

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-545700

(P2008-545700A)

(43) 公表日 平成20年12月18日 (2008. 12. 18)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C O 7 D 205/08 (2006.01)</b>	C O 7 D 205/08 K	4 C O 5 6
<b>C O 7 D 263/26 (2006.01)</b>	C O 7 D 263/26 C S P	4 H O 3 9
<b>C O 7 F 9/568 (2006.01)</b>	C O 7 D 205/08	4 H O 4 8
<b>C O 7 F 19/00 (2006.01)</b>	C O 7 F 9/568	4 H O 4 9
<b>C O 7 F 5/02 (2006.01)</b>	C O 7 F 19/00	4 H O 5 0
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 71 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2008-513703 (P2008-513703)  
 (86) (22) 出願日 平成18年5月25日 (2006. 5. 25)  
 (85) 翻訳文提出日 平成20年1月28日 (2008. 1. 28)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/020226  
 (87) 国際公開番号 W02006/127893  
 (87) 国際公開日 平成18年11月30日 (2006. 11. 30)  
 (31) 優先権主張番号 60/684, 481  
 (32) 優先日 平成17年5月25日 (2005. 5. 25)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

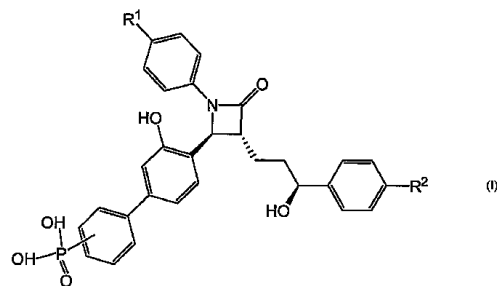
(71) 出願人 506157732  
 マイクロビア インコーポレーテッド  
 MICROBIA, INC.  
 アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 O  
 2 1 4 1, ケンブリッジ, ベント ストリ  
 ート 3 2 0  
 (74) 代理人 100090251  
 弁理士 森田 憲一  
 (74) 代理人 100139594  
 弁理士 山口 健次郎  
 (72) 発明者 アントネッリ ステファン  
 アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 O  
 1 9 0 2, リン, ラファイエット パーク  
 1 8

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 4 - (ビフェニル) アゼチジン - 2 - オンホスホン酸類の製造方法

## (57) 【要約】

本発明は、4 - (ビフェニル) アゼチジン - 2 - オンホスホン酸誘導体の製造方法に関する。

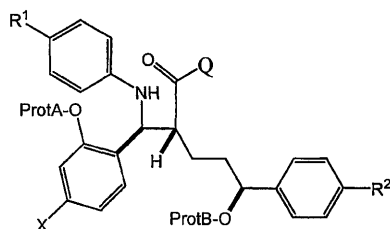


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

構造式：

## 【化 1】



10

(式中、

R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は、H、ハロゲン原子、-OH、及びメトキシ基から選択され；

X は、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子、トルエンスルホニル基、メタンスルホニル基及びトリフルオロメタンスルホニル基から選択され；

ProtA-O- は、オキシメチルエーテル基、アリルエーテル基、第三級アルキルエーテル基、ベンジルエーテル基及びシリルエーテル基から選択されるフェノールのための保護基であり；

ProtB-O- は、HO-、又はオキシメチルエーテル基、テトラヒドロピラニル若しくはテトラヒドロフラニルエーテル基、メトキシシクロヘキシルエーテル基、メトキシベンジルエーテル基、シリルエーテル基及びエステル基から選択されるベンジル型アルコールのための保護基であり；並びに

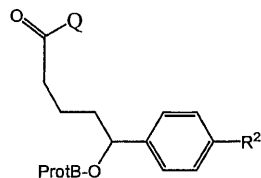
20

Q は、少なくとも 1 つのキラル中心を有するトリフェニルグリコール基並びに環状及び分岐状窒素含有部分の単一の鏡像体から選択されるキラル補助基である)

で表される化合物の製造方法であって、

式：

## 【化 2】

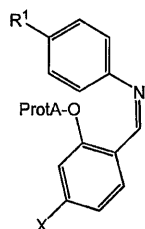


30

で表される化合物を、

式：

## 【化 3】



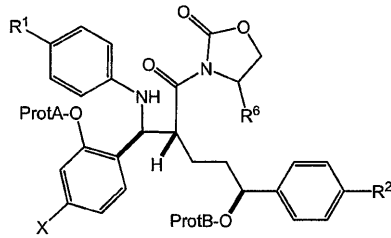
40

で表される化合物と反応させることを含む、前記化合物の製造方法。

## 【請求項 2】

構造式：

## 【化 4】



( 式中、

R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は、H、ハロゲン原子、-OH、及びメトキシ基から選択され；

10

X は、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子、トルエンシルホニル基、メタンシルホニル基及びトリフルオロメタンシルホニル基から選択され；

ProtA-O- は、オキシメチルエーテル基、アリルエーテル基、第三級アルキルエーテル基、ベンジルエーテル基及びシリルエーテル基から選択されるフェノールのための保護基であり；

ProtB-O- は、HO-、又はオキシメチルエーテル基、テトラヒドロピラニル若しくはテトラヒドロフラニルエーテル基、メトキシシクロヘキシルエーテル基、メトキシベンジルエーテル基、シリルエーテル基及びエステル基から選択されるベンジル型アルコールのための保護基であり；並びに

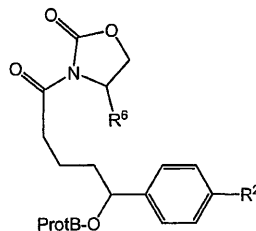
R<sup>6</sup> は、フェニル基又はベンジル基である )

20

で表される化合物の製造方法であって、

式：

## 【化 5】

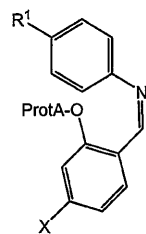


で表される化合物を、

30

式：

## 【化 6】



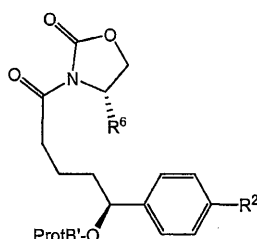
で表される化合物と反応させることを含む、請求項 1 に記載の前記方法。

40

## 【請求項 3】

式：

## 【化 7】



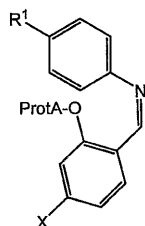
( 式中、

50

ProtB'-O- は、オキシメチルエーテル基、テトラヒドロピラニル若しくはテトラヒドロフラニルエーテル基、メトキシシクロヘキシルエーテル基、メトキシベンジルエーテル基、シリルエーテル基及びエステル基から選択されるベンジル型アルコールのための保護基である)

で表される化合物を、ルイス酸及び式：

【化 8】



10

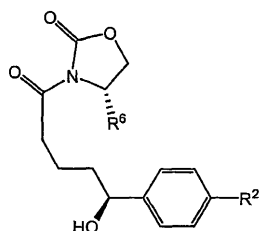
で表される化合物と反応させることを含む、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

以下の連続的な工程：

a. 式：

【化 9】



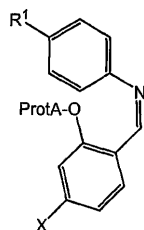
20

で表される化合物を、塩基存在下にトリアルキルハロシランと反応させる工程、次いで

b. ルイス酸と反応させる工程、次いで

c. 式：

【化 10】



30

で表される化合物と反応させる工程を含む、請求項 2 に記載の前記方法。

【請求項 5】

R¹ 及び R² が、H 及びハロゲン原子から選択され；そして

ProtA-O- が、メトキシメチルエーテル基、アリルエーテル基、t-ブチルエーテル基、ベンジルエーテル基、トリメチルシリルエーテル基、t-ブチルジメチルシリルエーテル基及び t-ブチルジフェニルシリルエーテル基から選択される、請求項 3 又は 4 に記載の方法。

40

【請求項 6】

前記ルイス酸が、第 3、4、13 又は 14 族金属のハロゲン化物である、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 7】

前記ルイス酸が四塩化チタンである、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

R¹ が水素原子であり；

R² がフッ素原子であり；

X が臭素原子であり；及び

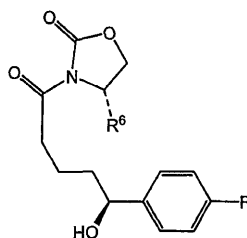
ProtA-O- がベンジルエーテル基である、請求項 4 に記載の方法。

50

## 【請求項 9】

a. 式：

## 【化 1 1】

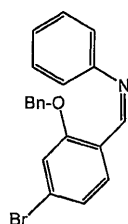


10

で表される化合物を、第三級アミン存在下にトリメチルクロロシランと反応させて、シリル基で保護されたベンジルアルコールを得ること；及び

b. 前記シリル基で保護されたベンジルアルコールを、四塩化チタン及び式：

## 【化 1 2】

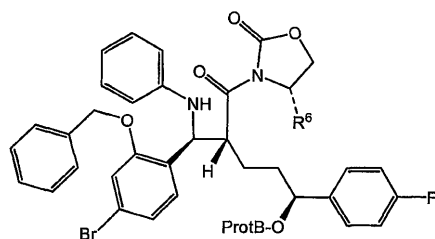


20

で表されるイミンと反応させて、

式：

## 【化 1 3】



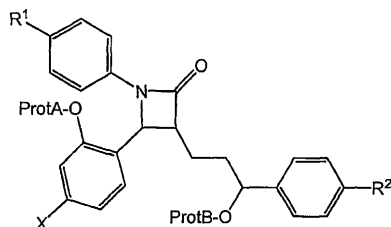
30

で表される化合物を得ることを含む、請求項 2 に記載の方法。

## 【請求項 10】

構造式：

## 【化 1 4】



40

(式中、

$R^1$  及び  $R^2$  は、H、ハロゲン原子、-OH、及びメトキシ基から選択され；

X は、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子、トルエンスルホニル基、メタンスルホニル基及びトリフルオロメタンスルホニル基から選択され；

ProtA-O- は、オキシメチルエーテル基、アリルエーテル基、第三級アルキルエーテル基、ベンジルエーテル基及びシリルエーテル基から選択されるフェノールのための保護基であり；

ProtB-O- は、HO-、又はオキシメチルエーテル基、テトラヒドロピラニル若しくはテトラヒドロフラニルエーテル基、メトキシシクロヘキシルエーテル基、メトキシベ

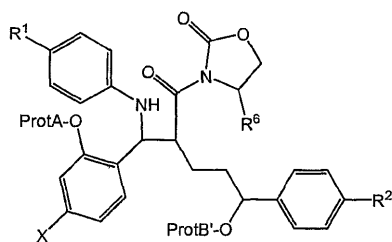
50

ンジルエーテル基、シリルエーテル基及びエステル基から選択されるベンジル型アルコールのための保護基である)

で表される化合物の製造方法であって、

式：

【化 1 5】



10

(式中、

$R^6$  は、フェニル基又はベンジル基であり；並びに

$ProtB'-O-$  は、オキシメチルエーテル基、テトラヒドロピラニル若しくはテトラヒドロフラニルエーテル基、メトキシシクロヘキシルエーテル基、メトキシベンジルエーテル基、シリルエーテル基及びエステル基から選択されるベンジル型アルコールのための保護基である)

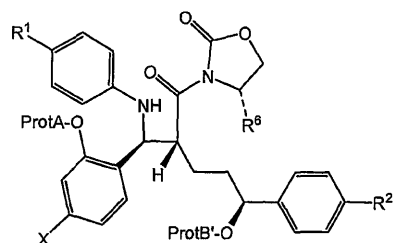
で表される化合物を環化すること、及び  $ProtB-O$  が  $OH$  のとき、 $ProtB'-O-$  を開裂することを含む、前記方法。

20

【請求項 1 1】

式：

【化 1 6】



30

で表される化合物を、N、O - ビストリメチルシリルアセトアミド及びフッ化物イオン供給源と反応させることを含む、請求項 1 0 に記載の方法。

【請求項 1 2】

前記フッ化物イオン供給源がテトラブチルアンモニウムフルオリドである、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

$R^1$  が水素原子であり；

$R^2$  がフッ素原子であり；

X が臭素原子であり；

$ProtA$  がベンジル基であり；及び

40

$ProtB'$  がシリル基である、請求項 1 2 に記載の方法。

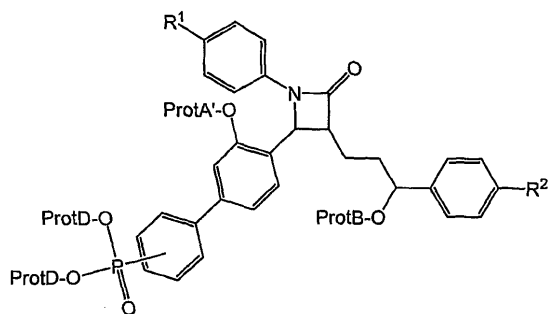
【請求項 1 4】

$ProtB'$  が t - ブチルジメチルシリル基及びトリメチルシリル基から選択される、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 5】

式：

## 【化 17】



10

(式中、

$R^1$  及び  $R^2$  は、H、ハロゲン原子、-OH、及びメトキシ基から選択され；

ProtA'-O- は、オキシメチルエーテル基、第三級アルキルエーテル基、ベンジルエーテル基及びシリルエーテル基から選択されるフェノールのための保護基であり；

ProtB-O- は、HO-、又はオキシメチルエーテル基、テトラヒドロピラニル若しくはテトラヒドロフラニルエーテル基、メトキシシクロヘキシルエーテル基、メトキシベンジルエーテル基、シリルエーテル基及びエステル基から選択されるベンジル型アルコールのための保護基であり；並びに

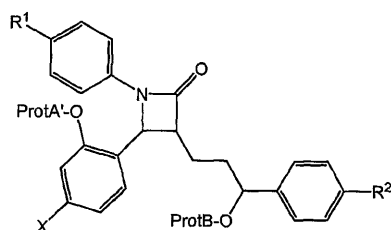
ProtD-O- は、HO-、又はアルキルエステル基、フェニルエステル基及びベンジルエステル基から選択されるホスホン酸のための保護基である）

で表される 4 - (ビフェニル) イルアゼチジノンの製造方法であって、

20

式：

## 【化 18】



30

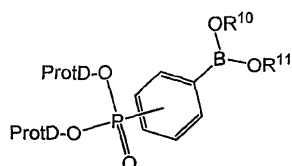
(式中、

X は、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子、トルエンシルホニル基、メタンシルホニル基、及びトリフルオロメタンシルホニル基から選択される）

で表される 4 - フェニルアゼチジン - 2 - オンを、

式：

## 【化 19】



40

(式中、

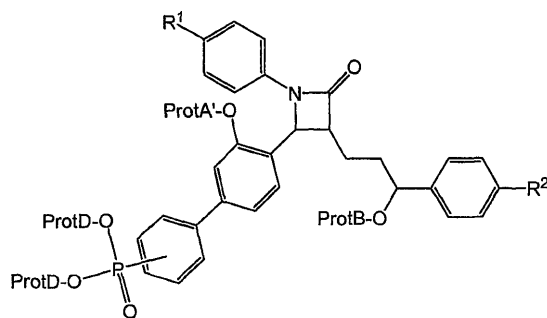
$R^{10}$  及び  $R^{11}$  は、独立して、H 及び ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル基から選択されるか、又は  $R^{10}$  及び  $R^{11}$  が一緒に 5 ~ 6 員環を形成する）

で表されるフェニル成分と反応させることを含む、前記方法。

## 【請求項 16】

式：

## 【化 2 0】



10

( 式中、

$R^1$  及び  $R^2$  は、H、ハロゲン原子、-OH、及びメトキシ基から選択され；

ProtA'-O- は、オキシメチルエーテル基、第三級アルキルエーテル基、ベンジルエーテル基及びシリルエーテル基から選択されるフェノールのための保護基であり；

ProtB-O- は、HO-、又はオキシメチルエーテル基、テトラヒドロピラニル若しくはテトラヒドロフランエーテル基、メトキシシクロヘキシルエーテル基、メトキシベンジルエーテル基、シリルエーテル基及びエステル基から選択されるベンジル型アルコールのための保護基であり；並びに

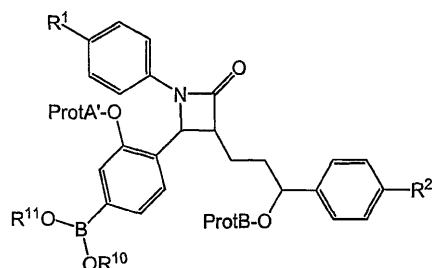
ProtD-O- は、HO-、又はアルキルエステル基、フェニルエステル基及びベンジルエステル基から選択されるホスホン酸のための保護基である）

で表される 4 - ( ピフェニル ) アゼチジノンの製造方法であって、

20

式：

## 【化 2 1】



30

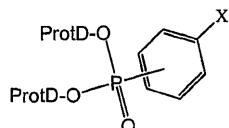
( 式中、

$R^{10}$  及び  $R^{11}$  は、H 及び ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル基から独立して選択されるか、又は  $R^{10}$  及び  $R^{11}$  が一緒に 5 ~ 6 員環を形成する )

で表される 4 - フェニルアゼチジン - 2 - オンを、

式：

## 【化 2 2】



40

( 式中、

X は、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子、トルエンシルホニル基、メタンシルホニル基、及びトリフルオロメタンシルホニル基から選択される )

で表されるフェニル成分と反応させることを含む、前記方法。

## 【請求項 17】

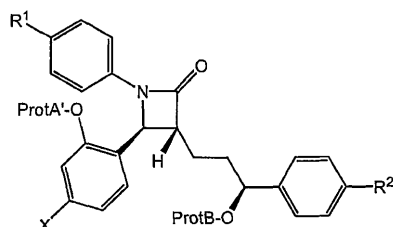
4 - フェニルアゼチジン - 2 - オンとフェニル成分との前記反応が、ホスフィン、パラジウム塩及び塩基を用いて行なう、請求項 15 又は 16 に記載の方法。

## 【請求項 18】

式：



## 【化 2 3】



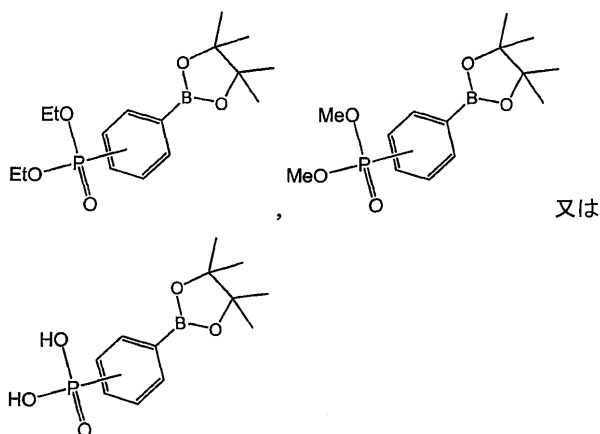
(式中、

ProtA'-O- は、メトキシメチルエーテル基、t-ブチルエーテル基、シリルエーテル基、及びベンジルエーテル基から選択され；並びに

ProtB-O- は、HO- 及びシリルエーテル基から選択される)

で表される 4-フェニルアゼチジン-2-オンを、ホスフィン、パラジウム塩及び塩基の存在下で、

## 【化 2 4】

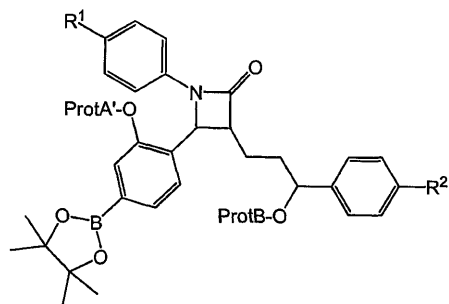


と反応させることを含む、請求項 15 に記載の方法。

## 【請求項 19】

式：

## 【化 2 5】



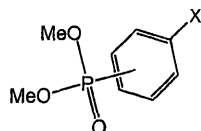
(式中、

ProtA'-O- は、メトキシメチルエーテル基、t-ブチルエーテル基、シリルエーテル基、及びベンジルエーテル基から選択され；そして

ProtB-O- は、HO- 及びシリルエーテル基から選択される)

で表される 4-フェニルアゼチジン-2-オンを、ホスフィン、パラジウム塩及び塩基の存在下で、

## 【化 2 6】



と反応させることを含む、請求項 16 に記載の方法。

## 【請求項 20】

前記ホスフィン及びパラジウム塩がビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリドであり、並びに前記塩基が水酸化若しくは炭酸アルカリ金属水溶液である、請求項 17、18又は19に記載の方法

## 【請求項 21】

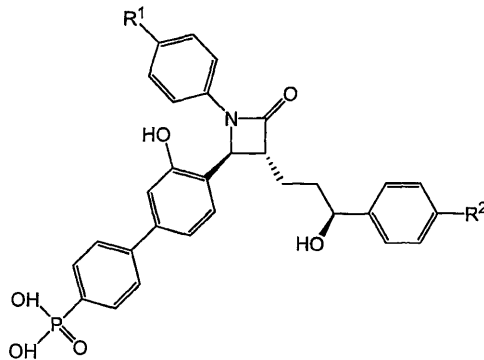
$R^1$  が水素原子であり、及び  $R^2$  がフッ素原子である、請求項 15 ~ 20 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 22】

式：

## 【化 27】

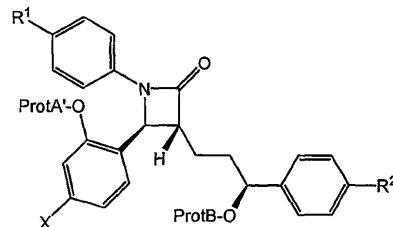
10



20

で表される化合物の製造方法であって、  
式：

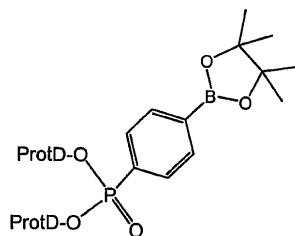
## 【化 28】



30

で表されるアゼチジノンを、  
式：

## 【化 29】



40

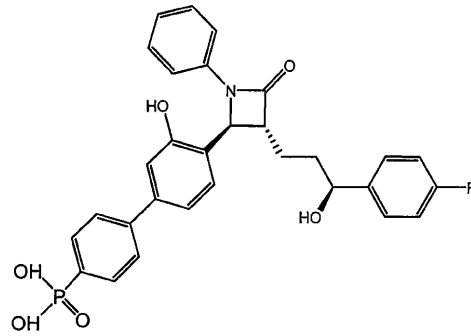
で表されるジオキサボロールと反応させること、及び脱保護することを含み、  
ここで、

$R^1$  及び  $R^2$  が、H、ハロゲン原子、-OH、及びメトキシ基から選択され；  
X が、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子、トルエンシルホニル基、メタンシルホニル基及びトリフルオロメタンシルホニル基から選択され；  
ProtA'-O- が、オキシメチルエーテル基、第三級アルキルエーテル基、ベンジルエーテル基及びシリルエーテル基から選択されるフェノールのための保護基であり；  
ProtB-O- が、-OH又はシリルエーテル基であり；並びに  
ProtD-O- が、-OH、-OCH<sub>3</sub>又は-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>である、前記方法。

## 【請求項 23】

50

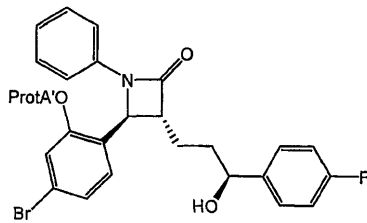
## 【化 3 0】



10

を製造する方法であって、  
式：

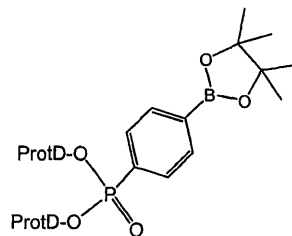
## 【化 3 1】



20

( 式中、ProtA' は、ベンジル基又は t - ブチルジメチルシリル基である )  
で表されるアゼチジノン、  
式：

## 【化 3 2】



30

で表されるジオキサボロールと反応させること、及び脱保護することを含む、請求項 2 2  
に記載の方法。

## 【請求項 2 4】

前記アゼチジノンが、ホスフィン、パラジウム塩及び炭酸アルカリ金属の存在下に前記  
ジオキサボロールと反応し；

ProtA' がベンジル基であり、並びに前記脱保護が、水素ガス及びパラジウム炭素を  
用いる水素化分解により達成され；並びに

ProtD が H である、請求項 2 2 に記載の方法。

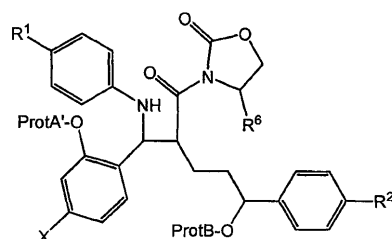
## 【請求項 2 5】

前記アゼチジノンが、

40

式：

## 【化 3 3】



( 式中、R<sup>6</sup> は、フェニル基又はベンジル基である )

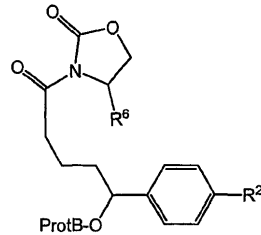
50

で表される - アミノアシルオキサゾリノンの環化により得られる、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 26】

前記 - アミノアシルオキサゾリノンが、  
式：

【化 34】

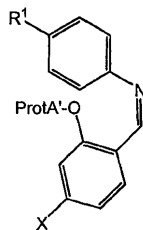


10

で表される化合物と、

式：

【化 35】



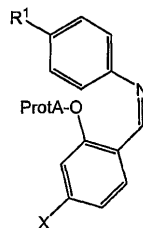
20

で表される化合物とを反応させることにより得られる、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

式：

【化 36】



30

(式中、

R<sup>1</sup> は、H、ハロゲン原子、-OH、及びメトキシ基から選択され；

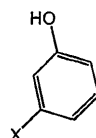
X は、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子、トルエンスルホニル基、メタンスルホニル基及びトリフルオロメタンスルホニル基から選択され；そして

ProtA-O- は、オキシメチルエーテル基、アリルエーテル基、第三級アルキルエーテル基、ベンジルエーテル基及びシリルエーテル基から選択されるフェノールのための保護基である)

で表されるイミンの製造方法であって、

式：

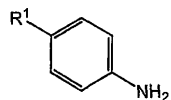
【化 37】



40

で表されるフェノールを、ホルムアルデヒド供給源と反応させること、次いで  
式：

## 【化 3 8】



で表されるアニリンと反応させることによるシッフ塩基形成、次いで、Prot Aで保護することを含む、前記方法。

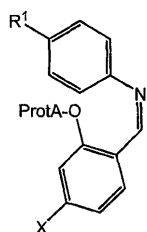
## 【請求項 2 8】

Prot A がベンジル基であり、X が臭素原子であり、及び R<sup>1</sup> が水素原子である、請求項 2 7 に記載の方法。

## 【請求項 2 9】

式：

## 【化 3 9】



(式中、

R<sup>1</sup> は、H、ハロゲン原子、-OH、及びメトキシ基から選択され；

X は、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子、トルエンスルホニル基、メタンスルホニル基及びトリフルオロメタンスルホニル基から選択され；並びに

Prot A - O - は、オキシメチルエーテル基、アリルエーテル基、第三級アルキルエーテル基、ベンジルエーテル基及びシリルエーテル基から選択されるフェノールのための保護基であり、

但し Prot A - がベンジル基であり、R<sup>1</sup> が H であり及び X が Br であるとき、化合物は固体であり、及び純度 95 % を超えるものである)

で表される化合物。

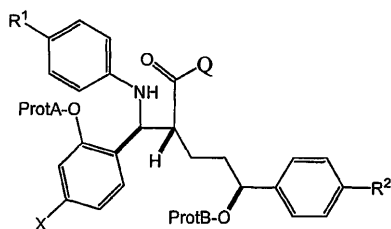
## 【請求項 3 0】

R<sup>1</sup> が H 又はフルオロ基であり；X が臭素原子であり；及び Prot A - O - がベンジルエーテル基又はシリルエーテル基である、請求項 2 9 に記載の化合物。

## 【請求項 3 1】

式：

## 【化 4 0】



(式中、

R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は、H、ハロゲン原子、-OH、及びメトキシ基から選択され；

X は、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子、トルエンスルホニル基、メタンスルホニル基及びトリフルオロメタンスルホニル基から選択され；

Prot A - O - は、オキシメチルエーテル基、アリルエーテル基、第三級アルキルエーテル基、ベンジルエーテル基及びシリルエーテル基から選択されるフェノールのための保護基であり；

Prot B - O - は、HO - 、又はオキシメチルエーテル基、テトラヒドロピラニル若しくはテトラヒドロフラニルエーテル基、メトキシシクロヘキシルエーテル基、メトキシベンジルエーテル基、シリルエーテル基及びエステル基から選択されるベンジル型アルコー

10

20

30

40

50

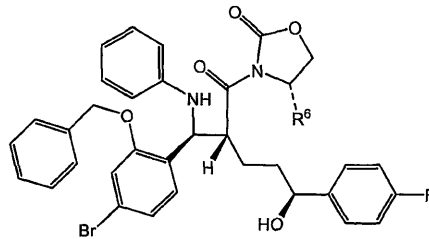
ルのための保護基であり；並びに

Q は、窒素原子に結合するキラル補助基であり、前記キラル補助基は、少なくとも 1 つのキラル中心を有する環状及び分岐状窒素含有部分の単一の鏡像体から選択される）で表される化合物。

【請求項 3 2】

式：

【化 4 1】



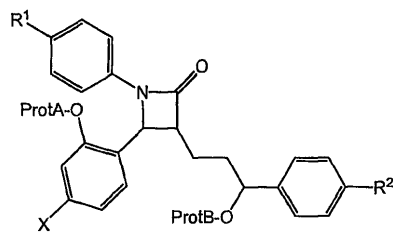
10

（式中、 $R^6$  はフェニル基又はベンジル基である）で表される請求項 3 1 に記載の化合物。

【請求項 3 3】

式：

【化 4 2】



20

（式中、

$R^1$  及び  $R^2$  は、H、ハロゲン原子、-OH、及びメトキシ基から選択され；

X は、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子、トルエンシルホニル基、メタンシルホニル基及びトリフルオロメタンシルホニル基から選択され；

ProtA-O- は、オキシメチルエーテル基、アリルエーテル基、第三級アルキルエーテル基、ベンジルエーテル基及びシリルエーテル基から選択されるフェノールのための保護基であり；

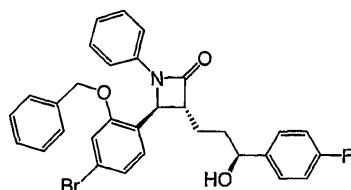
ProtB-O- は、HO-、又はオキシメチルエーテル基、テトラヒドロピラニル若しくはテトラヒドロフラニルエーテル基、メトキシシクロヘキシルエーテル基、メトキシベンジルエーテル基、シリルエーテル基及びエステル基から選択されるベンジル型アルコールのための保護基である）

で表される化合物。

【請求項 3 4】

式：

【化 4 3】



で表される請求項 3 3 に記載の化合物。

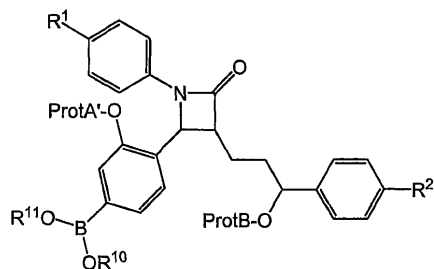
【請求項 3 5】

式：

30

40

## 【化 4 4】



(式中、

10

$R^1$  及び  $R^2$  は、H、ハロゲン原子、-OH、及びメトキシ基から選択され；

ProtA'-O- は、オキシメチルエーテル基、第三級アルキルエーテル基、ベンジルエーテル基及びシリルエーテル基から選択されるフェノールのための保護基であり；

ProtB-O- は、HO-、又はオキシメチルエーテル基、テトラヒドロピラニル若しくはテトラヒドロフラニルエーテル基、メトキシシクロヘキシルエーテル基、メトキシベンジルエーテル基、シリルエーテル基及びエステル基から選択されるベンジル型アルコールのための保護基であり；並びに

$R^{10}$  及び  $R^{11}$  は、独立して、H 及び ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル基から選択されるか、又は  $R^{10}$  及び  $R^{11}$  が一緒に 5 ~ 6 員環を形成する)

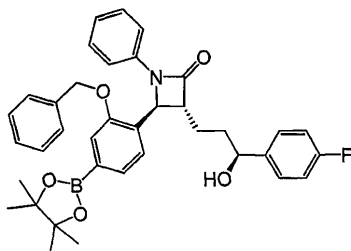
で表される化合物。

20

## 【請求項 36】

式：

## 【化 4 5】



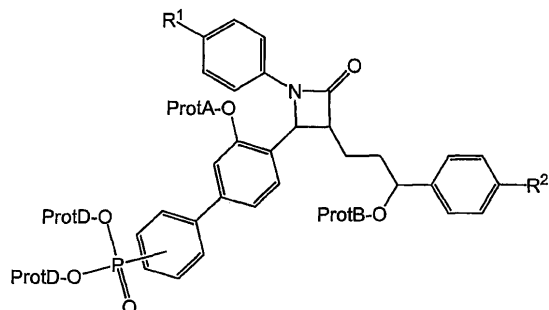
で表される請求項 35 に記載の化合物。

30

## 【請求項 37】

式：

## 【化 4 6】



40

(式中、

$R^1$  及び  $R^2$  は、H、ハロゲン原子、-OH、及びメトキシ基から選択され；

ProtA-O- は、オキシメチルエーテル基、アリルエーテル基、第三級アルキルエーテル基、ベンジルエーテル基及びシリルエーテル基から選択されるフェノールのための保護基であり；

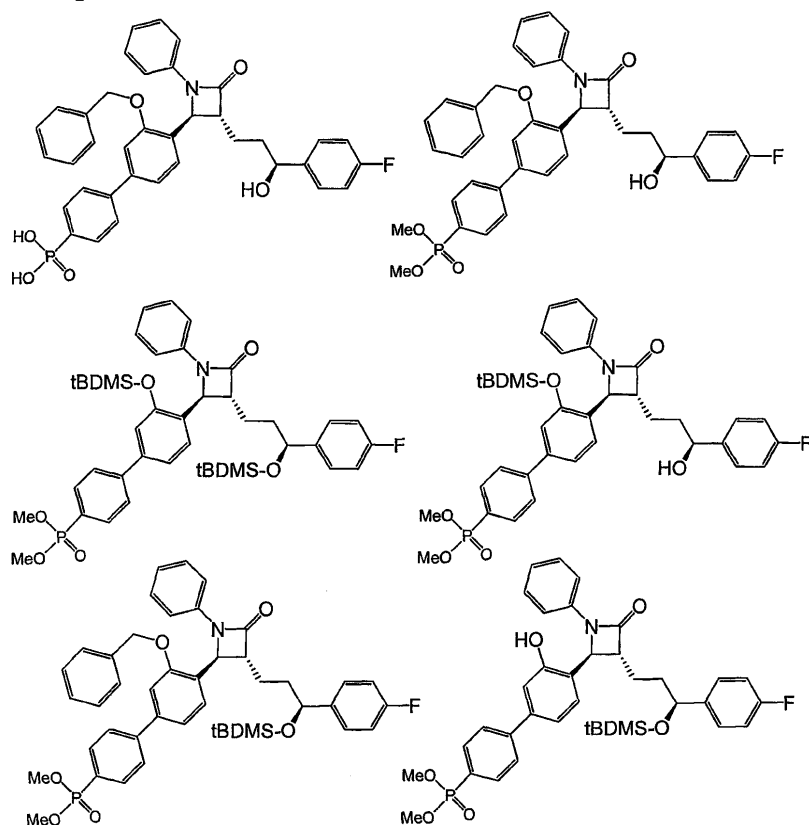
ProtB-O- は、HO-、又はオキシメチルエーテル基、テトラヒドロピラニル若しくはテトラヒドロフラニルエーテル基、メトキシシクロヘキシルエーテル基、メトキシベンジルエーテル基、シリルエーテル基及びエステル基から選択されるベンジル型アルコールのための保護基であり；並びに

50

ProtD-O- は、HO-、又はアルキルエステル基、フェニルエステル基及びベンジルエステル基から選択されるホスホン酸のための保護基である)

【請求項 38】

【化 47】



10

20

から選択される請求項 37 に記載の化合物並びにその塩及び溶媒和物。

【請求項 39】

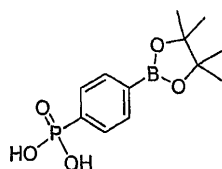
請求項 38 に記載の (3'- (ベンジロキシ) - 4' - { (2S、3R) - 3 - [ (3S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - オキソ - 1 - フェニルアゼチジン - 2 - イル} ビフェニル - 4 - イル) ホスホン酸ジシクロヘキシルアンモニウム塩。

30

【請求項 40】

[ 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル ] ホスホン酸 :

【化 48】



40

を製造する方法であって、

(1) 4 - プロモ - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゼンを、触媒量のラジカル開始剤存在下で、トリメチルホスフィンと反応させ、次いで、還元して、ジメチル [4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] ホスホネートを得ること ;

(2) ジメチル [4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] ホスホネートを、プロモトリメチルシランで処理し、次いで、水で処理することにより加水分解すること ; 及び

50



(3) [4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェニル]ホスホン酸を単離すること、  
を含む、前記方法。

【請求項 4 1】

前記ラジカル開始剤が、1, 1' - アゾビス(シクロヘキサンカルボニトリル)であり、及び前記還元が水素化トリブチルスズ又はトリス(トリメチルシリル)シランで処理することにより達成される、請求項 4 0 に記載の方法。

【請求項 4 2】

99%を超えるジアステレオマー純度、113 を超える融点を有する結晶性固体としての請求項 3 4 に記載の化合物。

10

【請求項 4 3】

化合物が、イソプロピルアルコール/水からの結晶化工程によって得られることを特徴とする請求項 3 4 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【発明の分野】

【0001】

本発明は、4 - (ビフェニリル)アゼチジン - 2 - オンホスホン酸誘導体の製造方法に関する。

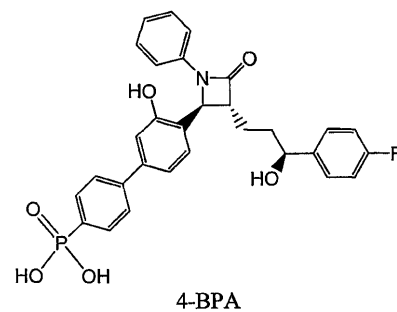
【発明の背景】

【0002】

20

(4' - {(2S, 3R) - 3 - [(3S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - オキソ - 1 - フェニルアゼチジン - 2 - イル} - 3' - ヒドロキシビフェニル - 4 - イル)ホスホン酸(4 - BPA)：

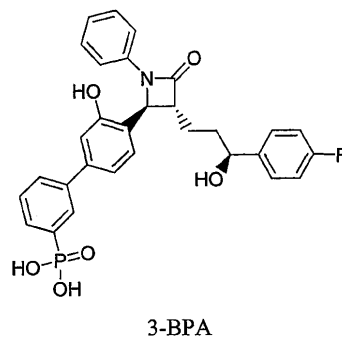
【化 1】



30

及びその異性体、(4' - {(2S, 3R) - 3 - [(3S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - オキソ - 1 - フェニルアゼチジン - 2 - イル} - 3' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イル)ホスホン酸(3 - BPA)：

【化 2】



40

は、コレステロール吸収阻害剤であることが示されている。(同時係属中の米国出願 10 / 986, 570 (その全内容が参照することにより本明細書に組み込まれる)を参照のこと。90 ~ 93 及び 119 頁の実施例 60、61 及び 127 に注意が向けられる)

【0003】

4 - BPA 及び 3 - BPA は、アゼチジノンコレステロール吸収阻害剤ファミリーのメ

50

ンバーである。１，４ - ジフェニルアゼチジン - ２ - オン類及びその脂質代謝障害治療用途が、米国特許第 ６，４９８，１５６ 号明細書及び P C T 出願 W O ０ ２ / ５ ０ ０ ２ ７ に記載されており、それらの開示は参照することにより本明細書に組み込まれる。１，４ - ジフェニルアゼチジン - ２ - オンコレステロール低化剤クラスのうち最もよく知られているメンバーは恐らく、エゼチマイブであり、これは Z E T I A ( 商品名 ) として販売されている。

【 ０ ０ ０ ４ 】

例えば、米国特許第 ５，６３１，３６５ 号；第 ６，０９３，８１２ 号；第 ５，３０６，８１７ 号及び第 ６，６２７，７５７ 号明細書は、エゼチマイブに関連するアゼチジノン誘導体の製造方法を開示して、クレームしている。

10

【 ０ ０ ０ ５ 】

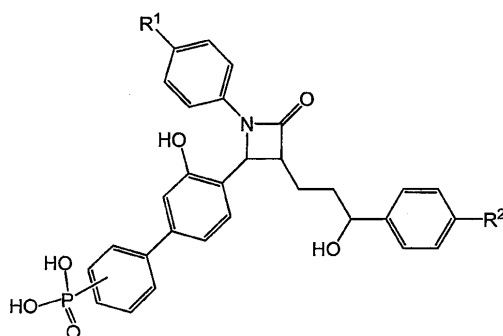
本発明は、４ - ( ビフェニリル ) アゼチジン - ２ - オンホスホン酸類の製造方法を対象としている。

【 発明の要約 】

【 ０ ０ ０ ６ 】

本発明は、式 I :

【 化 ３ 】



20

I

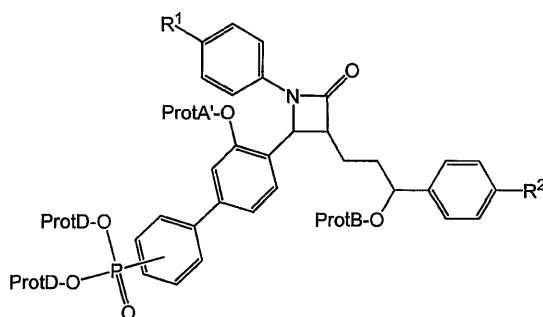
( 式中、R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は、独立して、H、ハロゲン原子、-OH、及びメトキシ基から選択される ) で表される化合物を製造する方法に関する。

【 ０ ０ ０ ７ 】

30

第 １ の 観 点 に お い て は 、 本 発 明 は 、 I a :

【 化 ４ 】



Ia

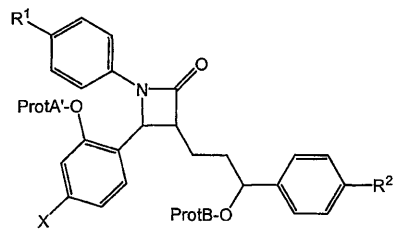
40

( 式中、P r o t A ' - O - は、オキシメチルエーテル基、第三級アルキルエーテル基、ベンジルエーテル基及びシリルエーテル基から選択されるフェノールのための保護基であり；P r o t B - O - は、H O - 、又はオキシメチルエーテル基、テトラヒドロピラニル若しくはテトラヒドロフラニルエーテル基、メトキシシクロヘキシルエーテル基、メトキシベンジルエーテル基、シリルエーテル基及びエステル基から選択されるベンジル型アルコールのための保護基であり；並びにP r o t D - O - は、H O - 、又はアルキルエステル基、フェニルエステル基及びベンジルエステル基から選択されるホスホン酸のための保

50

護基である)を製造する方法に関する。本方法は、式 I I a :

【化 5】

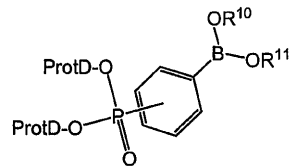


IIa

(式中、Xは、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子、トルエンスルホニル基、メタンスルホニル基及びトリフルオロメタンスルホニル基から選択される) 10

で表される化合物を、式 I I I :

【化 6】



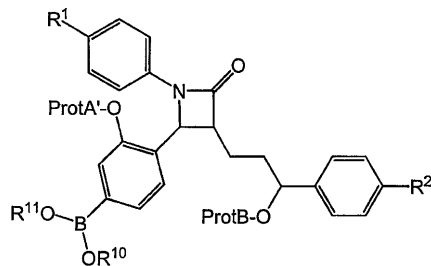
III

(式中、R<sup>10</sup>及びR<sup>11</sup>は、独立して、H及び(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル基から選択されるか、又はR<sup>10</sup>及びR<sup>11</sup>が一緒に5~6員環を形成する) 20  
で表される化合物と反応させることを含む。

【0008】

逆に、式 I I b :

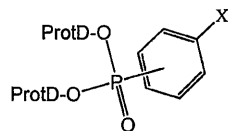
【化 7】



IIb

で表される化合物を、式 I I I a :

【化 8】



IIIa

で表される化合物と反応させることができる。

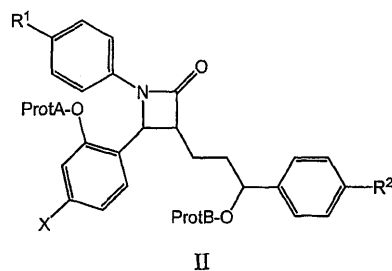
【0009】

第2の観点においては、本発明は、  
構造式 I I :

30

40

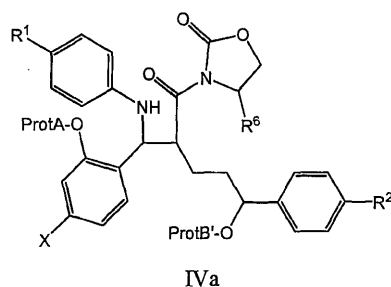
## 【化 9】



(式中、ProtA-O-は、オキシメチルエーテル基、アリルエーテル基、第三級アルキルエーテル基、ベンジルエーテル基及びシリルエーテル基から選択されるフェノールのための保護基である)

で表される化合物を製造する方法に関する。本方法は、式IVa:

## 【化 10】



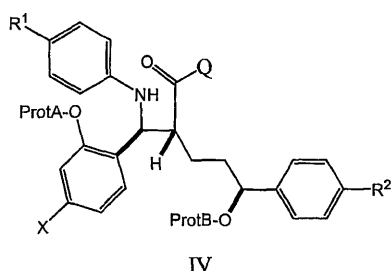
(式中、R<sup>6</sup>は、フェニル基又はベンジル基であり、及びProtB'-O-は、オキシメチルエーテル基、テトラヒドロピラニル若しくはテトラヒドロフラニルエーテル基、メトキシシクロヘキシルエーテル基、メトキシベンジルエーテル基、シリルエーテル基及びエステル基から選択されるベンジル型アルコールのための保護基である)

で表される化合物を環化することを含む。

## 【0010】

第3の方法の観点においては、本発明は、構造式IV:

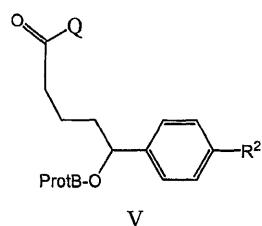
## 【化 11】



(式中、Qは、キラル補助基である)

で表される化合物を製造する方法に関する。キラル補助基は、少なくとも1つのキラル中心を有するトリフェニルグリコール基並びに環状及び分岐状窒素含有部分の単一の鏡像体から選択される。本方法は、式V:

## 【化 12】



で表される化合物を、式VI:

10

20

30

40

VI

10

10

10

VI

20

20

20

Oc1ccccc1X

20

Nc1ccc(R1)cc1

30

30

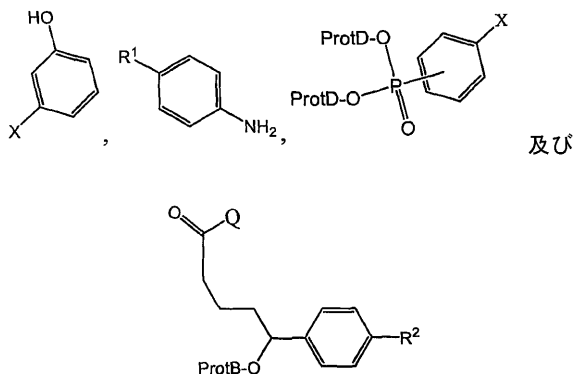
30

30

40

及び関連ビフェニルホスホン酸類を、

## 【化 18】



10

から製造する全工程を提供する。

## 【0014】

生成物の観点においては、本発明は、本方法の中間体として有用な化合物に関する。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0015】

本出願の全体にわたり、様々な引用文献が引用される。これらの刊行物のそれぞれの開示が、その全体において、あたかも本明細書に書かれているかのように、参照することにより本明細書に組み込まれる。

20

## 【0016】

## 定義

本明細書においては、用語及び置換基は、導入時に定義され、その定義を全体にわたって保持する。

## 【0017】

アルキル基は、直鎖状、分岐状、又は環状炭化水素構造及びその組み合わせを含むことを意味する。他に限定がないとき、その用語は炭素数20個又はそれ未満のアルキル基を指す。低級アルキル基は、炭素原子1、2、3、4、5及び6個のアルキル基を指す。低級アルキル基の例には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、s-及びt-ブチル基などが含まれる。好ましいアルキル基及びアルキレン基は、C<sub>20</sub>又はそれ未満（例えばC<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>、C<sub>10</sub>、C<sub>11</sub>、C<sub>12</sub>、C<sub>13</sub>、C<sub>14</sub>、C<sub>15</sub>、C<sub>16</sub>、C<sub>17</sub>、C<sub>18</sub>、C<sub>19</sub>、C<sub>20</sub>）のものである。シクロアルキル基はアルキル基の下位集合であり、シクロアルキル基には炭素原子3、4、5、6、7、及び8個の環状炭化水素基が含まれる。シクロアルキル基の例には、c-プロピル基、c-ブチル基、c-ペンチル基、ノルボルニル基、及びアダマンチル基などが含まれる。

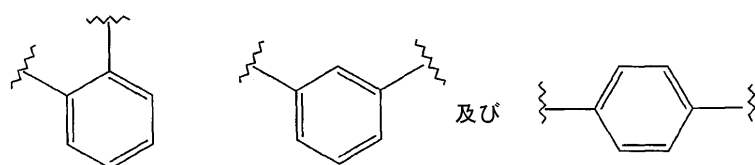
30

## 【0018】

C<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>炭化水素基（例えばC<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>、C<sub>10</sub>、C<sub>11</sub>、C<sub>12</sub>、C<sub>13</sub>、C<sub>14</sub>、C<sub>15</sub>、C<sub>16</sub>、C<sub>17</sub>、C<sub>18</sub>、C<sub>19</sub>、C<sub>20</sub>）には、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基及びその組み合わせが含まれる。例には、ベンジル基、フェネチル基、シクロヘキシルメチル基、カンホリル基及びナフチルエチル基が含まれる。用語「フェニレン基」は、式：

40

## 【化 19】



で表されるオルト、メタ又はパラの残基を指す。

## 【0019】

50

アルコキシ基又はアルコキシル基は、酸素原子を介して親構造に結合した炭素原子 1、2、3、4、5、6、7又は8個の直鎖状、分岐状、環状構造、及びその組み合わせの基を指す。例には、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、シクロプロピルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基などが含まれる。低級アルコキシ基は1～4個の炭素原子を含有する基を指す。

#### 【0020】

オキサアルキル基は、1個以上の炭素原子（及びそれに結合する水素原子）を酸素原子で置き換えたアルキル残基を指す。例には、メトキシプロポキシ基、3, 6, 9-トリオキサデシル基などが含まれる。用語のオキサアルキル基は、それが技術的に理解されているような意味である [ Naming and Indexing of Chemical Substances for Chemical Abstracts, published by the American Chemical Society, ¶ 196を参照のこと。但し ¶ 127 (a) の限定はしない ]。すなわち化合物中の酸素原子がその隣接する原子に単結合で結合（エーテル結合を形成）している化合物を指す。同様に、チアアルキル基及びアザアルキル基は、1個以上の炭素原子をそれぞれ硫黄原子又は窒素原子で置き換えたアルキル残基を指す。例には、エチルアミノエチル基及びメチルチオプロピル基が含まれる。

10

#### 【0021】

アシル基は、カルボニル官能基を介して親構造に結合した炭素原子 1、2、3、4、5、6、7及び8個の直鎖状、分岐状、環状構造、飽和、不飽和及び芳香族、並びにその組み合わせの基を指す。アシル残基の1個以上の炭素原子は、親構造に結合する点がカルボニル基にとどまる限り、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子で置き換えることができる。例には、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、イソブチリル基、t-ブトキシカルボニル基、ベンゾイル基、ベンジルオキシカルボニル基などが含まれる。低級アシル基は1～4個の炭素原子を含有する基を指す。

20

#### 【0022】

アリール基及びヘテロアリール基は、それぞれ、置換基としての芳香環基又は複素芳香環基を指す。ヘテロアリール基は、O、N、又はSから選択されるヘテロ原子を1、2又は3個含有する。両方とも単環式5又は6員の芳香環基又は複素芳香環基、二環式9又は10員の芳香環基又は複素芳香環基、及び三環式13又は14員の芳香環基又は複素芳香環基を指す。芳香族6、7、8、9、10、11、12、13及び14員の炭素環式環には、例えば、ベンゼン、ナフタレン、インダン、テトラリン、及びフルオレンが含まれ、5、6、7、8、9及び10員の芳香族複素環式環には、例えば、イミダゾール、ピリジン、インドール、チオフェン、ベンゾピラノン、チアゾール、フラン、ベンゾイミダゾール、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、ピリミジン、ピラジン、テトラゾール及びピラゾールが含まれる。

30

#### 【0023】

アリールアルキル基は、アリール環に結合したアルキル残基を意味する。例は、ベンジル基、フェネチル基などである。

#### 【0024】

置換されたアルキル基、アリール基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基などは、各残基における3個までのH原子を、ハロゲン原子、ハロアルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、カルボアルコキシ基（アルコキシカルボニル基ともいう）、カルボキサミド基（アルキルアミノカルボニル基ともいう）、シアノ基、カルボニル基、ニトロ基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、スルホキシド基、スルホン基、アシルアミノ基、アミジノ基、フェニル基、ベンジル基、ヘテロアリール基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、又はヘテロアリールオキシ基で、置き換えられているアルキル基、アリール基、シクロアルキル基、又はヘテロシクリル基を指す。

40

#### 【0025】

50

用語「ハロゲン原子」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を意味する。

#### 【0026】

「保護」、「脱保護」及び「保護された」官能基に関する用語は、本出願中至る所に出てくる。そのような用語は、当業者によく理解されており、一連の試薬を用いる逐次的処理を含む工程の文脈において使用される。その文脈において、保護基は、そうしないと反応してしまうがその反応が望ましくないようなプロセス工程において、官能基をマスクするために使用される基を指す。保護基は、その工程の反応が起こらないようにするが、その後で除去して元の官能基を露出することができる。その除去、すなわち「脱保護」は、官能基が妨害となる反応（単数）又は反応（複数）の完結後に行なわれるものである。従って、本発明の方法におけるように一連の試薬が指定されるとき、当業者は「保護基」として適した基を容易に想定できる。その目的に適した基は、化学のその分野の標準的教科書[例えば、Protective Groups in Organic Synthesis by T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 2nd Edition; John Wiley & Sons, New York (1991)を参照のこと]において議論されている。当業者により理解されるように、用語「イソプロパノール」、「イソプロピルアルコール」及び「2-プロパノール」は等価なものであり、CAS登録番号：67-63-0によって表される。

10

#### 【0027】

Me、Et、Ph、Tf、Ts及びMsという略語は、それぞれメチル基、エチル基、フェニル基、トリフルオロメタンスルホニル基、トルエンスルホニル基及びメタンスルホニル基を表す。有機化学者（すなわち当業者）により使用される略語の包括的なリストは、Journal of Organic Chemistryの各巻の第1号に出ている。「Standard List of Abbreviations」という表題の表に典型的に提示されているリストは、参照することにより本明細書に組み込まれる。当業者により理解されるように、用語「イソプロパノール」、「イソプロピルアルコール」及び「2-プロパノール」は等価なものであり、CAS登録番号：67-63-0によって表される。

20

#### 【0028】

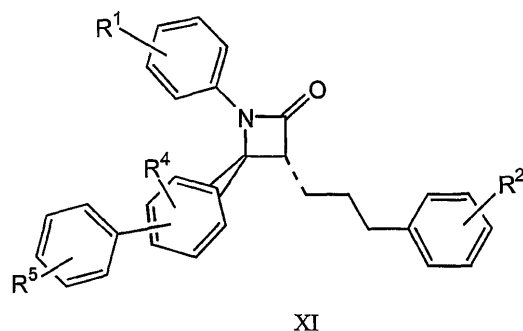
本明細書で使用されるラセミ体化合物、アンビスケールミック（ambiscalemic）化合物及びスケールミック（scalemic）化合物又は鏡像体的に純粋な化合物の図式的表現は、Maehr J. Chem. Ed. 62, 114-120 (1985)を引用している：楔形の実線及び破線は、キラル要素の絶対配置を示すために使用され；波線及び単一の細線は、それが表す結合が生み出す立体化学的意味合いを何も示さず；実線及び破線の太線は、ラセミ体の性格を示すほかは図示されている相対配置を示す幾何学的記述子であり；並びに楔形の輪郭線及び点線又は破線は不定の絶対配置の鏡像体的に純粋な化合物を示す。

30

#### 【0029】

従って、式XI：

#### 【化20】



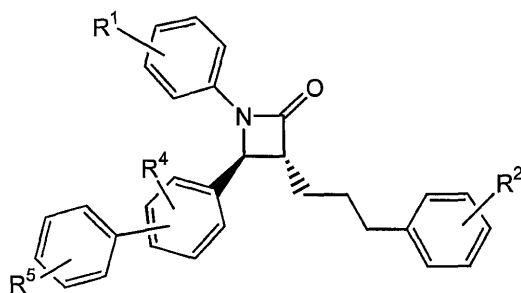
40

は、一对の純粋な鏡像体の両方を包含することを意味し、  
純粋な3R, 4S：

50



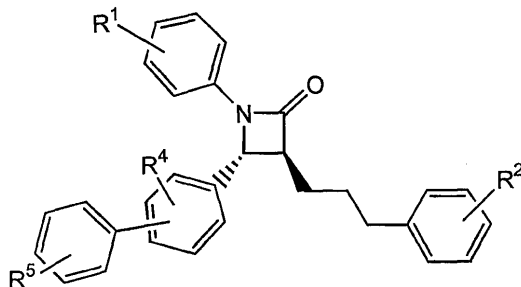
## 【化 2 1】



を意味するか、又は純粋な 3 S , 4 R :

10

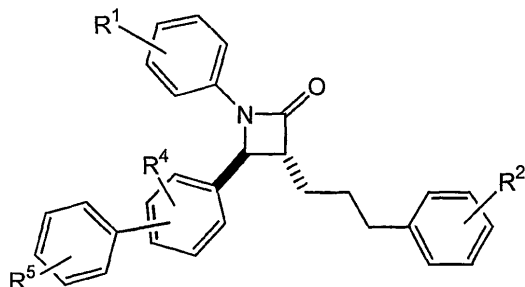
## 【化 2 2】



を意味するかいずれかであるが、一方、

20

## 【化 2 3】



は、R , S 及び S , R の、すなわち ラクトム環に付くトランス相対配置を有する、ラセミ体混合物を指す。

30

## 【0030】

用語「鏡像体過剰率」は、技術的によく知られており、a b の a + b への分割に対して次のように定義される。

《式》

$$ee_a = \left( \frac{\text{conc. of } a - \text{conc. of } b}{\text{conc. of } a + \text{conc. of } b} \right) \times 100$$

## 【0031】

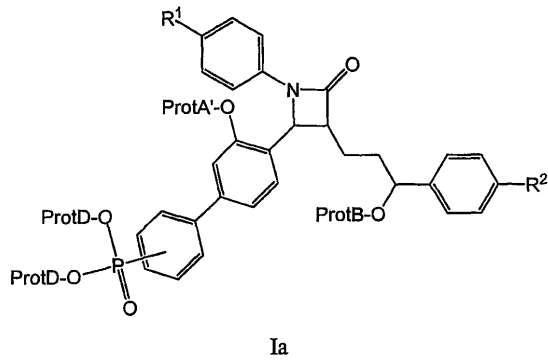
用語「鏡像体過剰率」は、旧来の用語「光学純度」に関連するものであり、両方とも同じ現象の指標である。e e の値は、0 から 100 までの数であり、0 はラセミ体であり、100 は純粋な単一の鏡像体である。過去において 98 % 光学的に純粋と呼ばれた化合物は、今はより精密に 96 % e e と記載される。換言すれば、90 % e e は、問題の物質において、一方の鏡像体 95 % 及び他方の鏡像体 5 % の存在を表す。

40

## 【0032】

式 I a :

【化 2 4】

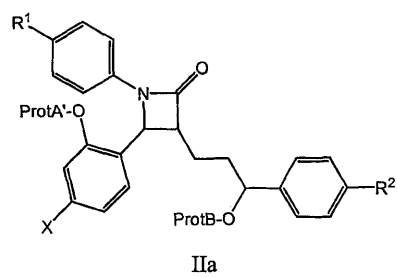


10

で表される 4 - B P A 関連化合物は、

式 I I a :

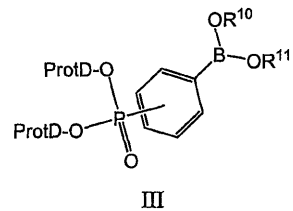
【化 2 5】



20

で表される化合物を、式 I I I :

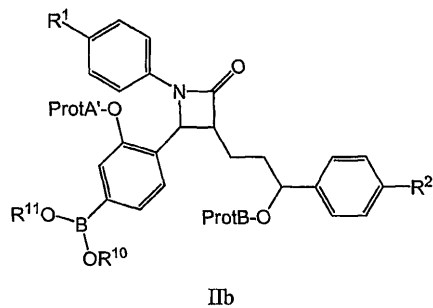
【化 2 6】



で表される化合物と反応させることにより製造される。前記式中、 $R^{10}$  及び  $R^{11}$  は、独立して、H 及び ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル基から選択されるか、又は  $R^{10}$  及び  $R^{11}$  が一緒に 5 ~ 6 員環を形成する。あるいは、式 I I b :

30

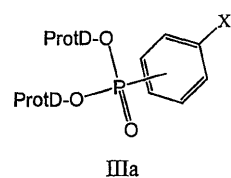
【化 2 7】



40

で表される化合物を、式 I I I a :

【化 2 8】



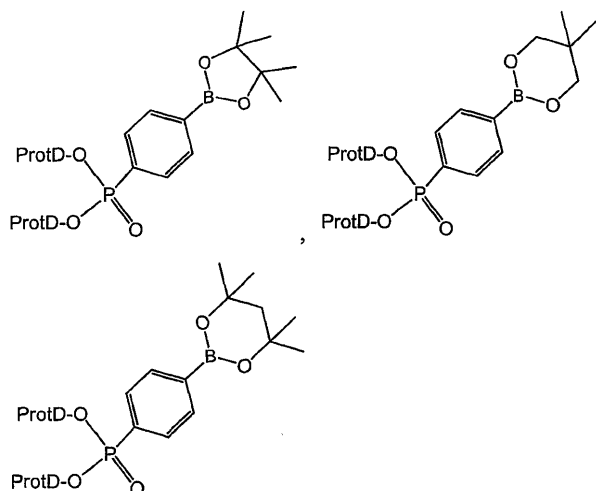
で表される化合物と反応させることができる。

【0033】

50

これらの方法及び化合物においては、 $R^1$  及び  $R^2$  は、H、ハロゲン原子、-OH、及びメトキシ基から選択される。 $R^{10}$  及び  $R^{11}$  は、一緒に5～6員環、例えば：

【化29】



10

を形成することができる。

【0034】

特定の実施態様においては、 $R^1$  は水素原子であり、及び  $R^2$  はフッ素原子であり、並びに  $R^{10}$  及び  $R^{11}$  は、一緒にジオキサボロールを形成する。4-BPA用の方法は、

20

【0035】

ProtA-は、フェノールのための保護基であり、そしてProtA-O-は、保護基がそれに結合しているフェノールの酸素原子と一緒にになった保護基を示す。それはGreene and Wutsの第3章にある保護基から選択されるものであり、強酸又は強塩基による除去を必要としない。そのような基の例には、オキシメチルエーテル基[例えばMOM及び2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(SEM)基]、アリルエーテル基[例えばアリルエーテル基及び2-メチルアリルエーテル基]、第三級アルキルエーテル基[例えばt-ブチルエーテル基]、ベンジルエーテル基[例えばベンジルエーテル基及びフェニル環に置換基を有する様々なベンジルエーテル誘導体基]並びにシリルエーテル基[例えばトリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基、及びt-ブチルジフェニルシリル基]が含まれる。

30

【0036】

ProtB-は、水素原子、又はベンジル型アルコールのための保護基であり；ProtB-O-は、保護基がそれに結合するベンジル型アルコールの酸素原子と一緒にになった水素原子又は保護基を示す。多くの反応(下に説明されるいくつかのものを含む)に対しては、ヒドロキシル基を保護することが必要ではなく、これらの場合には、ProtB-O-は、HO-である。保護基が望ましいときは、それは、Greene and Wutsの第1章、17～86頁にある保護基から選択され、保護基の除去は強酸又は強塩基を必要としない。例には、オキシメチルエーテル基、テトラヒドロピラニル若しくはテトラヒドロフラニルエーテル基、メトキシシクロヘキシルエーテル基、メトキシベンジルエーテル基、シリルエーテル基及びエステル基[例えばアセチル基又はベンゾイル基]が含まれる。

40

【0037】

ProtD-は、水素原子、又はホスホン酸のための保護基であり；ProtD-O-は、保護基がそれに結合するホスホン酸の酸素原子と一緒にになった水素原子又は保護基を示す。保護基は、任意の技術的に既知のものから選択することができる。例には、アルキルエステル基、フェニルエステル基及びベンジルエステル基が含まれる。

【0038】

Xは、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子、トルエンスルホニル基、メタンスルホニル基

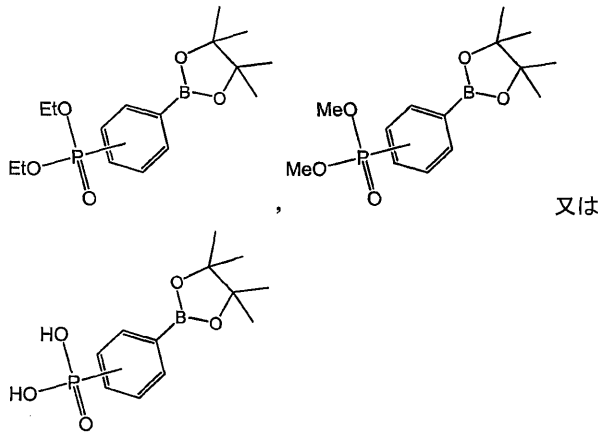
50

及びトリフルオロメタンスルホニル基から選択される。

【 0 0 3 9 】

特定の実施態様においては、Prot A - O - は、メトキシメチルエーテル基、t - ブチルエーテル基及びベンジルエーテル基から選択され；Prot B - O - は、HO - 、t - ブチルジメチルシリルエーテル基及びテトラヒドロピラニルエーテル基から選択され；並びにIIIは、

【 化 3 0 】



10

である。

20

【 0 0 4 0 】

反応は、ホスフィン、パラジウム塩及び塩基の存在下に、例えば、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリド及び水酸化若しくは炭酸アルカリ金属水溶液の存在下に惹起される。或る実施態様においては、R<sup>1</sup>は水素原子であり；R<sup>2</sup>はフッ素原子であり；Xは臭素原子であり；Prot A - O - はベンジルエーテル基であり；及びProt B - O - はHO - である。

【 0 0 4 1 】

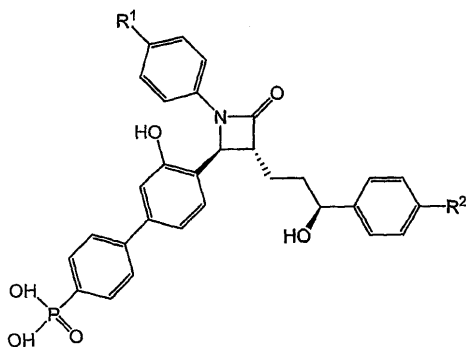
式Iで表される化合物を合成した後、保護基を、適当な条件下に開裂して、遊離のフェノール基、遊離のアルコール基及び/又は遊離のホスホン酸基を有する対応化合物を得る。保護基が例えばベンジル基であるときは、脱保護のために水素化分解を用いることができ；保護基が例えばt - ブチルジメチルシリル基であるときは、脱保護のためにテトラブチルアンモニウムフルオリドを用いることができ；リン原子上の保護基が例えばメチルエステル基であるときは、脱保護のためにトリアルキルシリルハロゲン化物との処理を用いることができる。

30

【 0 0 4 2 】

従って、例えば、

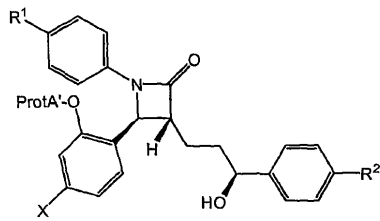
【 化 3 1 】



40

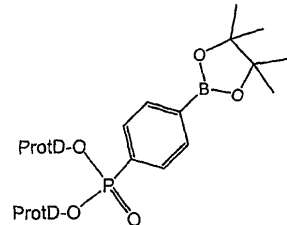
は、式：

## 【化 3 2】



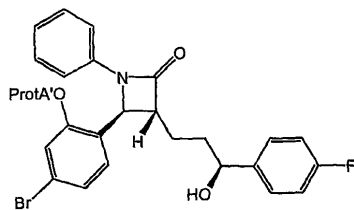
で表されるアゼチジノンを、式：

## 【化 3 3】



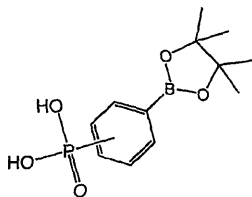
で表されるジオキサボロールと反応させて、脱保護することにより製造することができる。この例においては、ProtD-O-は、-OH又はメトキシ基である。特別な実施態様においては、式：

## 【化 3 4】



(式中、ProtA'は、ベンジル基又はTBDMS基である)で表されるアゼチジノンを、式：

## 【化 3 5】

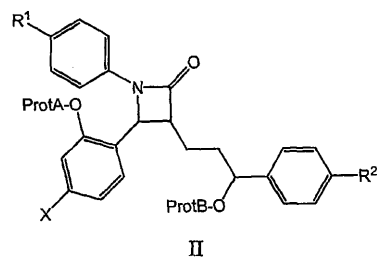


で表されるジオキサボロールと反応させて、脱保護することができる。ProtA' = ベンジル基のとき、脱保護は接触水素化分解により達成される。ProtA' = TBDMS基のとき、脱保護はフッ化物との処理により達成される。

## 【0043】

構造式II：

## 【化 3 6】



で表される化合物は、  
式IV：

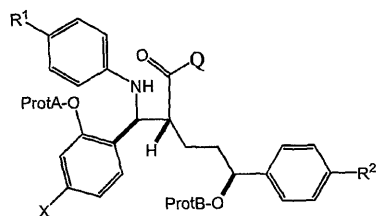
10

20

30

40

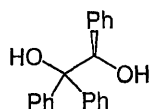
## 【化 3 7】



(式中、Qは、窒素原子において結合されるキラル補助基である)

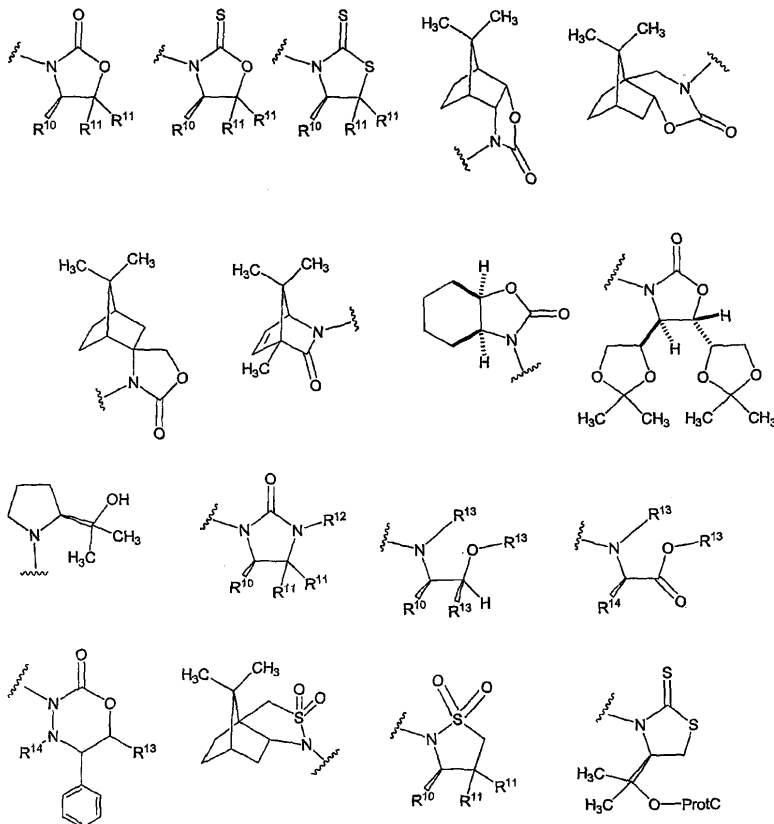
で表される化合物を環化することにより合成することができる。キラル補助基は、少なくとも1つのキラル中心を有するトリフェニルグリコール基並びに環状及び分岐状窒素含有部分の単一の鏡像体から選択することができる。或る実施態様においては、キラル補助基は、窒素原子において結合される環状及び分岐状窒素含有部分の単一の鏡像体から選択することができる。キラル補助基の例には、トリフェニルグリコール基：

## 【化 3 8】



[ Braun and Galle, Synthesis 1996, 819 - 820 を参照のこと ]、並びにキラルな窒素複素環基のクラス：

## 【化 3 9】



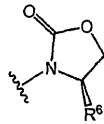
が含まれる。

## 【0044】

これらの化合物においては、 $R^{10}$ は、フェニル基、ベンジル基、イソプロピル基、イソブチル基又は $t$ -ブチル基であり； $R^{11}$ は、水素原子、メチル基又はエチル基であり；又は $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は一緒に環を形成することができ； $R^{12}$ は、水素原子、メチル基又はエチル基であり； $R^{13}$ は、水素原子又はメチル基であり； $R^{14}$ は、メチル基、ベンジル基、イソプロピル基、イソブチル基又は $t$ -ブチル基であり；ProtCは、メトキシオキシメチル(MOM)基、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(SEM)

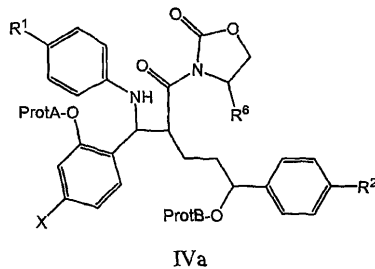
基、アリル基又はシリル基〔例えばトリメチルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、フェニルジメチルシリル基〕であり；並びに波線は、補助基がそれにより親構造のカルボニル基に連結する結合を示す。一つの実施態様 I V a：

【化 4 0】



において、キラル補助基は、

【化 4 1】



であり、R<sup>6</sup> は、フェニル基又はベンジル基である。

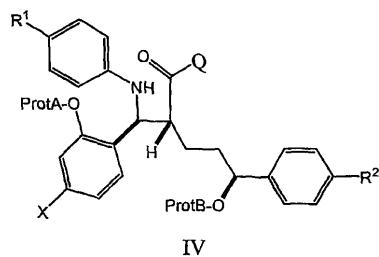
【0045】

ProtA-O- が、メトキシメチルエーテル基、アリルエーテル基、*t*-ブチルエーテル基、シリルエーテル基又はベンジルエーテル基であり、及び ProtB-O- が、シリルエーテル基又はテトラヒドロピラニルエーテル基で、或る実施態様においては、環化は、N、O-ビストリメチルシリルアセトアミド及びフッ化物イオン供給源、例えばテトラブチルアンモニウムフルオリドを用いて達成される。環化は、強塩基、例えば水素化金属（例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化リチウム）を用いて行なうこともできる。

【0046】

式 I V：

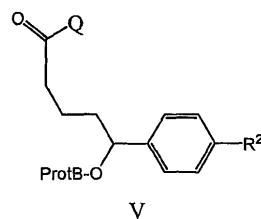
【化 4 2】



で表される化合物は、

式 V：

【化 4 3】



で表される化合物を、

式 V I：

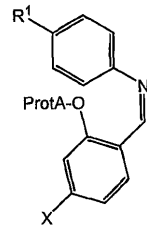
10

20

30

40

【化 4 4】



VI

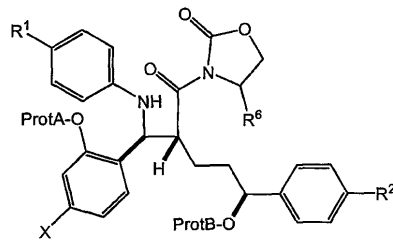
で表される化合物と反応させることにより得ることができる。

【 0 0 4 7】

10

或る実施態様においては、構造式 I V a :

【化 4 5】



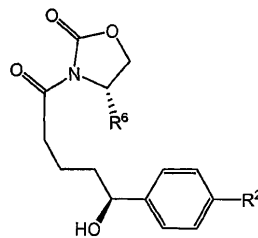
IVa

20

で表される化合物は、次の逐次工程により製造される。すなわち、

a . 式 V a :

【化 4 6】



Va

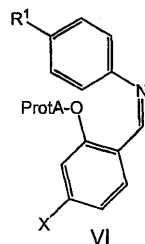
30

で表される化合物を、有機第三級アミンなどの塩基存在下に、トリアルキルハロシランと反応させる工程、次いで

b . ルイス酸、特に 3、4、13 又は 14 族金属のハロゲン化物、例えば四塩化チタンと反応させる工程；次いで

c . 式 V I :

【化 4 7】



VI

40

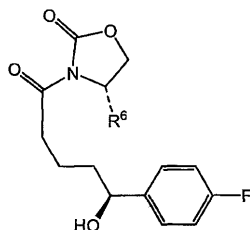
で表される化合物と反応させる工程である。 - アミノアシルオキサゾリノン成分が保護されている場合（すなわち、ProtB-OがOH以外のものである式Vで表される化合物）、「工程a」は省略することができる。

【 0 0 4 8】

その他の実施態様においては、式：



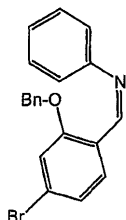
## 【化 4 8】



で表される化合物を、第三級アミン存在下にトリメチルクロロシランと反応させて、シリル基で保護されたベンジルアルコールを得、そしてシリル基で保護されたベンジルアルコールを、四塩化チタン及び式：

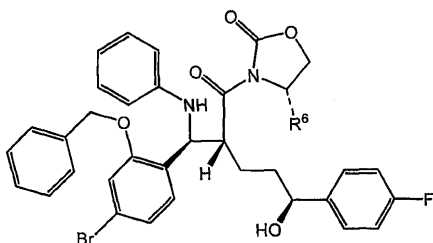
10

## 【化 4 9】



で表されるイミンと反応させて、式：

## 【化 5 0】



20

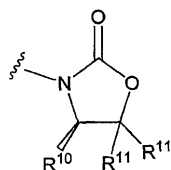
で表される化合物を得る。シリル基で保護されたベンジルアルコールの四塩化チタン及びイミンとの反応後に、生成物は、ベンジルアルコールが部分的にはトリメチルシリルエーテルとして保護されたままであり、部分的には脱保護されてヒドロキシル基になっている混合物として単離される。混合物は、トリメチルシリル基の酸加水分解により上記構造に示されるベンジルアルコールに完全に変換して、次の工程に使用することができる。又は別法として、次の工程の最初の部分がN，O - ビストリメチルシリルアミドを用いるベンジルアルコールのシリル化を含むので、混合物を環化まで進めることができる。 - アミノアシルオキサゾリノンがクロマトグラフィーにより精製されるときは、酸加水分解が好ましい。

30

## 【0049】

式Vで表される化合物は、米国特許第6，627，757号明細書に記載されている方法により製造することができる。その場合、Qは、

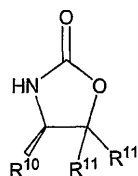
## 【化 5 1】



40

式中、R<sup>10</sup>はフェニル基であり、R<sup>11</sup>は水素原子である）である。他のキラル補助基は、N - H成分：

## 【化 5 2】



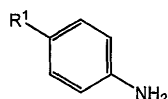
を、上記別の適当な Q 基のいずれかに置き換えることにより、同じやり方で用いることができる。

## 【0050】

式 VI で表される化合物は、メタ置換フェノールをホルムアルデヒド供給源と反応させ、次いで式：

10

## 【化 5 3】



で表されるアニリンを用いる Schiff 塩基形成により、VI に至るフェノール性イミン前駆体を製造することにより得ることができる。次いで前記フェノールは、選択された Prot A に対して適当な標準条件下に保護される。例えば、Prot A がベンジル基である場合には、条件は、臭化ベンジル及び塩基である。ホルムアルデヒド供給源には、すべて技術的によく知られているパラホルムアルデヒド、ホルムアルデヒド、トリオキサンなどが含まれる。第 1 工程においては、フェノールが塩化マグネシウム、臭化マグネシウム又はヨウ化マグネシウムなどのマグネシウム塩及び塩基の存在下に、ホルムアルデヒドと反応する。第 2 工程においては、ホルミル化されたフェノールがアニリンと反応して、Schiff 塩基 VI を与える。

20

## 【0051】

サリチルアルデヒドに至る別の経路も用いることができる。塩基性媒質中、適当に置換されたフェノールのホルムアルデヒド（又は化学的等価物）との反応では、対応するサリチルアルデヒドを生じる。中間体のオルト - ヒドロキシメチルフェノールは、インシトゥーでサリチルアルデヒドまで酸化される。反応は通常、塩基として臭化エチルマグネシウム又はマグネシウムメトキシド（1 当量）、溶媒としてトルエン、ホルムアルデヒド供給源としてパラホルムアルデヒド（2 又は 3 当量）を用い、そしてヘキサメチルホラミド（HMPA）又は N, N, N', N' - テトラメチルエチレンジアミン（TMEDA）を用いる [Casiraghi, G., et al., J. C. S. Perkin I, 1978, 318 - 321 を参照のこと]。別法として、適当に置換されたフェノールは、水性塩基性条件下にホルムアルデヒドと反応して、置換されたオルト - ヒドロキシベンジルアルコールを形成することができ [a) J. Leroy and C. Wakselman, J. Fluorine Chem., 40, 23 - 32 (1988); b) A. A. Moshfegh, et al., Helv. Chim. Acta., 65, 1229 - 1232 (1982) を参照のこと]、得られたオルト - ヒドロキシベンジルアルコールは、塩化メチレン又はクロロホルムなどの溶媒中、二酸化マンガン（IV）などの酸化剤によりサリチルアルデヒドに変換することができる [R - G. Xie, et al., Synthetic Commun., 24, 53 - 58 (1994) を参照のこと]。

30

40

## 【0052】

適当に置換されたフェノールを、酸性条件下に、ヘキサメチレンテトラミン（HMTA）と処理して、サリチルアルデヒドを製造することができる。これは、ダフ反応としてよく知られている。[Y. Suzuki, and H. Takahashi, Chem. Pharm. Bull., 31, 1751 - 1753 (1983) を参照のこと]。ダフ反応は通常、酢酸、ホウ酸、メタンスルホン酸、又はトリフルオロメタンスルホン酸などの酸を用いる。通常使用されるホルムアルデヒド供給源は、ヘキサメチレンテトラミンである。

50

## 【 0 0 5 3 】

更に、ライマー - ティーマン反応を用いることもできる。この場合、適当に置換されたフェノールは、塩基性条件下にクロロホルムと反応して、置換されたサリチルアルデヒドを生じる。[ C r a g o e , E . J . , S c h u l t z , E . M . , 米国特許第 3 , 7 9 4 , 7 3 4 号明細書 ( 1 9 7 4 ) を参照のこと ] .

## 【 0 0 5 4 】

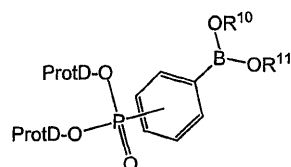
フェノールニリチウム塩のホルムアミドを用いるホルミル化 [ T a l l e y a n d E v a n s , J . O r g . C h e m . 4 9 , 5 2 6 7 - 5 2 6 9 ( 1 9 8 4 ) を参照のこと ] もまた、サリチルアルデヒド類を与える。全ての前記サリチルアルデヒド合成の開示は、参照することにより本明細書に組み込まれる。

10

## 【 0 0 5 5 】

式 I I I :

## 【 化 5 4 】



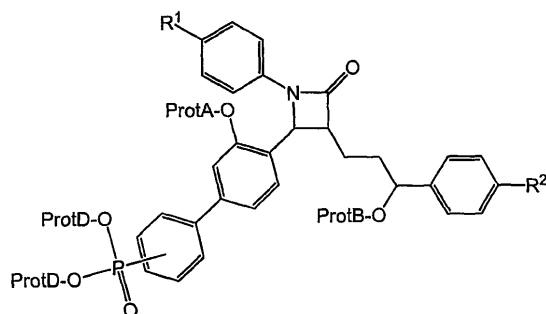
で表される化合物は、下記の方法に従って製造することができる。

## 【 0 0 5 6 】

20

更に本発明の範囲内には、本明細書に記載する方法の中間体として有用な化合物が存在する。これら化合物のうち第 1 のものは、式 :

## 【 化 5 5 】



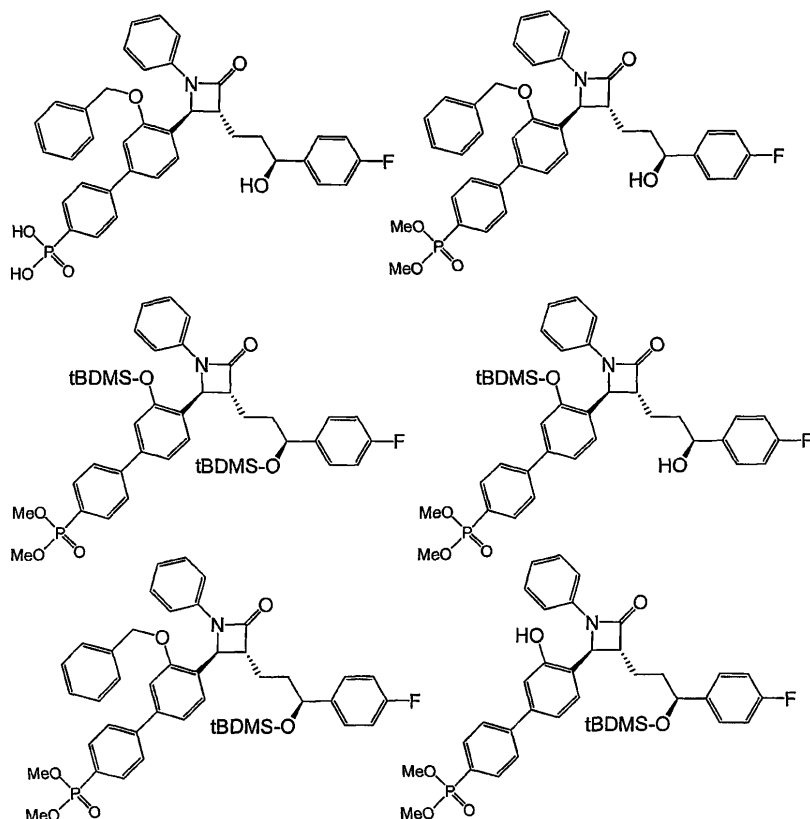
30

で表される中間体のクラスである。

## 【 0 0 5 7 】

前記中間体の具体的実施態様には、

## 【化 5 6】



10

20

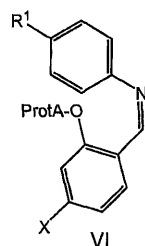
及び 3 - B P A シリーズの対応化合物が含まれる。本明細書に使用されているとおり、及び当業者により理解されているように、「化合物」の詳述は、その化合物の塩、溶媒和物及び包接錯体を含むことを意味している。従って、例えば、上の第 1 の例のようなホスホン酸に対する請求の範囲には、遊離酸及びその酸の塩が含まれる。本発明の酸に対する塩基付加塩には、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム及び亜鉛から作られる金属塩又はジシクロヘキシルアミン、リシン、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン (N - メチルグルカミン) 及びプロカインから作られる有機塩が含まれる。

30

## 【 0 0 5 8】

本明細書に記載する方法の中間体として有用な第 2 の新規なクラスの化合物は、式 V I :

## 【化 5 7】



40

で表されるイミン類である。

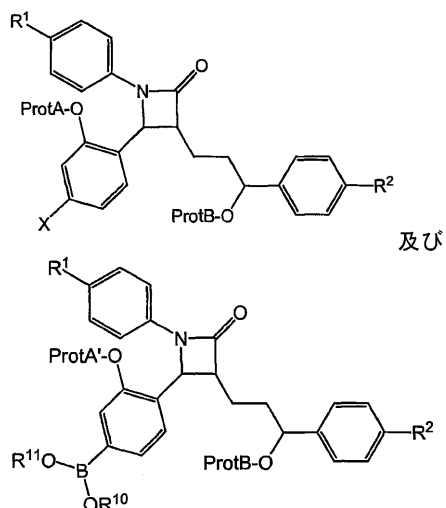
## 【 0 0 5 9】

ProtA - がベンジル基であり、X が臭素原子であり、及び R<sup>1</sup> が H であるとき、化合物は固体であり、純度 95 % を超えるものである。

## 【 0 0 6 0】

本明細書に記載する方法の中間体として有用な第 3 の新規なクラスの化合物は、式 :

## 【化 5 8】

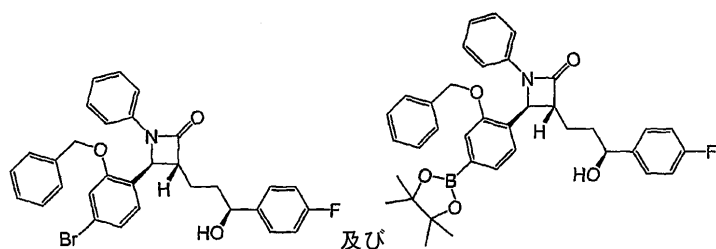


で表される鈴木前駆体 (Suzuki precursors) である。

## 【 0 0 6 1】

そのようなものの例には、

## 【化 5 9】

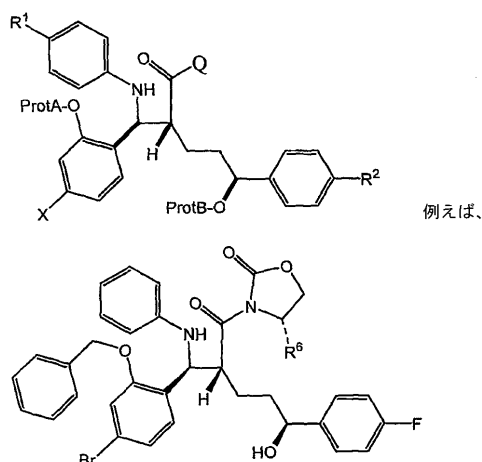


が含まれる。

## 【 0 0 6 2】

本明細書に記載する方法の中間体として有用な第 4 の新規なクラスの化合物は、式：

## 【化 6 0】



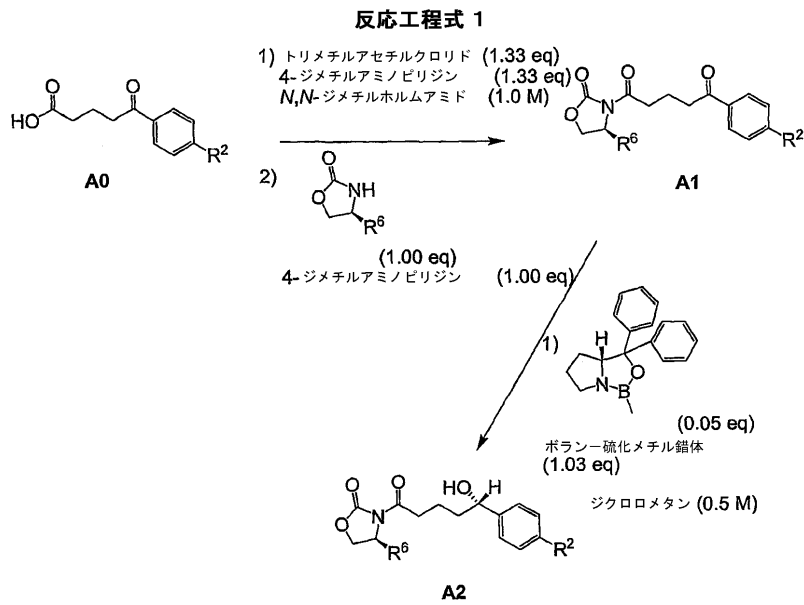
で表される - ラクタムに対する前駆体である。

## 【 0 0 6 3】

本発明の範囲に入る例示的方法が下の反応工程式において説明される。これらの反応工程式はまた、本方法と中間体の相互関係をも説明する。反応工程式 5、6 及び 7 は、4 - B P A に至る代替ルートを示す。

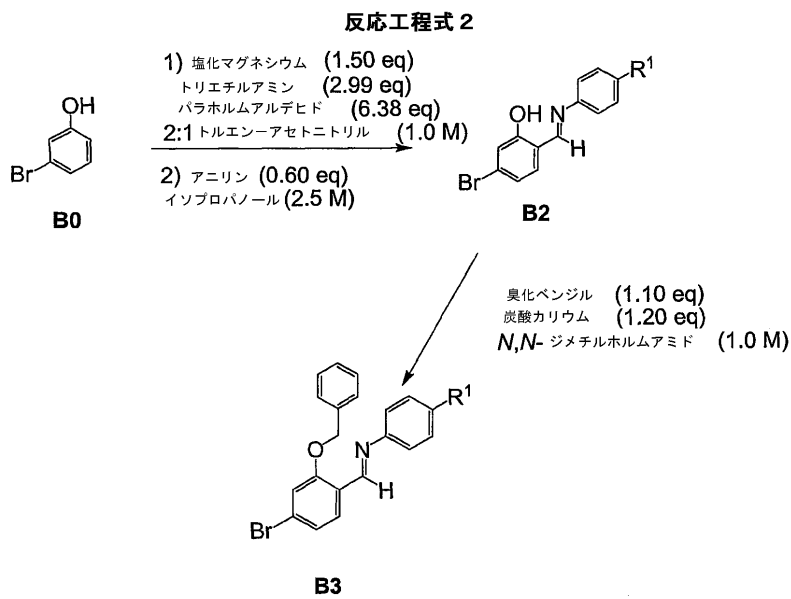
40

## 【化 6 1】



10

## 【化 6 2】

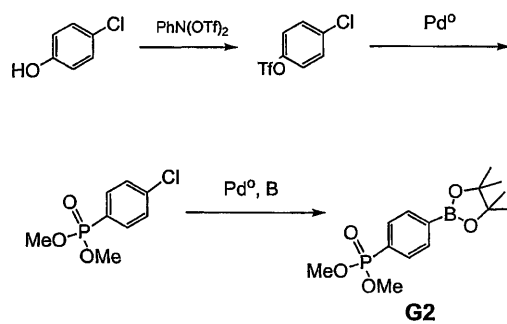


20

30

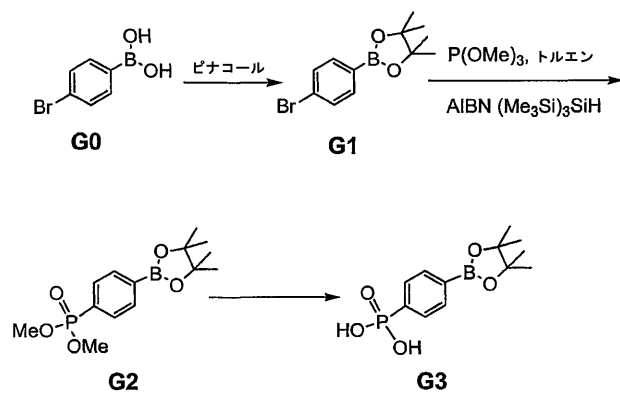
【化 6 3】

## 反応工程式 3 a



10

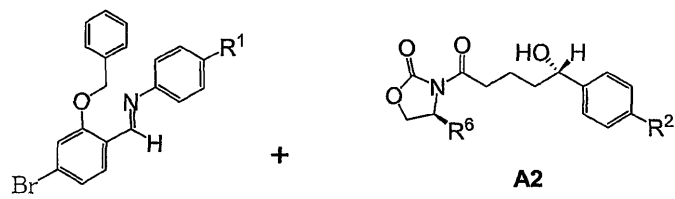
## 反応工程式 3 b



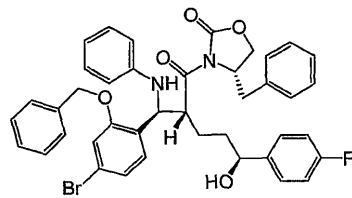
20

## 【化 6 4】

## 反応工程式 4

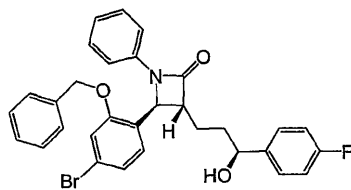


- 1) **A2**, トリメチルクロロシラン (1.05 eq)  
ジイソプロピルエチルアミン (2.10 eq)  
 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 M), 1 時間  $-15^\circ\text{C}$
- 2) 四塩化チタン (1.05 eq)  
1.25 時間  $-20^\circ\text{C}$
- 3) **B3** (式中、 $\text{R}^6$ はベンジル基)  
 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.0 M), 2.5 時間  $-40^\circ\text{C}$
- 4) 3.5 時間  $-40^\circ\text{C}$ ; 次に AcOH クエンチ



- 1)  $N,O$ -ビストリメチルシリルアセトアミド (1.9 eq)  
メチル *tert*-ブチルエーテル (0.50 M)  
15 時間  $55^\circ\text{C}$

- 2)  $N,O$ -ビストリメチルシリルアセトアミド (2.37 eq)  
テトラブチルアンモニウムフルオリド水和物 (0.03 eq)  
6 時間 室温



10

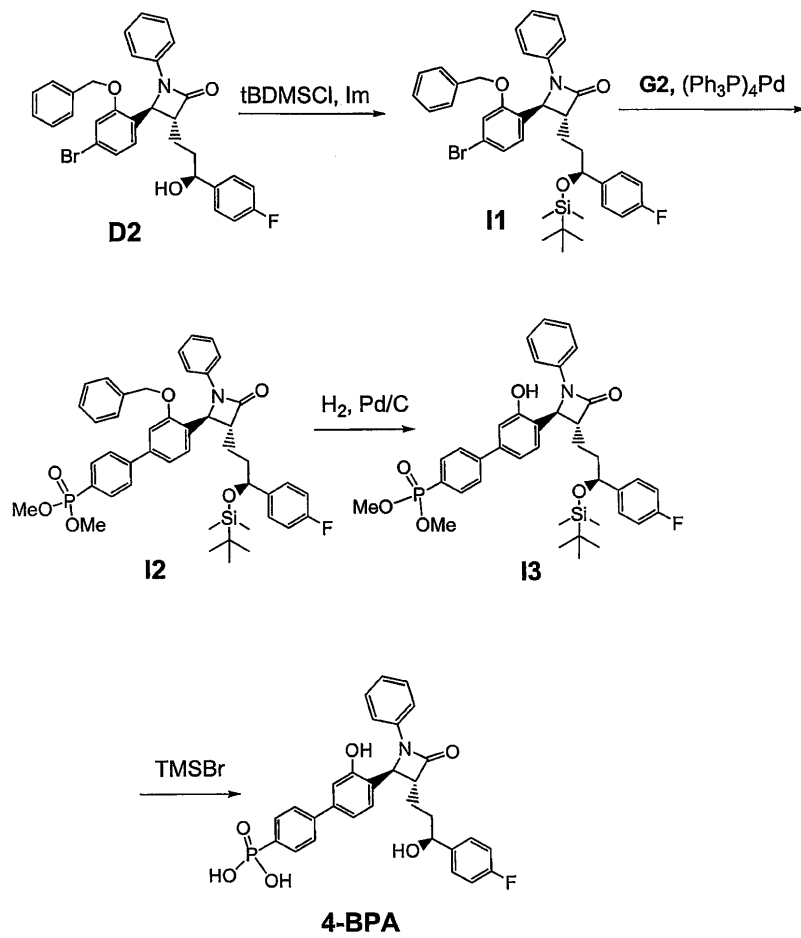
20

30



## 【化 6 5】

反応工程式 5

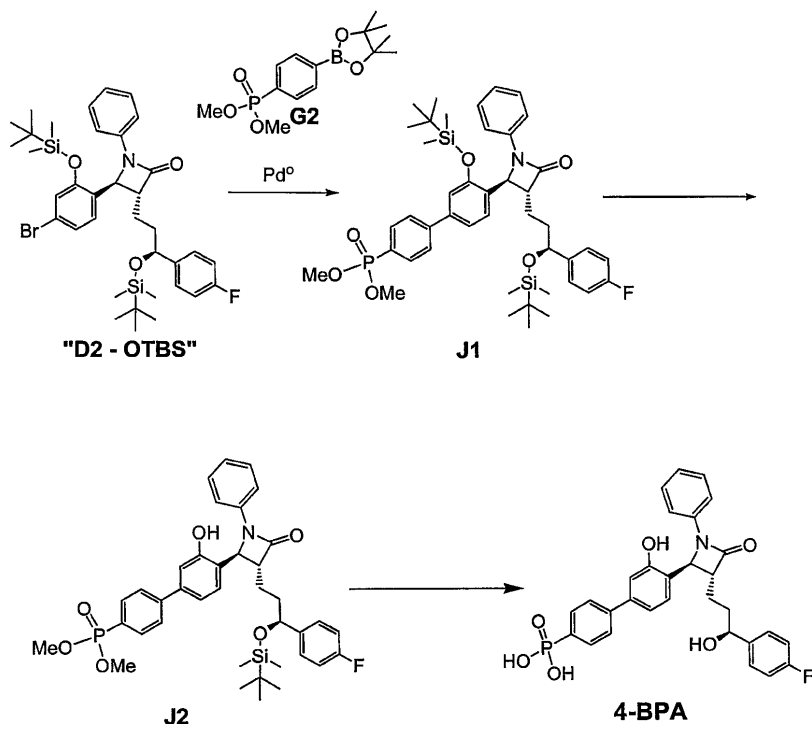


10

20

## 【化 6 6】

反応工程式 6

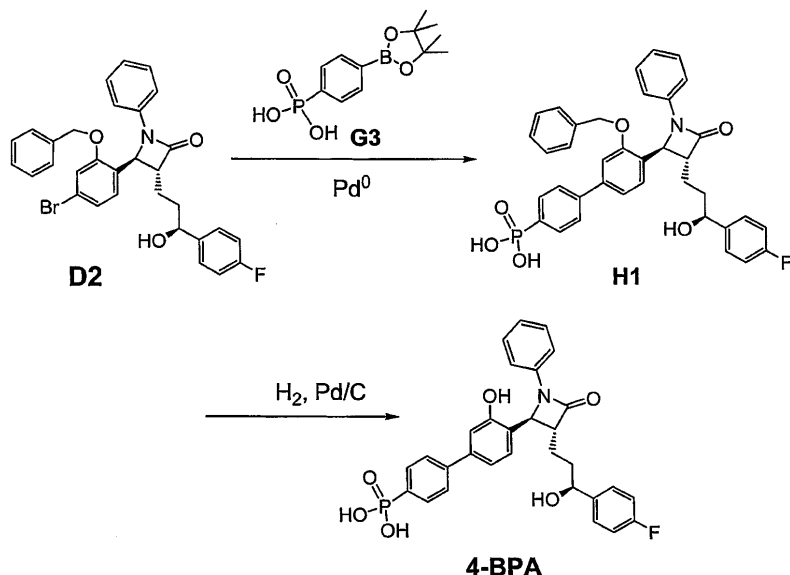


30

40

## 【化 6 7】

## 反応工程式 7



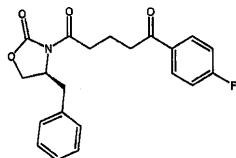
10

## 【 0 0 6 4】

工程 1 . ( 4 S ) - 4 - ベンジル - 3 - [ 5 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - オキソ  
ペンタノイル ] - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン ( A 1 ) の製造

20

## 【化 6 8】



5 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - オキソペンタン酸 ( 3 7 2 . 0 g , 1 . 7 7 m o l ) 及び 4 - ジメチルアミノ - ピリジン ( 2 8 6 . 9 g , 2 . 3 5 m o l ) を、N , N - ジメチルホルムアミド ( 1 7 7 0 m L , 1 . 0 M ) に溶解して、溶液中に懸濁した大量の白色沈殿を得た。反応物を 6 ( 氷 / 水浴 ) まで冷却し、トリメチルアセチルクロリド ( 2 9 0 m L , 2 . 3 5 m o l ) を 1 7 分間にわたり速やかに滴下して、淡黄色混合物を得た。温度を 8 . 5 より低く保つために、添加速度を制御した。混合物を、9 ( 氷 / 水浴 ) で 1 時間攪拌し、次いで 2 0 で 2 時間攪拌した ( 大量の白色濃密沈殿を有する無色溶液 ) 。混合物に、( S ) - ベンジル - 2 - オキサゾリジノン ( 3 1 3 . 5 g , 1 . 7 7 m o l ) 及び 4 - ジメチルアミノピリジン ( 2 1 6 . 4 g , 1 . 7 7 m o l ) を両方とも固体のまま加えて、鮮黄色着色懸濁液を得た。反応物を 2 7 で 3 . 3 時間攪拌した。薄いオリブ色の溶液を、激しく攪拌しながら水 ( 4 3 0 0 m L ) 中に注ぎ入れ ( 3 9 までの発熱を認めた ) 、水 ( 1 0 0 0 m L ) で移し入れ、室温で 2 時間攪拌して、灰色がかった白色沈殿を有する淡橙褐色溶液を得た。化合物を濾過し、水 ( 2 × 3 0 0 m L ) で移し入れ、水 ( 4 0 0 m L ) で洗浄し、1 . 5 時間風乾して、灰色がかった白色の湿った塊状粉末を得た。物質をイソプロパノール ( 2 6 0 0 m L , 4 . 0 m L / g 理論収量 ) から結晶化するために、還流付近まで加熱して暗黄橙色着色溶液を得た。混合物をゆっくり 8 1 から 7 4 まで 2 0 分間で冷却し、種結晶を添加して、結晶の沈殿を開始させた。混合物をゆっくり室温まで 1 1 時間にわたり冷却し、氷 / 水浴中で 2 まで冷却して、3 時間攪拌した。結晶を濾過し、冷母液 ( 3 5 0 m L ) とともに移し入れ、冷イソプロパノール ( 2 × 3 5 0 m L ) で洗浄し、風乾し、恒量まで真空乾燥して、( 4 S ) - 4 - ベンジル - 3 - [ 5 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - オキソペンタノイル ] - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン ( A 1 ) ( 5 1 0 . 6 g , 収率 7 8 % ) を白色結晶性固体として得た。m . p . 1 1 3 . 4 ± 1 . 2 ; R <sub>f</sub> 0 . 3 7 ( 1 : 2 酢酸エチル - ヘキサン ) ; H P

30

40

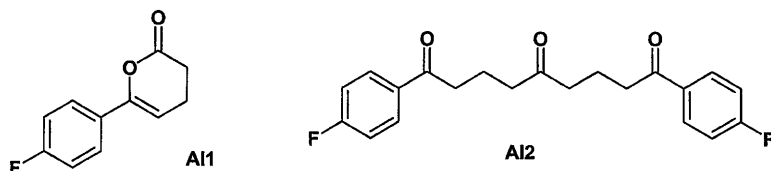
50

LC 純度 99.7 A % (NMR により 96.4 A %) ;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.03 - 7.98 (m, 2 H), 7.37 - 7.19 (m, 5 H), 7.14 (t,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ , 2 H), 4.72 - 4.64 (m, 1 H), 4.25 - 4.15 (m, 2 H), 3.32 (dd,  $J = 13.3$ , 3.4 Hz, 1 H), 3.12 - 3.01 (m, 4 H), 2.78 (dd,  $J = 13.3$ , 9.6 Hz, 1 H), 2.15 (quint.,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 2 H) ppm.

【0065】

(4S) - 4 - ベンジル - 3 - [ 5 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - オキソペンタノイル ] - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン ( A 1 ) の合成においては、2つの副生物：  
【化69】

10

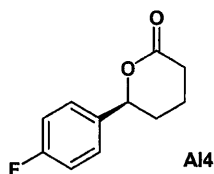


が形成される。

【0066】

これらのうち第1のもの、AI1を、キラル触媒存在下に水素で還元して、AI4：  
【化70】

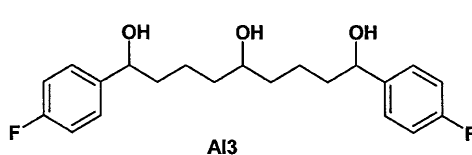
20



を得ることができ、これを、PCTWO2004099132に記載されている手法を用いて、D2の合成において使用することができる。AI1及びAI2は、上記の反応からクロマトグラフィーにより単離されたけれども、直接にAI1を作することを希望する場合は、5-(4-フルオロフェニル)-5-オキソペンタン酸を塩化オキサリルと反応させることができる。第2の副生成物、AI2は、除去されない場合は、そのあとで次の工程において、AI3：

30

【化71】



まで還元される。次いで、それは、トルエン/アルカン溶媒からA2とともに共結晶化し、A2中に不純物の状態が残る。それは、イソプロパノール/アルカンからの結晶化により、A2から除去することができる。生成物の分析評価は、TLC又はHPLCによるものであり、次の結果を得る。

40

A0 -  $R_f$  0.08 (1:2 酢酸エチル - ヘキサン) ; HPLC  $R_T$  3.7 min ;  
A1 -  $R_f$  0.37 (1:2 酢酸エチル - ヘキサン) ; HPLC  $R_T$  7.4 min ;  
A2 -  $R_f$  0.14 (1:2 酢酸エチル - ヘキサン) ; HPLC  $R_T$  6.5 min ;  
AI1 -  $R_f$  0.50 (1:2 酢酸エチル - ヘキサン) ; HPLC  $R_T$  5.5 min ;  
AI2 -  $R_f$  0.38 (1:2 酢酸エチル - ヘキサン) ; HPLC  $R_T$  7.6 min ;  
AI3 -  $R_f$  0.43 (2:1 酢酸エチル - ヘキサン) ; HPLC  $R_T$  5.4 min .  
HPLC : Waters Xterra (商標) MSC<sub>18</sub> (3.0 x 150 mm), 5  $\mu\text{m}$ , 35

移動相 (A) : 0.1 % ギ酸 / 水 (HPLC グレード)

移動相 (B) : アセトニトリル (HPLC グレード)

勾配プログラム : 25 % B - 初期条件

50

25% ~ 100% B - 11 min

100% ~ 25% B - 0.4 min

25% B - 3.6 min (1.75 mL/minまで流量増加)

検出：254 nm

流量：1.0 mL/min

ランタイム：15 min

## 【0067】

AI 1 6 - (4 - フルオロフェニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン  
 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$  / 300 MHz) 7.54 (dd, 2H,  $J = 5.1, 9.0$  Hz), 7.01 (dd, 2H,  $J = 9.0, 9.0$  Hz), 5.72 (t, 1H,  $J = 4.8$  Hz), 2.68 - 2.63 (m, 2H), 2.51 - 2.47 (m, 2H). 質量スペクトル,  $M + H = 193$ .

10

## 【0068】

AI 2 1, 9 - ビス(4 - フルオロフェニル)ノナン - 1, 5, 9 - トリオール, mp  $97.1 \pm 0.7$ .  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$  / 300 MHz) 7.92 (dd, 4H,  $J = 5.4, 9.0$  Hz), 7.06 (dd, 4H,  $J = 9.0, 9.0$  Hz), 2.92 (t, 4H,  $J = 6.9$  Hz), 2.49 (t, 4H,  $J = 6.9$  Hz), 1.95 (sept, 4H,  $J = 6.9$  Hz). 質量スペクトル,  $M + H = 359$ .

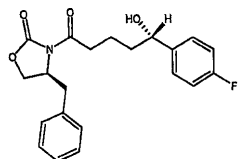
AI 3 (1S, 9S) - 1, 9 - ビス(4 - フルオロフェニル)ノナン - 1, 5, 9 - トリオール.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$  / 300 MHz) 7.24 (dd, 4H,  $J = 5.4, 8.4$  Hz), 6.98 (dd, 4H,  $J = 8.4, 8.4$  Hz), 4.60 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 3.20 - 2.60 (m, 2H), 1.80 - 1.20 (m, 10H). 質量スペクトル,  $M + H = 365$

20

## 【0069】

工程 2. (4S) - 4 - ベンジル - 3 - [(5S) - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシペンタノイル] - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (A2) の製造

## 【化72】



30

(4S) - 4 - ベンジル - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - オキサペンタノイル] - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (A1) (500.0 g, 1.35 mol) を、ジクロロメタン (2700 mL, 0.5 M) に溶解した。混合物を、-4 (氷/ブライン浴) まで冷却し、40分間攪拌して、1.0 M (R) - 1 - メチル - 3, 3 - ジフェニルテトラヒドロ - 3 H - ピロロ [1, 2 - c] [1, 3, 2] オキサアザボロール/トルエン (68 mL, 0.068 mol) を加えた。10分後に、ボラン - 硫化メチル錯体 (132 mL, 1.39 mol) を、滴下漏斗により25分間にわたり滴下した (-2.7 までの発熱を認めた)。反応を、攪拌とともに3.0時間、0 ~ -6 に維持した。それぞれ滴下漏斗により、メタノール (275 mL, 6.79 mol) を15分間にわたりゆっくり添加し (10 までの発熱を認めた)、6%過酸化水素水溶液 (1150 mL, 2.02 mol) を5分間にわたりゆっくり添加し、更に1.0 M 硫酸水溶液 (810 mL, 0.81 mol) を15分間にわたりゆっくり添加して (17 までの発熱を認めた)、反応をクエンチした。反応物を室温で60分間攪拌し、分液漏斗に注ぎ入れ、有機層を分離して、水層をジクロロメタン (2000 mL) で抽出した。第1の有機層を水 (1500 mL) 及びブライン (1500 mL) で洗浄した。これらの水層を、第2の有機層で逆抽出した。合わせた有機層を部分的に濃縮し、硫酸ナトリウムで乾燥し、セライト (Celite: 商標) を通して濾過し、濃縮して、イソプロパノール - ヘプタン (2000 mL, 1:1 イソプロパノール - ヘプタン; 4.0 mL/g 理論収量) から結晶化

40

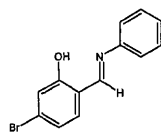
50

させた。透明な粘稠残渣を（均質溶液にするために）42 まで加温し、ゆっくり35 まで冷却し、この温度で12時間保持し、ゆっくり室温まで3時間にわたり冷却し、0～5 まで冷却して（氷ノブライン浴）、2時間撹拌した。結晶を濾過し、冷母液（250 mL）とともに移し入れ、冷1：2イソプロパノール-ヘプタン（2×400 mL）で洗浄し、風乾し、恒量まで真空乾燥して、（4S）-4-ベンジル-3-[(5S)-5-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシペンタノイル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン（A2）（445.8 g, 収率89%）を白色結晶性固体として得た。m.p. 75.4±0.6 ; R<sub>f</sub> 0.12（1：2酢酸エチル-ヘキサン）；HPLC純度98.9A%；<sup>1</sup>H NMR（300 MHz, CDCl<sub>3</sub>） 7.37-7.24（m, 5H）, 7.19（d, J=7.3 Hz, 2H）, 7.02（t, J=8.9 Hz, 2H）, 4.72-4.61（m, 2H）, 4.21-4.13（m, 2H）, 3.27（dd, J=13.2, 3.0 Hz, 1H）, 2.99-2.94（m, 2H）, 2.74（dd, J=13.2, 9.6 Hz, 1H）, 2.27（br s, 1H）, 1.88-1.66（m, 4H）ppm；[α]<sub>D</sub><sup>23</sup>+72.9°（c7.0, メタノール）。

【0070】

工程3.5-プロモ-2-[(E)-(フェニルイミノ)メチル]フェノール（B2）の製造

【化73】



3-プロモフェノール（498.5 g, 2.88 mol）を、2：1トルエン-アセトニトリル混合物（3000 mL, 0.96 M）に溶解した。この溶液に、漏斗によりトリエチルアミン（1200 mL, 8.61 mol）を添加した。塩化マグネシウム（412.7 g, 4.33 mol）を、固体のまま一度に添加して（55 までの発熱を認めた）、大量の白色沈殿を有する鮮黄色溶液を得た。パラホルムアルデヒド（345 g, 11.5 mol）を、アセトニトリル（300 mL）中の懸濁液として添加した。この間、溶液の温度は45 であった（78.6 までの発熱を認めた）。黄橙色スラリーの温度を1.5時間、80±3 に維持した。この間、副生成物（メタノール）を留去した（蒸留装置及び還流冷却器中に白色沈殿の析出が観察された）。パラホルムアルデヒドの第2の部分（100 g, 3.33 mol）を、アセトニトリル（200 mL）中の懸濁液として添加した。混合物を2時間加熱してから、パラホルムアルデヒドのもう一つの部分（107 g, 3.56 mol）を、アセトニトリル（200 mL）中の懸濁液として添加した。混合物を2.5時間、80±4 で撹拌した。全6時間後、6.4当量のパラホルムアルデヒド全量を添加終了後に、冷2.5N塩酸水溶液（6000 mL, 15 mol）を5分間にわたり添加して、混合物をクエンチした。混合物を室温で60分間撹拌して、くすんだ黄色の上層と暗橙色の底層を有する二相性溶液を得た。溶液を4：1ヘプタン-酢酸エチル（1000 mL）で希釈し、撹拌して、層を分離した。水層を4：1ヘプタン-酢酸エチル（2×1500 mL）で抽出した。それぞれの有機層を、同じ分量の水（1800 mL）とブライン（1800 mL）で洗浄した。全有機層を合わせ、部分的に濃縮し、硫酸ナトリウムで乾燥し、セライト（Celite；商標）を通して濾過し、濃縮して、2-ヒドロキシ-4-プロモベンズアルデヒドを暗鮮橙色粘稠油状物として得た。R<sub>f</sub> 0.54（1：4酢酸エチル-ヘキサン）；HPLC純度60A%。

【0071】

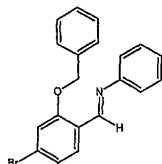
粗製2-ヒドロキシ-4-プロモベンズアルデヒドを、イソプロパノール（1000 mL, 1.26 mL/g理論収量, 2.5 M）に溶解して、混合物を75 まで加熱した。アニリン（157 mL, 1.72 mol）を添加して、鮮橙色溶液を得て、混合物をゆっくり室温まで放冷した（イミンが溶液から結晶化するにつれて、83 までの発熱を認めた）。混合物を室温で12時間撹拌した。結晶を濾過し、イソプロパノール（500 mL

）とともに移し入れ、イソプロパノール（500 mL）で洗浄し、大量の乾燥窒素気流下に風乾し、恒量まで真空乾燥して、5 - ブロモ - 2 - [（E） - （フェニルイミノ）メチル]フェノール（B2）（347.4 g，2工程にわたる収率44%）を鮮黄色結晶性固体として得た。 $m.p. 129.1 \pm 0.1$ ； $R_f 0.65$ （1：4酢酸エチル - ヘキサン）；NMR純度>99A%； $^1H NMR$ （300 MHz， $CDCl_3$ ）8.59（s，1H），7.47 - 7.40（m，2H），7.33 - 7.22（m，5H），7.08（dd， $J = 8.2, 1.8$  Hz，1H），1.57（br s，1H）ppm。

【0072】

工程4．N - {（1E） - [2 - （ベンジルオキシ） - 4 - ブロモフェニル]メチレン} - N - フェニルアミン（B3）の製造  
【化74】

10



5 - ブロモ - 2 - [（E） - （フェニルイミノ）メチル]フェノール（B2）（310.9 g，1.13 mol）を無水N，N - ジメチルホルムアミド（1100 mL，1.0 M）に溶解した。固体炭酸カリウム（186.7 g，1.35 mol）を添加し、そのあと注射器により臭化ベンジル（147.1 mL，211.5 g，1.24 mol）を添加した。反応物を、窒素下に室温で4時間攪拌してから、水（2000 mL）でクエンチした（40 までの発熱を認めた）。黄色沈殿が生じ、そして混合物を室温で1時間攪拌した。溶液を濾過し、水（500 mL）で移し入れ、大量の乾燥窒素気流下に15分間風乾した。粗製固体をイソプロパノール（1250 mL，3.0 mL / g 理論収量，0.9 M）に溶解し、混合物を83 まで加熱して、透明な暗黄色溶液を得て、これをゆっくり室温まで冷却した。混合物を室温で12時間攪拌した。結晶を濾過し、冷イソプロパノール（250 mL）で移し入れ、冷イソプロパノール（250 mL）で洗浄し、大量の乾燥窒素気流下に風乾し、恒量まで真空乾燥して、N - {（1E） - [2 - （ベンジルオキシ） - 4 - ブロモフェニル]メチレン} - N - フェニルアミン（B3）（375.2 g，収率91%）を淡黄色結晶性固体として得た。 $m.p. 100.2 \pm 0.2$ ； $R_f 0.59$ （1：4酢酸エチル - ヘキサン）；NMR純度>99A%； $^1H NMR$ （300 MHz， $CDCl_3$ ）8.87（s，1H），8.06（d， $J = 8.2$  Hz，1H），7.43 - 7.33（m，7H），7.28 - 7.17（m，5H），5.14（s，2H）ppm。

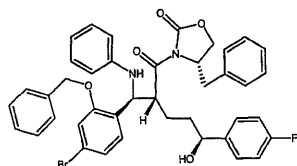
20

30

【0073】

工程5．（4S） - 3 - [（2R，5S） - 2 - {（S） - アニリノ[2 - （ベンジルオキシ） - 4 - ブロモフェニル]メチル} - 5 - （4 - フルオロフェニル） - 5 - ヒドロキシペンタノイル] - 4 - ベンジル - 1，3 - オキサゾリジン - 2 - オン（D1）の製造  
【化75】

40



5 Lの三口フラスコに、（4S） - 4 - ベンジル - 3 - [（5S） - 5 - （4 - フルオロフェニル） - 5 - ヒドロキシペンタノイル] - 1，3 - オキサゾリジン - 2 - オン（203.2 g，0.547 mol）を入れ、そのあと漏斗により無水ジクロロメタン（550 mL，1.0 M）及びN - エチルジイソプロピルアミン（200 mL，148.4 g，1.148 mol）を添加した。反応物を - 15 まで冷却して、カニューレによりトリメチルクロロシラン（73.0 mL，62.5 g，0.575 mol）を10分間にわた

50

り添加した（ - 8 までの発熱を認めた）。反応物を - 25 ~ - 15 で1時間撹拌した。滴下漏斗により四塩化チタン（63.0 mL, 109.0 g, 0.575 mol）を35分間にわたり滴下して、濃い赤味がかった紫色溶液を得た（ - 10 までの発熱を認めた）。混合物を - 20 ± 4 で40分間撹拌し、 - 40 まで冷却して、滴下漏斗によりジクロロメタン（510 mL, 2.0 M）中のN - {（1E） - [2 - （ベンジルオキシ） - 4 - ブロモフェニル]メチレン} - N - フェニルアミン（375.2 g, 1.024 mol）を2.5時間にわたりゆっくり滴下した。反応温度を - 45 ~ - 31 に維持した。混合物を更に3.5時間撹拌し、氷酢酸（125 mL, 2.19 mol）を15分間にわたりゆっくり添加してクエンチして（反応温度を - 33 ~ - 31 に維持した）、冷（10）15% d1 - 酒石酸水溶液（2200 mL）で希釈した（0 までの発熱を認めた）。この混合物を17 まで2時間にわたり撹拌し、ジクロロメタン（1000 mL）で希釈し、分液漏斗に注ぎ入れて、層を分離した。有機層を10%飽和ブライン溶液（2000 mL）及びブライン（1000 mL）で洗浄した。水層を、続けて1：1酢酸エチル - ヘプタン（2 × 1500 mL）で再抽出し、合わせた有機層を濃縮して粘稠な赤味がかった残渣及び大量の黄色沈殿を得た。混合物を1：4ジクロロメタン - ヘプタン（1000 mL）で希釈し、濾過して、固体を1：4ジクロロメタン - ヘプタン（3 × 500 mL）で洗浄した。濾液を濃縮し、残渣をジクロロメタン（600 mL）で希釈して、シリカゲル（700 mL）上にのせた。混合物をパッド濾過（300 mLシリカゲル, ジクロロメタン（300 mL）及び15%酢酸エチル - ジクロロメタン（4000 mL））により精製して、（4S） - 3 - [（2R, 5S） - 2 - {（S） - アニリノ[2 - （ベンジルオキシ） - 4 - ブロモフェニル]メチル} - 5 - （4 - フルオロフェニル） - 5 - ヒドロキシペンタノイル] - 4 - ベンジル - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン（D1）を粘稠な暗黄色油状物として得、これをそのまま工程4に使用した。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz, CDCl<sub>3</sub>） 7.50（dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 2H）, 7.39 - 7.30（m, 3H）, 7.26 - 6.98（m, 12H）, 6.94（t, J = 8.6 Hz, 2H）, 6.62（t, J = 7.3 Hz, 1H）, 6.52（d, J = 8.6 Hz, 2H）, 5.13（s, 2H）, 5.06（d, J = 6.5 Hz, 1H）, 4.73（dd, J = 13.8, 6.7 Hz, 1H）, 4.64 - 4.57（m, 1H）, 4.49（dd, J = 7.3, 5.2 Hz, 1H）, 4.12 - 4.04（m, 2H）, 3.01（dd, J = 13.4, 3.0 Hz, 1H）, 2.39（dd, J = 13.4, 9.5 Hz, 1H）, 1.84 - 1.51（m, 6H）ppm.

10

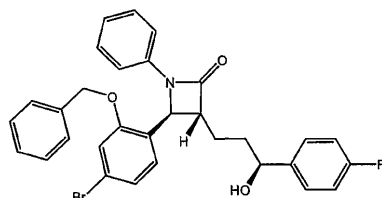
20

30

## 【0074】

工程6.（3R, 4S） - 4 - [2 - （ベンジルオキシ） - 4 - ブロモフェニル] - 3 - [（3S） - 3 - （4 - フルオロフェニル） - 3 - ヒドロキシプロピル] - 1 - フェニルアゼチジン - 2 - オン（D2）の製造

## 【化76】



40

3 Lの三口フラスコに半純粋な（4S） - 3 - [（2R, 5S） - 2 - {（S） - アニリノ[2 - （ベンジルオキシ） - 4 - ブロモフェニル]メチル} - 5 - （4 - フルオロフェニル） - 5 - ヒドロキシペンタノイル] - 4 - ベンジル - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン（0.547 mol）/無水tert - ブチルメチルエーテル（1100 mL, 0.5 M）を入れて、N, O - ビストリメチルシリルアセトアミド（250 mL, 1.012 mol, クロロトリメチルシランを含まない）を添加した。混合物を55 で15時間撹拌し、次いでN, O - ビストリメチルシリルアセトアミド（320 mL, 1.294 mol）を添加し、そのあと触媒量のテトラブチルアンモニウムフルオリド三水和物（4.

50

6.2 g, 0.0177 mol) を添加して、鮮黄色から淡黄橙色への変化を生じた。反応物を室温で6時間撹拌して、氷酢酸 (1.0 mL, 0.018 mol) でクエンチした。シリル保護基の加水分解は、発熱を避けるために滴下された 1.0 N 塩酸水溶液 (1100 mL) を用いて達成される (酸水溶液を用いる N, O - ビストリメチルシリルアセトアミドの分解は、反応性であり得る)。鮮黄色二相性混合物を 1.5 時間撹拌し、分液漏斗に注ぎ入れ、1 : 1 酢酸エチル - ヘプタン (1000 mL) 及び水 (1000 mL) で希釈し、撹拌し、層を分離し、有機層を水 (500 mL) 及びブライン (500 mL) で洗浄した。あるいは有機層を 5 ~ 25 % 重亜硫酸ナトリウム、水 (500 mL) 及びブライン (500 mL) で洗浄することができる。2つの水層を、1 : 1 酢酸エチル - ヘプタン (1000 mL) の一部を用いて続けて逆抽出して、合わせた有機層を濃縮した。残渣を 1 : 1 ヘプタン - ジクロロメタン (1000 mL) で希釈し、シリカゲル (1000 mL) とともにスラリーにし、パッド濾過 (2000 mL シリカゲル, 10 % (8000 mL), 20 % (8000 mL), 30 % (6000 mL) 及び 40 % (4000 mL) 酢酸エチル - ヘキサン) により精製して、(3R, 4S) - 4 - [2 - (ベンジルオキシ) - 4 - ブロモフェニル] - 3 - [(3S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 1 - フェニルアゼチジン - 2 - オン (D2) (251.2 g, 82 %) を薄いくすんだ黄色泡状物として得た。HPLC 純度 89 A % ; NMR 純度 85 A % . 残渣の一部 (124.2 g) を温 8 % 水 - メタノール (500 mL, 4.0 mL / g, 理論収量) からの結晶化により精製した。結晶を濾過し、冷 10 % 水 - メタノール (200 mL) で洗浄し、風乾し、恒量まで真空乾燥して、(3R, 4S) - 4 - [2 - (ベンジルオキシ) - 4 - ブロモフェニル] - 3 - [(3S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 1 - フェニルアゼチジン - 2 - オン (D2) (85.9 g, 粗製出発物質中の所望化合物量に基づく回収率 77 %) を白色結晶性針状晶として得た。m.p. 113 ± 0.5 - ; R<sub>f</sub> 0.32 (1 : 2 酢酸エチル - ヘキサン) ; HPLC 純度 > 99 % ; NMR 純度 > 99 % ; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.41 (br s, 5H), 7.28 - 7.22 (m, 4H), 7.19 - 7.15 (m, 3H), 7.08 - 7.02 (m, 3H), 6.96 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.10 (dd, J = 15.2, 11.2 Hz, 2H), 5.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.57 - 4.52 (m, 1H), 3.06 - 3.00 (m, 1H), 2.25 (d, J = 3.8, 1H), 1.97 - 1.74 (m, 4H) ppm ; [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> - 12.3 ° (c 6.5, 酢酸エチル) .

10

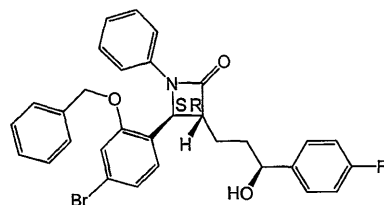
20

30

## 【0075】

(3R, 4S) - 4 - [2 - (ベンジルオキシ) - 4 - ブロモフェニル] - 3 - [(3S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 1 - フェニルアゼチジン - 2 - オン (D2) に至る代替ルート :

## 【化77】



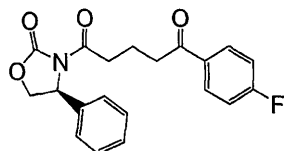
40

## 【0076】

工程 1A . (4S) - 4 - フェニル - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - オキサペンタノイル] - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (4 位置換基がベンジル基の代わりにフェニル基である化合物 A 1 類似体、すなわち R<sup>6</sup> がフェニル基である Va に至る前駆体) の製造



## 【化 7 8】

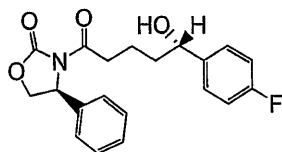


5 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - オキソペンタン酸 ( 21.02 g , 100.0 mmol ) 及び 4 ジメチルアミノ - ピリジン ( 16.25 g , 133.0 mmol ) を、N , N - ジメチルホルムアミド ( 100 mL , 1.0 M ) に溶解して、溶液に懸濁した大量の白色沈殿を生じた。反応物を 2 ( 氷 / 水浴 ) まで冷却し、トリメチルアセチルクロリド ( 16.40 mL , 16.04 g , 133.0 mmol ) を滴下して、淡黄色混合物を得た。温度を 5 又はそれより低く保つために、添加速度を制御した。大量の白色沈殿が形成された。混合物を室温まで温まるままにして、1.5 時間撹拌した。混合物に ( S ) - ( + ) - 4 - フェニル - 2 - オキサゾリジノン ( 16.32 g , 100.0 mmol ) 及び 4 - ジメチルアミノピリジン ( 12.22 g , 100.0 mmol ) を両方とも固体のまま加えて、黄色着色懸濁液を得た。反応物を 30 ~ 35 で 2 時間撹拌した。TLC 及び HPLC による分析のために一部分を取り出した。激しく撹拌しながら、そして混合物を氷 - ブライン浴中で冷却しながら、薄いオリーブ色の懸濁液を水 ( 400 mL ) に注ぎ入れ、水 ( 150 mL ) で移し入れ、氷冷しながら 1.5 時間撹拌して、灰色がかった白色沈殿を有する溶液を得た。化合物を濾過し、水 ( 2 × 25 mL ) で移し入れ、水 ( 50 mL ) で洗浄し、15 分間風乾して、灰色がかった白色の湿った塊状粉末を得た。物質をイソプロパノール ( 58.0 mL ; 1.6 mL / g 理論収量 ) から結晶化するために、還流付近まで加熱することにより黄橙色着色溶液を得た。溶液をゆっくり室温まで 12 時間にわたり冷却し、種結晶を添加して、結晶の沈殿を開始させた。混合物を氷 / 水浴中で冷却して、1 時間撹拌した。結晶を濾過し、冷イソプロパノール ( 2 × 10 mL ) で移し入れ、冷イソプロパノール ( 25 mL ) で洗浄し、風乾し、恒量まで真空乾燥して、( 4 S ) - 4 - フェニル - 3 - [ 5 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - オキソペンタノイル ] - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン ( 30.46 g , 収率 85.7 % ) を白色結晶性固体として得た。m.p. 91.0 ; R<sub>f</sub> 0.40 ( 1 : 2 酢酸エチル - ヘキサン ) ; HPLC R<sub>T</sub> 7.02 min ; HPLC 純度 94 % . <sup>1</sup>HNMR ( 300 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) 7.93 ( dd , J = 5.4 , 9.0 Hz , 2 H ) , 7.28 - 7.42 ( m , 5 H ) , 7.10 ( dd , J = 8.5 , 9.0 Hz , 2 H ) , 5.43 ( dd , J = 3.7 , 8.7 Hz , 1 H ) , 4.70 ( t , J = 8.9 Hz , 1 H ) , 4.28 ( dd , J = 3.7 , 8.7 Hz , 1 H ) , 3.05 ( dt , J = 1.2 , 7.3 Hz , 2 H ) , 2.97 ( t , J = 7.3 , 2 H ) , 2.05 ( p , J = 7.3 Hz , 2 H ) , ppm .

## 【0077】

工程 2 A . ( 4 S ) - 4 - フェニル - 3 - [ ( 5 S ) - 5 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - ヒドロキシペンタノイル ] - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン ( 4 位置換基がベンジル基の代わりにフェニル基である化合物 A 2 類似体、すなわち R<sup>6</sup> がフェニル基である Va に至る前駆体 ) の製造

## 【化 7 9】



( 4 S ) - 4 - フェニル - 3 - [ 5 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - オキソペンタノイル ] - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン ( 28.43 g , 80.0 mmol ) をジクロロメタン ( 160.0 mL ; 0.5 M ) に溶解した。混合物を、-10 ( 氷 / ブライン浴 ) まで冷却し、10 分間撹拌し、1.0 M ( R ) - 1 - メチル - 3 , 3 - ジフェニルテトラヒドロ - 3 H - ピロロ [ 1 , 2 - c ] [ 1 , 3 , 2 ] オキサアザボロール / トルエ

ン(4.0 mL, 4.0 mmol)を加え、そのあとボラン - 硫化メチル錯体(7.80 mL, 6.26 g, 82.4 mmol)を滴下した。温度を - 8 に保つために、添加速度を調節した。攪拌しながら3.0時間、反応温度を - 5 ~ - 8 に維持した。氷浴で冷却しながら、メタノール(16.3 mL, 402.4 mmol)、6%過酸化水素水溶液(68.2 mL, 120.0 mmol)及び1.0 M硫酸水溶液(48.0 mL, 48 mmol)をそれぞれゆっくり添加して、反応をクエンチした。次いで冷却浴を取り外して、反応物を室温で攪拌した。室温で45分間攪拌後、混合物を分液漏斗に注ぎ入れ、有機層を分離して、水層をジクロロメタン(200 mL)で抽出した。第1の有機層を水(125 mL)及びブライン(125 mL)で洗浄した。水層を第2の有機層で逆抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、セライト(Celite: 商標)を通して濾過し、濃縮して、透明な粘稠フィルム状物31.9 gを粗生成物として得た。このフィルム状物を、50 でトルエン60 mLに溶解し、室温まで冷却して、- 15 で12時間にわたり結晶化させた。白色結晶性固体を濾過し、移し入れ、冷トルエン(100 mL)で洗浄し、風乾し、真空乾燥して、白色固体24.45 gを得た。NMR分析は、生成物がトルエン6%を含有することを示した。固体を再び50 でトルエン(50 mL)に溶解して、ヘキサン(50 mL)を添加した。攪拌しながら溶液を室温まで冷却し、次いで氷浴中1時間攪拌した。白色固体を濾過し、移し入れ、ヘキサン(200 mL)で洗浄し、風乾し、恒量まで真空乾燥して、(4S) - 4 - フェニル - 3 - [(5S) - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシペンタノイル] - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン(22.56 g, 収率79%)を白色結晶性固体として得た。m.p. 39.7 ; R<sub>f</sub> 0.21 (2:3 酢酸エチル - ヘキサン); HPLC R<sub>T</sub> 6.09 min; HPLC 純度96.5%; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.15 - 7.42 (m, 7H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.40 (dd, J = 3.7, 8.7 Hz, 1H), 4.68 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.59 - 4.66 (m, 1H), 4.27 (dd, J = 3.7, 9.1 Hz, 1H), 2.93 (dt, J = 1.1, 6.2 Hz, 2H), 1.58 - 1.80 (m, 4H) ppm.

10

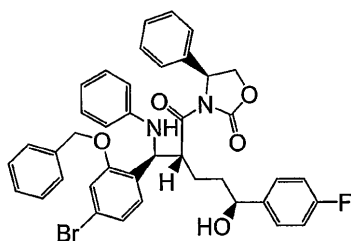
20

30

【0078】

工程5A. 3 - [2 - [(2 - ベンジルオキシ - 4 - ブロモ - フェニル) - フェニルアミノ - メチル] - 5 - (4 - フルオロ - フェニル) - 5 - ヒドロキシ - ペンタノイル] - 4 - フェニル - オキサゾリジン - 2 - オンの製造

【化80】



(4S) - 4 - フェニル - 3 - [(5S) - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシペンタノイル] - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン(21.4 g, 58.6 mmol)を、無水ジクロロメタン(100 mL, 0.6 M)に溶解して、- 45 まで冷却した。N - エチルジイソプロピルアミン(21.9 mL, 16.3 g, 125.8 mmol)をゆっくり添加し、そのあとクロロトリメチルシラン(8.0 mL, 6.83 g, 62.9 mmol)を添加した。反応物を1時間攪拌して、温度を - 20 ~ - 30 に維持した。四塩化チタン(6.90 mL, 11.9 g, 62.9 mmol)を20分間にわたり滴下して、濃い赤味がかった紫色溶液を得た。温度を - 30 ~ - 35 に保持して、攪拌を45分間継続した。次いで混合物を - 45 まで冷却して、N - {(1E) - [2 - (ベンジルオキシ) - 4 - ブロモフェニル]メチレン} - N - フェニルアミン(B3)(37.3 g, 101.8 mmol) / ジクロロメタン(100 mL, 1.0 M)溶液を30分間にわたり滴下した。添加の間中、反応温度を - 40 ~ - 45 に維持した。混合

40

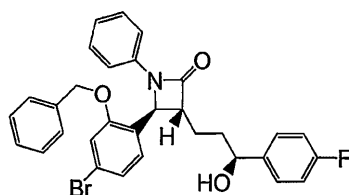
50

物を - 40 ~ - 45 で 1.5 時間撹拌した。TLC 及び HPLC による分析のために一部分を取り出した。氷酢酸 (13.7 mL, 14.4 g, 240.0 mmol) を 10 分間にわたりゆっくり添加し、そのあと冷 (10) 15% d l - 酒石酸水溶液 (240.0 mL, 36.0 g, 240.0 mmol) を添加して、反応をクエンチした。酒石酸添加完了後に、反応混合物を - 5 まで加温し、更に室温まで温まるままに放置した。混合物を室温で次の 1.5 時間にわたり撹拌し、ジクロロメタン (200 mL) で希釈し、分液漏斗に注ぎ入れて、層を分離した。有機層を希薄なブライン溶液 (9:1 水/ブライン, 250 mL) で洗浄し、次いでブライン (100 mL) で洗浄した。水層を 1:1 酢酸エチル - ヘキサン (200 mL, 150 mL) で続けて再抽出した。合わせた有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濃縮して、橙赤色粘稠油状物 59.4 g を得た。粗生成物をメタノール (250 mL) に溶解して、- 15 で 12 時間保存した。得られたスラリーを濾過して、白色固体 (27.7 g) を得、55 でメタノール (150 mL) に懸濁し、氷浴中 30 分間撹拌しながら冷却して、白色固体を得、濾過し、移し入れ、冷メタノール (150 mL) で洗浄し、風乾し、高真空乾燥して、3 - [2 - [(2 - ベンジルオキシ - 4 - プロモ - フェニル) - フェニルアミノメチル] - 5 - (4 - フルオロ - フェニル) - 5 - ヒドロキシ - ペンタノイル] - 4 - フェニル - オキサゾリジン - 2 - オン (22.1 g, 収率 51%) を白色粉末として得た。R<sub>f</sub> 0.32 (1:1 酢酸エチル - ヘキサン) ; HPLC R<sub>T</sub> 10.24 min ; HPLC 純度 99% ; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.51 (dd, J = 1.6, 8.3 Hz, 2H), 6.67 - 7.40 (m, 17H), 6.59 (tt, J = 1.0, 7.4 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 1.1, 8.6 Hz, 2H), 5.31 - 5.42 (m, 2H), 5.04 - 5.25 (m, 2H), 4.92 (dd, J = 6.0, 9.5 Hz, 1H), 4.80 (dd, J = 6.9, 13.3 Hz, 1H), 4.66 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.45 - 4.54 (m, 1H), 4.13 (dd, J = 3.5, 8.8 Hz, 1H), 1.89 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 1.58 - 1.84 (m, 3H) ppm

【0079】

工程 6A. (3R, 4S) - 4 - [2 - (ベンジルオキシ) - 4 - プロモフェニル] - 3 - [(3S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 1 - フェニルアゼチジン - 2 - オン (D2) の製造

【化 81】



100 mL のフラスコに、3 - [2 - [(2 - ベンジルオキシ - 4 - プロモ - フェニル) - フェニルアミノ - メチル] - 5 - (4 - フルオロ - フェニル) - 5 - ヒドロキシ - ペンタノイル] - 4 - フェニル - オキサゾリジン - 2 - オン (1.45 g, 2.00 mmol) / 無水 tert - ブチルメチルエーテル (10 mL, 0.2 M) を入れて、N, O - ビストリメチルシリルアセトアミド (1.0 mL, 4.00 mmol) を添加した。透明な溶液を撹拌しながら 2 時間加熱還流した。加熱浴を取り外し、触媒量のテトラブチルアンモニウムフルオリド水和物 (0.050 g, 0.20 mmol) を添加して、無色から淡黄色への色変化を生じた。追加の N, O - ビストリメチルシリルアセトアミド (0.5 mL, 2.00 mmol) を添加して、溶液を室温で 16 時間撹拌した。次いで反応物を氷上で冷却し、氷酢酸 (0.01 mL, 0.20 mmol) を添加し、そのあと 1.0 N 塩酸水溶液 (3.5 mL) を添加したが、これは発熱を避けるために滴下した (酸水溶液を用いる N, O - ビストリメチルシリルアセトアミドの分解は、反応性であり得る)。鮮黄色二相性混合物を 0.5 時間撹拌し、分液漏斗に注ぎ入れ、1:1 酢酸エチル - ヘキサン (50 mL) 及び水 (50 mL) で希釈し、撹拌し、層を分離して、有機層を水 (50 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄した。2 つの水層を 1:1 酢酸エチル - ヘキサン (

2 × 30 mL) で続けて逆抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、黄色油状物 1.60 g を得た。生成物をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン 勾配 1 : 9 ~ 1 : 1) により精製して、(3R, 4S) - 4 - [2 - (ベンジルオキシ) - 4 - プロモフェニル] - 3 - [(3S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 1 - フェニルアゼチジン - 2 - オン D2 (0.687 g, 61%) を白色固体として得た (LC-MS による純度 99%,  $R_f = 0.30$  [2 : 1 ヘキサン / 酢酸エチル],  $M(-OH^-) : 542.4$  m/z)。 $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ) 7.41 (br s, 5H), 7.28 - 7.22 (m, 4H), 7.19 - 7.15 (m, 3H), 7.08 - 7.02 (m, 3H), 6.96 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 5.10 (dd,  $J = 15.2, 11.2$  Hz, 2H), 5.01 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.57 - 4.52 (m, 1H), 3.06 - 3.00 (m, 1H), 2.25 (d,  $J = 3.8$ , 1H), 1.97 - 1.74 (m, 4H) ppm;  $[\alpha]_D^{23} - 12.3^\circ$  (c 6.5, 酢酸エチル)。

#### 【0080】

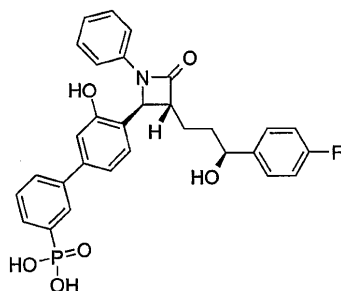
D2 を結晶化するために用いる代替手法は次のとおりであった：

D1 出発物質のジアステレオマー比は、79 : 21 [トランス (全量) : シス (全量)] であった。環化反応処理後の粗製 D2 は、全量 135 g になった (理論量 : D2 ジアステレオマー 117 g 及び開裂ベンジルオキサゾリジノン 37 g 以下) が、これをメタノール (700 mL) 中 65 °C まで加熱した。攪拌した溶液に 10 分間にわたり水 (90 mL) を滴下した。ジアステレオマー的に純粋な D2 の種をときどき溶液に添加しながら、ゆっくり 47 °C まで冷却し、47 °C で一晩保持し、次いで最後に室温まで 5 時間にわたり冷却した。固体を濾過により集め、次いで氷冷メタノール / 水 (89 : 11) で洗浄し、真空下に乾燥して、灰色がかった白色固体 (D2, 54.0 g) を得た。シスジアステレオマーは、 $^1H$ -NMR により検出することができなかった。固体をメタノールとイソプロピルアルコールの混合物中 50 °C まで加熱して、木炭を添加した。溶液を濾過し、濃縮乾固して、白色固体 43.9 g を得た。この物質をイソプロピルアルコール (228 mL) 中 73 °C まで加熱して、イソプロピルアルコール / 水 (27 : 73, 104 mL) 混合物を 45 分間にわたり添加した。溶液を 65 °C まで冷却し、ジアステレオマー的に純粋な D2 の種結晶を添加して、溶液をゆっくり室温まで放冷した。固体を濾過により集め、イソプロピルアルコール / 水 (75 : 25, 80 mL) で洗浄し、真空下に乾燥して、純粋な (3R, 4S) - 4 - [2 - (ベンジルオキシ) - 4 - プロモフェニル] - 3 - [(3S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 1 - フェニルアゼチジン - 2 - オン (D2, 40.7 g, D1 からの収率 44%) を白色針状晶 (mp 113.9 °C) として得た。キラル hplc 分析により、ジアステレオマー純度は 99.9% であると決定された。

#### 【0081】

3 - BPA のための工程 7 ~ 9. (4' - {(2S, 3R) - 3 - [(3S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - オキシ - 1 - フェニルアゼチジン - 2 - イル} - 3' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イル) ホスホン酸 (3 - BPA) の製造

#### 【化 82】



(3R, 4S) - 4 - (4 - プロモ - 2 - { [tert - ブチル (ジメチル) シリル]

オキシ}フェニル)-3-[ (3S)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-1-フェニルアゼチジン-2-オン(0.080g, 0.11mmol)、粗製ジメチル[3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]ホスホネート(全量0.054g, 計算量0.030g, 0.096mmol)及び2M炭酸カリウム水溶液(0.12mL, 0.24mmol)を、エタノール(1.0mL)及びトルエン(3.0mL)中で混合した。攪拌しながら混合物を通して5分間窒素をバブリングすることにより溶液から酸素を除去した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.05g)を添加して、反応物を窒素雰囲気下に70℃で3時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して

から、ロータリーエバポレーターにより減圧下に濃縮した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより酢酸エチル-ヘキサン(勾配:10%酢酸エチル~80%)を用いて精製して、ジメチル(3'-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-4'-{(2S,3R)-3-[ (3S)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-4-オキシ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}ビフェニル-3-イル)ホスホネートを無色シロップ(0.065g, 84%)として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.9-8.0(m, 16H), 5.09(d, J=2.2Hz, 1H), 4.64(d, J=6.1Hz, 1H), 3.79(d, J=2.4Hz, 3H), 3.76(d, J=2.4Hz, 3H), 3.05-3.15(m, 1H), 1.8-2.0(m, 4H), 1.06(s, 9H), 0.85(s, 9H), 0.36(s, 3H), 0.33(s, 3H), 0.00(s, 3H), -0.20(s, 3H) ppm

10

20

30

40

50

#### 【0082】

ジメチル(3'-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-4'-{(2S,3R)-3-[ (3S)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-4-オキシ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}ビフェニル-3-イル)ホスホネート(0.047g, 0.058mmol)を、乾燥メタノール(2mL)中、窒素雰囲気下に室温で攪拌した。フッ化カリウム(0.02g, 0.34mmol)を添加し、反応混合物を室温で30分間攪拌した。溶液を酢酸エチルに注ぎ入れて、水(2x)及びブラインで続けて洗浄した。有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、ロータリーエバポレーターにより減圧下に溶媒を除去した。ジメチル(4'-{(2S,3R)-3-[ (3S)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-4-オキシ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-3'-ヒドロキシビフェニル-3-イル)ホスホネートを、無色ガラス状物(0.041g, 100%)として得て、これを更に精製することなく次の反応に直接使用した。MS[M-H]<sup>+</sup> 688.

#### 【0083】

ジメチル(4'-{(2S,3R)-3-[ (3S)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-4-オキシ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-3'-ヒドロキシビフェニル-3-イル)ホスホネート(0.041g, 0.059mmol)/乾燥ジクロロメタン(5mL)溶液を、窒素下に、氷中で冷却し、プロモトリメチルシラン(0.030mL, 0.30mmol)を5分間にわたり滴下した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、次いでメタノール(1mL)を添加し、反応物を水と酢酸エチルに分配した。有機溶液を水(2x)及びブラインで続けて洗浄した。有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、ロータリーエバポレーターにより減圧下に溶媒を除去した。残渣を逆相HPLC(Polaris C18-A 10µ 250x21.2mmカラム, 30%~59%アセトニトリル-0.1%トリフルオロ酢酸/水)により精製して、(4'-{(2S,3R)-3-[ (3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキシ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-3'-ヒドロキシビフェニル-3-イル)ホスホン酸を白色粉末

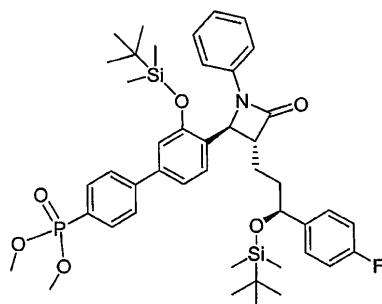
(0.014 g, 44%)として得た。 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8.0 (d,  $J = 13.6\text{ Hz}$ , 1H), 6.9 - 7.8 (m, 15H), 5.17 (d,  $J = 2.1\text{ Hz}$ , 1H), 4.63 (d,  $J = 5.2\text{ Hz}$ , 1H), 3.15 - 3.25 (m, 1H), 1.8 - 2.1 (m, 4H) ppm; MS [M - H] $^+$  546, [2M - H] $^+$  1093.

#### 【0084】

工程7. ジメチル(3'-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-4'-{(2S, 3R)-3-[(3S)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}ビフェニル-4-イル)ホスホネート(J1)の製造

10

#### 【化83】



(3R, 4S)-4-(4-ブromo-2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}フェニル)-3-[(3S)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-1-フェニルアゼチジン-2-オン(5.10 g, 7.30 mmol)、ジメチル[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]ホスホネート(2.40 g, 7.70 mmol)及び2M炭酸カリウム水溶液(6.5 mL, 13 mmol)を、エタノール(30 mL)及びトルエン(90 mL)中で混合した。攪拌しながら混合物を通して45分間窒素をバブリングすることにより、溶液から酸素を除去した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.38 g, 0.33 mmol)を添加して、反応物を窒素雰囲気下に75℃で6時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレーターにより減圧下に濃縮して、粗製ジメチル(3'-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-4'-{(2S, 3R)-3-[(3S)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}ビフェニル-4-イル)ホスホネートを得た。

20

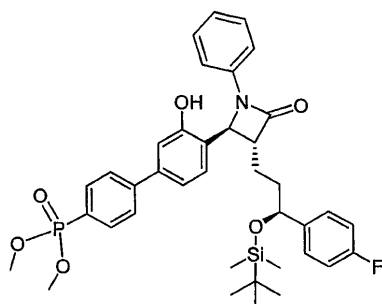
30

#### 【0085】

工程8. ジメチル(4'-{(2S, 3R)-3-[(3S)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-3'-ヒドロキシビフェニル-4-イル)ホスホネート(J2)の製造

#### 【化84】

40



#### 【0086】

粗製ジメチル(3'-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-4'-{(2S, 3R)-3-[(3S)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}ビフェニル-4-イル)ホスホネートを得た。

50

(2S, 3R) - 3 - [ (3S) - 3 - { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } - 3 - (4 - フルオロフェニル) プロピル ] - 4 - オキソ - 1 - フェニルアゼチジン - 2 - イル } ビフェニル - 4 - イル) ホスホネートを、乾燥メタノール (20 mL) 中で窒素雰囲気下で室温で撹拌した。フッ化カリウム (0.84 g, 14.4 mmol) を添加し、反応混合物を室温で1時間撹拌した。溶液を酢酸エチルに注ぎ入れて、水 (3 ×)、及びブラインで続けて洗浄した。有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、ロータリーエバポレーターにより減圧下に溶媒を除去した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより酢酸エチル - ヘキサン (勾配: 40% 酢酸エチル ~ 100%) を用いて精製して、ジメチル (4' - { (2S, 3R) - 3 - [ (3S) - 3 - { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } - 3 - (4 - フルオロフェニル) プロピル ] - 4 - オキソ - 1 - フェニルアゼチジン - 2 - イル } - 3' - ヒドロキシビフェニル - 4 - イル) ホスホネート (3.10 g, 2工程に対する全収率62%) を白色泡状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.36 (br s, 1H), 7.86 (dd, J = 13.1, 8.6 Hz, 2H), 7.60 (dd, J = 8.6, 4.1 Hz, 2H), 7.20 - 7.40 (m, 7H), 6.92 - 7.06 (m, 5H), 5.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 5.9, 4.2 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 11.4 Hz, 3H), 3.73 (d, J = 11.3 Hz, 3H), 3.07 - 3.15 (m, 1H), 1.8 - 2.0 (m, 4H), 0.88 (s, 9H), 0.28 (s, 3H), -0.15 (s, 3H) ppm

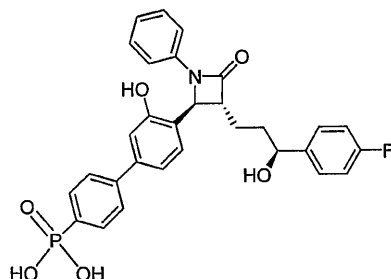
10

20

【0087】

工程9. (4' - { (2S, 3R) - 3 - [ (3S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル ] - 4 - オキソ - 1 - フェニルアゼチジン - 2 - イル } - 3' - ヒドロキシビフェニル - 4 - イル) ホスホン酸 (4 - BPA-) の製造

【化85】



30

窒素下でのジメチル (4' - { (2S, 3R) - 3 - [ (3S) - 3 - { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } - 3 - (4 - フルオロフェニル) プロピル ] - 4 - オキソ - 1 - フェニルアゼチジン - 2 - イル } - 3' - ヒドロキシビフェニル - 4 - イル) ホスホネート (0.26 g, 0.38 mmol) / 乾燥ジクロロメタン (5 mL) 溶液を、氷中で冷却して、プロモトリメチルシラン (0.30 mL, 2.27 mmol) を3分間にわたり滴下した。反応混合物を室温で1時間撹拌し、次いでメタノール (1 mL) を添加して、反応物を水と酢酸エチルに分配した。有機溶液を水 (3 ×) 及びブラインで続けて洗浄した。有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、ロータリーエバポレーターにより減圧下に溶媒を除去した。残渣を逆相HPLC (Polaris C18 - A 10 μ 250 × 21.2 mmカラム, 30% ~ 59% アセトニトリル - 0.1% トリフルオロ酢酸 / 水) により精製して、(4' - { (2S, 3R) - 3 - [ (3S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル ] - 4 - オキソ - 1 - フェニルアゼチジン - 2 - イル } - 3' - ヒドロキシビフェニル - 4 - イル) ホスホン酸 (0.117 g, 収率56%) を白色粉末として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.8 (dd, J = 8.0, 13.0 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 3.2, 8.0 Hz, 1H), 6.9 - 7.4 (m, 14H), 5.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.60 - 4.66 (m, 1H), 3.13 - 3.22 (m, 1H), 1.8 - 2.1 (m, 4H) ppm.

40

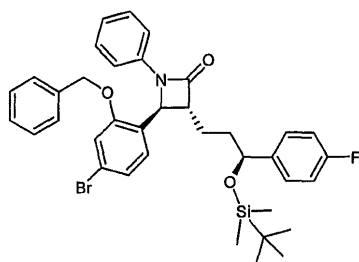
50

4 - B P A のための代替工程 7 ~ 9 ( 反応工程式 5 に示す )。

【 0 0 8 8 】

工程 A 1 t - 7 . ( 3 R , 4 S ) - 4 - ( 4 - ブロモ - 2 - [ ベンジルオキシ ] フェニル ) - 3 - [ ( 3 S ) - 3 - { [ t e r t - ブチル ( ジメチル ) シリル ] オキシ } - 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) プロピル ] - 1 - フェニルアゼチジン - 2 - オン ( I 1 ) の製造

【 化 8 6 】



10

( 3 R , 4 S ) - 4 - ( 4 - ブロモ - 2 - [ ベンジルオキシ ] フェニル ) - 3 - [ ( 3 S ) - 3 - [ ヒドロキシ ] - 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) プロピル ] - 1 - フェニルアゼチジン - 2 - オン ( 7 0 . 0 g , 1 2 4 . 9 m m o l ) を、ジメチルホルムアミド ( 9 0 m L ) に溶解して、窒素雰囲気下で室温で、t e r t - ブチル ( ジメチル ) シリルクロリド ( 2 2 . 2 g , 1 4 7 . 4 m m o l ) 及びイミダゾール ( 1 0 . 6 g , 1 5 6 . 1 m m o l ) を続けて添加した。溶液を 5 0 ° C で 1 9 時間加熱し、次いで室温まで冷却し、酢酸エチル - ヘキサンで希釈して、水と混合した。層を分離し、有機層を水、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濾過し、ロータリーエバポレーターにより減圧下に溶媒を除去して、白色泡状物を得た。粗生成物を、シリカゲルを通して酢酸エチル - ヘキサンで溶離するパッド濾過により精製して、( 3 R , 4 S ) - 4 - ( 4 - ブロモ - 2 - [ ベンジルオキシ ] フェニル ) - 3 - [ ( 3 S ) - 3 - { [ t e r t - ブチル ( ジメチル ) シリル ] オキシ } - 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) プロピル ] - 1 - フェニルアゼチジン - 2 - オン ( 8 3 . 4 g , 収率 9 9 % ) を白色泡状物として得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 0 0 - 7 . 5 0 ( m , 1 6 H ) , 6 . 9 0 ( t , J = 8 . 7 H z , 1 H ) , 5 . 1 3 ( d , J = 1 1 . 6 H z , 2 H ) , 5 . 0 6 ( d , J = 1 1 . 6 H z , 1 H ) , 4 . 9 8 ( d , J = 2 . 4 H z , 1 H ) , 4 . 5 2 ( d d , J = 5 . 4 , 5 . 1 H z , 1 H ) , 2 . 9 9 ( d t J = 7 . 1 , 2 . 3 H z , 1 H ) , 1 . 7 - 1 . 9 ( m , 4 H ) , 0 . 8 2 ( s , 9 H ) , 0 . 0 0 ( s , 3 H ) , - 0 . 0 4 ( s , 3 H ) p p m .

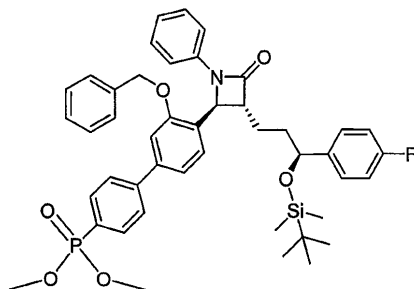
20

30

【 0 0 8 9 】

工程 A 1 t - 8 . ジメチル ( 3 ' - [ ベンジルオキシ ] - 4 ' - { ( 2 S , 3 R ) - 3 - [ ( 3 S ) - 3 - { [ t e r t - ブチル ( ジメチル ) シリル ] オキシ } - 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) プロピル ] - 4 - オキシ - 1 - フェニルアゼチジン - 2 - イル } ビフェニル - 4 - イル ) ホスホネート ( I 2 ) の製造

【 化 8 7 】



40

( 3 R , 4 S ) - 4 - ( 4 - ブロモ - 2 - [ ベンジルオキシ ] フェニル ) - 3 - [ ( 3 S ) - 3 - { [ t e r t - ブチル ( ジメチル ) シリル ] オキシ } - 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) プロピル ] - 1 - フェニルアゼチジン - 2 - オン ( 6 0 . 0 g , 8 8 . 9 m m o

50



1)、ジメチル[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]ホスホネート(34.0g, 108.9mmol)及び2M炭酸カリウム水溶液(92mL, 184mmol)を、エタノール(150mL)及びトルエン(450mL)中で混合した。攪拌しながら混合物を通して窒素を1時間バブリングすることにより溶液から酸素を除去した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(5.0g, 4.3mmol)を添加して、反応物を窒素雰囲気下に75で4.5時間加熱した。反応物を室温まで冷却して、層を分離した。有機相を水で洗浄し、合わせた水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を、ロータリーエバポレーターにより減圧下に濃縮した。残渣を厚いシリカゲルパッド上に吸着させ、生成物を酢酸エチル/ヘキサン勾配(1:9, 1:3, 1:1, 3:1)を用いて溶出させて、ジメチル(3'-[ベンジルオキシ]-4'-{(2S, 3R)-3-[(3S)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}ビフェニル-4-イル)ホスホネート(61.8g, 収率89%)を黄褐色泡状物として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.85(dd, J=13.1, 8.5Hz, 2H), 7.60(dd, J=8.6, 3.9Hz, 2H), 7.00-7.45(m, 16H), 6.90t, J=8.8Hz, 1H), 5.24(d, J=11.2Hz, 2H), 5.17(d, J=11.2Hz, 1H), 5.10(d, J=2.3Hz, 1H), 4.55(dd, J=5.6, 5.1Hz, 1H), 3.80(s, 3H), 3.77(s, 3H), 3.07(d t, J=7.0, 2.4Hz, 1H), 1.75-1.92(m, 4H), 0.83(s, 9H), -0.03(s, 3H), -0.19(s, 3H) ppm.

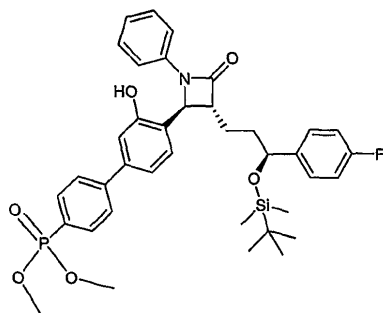
10

20

## 【0090】

工程A1t-9.ジメチル(3'-[ヒドロキシ]-4'-{(2S, 3R)-3-[(3S)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}ビフェニル-4-イル)ホスホネート(I3)の製造

## 【化88】



30

ジメチル(3'-[ベンジルオキシ]-4'-{(2S, 3R)-3-[(3S)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}ビフェニル-4-イル)ホスホネート(55.4g, 70.1mmol)を、室温で圧力容器中200-proofエタノール(100mL)に溶解した。10%パラジウム炭素スラリー(12.0g, 水含量: 52.76%)を添加し、溶液を通して5分間水素をバブリングした。容器を封じて、交互に、水素ガス(12psi)で加圧し、真空にした(3x)。反応混合物を急速攪拌しながら、水素ガス圧12psiを一晩維持した。セライト(Celite: 商標)を通して混合物を濾過し、ロータリーエバポレーターにより減圧下に溶媒を除去して、ジメチル(3'-[ヒドロキシ]-4'-{(2S, 3R)-3-[(3S)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}ビフェニル-4-イル)ホスホネート(47.8g, 収率99%)を白色泡状物として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.36(br s, 1H), 7.86(dd, J=13.1, 8.6Hz, 2H), 7.60(dd, J=8.6, 4.1Hz, 2H), 7.20-7.40

40

50

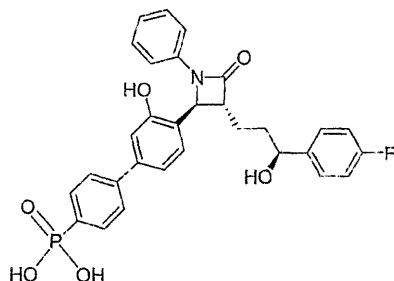
(m, 7H), 6.92 - 7.06 (m, 5H), 5.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 5.9, 4.2 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 11.4 Hz, 3H), 3.73 (d, J = 11.3 Hz, 3H), 3.07 - 3.15 (m, 1H), 1.8 - 2.0 (m, 4H), 0.88 (s, 9H), 0.28 (s, 3H), -0.15 (s, 3H) ppm.

【0091】

工程 A1 t - 10. (4' - {(2S, 3R) - 3 - [(3S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - オキソ - 1 - フェニルアゼチジン - 2 - イル} - 3' - ヒドロキシビフェニル - 4 - イル) ホスホン酸 (4 - BPA) の製造

【化89】

10



窒素下でのジメチル (3' - [ヒドロキシ] - 4' - {(2S, 3R) - 3 - [(3S) - 3 - {(tert - ブチル (ジメチル) シリル) オキシ} - 3 - (4 - フルオロフェニル) プロピル] - 4 - オキソ - 1 - フェニルアゼチジン - 2 - イル} ビフェニル - 4 - イル) ホスホネート (8.95 g, 13.0 mmol) / 乾燥ジクロロメタン (60 mL) を、氷中で冷却して、プロモトリメチルシラン (10.0 mL, 75.8 mmol) を3分間にわたり滴下した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、ロータリーエバポレーターにより減圧下に濃縮乾固して、白色泡状物 (11.8 g) を得た。この残渣を酢酸エチル (100 mL) 及び水 (20 mL) 中20分間急速攪拌してから、層を分離した。有機相を水 (4x) で洗浄し、ロータリーエバポレーターにより濃縮乾固して、白色泡状物 (8.7 g) を得た。この泡状物のうちの2.5 g部分を逆相HPLC (Dynamax圧縮モジュール, Polaris 10C18 - A 10μ 250x41.4 mmカラム, 勾配実行: 35%から60%までのメタノール - 水) により精製して、(4' - {(2S, 3R) - 3 - [(3S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - オキソ - 1 - フェニルアゼチジン - 2 - イル} - 3' - ヒドロキシビフェニル - 4 - イル) ホスホン酸 (1.45 g (これは全物質を精製した場合5.04 gを表す), 収率71%) を白色粉末として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.8 (dd, J = 8.0, 13.0 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 3.2, 8.0 Hz, 1H), 6.9 - 7.4 (m, 14H), 5.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.60 - 4.66 (m, 1H), 3.13 - 3.22 (m, 1H), 1.8 - 2.1 (m, 4H) ppm.

20

30

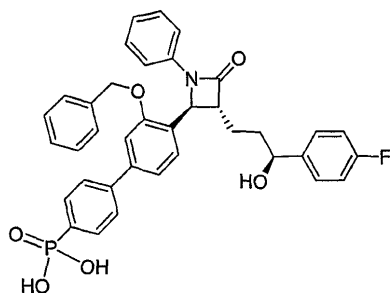
4 - BPAに至る代替合成ルート (反応工程式7に示す)。

【0092】

工程 7 - 1. (3' - (ベンジルオキシ) - 4' - {(2S, 3R) - 3 - [(3S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - オキソ - 1 - フェニルアゼチジン - 2 - イル} ビフェニル - 4 - イル) ホスホン酸 (H1) の製造

40

## 【化 9 0】



500 mL の三口フラスコに、(3R, 4S) - 4 - [2 - (ベンジルオキシ) - 4 -  
 ブロモフェニル] - 3 - [(3S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 1 - フェニルアゼチジン - 2 - オン (30.0 g, 53.5 mmol)、[4 -  
 (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] ホスホン酸 (16.0 g, 56.3 mmol) 及び脱気した 200 - proof エタ  
 ノール (54 mL, 1.0 M) を入れた。混合物を 45 まで加温して、流動性のスラリ  
 ーを得た。リン酸カリウム (34.1 g, 160.6 mmol) を、加熱しながら脱気し  
 た水 (36 mL, 4.5 M) に溶解して、反応フラスコに添加した。trans - ビス  
 (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (1.88 g, 2.68 mmol) を、200 - proof エタノール (2 x 9 mL) 中のスラリーとして添加し、混合  
 物を 45 で撹拌した。この間、酸素を置き換えるために、溶液中に直接バブリングした  
 窒素ガスで 10 分間脱気した。溶液は、10 分後に 72 に達したと同時に錆び色に変化  
 した。混合物を 80 まで加熱することで、溶液は均質な暗褐色に変化した。反応物を 8  
 0 で 2 時間撹拌し、35 まで冷却し、2.5 N 塩酸水溶液 (300 mL) 及び酢酸エ  
 チル (150 mL) でクエンチし、セライト (Celite: 商標) を通して濾過して、  
 酢酸エチル (150 mL) で洗浄した。混合物を撹拌し、層を分離して、有機層を 0.0  
 5 N 塩酸水溶液 (300 mL) で洗浄した。水層を酢酸エチル (300 mL) で続けて逆  
 抽出し、透明な暗褐色有機層を合わせて、300 mL まで部分的に濃縮し、溶媒量を減少  
 させ、残存塩酸の除去も行なった。ジシクロヘキシルアミン (11.4 mL, 57.2 mmol) を酢酸エチル溶液に添加して、ホスホネート塩を沈殿させた。60 まで 30 分  
 間加温しながら、混合物を激しく撹拌し、温濾過して、濾過ケーキを温酢酸エチル (2 x  
 100 mL) で洗浄した。風乾し、真空乾燥して、(3' - (ベンジルオキシ) - 4' -  
 { (2S, 3R) - 3 - [(3S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - オキソ - 1 - フェニルアゼチジン - 2 - イル } ビフェニル - 4 - イル) ホ  
 スホン酸ジシクロヘキシルアンモニウム塩 (H1 · DCHA) (39.7 g, 収率 91%) を灰色がかった黄褐色に着色したふんわりした固体として得た。HPLC  $R_T$  6.9  
 min; HPLC 純度 90.9 A%; m.p. 235 (dec.);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.86 (dd,  $J = 12.2, 8.1$  Hz, 2H), 7.59 (dd,  $J = 8.3, 2.8$  Hz, 2H), 7.45 - 7.32 (m, 5H), 7.28 - 7.18 (m, 8H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 6.98 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 5.29 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 5.22 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 5.16 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 4.55 - 4.51 (m, 1H), 3.22 - 3.13 (m, 3H), 2.08 - 2.03 (m, 4H), 1.91 - 1.82 (m, 8H), 1.75 - 1.69 (M, 2H), 1.45 - 1.15 (m, 10H) ppm; LRMS  $[M - \text{OH}]^+ = 620.6$ .

## 【0093】

(3' - (ベンジルオキシ) - 4' - { (2S, 3R) - 3 - [(3S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - オキソ - 1 - フェニルアゼチジン - 2 - イル } ビフェニル - 4 - イル) ホスホン酸ジシクロヘキシルアンモニウム塩 (39.5 g, 48.2 mmol) を、メタノール (30 mL) に懸濁して、1.0 N 塩酸水溶液 (300 mL) 及び酢酸エチル (200 mL) を添加した。混合物を 10 分間激しく撹

拌し、セライト (Celite: 商標) を通して濾過して、酢酸エチル (100 mL) で洗淨した。層を分離して、有機層を 0.05 N 塩酸水溶液 (2 × 200 mL) で洗淨した。水層を酢酸エチル (150 mL) で続けて逆抽出し、有機層を合わせて、濃縮した。物質を 200-proof エタノール (120 mL) に溶解し、脱色炭 (4.0 g) 及びセライト (Celite: 商標) (4.0 g) で処理し、50 で 30 分間加温し、室温まで冷却し、セライト (Celite: 商標) を通して濾過し、200-proof エタノール (120 mL) で洗淨し、濃縮して、(3' - (ベンジルオキシ) - 4' - {(2S, 3R) - 3 - [(3S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - オキシ - 1 - フェニルアゼチジン - 2 - イル} ビフェニル - 4 - イル) ホスホン酸 (H1) (~35.0 g, トラップした溶媒による収率 > 100%) を淡黄緑色泡状物として得た。これを更に精製することなく直接に水素化分解に使用する。; HPLC  $R_T$  6.7 min;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.85 (dd,  $J = 12.7, 7.9$  Hz, 2H), 7.68 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.45 - 7.33 (m, 5H), 7.26 - 7.16 (m, 9H), 7.06 - 7.00 (m, 1H), 6.97 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 5.28 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 5.21 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 5.15 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 4.54 - 4.51 (m, 1H), 3.18 - 3.12 (m, 1H), 1.96 - 1.80 (m, 4H) ppm.

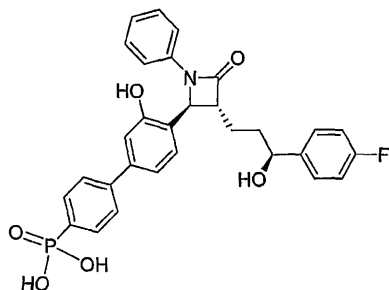
10

#### 【0094】

工程 7-2. (4' - {(2S, 3R) - 3 - [(3S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - オキシ - 1 - フェニルアゼチジン - 2 - イル} - 3' - ヒドロキシビフェニル - 4 - イル) ホスホン酸 (4-BPA) の製造

20

#### 【化 91】



30

400 mL の水素化用圧力フラスコに、(3' - (ベンジルオキシ) - 4' - {(2S, 3R) - 3 - [(3S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - オキシ - 1 - フェニルアゼチジン - 2 - イル} ビフェニル - 4 - イル) ホスホン酸 (H1) (9.2 g, 14.4 mmol) / 200-proof エタノール (72 mL; 0.2 M) を入れた。湿った 10% パラジウム炭素 (57.76 重量% 水, 3.63 g, 1.44 mmol Pd) を固体のまま添加し、フラスコを水素ガスで 14 psi まで加圧し、パージし (10 回繰り返し)、黒色溶液を 14 psi で激しく攪拌した。反応は 30 時間後に完結し、圧力を解除して、溶液を窒素ガスで 15 分間パージした。窒素ガス層で覆ってセライト (Celite: 商標) を通して混合物を濾過し、温 (60) 200-proof エタノール (100 mL) で洗淨し、真空下に濃縮して、(4' - {(2S, 3R) - 3 - [(3S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - オキシ - 1 - フェニルアゼチジン - 2 - イル} - 3' - ヒドロキシビフェニル - 4 - イル) ホスホン酸 (4-BPA) (7.1 g, 収率 90%) を灰色がかった白色の硬い泡状物として得た。HPLC  $R_T$  5.0 min; HPLC 純度 94.3 A%.

40

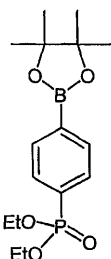
#### 【0095】

#### その他の中間体の合成

(3R, 4S) - 3 - [(3S) - 3 - {[tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 3 - (4 - フルオロフェニル) プロピル] - 4 - [2 - {[tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオ

50

【 0 0 9 6 】  
ジエチル〔 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェニル 〕 ホスホネートの製造  
【 化 9 3 】



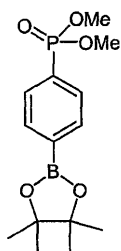
マグネシウムとパラジプロモベンゼンとの反応から得るグリニャール試薬を、E d d e r e t a l . [ O r g . L e t t . 2 0 0 3 , 5 , 1 8 7 9 - 1 8 8 2 ] の手法に従い、ジエチルクロロホスフェートと反応させて、ジエチル 4 - プロモフェニルホスホネートを得る。ジエチル 4 - プロモフェニルホスホネートの対応するピナコールボロネートエステルへの変換は、本質的に I s h i y a m a e t a l . [ J . O r g . C h e m . 1 9 9 5 , 6 0 , 7 5 0 8 - 7 5 1 0 ] の手法に従い、パラジウム触媒の影響下に、ビス（ピナコラト）ジボロンとの反応により達成される。（パラジウム触媒による交差カップリングに関する更なる引用文献については、A . F u r s t n e r , G . S e i d e l O r g . L e t t . 2 0 0 2 , 4 , 5 4 1 - 5 4 3 及び T . I s h i y a m a , M . M u r 50

ata, T. Ahiko, N. Miyaura Org. Synth. 2000, 77, 176-185を参照のこと)。

【0097】

ジメチル[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]ホスホネートの合成(反応工程式3bに示す)

【化94】

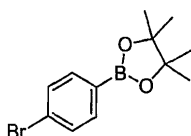


10

【0098】

工程3b-1. 4-ブromo-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゼン(G1)の製造

【化95】



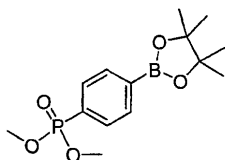
20

4-ブromoフェニルボロン酸(52.6g, 262mmol)を、室温でアセトニトリル(100mL)に懸濁した。ピナコール(29.5g, 250mmol)を添加して、溶液を室温で3時間撹拌した。ロータリーエバポレーターにより減圧下に、次いで高真空下に、溶媒を除去して、4-ブromo-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゼン(74.3g, 収率105%)を灰色がかった白色固体として得、これを直接に次の反応において使用した。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.66(d, J=8.3Hz, 2H), 7.50(d, J=8.3Hz, 2H), 1.34(s, 12H)ppm.

【0099】

工程3b-2. ジメチル[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]ホスホネート(G2)の製造

【化96】



30

粗製4-ブromo-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゼン(粗製74.3g, 理論量0.25mol)を、トルエン(300mL, 0.82M)に溶解した。溶液に、漏斗により亜リン酸トリメチル(94.0mL, 0.797mol)を添加し、反応物を105℃まで加熱した。トルエン(200mL)中の1,1'-アゾビス(シクロヘキサンカルボニトリル)(9.8g, 0.04mol)及びトリス(トリメチルシリル)シラン(97.2mL, 0.315mol)の溶液を、フラスコに、1mL/分の速度で4.5時間にわたり滴下した。トルエンを真空下に蒸留して除去し、ヘキサン(200mL)を添加し、反応混合物を周囲温度で12時間撹拌し、次いで氷水浴中2時間撹拌した。固体を濾過し、冷ヘキサン(150mL)で洗浄し、風乾し、次いで恒量まで真空乾燥して、ジメチル[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]ホスホネート(46.0g, 収率56%)を淡クリーム色結晶性固体として得た。mp 84.2±0.8℃; R<sub>f</sub> 0.

40

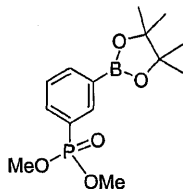
50

29 (2 : 1 酢酸エチル - ヘキサン) ; NMR 純度 > 99 A % ;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.89 (dd,  $J = 8.2, 4.6 \text{ Hz}$ , 2H), 7.81 (dd,  $J = 13.2, 8.2 \text{ Hz}$ , 2H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 1.34 (s, 12H) ppm ; MS [M + H] 312, [2M + H] 625.

【0100】

ジメチル [3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] ホスホネートの製造

【化97】



10

3 - クロロフェノール (0.50 g, 3.89 mmol) を、乾燥ジクロロメタン (20 mL) 中、窒素雰囲気下に室温で撹拌した。フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド (1.80 g, 5.0 mmol)、トリエチルアミン (0.90 mL, 6.4 mmol) 及び 4 - ジメチルアミノピリジン (0.10 g, 0.8 mmol) を続けて添加して、反応混合物を室温で2時間撹拌した。溶液を0.5 N 塩酸 (20 mL) に注ぎ入れて、酢酸エチルで抽出した。有機相を水、10% 重炭酸ナトリウム及びブラインで続けて洗浄した。有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、ロータリーエバポレーターにより減圧下に溶媒を除去した。酢酸エチル - ヘキサン (勾配 : 5% ~ 50% 酢酸エチル - ヘキサン) を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより、純粋な3 - クロロフェニルトリフルオロメタンスルホネートを無色油状物 (0.92 g, 91%) として得た。 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.16 - 7.50 (m) ppm.

20

【0101】

この反応は、Personal Chemistry<sup>TM</sup> マイクロ波機器セットを用いて、標準吸光度、固定保持時間及び30秒間の前撹拌で行なった。10 mL の反応バイアルに、トルエン (4 mL) 中の3 - クロロフェニルトリフルオロメタンスルホネート (0.60 g, 2.30 mmol)、亜リン酸ジメチル (0.42 mL, 4.58 mmol) 及びトリエチルアミン (0.64 mL, 4.59 mmol) を入れた。撹拌した溶液を通して、5分間窒素をバブリングし、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (0.1 g) を添加し、溶液を窒素の層で覆い、封をした。反応混合物を160 °C で11分間加熱し、次いで室温まで冷却して、酢酸エチルで希釈した。黄色溶液を、水 (3 x) 及びブラインで続けて洗浄した。有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、ロータリーエバポレーターにより減圧下に溶媒を除去した。酢酸エチル - ヘキサン (勾配 : 酢酸エチル 5% ~ 100%) を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより、純粋なジメチル (3 - クロロフェニル) ホスホネートを無色油状物 (0.27 g, 57%) として得た。 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.77 (br d,  $J = 13.7 \text{ Hz}$ , 1H), 7.68 (ddt,  $J = 13.0, 7.5, 1.4 \text{ Hz}$ , 1H), 7.53 (dq,  $J = 8.0, 1.1 \text{ Hz}$ , 1H), 7.38 - 7.45 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H) ppm ; MS [M + H]<sup>+</sup> 221, [2M + H]<sup>+</sup> 441.

30

40

【0102】

ビス (ジベンジリジンアセトン) パラジウム (0) (0.10 g, 0.17 mmol) 及びトリシクロヘキシルホスフィン (0.12 g, 0.43 mmol) を、乾燥ジオキサン (1.0 mL) 中、窒素雰囲気下に室温で30分間撹拌した。別のフラスコ中で、ジメチル (3 - クロロフェニル) ホスホネート (0.50 g, 2.26 mmol)、ビス (ピナコラト) ジボロン (0.70 g, 0.27 mmol) 及び酢酸カリウム (0.30 g, 0.30 mmol) を、乾燥ジオキサン (3.0 mL) 中、窒素雰囲気下に室温で混合した。パラジウム触媒溶液の一部 (0.20 mL) を、クロロホスホネートを含有するフラ

50

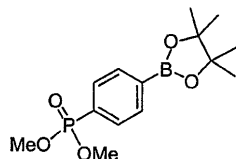
スコ中に注入し、この混合物を 80 で加熱した。80 での加熱 4 時間後及び 8 時間後に、反応混合物中に更に 0.2 mL ずつの触媒溶液を注入し、次いで加熱を 80 で一晩継続した。反応混合物を、セライト (Celite: 商標) を通して濾過して、ロータリーエバポレーターにより減圧下に溶媒を除去した。酢酸エチル - ヘキサン (勾配: 酢酸エチル 0% ~ 80%) を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより、ジメチル [3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] ホスホネートを無色油状物 (0.41 g) として得た。<sup>1</sup>H NMR は、生成物と回収出発物質の 60:40 混合物を示した。この混合物を、更に精製することなくそのまま次の反応に使用した。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.22 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.95 - 8.00 (m, 1H), 7.88 (ddt, J = 13.0, 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.43 - 7.50 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (s, 3H) ppm; MS [M + H]<sup>+</sup> 312, [2M + H]<sup>+</sup> 625.

10

## 【0103】

ジメチル [4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] ホスホネート (G2) の合成 (反応工程式 3a に示す)

## 【化 98】

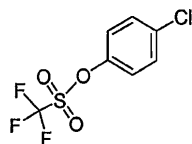


20

## 【0104】

工程 3a - 1. 4 - クロロフェニルトリフルオロメタンスルホネート (K1) の製造

## 【化 99】



30

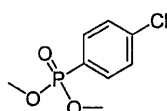
4 - クロロフェノール (3.00 g, 23.3 mmol) を、乾燥ジクロロメタン (40 mL) 中、窒素雰囲気下に室温で撹拌した。N - フェニル - ビス(トリフルオロメタンスルホンイミド) (10.00 g, 28.0 mmol)、トリエチルアミン (5.1 mL, 36.5 mmol) 及び 4 - ジメチルアミノピリジン (0.10 g, 0.8 mmol) を続けて添加して、反応混合物を室温で 3 時間撹拌した。溶液を 0.5 N 塩酸水溶液 (100 mL) に注ぎ入れて、酢酸エチルで抽出した。有機相を水、10% 重炭酸ナトリウム水溶液及びブラインで続けて洗浄した。有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、ロータリーエバポレーターにより減圧下に溶媒を除去した。酢酸エチル - ヘキサン (勾配: 5% ~ 50% 酢酸エチル - ヘキサン) を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより、純粋な 4 - クロロフェニルトリフルオロメタンスルホネート (5.65 g, 収率 93%) を無色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.43 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 9.1 Hz, 2H), ppm.

40

## 【0105】

工程 3a - 2. ジメチル (4 - クロロフェニル) ホスホネート (K2) の製造

## 【化 100】



トルエン (25 mL) 中の 4 - クロロフェニルトリフルオロメタンスルホネート (1.50 g, 5.76 mmol)、亜リン酸ジメチル (0.90 mL, 9.81 mmol) 及びトリエチルアミン (1.60 mL, 11.4 mmol) を含有する反応フラスコを、撹拌した溶液を通して窒素を 10 分間バブリングすることにより脱気した。テトラキス(ト

50



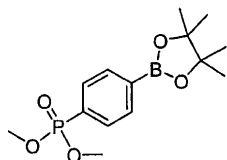
リフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.1g)を添加し、反応混合物を6時間加熱還流し、室温まで冷却して、酢酸エチルで希釈した。黄色溶液を水(2×)及びブラインで続けて洗浄した。有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、ロータリーエバポレーターにより減圧下に溶媒を除去した。酢酸エチル-ヘキサン(勾配:酢酸エチル5%~100%)を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより、純粋なジメチル(4-クロロフェニル)ホスホネート(1.01g, 収率79%)を無色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.75(dd, J=13.0, 8.6Hz, 2H), 7.46(dd, J=13.0, 8.6Hz, 2H), 3.78(s, 3H), 3.74(s, 3H) ppm; MS[M+H]<sup>+</sup> 221, [2M+H]<sup>+</sup> 441.

【0106】

10

工程3a-3.ジメチル[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]ホスホネート(G2)の製造

【化101】



この反応は、Personal Chemistry(商品名)マイクロ波機器セットを用いて、標準吸光度、固定保持時間及び30秒間の前攪拌で行なった。反応バイアルに、乾燥ジオキササン(1.0mL)中のビス(ジベンジリジンアセトン)パラジウム(0)(0.13g, 0.23mmol)及びトリシクロヘキシルホスフィン(0.16g, 0.57mmol)を入れて、混合物を窒素雰囲気下に室温で30分間攪拌した。ジメチル(4-クロロフェニル)ホスホネート(0.50g, 2.26mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(0.60g, 2.36mmol)及び酢酸カリウム(0.25g, 2.54mmol)を、10mLのマイクロ波反応バイアル中で、乾燥ジオキササン(5.0mL)中、窒素雰囲気下に室温で混合して、攪拌した溶液を通して10分間窒素をバブリングした。パラジウム触媒溶液を添加して、バイアルを封じた。上にリストアップした条件を用いて、マイクロ波機器中で、バイアルを160℃で20分間加熱した。反応混合物を、セライト(Celite:商標)を通して濾過して、ロータリーエバポレーターにより減圧下に溶媒を除去した。酢酸エチル-ヘキサン(勾配:酢酸エチル0%~80%)を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより、ジメチル[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]ホスホネート(0.34g, 収率48%)を無色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.92-7.88(m, 2H), 7.82-7.75(m, 2H), 3.77(s, 3H), 3.73(s, 3H), 1.35(s, 12H) ppm; MS[M+H]<sup>+</sup> 312, [2M+H]<sup>+</sup> 625.

20

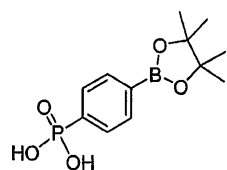
30

【0107】

工程3b-3.[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]ホスホン酸(G3)の製造(反応工程式3bに示す)

40

【化102】



ジメチル[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]ホスホネート(6.0g, 19.2mmol)/ジクロロメタン(40mL)溶液を、氷中で冷却した。プロトトリメチルシラン(6.3mL, 47.8mmol)を2分間にわたり滴下して、0℃で2時間攪拌した。水(1.0mL, 55.6m

50

mol) を添加して、溶液を室温で 1 時間撹拌した。有機層をデカントして移し、ロータリーエバポレーターにより減圧下に溶媒を除去した。粗生成物を 1 : 3 酢酸エチル - ヘキサンから結晶化して、[ 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェニル ] ホスホン酸 ( 4 . 93 g , 収率 90 % ) を白色固体として得た。<sup>1</sup>HNMR ( 300 MHz , CD<sub>3</sub>OD ) 7 . 75 - 7 . 86 ( m , 4 H ) , 1 . 34 ( s , 12 H ) ppm .

【 0108 】

G3 の代替合成 :

ピナコールエステル G1 ( 210 . 0 g , 0 . 742 mol ) を、クロロベンゼン ( 500 mL , 1 . 48 M ) に溶解し、亜リン酸トリメチル ( 270 . 7 mL , 2 . 23 mol ) を漏斗により添加して、反応物を 110 °C まで加熱した。クロロベンゼン ( 250 mL ) 中の 1 , 1' - アゾビスシクロヘキサンカルボニトリル ( 19 . 9 g , 0 . 082 mol ) 及び水素化トリ - n - ブチルスズ ( 235 . 7 mL , 0 . 85 mol ) の溶液を、4 . 5 時間にわたりフラスコに滴下した。混合物を 110 °C で 1 . 5 時間撹拌し、次いで室温まで冷却した。フッ化カリウム ( 172 . 4 g , 2 . 97 mol ) 及び水 ( 53 . 42 mL , 2 . 97 mol ) を添加して、反応は周囲温度で 18 時間であった。硫酸ナトリウム ( 50 g ) を添加し、混合物を、セライト ( Celite : 商標 ) と硫酸ナトリウムのパッドを通して濾過し、ジクロロメタン ( 2 x 750 mL ) で洗浄し、真空下に濃縮して、ジメチルホスホネート G2 を黄色固体として得た。

【 0109 】

3 L のフラスコに、G2 ( 理論量 0 . 742 mol ) 及び無水ジクロロメタン ( 740 mL , 1 . 0 M ) を入れ、そのあと追加の漏斗によりプロモトリメチルシラン ( 225 . 2 mL , 1 . 71 mol ) を添加した。混合物を周囲温度で 2 時間撹拌し、次いで水 ( 53 . 2 mL , 3 . 34 mol ) を添加して、混合物を追加の時間 ( 単数 ) 撹拌した。混合物を濃縮して、粗製ホスホン酸 G3 を黄色着色固体として得た。粗生成物を tert - ブチルメチルエーテル 750 mL 中 60 °C で再結晶し、周囲温度まで一晩冷却した。懸濁液を氷水浴中 2 時間撹拌し、濾過して、純粋な [ 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェニル ] ホスホン酸 ( 132 . 5 g , 収率 63 . 1 % ) を得た。母液を濃縮し、次いでアセトニトリル ( 750 mL ) 中 60 °C で再結晶し、周囲温度まで冷却し、濾過して、純粋な [ 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェニル ] ホスホン酸 G3 を 39 . 7 g ( 収率 18 . 9 % , 全収量 172 . 2 g 82 % ) 得た。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2006/020226

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61P3/06 A61K31/397 A61K31/662 C07C251/16 C07D205/08 C07D263/26 C07F5/02 C07F9/568		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K C07C C07D C07F Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2006/086562 A (MICROBIA INC) 17 August 2006 (2006-08-17) the whole document	1-43
P,X	WO 2005/047248 A (MICROBIA INC) 26 May 2005 (2005-05-26) the whole document	1-43
A	WO 2004/099132 A2 (RANBAXY LAB LTD) 18 November 2004 (2004-11-18) cited in the application the whole document	1-43
A	US 6 627 757 B2 (FU XIAOYONG [US] ET AL) 30 September 2003 (2003-09-30) cited in the application the whole document	1-43
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
2 November 2006		15/11/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		Elliott, Adrian

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2006/020226

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2002/137689 A1 (GLOMBIK HEINER ET AL) 26 September 2002 (2002-09-26) cited in the application the whole document	1-43
A	US 2002/128252 A1 (GLOMBIK HEINER ET AL) 12 September 2002 (2002-09-12) cited in the application the whole document	1-43
A	US 6 093 812 A (THIRUVENGADAM TIRUVETTIPURAM K ET AL) 25 July 2000 (2000-07-25) cited in the application the whole document	1-43
A	US 5 861 435 A (YOKOI JUNJI [JP] ET AL) 19 January 1999 (1999-01-19) example 5	29
A	VACCARO W D ET AL: "2-Azetidinone cholesterol absorption inhibitors: increased potency by substitution of the C-4 phenyl ring" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 6, no. 9, September 1998 (1998-09), pages 1429-1437, XP009074216 ISSN: 0968-0896 the whole document	1-43
A	US 5 631 365 A (ROSENBLUM STUART B) 20 May 1997 (1997-05-20) cited in the application the whole document	1-43
A	US 5 306 817 A (THIRUVENGADAM TIRUVETTIPURAM K [US] ET AL) 26 April 1994 (1994-04-26) cited in the application the whole document	1-43

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/020226

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006086562	A	17-08-2006	NONE	
WO 2005047248	A	26-05-2005	AU 2004288822 A1 CA 2545058 A1 EP 1682499 A1	26-05-2005 26-05-2005 26-07-2006
WO 2004099132	A2	18-11-2004	CN 1805926 A EP 1626954 A2	19-07-2006 22-02-2006
US 6627757	B2	30-09-2003	US 2002193607 A1	19-12-2002
US 2002137689	A1	26-09-2002	AU 1609702 A BR 0116325 A CA 2431983 A1 CN 1483021 A CZ 20031732 A3 EE 200300236 A WO 0250027 A1 EP 1345895 A1 HK 1060120 A1 HR 20030498 A2 HU 0401081 A2 JP 2004516280 T MX PA03005155 A NO 20032734 A NZ 526593 A PL 362379 A1 SK 7822003 A3 US 2005267038 A1	01-07-2002 14-10-2003 27-06-2002 17-03-2004 17-09-2003 15-08-2003 27-06-2002 24-09-2003 10-03-2006 30-04-2005 28-09-2004 03-06-2004 10-09-2003 18-08-2003 25-02-2005 18-10-2004 02-12-2003 01-12-2005
US 2002128252	A1	12-09-2002	AU 1917302 A BR 0116482 A CA 2431985 A1 CN 1481381 A CZ 20031731 A3 EE 200300237 A WO 0250068 A1 EP 1345932 A1 HK 1059936 A1 HR 20030499 A2 HU 0401067 A2 JP 2004516293 T MX PA03005018 A NO 20032733 A NZ 526592 A PL 362173 A1 SK 7812003 A3	01-07-2002 03-02-2004 27-06-2002 10-03-2004 17-09-2003 15-08-2003 27-06-2002 24-09-2003 27-01-2006 30-04-2005 28-09-2004 03-06-2004 25-09-2003 14-08-2003 26-11-2004 18-10-2004 08-01-2004
US 6093812	A	25-07-2000	NONE	
US 5861435	A	19-01-1999	AU 3066395 A CA 2158191 A1 DE 69524164 D1 DE 69524164 T2 DE 69532214 D1 DK 1123950 T3 DK 702065 T3 EP 0702065 A2	28-03-1996 17-03-1996 10-01-2002 04-07-2002 08-01-2004 15-03-2004 18-03-2002 20-03-1996

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/020226

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5631365	A	20-05-1997	ZA 9407086 A	14-03-1995
US 5306817	A	26-04-1994	AT 158789 T	15-10-1997
			AU 658441 B2	13-04-1995
			AU 2398092 A	23-02-1993
			BG 61118 B2	29-11-1996
			CN 1069024 A	17-02-1993
			CZ 9400142 A3	13-07-1994
			DE 69222532 D1	06-11-1997
			DE 69222532 T2	26-02-1998
			EE 9400342 A	15-04-1996
			EP 0524595 A1	27-01-1993
			EP 0596015 A1	11-05-1994
			ES 2107548 T3	01-12-1997
			FI 940296 A	21-01-1994
			HU 67341 A2	28-03-1995
			IE 922374 A1	27-01-1993
			JP 2525125 B2	14-08-1996
			JP 6508637 T	29-09-1994
			MX 9204327 A1	29-07-1994
			NO 940221 A	21-01-1994
			NZ 243669 A	22-12-1994
			OA 9878 A	15-09-1994
			SK 7994 A3	06-07-1994
			WO 9302048 A1	04-02-1993

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C 0 7 F 7/18 (2006.01)</b>	C 0 7 F 5/02	F
<b>C 0 7 F 9/6596 (2006.01)</b>	C 0 7 F 7/18	A
<b>C 0 7 B 61/00 (2006.01)</b>	C 0 7 F 7/18	T
	C 0 7 F 9/6596	
	C 0 7 B 61/00	3 0 0

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

- (72)発明者 バーデン ティモシー シー .  
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 1 9 7 0 , セーレム, インターヴェール ロード 1 9
- (72)発明者 リー ピーター  
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 2 1 1 5 , ボストン, セント ボトルフ ストリート 1 1 6
- (72)発明者 マルティネス エデュアルド  
アメリカ合衆国, ニューヨーク州 1 0 0 3 1 , ニューヨーク, ナンバー 1 , ウェスト 1 3 8 ストリート 6 1 8
- (72)発明者 シェイラー ウェイン シー .  
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 1 5 8 1 , ウェストボロ, ミルク ストリート 1 3 5
- (72)発明者 タレー ジョン ジェー .  
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 2 1 4 4 , サマーヴィル, 3 , ノース ストリート 9 6

F ターム(参考) 4C056 AA01 AB01 AC02 AD01 AE02 AF01 BA03 BB04 BC05  
4H039 CA41 CG20 CG90  
4H048 AA02 AB84 BA93 VA22 VA45 VB90  
4H049 VN01 VP01 VQ07 VQ10 VQ21 VQ59 VR23 VR41 VU36  
4H050 AA01 AA02 AA03 AB20 AB27 AC20 BA02 BA17 BA32 BA48  
BA69