher, S. R.; et al. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1993, 59, 1216-1218が挙げられる。)。

30

【0068】

本発明によれば、 $PROT$ が *tert*-ブトキシカルボニルであり、または R が *tert*-ブトキシである場合の、化学式 III_S または III_{SS} の化合物の場合の選択性に比べて、 $PROT$ が 2, 2, 2-トリフルオロ-アセチルであり、または R が CF_3 である(化学式 III_{SSS} の化合物)場合の、化学式 III_S または III_{SS} の化合物のエポキシ化におけるシン(シス)選択性の大幅に増加することがわかった。また、これにより、 $PROT$ が 2, 2, 2-トリフルオロ-アセチルであり、または R が CF_3 である(化学式 III_{SSS} の化合物)場合の、化学式 III_S 、 III_{SS} の化合物の収率が高まることがわかった。このことは、下記表 4 に示されている。

40

【0069】

【表 4】

II_s	PROT=tert-ブトキシカルボニル (BOC)	PROT=トリフルオロアセチル
II_{ss}	R=tert-ブトキシ	R=トリフルオロメチル
エポキシ化におけるシン／アンチー選択性 シン型エポキシド：アンチ型エポキシド	3～4：1	約9：1

10

【0070】

本発明の他の形態においては、PROT、PROT' およびRが上で定義されたものである場合の、化学式II、II_s、II_{ss}、またはII_{sss}の化合物を生成する工程を提供する。上記の工程は、PROT、PROT'、およびRが上で定義されたものである場合の、化学式III、III_s、III_{ss}、またはIII_{sss}の化合物における二重結合をエポキシド化する工程と、反応混合物から得られる化学式II、II_s、II_{ss}、またはII_{sss}の化合物を分離する工程とを含んでいる。

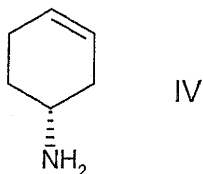
【0071】

化学式III、III_s、III_{ss}、またはIII_{sss}のそれぞれの化合物を得るために、化学式III、III_s、またはIII_{ss}の化合物は、例えば従来の方法と同じかまたは同じような方法、例えば、必要に応じて、塩の形態、例えば塩酸塩の形態で、化学式

20

【0072】

【化12】



30

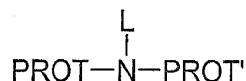
【0073】

の化合物において、

- Lが離脱基などの電子吸引基の場合、アミン保護基PROT-Lまたは、

【0074】

【化13】



【0075】

の何れかを用いて、

40

アミノ基を保護することによって、

- または、アシル化またはカルバモイル化によって、

- 例えば、活性的なカルボン酸、またはカルボン酸無水物などのカルボン酸誘電体、カルボン酸ハロゲン化物と反応させることによって、

- RおよびLが上で定義されたものである場合の、化学式L-CO-Rの化合物などの、離脱基などの電子吸引基が存在する場合に、活性的なカルボン酸またはカルボン酸誘電体と反応させることによって、

- 活性的なトリハロアルキルまたはC₆₋₁₂アリールカルボン酸、または、活性的なカルボン酸(C₁₋₆)アリールエステルと反応させることによって、適切に得ることができる。

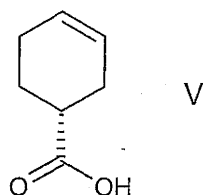
50

【0076】

化学式 I I I 、 I I I_S 、 I I I_{SS} 、または I I I_{SSS} の化合物は、アジド化剤とともに化学式 V の化合物を処理することにより、化学式

【0077】

【化14】



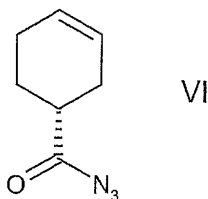
10

【0078】

の化合物からクルチウス転位をすることによっても得られる。アジド化剤とは、すなわち、化学式

【0079】

【化15】



20

【0080】

のアジドカルボニルを形成するために、例えば $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$ などのアミンなどの塩基の存在下で、ジフェニル酸アジド (DPPA) などの、カルボキシル基からアジドカルボニル基を形成することができる物質であり、PROT が、例えば、tert-ブトキシカルボニル (BOC)、例えば $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}$ アルコキシを含む $-\text{CO}-\text{C}_{1-8}$ アルコキシである場合に、化学式 I I I または I I I_S の化合物を得るために、または、R が、tert-ブトキシなどの、例えば C_{1-6} アルコキシを含む C_{1-8} アルコキシである場合に、化学式 I I I_{SS} の化合物を得るために、例えば、 CH_2Cl_2 、クロロベンゼン、またはトルエン等のハロゲン化した炭化水素などの有機溶剤中で処理し、必要に応じて CuCl の存在のもと (Kapferer, P.; Vasella, A. Helvetica Chimica Acta 2004, 87, 2764-2789)、例えば (C_{1-6}) アルキルアルコール、 (C_{1-8}) アルキルアルコール、tert-ブタノールなどのアルコールとともに得られたイソシアネートを処理することにより、

30

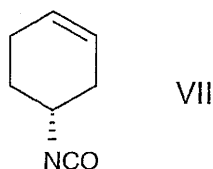
あるいは、PROT が、例えば $-\text{CO}-\text{CX}_3$ を含む $-\text{CO}-(\text{C}_{1-8}\text{X}_{1-17})$ アルキルであり、X が、例えばトリフルオロアセチル (化学式 I I I_{SSS} の化合物) などのハロゲンの場合に、化学式 I I I または I I I_S の化合物を得るために、または、R が $(\text{C}_{1-8}\text{X}_{1-17})$ アルキルであり、X が、例えばトリフルオロメチルを含むトリハロゲンメチルなどのハロゲンである場合に、化学式 I I I_{SS} の化合物を得るために、例えば、 CH_2Cl_2 、クロロベンゼン、またはトルエン等のハロゲン化した炭化水素などの有機溶剤中で処理し、必要に応じて CuCl の存在下において、X が、例えば CF_3 、 COOH を含む (Pfister, J. R.; Wymann, W. E. Synthesis, 1983, 38-40)、トリハロゲン酢酸などのハロゲンの場合に、 $(\text{C}_{1-8}\text{X}_{1-17})$ アルキル COOH などの強有機酸とともに得られたイソシアネートを処理することにより、

40

窒素を失った状態で、化学式

【0081】

【化 1 6】



【 0 0 8 2】

のイソシアネートに再配列する。

【 0 0 8 3】

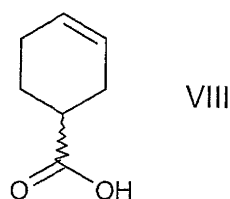
本発明により与えられるクルチウス転位において、化学式 V I または V I I の化合物は 10
分離しないことが好ましい。

【 0 0 8 4】

化学式 V の化合物は、例えばジアステレオマー塩を介した鏡像異性体の分離によって、
化学式

【 0 0 8 5】

【化 1 7】



20

【 0 0 8 6】

の化合物から得られる。

【 0 0 8 7】

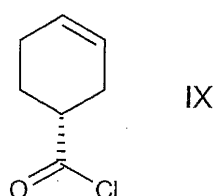
化学式 V I I I の 3 - シクロヘキセンカルボン酸の鏡像異性体の分離は、キラル純アミ
ンとの反応により行われる。例えば、3 - シクロヘキセン - 1 S - カルボン酸を得るため
には、(R) - (+) - α - メチルベンジルアミンとの反応により行われ、例えば、3 -
シクロヘキセン - 1 R - カルボン酸を得るためには、(S) - (-) - α - メチルベンジ
ルアミンとの反応により行われる。このような分離により得られた塩生成物は、要求され 30
る旋光度 (3 - シクロヘキセン - 1 R - カルボン酸 (S) - (-) - α - メチルベンジル
アミン塩に対しては $^{20} [\alpha]_D > +40^\circ$ 、3 - シクロヘキセン - 1 S - カルボン酸 (R) - (+) - α - メチルベンジルアミン塩に対しては $^{20} [\alpha]_D > -40^\circ$) に達す
るまで、1 回以上再結晶化される。化学式 V のカルボン酸は、酸性条件下における塩の放
出により与えられる。化学式 V の化合物、3 - シクロヘキセン - 1 (R) - カルボン酸は
、Schwartz, H. M.; et al. JACS 1978, 100, 5199-5203に記載されている方法と類似す
る方法により得ることができる。

【 0 0 8 8】

純立体異性体の、化学式 I I I、I I I_s、I I I_{s s}、または I I I_{s s s} の化合物 40
もまた、酸ハロゲン化物との反応により、化学式 V のカルボン酸から得ることができる。
酸ハロゲン化物としては、例えば酸塩化物形成剤が挙げられ、例えば化学式

【 0 0 8 9】

【化 1 8】



【 0 0 9 0】

50

のカルボン酸塩化物を得るためには、 (COCl_2) を用いることができる。

【0091】

得られた酸塩化物は、対応する化学式Vのアシルアジドを得るために、さらに NaN_3 と反応される。

【0092】

得られた化学式Vのアシルアジドは、対応する化学式VIIのイソシアネートを得るために、クルチウス転位をされる。得られた化学式VIIのイソシアネートは、対応する遊離アミンを得るために、例えば水性の酸（例えば HCl ）の存在下で、また必要に応じて、例えば化学式IVの塩酸塩などの、酸付加塩などの塩の形式で加水分解される。すなわち、イソシアネートの付加は、化学式III、化学式III_s、または化学式III_{ss}のそれぞれのカルボキシル化されたアミンを得るために、アルコールと、必要に応じて CuCl との存在下で行われる。例えば、アルコールとしてtert-ブチルアルコールが存在する場合、tert-ブトキシカルボニル保護アミンが得られ、例えば、アルコールとしてエタノールが存在する場合、エトキシカルボニル保護アミンが得られる。アミンまたはカルボキシル化されたアミンは、PROTがtert-ブトキシカルボニルまたはエトキシカルボニルである場合の、化学式III_sの本発明によるアミンまたはカルボキシル化されたアミン、または、Rがtert-ブトキシまたはエチルオキシである場合の、化学式III_{ss}の本発明によるアミンまたはカルボキシル化されたアミンである。また、得られた化学式VIIのイソシアネートは、化学式III_sまたはIII_{ss}のカルボキシル化されたアミンを得るために、Xがハロゲンである場合の $(\text{C}_{1-8}\text{X}_{1-17})$ アルキル COOH など、例えば、必要に応じて CuCl の存在下において CF_3COOH を含むトリハロゲン酢酸など、の強有機酸と反応される。例えば、強有機酸として CF_3COOH を用いた場合、トリフルオロアセチル保護アミンが得られる。アミンまたはカルボキシル化されたアミンは、PROTがトリフルオロアセチルである場合の、化学式III_sの本発明によるアミンまたはカルボキシル化されたアミン、または、Rがトリフルオロアセチルである（化学式III_{ss}の化合物）場合の、化学式III_{ss}の本発明によるアミンまたはカルボキシル化されたアミンである。

【0093】

化学式III、III_s、III_{ss}、III_{sss}、IV、V、VI、VII、およびIXの、（それぞれの鏡像異性体との混合物における）ラセミ体の化合物は、文献（例えば、Kapferer, P.; Vasella, A. Helvetica Chimica Acta 2004, 87, 2764-2789; Pfister, J. R.; Wymann, W. E. Synthesis, 1983, 38-40; Gomez-Sanchez, E.; et. al. J. Org. Chem. 2007, 72, 8656-8670; Gomez-Sanchez, E.; et. al.. Tetrahedron 2005, 61, 1207-1219; Legraverend, M.; Boumchita, H.; and Bisagni, E. J. Heterocyclic Chem., 1990, 27, 1801-1804）に記載されている。

【0094】

本発明の他の形態においては、PROT、PROT'、およびRが上で定義されたものであり、PROT'が水素である場合の、化学式I、I_s、I_{ss}、またはI_{sss}のそれぞれの化合物を生成する工程を提供する。上記の工程は、a) (1) 化学式Vの化合物を、必要に応じて塩基の存在下で、必要に応じてジフェニルリン酸アジドなどのアジ化形成剤と反応させるか、または、(2) 化学式IXの化合物を得るために、化学式Vの化合物を、必要に応じて塩化オキサリルまたは塩化チオニルなどの酸塩化物形成剤と反応させ、さらに化学式IXの化合物をアジ化ナトリウムと反応させ、これにより、化学式VIのアジ化アシルを得る工程を含む。また、上記の工程は、b) 例えば上記a)の工程で得られた化学式VIのアジ化アシルをクルチウス転位させ、これにより、化学式VIIのイソシアネートを得る工程を含む。また、上記の工程は、c) (1) 上記b)のイソシアネートを、アルコールの付加または反応を介して、必要に応じて CuCl 存在下で強有機酸と反応させるか、または、(2) 必要に応じて塩基の存在下において、アミノ保護基に保護された化学式IVの化合物を得るために、二酸化炭素の消費とともに、化学式VIIの化合物を加水分解し、これにより、PROTおよびRが上で定義したものであり、PROT

が水素である場合の、化学式 III 、 III_S 、 III_{SS} 、または III_{SSS} のそれぞれの化合物を得る工程を含む。また、上記の工程は、d) 例えば上記 c) の工程で得られた化学式 III 、 III_S 、 III_{SS} 、または III_{SSS} のそれぞれの化合物を、酸化剤を用いてエポキシ化し、これにより、 $PROT$ 、 $PROT'$ および R が上で定義されたものであり、 $PROT'$ が水素である場合の、化学式 I 、 I_S 、 I_{SS} 、または I_{SSS} のそれぞれの対応するオキシランを得る工程を含む。また、上記の工程は、e) 硫黄付与剤を介して、シクロヘキシル環の側鎖への硫黄基の導入下、上記 d) の工程の化合物の、オキシラン環を開環させる工程を含む。また、上記の工程は、f) $PROT$ 、 $PROT'$ 、および R が上で定義されたものであり、 $PROT'$ が水素である場合の、化学式 I 、 I_S 、 I_{SS} 、または I_{SSS} の化合物を分離に導く工程と、を含む。すなわち、必要に応じて適当な貧溶媒を添加することにより、必要に応じて、上記 a) ~ e) の反応が単一の溶剤 (系) において行われ、および / または、上記 a) ~ d) で得られた中間体は何れも分離されず、反応混合物から、結晶性固体状の、化学式 I 、 I_S 、 I_{SS} 、または I_{SSS} の化合物を分離する。

10

【0095】

もし、化学式 III 、 III_S 、 III_{SS} 、または III_{SSS} の化合物が、化学式 VI の化合物を得るために、アジ化形成剤を介して、化学式 V の化合物から生成されたものであり、クルチウス転位の後で、さらに強酸またはアルコールを反応させた化学式 VI のイソシアネートを得たものである場合、上記の工程において、a) ~ e) の反応は、トルエンまたはクロロベンゼンなどの単一の溶剤 (系) において行われることが好ましい。

20

【0096】

上記の工程において、もし、化学式 III 、 III_S 、 III_{SS} 、または III_{SSS} の化合物が、アジド形成剤を介して、化学式 V の化合物から生成されたものである場合、例えば上記 a) ~ d) のそれぞれで得られた生成物を直接溶媒中で反応させ、e) で得られた生成物 (すなわち、化学式 I 、 I_S 、 I_{SS} 、または I_{SSS} の化合物) を反応混合物から、例えば、結晶性固体の形式で分離させるように、上記 a) ~ d) で得られた中間体は何れも分離されないことが好ましい。

【0097】

化学式 V の化合物から出発する上記の工程は、クロマトグラフィーを用いる必要性を有さず、化学式 V の化合物から出発する化学式 I 、 I_S 、 I_{SS} 、または I_{SSS} の化合物のそれぞれを与える。それゆえ、化学式 V の化合物から出発する上記の工程は、特に、大規模な製造に有用である。加えて、化学式 I 、 I_S 、 I_{SS} 、または I_{SSS} の、望まれるそれぞれの化合物を得るために、化学式 V の化合物から出発する単一の溶剤 (系) を用いることにより、上記の工程を極めて有用にし、かつ化学薬品 (すなわち、溶剤) の浪費を最小限にする。本発明の工程を含む上記の全ての工程は、大規模な製造に大いに対応することができる。

30

【0098】

化学式 I 、 I_S 、 I_{SS} 、または I_{SSS} (化学式 I'' の化合物としても表されている)、化学式 II 、 II_S 、 II_{SS} 、または II_{SSS} (化学式 II'' の化合物としても表されている)、化学式 III 、 III_S 、 III_{SS} 、または III_{SSS} (化学式 III'' の化合物としても表されている)、化学式 IV 、 V 、 VI 、 VII 、または IX の化合物は、上に描かれる化学式に表されるように、立体異性的に純粋な形態である。

40

【0099】

ここで、上記の「立体異性的に純粋な形態」とは、化合物が、示された原子の空間的配置の 90% 以上において、ジアステレオ異性または鏡像異性を示す形式をいう。

【0100】

残留物が上で定義された、化学式 II'' 、 III'' 、 IV 、 V 、 VI 、 VII 、または IX の化合物は、全て、立体異性的に純粋な形態で与えられており、立体異性的に純粋な形態の化学式 I'' の化合物の生成に有用である。

50

【 0 1 0 1 】

本発明の他の形態においては、化学式 I " の化合物を生成するための、化学式 I I "、I I I "、I V、V、V I、V I I、または I X の化合物の使用方法を提供する。

【 0 1 0 2 】

化学式 I " の化合物は、例えば W O 2 0 0 8 - 1 1 3 0 8 9 に記載されるように、薬学的に活性的な化合物の生成に有用である。

【 0 1 0 3 】

化学式 I " の化合物は、例えば技術開発規模の生成工程において特に莫大な利点を構成するクロマトグラフィーを用いることなく、中間体として、化学式 I I "、I I I "、I V、V、V I、V I I、または、I X の化合物から得られる。

10

【 0 1 0 4 】

本発明の好ましい化合物は、tert - ブチル (1 R , 3 R , 6 R) - (7 - オキサ - ビシクロ [4 . 1 . 0] - 3 - ヘブチル) - カルバメート、{ (1 R , 2 R , 4 R) - 4 - [(tert - ブトキシカルボニル) - アミノ] - 2 - ヒドロキシ - シクロヘキシル } - ベンゼン - カルボチオエート、2 , 2 , 2 - トリフルオロ - N - (1 R , 3 R , 6 S) - (7 - オキサ - ビシクロ [4 . 1 . 0] - 3 - ヘブチル) - アセトアミド、{ (1 R , 2 R , 4 R) - 4 - [(2 , 2 , 2 - トリフルオロ - アセチル) - アミノ] - 2 - ヒドロキシ - シクロヘキシル } - ベンゼン - カルボチオエート、tert - ブチル [(1 R , 3 R , 4 R) - 3 - ヒドロキシ - 4 - トリチルスルファニル - シクロヘキシル] - カルバメート、および、2 , 2 , 2 - トリフルオロ - N - ((1 R , 3 R , 4 R) - 3 - ヒドロキシ - 4 - トリチルスルファニル - シクロヘキシル) - アセトアミドからなる群より選ばれる化合物を含んでいる。

20

【 0 1 0 5 】

本発明の特に好ましい化合物は、tert - ブチル (1 R , 3 R , 6 R) - (7 - オキサ - ビシクロ [4 . 1 . 0] - 3 - ヘブチル) - カルバメート、{ (1 R , 2 R , 4 R) - 4 - [(tert - ブトキシカルボニル) - アミノ] - 2 - ヒドロキシ - シクロヘキシル } - ベンゼン - カルボチオエート、2 , 2 , 2 - トリフルオロ - N - (1 R , 3 R , 6 S) - (7 - オキサ - ビシクロ [4 . 1 . 0] - 3 - ヘブチル) - アセトアミド、および、{ (1 R , 2 R , 4 R) - 4 - [(2 , 2 , 2 - トリフルオロ - アセチル) - アミノ] - 2 - ヒドロキシ - シクロヘキシル } - ベンゼン - カルボチオエートからなる群より選ばれる化合物を含んでいる。

30

【 0 1 0 6 】

本発明の最も好ましい化合物は、2 , 2 , 2 - トリフルオロ - N - (1 R , 3 R , 6 S) - (7 - オキサ - ビシクロ [4 . 1 . 0] - 3 - ヘブチル) - アセトアミド、および、{ (1 R , 2 R , 4 R) - 4 - [(2 , 2 , 2 - トリフルオロ - アセチル) - アミノ] - 2 - ヒドロキシ - シクロヘキシル } - ベンゼン - カルボチオエートからなる群より選ばれる化合物を含んでいる。

【 0 1 0 7 】

本発明により提供される化合物は、「本発明の (本発明による) 化合物」と表され、本発明により提供される工程は、「本発明の (本発明による) 工程」と表される。

40

【 0 1 0 8 】

以下の例において、全ての温度は で表されており、訂正されていない。

【 0 1 0 9 】

本明細書において、以下の略語が用いられている。

【 0 1 1 0 】

	セルシウス度
¹ H NMR	プロトン核磁気共鳴分光法
¹³ C NMR	カーボン核磁気共鳴分光法
[α] _D	589 nm における比旋光度
c	濃度 (g / 100 ml)

50

D B N	1, 5 - ジアザピシクロ [4 . 3 . 0] - 5 - ノネン	
D B U	1, 8 - ジアザピシクロ [5 . 4 . 0] - 7 - ウンデセン	
D M F	N, N - ジメチルホルムアミド	
D M S O	ジメチルスルホキシド	
D P P A	ジフェニルリン酸アジド	
E S I	エレクトロスプレーイオン化	
E t	エチル	
E t O A c	エチルアセテート	
h	時間	
h e p t a n e	n - ヘプタン	10
H P L C	高性能液体クロマトグラフィー	
K F	カールフィッシャー	
m i n	分	
m C B A	3 - クロロ安息香酸	
m C P B A	3 - クロロ過安息香酸	
M	モル濃度	
M e O H	メタノール	
m p	融点	
M S	質量分析法	
M T B E	メチル t e r t - ブチルエーテル	20
m / z	質量 / 電荷比	
r t	室温	
T L C	薄層クロマトグラフィー	
w t	質量	

下記の実施例の記載において、ストリップ重量分析 (strip weight assay) とは、以下のように定義される。すなわち、溶剤を除去し、H P L C または N M R において内部標準または外部標準を用いることで内容物を決定し、および / または化合物から既知の不純物を差し引くことで、バッチまたは全バッチの一定分量の内容物を決定する。そして、一定分量から、全質量 / 体積を外挿することをいう。

【 0 1 1 1 】 30

下記の実施例の記載において、ラインリンス (line rinse) とは、生成物の損失および材料投入量を最小限に抑えるために適当な溶剤を用いた洗浄処理系である。

【図面の簡単な説明】

【 0 1 1 2 】

【図 1】 { (1 R , 2 R , 4 R) - 4 - [(t e r t - ブトキシカルボニル) - アミノ] - 2 - ヒドロキシ - シクロヘキシル } - ベンジル - カルバメートの粉末回折図である。

【図 2】 { (1 R , 2 R , 4 R) - 4 - [(2 , 2 , 2 - トリフルオロ - アセチル) - アミノ] - 2 - ヒドロキシ - シクロヘキシル } - ベンジル - カルバメートの粉末回折図である。

【発明を実施するための形態】 40

【 0 1 1 3 】

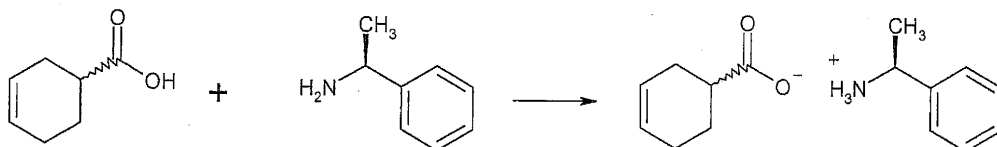
〔実施例 1〕

{ (1 R , 2 R , 4 R) - 4 - [(t e r t - ブトキシカルボニル) - アミノ] - 2 - ヒドロキシ - シクロヘキシル } - ベンゼン - カルボチオエート

工程 A . 3 - シクロヘキセン - 1 - カルボン酸の塩の形成

【 0 1 1 4 】

【化 19】



【0115】

1000 g のラセミ体の 3 - シクロヘキセン - 1 - カルボン酸をフラスコに仕込み、その 5 倍の体積 (5 volumes) のアセトンを加えた。得られた混合物を撹拌して 55 ~ 60 ° に加熱し、30 分間撹拌した。得られた混合物に、960.5 g の (S) - (-) - α - メチルベンジルアミンをその 2 倍の体積 (2 volumes) のアセトンに混ぜて約 25 分に渡って滴下した。透明なオレンジ色の溶液が得られた。得られた透明なオレンジ色の溶液をゆっくりと冷却したところ、53 (30 分後) に結晶化し始めた。結晶化開始から 1 時間 (1 h) 後に、49 で完全に結晶化した。得られた混合物を、氷浴を用いてさらに 3 時間にわたって室温 (rt) まで冷却し、室温で 1.5 時間さらに撹拌した。得られた沈殿物を回収してアセトンで洗浄した。上記の反応スキームに示されるような 3 - シクロヘキセン - 1 - カルボン酸の α - メチルベンジルアミン塩が得られた。

10

【0116】

収率 (ウェット) : 1966.9 g、旋光度 : $^{20}[\alpha]_D = +8.05^\circ$ (c = 1, MeOH)

20

工程 B . 塩分解 (Salt Resolution)

工程 A のもとで示されるような 1966.9 g (ウェット) の塩およびその 3.8 倍の体積 (3.8 volumes) のアセトンを 10 L の容器に仕込み、得られた混合物を 55 ~ 60 ° に加熱した。生成物が溶解した時点で、得られた溶液を、さらに 15 分間撹拌し、それから、室温までゆっくり冷却した。1 時間 10 分後 (53) に結晶化し始めた。得られた混合物を、4.5 時間以上かけて 20 ~ 25 ° に冷却し、室温で .5 時間さらに撹拌した。得られた沈殿物をろ過して取り除き、アセトンで洗浄した。R - 異性体の濃度が高められた 3 - シクロヘキセン - 1 - カルボン酸の α - メチルベンジルアミン塩が得られた。

【0117】

収率 (ウェット) : 1143 g、旋光度 : $^{20}[\alpha]_D = +20.65^\circ$ (c = 1, MeOH)

30

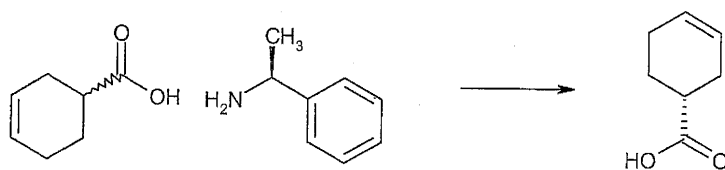
必要とされた旋光度 ($^{20}[\alpha]_D > 40^\circ$) が達成されるまで工程 B を繰り返し行った。

【0118】

工程 C . 3 - シクロヘキセン - 1 (R) - カルボン酸を得るための脱塩 (Salt break)

【0119】

【化 20】



40

【0120】

597.6 g の 3 - シクロヘキセン - 1 (R) - カルボン酸 (S) - (-) - α - メチルベンジルアミン塩およびその 5 倍の体積 (5 volumes) の MTBT を 20 ~ 25 ° でフラスコに仕込み、得られた混合物を撹拌した。得られた混合物に、その 10 倍の体積の 1 M の HCl を追加し、得られた混合物を 5 ~ 10 分間撹拌した。すると、2 つの層が形成された。得られた層を分離し、得られた水層 (aqueous layer) は、MTBT で抽出した。得られた複数の有機層 (organic layers) は混合して塩水で洗浄した。得られた有機相は

50

、 Na_2NO_4 で乾燥し、ろ過し、それから、MTBEで洗浄した。濾液から、得られた溶媒を真空にして除去した。透明なオイル状の3-シクロヘキセン-1(R)-カルボン酸が得られた。

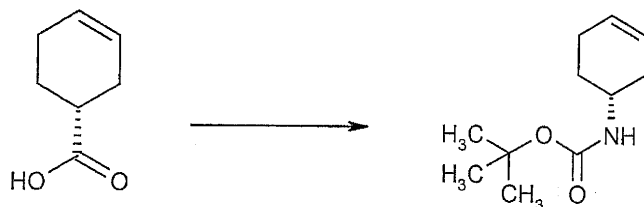
収率：301.78 g

旋光度²⁰ $[\alpha]_D = +83.1^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3)

工程D1. tert-ブチル-3-シクロヘキセニル-1(R)-カルバメートを得るためのクルチウス転移

【0121】

【化21】



10

【0122】

305 gの3-シクロヘキセン-1(R)-カルボン酸およびその10倍の体積(10 volumes)のトルエンを20~25でフラスコに仕込み、得られた混合物を撹拌した。得られた混合物に、1.1当量の $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$ を15分間以上かけて滴下し、得られた混合物を、さらに20分間撹拌した。得られた混合物に、1.05当量のDPPAを約20分間かけて滴下した。すると、温度は、活発なガスの発生を伴って95(発熱反応)まで上昇した。得られた混合物を15分間撹拌し、還流のために加熱した。反応の進行状況は、¹H NMRによって反応が完了するまで追跡した。得られた混合物は、35分間以上かけて80まで冷却し、5当量のtert-ブタノールを、10分間以上かけて滴下し、それから、7.65 gのCuClを滴下した。得られた混合物は100まで温められ、さらに40分間撹拌した。反応の進行状況は、¹H NMRによって反応が完了するまで追跡した。得られた混合物を冷却し、それから、その5倍の体積(5 volumes)の飽和 NaHCO_3 水溶液を10分間以上かけて追加した。得られた混合物を20分間撹拌し、それから、一晚放置した。得られた混合物を濾過し、残留物をトルエンで洗浄した。有機層(organic layers)を分離し、水層をトルエンで2回洗浄した。得られた全ての有機層は混合して水で洗浄し、溶媒は真空にして除去した。淡褐色の固体状のtert-ブチル-3-シクロヘキセニル-1(R)-カルバメートが得られた。収率(粗): 479.7 g

20

30

得られた粗tert-ブチル-3-シクロヘキセニル-1(R)-カルバメートは、クロマトグラフィーにかけた。160 gの粗生成物のために、カラムを、1.5 Kgのシリカゲルで満たし、2.5 Lのシクロヘキサンを使用し、それから、砂で覆った。粗生成物は、0.8 Lの5% EtOAc/シクロヘキサン中に入れた。カラムは、次の勾配系でフラッシュされ、分散フラクションが毎回集められた。

2% EtOAc/シクロヘキサン(9×0.8 Lの分級物)

5% EtOAc/シクロヘキサン(7×0.8 Lの分級物)

10% EtOAc/シクロヘキサン(4×0.8 Lの分級物)

クロマトグラフィー後の全収率: 理論の81.3%

¹H NMR(500 MHz、 CDCl_3 、ppm): δ 5.64-5.67(m、1H)、5.56-5.60(m、1H)、4.54(s、ブロード、1H)、3.77(s、ブロード、1H)、2.32-2.34(m、1H)、2.07-2.17(m、2H)、1.81-1.87(m、2H)、1.48-1.56(m、1H)、1.44(s、9H)

¹³C NMR(500 MHz、 CDCl_3 、ppm): δ 155.3、126.9、124.5、79.1、45.7、32.1、28.4、23.6

上記の工程D1に代えて以下の工程D2を行った。

40

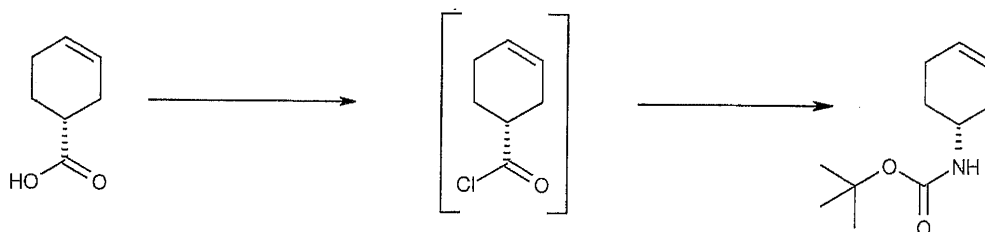
50

【0123】

工程D2. *tert*-ブチル-3-シクロヘキセニル-1(R)-カルバメートを得るための酸塩化物経由のクルチウス転移

【0124】

【化22】



10

【0125】

5 gの3-シクロヘキセン-1(R)-カルボン酸および50 mlの CH_2Cl_2 を20~25℃でフラスコに仕込み、得られた混合物を撹拌した。得られた混合物に、5.3 gの塩化オキサリルを添加し、そして、その後、DMFを滴下した。得られた混合物は、HPLC測定により反応の完了が明らかになるまで、20~25℃で1.5時間撹拌した。得られた混合物に35.8 mgのテトラブチルアンモニウムブロマイドを加え、得られた混合物を、<10℃に冷却し、2.58 gのアジ化ナトリウムを10 mlの水に混ぜて<10℃で滴下した。得られた混合物を、2時間、0~5℃で撹拌し、それから、反応が完了するまでHPLCで追跡した。反応が完了したところで、得られた混合物を15~25℃に温め、得られた相を分離し、得られた上層の有機層を無水 MgSO_4 で乾燥した。 MgSO_4 を濾過により除去し、得られた濾液を容器に戻して125.5 mgの CuCl を追加し、それから7.35 gの*tert*-ブタノールを追加した。得られた混合物は、20~25℃で一晩撹拌した。得られた混合物に、さらに、7.35 gの*tert*-ブタノールを追加し、得られた混合物を、反応を確実に完了させるために、さらに一晩撹拌した。反応が完了したところで、得られた混合物を、 $2 \times 10 \text{ ml}$ の0.1 Mの HCl 、 $2 \times 10 \text{ ml}$ の5% NaHCO_3 水溶液、および $2 \times 10 \text{ ml}$ の水、15 mlのシクロヘキサンを追加し、溶媒を真空にして取り除いた。シクロヘキサンによる処理を繰り返し、7.5 mlのEtOAcを追加し、得られた混合物を濃縮して乾燥させた。5.46 gの*tert*-ブチル-3-シクロヘキセニル-1(R)-カルバメートが得られた。

20

30

【0126】

^1H NMR (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 6.76 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 5.64 - 5.51 (m, 2H), 3.5 - 3.3 (m, 1H), 2.19 - 1.55 (m, 5H), 1.56 - 1.26 (m, 10H)

^{13}C NMR (50 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 154.9, 126.5, 125.2, 77.4, 45.8, 31.4, 28.8, 28.3, 24.5

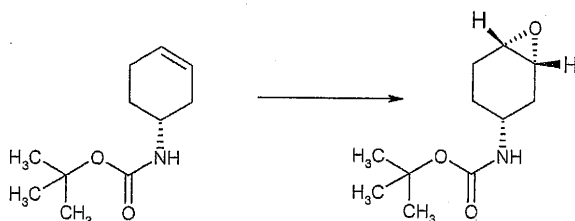
MS (ESI, g/mol): m/z 395 [2M + H] $^+$

工程E. *tert*-ブチル(1R, 3R, 6S)-(7-オキサ-ビシクロ[4.1.0]-3-ヘプチル)カルバメートを得るためのエポキシ化

40

【0127】

【化23】



【0128】

50

4500 g の m C P B A (70%) および 24 L の CH_2Cl_2 を容器に仕込み、得られた混合物を 15 に冷却した。得られた混合物に、4.5 L の CH_2Cl_2 に混ぜた 3000 g の tert - ブチル - 3 - シクロヘキセニル - 1 (R) - カルバメートを、15 ~ 25 の温度に維持しながら約 30 分間に渡って滴下した。得られた混合物に、1.5 L の CH_2Cl_2 を追加し、それから、得られた混合物を 20 ~ 25 で 1 時間攪拌し、それから、2 時間、還流 (40) のために加熱した。反応が完了したところで (^1H NMR コントロール)、上記混合物を -5 ~ 0 に冷却して一晩攪拌し、それから、固形の沈殿物を分離し、 CH_2Cl_2 で洗浄した。これにより得られた濾液を、過酸化物を除去するために 10% チオ硫酸ナトリウム溶液で洗浄し、 $\text{pH} > 7$ までの 10% NaHCO_3 水溶液を、水相および水の状態で得た。得られた有機相は最少量まで濃縮し、5 L のトルエンを追加し、それから、得られた混合物を、最少量まで再度濃縮した。この除去プロセスを 2 回以上繰り返し、トルエンに混ぜた溶液の状態で、tert - ブチル (1R, 3R, 6S) - (7 - オキサ - ビシクロ [4.1.0] - 3 - ヘプチル) カルバメートを得た。

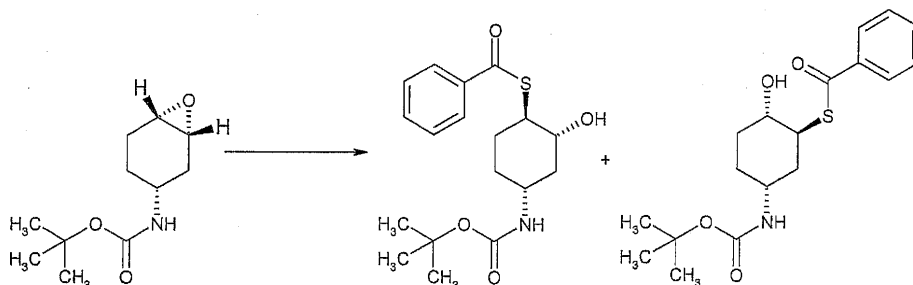
収率 (粗) : 2.63 Kg (残留 m C B A およびトルエンに対して訂正した 2.05 Kg の収率に対応)

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 4.85 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 1H)、3.6 - 3.54 (m, 1H)、3.10 (s, ブロード, 2H)、2.23 - 1.99 (m, 2H)、1.92 - 1.67 (m, 2H)、1.54 - 1.27 (m, 11H)

工程 F. { (1R, 2R, 4R) - 4 - [(tert - ブトキシカルボニル) - アミノ] - 2 - ヒドロキシ - シクロヘキシル } - ベンゼン - カルボチオエートおよび { (1S, 2S, 5R) - 5 - [(tert - ブトキシカルボニル) - アミノ] - 2 - ヒドロキシ - シクロヘキシル } - ベンゼン - カルボチオエートを得るためのエポキシド環の開環

【0129】

【化24】



【0130】

上記工程 E で得られた、溶液 (溶液量 15.44 Kg) の状態の、トルエン中の tert - ブチル (1R, 3R, 6S) - (7 - オキサ - ビシクロ [4.1.0] - 3 - ヘプチル) カルバメート 2630 g (訂正後 2050 g) と、トルエン 3.1 L とを容器に仕込み、得られた混合物を 15 ~ 25 で攪拌した。得られた混合物に、1.44 L のチオ安息香酸 (90%) を滴下した。温度は 30 未満に保持した。得られた混合物に、さらに 1.9 L のトルエンおよび 85.3 g のテトラブチルアンモニウムクロライド水和物を少しずつ加え、外部の温度調節を停止し、得られた混合物を発熱反応させた。得られた混合物を 40 ~ 45 に加熱し、4 時間攪拌した。反応 (TLC および ^1H NMR コントロール) が完了したところで、得られた混合物を 15 ~ 20 に冷却し、5% の NaHCO_3 で 2 回洗浄し、それから水で 2 回洗浄した。得られた有機層は最少量まで真空にして濃縮した。得られた濃縮物に、10.25 L のトルエンを追加し、それから、得られた混合物を、最少量まで再度濃縮した。このプロセスを繰り返して乾燥重量を決定した。この後の全ての再スラリーの量は、この決定された重量と関連している。得られたままの精製していない濃縮残留物に、攪拌下で、その 5 倍の体積 (5 volumes) のトルエンを追加し、得られた混合物を、15 ~ 25 で 30 分間攪拌した。得られた混合物に、その 0.5 倍

の体積 (0.5 volumes) のヘプタンを 15 分間以上かけて滴下し、得られた混合物を、15 ~ 25 で 40 分間撹拌した。得られた固形物を濾過し、その 0.25 倍の体積 (0.25 volumes) のトルエン - ヘプタン (1 : 1) で洗浄した後、0.5 倍の体積 (0.5 volumes) のトルエン - ヘプタン 1 : 1 でスラリー洗浄し、その後、0.25 倍の体積 (0.25 volumes) のトルエン - ヘプタン 1 : 1 で置換洗浄した。この方法は、不要な位置異性体の量並びにチオ安息香酸の量を、(^1H NMR によって) 検知できない量まで減少させた。得られた固形物を分離し、30 で真空乾燥させた。白色結晶性固体状の { (1R, 2R, 4R) - 4 - [(tert - ブトキシカルボニル) - アミノ] - 2 - ヒドロキシ - シクロヘキシル } - ベンゼン - カルボチオエート 1094 g が得られた。溶液中に残存する不要な位置異性体 { (1S, 2S, 5R) - 5 - [(tert - ブトキシカルボニル) - アミノ] - 2 - ヒドロキシ - シクロヘキシル } - ベンゼン - カルボチオエートは、従来の方法、すなわち、クロマトグラフィーによる分離によって分離することができる。

10

【0131】

{ (1R, 2R, 4R) - 4 - [(tert - ブトキシカルボニル) - アミノ] - 2 - ヒドロキシ - シクロヘキシル } - ベンゼン - カルボチオエート :

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 7.92 - 7.87 (m, 2H)、7.71 - 7.63 (m, 1H)、7.58 - 7.49 (m, 2H)、6.85 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H)、5.11 (d, $J = 5.6\text{ Hz}$, 1H)、3.49 - 3.25 (m, 3H)、2.12 - 1.95 (m, 2H)、1.79 - 1.69 (m, 1H)、1.54 - 1.14 (m, 12H)

20

{ (1S, 2S, 5R) - 5 - [(tert - ブトキシカルボニル) - アミノ] - 2 - ヒドロキシ - シクロヘキシル } - ベンゼン - カルボチオエート :

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 7.92 (d, 2H)、7.75 - 7.68 (m, 1H)、7.61 - 7.53 (m, 2H)、6.92 (d, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H)、5.19 (d, $J = 3.2\text{ Hz}$, 1H)、3.93 - 3.91 (m, 1H)、3.66 (m, 1H)、3.48 - 3.38 (m, 1H)、2.18 - 2.07 (m, 1H)、1.80 - 1.39 (m, 5H)、1.39 (s, 9H)

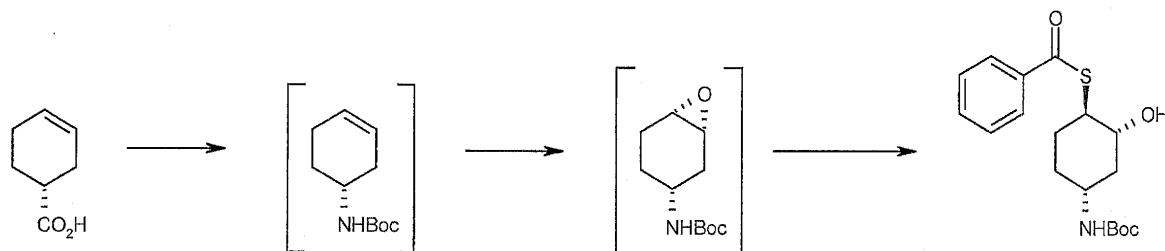
【実施例 2】

圧縮方法 (telescoped procedure) による { (1R, 2R, 4R) - 4 - [(tert - ブトキシカルボニル) - アミノ] - 2 - ヒドロキシ - シクロヘキシル } - ベンゼン - カルボチオエート

30

【0132】

【化 25】



40

【0133】

工程 A. tert - ブチル - 3 - シクロヘキセニル - 1 (R) - カルバメートを得るためのクルチウス転移

3 - シクロヘキセン - 1 - カルボン酸 150 g を 1275 mL のクロロベンゼンに混ぜて 176.4 mL の $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$ に加え、75 mL のクロロベンゼンですすいだ。得られた混合物を 78 ~ 82 に加熱し、327.2 g の DPPA を慎重に追加し、80 ~ 90 に維持して、60 mL のクロロベンゼンを追加した。得られた混合物を 78 ~ 82 で 1 時間撹拌し、TLC (出発物質無し) によって、反応完了のための分析を行った。反応が完了したところで、温度を 70 ~ 80 に維持し、クロロベンゼン 102 mL に混ぜ

50

た *tert*-ブタノール 441 g を、得られた混合物に加えた。4.71 g の CuCl を 48 mL のクロロベンゼンに混ぜて、得られた混合物に加え、それから、ラインリンスとして、27 mL のクロロベンゼンを加えた。得られた混合物を、90 ~ 95 °C で 2 時間攪拌し、TLC (生成物の形成) によって、反応の完了のための分析を行った。反応が完了したところで、得られた混合物を 15 ~ 25 °C に冷却し、20% K_2CO_3 水 1500 mL で洗浄し、セライトを通して濾過し、3 つの相を混合するために、150 mL のクロロベンゼンによってすすいだ。得られた複数の相 (phases) を分離し、上層を、再度、20% K_2CO_3 水 1500 mL で洗浄し、再度、3 つの層に分離させた。得られた、混合した複数の中間相 (middle phases) を 300 mL のクロロベンゼンで抽出し、それから、上層を、前の上層と混合して、20% K_2CO_3 水 1500 mL で洗浄した。得られた有機層を、0.5 M の H_3PO_4 (2 × 1500 mL) で洗浄し、それから、5% NaCl 水溶液 1500 mL で洗浄した。溶液中の工程 A の生成物 *tert*-ブチル-3-シクロヘキサニル-1 (R)-カルバメートの内容は、NMR もしくは HPLC で決定される。

【0134】

工程 B. *tert*-ブチル (1R, 3R, 6S) - (7-オキサ-ビシクロ[4.1.0]-3-ヘプチル)カルバメートを得るためのエポキシ化
クロロベンゼン (189.3 g オレフィン材料; 全て *tert*-ブチル-3-シクロヘキサニル-1 (R)-カルバメートと仮定) 中の、工程 A で得られたクルチウス溶液の混合物を、190 mL のクロロベンゼンとともに、10 ~ 15 °C に冷却し、反応温度を 30 °C 未満に維持して、284.0 g の 70% mCPBA を、少しずつ追加した。得られた混合物を 20 ~ 25 °C で 1 時間攪拌した。また、反応の完了のために、NMR (出発物質無し) で反応を分析した。反応が完了したところで、上記混合物を 38 ~ 42 °C に加熱して 2 時間攪拌し、NMR (トランス-エポキシド無し) で、反応の完了のための分析を行った。反応が完了したところで、反応混合物を -5 ~ 0 °C に冷却し、濾過して、クロロベンゼン (2 × 95 mL) ですすぎ、15 ~ 25 °C に温め、10% チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、それから 5% NaHCO_3 水溶液 (3 × 946.5 mL) で洗浄し、最後に、水 (2 × 946.5 mL) で洗浄した。溶液中の工程 B の生成物 *tert*-ブチル (1R, 3R, 6S) - (7-オキサ-ビシクロ[4.1.0]-3-ヘプチル)カルバメートの内容は、NMR もしくは HPLC で決定される。

【0135】

工程 C. { (1R, 2R, 4R) - 4 - [(*tert*-ブトキシカルボニル) - アミノ] - 2 - ヒドロキシ-シクロヘキシル } - ベンゼン-カルボチオエートを得るためのエポキシド環の開環

25 mL のクロロベンゼン中の、工程 B で得られた、124.9 g の *tert*-ブチル (1R, 3R, 6S) - (7-オキサ-ビシクロ[4.1.0]-3-ヘプチル)カルバメートの溶液を、30 分間、アルゴンで脱気し、得られた混合物を 15 ~ 20 °C に調整した。温度を 30 °C 未満に維持して、得られた混合物に 88.0 mL の 90% チオ安息香酸を滴下し、次いで、温度を 30 °C 未満に維持して、37 mL のクロロベンゼンと、5.2 g のテトラブチルアンモニウムクロライド水和物を滴下した。得られた混合物を 40 ~ 45 °C で 4 時間攪拌し、NMR (エポキシド出発物質無し) で、反応の完了のための分析を行った。反応の完了したところで、得られた混合物を 15 ~ 20 °C に冷却し、5% NaHCO_3 水溶液 (2 × 625 mL) で洗浄し、それから、水 (2 × 625 mL) で洗浄した。得られた混合物を、45 °C 未満で、約 6.8 倍の体積 (6.8 volumes) まで濃縮し、結晶化が開始するまで 20 ~ 25 °C で攪拌した。得られた混合物に、333 mL のヘプタンを滴下し、得られた混合物を、さらに 30 分間攪拌した。得られた混合物に、再度、333 mL のヘプタンを滴下し、その後、20 ~ 25 °C でさらに 30 分間攪拌し、最後に、333 mL のヘプタンを追加した。得られた混合物を、20 ~ 25 °C で約 13 時間攪拌した。得られた混合物を濾過し、それにより得られた濾過ケーキを、トルエン-ヘプタン (1:1、4 × 124 mL) で洗浄し、40 °C 未満で真空乾燥した。

オフホワイトの結晶性固体状の { (1R, 2R, 4R) - 4 - [(*tert*-ブトキシカル

ルボニル) - アミノ] - 2 - ヒドロキシ - シクロヘキシル} - ベンゼン - カルボチオエートが得られた。

(150 g の 3 - シクロヘキセン - 1 - カルボン酸からの) 全収率 : 75 . 2 g

¹H NMR パターンは、{ (1 R , 2 R , 4 R) - 4 - [(t e r t - ブトキシカルボニル) - アミノ] - 2 - ヒドロキシ - シクロヘキシル} - ベンゼン - カルボチオエートの構造を裏付けるものであった。{ (1 R , 2 R , 4 R) - 4 - [(t e r t - ブトキシカルボニル) - アミノ] - 2 - ヒドロキシ - シクロヘキシル} - ベンゼン - カルボチオエートに対する NMR パターンは、実施例 1、工程 F に記載されている。

【 0 1 3 6 】

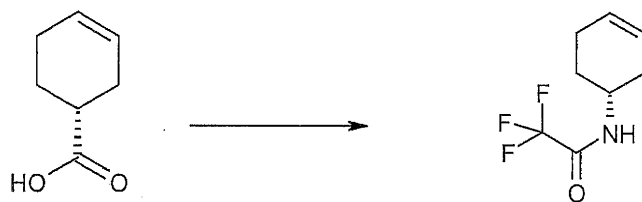
〔 実施例 3 〕

{ (1 R , 2 R , 4 R) - 4 - [(2 , 2 , 2 - トリフルオロ - アセチル) - アミノ] - 2 - ヒドロキシ - シクロヘキシル} - ベンゼン - カルボチオエート

工程 A 1 . N - (3 - シクロヘキセン - 1 (R) - イル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - アセトアミドを得るための D P P A 経由のクルチウス転移

【 0 1 3 7 】

【 化 2 6 】



【 0 1 3 8 】

5 g の 3 - シクロヘキセン - 1 (R) - カルボン酸および 42 . 5 m l のクロロベンゼンを 20 ~ 25 でフラスコに仕込み、得られた混合物を撹拌した。得られた混合物に、11 . 2 m l の (C₂H₅)₃N を滴下し、その後、2 . 6 m l のクロロベンゼンを滴下した。得られた混合物を 78 ~ 82 に温め、それから、10 . 9 g の D P P A を、80 ~ 90 の温度並びに安定したガスの発生を維持して、投与制御された方法で追加した。2 . 1 m l のクロロベンゼンラインリンスを加えた。得られた混合物は、反応完了が T L C によって決定されるまで、78 ~ 82 で 1 時間撹拌した。温度を 70 ~ 80 に維持して、得られた混合物に、3 . 4 m l のクロロベンゼンに混合した 22 . 6 g の C F₃ C O O H を滴下し、その後、1 . 6 m l のクロロベンゼンに混合した 157 m g の C u C l および 0 . 9 m l のクロロベンゼンラインリンスを滴下した。得られた混合物を、90 ~ 95 で 2 時間撹拌し、その後、反応が完了するまで T L C で追跡した。得られた混合物を、15 ~ 25 に冷却し、50 m l の 20 % K₂ C O₃ 水溶液を加えた。得られた混合物を、15 分間撹拌し、残留固形物を取り除くために、セライトを通して濾過し、上記の固形物を、5 m l のクロロベンゼンで洗浄した。得られた複数の層 (layers) を分離し、得られた上層の有機層を、再度、50 m l の 20 % K₂ C O₃ 水溶液で洗浄した。得られた、混合した複数の水層 (aqueous layers) を、10 m l のクロロベンゼンで逆抽出し、混合した複数の有機相 (organic phases) を、50 m l の 25 % N a C l 水溶液、2 × 50 m l の 0 . 5 M H₃ P O₄、および 50 m l の 5 % N a C l 水溶液で洗浄した。溶媒は、淡褐色の固体を生じさせるために、真空にして除去した。原料 (6 . 63 g) は、結晶性白色固体状の 5 . 10 g の N - (3 - シクロヘキセン - 1 (R) - イル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - アセトアミドを得るために、カラムクロマトグラフィー (シクロヘキサン - E t O A c 9 : 1) で精製した。

【 0 1 3 9 】

¹H NMR (200 M H z、D M S O - d₆、p p m) δ 9 . 33 (d、1 H)、5 . 69 - 5 . 56 (m、2 H)、3 . 82 (s、ブロード、1 H)、2 . 25 - 1 . 96 (m、4 H)、1 . 81 - 1 . 74 (m、1 H)、1 . 66 - 1 . 58 (m、1 H)

¹³C NMR (50 M H z、D M S O - d₆、p p m) δ 155 . 9 + 155 . 2

、 126.6、124.5、118.8 + 113.1、45.8、30.1、27.5、24.3.

MS (ESI、g/mol) : m/z 194 [M + H]⁺

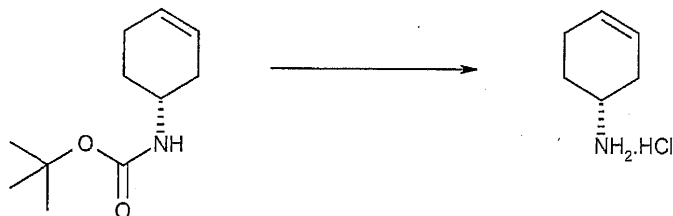
上で説明したような工程 A 1 に代えて、下で説明したような工程 A 2 を行った。

【0140】

工程 A 2 . 塩基経由の N - (3 - シクロヘキセン - 1 (R) - イル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - アセトアミド

【0141】

【化27】



10

【0142】

16.3 g の tert - ブチル - 3 - シクロヘキセニル - 1 (R) - カルバメートと、ジオキサン中の 206.5 ml の 4 M HCl とを、20 ~ 25 でフラスコに仕込んだ。得られた混合物を、反応完了が TLC によって決定されるまで攪拌した。得られた混合物を、約 3 分の 1 の体積 (one third of the volume) になるまで濃縮し、それから、200 ml のジエチルエーテルを加えて、得られた混合物を、5 分間攪拌した。得られた混合物を濾過し、それから、得られた固形物を、10 ml のジエチルエーテルで 2 回洗浄し、高真空下で乾燥した。結晶性白色固体状の 3 - シクロヘキセン - 1 (R) - アミン塩酸塩 10.73 g が得られた。

20

【0143】

¹H NMR (200 MHz、DMSO - d₆、ppm) δ 8.36 (s、2H)、5.68 - 5.52 (m、2H)、3.18 - 3.09 (s、ブロード、1H)、2.38 - 2.30 (m、1H)、2.16 - 1.93 (m、4H)、1.68 - 1.63 (m、1H)

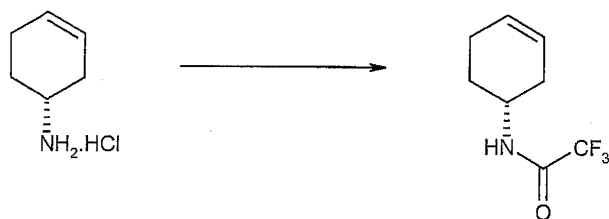
¹³C NMR (50 MHz、DMSO - d₆、ppm) δ 126.7、123.4、46.3、29.0、26.0、23.4.

30

MS (ESI、g/mol) : m/z 98 [M (遊離塩基) + H]⁺

【0144】

【化28】



40

【0145】

5 g の 3 - シクロヘキセン - 1 (R) - アミン塩酸塩および 50 ml の CH₂Cl₂ を室温でフラスコに仕込んで攪拌した。得られた混合物に 7.8 ml の (C₂H₅)₃N を滴下し、10 分間攪拌した後、8.25 g のリフルオロ無水酢酸を追加し、それから、得られた混合物を、反応完了が TLC によって決定されるまで攪拌した。得られた混合物を、50 ml の 0.1 M HCl で洗浄した後、5% NaHCO₃ および 50 ml の水で洗浄し、それから、乾燥するまで濃縮した。青白色の結晶性固体状の N - (3 - シクロヘキセン - 1 (R) - イル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - アセトアミド 7.02 g が得られた。

【0146】

50

^1H NMRパターンおよび ^{13}C NMRパターンは、N - (3 - シクロヘキセン - 1 (R) - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - アセトアミドの構造を裏付けるものであった。N - (3 - シクロヘキセン - 1 (R) - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - アセトアミドに対するNMRスペクトルおよびMSは、実施例3、工程A1に記載されている。

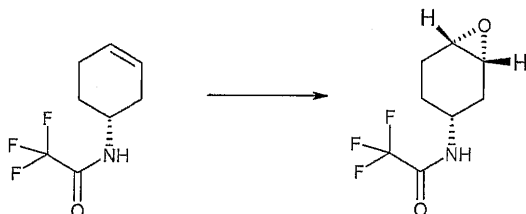
【0147】

工程B. 2, 2, 2 - トリフルオロ - N - (1R, 3R, 6S) - (7 - オキサ - ビシクロ[4.1.0] - 3 - ヘプチル) - アセトアミドを得るためのエポキシ化

【0148】

【化29】

10



【0149】

60 ml のクロロベンゼンに、6 g の N - (3 - シクロヘキセン - 1 (R) - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - アセトアミドを溶解してなる、冷却した (10 ~ 15) 溶液を収容した容器に、9.2 g の mCPBA (70 %) を、< 30 の温度に維持して仕込み、3 ml のクロロベンゼンによってすすいだ。得られた混合物を、20 ~ 25 で1時間攪拌し、それから、反応が完了するまでTLCで追跡した。反応が完了したところで、得られた混合物を、反応が完了するまで、38 ~ 42 で2時間加熱し、それから、0 ~ 5 に冷却して、30分間攪拌した。それから、固形の沈殿物 (mCPBA) を濾別し、2 x 3 ml のクロロベンゼンで洗浄した。これにより得られた濾液を、過酸化物を除去するための10%チオ硫酸ナトリウム溶液30 ml、pH > 7の水相を確保するための5% NaHCO₃ 溶液2 x 30 ml、および30 mlの水で洗浄した。得られた混合物を、乾燥するまで濃縮した。結晶性白色固体状のアンチ (トランス) エポキシドを約8%含んでいる2, 2, 2 - トリフルオロ - N - (1R, 3R, 6S) - (7 - オキサ - ビシクロ[4.1.0] - 3 - ヘプチル) - アセトアミド5.08 g が得られた。

20

30

【0150】

^1H NMR (400 MHz、DMSO - d₆、ppm) δ 9.21 (d、J = 7.2 Hz、1H)、3.80 - 3.52 (m、1H、H - 1)、3.10 - 3.09 (m、2H)、2.22 - 1.66 (m、4H)、2.03 - 2.10 (m、1H)、1.91 - 1.78 (m、1H)、1.76 - 1.68 (m、1H)、1.52 - 1.30 (m、2H)

^{13}C NMR (100 MHz、DMSO - d₆、ppm) δ 155.8および (&) 155.1、118.8および (&) 113.1、51.0、50.1、44.6、28.9、23.6、23.6

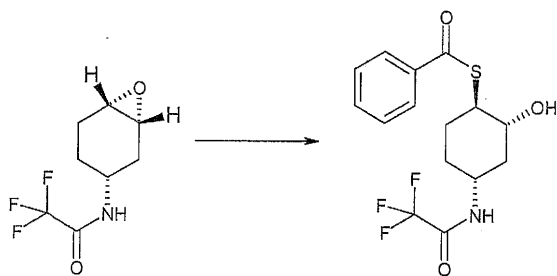
MS (ESI、g/mol) : m/z 208 [M - H]⁻

40

工程C. { (1R, 2R, 4R) - 4 - [(2, 2, 2 - トリフルオロ - アセチル) - アミノ] - 2 - ヒドロキシ - シクロヘキシル } - ベンゼン - カルボチオエートを得るためのエポキシド環の開環

【0151】

【化 3 0】



【 0 1 5 2】

10

クロロベンゼン中に 8.8 g の 2, 2, 2 - トリフルオロ - N - (1 R , 3 R , 6 S) - (7 - オキサ - ビシクロ [4 . 1 . 0] - 3 - ヘプチル) - アセトアミドを含む 115 ml の溶液を、容器に仕込み、得られた混合物を、15 分間アルゴンで脱気した透明黄色溶液を生じさせる 15 ~ 25 で撹拌した。

得られた混合物に、30 未満の温度を確保して 7.45 g のチオ安息香酸を滴下し、その後、ラインリンスとして 1.1 ml のクロロベンゼンを滴下した。368 mg のテトラブチルアンモニウムクロライド水和物を、< 30 で少しずつ追加した。得られた混合物を 40 ~ 45 に加熱して撹拌し、反応が完了するまで TLC で追跡した。反応が完了したところで、得られた混合物を、15 ~ 25 に冷却して濾過し、得られた濾過ケーキを、10 ml のクロロベンゼンで洗浄し、40 < で真空乾燥した。結晶状の { (1 R , 2 R , 4 R) - 4 - [(2, 2, 2 - トリフルオロ - アセチル) - アミノ] - 2 - ヒドロキシ - シクロヘキシル } - ベンゼン - カルボチオエート 8.75 g が得られた。

20

【 0 1 5 3】

^1H NMR (200 MHz , DMSO - d_6 , ppm) δ 9.38 (s , 1 H) 、 7.91 (m , 2 H) 、 7.68 (m , 1 H) 、 7.55 (m , 2 H) 、 5.23 (s , 1 H) 、 3.80 (m , 1 H) 、 3.55 - 3.49 (m , 1 H) 、 3.41 - 3.34 (m , 1 H) 、 2.13 - 2.03 (m , 2 H) 、 1.82 - 1.79 (m , 1 H) 、 1.60 - 1.38 (m , 3 H)

^{13}C NMR (50 MHz , DMSO - d_6 , ppm) δ 191.1 、 155.8 + 155.0 、 136.8 、 133.7 、 129.1 、 126.7 、 118.8 + 113.1 、 68.3 、 49.4 、 46.8 、 40.8 、 30.8 、 29.6

30

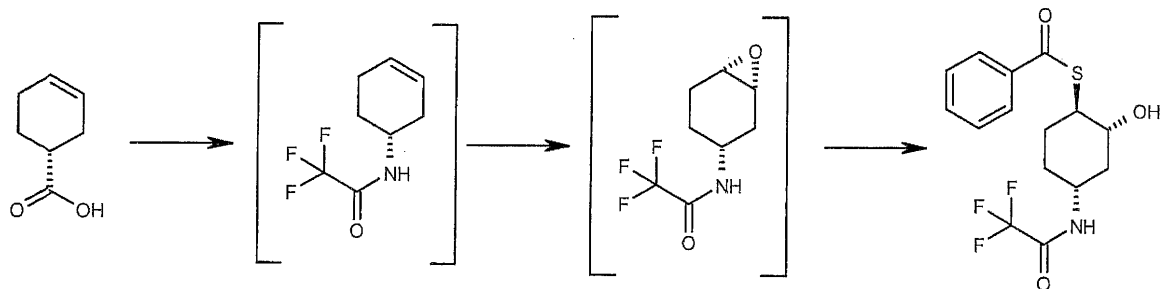
MS (ESI , g / mol) : 348 [M + H] $^{+}$

【 実施例 4】

圧縮方法 (telescoped procedure) による { (1 R , 2 R , 4 R) - 4 - [(2, 2, 2 - トリフルオロ - アセチル) - アミノ] - 2 - ヒドロキシ - シクロヘキシル } - ベンゼン - カルボチオエート

【 0 1 5 4】

【化 3 1】



40

【 0 1 5 5】

工程 A : N - (3 - シクロヘキセン - 1 (R) - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - アセトアミド

50 g の 3 - シクロヘキセン - 1 (R) - カルボン酸および 425 ml のクロロベンゼン

50

を 20 ~ 25 でフラスコに仕込み、得られた混合物を撹拌した。得られた混合物に、110 ml の $(C_2H_5)_3N$ を滴下し、その後、25 ml のクロロベンゼンを滴下した。得られた混合物を、78 ~ 82 に温め、それから、80 ~ 90 の温度並びに安定したガスの発生を維持して、109.2 g の DPPA を、投与制御された方法で追加した。20 ml のクロロベンゼンラインリンスを加えた。得られた混合物は、反応完了が TLC によって決定されるまで、78 ~ 82 で 1 時間撹拌した。得られた混合物を約 70 に冷却し、それから、温度を 70 ~ 80 に維持して、34 ml のクロロベンゼンに混合した 226 g の CF_3COOH を滴下し、その後、1.57 g の CuCl および 25 ml のクロロベンゼンラインリンスを滴下した。得られた混合物を、90 ~ 95 で 2 時間撹拌し、その後、反応が完了するまで TLC で追跡した。反応が完了したところで、得られた混合物を 15 ~ 25 に冷却し、375 ml の 20% K_2CO_3 水溶液を加えた。それから、得られた混合物を、15 分間撹拌した。得られた混合物は、残留固形物を取り除くために、セライトを通して濾過し、上記の固形物を、50 ml のクロロベンゼンで洗浄した。得られた複数の層 (layers) を分離し、得られた下層の水層を、250 ml のクロロベンゼンで逆抽出し、得られた混合した複数の有機相 (organic phases) を、500 ml の 0.5 M H_3PO_4 で洗浄した。得られた水層を、300 ml のクロロベンゼンで逆抽出し、得られた、混合された有機相 (organic phases) は、500 ml の 5% NaCl 水溶液で洗浄した。N - (3 - シクロヘキセン - 1 (R) - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - アセトアミドの含有量を決定するために、ストリップ重量分析を行った。クロロベンゼン溶液は、69.52 g の N - (3 - シクロヘキセン - 1 (R) - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - アセトアミドを含んでおり、以下のエポキシ化工程 (下の工程 B) に用いられた。 1H NMR パターンは、N - (3 - シクロヘキセン - 1 (R) - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - アセトアミドの構造を裏付けるものであった。N - (3 - シクロヘキセン - 1 (R) - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - アセトアミドに対する NMR パターンおよび MS は、実施例 3、工程 A 1 に記載されている。

【0156】

工程 B : 2, 2, 2 - トリフルオロ - N - (1R, 3R, 6S) - (7 - オキサ - ビシクロ [4.1.0] - 3 - ヘプチル) - アセトアミド

106.5 g の m - クロロ過安息香酸 (70%) を、< 30 の温度に維持して、上記の工程 A で得られた、69.5 g の N - (3 - シクロヘキセン - 1 (R) - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - アセトアミドを冷却した (10 ~ 15) 溶液に、少しずつ加え、69.5 ml のクロロベンゼンですすいだ。得られた混合物を、20 ~ 25 で 1 時間撹拌し、それから、反応が完了するまで TLC で追跡した。反応が完了したところで、バッチを、0 ~ - 5 に冷却して、30 分間撹拌した。それから、固形の沈殿物 (mCBA) を濾別し、2 x 34.8 ml のクロロベンゼンで洗浄した。これにより得られた濾液を、過酸化物を除去するために、347.6 ml の 10% チオ硫酸ナトリウム溶液で洗浄し、この結果生じた水層を、208.6 ml のクロロベンゼンで逆抽出した。得られた、混合された有機層を、pH > 7 の水相を確保するために、347.6 ml の 5% $NaHCO_3$ 溶液で洗浄し、これにより得られた水層を、208.6 ml のクロロベンゼンで逆抽出した。得られた、混合された有機層は、347.6 ml の水で洗浄した。

【0157】

開環工程 (工程 C) で使用するための 2, 2, 2 - トリフルオロ - N - (1R, 3R, 6S) - (7 - オキサ - ビシクロ [4.1.0] - 3 - ヘプチル) - アセトアミドの含有量を決定するために、ストリップ重量分析を行った。クロロベンゼン溶液は、約 11% のアンチ (トランス) エポキシドを含んでいる、58.64 g の 2, 2, 2 - トリフルオロ - N - (1R, 3R, 6S) - (7 - オキサ - ビシクロ [4.1.0] - 3 - ヘプチル) - アセトアミドを含んでいた。

【0158】

1H NMR パターンは、2, 2, 2 - トリフルオロ - N - (1R, 3R, 6S) - (7 - オキサ - ビシクロ [4.1.0] - 3 - ヘプチル) - アセトアミドの構造を裏付ける

ものであった。2, 2, 2 - トリフルオロ - N - (1R, 3R, 6S) - (7 - オキサ - ビシクロ[4.1.0] - 3 - ヘプチル) - アセトアミドに対するNMRパターンおよびMSは、実施例3、工程Bに記載されている。

【0159】

工程C：{(1R, 2R, 4R) - 4 - [(2, 2, 2 - トリフルオロ - アセチル) - アミノ] - 2 - ヒドロキシ - シクロヘキシル} - ベンゼン - カルボチオエート 58.64 gの2, 2, 2 - トリフルオロ - N - (1R, 3R, 6S) - (7 - オキサ - ビシクロ[4.1.0] - 3 - ヘプチル) - アセトアミドを含むクロロベンゼン溶液を、エポキシドを基にして約5倍の体積(5 volumes)にまで濃縮した。得られた濃縮物を、15 ~ 25 °Cで、アルゴンを用いて30分間脱気し、温度を、15 ~ 20 °Cに調整した。得られた混合物に、58.1 gのチオ安息香酸(90%)を、30 °C未満の温度に保持して滴下した。その後、17.6 mlのクロロベンゼンを、ラインリンスとして上記容器に加えた。得られた混合物に、2.49 gのテトラブチルアンモニウムクロライド・水和物を、30 °Cで、少しずつ追加した。得られた混合物を、40 ~ 45 °Cに加熱して撹拌した。上記の反応を、反応が完了するまでTLCで追跡した。反応が完了したところで、得られた混合物を、0 ~ 5 °Cに冷却して1時間撹拌し、それから濾過した。得られた濾過ケーキを、クロロベンゼン2 × 58.62 mlで洗浄し、それから、< 40 °Cで、真空乾燥した。結晶性固体状の{(1R, 2R, 4R) - 4 - [(2, 2, 2 - トリフルオロ - アセチル) - アミノ] - 2 - ヒドロキシ - シクロヘキシル} - ベンゼン - カルボチオエート 45.5 gが得られた。

【0160】

¹H NMRパターンは、{(1R, 2R, 4R) - 4 - [(2, 2, 2 - トリフルオロ - アセチル) - アミノ] - 2 - ヒドロキシ - シクロヘキシル} - ベンゼン - カルボチオエートの構造を裏付けるものであった。{(1R, 2R, 4R) - 4 - [(2, 2, 2 - トリフルオロ - アセチル) - アミノ] - 2 - ヒドロキシ - シクロヘキシル} - ベンゼン - カルボチオエートに対するNMRパターンおよびMSは、実施例3、工程Cに記載されている。

【0161】

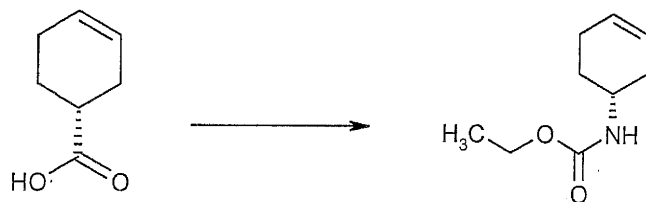
〔実施例5〕

エチル - 3 - シクロヘキセニル - 1(R) - カルバメート (Ethyl cyclohex-3-enyl-1(R)-carbamate)

工程A1. エチル - 3 - シクロヘキセニル - 1(R) - カルバメートを得るためのDPPA経由のクルチウス転移

【0162】

【化32】



【0163】

5 gの3 - シクロヘキセン - 1 - カルボン酸および42.5 mlのクロロベンゼンを、20 ~ 25 °Cでフラスコに仕込み、得られた混合物を撹拌した。得られた混合物に、11.2 mlの(C₂H₅)₃Nを滴下した後、2.6 mlのクロロベンゼンを滴下した。得られた混合物を、78 ~ 82 °Cに温め、それから、10.9 gのDPPAを、80 ~ 90 °Cの温度並びに安定したガスの発生を維持して、投与制御された方法で追加した。2.1 mlのクロロベンゼンラインリンスを加えた。得られた混合物は、(TLCによって決定された)反応完了まで、78 ~ 82 °Cで1時間撹拌した。反応が完了したところで、得られた混合物に、クロロベンゼン3.4 mlにエタノール9.12 gを混合したものを、70

～ 80 の温度に維持して滴下し、その後、1.6 ml のクロロベンゼンに混合した 157 mg の CuCl 、および、0.9 ml のクロロベンゼンラインリンスを滴下した。得られた混合物を、90～95 で70分間攪拌し、その後、反応が完了するまでTLCで追跡した。反応が完了したところで、得られた混合物を、15～25 に冷却し、50 ml の20% K_2CO_3 水溶液を加えた。得られた混合物を、15分間攪拌し、残留固形物を取り除くために、セライトを通して濾過し、上記の固形物を、5 ml のクロロベンゼンで洗浄した。この結果得られた3つの層を分離し、得られた上層の有機層を、50 ml の20% K_2CO_3 水溶液で洗浄した。得られた、混合した複数の中間層 (middle layers) を、10 ml のクロロベンゼンで逆抽出し、得られた、混合した複数の上相 (upper phases) を、50 ml の25% NaCl 水溶液、 2×50 ml の0.5 M H_3PO_4 、および50 ml の5% NaCl 水溶液で洗浄した。得られた混合物から、溶媒を、真空にして除去した。

10

淡褐色の固体 (6.40 g) の状態の粗エチル - 3 - シクロヘキセニル - 1 (R) - カルバメート (Ethyl cyclohex-3-enyl-1(R)-carbamate) が得られた。上記の粗3 - エチルカルボヘキセニル - 1 (R) - カルバメートは、カラムクロマトグラフィー (シクロヘキサン - EtOAc 9 : 1) で精製した。

5.34 g の精製したエチル - 3 - シクロヘキセニル - 1 (R) - カルバメートが得られた。

【0164】

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ 、200 MHz、ppm) : δ 7.05 (d、 $J = 7.4$ Hz、1H)、5.65 - 5.51 (m、2H)、4.02 - 3.91 (q、2H)、3.57 - 3.44 (s、ブロード、1H)、2.22 - 2.04 (m、3H)、1.93 - 1.72 (m、2H)、1.48 - 1.22 (m、1H)、1.15 (t、 $J = 7.0$ Hz、3H)

20

^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$ 、50 MHz、ppm) : δ 155.8、126.5、125.0、59.4、46.2、31.4、28.7、24.4、14.7

MS (ESI、g/mol) : m/z 170 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

上記の工程 A 1 に代えて以下の工程 A 2 を行った。

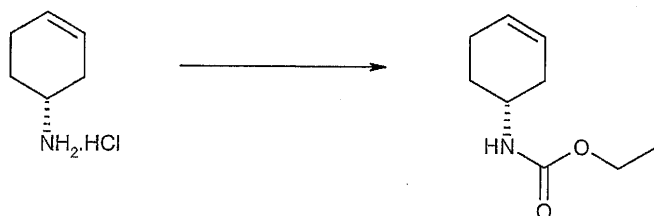
【0165】

工程 A 2 . 塩基経由のエチル - 3 - シクロヘキセニル - 1 (R) - カルバメート

30

【0166】

【化33】



【0167】

40

2 g の3 - シクロヘキセニル - 1 (R) - アミン塩酸塩 (実施例 3、工程 A 2) および 20 ml の CH_2Cl_2 を、室温でフラスコに仕込み、得られた混合物を攪拌した。得られた混合物に、3.1 ml の $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$ を滴下した後、得られた混合物を10分間攪拌し、その後、1.5 ml のクロロギ酸エチルを加えた。その後、得られた混合物を、(TLCによって決定された) 反応完了まで攪拌した。得られた混合物を、0.1 M HCl で洗浄した後、5% NaHCO_3 および水で洗浄し、それから、乾燥するまで濃縮した。青白色の結晶性固体状のエチル - 3 - シクロヘキセニル - 1 (R) - カルバメートが得られた。

【0168】

^1H NMR パターンおよび ^{13}C NMR パターンは、エチル - 3 - シクロヘキセニル - 1 (R) - カルバメートのものと一致した。

50

ル - 1 (R) - カルバメートの構造を裏付けるものであった。エチル - 3 - シクロヘキセニル - 1 (R) - カルバメートに対する NMR スペクトルおよび MS は、実施例 5、工程 A 1 に記載されている。

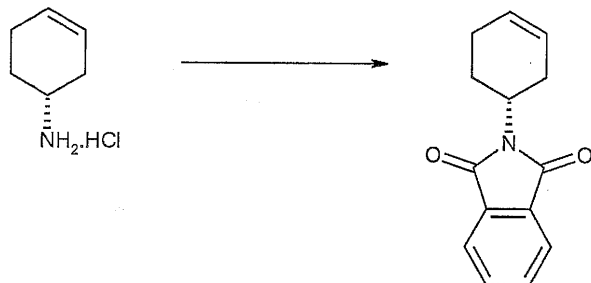
【 0 1 6 9 】

〔 実施例 6 〕

2 - (3 - シクロヘキセン - 1 (R) - イル) - イソインドール - 1 , 3 - ジオン (2-(Cyclohex-3-en-1(R)-yl)-isoindole-1,3-dione)

【 0 1 7 0 】

【 化 3 4 】



10

【 0 1 7 1 】

1 g の 3 - シクロヘキセニル - 1 (R) - アミン塩酸塩 (実施例 3、工程 A 2) および 40 ml のトルエンを室温でフラスコに仕込み、得られた混合物を撹拌した。得られた混合物に、1.9 ml の (C₂H₅)₃N を滴下し、得られた混合物を、10 分間撹拌した。その後、1.12 g の無水フタル酸を滴下し、得られた混合物を、ディーン・スターク条件下で、水を除去した状態で、(HPLC で決定された) 反応完了まで、還流のために加熱した。得られた混合物を、0.1 M HCl で洗浄した後、5 % NaHCO₃ および 50 ml の水で洗浄し、それから、乾燥するまで濃縮した。青白色の結晶性固体状の 2 - (3 - シクロヘキセン - 1 (R) - イル) - イソインドール - 1 , 3 - ジオン 1.20 g が得られた。

20

【 0 1 7 2 】

¹H NMR (DMSO - d₆、200 MHz、ppm) : δ 7.85 - 7.70 (m、4 H)、5.73 - 5.60 (m、2 H)、4.31 - 4.15 (m、ブロード、1 H)、2.81 - 2.67 (m、1 H)、2.42 - 2.05 (m、4 H)、1.81 - 1.75 (m、1 H)

30

¹³C NMR (DMSO - d₆、50 MHz、ppm) : δ 167.6、134.1、131.4、126.4、124.8、122.8、46.6、28.1、25.7、25.2

MS (ESI、g / mol) : m / z 228 [M + H]⁺

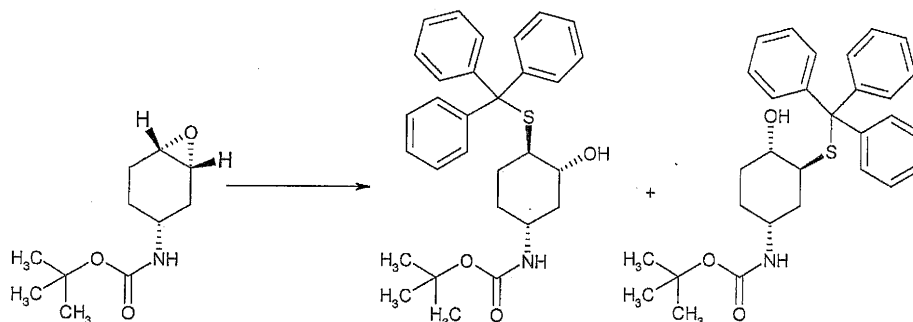
〔 実施例 7 〕

tert - ブチル [(1 R , 3 R , 4 R) - 3 - ヒドロキシ - 4 - トリチルスルファニル - シクロヘキシル] - カルバメートおよび tert - ブチル [(1 R , 3 S , 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - トリチルスルファニル - シクロヘキシル] - カルバメート

40

【 0 1 7 3 】

【化 3 5】



10

【0174】

1 g の *tert*-ブチル〔(1*R*, 3*R*, 6*S*)-(7-オキサ-ビシクロ[4.1.0]-3-ヘプチル)カルバメート(実施例1、工程)、1.56 g のトリフェニルメタノール、および16.4 mL のアセトニトリルをフラスコに仕込んだ。得られた混合物に、560 μ L のDBNを追加し、その後、得られた混合物を、40 に加熱し、22.5時間攪拌した。反応が完了(TLC)したところで、得られた混合物を、室温に冷却し、EtOAcで希釈し、水および塩水で洗浄した。得られた有機層を、MgSO₄で乾燥し、真空にして濃縮し、得られた粗精製物を、カラムクロマトグラフィー(溶離剤:シクロヘキサン/EtOAc 5:1)に供した。必要な分級物を確認し、混合して、真空にして濃縮した。白色固体状の *tert*-ブチル〔(1*R*, 3*R*, 4*R*)-3-ヒドロキシ-4-トリチルスルファニル-シクロヘキシル〕-カルバメート1.11 g が得られた。

20

【0175】

tert-ブチル〔(1*R*, 3*R*, 4*R*)-3-ヒドロキシ-4-トリチルスルファニル-シクロヘキシル〕-カルバメート:

¹H NMR (200 MHz、DMSO-*d*₆、ppm、とりわけ) δ 7.6-7.1 (m、15H)、6.54 (d、*J* = 8 Hz、1H)、5.23 (d、*J* = 4 Hz、1H)、3.4-3.05 (m、2H)、2.2-1.8 (m、2H)、1.4-0.5 (m、14H)

tert-ブチル〔(1*R*, 3*S*, 4*S*)-4-ヒドロキシ-3-トリチルスルファニル-シクロヘキシル〕-カルバメート:

¹H NMR (200 MHz、DMSO-*d*₆、ppm、とりわけ) δ 7.5-7.15 (m、15H)、6.6 (d、*J* = 8 Hz、1H)、4.55 (d、1H)、3.5-3.1 (m、2H)、1.7-0.9 (m、15H)

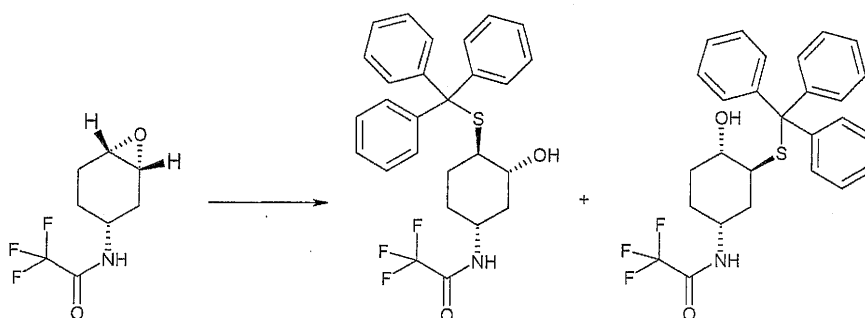
MS (ESI、g/mol): *m/z* 534 [M+HCOO]⁻

【実施例8】

2,2,2-トリフルオロ-N-((1*R*, 3*R*, 4*R*)-3-ヒドロキシ-4-トリチルスルファニル-シクロヘキシル)-アセトアミドおよび2,2,2-トリフルオロ-N-((1*R*, 3*S*, 4*S*)-4-ヒドロキシ-3-トリチルスルファニル-シクロヘキシル)-アセトアミド

【0176】

【化 3 6】



50

【 0 1 7 7 】

1.55 g の 2, 2, 2 - トリフルオロ - N - (1 R , 3 R , 6 S) - 7 - オキサ - ビシクロ [4 . 1 . 0] - 3 - ヘプチル - アセトアミド (実施例 3、工程 B)、2.46 g のトリフェニルメタンチオール、および 25 mL のアセトニトリルをフラスコに仕込んだ。得られた混合物に、880 μ L の DBN を加え、その後、得られた混合物を 60 に加熱し、23 時間攪拌した。反応が完了 (TLC) したところで、得られた混合物を、室温に冷却し、EtOAc で希釈し、水および塩水で洗浄した。得られた有機層を、MgSO₄ で乾燥し、真空にして濃縮し、得られた粗精製物を、カラムクロマトグラフィー (溶離剤 : シクロヘキサン / EtOAc 5 : 1) に供した。必要な分級物を確認し、混合して、真空にして濃縮した。白色固体状の 2, 2, 2 - トリフルオロ - N - ((1 R , 3 R , 4 R) - 3 - ヒドロキシ - 4 - トリチルスルファニル - シクロヘキシル) - アセトアミド 1.856 g および白色固体状の 2, 2, 2 - トリフルオロ - N - ((1 R , 3 S , 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - トリチルスルファニル - シクロヘキシル) - アセトアミド 415 mg が得られた。

10

【 0 1 7 8 】

2, 2, 2 - トリフルオロ - N - ((1 R , 3 R , 4 R) - 3 - ヒドロキシ - 4 - トリチルスルファニル - シクロヘキシル) - アセトアミド :

¹H NMR (200 MHz、DMSO - d₆、ppm) δ 9.04 (d、J = 7 Hz、1 H)、7.6 - 7.1 (m、15 H)、5.40 (d、J = 4.6 Hz、1 H)、3.75 - 3.5 (m、1 H)、3.45 - 3.25 (m、1 H)、2.2 - 1.85 (m、2 H)、1.45 - 1.15 (m、2 H)、1.0 - 0.65 (m、3 H)

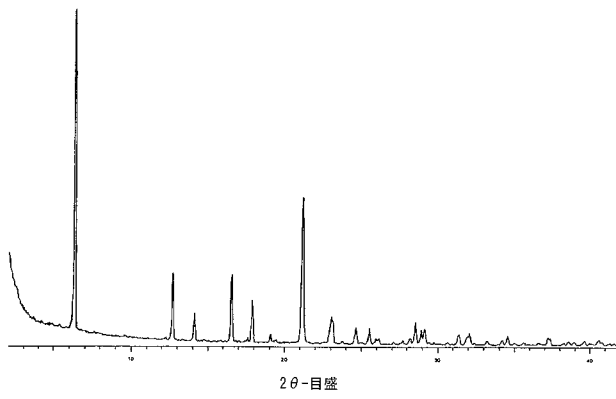
20

2, 2, 2 - トリフルオロ - N - ((1 R , 3 S , 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - トリチルスルファニル - シクロヘキシル) - アセトアミド :

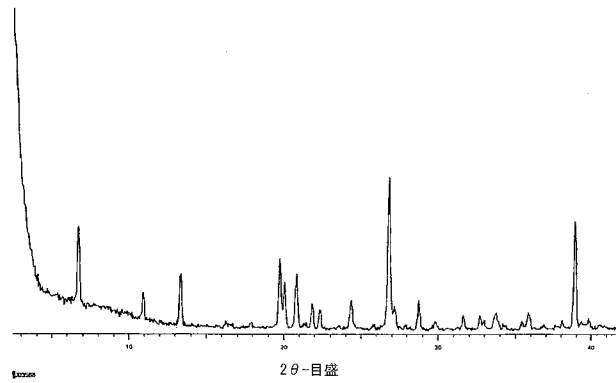
¹H NMR (200 MHz、DMSO - d₆、ppm) δ 9.17 (d、J = 8 Hz、1 H)、7.45 - 7.1 (m、15 H)、4.86 (d、J = 3 Hz、1 H)、4.00 - 3.75 (m、1 H)、3.6 - 3.45 (m、1 H)、1.8 - 0.65 (m、7 H)

MS (ESI、g / mol) : m / z 484 [M - H]⁻

【 図 1 】



【 図 2 】



フロントページの続き

(72)発明者 ヴェルナル，ハイルマイヤー
オーストリア共和国，アー - 7 0 3 4 ツィリングタル，オーベレ ヴァイデエカー 1 9

(72)発明者 リー，スベンス
オーストリア共和国，アー - 1 0 5 0 ウィーン，ビルグラムガッセ 5 / 5

(72)発明者 アチュタ，ラマ，チャンドラ，マーティ，ブルス
オーストリア共和国，アー - 2 3 8 0 ペルヒトルツドルフ，ホックベルグシュトラッセ 3 8

F ターム(参考) 4H006 AA01 AA02 AB20 AB84 AC60 AC63 AC81 BD70 TA04 TB35
TN30 TN50 TN60