

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2005-281237

(P2005-281237A)

(43) 公開日 平成17年10月13日(2005. 10. 13)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

C07D 209/48

C07D 403/06

// C07M 7:00

F I

C O 7 D 209/48

C O 7 D 403/06

C O 7 M 7:00

テーマコード (参考)

4 C O 6 3

4 C 2 O 4

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 12 頁)

(21) 出願番号 特願2004-99858 (P2004-99858)

(22) 出願日 平成16年3月30日 (2004. 3. 30)

(71) 出願人 000154749

株式会社片山製薬所

大阪府大阪市西淀川区姫里2丁目1番15号202

(71) 出願人 504127371

株式会社ベータ・ケム

東京都千代田区永田町2丁目11番1号

(74) 代理人 100068526

弁理士 田村 恭生

(74) 代理人 100126778

弁理士 品川 永敏

(72) 発明者 村上 芳行

大阪府枚方市招提田近1丁目12番地の3  
株式会社片山製薬所枚方工場内

最終頁に続く

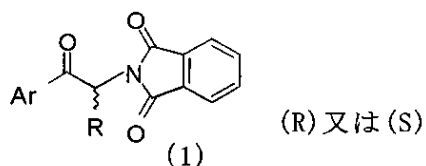
(54) 【発明の名称】 光学活性なフタルイミド誘導体の製造法

(57) 【要約】

【課題】医薬品製造中間体として有用な光学活性化合物を製造する方法を提供する。

【解決手段】ラセミ化優先晶出法を用いることを特徴とする、フタロイル化合物(1)

【化1】



(式中、Arは置換基を有することのあるアリール基若しくはヘテロアリール基、RはC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル基を表す。)

の製造方法。

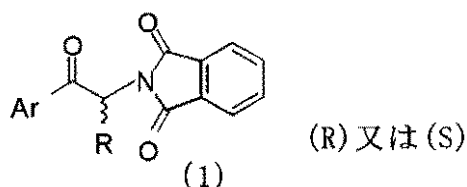
【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

ラセミ化優先晶出法を用いることを特徴とする、一般式 ( 1 )

## 【化 1】



10

( 式中、A r は置換基を有することのあるアリール基若しくはヘテロアリール基、R は C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル基を表し、( R)若しくは( S)の表記はフタルイミド基に隣接する炭素原子の立体化学を表す。)

で示される光学活性なフタルイミド誘導体の製造方法。

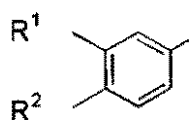
## 【請求項 2】

A r が置換基を有することのあるフェニル基である、請求項 1 の製造方法。

## 【請求項 3】

A r が下式

## 【化 2】



20

( 式中、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は同一若しくは異なってもよく、水素原子、水酸基、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ基若しくは置換基を有することのあるベンジルオキシ基を表し、又は R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> は一緒になって置換基を有することのあるメチレンジオキシ基もしくはエチレンジオキシ基を表す。)

で表されるフェニル基である、請求項 1 又は 2 の製造方法。

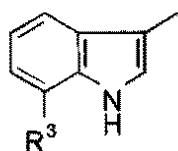
## 【請求項 4】

A r が置換基を有することのあるインドリル基である、請求項 1 の製造方法。

## 【請求項 5】

A r が下式

## 【化 3】



( 式中、R<sup>3</sup> は水素原子、カルボキシメチルオキシ基、ジエチルカルバモイルメチルオキシ基または置換基を有することのあるベンジルオキシ基を表す。)

40

で表されるインドリル基である、請求項 1 又は 4 の製造方法。

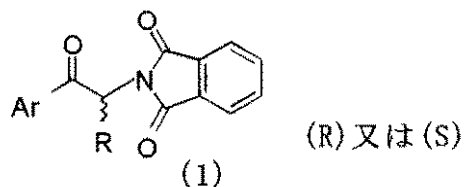
## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明はアドレナリン 3受容体作用薬の製造用中間体として重要な光学活性フタルイミド誘導体 ( 1 )

## 【化 1】



(式中、Arは置換基を有することのあるアリール基若しくはヘテロアリール基、RはC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキル基を表し、(R)又は(S)の表記はフタルイミド基に隣接する炭素原子の立体化学を表す。)

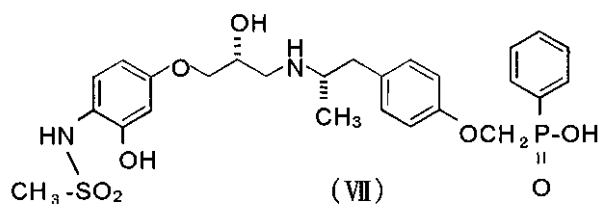
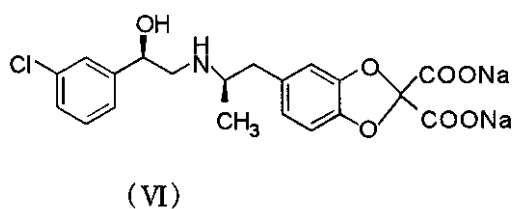
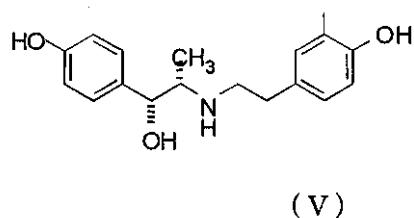
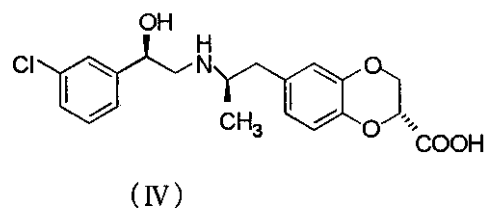
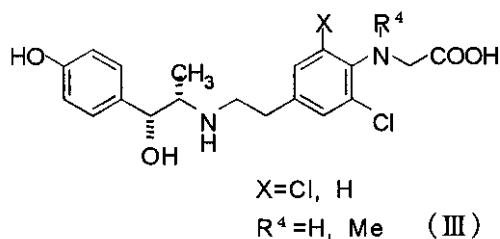
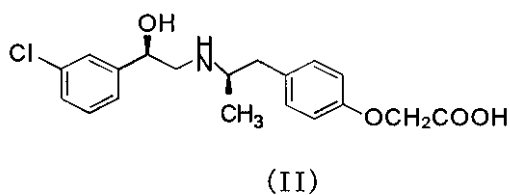
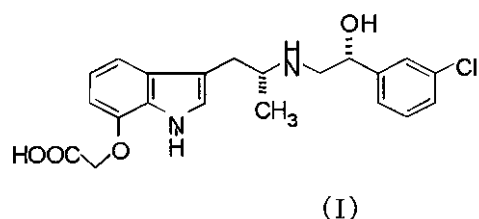
の製造方法に関する。更に詳しくは、溶液中でラセミ化を進行させつつ望ましい光学活性体のみを優先的に晶出させる(ラセミ化優先晶出法)ことを特徴とする、光学活性な当該フタルイミド誘導体(1)の製造方法に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

近年、体脂肪制御の観点から例えば次のようなアドレナリン 3受容体作用薬(以下、3作用薬)が注目されている。

## 【化 2】



## 【0003】

そして、下式で示される2-アリールエチルアミン誘導体(2)

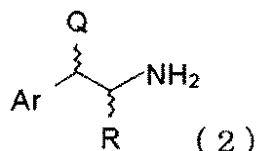
10

20

30

40

## 【化 3】



(式中、Qは水素原子又は水酸基を表し、ArおよびRは前記に同じ。)

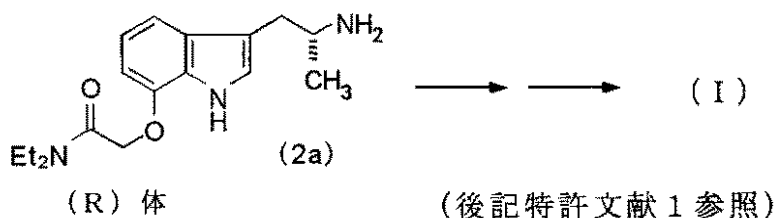
が、これら 3作用薬製造のための重要な中間体となっている。

## 【0004】

例えば、上記式(1)の 3作用薬は下式で示される光学活性アミン(2a)を用いて製造することができる。

10

## 【化 4】

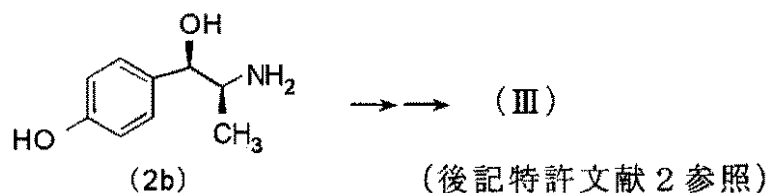


## 【0005】

20

また、上記式(III)の 3作用薬は下式で示される光学活性アミン(2b)を用いて製造することができる。

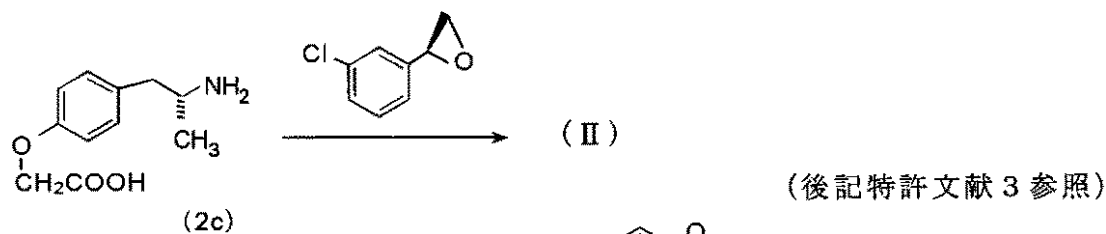
## 【化 5】



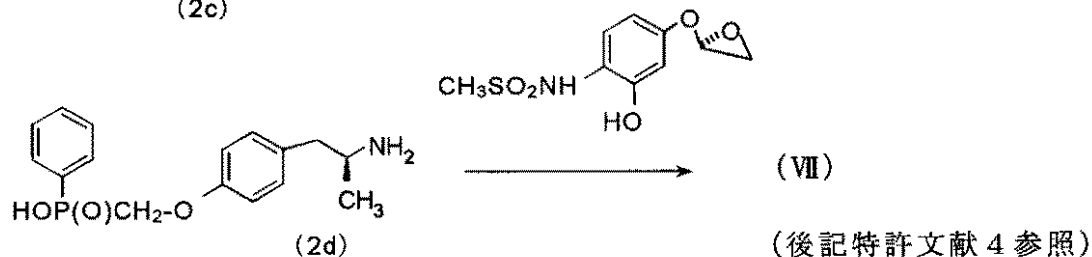
30

更に、上記式(II)および(VII)の 3作用薬は下式(2c)および(2d)で示される光学活性アミン化合物を用いてそれぞれ製造することができる。

## 【化 6】



40

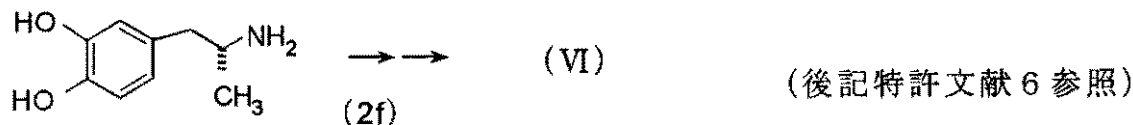
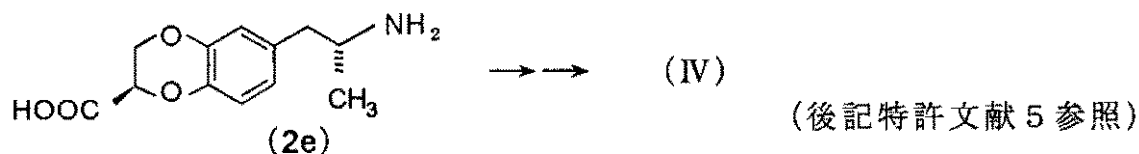


## 【0006】

また、3作用薬(IV)および(VI)は下式(2e)および(2f)で示されるアミン化合物からそれぞれ製造することができる。

50

## 【化 7】



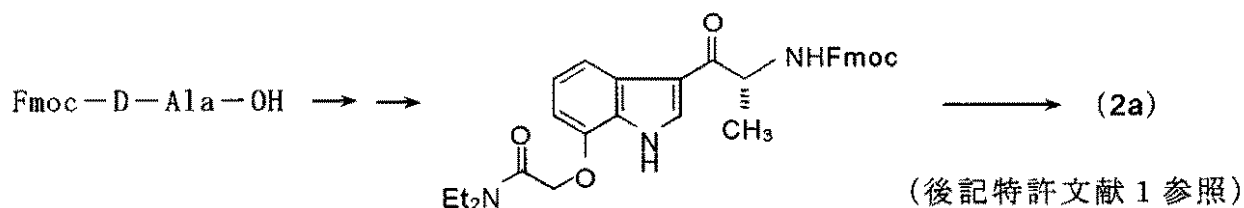
10

## 【 0 0 0 7 】

3作用薬としての活性発現のためにはアミノ基に隣接する不斉炭素の立体化学がきわめて重要であり、このため、光学活性な製造中間体を製造する方法が既にいくつか報告されている。

例えば、3作用薬(1)の製造中間体として、Fmoc-D-Ala-OHを出発原料とする光学活性なアミン中間体(2a)の合成法が知られている。

## 【化 8】



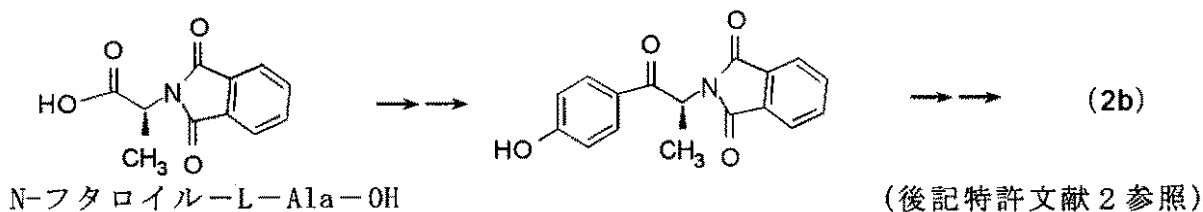
20

(式中、Fmocは9-フルオレニルメトキシカルボニル基を表す。)

## 【 0 0 0 8 】

また、3作用薬(III)の製造中間体として、N-フタロイル-L-Ala-OHからの光学活性な中間体(2b)の合成法が知られている。

## 【化 9】



30

更に(IV)の製造中間体であるアミノ体(2e)の不斉合成が報告されている(後記特許文献 7 参照)。

## 【 0 0 0 9 】

一般に、光学活性アミンを得るための常套手段としては、ラセミ体のアミンと光学活性な酸とでジアステレオマー塩を形成させこれを分別結晶させる光学分割法があるが、医薬品製造中間体のように一方の光学活性体のみが有用である場合には、もう一方の光学活性体をラセミ化し再び光学分割することを繰り返して目的とする光学活性体の収量を向上させることが通常行われている。

40

一方、光学分割の際に、溶液中でラセミ化を同時進行させつつ、目的とするジアステレオマー塩を結晶化させる試みがあり、ほぼ定量的な収率で必要なジアステレオマー塩の結晶を取得した報告がある(後記非特許文献 1 参照)。

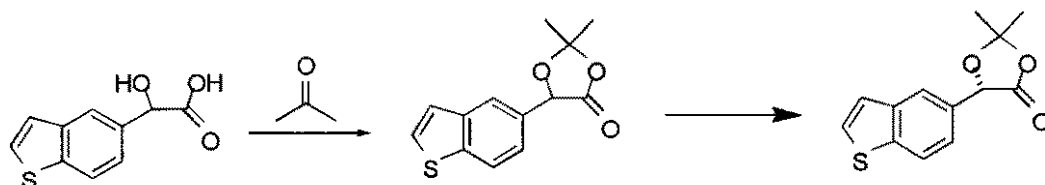
## 【 0 0 1 0 】

また、例は限られるが、ラセミ混合物から光学活性体を直接結晶化させ得る場合があり溶液中でラセミ化を進行させつつ望ましい光学活性体のみを優先的に晶出させるラセミ化

50

優先晶出法の報告がある。

【化 1 0】



ここでは、ベンゾチオフエンのヒドロキシカルボン酸をアセトンでアセトナイドとした後、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-7-ウンデセン(DBU)を添加して、目的とする一方のエナンチオマーの種を接種し必要な光学活性体を取得している(後記特許文献8参照)。

10

【0011】

また、DL-α-アミノカプロラクタムと塩化ニッケル(II)の錯体をエタノール中で加熱しながら、これに光学活性の錯体を接種すると光学活性な錯体の結晶成長と溶液中でのα-アミノカプロラクタムのラセミ化とが同時に進行し、光学純度97%のα-アミノカプロラクタム錯体が92%の収率で得られるという報告がある(後記非特許文献2参照)。

【特許文献1】特開平11-255743号公報

【特許文献2】国際公開2004-5251号パンフレット

【特許文献3】特開昭56-5444号公報

20

【特許文献4】国際公開96-4233号パンフレット

【特許文献5】国際公開96-35685号パンフレット

【特許文献6】特開平5-320153号公報

【特許文献7】特開平11-140079号公報

【特許文献8】米国特許第5380878号明細書抜粋

【非特許文献1】J. Org. Soc., 28, 2483-84(1963)。

【非特許文献2】J. Am. Chem. Soc., 98, 3738(1976)。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

30

本発明の目的は3作用薬の製造中間体として重要な光学活性アミン(2)を高収率、かつ高い光学純度で製造する方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0013】

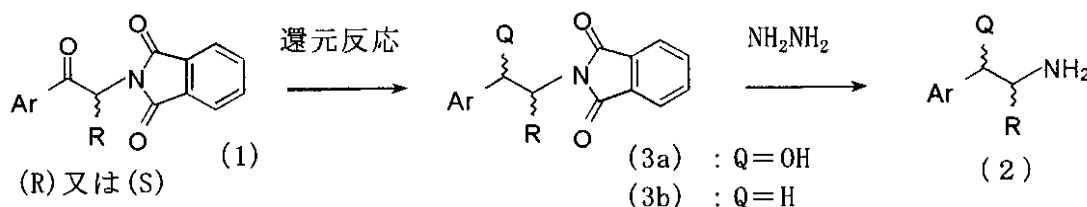
本発明者らは、アミン(2)の前駆体となるフタルイミド誘導体(1)に着目した。そして、鋭意研究の結果、当該フタルイミド誘導体(1)のラセミ体を有機溶媒に溶解して、有機塩基を添加した後、(1)のエナンチオマーの種を接種して優先晶析させると、光学活性な結晶の成長と溶液中のラセミ化が同時に進行し、光学純度99%以上の一般式(1)で示されるエナンチオマーが高収率で得られることを見出した。

【0014】

40

次いで、フタルイミド誘導体(1)からアミン体(2)への変換について検討した。

【化 1 1】



(式中、Ar、R、Qは前記に同じ。(R)若しくは(S)の表記はフタルイミド基に隣接す

50

る炭素原子の立体化学を表す。)

フタリイミド誘導体(1)のケトカルボニル基はアリール基に隣接するので、反応条件を適宜選択すれば、接触還元反応により、二級アルコール体(3a)又はメチレン体(3b)にまで還元することが可能である。二級アルコール体(3a)が生成する場合は、隣接する不斉炭素によって特定のジアステレオマーが選択的に生成する(前記特許文献2参照)。その他の一般的な還元方法によってもメチレン体(3b)にまで還元することは可能である(前記特許文献1参照)。

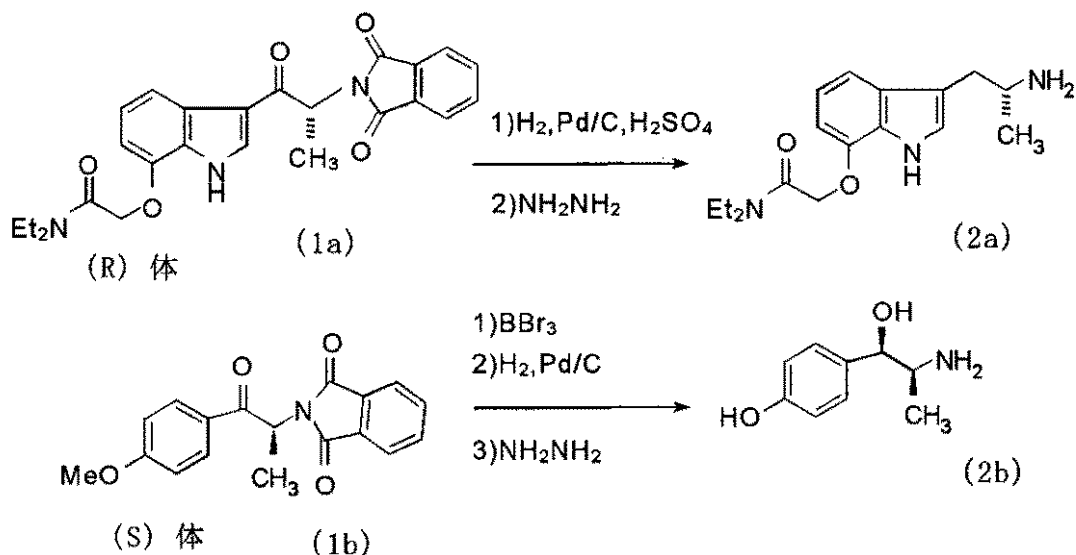
そして、還元の後、常法に従って脱フタロイル化すれば容易に光学活性アミン(2)を得ることができる。

【0015】

10

例えば、本発明の製造法により得られたフタロイル誘導体(1a)および(1b)は下記に示すとおり、それぞれ光学活性なアミン(2a)および(2b)へ誘導できる。

【化12】



20

かくして本発明者らは光学活性なフタリイミド誘導体(1)の製造法を見出し、該誘導体(1)が光学活性なアミン(2)へと容易に変換できることを確認して本発明を完成した。

30

【発明の効果】

【0016】

出発化合物として光学活性アミノ酸を用い、3作用薬の製造中間体を得る方法は、反応条件によってはラセミ化の懸念が伴い、また非天然アミノ酸を原料とする場合はその入手が容易でない等の問題がある。しかしながら、本発明は出発化合物として光学活性体を使用する必要がない。

また、光学分割や不斉合成のための分割剤や不斉合成試薬を使用することもないのでその回収の必要がなく、実用的な規模で目的とする光学活性な製造中間体を得ることが可能である。

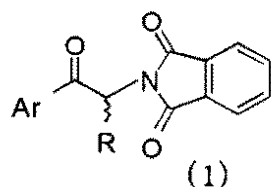
40

【発明を実施するための最良の形態】

【0017】

本発明は、一般式(1)

## 【化 1 3】



(式中、Ar および R は前記に同じ。)

で表されるフタルイミド誘導体のラセミ体より、ラセミ化優先晶出法を利用して目的とする光学活性体を取得することを特徴とする、化合物(1)の光学活性体の製造方法である。

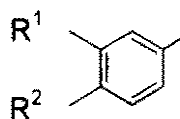
10

## 【0018】

ここでアリール基若しくはヘテロアリール基とは、置換基を有することのあるフェニル基、インドリル基、ピリジル基、フラニル基若しくはチエニル基をいい、置換基を有することのあるフェニル基若しくはインドリル基が好ましい。

特に好ましいフェニル基は下式

## 【化 1 4】



20

(式中、 $R^1$  および  $R^2$  は同一若しくは異なってもよく、水素原子、 $C_1 - C_4$  アルコキシ基若しくは置換基を有することのあるベンジルオキシ基を表し、又は  $R^1$  と  $R^2$  は一緒に置換基を有することのあるメチレンジオキシ基もしくはエチレンジオキシ基を表す。)で表すことができる。特に、フェニル基にメチレンジオキシ基が置換した場合はメチレンジオキシベンゼン環、エチレンジオキシ基が置換した場合はエチレンジオキシベンゼン環をそれぞれ形成することになる。

## 【0019】

これら  $C_1 - C_4$  アルコキシ基、メチレンジオキシ基およびエチレンジオキシ基は、1個又は2個のカルボキシル基でさらに置換されていてもよい。

30

また、ベンジル基はニトロ基、クロロ基等の電子吸引性置換基が1個から2個置換していてもよい。

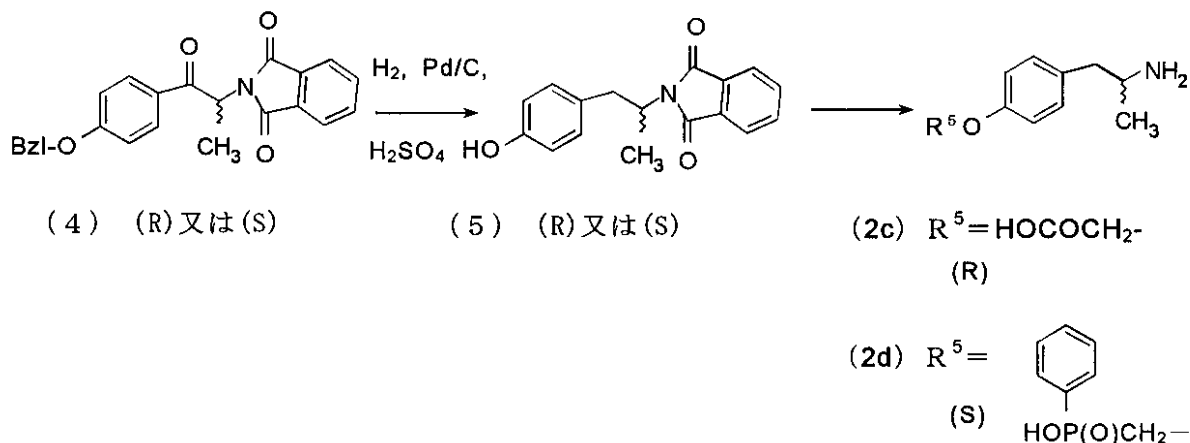
$C_1 - C_4$  アルコキシ基とは直鎖若しくは分枝鎖を有することのある炭素数1から4のアルコキシ基であって、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、ブチルオキシ、イソブチルオキシ、tert-ブチルオキシ等を例示できる。

## 【0020】

Ar がフェニル基である化合物中、下式(4)



## 【化 1 5】



10

20

30

40

50

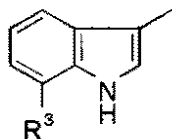
(式中、Bzlはベンジル基を表し、(R)若しくは(S)の表記はフタルイミド基もしくはアミノ基に隣接する炭素原子の立体化学を表す。)

で表されるベンジルオキシ体は、汎用性が広く特に有用である。(4)は還元反応によりフェノール体(5)を与えるが、該フェノールを適宜アルキル化し脱フタロイル化すれば光学活性アミン、例えば(2c)又は(2d)を容易に取得でき、各種3作用薬の製造に提供することができる。

## 【0021】

特に好ましいヘテロアリアル基は下式

## 【化 1 6】



(式中、 $R^3$ は水素原子、カルボキシメチルオキシ基、ジエチルカルバモイルメチルオキシ基または置換基を有することのあるベンジルオキシ基を表す。)

で表すことができる。

ここで、ベンジル基はニトロ基、クロロ基等の電子吸引性置換基が1個から2個置換していてもよい。

## 【0022】

上記フェニル基およびインドリル基の置換基において、水酸基、カルボキシル基はその等価体、即ち有機合成上当業者に知られている保護基で保護された水酸基、カルボキシル基であって、必要な場合に脱保護反応に付することによりもとの水酸基またはカルボキシル基をそれぞれ再現することのできる置換基をすべて含むものとする。

水酸基の等価体としては、例えばメトキシ基、tert-ブチルオキシ基、ベンジルオキシ基、ジフェニルメトキシ基、トリフェニルメトキシ基等が挙げられる。

カルボキシル基の等価体としては、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等が挙げられる。

$C_1 - C_4$ アルキル基とは直鎖若しくは分枝鎖を有することのある炭素数1から4のアルキル基であって、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル等を例示できる。

また、本明細書においては、特に言及しない限り、不斉炭素を有する化学式はすべての可能な光学活性体およびそれらの混合物を表すものとする。

## 【0023】

本発明のラセミ化優先晶出法によれば、適切な有機溶媒にラセミ体のフタロイル化合物(1)を加熱して溶解した後、ラセミ化剤として塩基を添加し、目的とする化合物(1)

の光学活性体を接種した後、徐々に冷却して、優先晶析を行ない、析出した結晶を濾取する。

ここで用いられる溶媒は、テトラヒドロフラン（THF）、n-ブチルアルコール、t-アミルアルコール、イソプロピルアルコール（IPA）、酢酸エチル、アセトン、メタノール、ジメトキシエタン（DME）、酢酸イソプロピルが好ましいが、より好ましくは、IPA、酢酸エチル、DME若しくは酢酸イソプロピルであり、最も好ましくは、IPA若しくは酢酸エチルである。

ラセミ化剤として用いられる塩基は、テトラメチルエチレンジアミン（TMEDA）、トリエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-7-ウンデセン（DBU）、N-メチルピペラジン、テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド（TBAF）、ジアザビシクロ[2,2,2]オクタン（DABCO）、カリウムt-ブトキシド、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、4-ジメチルアミノピリジン、N-メチルピペリジン、1,5-ジアザビシクロ[4,3,0]-5-ノネン（DBN）が好ましいが、より好ましくは、DBU、DBN、DABCO、TMEDA、最も好ましくは、DBU、DBNである。

#### 【0024】

塩基の使用量は、化合物（1）に対して3～20w/w、好ましくは5～15w/w、最も好ましくは10w/wである。

本発明に用いるフタルイミド誘導体のラセミ体は公知の方法に従い、又はそれに準じて製造することができる。

また、接種に使用する光学活性体は、フタロイル化合物のラセミ体から例えば光学活性カラムを用いる高速液体クロマトグラフを利用して必要量を分取すれば容易に入手できる。

以下に参考例および実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明する。尚、実施例2における化合物（1b）のメトキシ基は例えばBB<sub>3</sub>を用いて酸処理することにより容易に水酸基となるので、文献（前記特許文献2参照）に従って、得られた（1b）は容易に光学活性アミン（2b）へと誘導できる。

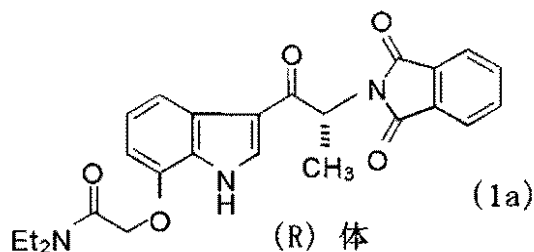
#### 【実施例】

#### 【0025】

#### 実施例1

#### （1a）〔（R）体〕の調製

#### 【化17】



フタロイル化合物（1a）のラセミ体20.0gをIPA 180mLに加熱溶解後DBN（1,5-ジアザビシクロ[4,3,0]-5-ノネン）2.00gを加えた。

種晶（R）体の化合物（1a）（光学純度100.0%ee、化学純度99.9%、特開平11-255743参照）100mgを接種した後、約65 から20 まで徐々に冷却して、析出した結晶を濾取、乾燥して、（R）体の化合物（1a）を14.7g（収率72.5、光学純度99.4%ee、化学純度99.7%）得た。

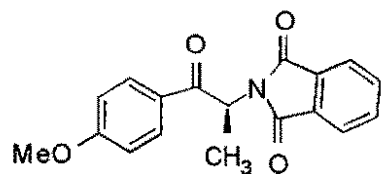
尚、原料のラセミ体はN,N-ジエチル-（1H-インドール-7-イルオキシ）-アセトアミド（前記特許文献1参照）に対して（±）-2-フタルイミドプロピオン酸クロライド（前記特許文献2参照）を反応させて合成した。

#### 【0026】

## 実施例 2

(1b) [(S) 体] の調製

## 【化 18】



(S) 体

(1b)

10

フタロイル化合物 (1b) のラセミ体 20.0 g を酢酸エチル 150 mL に加熱溶解後 DBU (1, 8 -ジアザビシクロ [5, 4, 0] -7 -ウンデセン) 2.00 g を加えた。

種晶 (S) 体の化合物 (1b) (光学純度 100.0 % ee、化学純度 99.9 %、W0 2004-5251 参照) 100 mg を接種した後、約 70 から 20 まで徐々に冷却して、析出した結晶を濾取、乾燥して、(S) 体の化合物 (1b) を 16 g (収率 80 %、光学純度 99.5 % ee、化学純度 99.7 %) 得た。

尚、原料のラセミ体は国際特許公報 (前記特許文献 2 参照) の記載に準じ、アニソールと (±) - 2 - フタルイミドプロピオン酸クロライドを反応させて合成した。

---

フロントページの続き

(72)発明者 池田 貴洋

大阪府枚方市招提田近1丁目12番地の3 株式会社片山製薬所枚方工場内

(72)発明者 稲垣 隆司

大阪府枚方市招提田近1丁目12番地の3 株式会社片山製薬所枚方工場内

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB04 BB08 CC07 DD06 EE05

4C204 AB13 BB04 CB04 DB30 EB03 FB19 GB01