

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5698266号
(P5698266)

(45) 発行日 平成27年4月8日 (2015.4.8)

(24) 登録日 平成27年2月20日 (2015.2.20)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 311/04	(2006.01)	C O 7 D 311/04	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 7/02	(2006.01)	A 6 1 P 7/02	

請求項の数 13 (全 18 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-552378 (P2012-552378)
 (86) (22) 出願日 平成23年2月9日 (2011.2.9)
 (65) 公表番号 特表2013-519647 (P2013-519647A)
 (43) 公表日 平成25年5月30日 (2013.5.30)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2011/051876
 (87) 国際公開番号 WO2011/098474
 (87) 国際公開日 平成23年8月18日 (2011.8.18)
 審査請求日 平成25年9月10日 (2013.9.10)
 (31) 優先権主張番号 RM2010A000053
 (32) 優先日 平成22年2月11日 (2010.2.11)
 (33) 優先権主張国 イタリア (IT)

(73) 特許権者 500047228
 メナリニ インターナショナル オペレー
 ションズ ルクセンブルグ ソシエテ ア
 ノニマ
 ルクセンブルグ国、エルー 1 6 1 1 ルク
 センブルグ、アヴェニュー デ ラ ガレ
 、 1
 (74) 代理人 110000855
 特許業務法人浅村特許事務所
 (74) 代理人 100066692
 弁理士 浅村 皓
 (74) 代理人 100072040
 弁理士 浅村 肇
 (74) 代理人 100166109
 弁理士 田続 誠

最終頁に続く

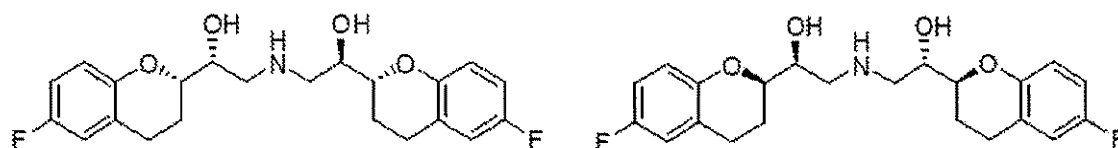
(54) 【発明の名称】 ネビボロールの調製方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次式を有する 2 種のエナンチオマー [2 S [2 R [R [R]]]] α , α ' - [イミノ
 - ビス (メチレン)] ビス [6 - フルオロ - クロマン - 2 - メタノール] 及び [2 R [2
 S [S [S]]]] α , α ' - [イミノ - ビス (メチレン)] ビス [6 - フルオロ - クロ
 マン - 2 - メタノール] のラセミ混合物形態であるネビボロール化合物又はネビボロール
 塩酸塩の調製方法であって、

【化 1】



ネビボロール (SRRR + RSSS)

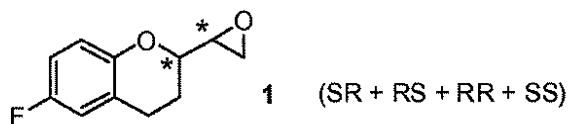
10

下記工程：

a . 式 (1) のエポキシドの 4 種の異性体 S R、R S、R R 及び S S の混合物を

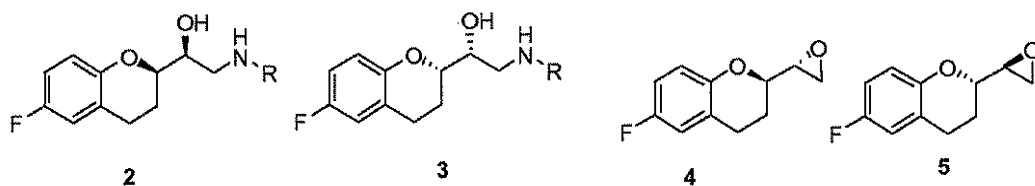
20

【化 2】



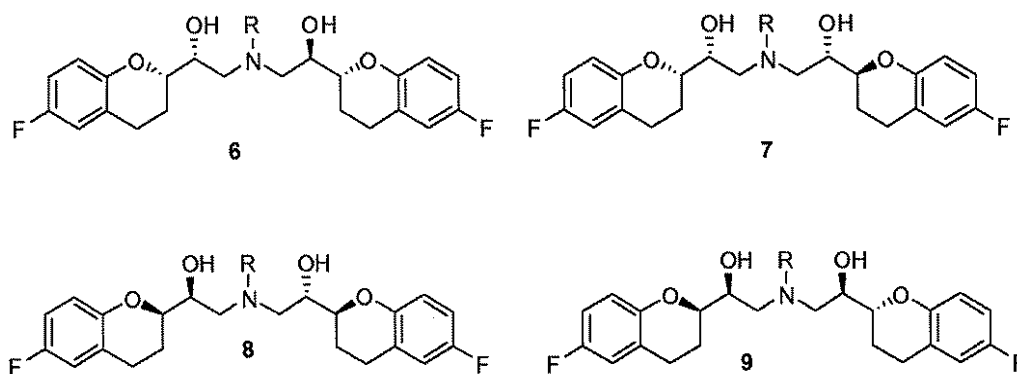
アミン $R-NH_2$ (式中 R はメチル、アリル、 t -ブチル、ベンジル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、フルオレニル、9, 10-ジヒドロアントラセン-9-イル、ジベンジルから選択される保護基であり、式中芳香環はハロゲン、ニトロ、 $C1 \sim C4$ アルキル鎖、 CF_3 、 CHF_2 、 R_2 がハロゲン、 $C1 \sim C4$ アルキルである OR_2 基から選択される置換基で一置換又は二置換されてもよい) と、単独又は石油エーテル、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、トルエンの群から選択される無極性溶媒と混合して使用される、 $iPrOH$ 、 $sec-BuOH$ 、 $tert-BuOH$ 、イソアミル、2-メチル-2-ブタノール、2-メチル-2-ペンタノールから選択される立体障害アルコールで表される溶媒中で反応させて、化合物 2、3、4 及び 5 を得て、そこからペア 2 / 3 とペア 4 / 5 を分離する工程、

【化 3】



b. 前記ペア 2 / 3 を前記ペア 4 / 5 と反応させて、4 種の化合物 (6、7、8 及び 9) を得る工程、

【化 4】



c. エタノール、イソプロパノール、ブタノール、 $tert$ -ブタノール、2-メチル-2-ブタノールから選択される第 1 の溶媒で、次に酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、アセトン、メチルエチルケトン、アセトニトリル、イソプロピルエーテルから選択される極性非プロトン溶媒とペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、トルエンから選択される無極性溶媒との混合物での分別晶析により、化合物 7 及び 9 から化合物 6 及び 8 ($RSSS + SRRR$) 混合物を分離する工程、

d. 保護基 R を除去して、任意選択で次に塩酸塩を形成して、最終生成物ネビボロール

又はネビボロール塩酸塩を得る工程を含む方法。

【請求項 2】

R がベンジル基である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

アミン 2 及び 3 が沈殿及びろ過によりエポキシド 4 及び 5 から分離される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

ポイント (a) で規定される立体障害アルコールが 2 - メチル - 2 - ブタノール、tert - BuOH、及び 2 - メチル - 2 - ペタノールから選択される、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 5】

ポイント (a) で規定される無極性溶媒がシクロヘキサンである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

ポイント (c) で規定される分別晶析の溶媒が 2 - メチル - 2 - ブタノール次いで酢酸エチル/シクロヘキサン混合物である、請求項 1 に記載の方法。

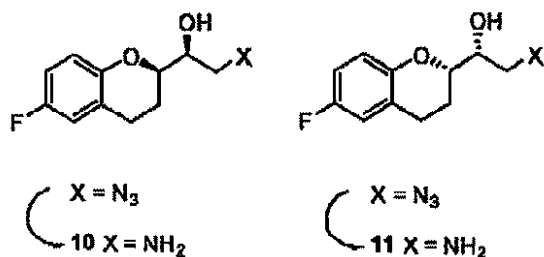
【請求項 7】

ポイント (a) に記載の合成工程の別法として、下記工程：

e . エポキシド 1 の SR、RS、RR 及び SS 混合物をアンモニアと又はアジドと反応させて、アジドの場合は次いで対応する第一級アミンへ還元して、第一級アミン 10、11 及びエポキシド 4、5 を得る工程、

20

【化 5】



30

f . 適切な溶媒での抽出により又はクロマトグラフィーにより ペア 4 / 5 及び第一級アミン 10、11 を分離する工程、

g . アルデヒド R_1CHO (式中 R_1 が H、ビニル、フェニル、並びにハロゲン、ニトロ、C1 ~ C4 アルキル鎖、 CF_3 、 CHF_2 、及び R_2 が水素、C1 ~ C4 アルキルである OR_2 から選択される基で一置換又は二置換されているフェニルから選択される) でアミン 10 / 11 の還元的アミノ化を実施して、アミン 2 / 3 の混合物を得る工程

を含む請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

R_1 がフェニル基である、請求項 7 に記載の方法。

40

【請求項 9】

ポイント e に記載された合成工程の別法として下記工程：

h . エポキシド 1 の SR、RS、RR 及び SS 混合物をヒドロキシルアミンと反応させて、次いで N - O 結合水素化後アミン 10 / 11 を得る工程を含む請求項 7 に記載の方法。

【請求項 10】

ポイント a 及び b の別法として、下記工程：

a' . アミン RNH_2 をエポキシド 1 の SR、RS、RR 及び SS 混合物と反応させる工程、

50

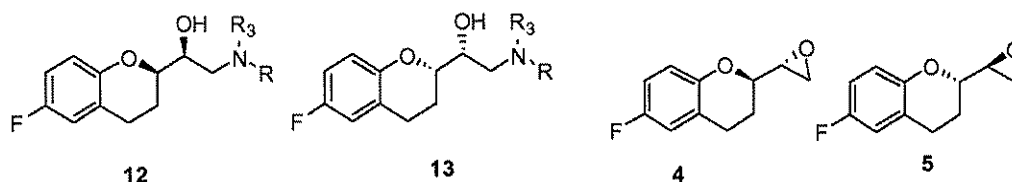
k. 過剰の未反応アミン RNH_2 を除去する工程、
 i. メタノール又はエタノールから選択されるアルコール溶媒を添加して、そしてポイント b で予定されるように、ペア 2 / 3 を ペア 4 / 5 と直接反応させておく工程を含む請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

ポイント a の別法として下記工程：

m. エポキシド 1 の SR 、 RS 、 RR 及び SS 混合物を RR_3NH タイプの第二級アミン（式中 R は前出の意味を有し、及び R_3 はベンジル基、ハロゲン、ニトロ、 $C1 \sim C4$ アルキル鎖、 CF_3 、 CHF_2 、及び R_2 が水素、 $C1 \sim C4$ アルキルである OR_2 基から選択される基で一置換又は二置換されたベンジル基であってよく）と反応させて、4 種の化合物 12、13、4 及び 5 の混合物を得て、そこからペア 12 / 13 とペア 4 / 5 を分離する工程、

【化 6】



n. 基 R_3 を除去して、化合物 2 / 3 の混合物を得る工程を含む請求項 1 に記載の方法。

【請求項 12】

R_3 がベンジル基である、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

ポイント d で予定される脱保護が $Pd(OH)_2$ を用いた触媒水素化により実施される、請求項 1 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明はネビポロールの新規合成方法に関する。

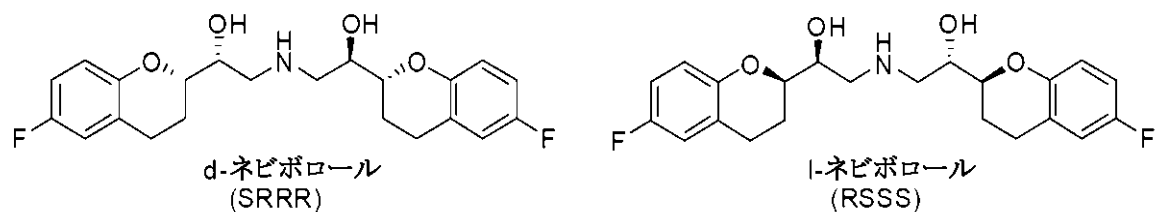
【0002】

ネビポロールは、2 種のエナンチオマー [$2S[2R[R[R]]]$] α, α' - [イミノ - ビス(メチレン)] ビス [6 - フルオロ - クロマン - 2 - メタノール] 及び [$2R[2S[S[S]]]$] α, α' - [イミノ - ビス(メチレン)] ビス [6 - フルオロ - クロマン - 2 - メタノール] のラセミ混合物である (スキーム 2)。

【0003】

特に、適切な溶媒中でアミンと処理することによる 2 種のジアステレオ異性体ペア RS / SR 及び SS / RR エポキシド (スキーム 1、混合物 1) の速度論的分割が報告されている。

【化 1】



ネビボロール
スキーム 2

10

【背景技術】

【0004】

ネビボロールはアドレナリン β 受容体アンタゴニスト、血圧降下剤、血小板凝集阻害剤及び血管拡張剤として知られている。

【0005】

ネビボロールは塩基性であり酸処理により医薬的に許容される塩に変換し得る。塩酸塩が市販されている。

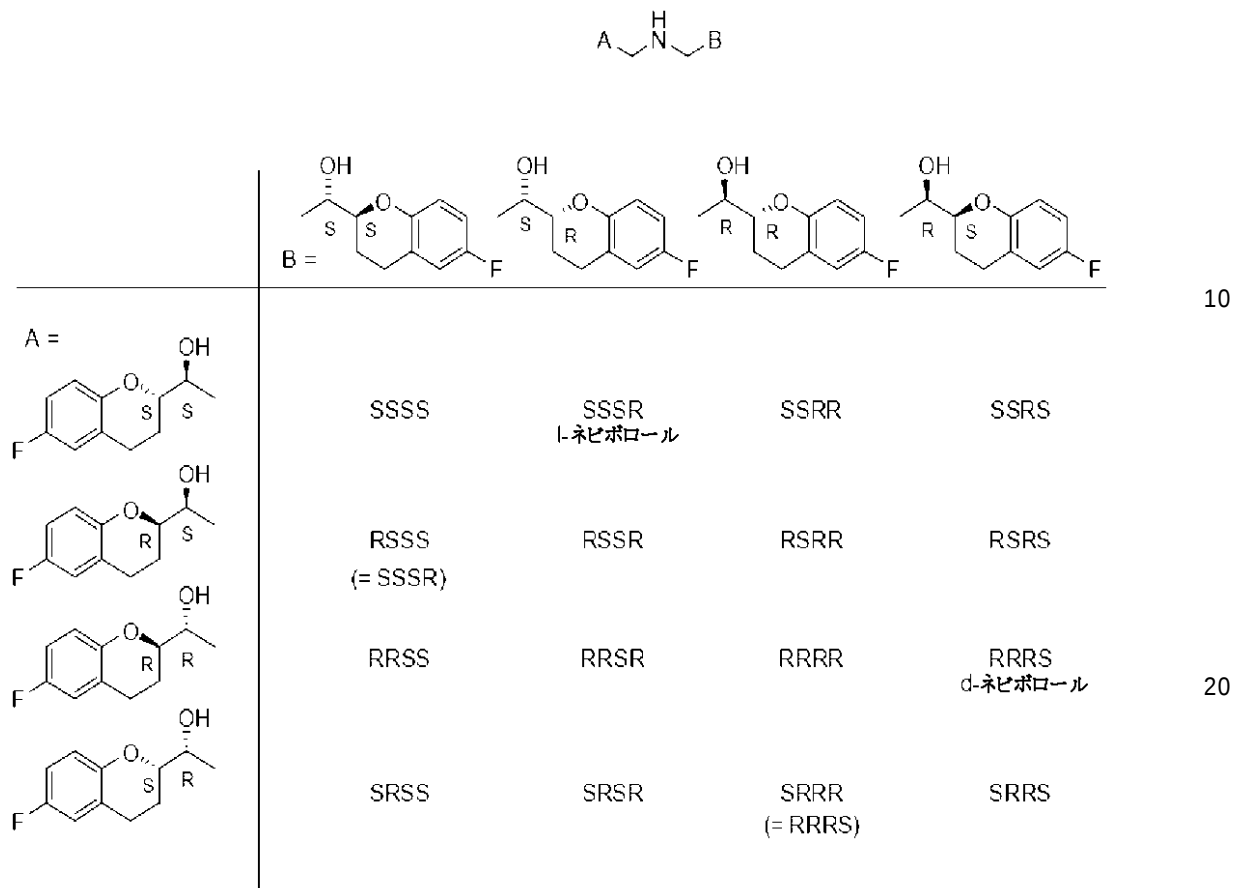
【0006】

ネビボロールは4個の不斉中心を有するため理論的には16種の立体異性体が存在し得る。しかし、分子の特異構造（対称軸の存在）のため、実際には10種の立体異性体のみが形成され得る（スキーム3）。

20

【0007】

【化 2】



スキーム3 存在し得るネビボロールの立体異性体

【0008】

事実、分子の対称性によりRSSS = SSSR、RRSS = SSRR、SRSS = SSRS、RRSR = RSRR、SRSR = RSRS、及びRRRS = SRRRである。

30

【0009】

米国特許第4,654,362号(EP0145067、Janssen)は本合成において重要な中間体であるエポキシド異性体(スキーム1、混合物1:RS、SR、RR及びSS)を用いたネビボロールの調製法を開示している。前記エポキシド異性体はカラムクロマトグラフィーにより2種のエポキシドラセミ体(RS/SR)及び(RR/SS)に分離される。

【0010】

EP334429(Janssen)はEP0145067に報告される同様の方法をさらに詳細な実験をもって開示している。EP0334449は異性体[2R, αS, 2'S, α'S]-α, α'-[イミノビス(メチレン)]ビス[6-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-2-メタノール]の立体選択的合成を開示している。

40

【0011】

WO2006/016373(Hetro Drugs社)は塩酸塩形態であるベンジルネビボロールのジアステレオ異性体混合物の段階で適用される分別晶析法を開示しているが、エポキシドの開環又は分離方法については示していない(化合物1)。

【0012】

また、WO2006/025070(Torrent Pharmaceutical)も米国特許第4,654,362号で開示されている古典的合成法の域を出ず、塩酸塩

50

形態であるベンジルネビボロールの段階でのジアステレオ異性体ペア分離方法を紹介しているに過ぎない。続くWO2007/083318では遊離塩基であるベンジルネビボロール中間体の結晶化にジイソプロピルエーテルを用いることを請求している。WO2007/041805 (Egis Gyogyszergyar) は、全く異なる化合物から出発する $[2S^*[R^*[R^*[R^*]]]]$ 及び $[2R^*[S^*[S^*[S^*]]]]$ - (±) - α, α' - [イミノビス(メチレン)]ビス[6-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-2-メタノール] 及びそれぞれの純粋な $[2S^*[R^*[R^*[R^*]]]]$ 及び $[2R^*[S^*[S^*[S^*]]]]$ エナンチオマーの調製法に関する方法を開示している。

【0013】

10

WO2008/010022 (Cimex Pharma) 及びWO2008/064826 (Zach System) では他の合成方法に踏み込んでいるが、多少なりとも異性体分離のために複雑な手法を必要とする。

【0014】

WO2008/064827 は d - 及び l - ネビボロールの分離及びエナンチオ選択的合成を開示している。

【0015】

現在入手できる文献を根拠に、ネビボロール合成はなおまだ膨大な合成の問題点を伴う。エポキシド(スキーム1、混合物1)を経由するオリジナルのJanssen合成は確かにより短縮された合成方法であるが、2種のジアステレオ異性体エポキシドペアを分取HPLCで分離する必要がある。別の方法は一般的により多くの合成工程を経ることが予見される。

20

【0016】

それゆえ、合成工程数を制限ながら工業的利用に適切で分取HPLCの使用を回避できる新規合成方法の開発の必要性を痛感する。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0017】

驚くべきことにネビボロールの合成のためのより効果的な方法が判明してきており、この方法はスキーム1に要約される。この方法は公知の合成経路で指摘されている欠点をなくすことにあり、すなわち以下である：

30

a) エポキシドエナンチオマーのペア(4RR/SS RS/SR)の分取HPLCによる分離を回避する。

b) 多様なエナンチオマーの分離及びパラレル合成を必要としない。

【0018】

メタノール、エタノール、プロパノールなどの第一級アルコール中での混合物1のアミンとの反応は迅速に完璧にしかしほとんどジアステレオ選択性なしに進行する、すなわち、1に含まれる2種のエポキシドペア(SR+RS)及び(RR+SS)は非常に似通った反応速度を示す。文献[Can. J. Chem. (1967)、45、1597~1600]で報告されている研究からアミンによるエポキシドの開環におけるアルコールの役割は溶媒としての役割ばかりでなく酸触媒を提供することにあると思われる。

40

【0019】

配座解析の研究から、2種のエポキシドが異なる配座優位性を有することを本発明者らは証明できた。したがって、アルコールとの固有な相互作用はアルコール自体の立体障害(steric hindrance)の影響であり得る。驚くべきことに、立体障害アルコールを用いることによってアミンによるエポキシド1の開環反応の速度論は2種のエポキシドのうち一方と選択的に反応するように変わることを本発明者らは証明した。

【0020】

この種の速度論的分割はアンモニア、アジドイオン(N_3^-)、ヒドロキシルアミンのような他の窒素求核剤とでも得られる。

50

【 0 0 2 1 】

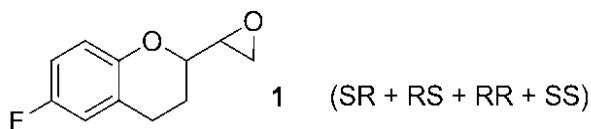
残存するエポキシド及び開環した生成物は非常に異なる物理化学特性を示し、抽出、クロマトグラフィー又は結晶化により容易に分離できる。

【 0 0 2 2 】

したがって、本発明の目的はネビボロールの調製方法であり、方法は以下の工程を含む：

a . 式

【 化 3 】



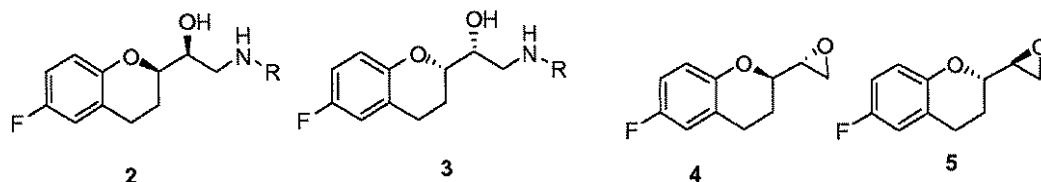
スキーム 4

10

(式中Rはメチル、アリル、t - ブチル、ベンジル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、フルオレニル、9 , 10 - ジヒドロアントラセン - 9 - イル、ジベンジルから選択される保護基であり、基中の芳香環はハロゲン、ニトロ、C 1 ~ C 4 アルキル鎖、C F ₃、C H F ₂、R ₂ がハロゲン、C 1 ~ C 4 アルキルであるO R ₂ 基から選択される基で一置換又は二置換されてもよく、好ましくはベンジル基である)のエポキシド混合物 1 (R S、S R、R R 及び S S) を、アミン R - N H ₂ と、立体障害アルコールで表される適切な溶媒単独又は無極性溶媒との混合物中で反応させて、4 種の化合物 2、3、4 及び 5 の混合物を得て、そこから 2 / 3 ペアと 4 / 5 ペアを分離する工程、

20

【 化 4 】

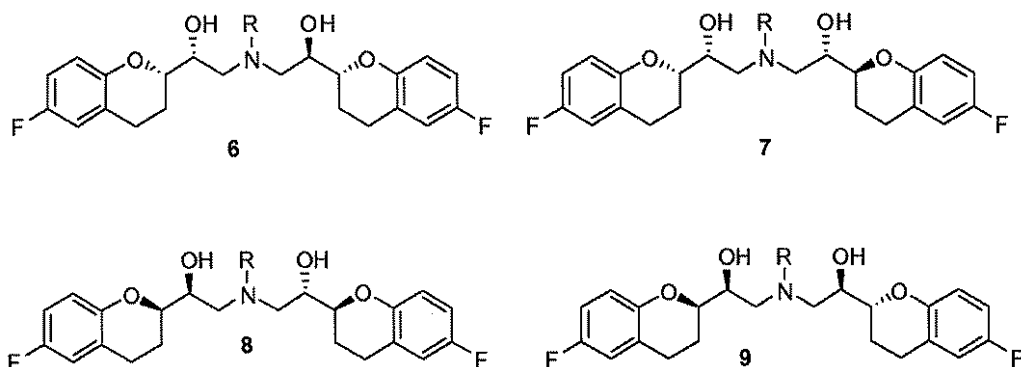


スキーム 5

30

b . アミン 2 及び 3 混合物をエポキシドペア 4 及び 5 混合物と反応させて、4 種の化合物 (6、7、8 及び 9) 混合物を得る工程、

【化 5】



スキーム 6

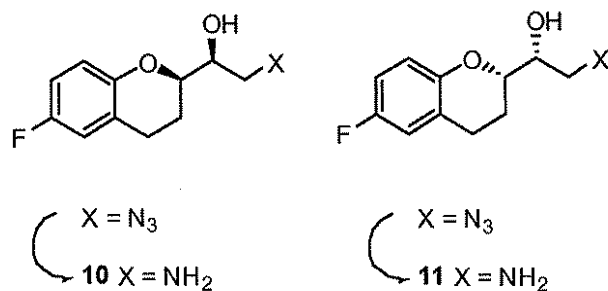
c. 6 及び 8 (RSSS + SRRR) 混合物を、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、tert-ブタノール、2-メチル-2-ブタノール(好ましくは2-メチル-2-ブタノール)から選択される第1の溶媒で、次いで酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸イソプロピル、アセトン、メチルエチルケトンから選択される極性非プロトン溶媒とペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、トルエン(好ましくは酢酸エチル/シクロヘキサン混合物)から選ばれる無極性溶媒との混合物での分別晶析により7及び9から分離する工程、

d. 保護基Rの除去して、それとともに又は引き続いて塩酸塩を形成する工程。

【0023】

別法として、ポイントaに記載の反応を以下によって実施してもよい：

【化 6】



スキーム 7

e. エポキシド混合物1をアンモニア又はアジドと反応させて、アジドの場合はさらに還元する工程(スキーム7)、

f. 適切な溶媒での抽出又はクロマトグラフィーによってエポキシド4/5から第一級アミンを分離する工程、

g. アミン10/11を、式中 R_1 がH、ビニル、フェニル、及びハロゲン、ニトロ、C1~C4アルキル鎖、 CF_3 、 CHF_2 、式中 R_2 が水素、C1~C4アルキルである OR_2 から選択される基で一置換又は二置換されたフェニル、好ましくはフェニルであるアルデヒド R_1CHO で還元的アミノ化を実施して、アミン2/3の混合物を得る工程。

又は、ポイントeに記載の反応の別法として：

h. エポキシド混合物1をヒドロキシルアミンと反応させて、続いてN-O結合を水素化してアミン10/11を生成する工程。

【 0 0 2 4 】

本発明の具体的解決法は前記記載に類似した方法であり、ポイント a の部分的別法として、アミン RNH_2 とエポキシド混合物 1 の反応後に化合物ペア 2 / 3 が化合物 4 / 5 から分離されない、しかし：

k . 過剰な未反応アミン RNH_2 を除去する、

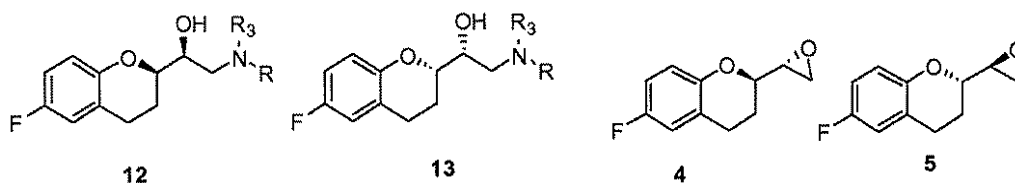
i . メタノール又はエタノールから選択されるアルコール性溶媒を添加して、ポイント b で予定されるように化合物を反応したままにする。

【 0 0 2 5 】

別の本発明具体的解決法は前記記載に類似した方法であり、やはりポイント a の別法として：

m . 反応が RR_3NH タイプの第二級アミン（式中 R は前出の意味を有し、 R_3 はハロゲン、ニトロ、 $C1 \sim C4$ アルキル鎖、 CF_3 、 CHF_2 、式中 R_2 がハロゲン、 $C1 \sim C4$ アルキルである OR_2 基から選択される基で一置換あるいは二置換されていてもよいベンジル基、好ましくはベンジル基である）と起こり、4 種の化合物 1 2、1 3、4 及び 5 の混合物を得て、そこからペア 1 2 / 1 3 とペア 4 / 5 を分離する、

【 化 7 】



スキーム 8

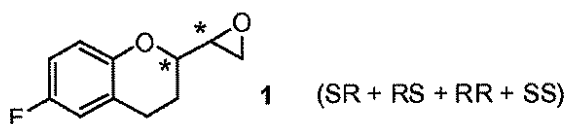
n . 基 R_3 から脱保護して、化合物 2 / 3 の混合物を得ること。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 2 6 】

本発明にしたがって、ネビボロール化合物は式 (1) のエポキシドの 4 種の異性体 SR 、 RS 、 RR 及び SS の混合物から出発してスキーム 1 に記載される方法で得られる。

【 化 8 】



【 0 0 2 7 】

エポキシド混合物 1 を立体障害アルコールで溶解し、立体障害アルコールは $iPrOH$ （イソプロパノール）、 $sec-BuOH$ 、 $tert-BuOH$ 、イソアミル、2 - メチル - 2 - ブタノール、2 - メチル - 2 - ペンタノールから選択され、好ましくはアルコールは 2 - メチル - 2 - ブタノール、 $tert-BuOH$ 及び 2 - メチル - 2 - ペンタノールから選択され、それは単独で又は様々な量の無極性溶媒を含んで使用され、無極性溶媒は石油エーテル、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、トルエンの群から選択され、好ましくはシクロヘキサンの、アルコール：無極性溶媒の比は 1 : 1 から 10 : 1 である。

【 0 0 2 8 】

溶液を -20° から 60° の範囲、好ましくは 0° から 40° の範囲、より好ましくは 25° の温度に保持して、アミン $R-NH_2$ （式中 R はメチル、アリル、 t -ブチル、ベンジル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、フルオレニル、9, 10 - ジヒドロアントラセン - 9 - イル、ジベンジルから選択される保護基であり、式中の芳香環はハロ

10

20

30

40

50

ゲン、ニトロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル鎖、 CF_3 、 CHF_2 、式中の R_2 がハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキルである OR_2 基、好ましくはベンジルから選択される置換基で一置換あるいは二置換されていてもよい)を、式1のRS/SREポキシド混合物に対して1から10当量、好ましくは2から3当量の量で添加する。

【0029】

こうして得られた混合物を10から40時間、好ましくは12時間攪拌する。生成した沈殿物(化合物2及び3の混合物)をろ過する。残留溶液を石油エーテル、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、トルエンの群から選択される無極性溶媒、好ましくはシクロヘキサンで1から40体積の範囲の量で希釈し、酸水溶液(好ましくは $NaHSO_4$ 又は NaH_2PO_4)で洗浄する。エポキシド4及び5を含む有機層を濃縮する。

10

【0030】

芳香族炭化水素のような不活性有機溶媒、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノールのような低分子量アルコール、ケトン、エーテル、又は極性非プロトン溶媒、好ましくはエタノール中で、化合物2/3及び4/5混合物を0.7:1から1:0.7範囲の比率、好ましくは等モル量で反応させる(US4,654,362で開示されているように)。40 から120 、好ましくは50 から90 の範囲の温度に保持した混合物を反応が完了するまで混合して、次いで溶媒を留去する。

【0031】

こうして得られた残渣を、メタノール、プロパノール、イソプロパノール、tert-ブタノール、2-メチル-2-ブタノール、好ましくは2-メチル-2-ブタノールから選択されるアルコール、次いで酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸イソプロピル、アセトン、メチルエチルケトンから選択される極性非プロトン溶媒とヘプタン、ヘキサン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、トルエンから選択される無極性溶媒との混合物、好ましくは酢酸エチル/シクロヘキサン混合物から、ペア6/8の純度が99%超に達するまで晶析する。

20

【0032】

こうして得られた式6/8の化合物を、Rがベンジル基の場合、当業者に公知の方法であるPd/C、 $Pd(OH)_2/C$ から選択される触媒を用いた水素化分解によりネビボロール遊離塩基に変換する。生成物の最終純度、反応速度に有利に働くように、これらの中で $Pd(OH)_2$ を用いることが好ましい。Rが予定される他の基のひとつである場合、脱保護は従来技術で公知の手法で実施される;例えばR=メチルの場合脱保護はTetrahedron Letters(1989)3977で開示されるように光化学的に実施され、R=アリルの場合触媒水素化がPdベース触媒で実施され、R=t-ブチルの場合J.Org.Chem.(2002), 8928~8937で開示されるようにメタノール及び塩酸で処理される。

30

【0033】

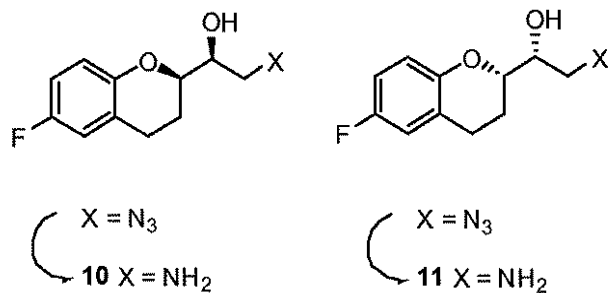
ネビボロール遊離塩基は当業者に公知の手法(WO95/22325)に従えばエタノールに溶解後塩酸塩に変換する。

【0034】

40

本発明の代替実施形態では、中間体2及び3が工程(e)及び(g)を経て生成される。SR、RS、RR及びSSエポキシド混合物1を、前記からわかるように、立体障害アルコール中、 -20° から 60° 、好ましくは0 から40 、より好ましくは25 の温度でアンモニア又はアジド、好ましくはアジドナトリウムと反応する。アジドを用いる場合、反応は従来技術で公知の手法に従う中間体反応、好ましくはPd/C又は $Pd(OH)_2/C$ タイプの触媒を用いる触媒水素化を経て次スキーム(7)に従う類似の第一級アミンを得る:

【化 9】



10

【0035】

次いで第一級アミンを適切な溶媒での抽出又はクロマトグラフィーによりエポキシド 4 / 5 から分離する。最終的に、アミン 10 / 11 の還元的アミノ化は、アルデヒド R_1CHO (式中 R_1 は H、ビニル、フェニル、ハロゲン、ニトロ、C1 ~ C4 アルキル鎖、 CF_3 、 CHF_2 、式中の R_2 がハロゲン、C1 ~ C4 アルキルである OR_2 から選択される基の一置換又は二置換されているフェニルである) で実施され、公知の手法によれば典型的には水素化ホウ素で実施される。前記のようにしてアミン 2 / 3 の混合物が得られる。

【0036】

本発明の代替実施形態では、SR、RS、RR 及び SS エポキシド混合物 1 は、ヒドロキシルアミンと反応し、次いで当技術分野で公知手法による N - O 結合の水素化、典型的には Pd ベース触媒を用いた触媒水素化を実施し、アミン 10 及び 11 を得、その後、前記のようにアルデヒド R_1CHO 及び水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムのような水素化ホウ素で還元的アミノ化に付される。

20

【0037】

本発明の別の異なる実施形態において、化合物ペア 2 及び 3 は化合物 4 及び 5 から分離されていないが、過剰な未反応アミン RNH_2 の除去及び適切な溶媒の添加後、化合物 2 及び 3 はすでに前記記載のように化合物 4 及び 5 と反応させたまま、直接化合物 6、7、8 及び 9 の混合物を得る。混合物に添加される溶媒は例えばメタノール及びエタノールから選択されるアルコール性溶媒である。

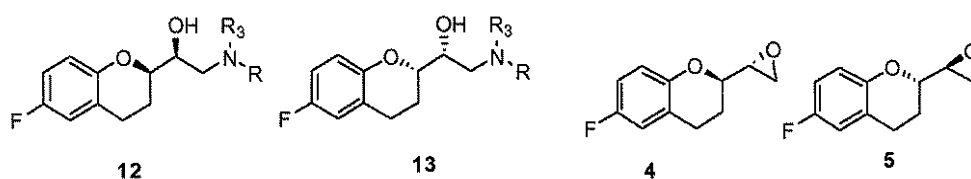
30

【0038】

本発明の方法はまた、エポキシド 1 の SR、RS、RR 及び SS 混合物をやはり合成工程 a に記載されるものと類似の立体障害アルコール中で、第二級アミン RR_3NH (式中 R は前出の意味を有し、 R_3 はハロゲン、ニトロ、C1 ~ C4 アルキル鎖、 CF_3 、 CHF_2 、式中 R_2 がハロゲン、C1 ~ C4 アルキルである OR_2 基から選択される基で一置換又は二置換されていてもよいベンジル基である) と反応させるさらなる変形形態により実施され、4 種の化合物 12、13、4 及び 5 の混合物を得て、そこからペア 12 / 13 とペア 4 / 5 を分離する。

【化 10】

40



【0039】

最終的に、基 R_3 の脱保護が実施され化合物 2 / 3 混合物を得る。基 R_3 の脱保護は、例えば Pd / C 又は $\text{Pd}(\text{OH})_2 / \text{C}$ のような公知の触媒との触媒水素化による公知の

50

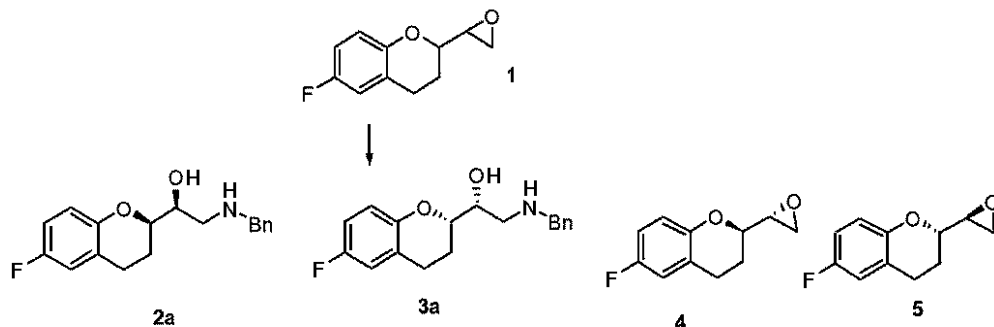
手法で実施してもよい。

【実施例】

【0040】

次に本発明を、図を用い限定的な目的でなく純粹に例示で、下記スキーム9を参照しながら、次例により詳細に記載する。

【化11】



スキーム9

【0041】

[例1]

(2-メチル-2-ブタノール中でのベンジルアミンによるエポキシドの開環)
(RR/SS)-及び(RS/SR)-6-フルオロ-2-(オキシラン-2-イル)クロマンのジアステレオ異性体混合物(混合物1)(50g、88%、226.8mmol、エポキシド比 1:1)を反応器に入れ2-メチル-2-ブタノール(420mL)に溶解する。ベンジルアミン(42.5mL、352.9mmol)を溶液に攪拌下一度に添加する。該溶液を12時間攪拌する。反応終了時、形成されたアミン2a/3aを真空ろ過し乾燥する(純度96.2%、18.2g、57.9mmol)。ろ液をpH=5~6となるまで1M NaHSO₄及びH₂O(200mL×3)で洗浄後減圧下1/4(110mL)の体積となるまで濃縮する。このようにして得られた混合物に勢いよく攪拌しながらシクロヘキサン(420mL、反応開始時の体積と同等量)を添加する。次いで溶液をろ過し、乾燥し(Na₂SO₄)及び濃縮して、18.4g(純度80%、74.2mmol、65%)の混合物4/5を得る。

【0042】

ベンジルアミンによるエポキシド4/5の開環から誘導されるアミンが極低パーセンテージで形成されるが有機溶液の酸洗浄で除去される。

【0043】

得られた化合物の同定と純度はMerck Symmetry C-8キラルカラム、5δm、250×4.6mm、及び適切な2元勾配を使用してHPLCで参照標準と比較することで決定される。

混合物2a/3a: 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 7.31 (5H, m); 6.88 (2H, m); 6.68 (1H, m); 4.99 (brs, 1H), 3.88 (1H, m); 3.73 (2H, m); 3.66 (1H, m); 2.73 (2H, m); 2.73 (1H, m); 2.58 (1H, m); 2.10 (1H, br); 2.03 (1H, m); 1.68 (1H, m). MS: C₁₈H₂₀FNO₂計算値301.1, 実測値302.1。

混合物4/5: 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.80 (1H, m), 2.00 (1H, m), 2.65-2.85 (4H, m), 3.15 (1H), 3.75 (2H, m), 6.80 (1H, m), 6.90 (2H, m). MS (m/z): C₁₁H₁₁FO₂計算値194.1; 実測値236.5 [M + H⁺ + MeCN]⁺; 194.5 [M]⁺。

【0044】

[例2]

(2-メチル-2-ブタノール/シクロヘキサン混合物中でのベンジルアミンによるエポキシド1の開環)

エポキシド 1 の混合物 (1 0 g、純度 8 9 . 5 %、4 6 . 1 m m o l) をシクロヘキサン及び 2 - メチル - 2 - ブタノール (5 0 m L) の 4 : 1 混合物に溶解し、ベンジルアミン (8 . 5 m L、7 . 6 5 m m o l) を添加後、混合物を室温で混合する。約 1 0 時間後白色沈殿物が形成する。3 8 時間後 H P L C の対照は R S / S R エポキシドペアが完全に消費されたことを示す。沈殿物をろ過し、4 . 8 0 g のアミン 2 a / 3 a (純度 9 9 %、収量 7 0 %) を得、一方ろ液にシクロヘキサン (4 0 m L) を添加する。

【 0 0 4 5 】

前記有機溶液を 1 M NaHSO_4 (3 × 1 0 0 m L) で洗浄する。1 回目の洗浄中、黄色油状物が溶液から分離され (前記油状物は存在し得るジアルキル化生成物及びエポキシド 4 / 5 のアミンを含む)、除去される。次いでこれを中性 p H となるまで水 (2 × 1 0 0 m L) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、及び溶媒を減圧下で除去し 3 . 7 0 g の混合物 4 / 5 (純度 : 7 6 %、収量 : 8 3 %) を得る。

【 0 0 4 6 】

得られた化合物の同定及び純度は M e r c k s y m m e t r y C - 8 キラルカラム、5 μm 、2 5 0 × 4 . 6 m m と適切な 2 元勾配を使用して H P L C で参照標準と比較することで決定される。

【 0 0 4 7 】

[比較例 3]

(エポキシドペア 4 / 5 から誘導されるアミンの合成)

混合物 1 のクロマトグラフィー精製によって得られる混合物 4 / 5 のサンプル (0 . 5 g、2 . 5 7 m m o l) をエタノール (5 m L) に溶解し、ベンジルアミン (0 . 8 4 m L、7 . 7 2 m m o l) を添加する。

【 0 0 4 8 】

出発物質のエポキシドが完全に消失するまで混合物を加熱還流する。

【 0 0 4 9 】

4 で静置した反応混合物から生成物を沈殿分離する。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-6d): 7.31 (5H, m); 6.88 (2H, m); 6.68 (1H, m); 4.85 (brs, 1H), 3.95 (1H, m); 3.73 (2H, s); 3.66 (1H, m); 2.75-2.60 (4H, m); 2.10 (1H, br); 1.90 (1H, m); 1.72 (1H, m)。

【 0 0 5 0 】

[例 4]

(エポキシド 4 / 5 とのアミン 2 / 3 の反応)

化合物 (±) - (R S / S R) - 2 - (ベンジルアミノ) - 1 - (6 - フルオロクロマン - 2 - イル) エタノール 2 a / 3 a (1 8 . 2 6 g) 及び (±) - (R R / S S) - 6 - フルオロ - 2 - (オキシラン - 2 - イル) クロマン 4 / 5 (1 8 . 4 g) を無水エタノール (6 0 m L) に溶解し、出発試薬が完全に消失まで還流する。反応終了後、混合物を室温になるまで放置し減圧下で溶媒を除去する。残渣を 2 - メチル - 2 - ブタノール (1 5 0 m L、4 v o l) で取り出し、加熱して溶解し (8 0) 穏やかに攪拌しながら 2 4 時間室温で放置する。得られた固体を 2 - メチル - 2 - ブタノール (2 0 m L) で取り出しながろ過し、フィルター上で乾燥する。得られた固体 (1 0 . 5 g) をシクロヘキサン / 酢酸エチル 9 / 1 (1 0 0 m L、1 0 v o l) に懸濁させ溶解するまで加熱還流する。次いで室温になるまで放置し、得られた個体をろ過し、シクロヘキサン (2 0 m L) で取り出す。これをフィルター上で乾燥し、9 . 8 0 g の純度 9 9 % 超の混合物 6 a / 8 a を得る。化合物 7 a / 9 a は結晶化水中に残留する。

【 0 0 5 1 】

得られた化合物の同定及び純度は M e r c k S y m m e t r y C - 8 キラルカラム、5 μm 、2 5 0 × 4 . 6 m m と適切な 2 元勾配を使用して H P L C で参照標準と比較することで決定される。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-6d): 7.33-7.19 (m, 5H), 6.90-6.72 (4H, m), 6.68-6.51 (m, 2H), 4.82 (d, 1H, J = 3.0 Hz), 4.74 (1H, d, J = 5.0 Hz), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.87-3.70 (m,

10

20

30

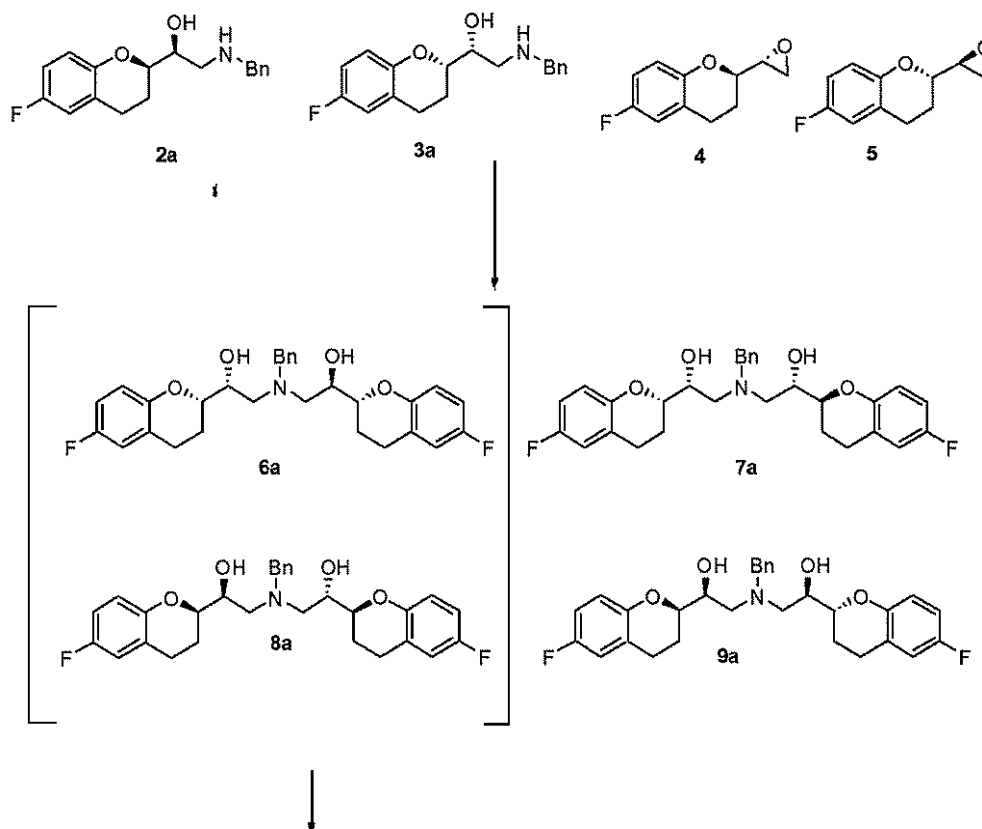
40

50

4H), 3.53 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 2.83-2.40 (m, 8H), 1.90-1.70 (m, 2H), 1.68-1.50 (m, 2H)。

MS (m/z): $C_{29}H_{31}F_2NO_4$ 計算値495.2; 実測値496.7 $[M + H]^+$ 。

【化 1 2】



スキーム 10

【 0 0 5 2】

[例 5]

(保護基の除去)

混合物 6 a / 8 a (4 . 0 0 g) を 1 / 4 の E t O A c / 無水エタノール (4 5 0 m L) に溶解し、次いで 2 0 % P d (O H) ₂ / C (5 0 % w e t , 2 0 0 m g) を不活性雰囲気 (N ₂) 下で前記溶液に添加する。混合物を水素雰囲気下に置く。最初の化合物が消失したら、混合物をセライト又は本目的に適切な物質でろ過し、反応混合物 (5 0 m L) でそれを洗浄する。溶媒を減圧下で除去し、次の工程でそのまま利用される白色固体残渣 (3 . 3 0 g) を得る。

【 0 0 5 3】

化合物の同定及び純度は M e r c k s y m m e t r y C - 8 キラルカラム、5 μ m 、 2 5 0 × 4 . 6 m m と適切な 2 元勾配を使用して H P L C で参照標準と比較することで決定される。

¹H-NMR (DMSO-d₆): 6.92-6.82 (4H, m), 6.75-6.65 (m, 2H), 5.00 (d, 1H), 4.85 (1H, d), 3.98-3.82 (m, 2H), 3.70-3.60 (m, 2H), 2.85-2.60 (m, 8H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.98-1.82 (m, 1H), 1.80-1.60 (m, 2H)。

MS (m/z): $C_{22}H_{25}F_2NO_4$ 計算値405.2; 実測値406.6 $[M + H]^+$ 。

【 0 0 5 4】

[例 6]

(ネビボロールの塩化)

ネビボロール遊離塩基 (3 . 3 0 g 、 8 . 7 0 m m o l) を無水エタノール (1 0 0 m

10

20

30

40

50

L) に懸濁させ完全に溶解するまで加熱する。前記溶液に 1 . 2 5 M エタノール性 H C L (7 . 5 m L) を添加する。得られた溶液を生成物の濃度が 1 5 % となるまで減圧下で濃縮する。溶媒の留去中に白色沈殿物の形成がすすんでいくのが観測される。該固体を冷無水エタノールで洗浄ろ過し、3 . 1 0 g のネビボロール塩酸塩を得る。

【 0 0 5 5 】

生成物のキラル純度及び 2 種のエナンチオマー比率は A K Z O N O B E L カラム、K r o m a s i l 5 - A m y C o a t、5 μ m、2 5 0 m m $\times$ 4 . 6 及び適切な 2 元勾配での H P L C によって参照標準との比較で決定される。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-6d): 8.66 (brs, 2H), 6.96-6.85 (m, 4H), 6.80-6.70 (2H, m), 5.96 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 5.77 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 4.12-4.06 (1H, m), 4.05-3.93 (m, 2H), 3.92-3.86 (m, 1H), 3.40-3.28 (m, 1H), 3.27-3.10 (m, 2H), 3.00 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 2.90-2.68 (m, 4H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.80-1.60 (m, 2H)。

MS (m/z): $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{NO}_4$ 計算値 405.2; 実測値 406.6 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【 0 0 5 6 】

[例 7]

(アジドナトリウムでのエポキシド 1 の開環)

ターアミルアルコール (2 m L) 中のエポキシド 1 (2 0 0 m g、1 . 0 3 m m o l) 及びアジドナトリウム (1 0 0 m g、1 . 5 m m o l) 混合物に、完全に溶解するまで D M F を滴下する。このようにして得られた溶液を R S / S R エポキシドペアが完全に消失するまで室温で混合する。次いで混合物を水 (5 $\times$) で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で留去し残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して R S / S R エポキシド (スキーム 7、X = N₃) から誘導される 9 0 m g のアジドペア (7 3 %) 及び 8 0 m g の 4 / 5 ペアを得る。

MS (m/z): $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{O}_2$ 計算値 237.0; 実測値 238.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【 0 0 5 7 】

[例 8]

(アジド還元と還元的アミノ化)

R S / S R エポキシド (9 0 m g、0 . 3 8 m m o l) の開環から誘導されるアジド溶液を E t O H 中 5 % P d / C 存在下で触媒水素化に付す。こうして得られた溶液をろ過した後ベンズアルデヒド (4 0 m g、0 . 3 8 m m o l) 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (9 0 m g、0 . 4 1 m m o l) を添加する。反応終了後、溶媒を減圧下で留去し残渣をジクロロメタンで取り出しさらに 5 % N a₂ C O₃ で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで無水物化する。こうして得られた残渣をクロマトグラフィー精製して 6 8 m g (6 0 %) のアミン 2 a / 3 a 混合物を得る。

【 0 0 5 8 】

[例 9]

(ベンジルヒドロキシルアミンでのエポキシド 1 の開環)

ターアミルアルコール (3 m L) 中のエポキシド 1 (2 0 0 m g、1 . 0 3 m m o l) 及び O - ベンジルヒドロキシルアミン (1 8 4 m g、1 . 5 m m o l、市販の塩酸塩由来) 混合物に完全に溶解するまで D M F を滴下する。こうして得られた溶液を R S / S R エポキシドが消失するまで室温で混合する。次いで混合物を水 (5 $\times$) で洗浄後硫酸ナトリウムで乾燥する。これをろ過し減圧下で溶媒を留去、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して R S / S R エポキシドから誘導されると 1 0 3 m g (6 5 %) のヒドロキシルアミンペア及び 7 5 m g の 4 / 5 ペアを得る。

MS (m/z): $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{NO}_3$ 計算値 317.1; 実測値 318.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【 0 0 5 9 】

例 8 に記載したものと類似の処理により得られたヒドロキシルアミンペアをアミン 2 a / 3 a に変換する。

【 0 0 6 0 】

[例 1 0]

10

20

30

40

50

(t - ブチルアミンでの R S / S R エポキシドの開環及び本来のエポキシド 4 / 5 との反応)

ターアミルアルコール (5 m L) 中のエポキシド 1 の混合物 (5 0 0 m g 、 8 5 % 、 2 . 2 m m o l) にターブチルアミン (0 . 3 4 m L 、 3 . 2 8 m m o l) を添加し、 R S / S R エポキシド混合物が消失するまで混合する。溶液を 0 . 0 1 N NaHSO_4 (4 ×) で洗浄し過剰のターブチルアミンを除去し、エタノール (2 m L) を添加後エポキシドペア 3 / 4 が消失するまで加熱還流する。該溶媒を減圧下で留去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して式中 R = t - ブチルである化合物 6 ~ 9 の混合物 (3 6 3 m g 、 7 2 %) を得る。

【 0 0 6 1 】

10

[例 1 1]

(ジベンジルアミンでのエポキシドの開環及びベンジルの選択的脱保護)

ターアミルアルコール (1 m L) 中のエポキシド 1 (1 0 0 m g 、 0 . 5 1 m m o l) 、 ジベンジルアミン (1 5 0 μ L 、 0 . 7 0 m m o l) の溶液を、 R S / S R エポキシドが消失するまで室温で混合する。次いで反応の粗反応生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製し、ジベンジルアミンでの R S / S R エポキシドの開環から誘導される 6 3 m g (6 3 %) のアミン混合物及び 5 1 m g (6 5 %) のエポキシド 4 / 5 ペアを得る。

【 0 0 6 2 】

ジベンジルアミン混合物をエタノール (5 m L) に溶解し 5 % P d / C を用いて水素化し主生成物としてベンジルアミン 2 a / 3 a (2 9 m g 、 7 4 %) を得る。

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 31/353 (2006.01) A 6 1 K 31/353

(74)代理人 100097870

弁理士 梶原 斎子

(72)発明者 バルトリ、サンドラ

イタリア国、ポメツィア、ヴィア ブルーノ ブオッツィ 1

(72)発明者 チボローネ、アマリア

イタリア国、ローマ、ヴィアーレ デイ プリマティ スポルティヴィ 8 6

(72)発明者 ファットーリ、ダニエラ

イタリア国、ヴェレトリ、ヴィア アッピア アンティカ 3

審査官 青鹿 喜芳

(56)参考文献 国際公開第2 0 0 8 / 0 6 4 8 2 6 (WO , A 1)

Bai, Yihui et al., A mild synthesis of α, α' -[iminobismethylene]bis[6-fluoro-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-methanol], Journal of Chemical Research, 2 0 0 6 年, 12, 807-808

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)