

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4232911号
(P4232911)

(45) 発行日 平成21年3月4日 (2009.3.4)

(24) 登録日 平成20年12月19日 (2008.12.19)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 265/18 (2006.01)

C O 7 D 265/18

C O 7 C 221/00 (2006.01)

C O 7 C 221/00

C O 7 C 225/22 (2006.01)

C O 7 C 225/22

C O 7 C 213/00 (2006.01)

C O 7 C 213/00

C O 7 C 215/68 (2006.01)

C O 7 C 215/68

請求項の数 41 (全 49 頁)

(21) 出願番号 特願平10-527811
 (86) (22) 出願日 平成9年12月15日 (1997.12.15)
 (65) 公表番号 特表2001-507684 (P2001-507684A)
 (43) 公表日 平成13年6月12日 (2001.6.12)
 (86) 国際出願番号 PCT/US1997/022674
 (87) 国際公開番号 W01998/027073
 (87) 国際公開日 平成10年6月25日 (1998.6.25)
 審査請求日 平成16年11月25日 (2004.11.25)
 (31) 優先権主張番号 60/032, 980
 (32) 優先日 平成8年12月16日 (1996.12.16)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 08/838, 838
 (32) 優先日 平成9年4月11日 (1997.4.11)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者

ブリistol-マイヤーズ スクイブ ファ
ーマ カンパニー
アメリカ合衆国 08543-4000
ニュージャージー州 プリンストン (番
地なし) ビー. オー. ボックス 400
0 パテント デパートメント

(74) 代理人

弁理士 谷 義一

(74) 代理人

弁理士 阿部 和夫

(72) 発明者

ピアス, マイケル, アーネスト.
アメリカ合衆国 19810 デラウェア
州 ウィルミントン ピアソン ドライブ
3331

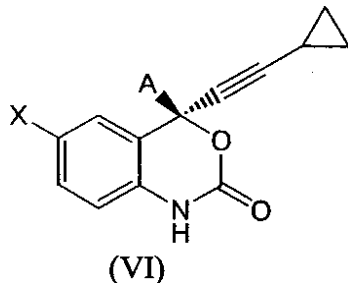
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ベンゾオキサジノン類の不斉合成

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (VI) の化合物の不斉合成のための方法であって、



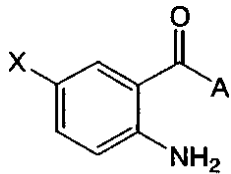
(式中

X は、C1 または F であり、および

A は、-CF₃、-C₂F₅ または -C₃F₇ である。)

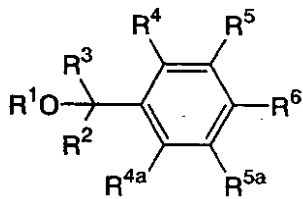
前記方法は、

(1) 式 (I) の化合物を、

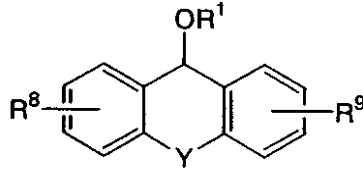


(I)

式 (VII) または式 (VIII) の化合物と、



(VII)



(VIII)

(式中、

R^1 は、H であり、

R^2 は、H であり、

R^3 は、H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ または 0 ~ 3 個の R^{12} で置換されたフェニルであり、

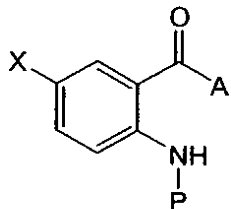
R^4 、 R^5 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^8 および R^9 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ
 および C_{1-6} アルキルチオから独立に選択され、

R^{12} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシまたは C_{1-6} アルキルチオであり、

Y は、 $-(CH_2)_n$ または O であり、および

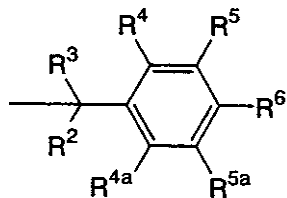
n は、0、1、2 または 3 である。)

適当な酸触媒の存在下で接触させて、式 (II) の化合物を形成する工程と、

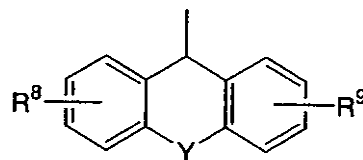


(II)

(式中、アミン保護基である P は、

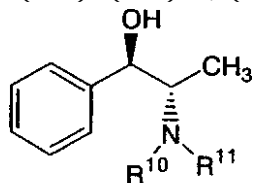


または



である)

(2) (a) 式 (IX) の化合物を、



(IX)

(式中、 R^{10} および R^{11} は独立に、 C_{1-4} アルキルであるか、あるいは、 $-NR^{10}R^{11}$ は
 ピロリジニル、ピペリジニルまたはモルホリニルである)

アルキルリチウムおよびシクロプロピルアセチレンと接触させて、式 (IX) の化合物と
 リチウムシクロプロピルアセチリドとの混合物を形成し、および

(b) 工程 (2) (a) の混合物を、式 (II) の化合物と接触させて、式 (III) の

10

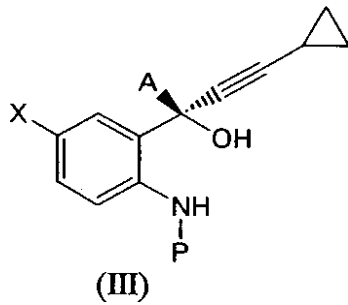
20

30

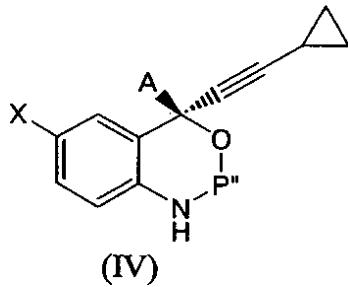
40

50

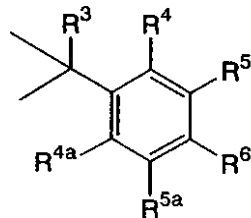
化合物を形成する工程と、



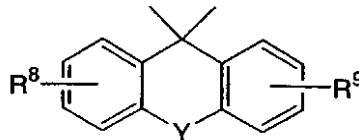
(3) 式 (III) の化合物を、適当な酸化剤と接触させて、式 (IV) の化合物を形成する工程と、



(式中、P'' は、

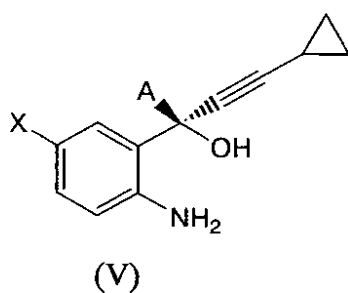


または



である)

(4) 式 (IV) の化合物を、適当な捕捉剤の存在下に適当な開裂剤と接触させて、式 (V) の化合物を形成する工程と、



(5) 式 (V) の化合物を、適当な環化剤と接触させて、式 (VI) の化合物を形成する工程と

を含み、

前記適当な開裂剤は、ナトリウム C₁₋₄ アルコキシド、リチウム C₁₋₄ アルコキシド、カリウム C₁₋₄ アルコキシド、NaOH、LiOH、KOH および Ca(OH)₂ から成る群から選択され、

前記適当な捕捉剤は、NaBH₄、NaHSO₃、ヒドロキシルアミン、トシルヒドラジドまたは H₂O₂ であり、および

前記適当な環化剤はホスゲンである

ことを特徴とする方法。

【請求項 2】

X が Cl であり、および A が -CF₃ である式 (VI) の化合物を調製するための請求項 1 に記載の方法であって、

10

20

30

40

50

(1) 式(I)の化合物を、式(VII)の化合物と、
(式中、

R^1 は、Hであり、

R^2 は、Hであり、

R^3 は、H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ または0～3個の R^{12} で置換されたフェニルであり、

R^4 、 R^5 、 R^{4a} 、 R^{5a} および R^6 は、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシおよび $C_1\sim 6$ アルキルチオから独立に選択され、および

R^{12} は、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシまたは $C_1\sim 6$ アルキルチオである。))

適当な酸触媒の存在下で接触させて、式(II)の化合物を形成する工程と、

(2) (a) 1R, 2S - ピロリジニルノルエフェドリンをn - ヘキシルリチウムおよび
シクロプロピルアセチレンと接触させて、1R, 2S - ピロリジニルノルエフェドリンと
リチウムシクロプロピルアセチリドとの混合物を形成し、および

(b) 工程(2)(a)の混合物を式(II)の化合物と接触させて、式(III)の化合物を形成する工程と、

(3) 式(III)の化合物を、適当な酸化剤と接触させて、式(IV)の化合物を形成する工程と、

(4) 式(IV)の化合物を、適当な捕捉剤の存在下に適当な開裂剤と接触させて、式(V)の化合物を形成する工程と、

(5) 式(V)の化合物を適当な環化剤と接触させて、式(VI)の化合物を形成する工程と

を含み、

前記適当な開裂剤は、ナトリウム $C_1\sim 4$ アルコキシド、リチウム $C_1\sim 4$ アルコキシド、カリウム $C_1\sim 4$ アルコキシド、 $NaOH$ 、 $LiOH$ 、 KOH および $Ca(OH)_2$ から成る群から選択され、

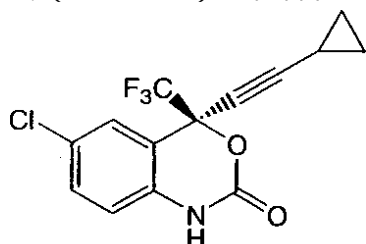
前記適当な捕捉剤は、 $NaBH_4$ 、 $NaHSO_3$ 、ヒドロキシルアミン、トシルヒドラジドまたは H_2O_2 であり、および

前記適当な環化剤はホスゲンである

ことを特徴とする請求項1に記載の方法。

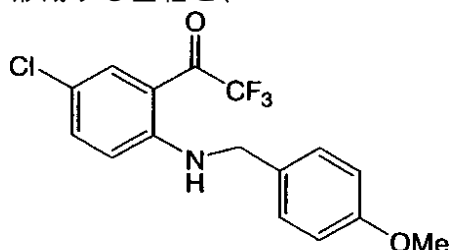
【請求項3】

式(VI-i)の化合物を調製するための請求項2に記載の方法であって、



(VI-i)

(1) XがCl、およびAがトリフルオロメチルである式(I)の化合物を、適当な酸触媒の存在下でp - メトキシベンジルアルコールと接触させて、式(II-i)の化合物を形成する工程と、

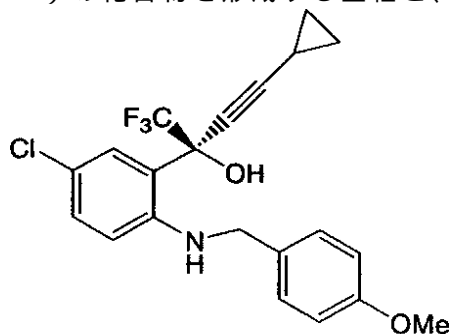


(II-i)

(2) (a) 1R, 2S - ピロリジニルノルエフェドリンをn - ヘキシルリチウムおよび

シクロプロピルアセチレンと接触させて、1 R, 2 S - ピロリジニルノルエフェドリンとリチウムシクロプロピルアセチリドとの混合物を形成し、

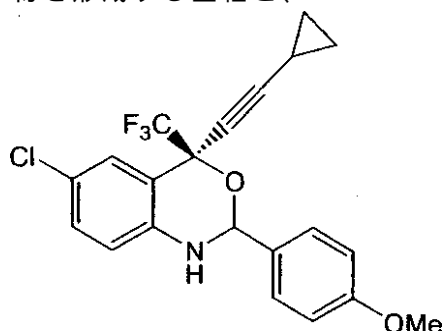
(b) 工程(2)(a)の混合物を式(III-i)の化合物と接触させて、式(III-i)の化合物を形成する工程と、



(III-i)

10

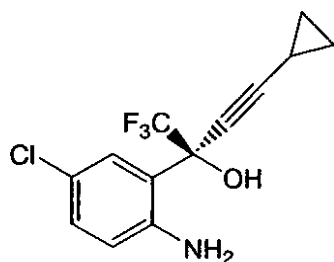
(3) 式(III-i)の化合物を、適当な酸化剤と接触させて、式(IV-i)の化合物を形成する工程と、



(IV-i)

20

(4) 式(IV-i)の化合物を、適当な捕捉剤の存在下に適当な開裂剤と接触させて、式(V-i)の化合物を形成する工程と、



(V-i)

30

(5) 式(V-i)の化合物を適当な環化剤と接触させて、式(VI-i)の化合物を形成する工程と

を含み、

前記適当な開裂剤は、ナトリウム C_{1-4} アルコキシド、リチウム C_{1-4} アルコキシド、カリウム C_{1-4} アルコキシド、 $NaOH$ 、 $LiOH$ 、 KOH および $Ca(OH)_2$ から成る群から選択され、

前記適当な捕捉剤は、 $NaBH_4$ 、 $NaHSO_3$ 、ヒドロキシルアミン、トシルヒドラジドまたは H_2O_2 であり、および

前記適当な環化剤はホスゲンである

ことを特徴とする請求項2に記載の方法。

【請求項4】

前記適当な酸触媒は、 HCl 、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、リン酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸およびp-トルエンスルホン酸から成る群から選択され、および

40

50

前記適当な酸化剤は、 MnO_2 、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン、p-テトラクロロベンゾキノン、o-テトラクロロベンゾキノンおよびヨードソベンゼンジアセタートから成る群から選択される

ことを特徴とする請求項1に記載の式(VI)の化合物を調製するための方法。

【請求項5】

前記適当な酸触媒は、 HCl 、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、リン酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸およびp-トルエンスルホン酸から成る群から選択され、および

前記適当な酸化剤は、 MnO_2 、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン、p-テトラクロロベンゾキノン、o-テトラクロロベンゾキノンおよびヨードソベンゼンジアセタートから成る群から選択される

10

ことを特徴とする請求項2に記載の式(VI-i)の化合物を調製するための方法。

【請求項6】

前記適当な酸触媒は、 HCl 、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、リン酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸およびp-トルエンスルホン酸から成る群から選択され、および

前記適当な酸化剤は、 MnO_2 、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン、p-テトラクロロベンゾキノン、o-テトラクロロベンゾキノンおよびヨードソベンゼンジアセタートから成る群から選択される

20

ことを特徴とする請求項3に記載の式(VI-i)の化合物を調製するための方法。

【請求項7】

工程(2)(a)および(b)の化合物は、溶液流として独立に準備されおよび混合される、式(VI)の化合物を調製するための請求項1に記載の方法。

【請求項8】

工程(2)(a)および(b)の化合物は、溶液流として独立に準備されおよび混合されることを特徴とする請求項2に記載の式(VI-i)の化合物を調製するための方法。

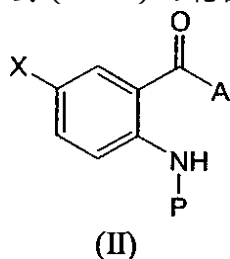
【請求項9】

工程(2)(a)および(b)の化合物は、溶液流として独立に準備されおよび混合されることを特徴とする請求項3に記載の式(VI-i)の化合物を調製するための方法。

【請求項10】

30

式(II)の化合物を調製するための方法であって、



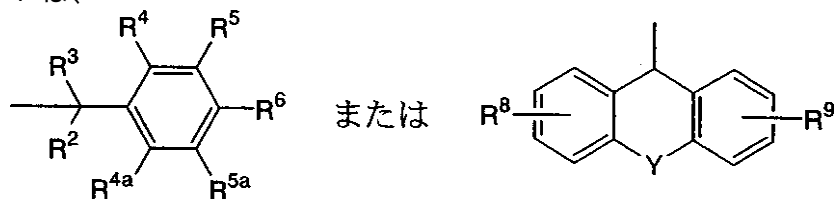
(式中、

Xは、ClまたはFであり、

40

Aは、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}_2\text{F}_5$ または $-\text{C}_3\text{F}_7$ であり、

Pは、



であり、

R^2 は、H、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ または0~3個の R^{12} で置換されたフェニルであり、

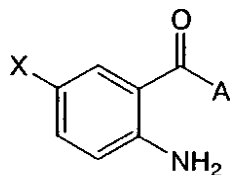
R^3 は、H、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ または0~3個の R^{12} で置換されたフェニルであり、

50

R^4 、 R^5 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^8 および R^9 は、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシおよび $C_1 \sim 6$ アルキルチオから独立に選択され、
 R^{12} は、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオまたは $C_1 \sim 6$ アルコキシであり、
 Y は、 $-(CH_2)_n$ または O であり、および
 n は、 0 、 1 、 2 または 3 である。)

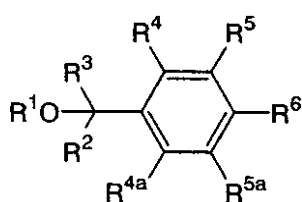
前記方法は、

式(I)の化合物を、

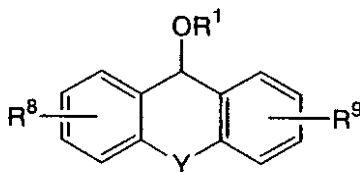


(I)

式(VII)または式(VIII)の化合物と、



(VII)



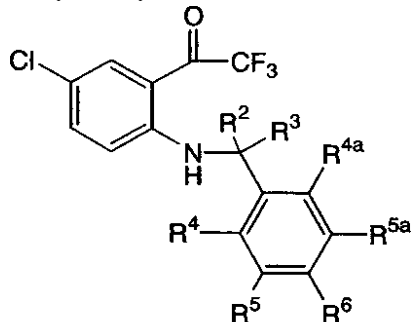
(VIII)

(式中、 R^1 は、 H である。)

適当な酸触媒の存在下で接触させて、式(II)の化合物を形成する工程を含むことを特徴とする方法。

【請求項11】

式(II)の化合物は、



(II-a)

であり、前記方法は、

X が Cl 、および A がトリフルオロメチルである式(I)の化合物を、適当な酸触媒の存在下で式(VII)の化合物と接触させて式(II-a)の化合物を形成する工程を含むことを特徴とする請求項10に記載の方法。

【請求項12】

R^1 は、 H であり、

R^2 は、 H 、 $-CH_3$ または $0 \sim 3$ 個の R^{12} で置換されたフェニルであり、

R^3 は、 H 、 $-CH_3$ または $0 \sim 3$ 個の R^{12} で置換されたフェニルであり、

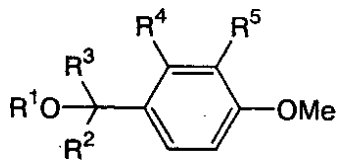
R^4 、 R^5 、 R^{4a} 、 R^{5a} および R^6 は、 H 、メチル、エチル、メトキシおよびエトキシから独立に選択され、および

R^{12} は、 H 、メトキシまたはエトキシである

ことを特徴とする請求項11に記載の方法。

【請求項13】

式(VII)の化合物は、



であり、

R^1 は、Hであり、

R^2 は、H、あるいはHまたはメトキシで置換されたフェニルであり、

R^3 は、H、あるいはHまたはメトキシで置換されたフェニルであり、

R^4 は、Hまたはメトキシであり、および

R^5 は、Hまたはメトキシである

ことを特徴とする請求項 11 に記載の方法。

【請求項 14】

適当な酸触媒は、HCl、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、リン酸、硫酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸および p - トルエンスルホン酸から成る群から選択されることを特徴とする請求項 11 に記載の方法。

【請求項 15】

適当な酸触媒は、メタンスルホン酸または p - トルエンスルホン酸であることを特徴とする請求項 11 に記載の方法。

【請求項 16】

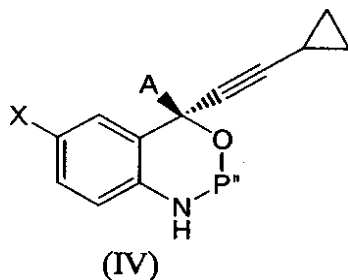
式 (VII) の化合物は p - メトキシベンジルアルコールであり、および前記適当な酸触媒はメタンスルホン酸または p - トルエンスルホン酸であることを特徴とする請求項 11 に記載の方法。

【請求項 17】

式 (VII) の化合物はトリチルアルコールであり、および前記適当な酸触媒はメタンスルホン酸または p - トルエンスルホン酸であることを特徴とする請求項 11 に記載の方法。

【請求項 18】

式 (IV) の化合物を調製するための方法であって、

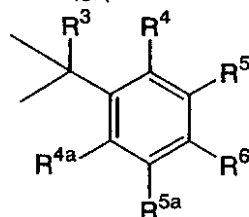


(式中、

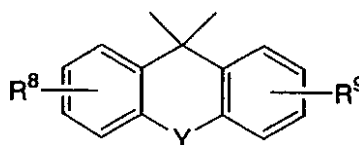
Xは、ClまたはFであり、

Aは、 $-CF_3$ 、 $-C_2F_5$ または $-C_3F_7$ であり、

P'' は、



または



であり、

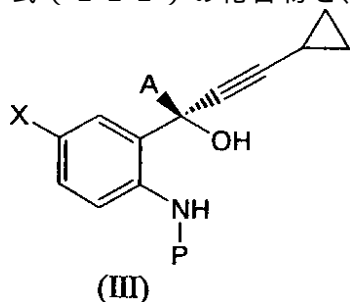
R^3 は、H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ または0 ~ 3 個の R^{12} で置換されたフェニルであり、

R^4 、 R^5 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^8 および R^9 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシおよび C_{1-6} アルキルチオから独立に選択され、

R^{12} は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオまたは $C_1 \sim 6$ アルコキシであり、
Yは、 $-(CH_2)_n$ またはOであり、および
nは、0、1、2または3である。）

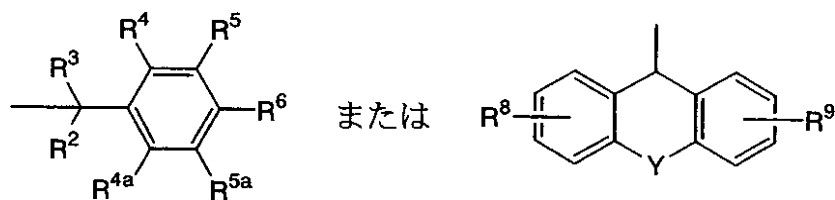
前記方法は

式(III)の化合物を、



10

(式中、Pは、



であり、および

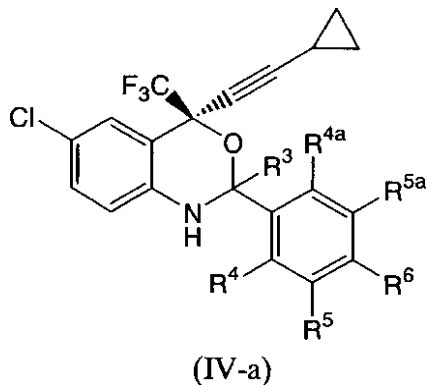
R^2 はHである。）

20

非水溶媒中で適当な酸化剤と接触させて、式(IV)の化合物を形成する工程を含むことを特徴とする方法。

【請求項19】

式(IV)の化合物は



30

であり、

(式中、

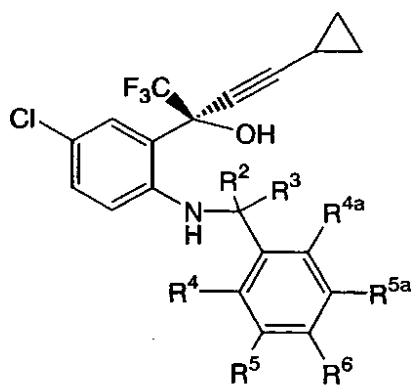
R^3 は、H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ または0～3個の R^{12} で置換されたフェニルであり、
 R^4 、 R^5 、 R^{4a} 、 R^{5a} および R^6 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシおよび $C_1 \sim 6$ アルキルチオから独立に選択され、および

40

R^{12} は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオまたは $C_1 \sim 6$ アルコキシである。）

前記方法は、

式(III-a)の化合物を、



(III-a)

10

(式中、 R^2 はHである。)

非水溶媒中で適当な酸化剤と接触させて、式(IV-a)の化合物を形成する工程を含むことを特徴とする請求項18に記載の方法。

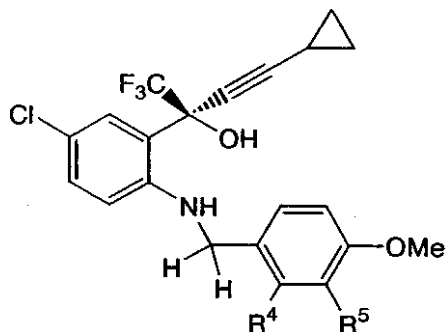
【請求項20】

R^3 は、H、 $-CH_3$ または0~3個の R^{12} で置換されたフェニルであり、
 R^4 、 R^5 、 R^{4a} 、 R^{5a} および R^6 は、H、メチル、エチル、メトキシおよびエトキシから独立に選択され、および
 R^{12} は、H、メトキシまたはエトキシである
 ことを特徴とする請求項19に記載の方法。

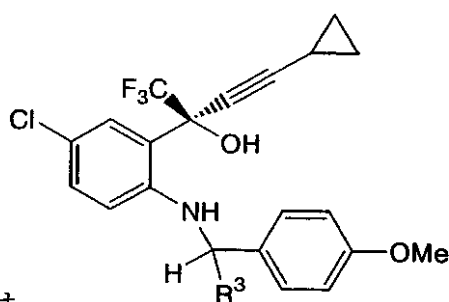
20

【請求項21】

式(III-a)の化合物は、



または



30

であり、

R^3 は、Hまたはメトキシで置換されたフェニルであり、
 R^4 は、Hまたはメトキシであり、および
 R^5 は、Hまたはメトキシである
 ことを特徴とする請求項19に記載の方法。

【請求項22】

前記適当な酸化剤は、 MnO_2 、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン、p-テトラクロロベンゾキノン、o-テトラクロロベンゾキノンおよびヨードソベンゼンジアセタートから成る群から選択されることを特徴とする請求項19に記載の方法。

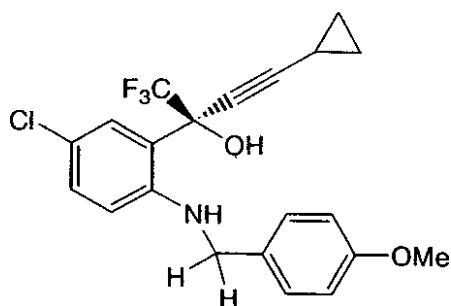
40

【請求項23】

前記適当な酸化剤は、p-テトラクロロベンゾキノンであることを特徴とする請求項19に記載の方法。

【請求項24】

式(III-a)の化合物は、

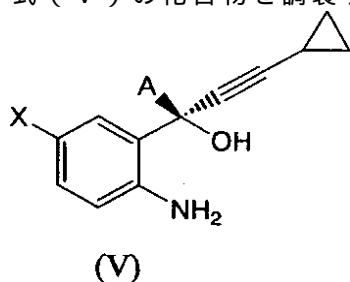


であり、および

前記適当な酸化剤は p - テトラクロロベンゾキノンであることを特徴とする請求項 19 に記載の方法。

【請求項 25】

式 (V) の化合物を調製するための方法であって、



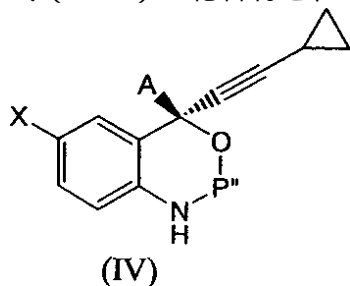
(式中、

X は、Cl または F であり、および

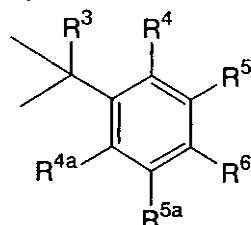
A は、 $-CF_3$ 、 $-C_2F_5$ 、 $-C_3F_7$ である。)

前記方法は、

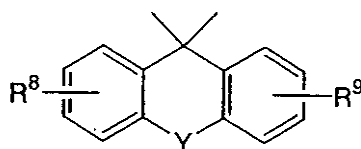
式 (IV) の化合物を、



(式中、P'' は、



または



R^3 は、H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ または 0 ~ 3 個の R^{12} で置換されたフェニルであり、 R^4 、 R^5 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^8 および R^9 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ および C_{1-6} アルキルチオから独立に選択され、

R^{12} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルチオまたは C_{1-6} アルコキシであり、

Y は、 $-(CH_2)_n$ または O であり、および

n は、0、1、2 または 3 である。)

適当な捕捉剤の存在下に適当な開裂剤と接触させて、式 (V) の化合物を形成する工程を含み、

前記適当な開裂剤は、ナトリウム C_{1-4} アルコキシド、リチウム C_{1-4} アルコキシド、カ

10

20

30

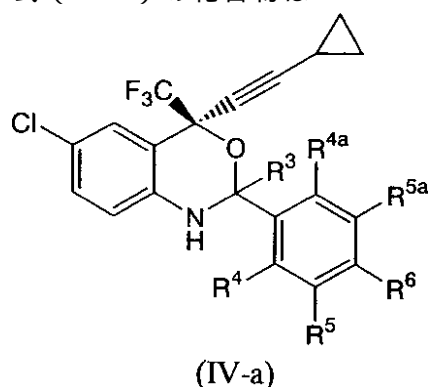
40

50

リウム C_{1-4} アルコキシド、 $NaOH$ 、 $LiOH$ 、 KOH および $Ca(OH)_2$ から成る群から選択され、および
 前記適当な捕捉剤は、 $NaBH_4$ 、 $NaHSO_3$ 、ヒドロキシルアミン、トシルヒドラジドまたは H_2O_2 である
 ことを特徴とする方法。

【請求項 26】

式 (IV) の化合物は



10

であり、

R^3 は、 H 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ または 0 ~ 3 個の R^{12} で置換されたフェニルであり、
 R^4 、 R^5 、 R^{4a} 、 R^{5a} および R^6 は、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルチオおよび C_{1-6} アルコキシから独立に選択され、および
 R^{12} は、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルチオまたは C_{1-6} アルコキシである
 ことを特徴とする請求項 25 に記載の方法。

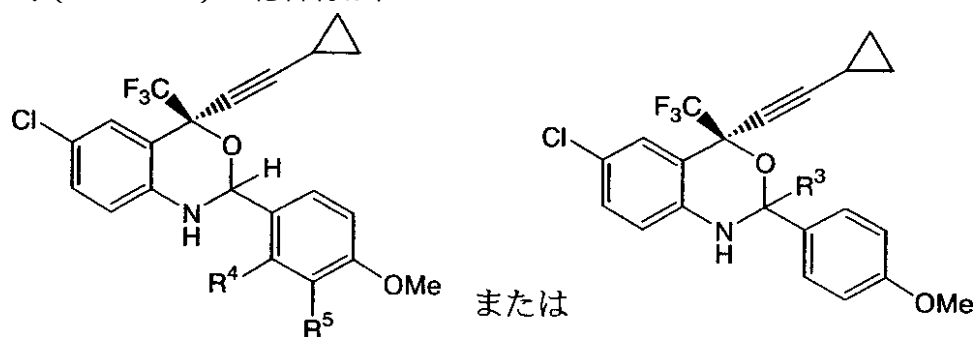
20

【請求項 27】

R^3 は、 H 、 $-CH_3$ または 0 ~ 3 個の R^{12} で置換されたフェニルであり、
 R^4 、 R^5 、 R^{4a} 、 R^{5a} および R^6 は、 H 、メチル、エチル、メトキシおよびエトキシから独立に選択され、および
 R^{12} は、 H 、メトキシまたはエトキシである
 ことを特徴とする請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

式 (IV-a) の化合物は、



30

であり、

R^3 は、 H またはメトキシで置換されたフェニルであり、
 R^4 は、 H またはメトキシであり、および
 R^5 は、 H またはメトキシである
 ことを特徴とする請求項 26 に記載の方法。

【請求項 29】

前記適当な捕捉剤は $NaBH_4$ または $NaHSO_3$ であることを特徴とする請求項 26 に記載の方法。

【請求項 30】

前記適当な捕捉剤はヒドロキシルアミンまたはトシルヒドラジドであることを特徴とする

40

50

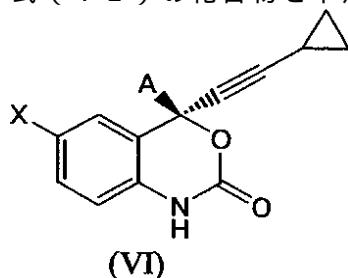
請求項 26 に記載の方法。

【請求項 31】

前記適当な捕捉剤は過酸化水素であることを特徴とする請求項 26 に記載の方法。

【請求項 32】

式 (VI) の化合物を不斉合成するための方法であって、



10

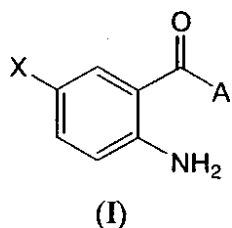
(式中、

X は、Cl または F であり、および

A は、 $-CF_3$ 、 $-C_2F_5$ または $-C_3F_7$ である。)

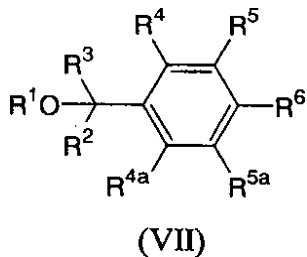
前記方法は、

(1) 式 (I) の化合物を、



20

式 (VII) の化合物と、



30

(式中、

R^1 は、H であり、

R^2 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ または 0 ~ 3 個の R^{12} で置換されたフェニルであり、

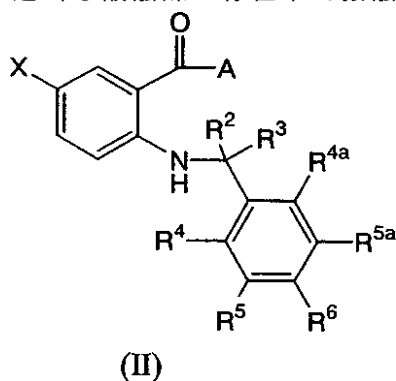
R^3 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ または 0 ~ 3 個の R^{12} で置換されたフェニルであり、

R^4 、 R^5 、 R^{4a} 、 R^{5a} および R^6 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシおよび $C_1 \sim 6$ アルキルチオから独立に選択され、および

R^{12} は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシまたは $C_1 \sim 6$ アルキルチオである。)

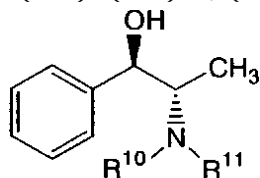
適当な酸触媒の存在下で接触させて、式 (II) の化合物を形成する工程と、

40



50

(2) (a) 式 (IX) の化合物を、



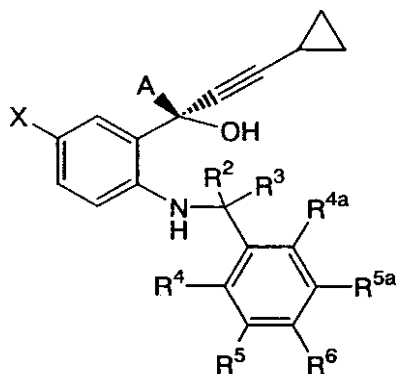
(IX)

(式中、 R^{10} および R^{11} は、独立に $C_1 \sim 4$ アルキルであるか、あるいは $-NR^{10}R^{11}$ はピロリジニル、ピペリジニルまたはモルホリニルである。)

10

アルキルリチウムおよびシクロプロピルアセチレンと接触させて、式 (IX) の化合物とリチウムシクロプロピルアセチリドの混合物を形成し、および

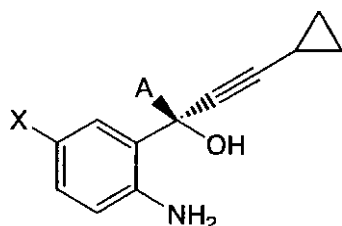
(b) 工程 (2) (a) の混合物を、式 (II) の化合物と接触させて、式 (III) の化合物を形成する工程と、



20

(III)

(3) 式 (III) の化合物を、適当な脱保護剤と接触させて、式 (V) の化合物を形成する工程と、



30

(V)

(4) 式 (V) の化合物を、適当な環化剤と接触させて、式 (VI) の化合物を形成する工程と

を含み、

前記適当な環化剤はホスゲンである
ことを特徴とする方法。

40

【請求項 33】

X は、Cl であり、

A は、 $-CF_3$ であり、

R^1 は、H であり、

R^2 は、0 ~ 3 個の R^{12} で置換されたフェニルであり、

R^3 は、0 ~ 3 個の R^{12} で置換されたフェニルであり、

R^4 、 R^5 、 R^{4a} 、 R^{5a} および R^6 は、H および $C_1 \sim 6$ アルコキシから独立に選択され、および

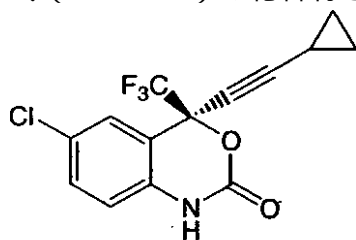
R^{12} は、H または $C_1 \sim 6$ アルコキシである

50

ことを特徴とする請求項 3 2 に記載の式 (V I) の化合物を調製するための方法。

【請求項 3 4】

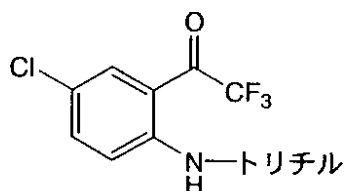
式 (V I - i) の化合物を調製するための請求項 3 3 に記載の方法であって、



10

(VI-i)

(1) X が Cl であり、および A がトリフルオロメチルである式 (I) の化合物を、適当な酸触媒の存在下でトリチルアルコールと接触させて、式 (I I - i i) の化合物を形成する工程と、

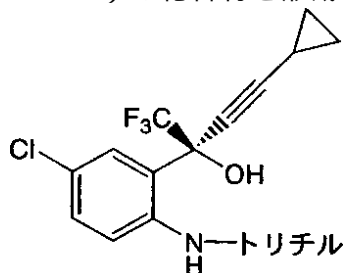


(II-ii)

20

(2) (a) 1 R , 2 S - ピロリジニルノルエフェドリンを n - ヘキシルリチウムおよびシクロプロピルアセチレンと接触させて、1 R , 2 S - ピロリジニルノルエフェドリンとリチウムシクロプロピルアセチリドの混合物を形成し、および

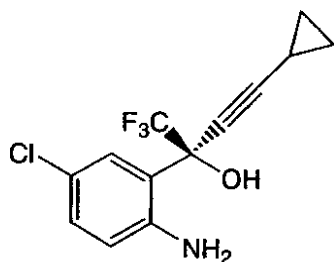
(b) 工程 (2) (a) の混合物を式 (I I - i i) の化合物と接触させて、式 (I I I - i i) の化合物を形成する工程と、



(III-ii)

30

(3) 式 (I I I - i i) の化合物を、適当な脱保護剤と接触させて、式 (V - i) の化合物を形成する工程と、



(V-i)

40

(5) 式 (V - i) の化合物を適当な環化剤と接触させて、式 (V I - i) の化合物を形成する工程と

を含み、

前記適当な環化剤はホスゲンである

ことを特徴とする請求項 3 3 に記載の式 (V I - i) の化合物を調製するための方法。

50

【請求項 35】

前記適当な酸触媒は、HCl、メタンスルホン酸、硫酸、トリフルオロ酢酸および p - トルエンスルホン酸から成る群から選択され、および
 前記適当な脱保護剤は、HCl、HBr、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸および p - トルエンスルホン酸から成る群から選択される
 ことを特徴とする請求項 32 に記載の式 (VI) の化合物を調製するための方法。

【請求項 36】

前記適当な酸触媒は、HCl、メタンスルホン酸、硫酸、トリフルオロ酢酸および p - トルエン - スルホン酸から成る群から選択され、および
 前記適当な脱保護剤は、HCl、HBr、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸および p - トルエン - スルホン酸から成る群から選択される
 ことを特徴とする請求項 33 に記載の式 (VI - i) の化合物を調製するための方法。

【請求項 37】

前記適当な酸触媒は、HCl、メタンスルホン酸、硫酸、トリフルオロ酢酸および p - トルエンスルホン酸から成る群から選択され、および
 前記適当な脱保護剤は、HCl、HBr、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸および p - トルエンスルホン酸から成る群から選択される
 ことを特徴とする請求項 34 に記載の式 (VI - i) の化合物を調製するための方法。

【請求項 38】

工程 (2) (a) および (b) の化合物は、溶液流として独立に準備されおよび混合されることを特徴とする請求項 32 に記載の式 (VI) の化合物を調製するための方法。

【請求項 39】

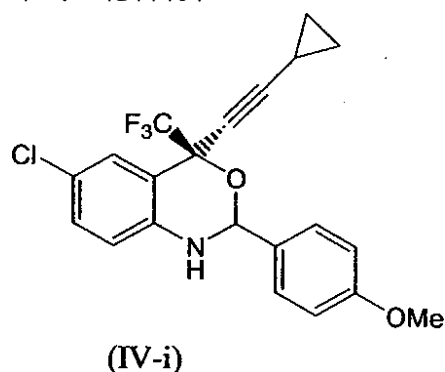
工程 (2) (a) および (b) の化合物は、溶液流として独立に準備されおよび混合されることを特徴とする請求項 33 に記載の式 (VI - i) の化合物を調製するための方法。

【請求項 40】

工程 (2) (a) および (b) の化合物は、溶液流として独立に準備されおよび混合されることを特徴とする請求項 34 に記載の式 (VI - i) の化合物を調製するための方法。

【請求項 41】

下式の化合物、



または薬剤学的に許容可能なその塩。

【発明の詳細な説明】

発明の分野

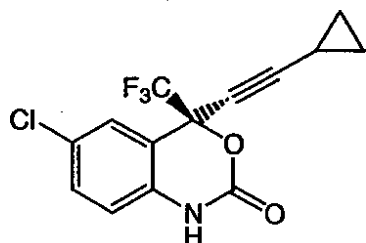
本発明は、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 逆転写酵素阻害薬として有用な、(S) - 6 - クロロ - 4 - シクロプロピルエチニル - 4 - トリフルオロメチル - 1, 4 - ジヒドロ - 2H - 3, 1 - ベンゾオキサジン - 2 - オンの不斉合成のための新規な方法を提供する。

発明の背景

逆転写は、レトロウイルス複製に共通な特徴である。ウイルスの複製は、ウイルス RNA ゲノムの逆転写によりウイルス配列の DNA コピーを生成するために、ウイルスにコード化された逆転写酵素を必要とする。したがって、逆転写酵素は、レトロウイルス感染症の化学療法にとって臨床的に重要な標的である。なぜなら、ウイルスにコード化された逆転

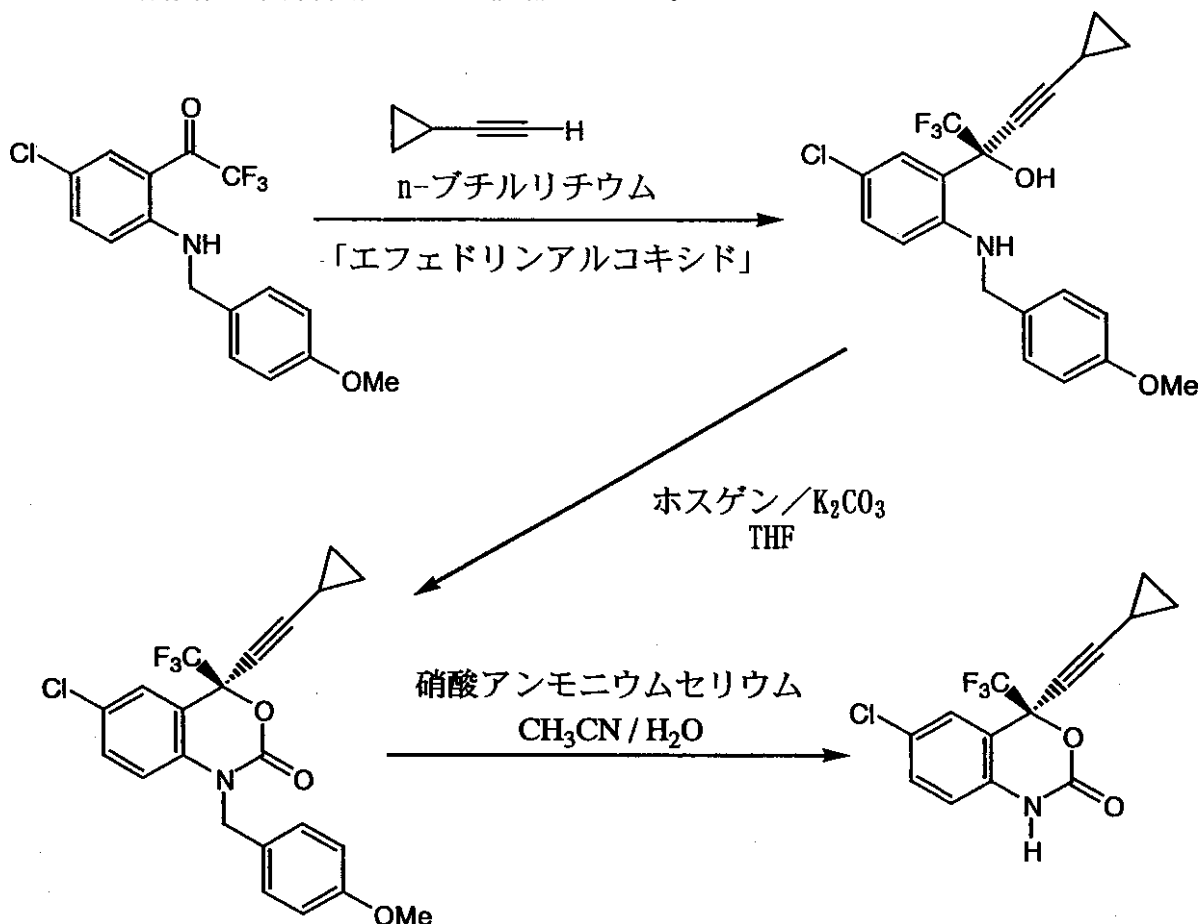
写酵素の阻害が、ウイルスの複製を妨害するからである

最終的にAIDSの発症をもたらすヒト免疫系の進行的破壊を引き起こすレトロウイルスであるヒト免疫不全ウイルス(HIV)の治療において、多くの化合物が有効である。HIV逆転写酵素の阻害による有効な治療としては、アジドチミジンのようなヌクレオシドをベースとする阻害薬、および非ヌクレオシドをベースとする阻害薬が知られている。ベンゾオキサジン類が、HIV逆転写酵素の有用な非ヌクレオシドベースの阻害薬であることが見出されている。式(VI-i)の(S)-6-クロロ-4-シクロプロピルエチニル-4-トリフルオロメチル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-2-オンは、



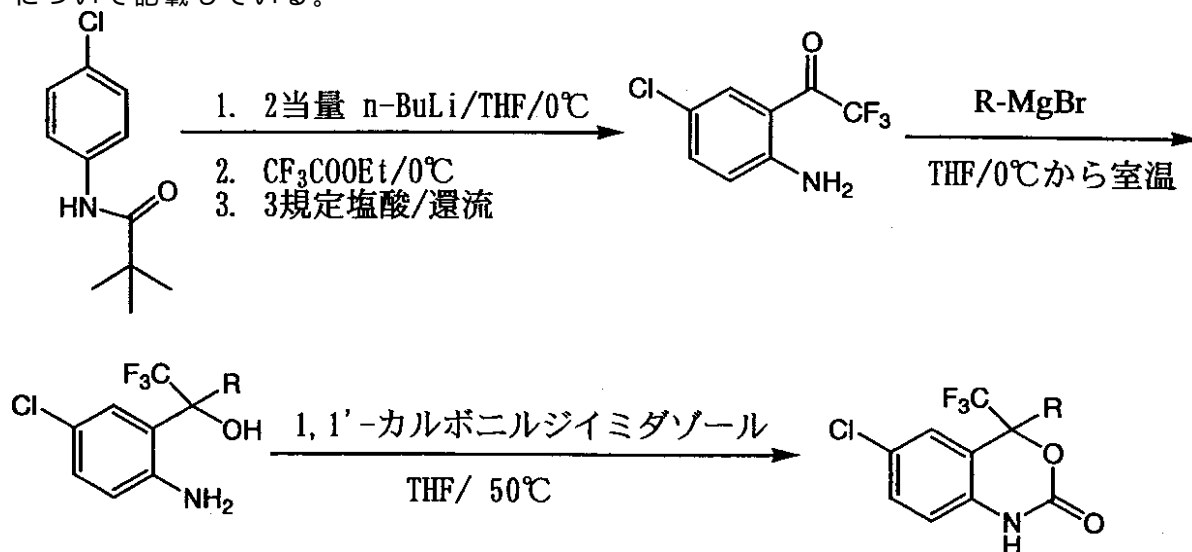
(VI-i)

極めて強力な逆転写酵素阻害薬であるばかりでなく、HIV逆転写酵素の耐性に対しても有効である。逆転写酵素阻害薬としての(S)-6-クロロ-4-シクロプロピルエチニル-4-トリフルオロメチル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-2-オンの重要性から、その製造のための経済的で効率の良い合成法の開発が必要である。Thompson他(Tetrahedron Letters、36巻、937~940ページ、1995年)は、下記のように、極めてエナンチオ選択的なアセチリド付加に引き続いて起こる縮合剤による環化により、下記のベンゾオキサジンを生成するベンゾオキサジン鏡像体の不斉合成について記載している。



出発原料である p - メトキシベンジルアニリンは、アニリン窒素を塩化 p - メトキシベンジルでベンジル化することにより合成する。加えて、全体のプロセスは、脱ベンジル化工程における硝酸セリウムアンモニウム酸化により、廃液中に大量の重金属廃棄物を生み出す。

欧州特許出願第 5 8 2 , 4 5 5 A 1 号は、3 工程の方法によるベンゾオキサジン類の合成について記載している。



その一般的方法は、(1)パラクロロアニリンのピバルアミドの、n - ブチルリチウムによるメタレーションに続いて起こるエステルによる求核置換反応によるケトンの生成、(2)ケトンに対するグリニャール付加による3級カルピノールの合成、および(3)大過剰の縮合剤の添加による、カルピノールとの非保護アミンの環化によるベンゾオキサジンの生成、を教示している。この方法では、(-) - カンファン酸などの光学活性な分割剤の使用による、光学異性体のさらなる精製を必要とする。

Young 他 (P C T 国際特許出願番号第 W O 9 5 2 0 3 8 9 A 1 号) は、H I V 逆転写酵素の阻害、H I V による感染の予防または治療、および A I D S の治療に有用なベンゾオキサジン類について記載している。出願第 W O 9 5 2 0 3 8 9 A 1 号は、前記 E P 第 5 8 2 , 4 5 5 A 1 号と同等の合成法を開示している。さらに、Young 他 (A n t i m i c r o b i a l A g e n t s a n d C h e m o t h e r a p y 、 3 9 巻、 2 6 0 2 ~ 2 6 0 5 ページ、 1 9 9 5 年) は、H I V 逆転写酵素阻害薬として H I V 治療におけるベンゾオキサジノン (V I) の臨床的恩恵、i n v i t r o 活性、および薬物動態活性を論じる中で、前記 E P 第 5 8 2 , 4 5 5 A 1 号と同等の合成法の概略を開示しており、そこでは、縮合剤の添加による非保護アミンのカルピノールとの環化に先立って、シクロプロピル - エチル - リチウム試薬の添加によって3級カルピノールを合成している。Thompson 他 (P C T 国際特許出願番号第 W O 9 6 2 2 9 5 5 A 1 号) は、(S) - 6 - クロロ - 4 - シクロプロピルエチル - 4 - トリフルオロメチル - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 2 - オン

の合成に有用な、シクロプロピルアセチレンの改良された合成について記載している。出願第 W O 9 6 2 2 9 5 5 A 1 号は、本発明が顕著な改良を行おうとする全合成において、依然として非効率的である前記刊行物に開示されている合成法の組合せを開示している。

ベンゾオキサジノン類の前記の合成法は、有毒で、取扱いが難しい試薬、比較的高価な材料、および非効率的なクロマトグラフィによる精製工程を組み合わせ使用しており、(S) - 6 - クロロ - 4 - シクロプロピルエチル - 4 - トリフルオロメチル - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 2 - オンの全合成収率も一般的に低い。したがって、これらの制限を改善し、所望のベンゾオキサジノン類を高収率で与える、ベンゾオキサジン類の新しい合成ルートの発見が所望されている。

したがって、本発明は、新規なベンジル化法を提供すし、より高価かつ不安定である対応

する塩化ベンジル類似体の代わりに、酸触媒されるベンジルアルコール類を用いる。生成物は単離を必要としないため、手順の最適化は、能率的な処理を可能にする。

本発明は、リチウムシクロプロピルアセチリドのキラルな付加において、溶液流 (solution stream) 試薬として用いることができるような純粋な生成物としての、(1R, 2S) - ピロリジニルノルエフェドリンの調製を提供する。本発明は、たとえばリチウムシクロプロピルアセチリドのような、リチウムシクロプロピルアセチリドアニオンのキラルな付加において、溶液流試薬として用いることができるような純粋な生成物としての、シクロプロピルアセチレンの調製を提供する。

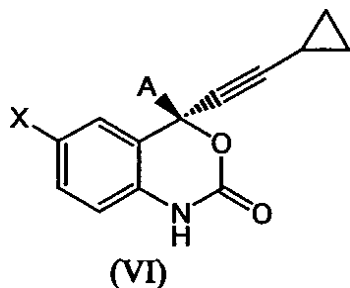
本発明は、ベンゾオキサジノン類の不斉合成に関する改良された合成法を提供する。本発明の方法は、高毒性の硝酸アンモニウムセリウムの使用を排除し、したがって、廃液中のセリウムイオンも排除する。本発明は、エナンチオ的に純粋な生成物を与える、効率の良い非クロマトグラフィの精製方法を提供する。加えて、本発明は、再結晶によって精製可能である安定な固体としての中間体を提供する。

先に引用した文献のいずれも、HIV逆転写酵素阻害薬として有用なベンゾオキサジノン類の合成のための、本発明の方法について記載していない。

発明の概要

本発明は、HIV逆転写酵素阻害薬として有用なベンゾオキサジノン化合物類の調製ための新規な方法に関する。この方法は、酸触媒されるベンジルアルコール類を用いる、第1級アミンの新規なベンジル化方法を提供する。本発明の方法は、高収率をもたらし、キログラムスケールで実施が可能であり、安定な中間体を与える。本発明はさらに、総収率を改善する非クロマトグラフィ分離を提供する。

本発明は、式(VI)の化合物を調製するための方法を提供し、

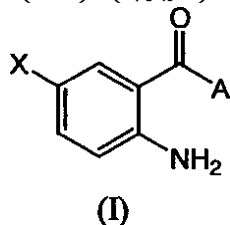


式中、

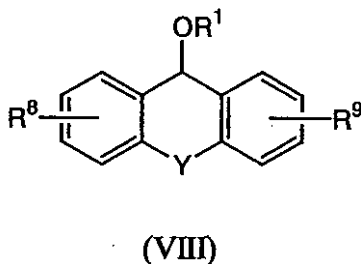
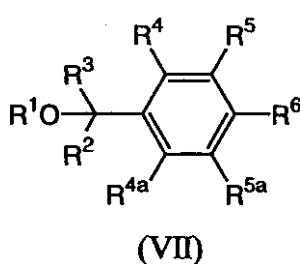
Xは、ClまたはF、および

Aは、 $-CF_3$ 、 $-C_2F_5$ 、または $-C_3F_7$ であり、
前記方法は、1つまたは複数の以下の工程を含む。

(1) (付加) 式(I)の化合物を、



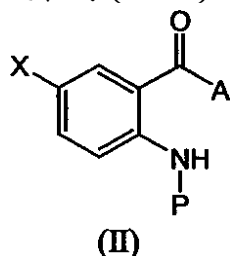
式(VII)または式(VIII)の化合物と、



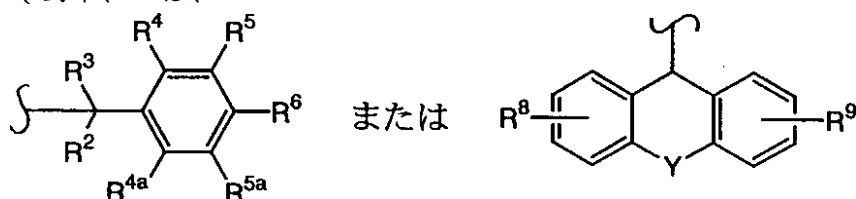
(式中、

R^1 は、Hまたは C_{1-6} アルキルであり、
 R^2 は、H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ または0～3個の R^{12} で置換されたフェニルであり、
 R^3 は、H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ または0～3個の R^{12} で置換されたフェニルであり、
 R^4 、 R^5 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^8 および R^9 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ
 および C_{1-6} アルキルチオから独立に選択され、
 R^{12} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシまたは C_{1-6} アルキルチオであり；
 Y は、 $-(CH_2)_n$ またはOであり、および
 n は、0、1、2または3である）
 メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸または別の適当な酸触媒の存在下で接触させ
 て、式（II）の化合物を生成させる工程と、

10



（式中、Pは、



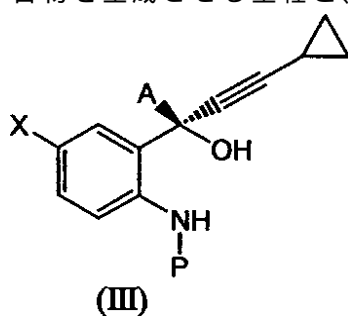
20

である）

（2）（キラル付加）（a）1R, 2S-ピロリジニルノルエフェドリンをn-ヘキシル
 リチウムまたは別の適当なアルキルリチウムおよびシクロプロピルアセチレンと接触させ
 て、1R, 2S-ピロリジニルノルエフェドリンおよびリチウムシクロプロピルアセチリ
 ドの混合物を生成させ、

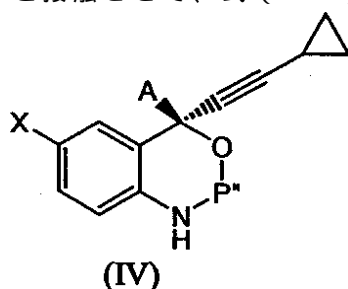
（b）工程（2）（a）の混合物を式（II）の化合物と接触させて、式（III）の化
 合物を生成させる工程と、

30

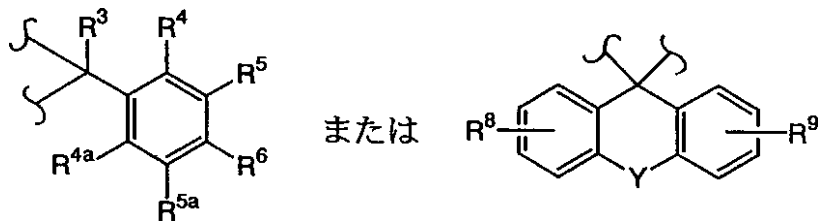


（3）（酸化的環化）式（III）の化合物を、p-クロラニルまたは別の適当な酸化剤
 と接触させて、式（IV）の化合物を生成させる工程と、

40



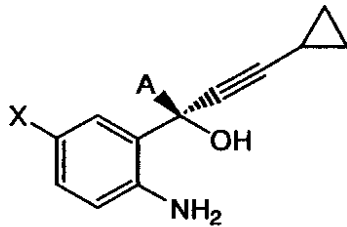
（式中、P''は、



である)

(4) (脱ベンジル化) 式 (I V) の化合物を、水素化ホウ素ナトリウムまたは別の適当な捕捉剤の存在下で、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムまたは別の適当な開裂剤と接触させて、式 (V) の化合物を生成させる工程と

10



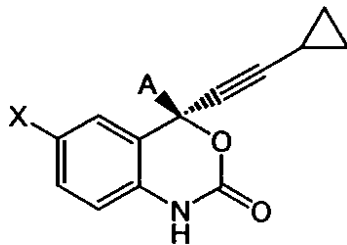
(V)

(5) (環化) 式 (V) の化合物をホスゲンまたは別の適当な環化剤と接触させて、式 (V I) の化合物を生成させる工程とである。

20

発明の詳細な説明

第1の実施の形態において、本発明は式 (V I) の化合物の不斉合成のための方法を提供し、



(VI)

30

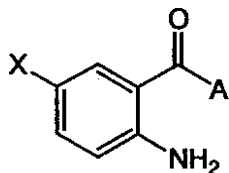
(式中

Xは、ClまたはFであり、および

Aは、 $-CF_3$ 、 $-C_2F_5$ または $-C_3F_7$ である。)

前記方法は、

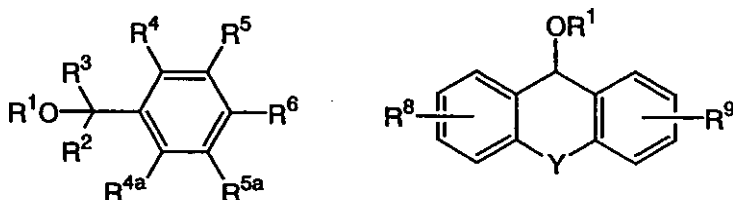
(1) 式 (I) の化合物を、



(I)

40

式 (V I I) または式 (V I I I) の化合物と、

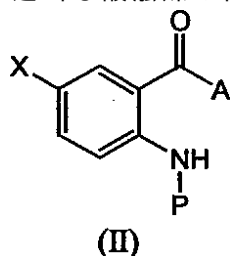


(VII)

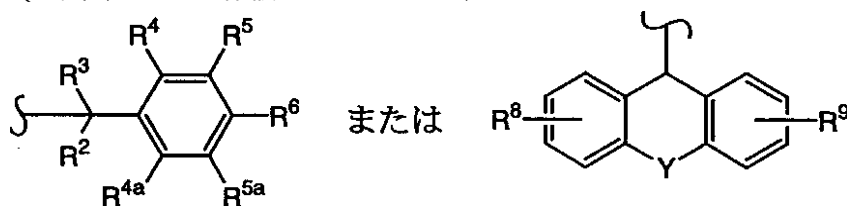
(VIII)

50

(式中、
 R^1 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルであり、
 R^2 は、Hであり、
 R^3 は、H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ または0～3個の R^{12} で置換されたフェニルであり、
 R^4 、 R^5 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^8 および R^9 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ
 および $C_1 \sim 6$ アルキルチオから独立に選択され、
 R^{12} は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシまたは $C_1 \sim 6$ アルキルチオであり、
 Y は、 $-(CH_2)_n$ またはOであり、および
 n は、0、1、2または3である。) 10
 適当な酸触媒の存在下で接触させて、式(II)の化合物を形成する工程と、

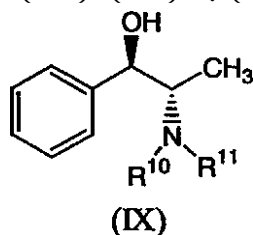


(式中、アミン保護基であるPは、



である)

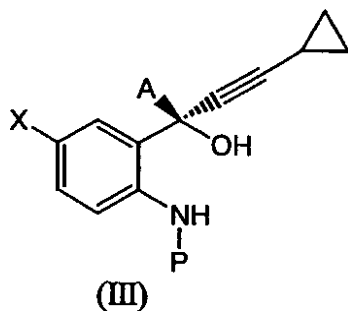
(2)(a)式(IX)の化合物を、



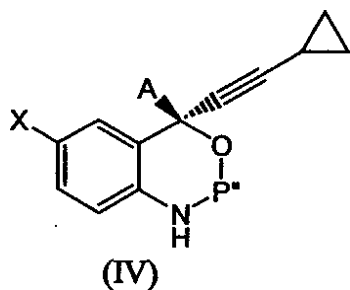
(式中、 R^{10} および R^{11} は独立に、 $C_1 \sim 4$ アルキルであるか、あるいは、 $-NR^{10}R^{11}$ は
 ピロリジニル、ピペリジニルまたはモルホリニルである)

アルキルリチウムおよびシクロプロピルアセチレンと接触させて、式(IX)の化合物と
 リチウムシクロプロピルアセチリドとの混合物を形成し、および

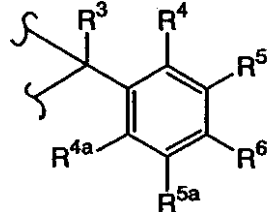
(b)工程(2)(a)の混合物を、式(II)の化合物と接触させて、式(III)の
 化合物を形成する工程と、



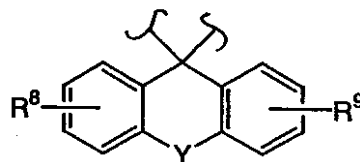
(3)式(III)の化合物を、適当な酸化剤と接触させて、式(IV)の化合物を形成
 する工程と、



(式中、P*は、

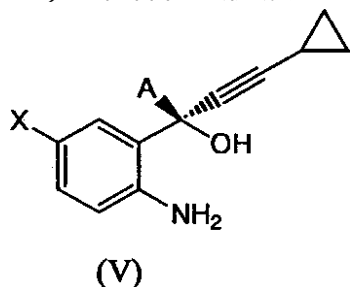


または



である)

(4) 式(IV)の化合物を、適当な捕捉剤の存在下に適当な開裂剤と接触させて、式(V)の化合物を形成する工程と、



(5) 式(V)の化合物を、適当な環化剤と接触させて、式(VI)の化合物を形成する工程とを含む。

より好ましい実施の形態において、XがCl、およびAが-CF₃である式(VI)の化合物を調製するための方法は、

(1) 式(I)の化合物を、式(VII)の化合物と、

(式中、

R¹は、H、C₁~₆アルキルまたはC₁~₆アルキルカルボニルであり、

R²は、Hであり、

R³は、H、-CH₃、-CH₂CH₃または0~3個のR¹²で置換されたフェニルであり、

R⁴、R⁵、R^{4a}、R^{5a}およびR⁶は、H、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシおよびC₁~₆アルキルチオから独立に選択され、および

R¹²は、H、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシまたはC₁~₆アルキルチオである。)

適当な酸触媒の存在下で接触させて、式(II)の化合物を形成する工程と、

(2) (a) 1R, 2S-ピロリジニルノルエフェドリンをn-ヘキシルリチウムおよびシクロプロピルアセチレンと接触させて、1R, 2S-ピロリジニルノルエフェドリンとリチウムシクロプロピルアセチリドとの混合物を形成し、および

(b) 工程(2)(a)の混合物を式(II)の化合物と接触させて、式(III)の化合物を形成する工程と、

(3) 式(III)の化合物を、適当な酸化剤と接触させて、式(IV)の化合物を形成する工程と、

(4) 式(IV)の化合物を、適当な捕捉剤の存在下に適当な開裂剤と接触させて、式(V)の化合物を形成する工程と、

(5) 式(V)の化合物を適当な環化剤と接触させて、式(VI)の化合物を形成する工

10

20

30

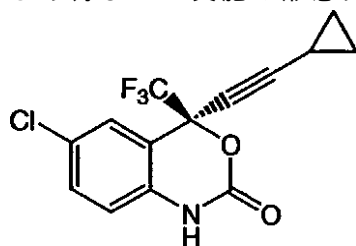
40

50

程と

を含む。

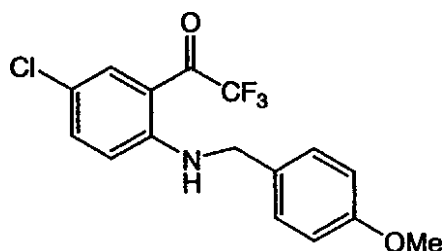
より好ましい実施の形態において、式 (VI-i) の化合物を調製するための方法は、



(VI-i)

10

(1) XがCl、およびAがトリフルオロメチルである式(I)の化合物を、適当な酸触媒の存在下でp-メトキシベンジルアルコールと接触させて、式(II-i)の化合物を形成する工程と、

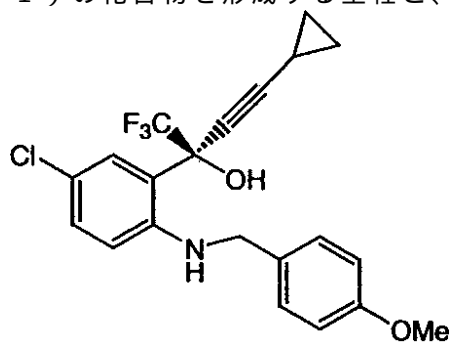


(II-i)

20

(2) (a) 1R, 2S-ピロリジニルノルエフェドリンをn-ヘキシルリチウムおよびシクロプロピルアセチレンと接触させて、1R, 2S-ピロリジニルノルエフェドリンとリチウムシクロプロピルアセチリドとの混合物を形成し、

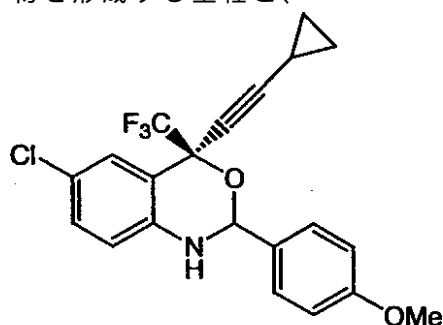
(b) 工程(2)(a)の混合物を式(II-i)の化合物と接触させて、式(III-i)の化合物を形成する工程と、



(III-i)

30

(3) 式(III-i)の化合物を、適当な酸化剤と接触させて、式(IV-i)の化合物を形成する工程と、



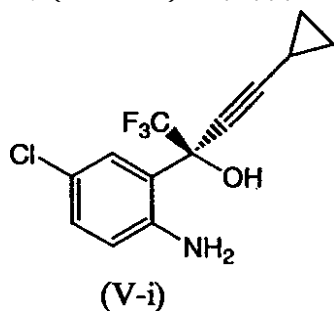
(IV-i)

40

(4) 式(IV-i)の化合物を、適当な捕捉剤の存在下に適当な開裂剤と接触させて、

50

式 (V-i) の化合物を形成する工程と、



(5) 式 (V-i) の化合物を適当な環化剤と接触させて、式 (VI-i) の化合物を形成する工程を含む。

10

さらにより好ましい実施の形態において、式 (VI) の化合物の調製のための方法において、

前記適当な酸触媒は、HCl、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、リン酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸および p-トルエンスルホン酸から成る群から選択され、

前記適当な酸化剤は、MnO₂、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン、p-テトラクロロベンゾキノン、o-テトラクロロベンゾキノンおよびヨードソベンゼンジアセタートから成る群から選択され、

前記適当な開裂剤は、ナトリウム C₁~₄アルコキシド、リチウム C₁~₄アルコキシド、カリウム C₁~₄アルコキシド、NaOH、LiOH、KOH および Ca(OH)₂ から成る群から選択され、

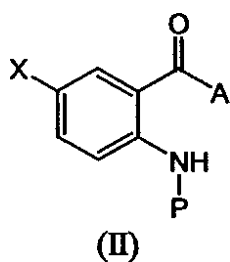
20

前記適当な捕捉剤は、NaBH₄、NaHSO₃、ヒドロキシルアミン、トシルヒドラジドまたは H₂O₂ であり、および

前記適当な環化剤はホスゲンである

式 (VI) の化合物の調製方法におけるより好ましい実施の形態において、工程 (2) (a) および (b) の化合物は、溶液流として独立に準備されおよび混合される。

第2の実施の形態において、本発明は式 (II) の化合物を調製するための方法を提供し、



30

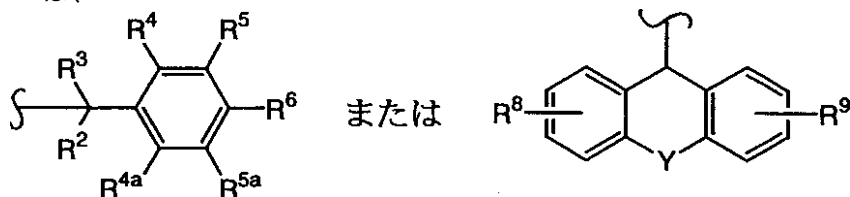
(式中、

X は、Cl または F であり、

A は、-CF₃、-C₂F₅ または -C₃F₇ であり、

P は、

40



であり、

R² は、H、-CH₃、-CH₂CH₃ または 0~3 個の R¹² で置換されたフェニルであり、

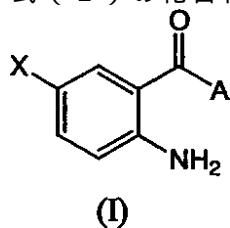
R³ は、H、-CH₃、-CH₂CH₃ または 0~3 個の R¹² で置換されたフェニルであり、

R⁴、R⁵、R^{4a}、R^{5a}、R⁶、R⁸ および R⁹ は、H、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシおよび C₁~₆アルキルチオから独立に選択され、

50

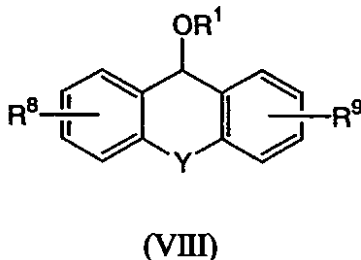
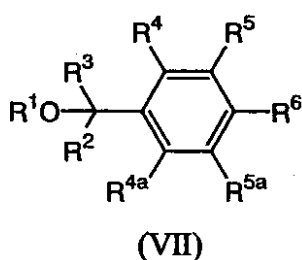
R^{12} は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオまたは $C_1 \sim 6$ アルコキシであり、
Yは、 $-(CH_2)_n$ またはOであり、および
nは、0、1、2または3である。）

前記方法は、
式(I)の化合物を、



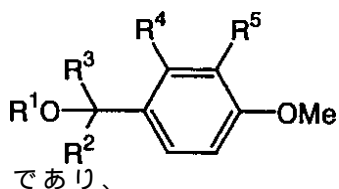
10

式(VII)または式(VIII)の化合物と、



(式中、 R^1 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルである。)
適当な酸触媒の存在下で接触させて、式(II)の化合物を形成する工程を含む。
より好ましい実施の形態において、式(VII)の化合物は、

20



R^1 は、Hまたはメチルであり、

R^2 は、H、あるいはHまたはメトキシで置換されたフェニルであり、

R^3 は、H、あるいはHまたはメトキシで置換されたフェニルであり、

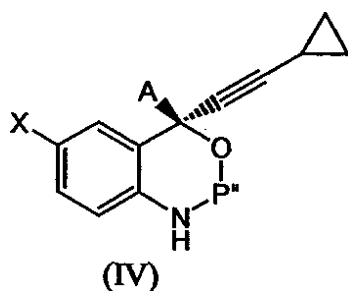
R^4 は、Hまたはメトキシであり、および

R^5 は、Hまたはメトキシである。

30

より好ましい実施の形態において、適当な酸触媒は、HCl、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、リン酸、硫酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸およびp-トルエンスルホン酸から成る群から選択される。

第3の実施の形態において、本発明は式(IV)の化合物を調製するための方法を提供し、



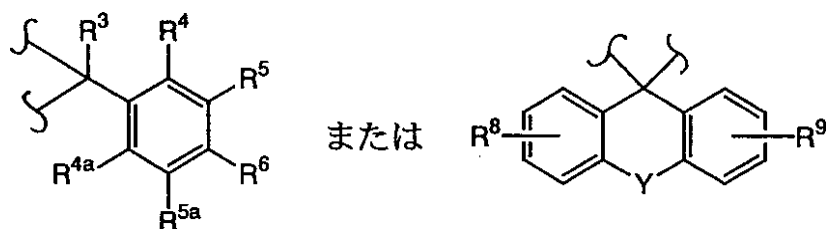
40

(式中、

Xは、ClまたはFであり、

Aは、 $-CF_3$ 、 $-C_2F_5$ または $-C_3F_7$ であり、

P'' は、



であり、

R^3 は、 H 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ または0～3個の R^{12} で置換されたフェニルであり、
 R^4 、 R^5 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^8 および R^9 は、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ
 および $C_1 \sim 6$ アルキルチオから独立に選択され、

10

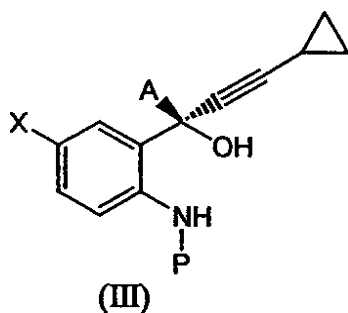
R^{12} は、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオまたは $C_1 \sim 6$ アルコキシであり、

Y は、 $-(CH_2)_n$ または O であり、および

n は、0、1、2または3である。）

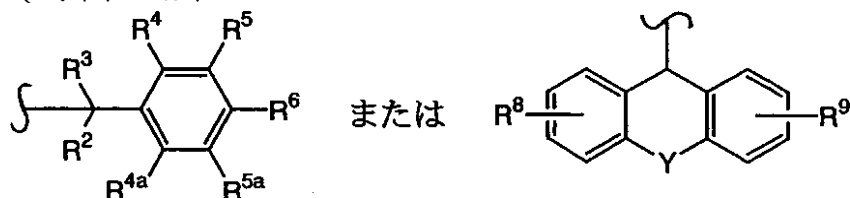
前記方法は、

式(III)の化合物を、



20

(式中、 P は、



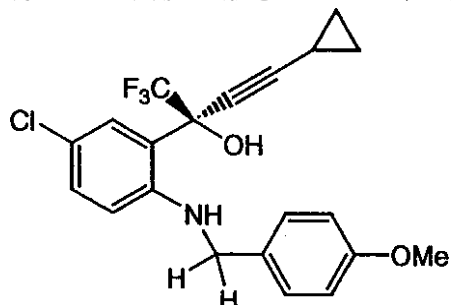
であり、および

30

R^2 は H である。）

非水溶媒中で適当な酸化剤と接触させて、式(IV)の化合物を形成する工程を含む。

好ましい実施の形態において、式(III)の化合物は、

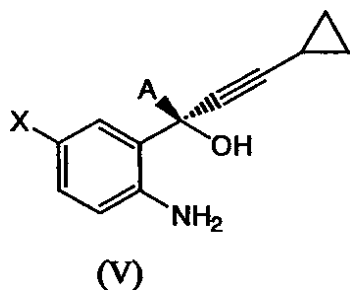


40

である。

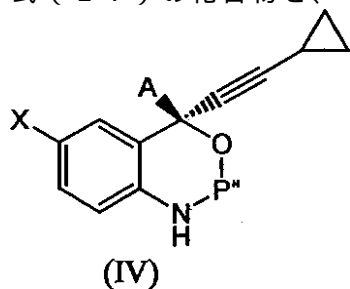
より好ましい実施の形態において、適当な酸化剤は、 MnO_2 、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン、p-テトラクロロベンゾキノン、o-テトラクロロベンゾキノンおよびヨードソベンゼンジアセートから成る群から選択される。

第4の実施の形態において、本発明は、式(V)の化合物を調製するための方法を提供し、



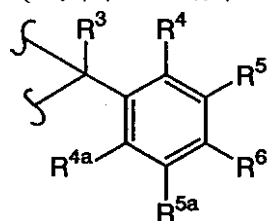
(式中、
Xは、ClまたはFであり、および
Aは、 $-CF_3$ 、 $-C_2F_5$ 、 $-C_3F_7$ である。)
前記方法は、
式(I V)の化合物を、

10

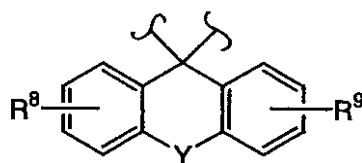


20

(式中、P''は、



または



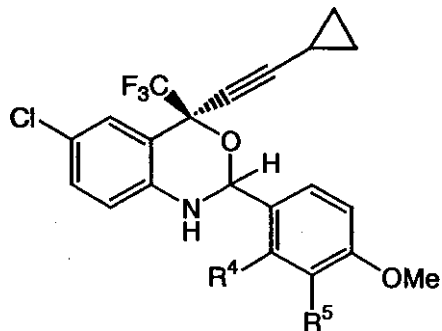
であり、

R^3 は、H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ または0～3個の R^{12} で置換されたフェニルであり、
 R^4 、 R^5 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^8 および R^9 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ
および C_{1-6} アルキルチオから独立に選択され、
 R^{12} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルチオまたは C_{1-6} アルコキシであり、
Yは、 $-(CH_2)_n$ またはOであり、および
nは、0、1、2または3である。)

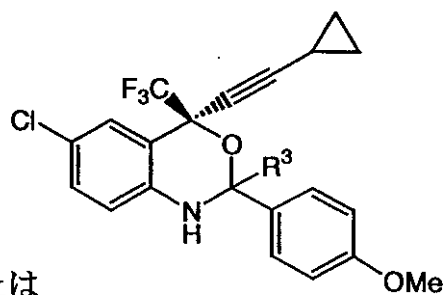
30

適当な捕捉剤の存在下に適当な開裂剤と接触させて、式(V)の化合物を形成する工程を含む。

好ましい実施の形態において、式(I V)の化合物は、



または



40

であり、

R^3 は、Hまたはメトキシで置換されたフェニルであり、
 R^4 は、Hまたはメトキシであり、および

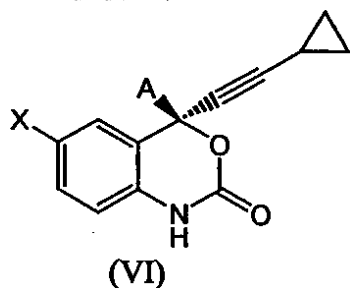
50

R^5 は、Hまたはメトキシである。

より好ましい実施の形態において、適当な開裂剤は、ナトリウム C_{1-4} アルコキシド、リチウム C_{1-4} アルコキシド、カリウム C_{1-4} アルコキシド、 $NaOH$ 、 $LiOH$ 、 KOH および $Ca(OH)_2$ から成る群から選択され、

適当な捕捉剤は、 $NaBH_4$ 、 $NaHSO_3$ 、ヒドロキシルアミン、トシルヒドラジドおよび H_2O_2 から成る群から選択される。

第5の実施の形態において、本発明は式(VI)の化合物を不斉合成するための方法をさらに提供し、



10

(式中、

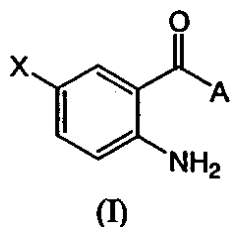
Xは、ClまたはFであり、および

Aは、 $-CF_3$ 、 $-C_2F_5$ または $-C_3F_7$ である。)

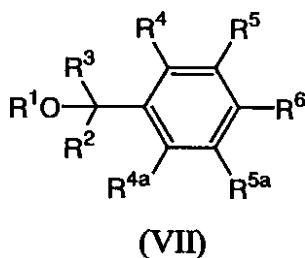
前記方法は、

20

(1) 式(I)の化合物を、



式(VII)の化合物と、



30

(式中、

R^1 は、H、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルキルカルボニルであり、

R^2 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ または0~3個の R^{12} で置換されたフェニルであり、

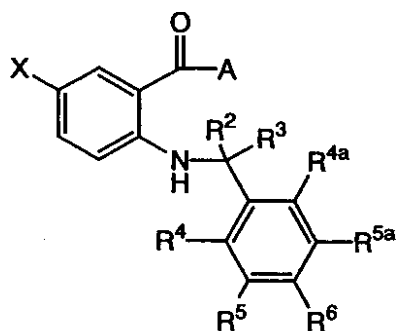
R^3 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ または0~3個の R^{12} で置換されたフェニルであり、

R^4 、 R^5 、 R^{4a} 、 R^{5a} および R^6 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシおよび C_{1-6} アルキルチオから独立に選択され、および

40

R^{12} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシまたは C_{1-6} アルキルチオである。)

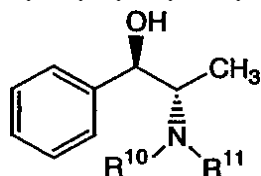
適当な酸触媒の存在下で接触させて、式(II)の化合物を形成する工程と、



(II)

10

(2) (a) 式 (IX) の化合物を、



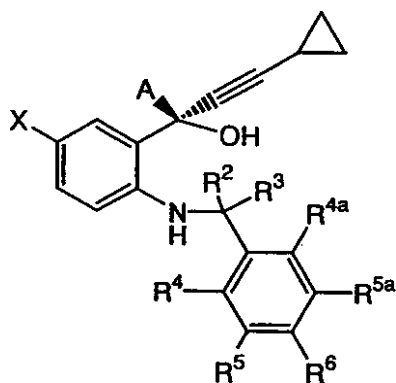
(IX)

(式中、 R^{10} および R^{11} は、独立に $C_1 \sim 4$ アルキルであるか、あるいは $-NR^{10}R^{11}$ はピロリジニル、ピペリジニルまたはモルホリニルである。)

20

アルキルリチウムおよびシクロプロピルアセチレンと接触させて、式 (IX) の化合物とリチウムシクロプロピルアセチリドの混合物を形成し、および

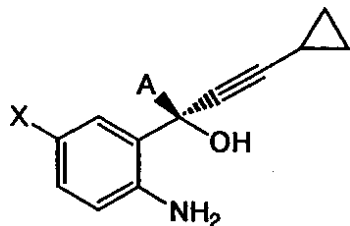
(b) 工程 (2) (a) の混合物を、式 (III) の化合物と接触させて、式 (III) の化合物を形成する工程と、



(III)

30

(3) 式 (III) の化合物を、適当な脱保護剤と接触させて、式 (V) の化合物を形成する工程と、



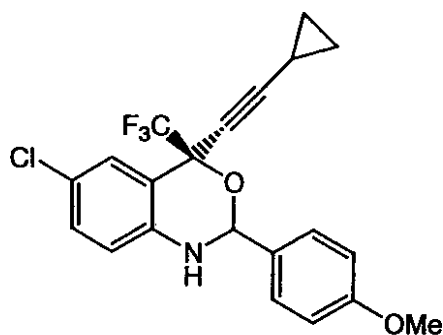
(V)

40

(4) 式 (V) の化合物を、適当な環化剤と接触させて、式 (VI) の化合物を形成する工程とを含む。

第7の実施の形態において、本発明は、式 (IV-i) の新規化合物、

50



(IV-i)

10

または薬剤学的に許容可能なその塩を提供する。

本発明の方法は、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）逆転写酵素阻害薬として有用な、（S）-6-クロロ-4-シクロプロピルエチニル-4-トリフルオロメチル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-2-オン、および（S）-6-クロロ-4-シクロプロピルエチニル-4-トリフルオロメチル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-2-オンの合成における有用な中間体である化合物類の調製に有用である。このようなHIV逆転写酵素阻害薬は、HIVの阻止およびHIV感染症の治療に有用である。このようなHIV逆転写酵素阻害薬は、HIVを含む、またはHIVに曝露されると予想される生体外（ex vivo）試料におけるHIVの阻害に有用である。したがって、このようなHIV逆転写酵素阻害薬は、HIVを含む、または含むと予想される、またはHIVに曝露された体液試料（例えば、体液または精液試料）中に存在するHIVを阻止するために用いることができる。このようなHIV逆転写酵素阻害薬は、薬剤のウイルス複製および/またはHIV逆転写酵素を阻害する能力を測定するための試験またはアッセイ、例えば、医薬研究プログラムにおいて用いる標準化合物または参照化合物としても有用である。したがって、このようなHIV逆転写酵素阻害薬は、このような分析法の対照化合物または参照化合物、および品質管理の標準品として用いることができる。

20

以下の用語および略語が本明細書中で用いられ、かつ以下のように定義される。略語は、本明細書中で用いる「THF」は、テトラヒドロフランを意味し、本明細書中で用いる「DMSO」は、ジメチルスルホキシドを意味し、本明細書中で用いる「DMAC」は、ジメチルアセトアミドを意味し、本明細書中で用いる「MTBE」は、メチル t - ブチルエーテルを意味し、本明細書中で用いる「BuLi」は、ブチルリチウムを意味し、本明細書中で用いる「NaH」は、水素化ナトリウムを意味し、本明細書中で用いる「LDA」は、リチウムジイソプロピルアミドを意味し、本明細書中で用いる「TsOH」は、p - トルエンスルホン酸を意味し、本明細書中で用いる「TMEDA」は、N, N, N', N' , - テトラメチルエチレンジアミンを意味し、および

30

本明細書中で用いる「DDQ」は、2,3 - ジクロロ - 4,5 - ジシアノベンゾキノンの意味する。

40

本明細書中で請求される合成方法の反応は、有機合成に関わる当業者によって容易に選択できる適当な溶媒中で行われ、前記の適当な溶媒は通常、反応が行われる温度、すなわち、溶媒の凝固温度から沸点までの範囲の温度で、出発材料（反応剤）、中間体、または生成物に対して本質的に非反応性の任意の溶媒である。所定の反応は、1種類の溶媒中または2種類以上の溶媒混合物中で行うことができる。個々の反応工程に依存して、個々の反応に適当な溶媒を選択することができる。

適当なハロゲン化溶媒は、クロロベンゼン、フルオロベンゼンまたはジクロロメタンを含む。

適当なエーテル溶媒は、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、エチレングリコールジエチルエーテル、ジエチレングリコールジメチル

50

エーテル、ジエチレングリコールジエチルエーテル、トリエチレングリコールジメチルエーテル、または *t*-ブチルメチルエーテルを含む。

適当なプロトン性溶媒は、例として、水、メタノール、エタノール、2-ニトロエタノール、2-フルオロエタノール、2,2,2-トリフルオロエタノール、エチレングリコール、1-プロパノール、2-プロパノール、2-メトキシエタノール、1-ブタノール、2-ブタノール、*i*-ブチルアルコール、*t*-ブチルアルコール、2-エトキシエタノール、ジエチレングリコール、1-、2-、または3-ペンタノール、ネオ-ペンチルアルコール、*t*-ペンチルアルコール、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、シクロヘキサノール、ベンジルアルコール、フェノール、またはグリセロールを含むが、これらに限定されるものではない。

10

適当な非プロトン性溶媒は、例としてテトラヒドロフラン (THF)、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルアセトアミド (DMAC)、1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン (DMPU)、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン (DMI)、N-メチルピロリジノン (NMP)、ホルムアミド、N-メチルアセトアミド、N-メチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、プロピオニトリル、ギ酸エチル、酢酸メチル、ヘキサクロロアセトン、アセトン、エチルメチルケトン、酢酸エチル、スルホラン、N,N-ジメチルプロピオンアミド、テトラメチル尿素、ニトロメタン、ニトロベンゼン、またはヘキサメチルリン酸トリアミドを含むが、これらに限定されるものではない。

適当な塩基性溶媒は、2-、3-、または4-ピコリン、ピロール、ピロリジン、モルホリン、ピリジン、またはピペリジンを含む。

20

適当な炭化水素溶媒は、ベンゼン、シクロヘキサン、ペンタン、ヘキサン、トルエン、シクロヘプタン、メチルシクロヘキサン、ヘプタン、エチルベンゼン、*m*-、*o*-、または *p*-キシレン、オクタン、インダン、ノナン、またはナフタレンを含む。

本明細書中で用いる「アミン保護基」(または「N-保護の」という用語は、有機合成の当該技術において知られているアミン基を保護するためのいずれの基も意味する。このようなアミン保護基は、GreeneおよびWuts、「Protective Groups in Organic Synthesis」、John Wiley & Sons、New York (1991年)に記載されている基を含み、その開示は、参照により本明細書の一部をなすものとする。アミン保護基の例は、ベンジル、*p*-メチルベンジル、ジフェニルメチル(ベンズヒドリル)、ジメトキシベンズヒドリル、トリフェニルメチル(トリチル)、9-フルオレニル、フェニルフルオレニル、ジヒドロアントラセニル、モノメトキシトリチル、*p*-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、2,4-ジメトキシベンジル、3,4,5-トリメトキシベンジルなどのアルキル型のものを含むが、これらに限定されるものではない。

30

本明細書中で用いる「キラル誘起剤」または「キラル誘導剤」という用語は、プロキラルな中心に対するアキラルな物質の付加において、エナンチオ過剰のキラル中心の生成を選択的に誘導する非反応性のキラル試薬を意味する。キラル誘導剤の例には、1R,2S-N-メチルエフェドリン、1R,2S-N-ピロリジニルノルエフェドリン、1R,2S-N-ピペリジニルノルエフェドリンおよび1R,2S-N-モルホリニルノルエフェドリンなどの1R,2S-N-置換ノルエフェドリン類が含まれるが、これらに限定されるものではない。

40

本明細書中で用いる「酸触媒」という用語は、ベンジルアルコール、ベンズヒドロールまたはトリチルアルコールのような、アルキル型アミン保護基のアルコール誘導体の、化合物(I)のような遊離塩基形態の非塩基性アミンに対する付加を触媒するいずれの酸性試薬も意味する。酸触媒の例は、HCl、HBr、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、リン酸およびポリリン酸を含むが、これらに限定されるものではない。

本明細書中で用いる「酸化剤」という用語は、「ベンジル型に(benzyllic)」保護されたアミンを対応するイミンに酸化するいずれの試薬も意味し、したがって、分子内

50

環化により式 (I I I) の化合物から化合物 (I V) を生成する。酸化剤の例は、二酸化マンガン、 KMnO_4 、 K_2SO_5 、 KHSO_5 、DDQ、p - クロラニル、o - クロラニルおよびヨードソベンゼンジアセタートを含むが、これらに限定されるものではない。

本明細書中で用いる「脱保護剤」という用語は、ベンジル、ベンズヒドリルまたはトリチルのようなアルキル型アミン保護基の除去を行い、化合物 (I V) などの遊離塩基形態のアミンとすることができるいずれの酸性試薬も意味する。脱保護剤の例は、 HCl 、 HBr 、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、リン酸および p - トルエンスルホン酸を含むが、これらに限定されるものではない。

本明細書中で用いる「開裂剤」という用語は、式 (I V) のヘミアミナールからの P " の除去すなわち脱ベンジル化により、式 (V) の化合物の生成を行うことができるいずれの試薬も意味する。このような開裂剤は強塩基であり、例えば、 NaOH 、 KOH 、 LiOH 、 Ca(OH)_2 、 NaOCH_3 、 NaOC_2H_5 、 NaOC_3H_7 、 NaOC_4H_9 、 KOC_2H_5 、 KOC_4H_9 および KOC_4H_9 などの金属水酸化物および金属アルコキシドを含むが、これらに限定されるものではない。

本明細書中で用いる「捕捉剤」という用語は、副生成物を、所望の生成物である化合物 (V) と反応しない物質に変換することができるいずれの試薬も意味し、ここで、副生成物は、P " の構造に依存し、式 (I V) のヘミアミナール中の P " の除去すなわち脱ベンジル化における芳香族アルデヒドまたはケトンである。当業者によって用いられるように、捕捉剤は、標準的な還元剤、誘導体化剤または酸化剤であり、これらすべては、溶液中の第二の分子種に優先して1つの分子種の選択的反応に用いられる。芳香族アルデヒドまたはケトンをアルコールに還元する捕捉剤の例は、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素カリウム、重亜硫酸ナトリウムおよび水素化トリメトキシホウ素ナトリウムを含むが、これらに限定されるものではなく、そこでは、水素化ホウ素ナトリウムが好ましい。芳香族アルデヒドまたはケトンをおキシムまたはヒドラゾンへと誘導体化する捕捉剤の例は、ヒドラジン、ジメチルヒドラジン、ヒドロキシルアミンおよびトシルヒドラジドを含むが、これらに限定されるものではない。芳香族アルデヒドを芳香族カルボン酸に酸化する捕捉剤の例は、過酸化水素、t - ブチルヒドロペルオキシド、 K_2SO_5 、および KHSO_5 を含むが、これらに限定されるものではない。

本明細書中で用いる「環化剤」という用語は、式 (V) のアミノカルピノール化合物からのベンゾオキサジノンの生成を行うことができるいずれの試薬も意味する。環化剤の例は、ホスゲン、1, 1' - カルボニルジイミダゾール、クロルギ酸メチルおよび炭酸ジメチルが含まれるが、これらに限定されるものではない。

本明細書中で用いる「リチオ化剤」または「アルキルリチウム」という用語は、アルキンをアルキニルリチウムへと定量的に変換できる有機リチウム試薬を意味する。リチオ化剤の例は、n - ヘキシルリチウム、n - オクチルリチウム、n - ブチルリチウム、t - ブチルリチウム、sec - ブチルリチウム、イソブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、フェニルリチウムおよびトリフェニルメチルリチウムであるが、これらに限定されるものではない。

本明細書中で用いる「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロおよびブロモを指す。

本明細書中で用いる「アルキル」は、1 から 12 の炭素原子を有する、分枝および直鎖の双方の飽和脂肪族炭化水素基を含むことを意図している。本明細書中で用いる「アルコキシ」は、酸素橋を介して結合した指示された数の炭素原子のアルキル基を含むことを意図している。本明細書中で用いる「アルキルチオ」は、イオウ橋を介して結合した指示された数の炭素原子のアルキル基を含むことを意図している。

本明細書中に記載される化合物は、不斉中心を有することができる。すべてのキラル体、ジアステレオマー、およびラセミ体が、本発明に含まれる。本発明のある種の化合物は、不斉に置換された炭素原子を含み、光学活性またはラセミ体として単離できることは理解されるであろう。ラセミ体の分割または光学活性な出発材料からの合成などによって、光学活性体を調製する方法は、当該技術においてよく知られている。具体的な立体化学また

10

20

30

40

50

は異性体の形態が具体的に指示されていない限り、全てのキラル体、ジアステレオマー、ラセミ体、および全ての幾何異性体が意図されている。

置換基および/または変数の組合せは、そのような組合せが安定な化合物をもたらす場合にのみ許容される。本明細書中で、安定な化合物または安定な構造とは、反応混合物から有用な純度での単離に耐えるのに十分に強い化合物を意味する。

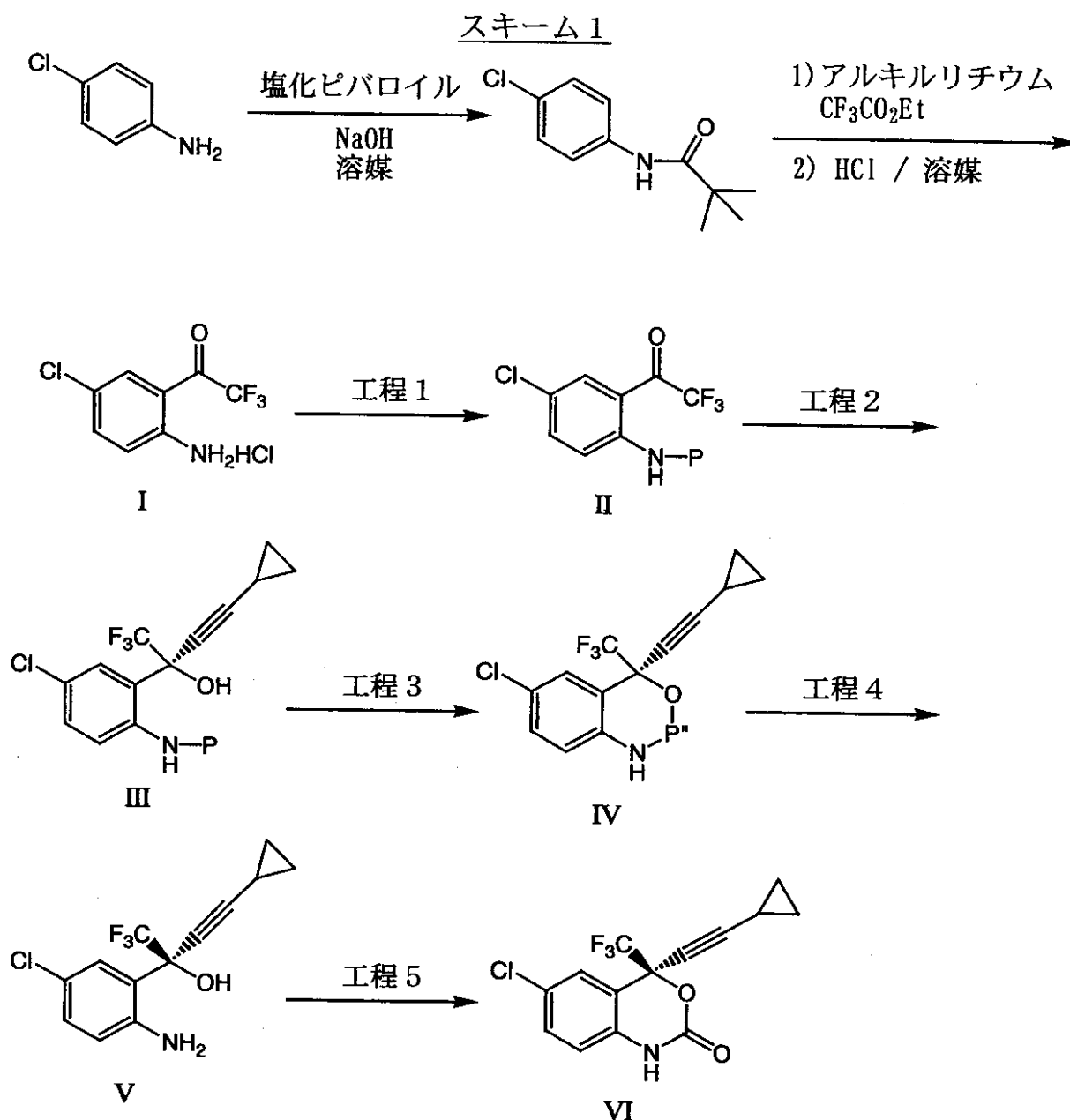
本明細書中で用いる「置換された」という用語は、指示された原子の通常の原子価を超えないこと、その置換が安定な化合物をもたらすことを条件として、指示された原子上の1つまたは複数の水素が、指示された基からの選択によって置き換えられることを意味する。本発明は、少なくとも多グラムスケール、キログラムスケール、多キログラムスケール、または工業スケールで実施するように意図されている。本明細書中で用いるように、多グラムスケールとは、少なくとも1つの出発材料が10グラム以上存在するスケールが好ましく、少なくとも50グラム以上がより好ましく、少なくとも100グラム以上がさらに好ましい。本明細書中で用いるように、多キログラムスケールは、1キログラムを超える少なくとも1つの出発材料を用いるスケールを意味することを意図している。本明細書中で用いるように、工業スケールは、実験室スケール以外のスケールを意味し、臨床試験あるいは消費者への配布のために十分な生成物を供給するに十分なスケールを意味することを意図している。

10

本発明の方法は、例としてスキーム1を参照することにより、さらに理解されるであろうが、これに限定されるものではない。スキーム1は、式(I)から(VI)に至る不斉合成の一般的合成法の詳細を示し、そこでは、XがC1であり、およびAがトリフルオロメチルである。

20

有機合成の当業者が、本明細書中に記載または例示された方法に従い、式(I)の化合物の調製において、p-クロロアニリンまたはp-フルオロアニリンと、 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Et}$ 、 $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CO}_2\text{Et}$ または $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CO}_2\text{Et}$ との組合せを適当に選択することにより、XがC1またはF、およびAがトリフルオロメチル、ペンタフルオロエチルまたはヘプタフルオロプロピルである式(I)から(VI)に至る化合物の同族体を調製できることは、理解されるであろう。



H I V 逆転写酵素阻害薬として有用なベンゾオキサジノン類の不斉合成のための改良法を提供することが、本発明の目的である。

工程 1：付加：式 (I I) の化合物の調製

この工程は、適当な温度における適当な溶媒中で、適当な酸触媒の存在下で、ベンジル型アルコール、ベンジル型エーテル、ベンズヒドリルアルコールまたはベンズヒドリルエーテルと、式 (I) の化合物を遊離塩基に変換後に反応させることによって行われて、式 (I I) の化合物を形成する。一般的な指針としては、ほぼ室温の水性 / 有機溶媒中の化合物 (I) を、塩基を用いて約 pH 7 まで中和し、約 1 モル当量のベンジル型アルコール、ベンジル型エーテル、ベンズヒドリルアルコールまたはベンズヒドリルエーテルと接触させ、約 0.1 から約 5.0 モル % の適当な酸触媒とさらに接触させ、そして十分な温度まで加熱して化合物 (I I) を形成することができる。化合物 (I I) は、標準的な処理方法により、安定な固体として反応から分離してもよい。標準的処理の例を、実施例 3 に示す。必要に応じて、化合物 (I I) を、式 (I I I) の化合物を合成する次の工程に繰り越してもよい。

P は、それぞれ式 (V I I) または式 (V I I I) の化合物から誘導されたベンジル型基またはベンズヒドリル基であり、および、好ましくは p - メトキシベンジル、3, 4 - ジメトキシベンジル、2, 4 - ジメトキシベンジルまたは 4, 4' - ジメトキシベンズヒド

リルである。より好ましくは、Pは、p - メトキシベンジルである。

工程(1)に関して好ましい酸触媒は、HCl、メタンスルホン酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸およびp - トルエンスルホン酸を含む。より好ましくは、酸触媒は、メタンスルホン酸およびp - トルエンスルホン酸である。

工程(1)に関して好ましい溶媒およびそれらの混合物は、トルエン、ジオキサン、酢酸エチル、シクロヘキサン、ジメトキシエタン、メチルシクロヘキサン、2 - プロパノールおよび酢酸である。より好ましい溶媒はトルエンである。

工程(1)に関して好ましい温度範囲は、およそ室温から約120 である。Pがp - メトキシベンジルのときにより好ましくは、温度範囲は約60 から約90 である。

当業者が、温度、酸触媒およびP基に依存して、工程1の好ましい反応時間を決めることができることは理解される。一般的に、反応時間は、0.5 から12時間である。

工程2：キラル誘導：式(III)の化合物の調製

この工程、すなわちキラル誘導は、適当な溶媒中で式(IX)のキラル誘導剤の存在下で、式(III)の化合物を形成するのに十分な温度で、適当な時間にわたって、好ましくは少なくとも約2当量のシクロプロピルエチルリチウムを用いて、式(II)の化合物のアキラルなケトンカルボニルをアルキル化することを含み、前記シクロプロピルエチルリチウムは、シクロプロピルアセチレンを適当なアルキルリチウムと接触させることにより、式(II)の化合物にシクロプロピルエチル置換基を付加するために、その場で生成される。約2当量のシクロプロピルエチルリチウムのその場での生成は、約1から約3時間にわたって、約- 0 未満の温度において、適当な溶媒中で、約2当量のシクロプロピルアセチレンを、約4当量の適当なアルキルリチウムと接触させることによって行うことができる。一般的な指針により、約2当量の式(IX)のキラル誘導剤と、約4当量の適当なアルキルリチウムと、約2当量のシクロプロピルアセチレンとを、溶液流を経由して別々に加え、シクロプロピルエチルリチウムが十分に生成するまで熟成し、その時点において、適当な溶媒中の約1当量の式(II)の化合物を加え、1 ~ 3時間にわたり、- 30 未満の温度に維持して化合物(III)を形成する。化合物(III)は、標準的な処理方法により、安定な固体として反応から分離してもよい。標準的処理の例を、実施例4に示す。

この工程の試薬は、溶液流として加えるのが好ましいが、必ずしも必要ではない。すなわち、互いに接触する前に別個の溶液として別々に調製するのが好ましい。固体として容易に取り扱えるか、あるいは操作できる試薬、例えば、式(II)の化合物またはキラル誘導剤は、そのようなものとして反応混合物に加えることができる。

工程(2)に関して好ましいキラル誘導剤は、1R, 2S - ピロリジニルノルエフェドリンである。

工程(2)に関して好ましいアルキルリチウム剤は、n - ブチルリチウム、sec - ブチルリチウム、t - ブチルリチウム、iso - ブチルリチウム、n - ヘキシルリチウムおよびオクチルリチウムを含む。より好ましいアルキルリチウム剤は、n - ヘキシルリチウムである。

工程(2)に関して好ましい溶媒およびそれらの混合物は、テトラヒドロフラン、ヘキサン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサンおよびトルエンである。

工程(2)に関して好ましい反応時間は、シクロプロピルエチルリチウムの生成に関して約2時間、および1R, 2S - ピロリジニルノルエフェドリン/シクロプロピルエチルリチウムに対する化合物(II)の添加に関して約1 ~ 2時間である。

工程(2)に関して好ましい温度範囲は、シクロプロピルエチルリチウム生成に関して約- 50 から約- 0 、およびシクロプロピルエチルリチウム/1R, 2S - ピロリジニルノルエフェドリン溶液に対する化合物(II)の添加に関して約- 60 から約- 40 である。

工程3：酸化的環化：式(IV)の化合物の調製

この工程は、適当な溶媒中の式(III)のカルピノール化合物を、十分な温度において、適当な時間にわたって、好ましくは少なくとも約1当量の適当な酸化剤と反応させて、

式(ⅠⅤ)の化合物を形成することを含む。一般的な指針としては、適当な非水溶媒中の化合物(ⅠⅠⅠ)を、約1モル当量の適当な酸化剤と接触させ、および化合物(ⅠⅤ)を形成するために十分な温度で、約1から約6時間加熱することができる。化合物(ⅠⅤ)は、適当な非水溶媒を用いて反応を停止し、続いて標準的な処理方法を行うことにより、安定な固体として反応から分離してもよい。標準的処理の例を、実施例5に示す。加えて、実施例6bに示すように、化合物(ⅠⅤ)を単離することなく、化合物(Ⅴ)を調製するための工程4に繰り越してもよい。

工程(3)に関して好ましい酸化剤は、p-テトラクロロベンゾキノンおよび2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノンを含む。

工程(3)に関して好ましい溶媒およびそれらの混合物は、トルエン、ヘプタン、酢酸エチル、メチル-t-ブチル-エーテル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンおよびシクロヘキサンである。2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノンを用いる反応に対しては、エタノールおよびメタノールが適当である。

工程(3)における反応時間は、溶媒および温度に依存する。酸化剤添加に付随する溶媒がヘプタン/酢酸エチルのときには、工程(3)に関して好ましい反応時間は、約4から約6時間である。

化合物(ⅠⅠⅠ)に対して酸化剤を添加する場合に好ましい温度範囲は、溶媒に依存する。溶媒が、ヘプタン/酢酸エチルのとき、工程(3)に好ましい温度範囲は、初期はほぼ室温、そして、それ以後は還流温度である。

工程4：脱ベンジル化：式(Ⅴ)の化合物の調製

この工程は、式(Ⅴ)の化合物を形成するために十分な温度において、適当な溶媒中において、適当な強塩基との、式(ⅠⅤ)の化合物の反応を含む。Pの構造に依存して、ヘミアミナルの脱ベンジル化生成物は、芳香族アルデヒドまたはケトンであるので、このアルデヒドまたはケトンを捕捉するか、あるいは適当な捕捉剤との接触により化合物(Ⅴ)と反応しない物質に変換しなければならない。

芳香族アルデヒドまたはケトン副生成物を捕捉する3つの異なる方法が実施可能である。第一に、ヘミアミナル(ⅠⅤ)を強塩基と反応させて、式(Ⅴ)の化合物および芳香族アルデヒドまたはケトン副生成物を生成させた後に、適当な還元剤を用いてその副生成物を対応するアルコールに還元することができ、アミン(Ⅴ)を、反応混合物の中和に引き続く濾過によって単離することを可能にする。別法としておよび第2に、副生成物は、遊離アミン(Ⅴ)よりも副生成物に親和性の大きい試薬によって捕捉することができ、例えば、対応するオキシムを形成する副生成物とヒドロキシルアミンとの反応、またはより好ましくは、対応するトシルヒドラゾン形成する副生成物とトシルヒドラジドとの反応により捕捉することができ、ここで、アミン(Ⅴ)は、溶液の慎重なpH調整により、所望のアミン(Ⅴ)生成物を結晶化または析出させて、単離することができる。別法としておよび第3に、副生成物が芳香族アルデヒドのときには、そのアルデヒドを対応する酸に酸化するが、(Ⅴ)のアミンまたはアセチレン部分とは反応しない試薬によって捕捉することができる。このような捕捉剤は、塩基性条件下の過酸化水素である。

一般的な指針としては、水性/有機溶媒中の化合物(ⅠⅤ)を、式(Ⅴ)の化合物の生成を開始させるために適当な時間にわたり、十分な温度で、適当な強塩基、好ましくは水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムと接触させ、十分な温度において、適当な捕捉剤、好ましくは水素化ホウ素ナトリウムの添加を引き続いて行い、化合物(Ⅴ)を定量的に生成させ、同時に副生成物のアルデヒドまたはケトンに対応するアルコールに変換する。化合物(Ⅴ)は、捕捉剤をクエンチすること、引き続いて溶液のpHの調整および標準的な処理方法を行うことにより、安定な固体として反応から分離することができる。標準的処理の例を、実施例6に示す。必要に応じて、化合物(Ⅴ)を、式(ⅤⅠ)の化合物を合成する次の工程に繰り越すことができる。

工程(4)に関して好ましい強塩基は、ナトリウム、カリウム、リチウムまたはカルシウムの水酸化物類、ならびに金属アルコキシド類を含む。より好ましくは、強塩基は、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムである。

好ましい捕捉剤は、芳香族アルデヒド/ケトン副生成物をアルコールに還元するが、化合物(V)のアミンとも、化合物(V)のアセチレンとも反応しないものである。還元剤である捕捉剤の中で好ましい試薬は、水素化ホウ素ナトリウムである。

工程(4)に関して好ましい溶媒は、水を混合したアルコールである。より好ましい溶媒は、メタノールおよび水である。

工程(4)に関して好ましい反応時間は、約1から約3時間である。

工程(4)において化合物(IV)に対する塩基の添加に関して好ましい温度範囲は、約0から約100であり、より好ましくは温度範囲は約30から約60の温度範囲であり、引き続いて捕捉剤を添加を行う。

工程5：環化：式(VI)の化合物の調製

10

この工程は、式(VI)の化合物を形成するために十分な温度において、適当な溶媒中で、環化剤と接触させることによる式(V)のキラル化合物の環化を含む。指針としては、約1当量の化合物(V)を、約2当量の環化剤と接触させ、そして反応が定量的となるまで、約20から約25において攪拌する。化合物(VI)は、標準的な処理方法により、安定な固体として反応から分離することができる。標準的処理の例を、実施例7に示す。

工程(5)に関して好ましい環化剤は、ホスゲンである。

工程(5)に関して好ましい溶媒は、ヘプタン類、トルエンおよびテトラヒドロフランである。最も好ましい溶媒は、ヘプタン類/テトラヒドロフランの混合物である。

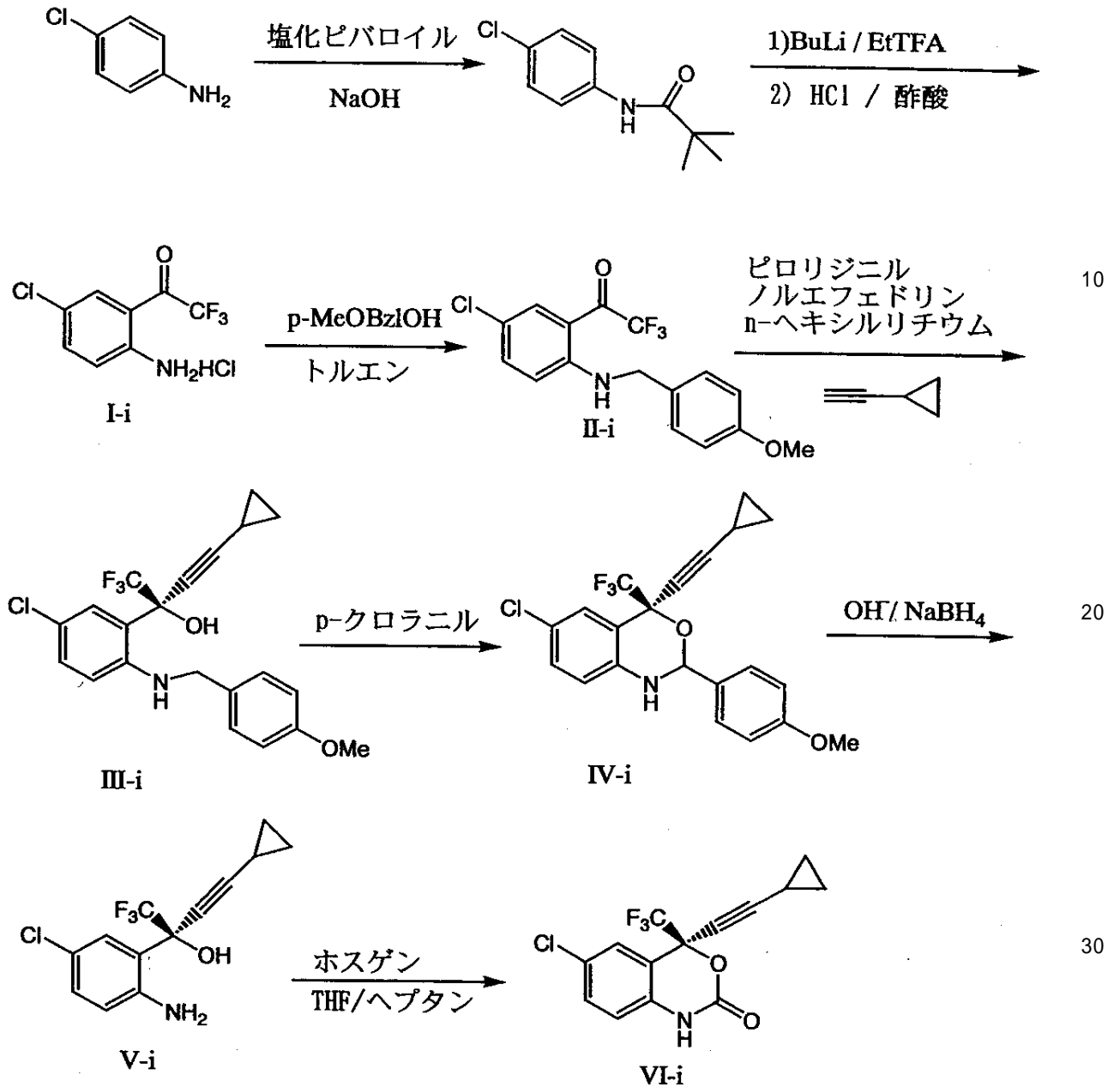
工程(5)における環化剤の添加に関して好ましい温度範囲は、0未満または約0である。

20

有機合成の当業者にはよく理解されているように、試薬の賢明な選択により、請求される方法を直截的に行って、式(III)、(III)、(IV)、(V)および(VI)の化合物を得ることができる。

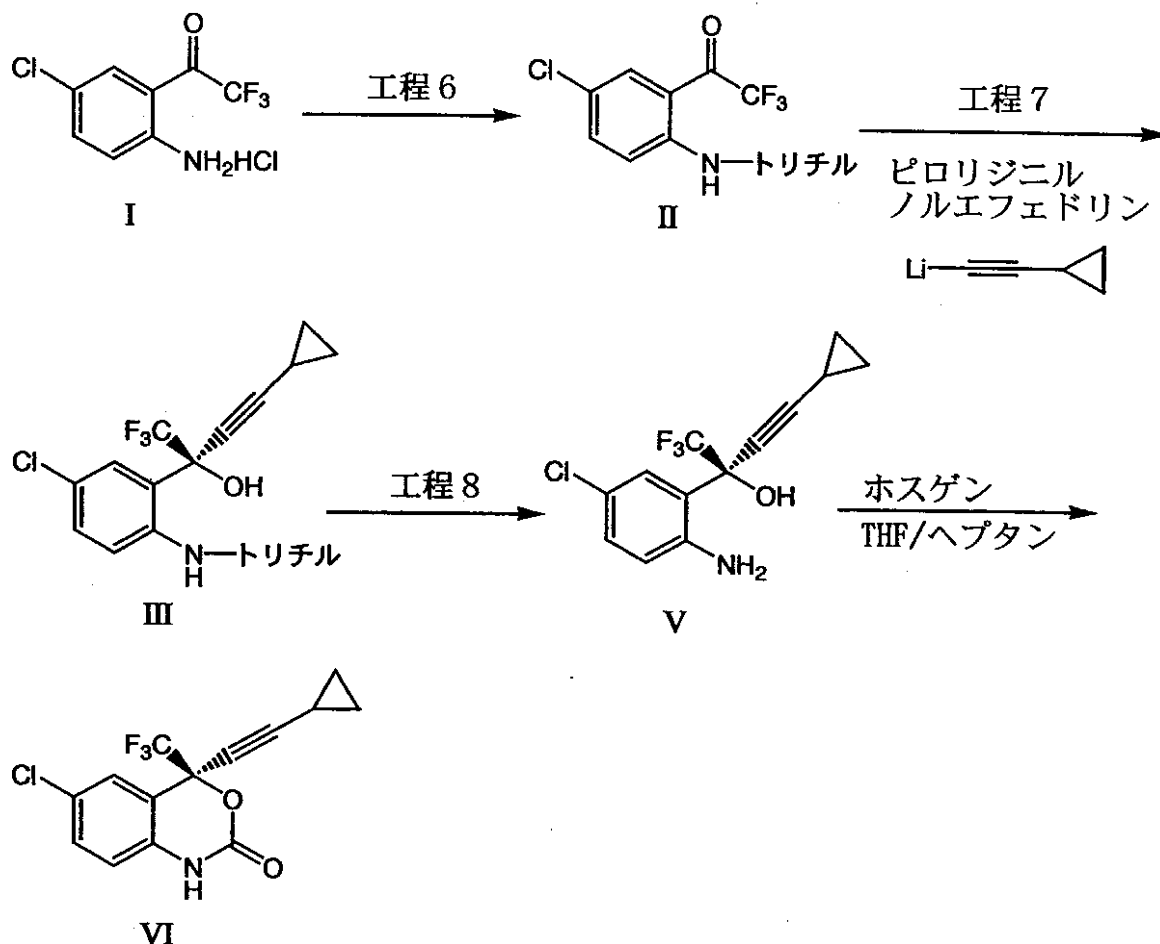
本発明は、式(VII)の化合物例において $R^2 = H$ であるスキーム2を参照することによりさらに例示することができる。

スキーム 2



本発明の方法は、例として、式(VII)の化合物例においてR²およびR³がいずれもHではないスキーム3を参照することにより、さらに理解されるであろうが、これに限定されるものではない。このスキームは、極めて酸に不安定なアミノ保護基を用いる式(VI)の化合物を調製するための一般的合成方法のさらなる実施形態を詳細に示している。キラル誘導工程において高いエナンチオマー過剰率を得ることに加えて、引き続く化合物(V)の単離は、クロマトグラフィを用いずに、1工程法において、迅速かつ極めて穏やかな室温条件下で、達成される。

スキーム 3



10

20

工程 6：付加：式 (V I I) または (V I I I) の R^2 および R^3 が H ではない式 (I I) の化合物の調製

この工程は、式 (I) の化合物を、遊離塩基に変換した後に、適当な酸触媒の存在下で、 R^2 および R^3 がいずれも H ではない化合物 (V I I) または (V I I I) と反応させることによって行われ、式 (I I) の化合物を形成する。一般的な指針としては、ほぼ室温の水性 / 有機溶媒中の化合物 (I) を、塩基により約 pH 7 まで中和し、 R^2 および R^3 がいずれも H ではない約 1 モル当量の化合物 (V I I) または (V I I I)、好ましくはトリチルアルコールと接触させ、約 0.1 から約 5.0 モル% の適当な酸触媒とさらに接触させ、化合物 (I I) を形成するのに十分な温度まで加熱してもよい。化合物 (I I) は、標準的な処理方法により、安定な固体として反応から分離してもよい。標準的な処理の例を、実施例 11 に示す。必要に応じて、化合物 (I I) を、式 (I I I) の化合物を合成するための次の工程に繰り越してもよい。

30

R^2 および R^3 がいずれも H ではない化合物 (V I I) または (V I I I) は、好ましくは、トリチルアルコールまたはメトキシ置換されたトリチルアルコールである。

40

工程 (6) に関して好ましい酸触媒は、HCl、メタンスルホン酸、硫酸、トリフルオロ酢酸および p - トルエンスルホン酸を含む。より好ましい酸触媒は、メタンスルホン酸および p - トルエンスルホン酸である。

工程 (6) に関して好ましい溶媒およびそれらの混合物は、トルエン、ジオキサン、シクロヘキサン、アセトニトリル、酢酸エチル、ジメトキシエタン、2 - プロパノールおよび酢酸である。

工程 (6) に関して好ましい温度範囲は、ほぼ室温から約 120 である。化合物 (V I I I) がトリチルアルコールのときには、より好ましくは、温度範囲は、約 60 から約 90 である。

当業者が、温度、酸触媒および P 基に依存して、工程 6 の好ましい反応時間を決めること

50

ができることは理解されるであろう。通常、反応時間は、0.5 から 12 時間である。

工程 7：スキーム 3 におけるキラル誘導工程は、スキーム 1 のキラル誘導工程と同様であり、P がトリチル基である式 (I I I) の化合物の合成例を、実施例 12 に示す。

工程 8：脱トリチル化：式 (V) の化合物の調製

この工程は、適当な溶媒中の、式 (V) の化合物を生成するのに十分緩和な温度で、約 0.1 から約 2.0 当量の適当な酸と、アミノ保護基が極めて酸に不安定な、たとえばトリチルである、式 (I I I) の化合物の反応を含む。脱トリチル化の副生成物は、芳香族アルコールであり、前記スキーム 1 の工程 (4) のように捕捉する必要はない。化合物 (V) は、溶液の pH 調製および標準的な処理方法により、安定な固体として反応から分離してもよい。標準的処理の例を、実施例 13 に示す。必要に応じて、化合物 (V) を、式 (V I) の化合物を合成するための次の工程に繰り越してもよい。

工程 (8) において許容可能なアミノ保護基は、トリチル、p - メトキシトリチル、4, 4' - ジメトキシトリチル、ならびに 2, 4 - ジメトキシベンジルおよび 4, 4' - ジメトキシベンズヒドリルのような非トリチル基である。好ましいアミノ保護基は、トリチルである。

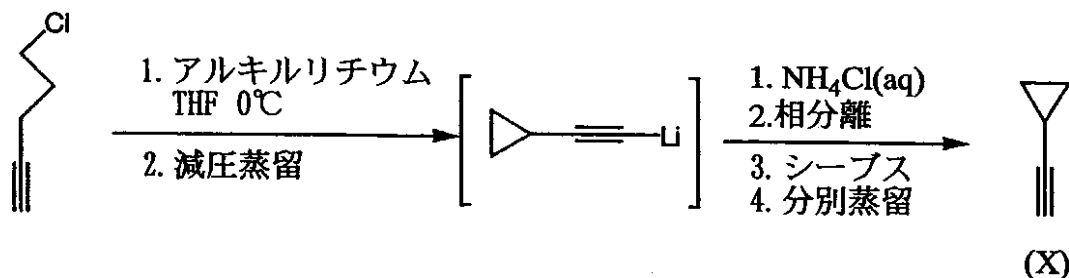
工程 (8) に関して好ましい強酸は、HCl、HBr、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸および p - トルエンスルホン酸を含む。より好ましい酸は、HCl またはトリフルオロ酢酸である。

工程 (8) に関して好ましい溶媒は、メタノール、エタノールおよびプロパノール類のような低級アルキルアルコール類であり、無水である必要はない。最も好ましい溶媒は、メタノールである。

工程 (8) において、化合物 (I I I) に対する酸の添加に関して好ましい温度範囲は、約 0 から約 50 であり、より好ましくは、温度範囲は、約 0 から約 30 である。

式 (I I I) の化合物の生成における反応剤である、シクロプロピルアセチレン (X) の調製を、スキーム 4 に示す。

スキーム 4



スキーム 4 によるシクロプロピルアセチレン (X) の調製を、実施例 15 においてさらに記述する。このシクロプロピルアセチレンの調製は、約 100 % のクロロペンチンの転化率と、約 90 % を超えるシクロプロピルアセチレンの収率を提供し、したがって式 (I I I) の化合物の調製において、生成物 (X) を溶液流として用いることを可能にする。

以下の実施例は、本発明の例示を意味する。これらの実施例は、本発明を例示するために示すものであり、本発明の範囲を限定することを意図していない。

実施例 1

N - (4 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパンアミドの調製。

4 - クロロアニリン (52.7 kg、413 mol) を、t - ブチルメチルエーテル (180 kg)、30 % 水酸化ナトリウム水溶液 (61.6 kg、463 mol) および水 (24.2 kg) の混合物に溶解し、15 まで冷却した。温度を 40 未満に維持しながら、得られたスラリーに対して、トリメチルアセチルクロリド (52.2 kg、448 mol) を、1 時間かけて加えた。30 において 30 分攪拌した後、スラリーを -10 まで冷却し、2 時間にわたって保持した。生成物を濾過により収集し、90 / 10 の水 / メタノール溶液 (175 kg) で洗浄し、次いで、真空乾燥して、結晶性の固体として

表題化合物 85 kg (収率 97 %) を得た。

融点152-153 ; ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) 7.48(d, J=9Hz, 2H), 7.28(d, J=9Hz, 2H); ^{13}C NMR(75MHz, CDCl_3) 176.7, 136.6, 129.1, 128.9, 121.4, 39.6, 27.6.

N - (4 - フルオロフェニル) - 2 , 2 - ジメチルプロパンアミドの調製。

前記の 4 - クロロアニリンを、 4 - フルオロアニリンに容易に置き換えて、この化合物を合成することは、有機合成の当業者には理解される。

実施例 2

4 - クロロ - 2 - トリフルオロアセチル - アニリン、塩酸塩水和物の調製。

T M E D A (2 0 . 2 k g 、 1 7 4 m o l) の無水 t - ブチルメチルエーテル (2 7 1 . 5 k g) 溶液に対して、N - (4 - クロロフェニル) - 2 , 2 - ジメチルプロパンアミド (3 6 . 7 k g 、 1 7 3 m o l) を加え、 - 2 0 まで冷却した。温度を 5 未満に維持しながら、この冷スラリーに対して、2 . 7 N の n - ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1 0 1 . 9 k g 、 3 9 3 m o l) を加えた。0 から 5 で 2 時間熟成した後、溶液を - 1 5 まで冷却し、次いで、トリフルオロ酢酸エチル (3 4 . 5 k g 、 2 4 3 m o l) と素早く反応させた。3 0 分後に、温度を 2 5 未満に維持しながら、得られた溶液を、3 N 塩酸 (1 9 6 L 、 5 8 9 m o l) 中にクエンチした。水相の除去の後に、約 2 0 0 L の溶媒を蒸留して有機溶液を濃縮した。1 0 0 m m H g の減圧下で溶媒 3 2 5 k g を蒸留しながら、酢酸 (3 5 2 k g) を加えた。溶液を 3 0 まで冷却した後に、1 2 N 塩酸 (4 3 . 4 k g 、 4 3 4 m o l) を加え、そして混合物を 6 5 から 7 0 まで加熱し、4 時間保持した。得られたスラリーを、5 まで冷却し、生成物を濾過により収集し、酢酸エチル (5 0 . 5 k g) で洗浄し、そして真空乾燥して、白色の結晶性固体として、表題化合物 4 2 . 1 k g (8 7 %) を得た。

融点159-162分解; ^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 7.65-7.5(複雑, 2H), 7.1(d, J=8Hz, 1H), 7.0(br s, 3H); ^{19}F NMR(282MHz, $\text{DMSO}-d_6$) -69.5.

さらなる同族体を合成するため、前記トリフルオロ酢酸エチルを、 $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CO}_2\text{Et}$ または $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CO}_2\text{Et}$ に容易に置き換えられることは、有機合成の当業者には理解される。

実施例 3 - a

4 - クロロ - 2 - トリフルオロアセチル - アニリンの調製。

トルエン (1 0 0 m L) および水 (5 0 m L) の混合物中で、4 - クロロ - 2 - トリフルオロアセチルアニリン、塩酸塩水和物 (1 7 . 1 g 、 6 2 m m o l) を攪拌した。混合物を、飽和 NaHCO_3 を用いて pH 7 に中和した。有機相を減圧下で濃縮し、その残渣をヘプタンから再結晶して、黄色針状晶として、表題化合物 1 2 . 5 g (9 1 %) を得た。融点98-99 ; ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) 7.70(t, J=2Hz, 1H), 7.32(dd, J=2, 9Hz, 1H), 6.7(d, J=9Hz, 1H), 6.44(brs, 2H); ^{13}C NMR(75MHz, CDCl_3) 180.0, 151.6, 136.9, 130.1, 120.9, 119.0, 116.8, 111.4; ^{19}F NMR(282MHz, CDCl_3) -70.3.

実施例 3

N - ((4 ' - メトキシ) ベンジル) - 4 - クロロ - 2 - トリフルオロアセチルアニリンの調製。化合物 (I I - i) :

トルエン (1 4 0 k g) および水 (5 0 L) 中の、4 - クロロ - 2 - トリフルオロアセチルアニリン、塩酸塩水和物 (4 0 . 0 k g 、 1 4 4 m o l) のスラリーに対して、3 0 % NaOH (1 8 k g) を加えて、pH 7 . 0 とした。水相を除去した後に、4 - メトキシベンジルアルコール (2 0 k g 、 1 4 4 m o l) および TsOH (1 . 0 k g 、 5 . 3 m o l) を加えた。その溶液を加熱還流し、水/トルエン共沸混合物 (3 0 L) を蒸留した。その溶液を室温まで冷却し、飽和食塩水 (8 0 k g) で洗浄した。減圧下で、その有機溶液を 3 5 ~ 4 0 L の体積まで濃縮し、次いで、THF (5 2 k g) で希釈した。トルエン/THF 中の表題化合物の重量パーセントは、HPLC により 4 3 % であると計算された。HPLC の重量% 分析に基づく収量は、4 7 . 4 k g (9 6 %) であった。減圧下で溶媒を除去し、そしてヘプタンから再結晶することにより、分析用試料を得た。

融点82-84 ; ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) 9.04(s, 1H), 7.74(d, J=2Hz, 1H), 7.35(dd, J=2, 9Hz), 7.24(d, J=8Hz, 2H), 6.91(d, J=8Hz, 2H), 6.75(d, J=9Hz, 1H), 4.43(d, J=6Hz, 2H), 3.79(s, 3H); 13

C NMR(75MHz,CDCl₃) 180.5,159.2,151.9,137.4,130.8,128.9,128.4,119.9,117.0,114.5,114.4,111.3,55.3,46.6.

実施例 4

(S)-5-クロロ-4-(シクロプロピルエチニル)-2-[(4-メトキシフェニル)メチル-アミノ]-1-(トリフルオロメチル)ベンゼンメタノールの調製。化合物(III-i):

(1R,2S)-ピロリジニルノルエフェドリンのトルエン溶液(80kg、(1R,2S)-ピロリジニルノルエフェドリン60.7molを含む)に対して、トリフェニルメタン(100g)を加えた。減圧下で、溶液を最初の体積の約半分まで濃縮した。無水THF(35kg)を加え、そして-50℃に設定した冷却ジャケットを用いて、溶液を冷却した。その温度が-20℃に達したときに、温度を0℃未満に維持しながら、n-ヘキシルリチウム(ヘキサン類中33重量%、33.4kg、119.5mol)を加えた。得られた赤色の溶液に対して、内温を-20℃未満に維持しながら、シクロプロピルアセチレン溶液(THF/ヘキサン類/トルエン中30重量%;約4kg、65molのシクロプロピルアセチレンを含む)を加えた。得られた溶液を、-45から-50℃で1時間熟成した。この冷溶液に対して、反応温度を-40℃未満に維持しながら、N-((4'-メトキシ)ベンジル)-4-クロロ-2-トリフルオロアセチルアニリンの溶液(THF/トルエン中43重量%;約10kg、28.8molのN-((4'-メトキシ)ベンジル)-4-クロロ-2-トリフルオロアセチルアニリンを含む)を加えた。その混合物を、-43プラスマイナス3℃において1時間にわたって熟成した後に、予め0℃に冷却した1N塩酸(140kg)中にクエンチした。有機層を分離し、25kgの1N塩酸で2回、40kgの水で2回抽出し、次いで、有機層を約29Lの体積まで減圧濃縮した。トルエン(47kg)を加え、そしてその溶液を28から30Lの体積まで濃縮した。ヘプタン(23kg)を加え、そしてその混合物を冷却し、-5℃において4時間保持した。生成物を濾取し、10kgのヘプタンで2回洗浄し、真空乾燥して、灰色がかった白色の固体として、表題化合物10kg(85%)を得た。

融点163-165℃;[α]_D²⁵+8.15°(c 1.006,MeOH);¹H NMR(300MHz,CDCl₃) 7.55(brs,1H),7.23(d,J=8Hz,2H),7.13(dd,J=3,9Hz,1H),6.86(d,J=8Hz,2H),6.59(d,J=8Hz,1H),4.95(bs,1H),4.23(s,2H),3.79(s,3H),2.39(m,1H),1.34(m,1H),0.84(m,2H),0.76(m,2H);¹³C NMR(75MHz,CDCl₃) 158.9,145.5,130.6,130.3,130.2,128.6,125.9,122.0,121.6,119.5,114.8,114.1,94.0,75.2,74.7,70.6,55.3,48.0,8.6,8.5,-0.6;¹⁹F NMR(282MHz,CDCl₃) -80.19.

実施例 5

(S)-6-クロロ-4-(シクロプロピルエチニル)-1,4-ジヒドロ-4-(トリフルオロメチル)-2-((4'-メトキシフェニル)-3,1-ベンゾオキサジンの調製。化合物(IV-i):

ヘプタン(295.5kg)および酢酸エチル(32.5kg)の溶液に対して、p-クロラニル(57kg、232mol)および(S)-5-クロロ-4-(シクロプロピルエチニル)-2-[(4-メトキシフェニル)メチル-アミノ]-1-(トリフルオロメチル)ベンゼンメタノール(89kg、217mol)を加えた。混合物を、良好な攪拌を伴って5.5時間にわたって還流し、次いで、酢酸エチル(64.1kg)で希釈し、30℃まで冷却した。テトラクロロヒドロキノンを経過により除去し、そしてヘプタン(104.7kg)および酢酸エチル(31kg)の混合物で洗浄した。溶媒260Lを蒸留することにより、ろ液を部分的に濃縮し、次いで、ヘプタン(177kg)で希釈し、そして-10から-15℃に冷却した。得られたスラリーを濾過し、そして生成物をヘプタン(41kg)で洗浄し、(乾燥するときの減量により)20重量%未満のヘプタンとなるまで、ろ紙上で乾燥した。HPLCにより計算された(IV)の収量は、71kg(80%)であった。試料を1N NaOHを用いる粉末化(trituration)に引き続いてヘキサン/酢酸エチルから再結晶することにより、分析用試料を得た。

融点130-131.7℃;¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) 7.46(d,J=9Hz,2H),7.28-7.21(m,3H),7.0(d,J=9Hz,2H),6.85(d,J=9Hz,1H),5.52(s,1H),3.78(s,3H),1.52-1.47(m,1H),0.90-0.84(m,2H),

0.72-0.68(m, 1H); ^{13}C NMR(75MHz, DMSO- d_6) 160.3, 143.8, 129.6, 129.3, 128.9, 125.8, 123.1, 121.7, 118.1, 117.8, 113.8, 93.6, 80.9, 74.1, 70.3, 55.2, 8.5, 8.4, -1.07; ^{19}F NMR(282MHz, CDCl_3) -157.5.

実施例 6

化合物 (V - i) : (S) - 5 - クロロ - - (シクロプロピルエチニル) - 2 - アミノ - - (トリフルオロメチル) ベンゼンメタノールの調製。

メタノール (301 kg)、30% NaOH (121 kg) および水 (61 L) の混合物に対して、粗製の (S) - 5 - クロロ - 4 - (シクロプロピルエチニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - (トリフルオロメチル) - 2 - (4' - メトキシフェニル) - 3, 1 - ベンゾオキサジン (71 kg と計算される乾燥重量) を加えた。混合物を 60 まで加熱して、透明な溶液を得て、次いで、30 まで冷却した。温度を 35 未満に維持しながら、前記メタノール性溶液に対して、水素化ホウ素ナトリウム (3.2 kg、84.2 mol) の 0.2 N NaOH (29 L) 溶液を、20 分かけて加えた。30 分後、過剰のホウ素水素化物 (borohydride) をアセトン (5.8 kg) を用いてクエンチし、そしてその溶液を水 (175 L) で希釈し、次いで、酢酸を用いて pH 8 から 9 まで中和した。得られたスラリーを、約 0 まで冷却し、濾過し、そして生成物を水で洗浄し、次いで、40 で真空乾燥した。トルエン (133 kg) およびヘプタン類 (106 kg) の混合物を用いて、粗生成物を最初は 25 で再スラリー化し、次いで、-10 未満に冷却した。生成物を濾過し、ヘプタン類 (41 kg) で洗浄し、そして 40 で真空乾燥して、灰色がかった白色 / 淡黄色の結晶性固体として、44.5 kg (88%) を得た。分析用試料は、t - ブチルメチルエーテル / ヘプタンから再結晶した。

融点 141-143 ; $[\alpha]_D^{25}$ -28.3° (c 0.106, MeOH); ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) 7.54(d, J=2Hz, 1H), 7.13(dd, J=9, 2Hz, 1H), 6.61(d, J=9Hz, 1H), 4.61(brs, 1H), 4.40(brs, 1H), 1.44-1.35(m, 1H), 0.94-0.78(m, 2H); ^{13}C NMR(75MHz, DMSO- d_6) 146.7, 129.4, 129.0, 124.3, 118.4, 118.07, 118.05, 92.3, 72.6, 71.0, 8.2, 8.1, -1.1; ^{19}F NMR(282MHz, CDCl_3) -80.5.

実施例 6 b

合成の前工程で化合物 (IV - i) を単離しない、化合物 (III - i) からの化合物 (V - i) の調製:

(S) - 5 - クロロ - - (シクロプロピルエチニル) - 2 - アミノ - - (トリフルオロメチル) ベンゼンメタノール。

t - ブチルメチルエーテル (33 ml) 中の DDQ (9.42 g、41.5 mmol) のスラリーに対して、10 において、(S) - 5 - クロロ - - (シクロプロピルエチニル) - 2 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - アミノ] - - (トリフルオロメチル) ベンゼンメタノール (16.38 g、40 mmol) の溶液を加えた。5 分後に、得られたスラリーを 30 で濾過し、t - ブチルメチルエーテル 5 ml を用いて得られた固体を洗浄した。ろ液を 5% 重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、次いで、溶媒 70 ml を蒸留して部分的に濃縮した。メタノール (25 ml) を加え、ひき続いて溶媒 25 ml を蒸留した。メタノール (25 ml) および 6 N の NaOH (4 ml) を加え、ひき続いて溶媒 20 ml を蒸留した。4 N の NaOH (26 ml) を加え、混合物を 58 まで短時間加熱し、次いで 30 まで冷却した。0.5 N の NaOH (6 ml) 中の水素化ホウ素ナトリウム (0.60 g、15.9 mmol) の溶液を加えた。15 分後に、水 (45 ml) を加え、ひき続いてアセトン (1 ml) を加えた。0.5 時間後に、酢酸 (12 ml、210 mmol) を加え、pH 7.5 とした。得られたスラリーを、約 0 まで冷却し、濾過し、そして生成物を水で洗浄し、次いで、40 で真空乾燥した。粗生成物を、室温においてメチルシクロヘキサンを用いて再スラリー化し、約 0 まで冷却し、そして濾過した。この物質を、t - ブチルメチルエーテル / ヘキサン類からの再結晶により、さらに精製して、白色の固体として 9.95 g (86%) が得られた。物理的特性は、2 工程 (p - クロラニル / NaBH₄) 法 (前記実施例 6) で調製された生成物と一致した。

実施例 7

(S) - 6 - クロロ - 4 - (シクロプロピル - エチニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - (ト

リフルオロメチル) - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 2 - オンの調製。化合物 (V I - i) :

(S) - 5 - クロロ - (シクロプロピルエチニル) - 2 - アミノ - (トリフルオロメチル) ベンゼンメタノール (1 5 . 7 k g , 5 4 . 3 m o l) を、ヘプタン類 (3 2 k g) および T H F (5 2 k g) の混合物中に - 1 0 未満で溶解させた。温度を 0 未満に維持しながら、約 1 時間かけて、ホスゲン (約 8 . 0 k g , 8 0 m o l) を液面下に直接導入した。得られたスラリーを、2 0 ~ 2 5 に温め、1 時間保持した。メタノール (6 . 5 k g , 2 0 3 m o l) を加え、そしてその溶液を約 3 0 分間攪拌した。ヘプタン類 (9 7 k g) を加え、そして約 1 4 0 L の溶媒を減圧下で蒸留した。ヘプタン類 (9 7 k g) および T H F (2 2 k g) を加え、そしてその溶液を、5 % 重炭酸ナトリウム水溶液 (1 5 L) を用いて、引き続いて水 (1 5 L) を用いて洗浄した。その溶液を 5 0 まで温め、清浄な反応容器中へと濾過し、ヘプタン類 4 0 k g の洗浄液が続いた。溶液を減圧下で濃縮し、ヘプタン類 (2 2 k g) で希釈し、そして - 1 0 未満に冷却した。生成物を濾過し、ヘプタン類 (3 7 k g) で洗浄し、そして 9 0 ~ 1 0 0 で真空乾燥して、灰色がかった白色から薄いピンク色の固体として、1 6 . 0 k g (9 5 %) が得られた。HPLC: 99.8 面積 % : 融点 139-141 ; [α]²⁵_D -94.1 ° (c 0.300, MeOH) ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 11.05 (s , 1H) , 7.54 (dd , J=2.5, 7Hz, 1H) , 7.43 (d , J=2.5Hz, 1H) , 6.99 (d , J=7Hz, 1H) , 1.58 (m , 1H) , 0.92 (m , 2H) , 0.77 (m , 2H) ; ¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) 146.23, 134.71, 132.04, 126.93, 126.57, 122.24, 116.83, 114.08, 95.63, 77.62, 65.85, 8.48, 8.44, -1.32; ¹⁹F NMR (282MHz, DMSO-d₆) -81.1.

10

20

実施例 8

N - ((3 ' , 4 ' - ジメトキシ) ベンジル) - 4 - クロロ - 2 - トリフルオロアセチルアニリンの調製。

2 - プロパノール (4 0 m L) に対して、4 - クロロ - 2 - トリフルオロアセチルアニリン (4 . 9 6 g , 4 0 m m o l) および 3 , 4 - ジメトキシベンジルアルコール (7 . 3 9 g , 4 4 m m o l) を加えた。T s O H (7 6 m g , 0 . 4 m m o l) を加え、そして混合物を 6 0 まで加熱し、そして 3 . 5 時間保持した。その溶液を最初の体積の 1 / 2 まで減圧下で濃縮し、水 (1 0 m L) で希釈し、そして室温で攪拌した。得られたスラリーを濾過し、そして生成物を 3 0 で真空乾燥して、黄色の固体として、表題化合物 1 0 . 1 6 g (6 8 %) を得た。アセトニトリルから再結晶により、分析用試料を得た。

30

融点 82-84 ; ¹H NMR (CDCl₃) 9.05 (brs , 1H) , 7.75 (brt , J=2Hz, 1H) , 7.35 (dd , J=2, 8Hz, 1H) , 6.8 (d , J=8Hz, 3H) , 6.75 (d , J=8Hz, 1H) , 4.43 (d , J=5Hz, 2H) , 3.88 (s , 3H) , 3.87 (s , 3H) ; ¹³C NMR (CDCl₃) 179.9, 151.9, 149.4, 148.7, 137.4, 130.8, 130.8, 130.7, 129.4, 119.4, 114.5, 111.5, 111.4, 110.3, 56.1, 56.0, 47.0; ¹⁹F NMR (CDCl₃) -69.61.

実施例 9

(S) - 5 - クロロ - (シクロプロピル - エチニル) - 2 - [(3 , 4 - ジメトキシフェニル) メチル] - アミノ] - (トリフルオロメチル) ベンゼンメタノールの調製。化合物 (I I I - i) :

大気圧で 1 6 0 m L の溶媒を蒸留することにより、(1 R , 2 S) - ピロリジニルノルエフェドリンの 1 7 . 2 重量 % 溶液 (2 5 4 g , 2 1 3 m m o l) を濃縮した。トリフェニルメタン (0 . 2 g , 0 . 8 m m o l) を加え、そして溶液を室温まで冷却した。T H F (1 3 0 m L) を加え、溶液を、- 2 0 まで冷却した。温度を 0 未満に維持しながら、n - ヘキシルリチウム (2 . 0 M ヘキサン溶液、2 0 3 m L , 0 . 4 0 6 m o l) を加えた。1 0 8 m L の添加の後に、混合物は赤色に変化した。シクロプロピルアセチレンの 1 6 重量 % 溶液 (1 0 3 g , 0 . 2 5 m o l) を、溶液の色が消失するまで加えた。その溶液を、- 5 から 0 において 2 0 分間攪拌し、次いで、- 4 5 まで冷却し、その時点において、T H F 5 0 m L に予め溶解した化合物 N - ((3 ' , 4 ' - ジメトキシ) ベンジル) - 4 - クロロ - 2 - トリフルオロアセチルアニリン (2 9 . 7 g , 8 1 . 8 m m o l) を加えた。1 時間後に、- 4 5 において、その混合物を 2 N 塩酸 (4 0 0 m L) 中にクエンチした。有機層を 2 N 塩酸 (1 0 0 m L) で 2 回洗浄し、次いで、減圧下で濃縮

40

50

した。トルエン (1 5 0 m L) を加え、そしてその混合物を 8 0 m L の体積まで濃縮した。ヘプタン (1 0 0 m L) を加え、そしてトルエン 4 3 m L を加えることにより、ヘプタン：トルエンの溶媒比 (G C 分析により測定される) を 6 0 : 4 0 に調整した。結晶化の後に、生成物を濾過し、そしてトルエン：ヘプタン (3 : 1) から再結晶して、淡黄色の固体として、表題化合物 2 3 . 1 g (6 4 %) を得た。

融点 128-129.5 ; [α]²⁵_D +11.00 ° (c 0.300, MeOH); ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 7.56(m, 1H), 7.13(dd, J=9, 3Hz, 1H), 6.84(m, 3H), 6.58(d, J=9Hz, 1H), 4.24(m, 2H), 3.85(s, 3H), 3.83(s, 3H), 1.34(m, 1H), 0.90-0.74(m, 4H); ¹³C NMR (75MHz, DMSO-d₆) 148.8, 147.8, 146.3, 131.4, 129.8, 129.4, 124.3, 119.1, 118.9, 118.2, 113.4, 111.8, 110.9, 92.7, 73.8, 70.9, 55.5, 55.3, 46.5, 8.2, 8.1, -1.1; ¹⁹F NMR (282MHz, CDCl₃) -80.0.

10

実施例 1 0

(S) - 6 - クロロ - 4 - (シクロプロピル - エチニル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - (トリフルオロメチル) - 2 - (3 ' , 4 ' - ジメトキシフェニル) - 3 , 1 - ベンゾオキサジンの調製。

(S) - 5 - クロロ - (シクロプロピルエチニル) - 2 - [(3 , 4 - ジメトキシフェニル) メチル] - アミノ] - (トリフルオロメチル) ベンゼンメタノール (2 . 6 8 g 、 6 . 1 m m o l) のメタノール (1 0 m L) 溶液に対して、4 0 において D D Q (1 . 4 0 g 、 6 . 1 m m o l) を加えた。得られたスラリーを、氷浴中で 3 0 分間にわたり冷却し、そして濾過した。生成物を冷メタノール 5 m L で洗浄し、そして真空乾燥して、表題化合物 2 . 3 6 g (8 8 %) を得た。

20

融点 172-175 ; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 7.48(s, 1H), 7.18(dd, J=2, 9Hz, 1H), 7.13(d, J=7Hz, 1H), 7.10(s, 1H), 6.87(d, J=7Hz, 1H), 6.70(d, J=9Hz, 1H), 5.62(d, J=4Hz, 1H), 4.33(d, J=4Hz, 1H), 3.90(s, 3H), 3.87(s, 3H), 1.33(m, 1H), 0.90-0.72(複雑, 4H); ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) 150.1, 149.3, 141.5, 129.9, 129.7, 127.3, 125.4, 125.0, 121.2, 120.8, 119.7, 119.0, 111.0, 109.7, 93.5, 81.4, 70.3, 56.0, 8.7, -0.4; ¹⁹F NMR (282MHz, CDCl₃) -79.2.

実施例 1 1

N - トリフェニルメチル - 4 - クロロ - 2 - トリフルオロアセチルアニリンの調製。方法 A。

4 - クロロ - 2 - トリフルオロアセチルアニリン (2 2 . 4 g 、 1 0 0 m m o l) 、トリチルクロリド (3 0 . 0 g 、 1 0 7 m m o l) 、トリエチルアミン (1 1 . 6 g 、 1 1 5 m m o l) および D M A P (0 . 5 g 、 4 m m o l) を、D M F (5 0 m L) に溶解し、そして 6 0 に 1 4 時間保持した。得られたスラリーを、室温まで冷却し、水 2 0 m L で希釈し、そして濾過して、表題化合物 3 5 . 9 g (7 7 %) を得た。アセトニトリルからの再結晶により、分析用試料を得た。

30

融点 165-167 ; ¹H NMR (CDCl₃) 10.4(brs, 1H), 7.71(brt, J=2Hz, 1H), 7.3(brs, 15H), 6.9(dd, J=2, 8Hz, 1H), 6.27(d, J=8Hz, 1H); ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) 180.5, 151.2, 144.1, 135.7, 130.7, 130.6, 129.2, 128.9, 128.7, 128.6, 128.5, 128.2, 128.0, 127.7, 127.5, 122.9, 120.3, 119.3, 119.1, 115.2, 112.3, 111.3, 71.9; ¹⁹F NMR (282MHz, CDCl₃) -69.5.

N - トリフェニルメチル - 4 - クロロ - 2 - トリフルオロアセチルアニリンの調製。方法 B。

40

4 - クロロ - 2 - トリフルオロアセチルアニリン、塩酸塩水和物 (8 4 . 4 g 、 3 0 4 m m o l) 、シクロヘキサン (3 5 0 m L) 、M T B E (9 5 m L) 、および水 (1 0 0 m L) を、室温において攪拌した。得られたスラリーを、1 0 N の N a O H 3 0 m L で中和した。その有機相に対して、トリチルアルコール (9 1 . 0 g 、 3 5 0 m m o l) および T s O H (0 . 3 6 g 、 1 . 9 m m o l) を加えた。混合物を加熱して還流させ、そして溶媒 3 0 0 m L を蒸留した。アセトニトリル (3 5 0 m L) およびジイソプロピルエチルアミン (0 . 5 m L) を加え、および蒸留を続けて、さらなる 2 2 0 m L の溶媒を除去した。その溶液を氷浴中で冷却し、そして生成物を濾過して、方法 A で調製した試料と同一のスペクトルのおよび物理的特性を有する生成物 1 2 6 . 5 g (8 9 %) を得た。

実施例 1 2

50

5 - クロロ - - (シクロプロピルエチニル) - 2 - [トリフェニルメチルアミノ] -
- (トリフルオロメチル)ベンゼンメタノールの調製。

シクロプロピルアセチレン (3.15 g、48 mmol) および (1R, 2S) - ピロリジニルノルエフェドリン (10.9 g、53 mmol) の THF (50 mL) 溶液に対して、温度を 0 未満に維持しながら、2 N の n - ヘキシルリチウム (46 mL、92 mmol) を加えた。そのアニオン溶液に対して、THF (20 mL) に溶解した N - トリフェニルメチル - 4 - クロロ - 2 - トリフルオロアセチルアニリン (9.32 g、20 mmol) を加え、1 時間にわたって - 45 から - 50 に保持し、次いで、1 N クエン酸 (92 mL) を用いてクエンチした。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして油状物まで濃縮した。ヘプタン/トルエンからの結晶化は、表題化合物 6.34 g (60%) を与えた。

10

融点 180-182 °C; $[\alpha]_D^{25} +7.77^\circ$ (c 1.004, CH₃CN); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.53 (d, J=2 Hz, 1H), 7.4-7.1 (複雑, 16H), 6.67 (dd, J=2, 7 Hz, 1H), 6.05 (d, J=7 Hz, 1H), 3.17 (brs, 1H), 1.07 (m, 1H), 0.72 (m, 2H), 0.62 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 143.7, 129.1, 129.0, 128.8, 128.1, 126.9, 126.0, 122.2, 120.7, 118.7, 118.3, 94.7, 74.0, 71.6, 70.2, 8.4, 8.3, -0.8; ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) -79.9.

実施例 13

(S) - 5 - クロロ - - (シクロプロピル - エチニル) - 2 - アミノ - - (トリフルオロメチル)ベンゼンメタノールの調製。1 工程脱ベンジル化。

5 - クロロ - - (シクロプロピルエチニル) - 2 - (トリフェニルメチルアミノ) -
- (トリフルオロメチル)ベンゼンメタノール (5.32 g、10 mmol) を、メタノール (25 mL) 中に溶解し、そして室温で 12 N 塩酸 (0.5 mL) と反応させた。15 分後に、2 N NaOH (2 mL) および水 (20 mL) を加えた。水性メタノール性溶液を、シクロヘキサン (22 mL) で抽出し、ひき続いてヘキサン類 (20 mL) で抽出し、次いで、減圧下で部分的に濃縮し、そして酢酸で pH 7 まで中和した。生成物を濾過し、水で洗浄し、そして乾燥して、2.65 g (92%) を得た：融点 140 ~ 143 °C。分光学的性質は、実施例 6 で製造した物質と一致する。

20

実施例 14

(1R, 2S) - ピロリジニルノルエフェドリンの合成。

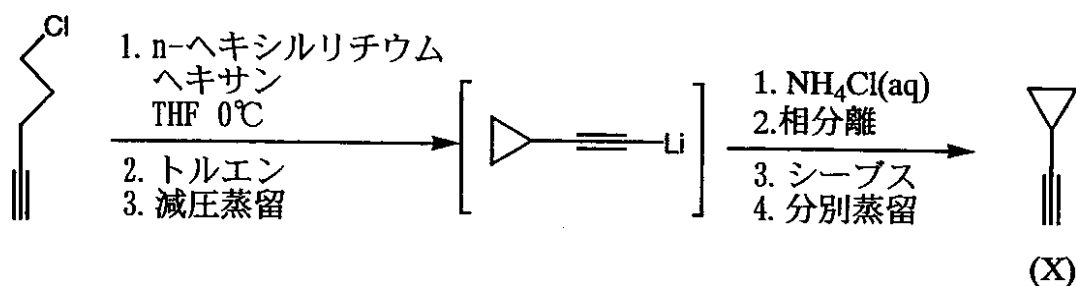
n - ブタノール (227 kg)、水 (144 kg) および炭酸カリウム (144 kg、1043 mol) の混合物に対して、(1R, 2S) - ノルエフェドリン (68.6 kg、454 mol) を加えた。その混合物を 90 °C に加熱し、そして 2 時間かけて 1, 4 - ジブプロモブタン (113.4 kg、525 mol) を加えた。その反応を 5 時間にわたって還流し、次いで、40 °C まで冷却した。水 (181 kg) を加え、そして 30 °C においてそれらの層を分離した。有機相に 12 N 塩酸 (54.3 kg、543 mol) を加えた。溶液を加熱して還流させ、そして 200 から 300 mmHg において 150 L の蒸留物を除去した。70 °C においてトルエン (39.5 kg) を加え、得られたスラリーを、結晶化のために 0 ~ 5 °C まで冷却した。生成物を収集し、トルエン (それぞれ 39 kg) を用いて 2 回洗浄し、そして窒素パージ中で乾燥して、その塩酸塩として表題化合物 83.6 kg を得た。トルエン (392 kg) および水 (42 kg) に対して、その塩酸塩を加え、そして 30% NaOH (約 55 kg、414 mol) で処理して、12 を超える pH とした。下方の水相の除去の後に、溶媒 140 L を蒸留することにより、有機溶液を部分的に濃縮して、表題化合物の 20 重量%トルエン溶液を得た。計算された収量は、50 kg (75%) であった。表題化合物のトルエン溶液を減圧下で濃縮し、次いで、ヘプタンから再結晶して、分析用試料を得た：融点 46 ~ 48 °C。

30

40

実施例 15

シクロプロピルアセチレン (X) の調製。



5 - クロロ - 1 - ペンチン (23 . 0 k g 、 224 m o l) および無水 T H F (150 k g) の混合物を、 - 20 まで冷却する。その混合物中に、温度を 5 以上に上昇させないような速度 (約 2 時間) において、ヘキサン中の n - ヘキシルリチウム (2 . 3 当量 ; 30 重量 % を 158 k g) を加える。n - ヘキシルリチウム添加の後半の間は、温度を - 5 以上に維持して、有機リチウムの蓄積および危険な発熱誘導反応を防止しなければならない。G C 分析が少なくとも 99 % の転化率を示すまで、2 時間にわたって - 5 から 0 で、反応を熟成する。次いで、トルエン (35 から 40 k g) を加え、そして最初の体積の約 1 / 3 まで体積が減少するまで、反応物を減圧下で濃縮する。濃縮の過程が終わるまで、混合物を加熱 (約 40 まで) して、良好な蒸留速度を維持する。次いで、混合物を 15 から - 20 まで冷却し、そして 50 から 60 L の水中の塩化アンモニウム (11 から 12 k g) の溶液を、温度を 10 以上にさせないような速度で加える。水層 (約 70 k g) の分離の後に、カールフィッシャー分析による測定で水分含有量が約 300 p p m 以下になるまで、15 k g の 3 モレキュラーシーブを含有する塔を通して、反応混合物を循環させる。次いで、大気圧において、スチールウールを充填したカラムを通して、その乾燥した有機溶液を蒸留し、T H F / トルエン / ヘキサン中の溶液としてシクロプロピルアセチレンを収集する。算出された収量は 14 . 0 k g である。

10

20

フロントページの続き

(72)発明者 チョードリー, アヌスヤ.

アメリカ合衆国 19350 ペンシルベニア州 ランデンバーグ ケンブリッジ ロード 130

(72)発明者 パーソンズ, ロドニー, ローレンス, ジュニア.

アメリカ合衆国 19803 デラウェア州 ウィルミントン トーマス ロード 1804

審査官 早乙女 智美

(56)参考文献 国際公開第96/037457(WO, A1)

国際公開第96/022955(WO, A1)

特開平06-184124(JP, A)

THOMPSON, A. S., et al., Use of an Ephedrine Alkoxide to Mediate Enantioselective Addition of an Acetylide to a Prochiral Ketone: Asymmetric Synthesis of the Reverse Transcriptase Inhibitor L-743,726., Tetrahedron Letters, 1995年, 36(49), p. 8937-8940

GREENE, T. W., Protective Groups in Organic Synthesis, A Wiley-Interscience Publication, 1981年, p. 272-275

社団法人 日本化学会, 新実験化学講座 14 有機化合物の合成と反応III, 丸善株式会社, 1978年 2月20日, p. 1351-1353

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D265/18

C07C213/00

C07C215/68

C07C221/00

C07C225/22

REGISTRY(STN)

CAPLUS(STN)

CASREACT(STN)