(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第4157272号
(P4157272)
(45)発行日　平成20年10月1日(2008.10.1)　(24)登録日　平成20年7月18日(2008.7.18)

(51)Int.Cl.　F I
C07C 213/10 (2006.01)　C07C 213/10
C07C 215/68 (2006.01)　C07C 215/68

請求項の数 7　(全 27 頁)

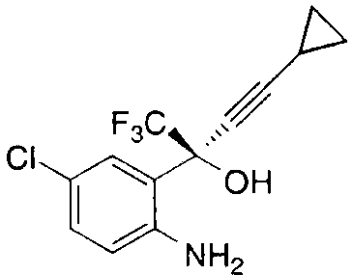
(21)出願番号　特願2000-508642(P2000-508642)
(86)(22)出願日　平成10年9月1日(1998.9.1)
(65)公表番号　特表2001-514242(P2001-514242A)
(43)公表日　平成13年9月11日(2001.9.11)
(86)国際出願番号　PCT/US1998/018104
(87)国際公開番号　WO1999/011600
(87)国際公開日　平成11年3月11日(1999.3.11)
審査請求日　平成17年8月18日(2005.8.18)
(31)優先権主張番号　60/057,891
(32)優先日　平成9年9月3日(1997.9.3)
(33)優先権主張国　米国(US)
(31)優先権主張番号　9721985.1
(32)優先日　平成9年10月17日(1997.10.17)
(33)優先権主張国　英国(GB)

(73)特許権者　390023526
メルク　エンド　カムパニー　インコーポレーテッド
MERCK & COMPANY INCOPORATED
アメリカ合衆国．ニュージャーシィ，ローウエイ，イースト　リンカーン　アヴェニュー　１２６
(74)代理人　100062007
弁理士　川口　義雄
(74)代理人　100105393
弁理士　伏見　直哉
(74)代理人　100114188
弁理士　小野　誠

最終頁に続く

(54)【発明の名称】２Ｒ－［１－ヒドロキシ－１－トリフルオロメチル－３－シクロプロピルプロピン－２－イル］－４－クロロアニリンの光学純度を高める方法

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式：
【化１】



を有するＲ－アミノアルコールの光学純度を高める方法であって、
（ａ）前記アミノアルコールを有機溶媒中に含む溶液に、溶液またはガスに含まれている酸を添加して、アミノアルコール酸付加塩のスラリーを形成するステップ、
（ｂ）前記アミノアルコール酸付加塩のスラリーを濃縮するステップ、
（ｃ）前記アミノアルコール酸付加塩の濃縮スラリーに有機溶媒を加えて、溶媒中のアミノアルコールの濃度を低下させるステップ、
（ｄ）前記アミノアルコール酸付加塩のスラリーを室温で２～３６時間熟成するステップ

、
（ｅ）前記アミノアルコール酸付加塩の熟成スラリーを濾過して、アミノアルコール酸付加塩の湿潤固形物を単離するステップ、
（ｆ）前記アミノアルコール酸付加塩の湿潤固形物を有機溶媒で洗浄するステップ、及び
（ｇ）前記アミノアルコール酸付加塩の湿潤固形物を乾燥して、アミノアルコール酸付加塩を高い光学純度を有する固体として単離するステップ
を含むことを特徴とする前記方法であって、
前記酸が３以下のｐＫａを有し、
ステップ（ａ）、（ｃ）及び（ｆ）に記載の有機溶媒は、各々独立して、酢酸イソプロピル、酢酸エチル、トルエン、メチルｔ－ブチルエーテル、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、イソプロパノール、炭化水素溶媒及びその混合物からなる群から選択される前記方法。

【請求項２】
酸が１以下のｐＫａを有することを特徴とする請求の範囲第１項に記載のＲ－アミノアルコールの光学純度を高める方法。

【請求項３】
ステップ（ａ）、（ｃ）及び（ｆ）に記載の有機溶媒は、各々独立して、酢酸イソプロピル、酢酸エチル、トルエン、メチルｔ－ブチルエーテル、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、イソプロパノール、炭化水素溶媒及びその混合物からなる群から選択されることを特徴とする請求の範囲第２項に記載のＲ－アミノアルコールの光学純度を高める方法。

【請求項４】
酸がＨＸ［式中、Ｘはハライド（Ｃｌ、Ｂｒ、ＩまたはＦ）として定義される］、H_2SO_4、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、及びRSO_3H［式中、ＲはC_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、フェニルまたはナフチルとして定義されるアリール、またはＯ、Ｓ及びＮから選択される１個または２個のヘテロ原子で置換された５もしくは６員環として定義されるヘテロアリールであり、前記したC_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、アリールまたはヘテロアリールは未置換であっても、またはＢｒ、Ｃｌ、Ｆ、Ｉ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6アルコキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、ＣＨＯ、CO_2H、SO_3H、COC_1－C_6アルキル、CO_2C_1－C_6アルキル、$CONR^1R^2$、NR^1R^2、NR^1COC_1－C_6アルキル（式中、R^1及びR^2は独立してハロ（Ｃｌ、Ｂｒ、ＩまたはＦ）、CF_3、ＣＮ、NO_2、NH_2、ＮＨ（C_1－C_6アルキル）、Ｎ（C_1－C_6アルキル）$_2$、$CONH_2$、ＣＯＮＨ（C_1－C_6アルキル）、ＣＯＮ（C_1－C_6アルキル）$_2$、$NHCONH_2$、ＮＨＣＯＮＨ（C_1－C_6アルキル）、ＮＨＣＯＮ（C_1－C_6アルキル）$_2$、CO_2－C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_7シクロアルキルまたはC_1－C_6アルコキシとして定義され、ここでC_1－C_6アルキルは未置換であるか、或いは未置換またはC_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、NO_2またはハロ（Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、Ｉ）で置換されたフェニルまたはナフチルとして定義されるアリールで置換されている）からなる群から選択される１～３個の置換基で置換されていてもよい］からなる群から選択されることを特徴とする請求の範囲第３項に記載のＲ－アミノアルコールの光学純度を高める方法。

【請求項５】
ステップ（ａ）、（ｃ）及び（ｆ）に記載の有機溶媒は、各々独立して、酢酸イソプロピル、酢酸エチル、トルエン、メチルｔ－ブチルエーテル、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、イソプロパノール、炭化水素溶媒及びその混合物からなる群から選択されることを特徴とする請求の範囲第４項に記載のＲ－アミノアルコールの光学純度を高める方法。

【請求項６】

酸が１，５－ナフタレンジスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、CH_3SO_3H、トリフル酸、ショウノウスルホン酸、ＨＣｌ、ＨＢｒ及びH_2SO_4からなる群から選択されることを特徴とする請求の範囲第５項に記載のＲ－アミノアルコールの光学純度を高める方法。

【請求項７】

酸とステップ（ａ）に記載の有機溶媒、酸とステップ（ｃ）に記載の有機溶媒、および酸とステップ（ｆ）に記載の有機溶媒は、各々独立して、ＨＣｌと酢酸イソプロピル、ＨＢｒと酢酸イソプロピル、またはＨＢｒとトルエン－テトラヒドロフラン混合物から選択されることを特徴とする請求の範囲第６項に記載のＲ－アミノアルコールの光学純度を高める方法。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

（発明の背景）

逆転写酵素阻害剤である（－）－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（ＤＭＰ－２６６としても公知）の合成における主要ステップは２－トリフルオロメチルカルボニル－４－クロロアニリンへのキラル付加であり、これによりアミノアルコールの所望エナンチオマーが光学的に純粋な形態で得られる。

【０００２】

ＤＭＰ－２６６及び構造的に類似する逆転写酵素阻害剤の合成は、米国特許第５，５１９，０２１号明細書及び対応する国際特許出願公開第９５／２０３８９号明細書（１９９５年８月３日公開）に開示されている。また、高エナンチオ選択性アセチリド付加及びその後の環化によるエナンチオマーベンゾオキサジノンの非対称合成は、Ｔｈｏｍｐｓｏｎら，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔｅｒｓ，３６，８９３７－８９４０（１９９５）及び国際特許出願公開第９６／３７４５７号明細書（１９９６年１１月２８日公開）に記載されている。

【０００３】

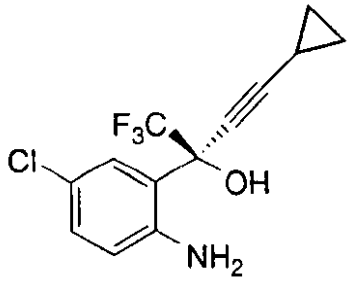
更に、（－）－６－クロロ－４－シクロプロピルエチニル－４－トリフルオロメチル－１，４－ジヒドロ－２Ｈ－３，１－ベンゾオキサジン－２－オンの各種合成を開示している幾つかの出願が提出されている。その中には、１）キラルアルコールの製造方法；１９９７年１月１４日出願の米国特許出願第６０／０３５，４６２号、２）キラル添加剤；１９９７年１月１０日出願の米国特許出願第６０／０３４，９２６号、１９９７年４月１７日出願の米国特許出願第６０／０４２，０２１号及び１９９７年４月３０日出願の米国特許出願第６０／０４５，１６７号、３）環化反応；１９９７年２月１２日出願の米国特許出願第６０／０３７，０５９号、４）抗溶媒結晶化方法；１９９７年２月５日出願の米国特許出願第６０／０３７，３８５号及び１９９７年４月８日出願の米国特許出願第６０／０４２，８０７号、５）亜鉛触媒を用いるエナンチオ選択性付加；１９９７年５月１６日出願の米国特許出願第６０／０４６，７１３号、並びに６）シクロプロピルアセチレンの製造方法；１９９７年５月２３日出願の米国特許出願第６０／０４７，６９２号が含まれる。

【０００４】

本明細書は、式：

【０００５】

【化２】



を有するアミノアルコールの光学純度を高めるための効率的な方法を開示する。

【０００６】

本発明方法によれば、アミノアルコールを製造するために使用する合成ルートに関係なくアミノアルコールの光学純度を高めることができる。従来方法では、所望のＲ－アミノアルコールのエナンチオマー過剰率を高める手段としてアミノ基の保護を使用した。最も最近開発された方法では、アミノアルコールのエナンチオマー過剰率を高めるのに必要な保護－脱保護の連続ステップが省かれた。

【０００７】

（発明の要旨）

本発明は、３以下のｐＫａを有する酸との酸付加塩を形成し、適当な有機溶媒を用いてラセミ混合物からＲ－アミノアルコール酸付加塩を選択的に結晶化して光学純度を高めることを含むＲ－アミノアルコールのエナンチオマー過剰率を高める方法に関する。

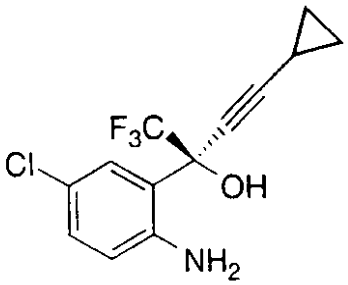
【０００８】

（発明の詳細な説明）

本発明は、式：

【０００９】

【化３】



を有するＲ－アミノアルコールの光学純度を高める方法に関し、その方法は

（ａ）前記アミノアルコールを有機溶媒中に含む溶液に酸性溶液またはガスをゆっくり添加して、アミノアルコール酸付加塩のスラリーを形成するステップ、

（ｂ）前記アミノアルコール酸付加塩のスラリーを濃縮するステップ、

（ｃ）前記アミノアルコール酸付加塩の濃縮スラリーを有機溶媒でフラッシュして、溶媒組成を調整するステップ、

（ｄ）前記アミノアルコール酸付加塩のスラリーを室温で約２～約２４時間熟成するステップ、

（ｅ）前記アミノアルコール酸付加塩の熟成スラリーを濾過して、アミノアルコール酸付加塩の湿潤ケークを単離するステップ、

（ｆ）前記アミノアルコール酸付加塩の湿潤ケークを冷有機溶媒で洗浄するステップ、及び

（ｇ）前記アミノアルコール酸付加塩の湿潤ケークを乾燥して、アミノアルコール酸付加塩を高い光学純度を有する固体として単離するステップ

を含む。

【００１０】

酸性溶液またはガスは、３以下、好ましくは１以下のｐＫａを有する酸として定義される。本発明方法で使用される酸の例には、ＨＸ［式中、Ｘはハライド（Ｃｌ、Ｂｒ、ＩまたはＦ）である］、H_2SO_4、トリフルオロ酢酸（ＴＦＡ）、トリクロロ酢酸、及びRSO_3H［式中、ＲはC_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、フェニルまたはナフチルとして定義されるアリール、またはＯ、Ｓ及びＮから選択される１個または２個のヘテロ原子で置換された５もしくは６員環として定義されるヘテロアリールであり、前記したC_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、アリールまたはヘテロアリールは未置換であっても、またはＢｒ、Ｃｌ、Ｆ、Ｉ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6アルコキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、ＣＨＯ、CO_2H、SO_3H、COC_1－C_6アルキル、CO_2C_1－C_6アルキル、$CONR^1R^2$、NR^1R^2、NR^1COC_1－C_6アルキル（式中、R^1及びR^2は独立してハロ（Ｃｌ、Ｂｒ、ＩまたはＦ）、CF_3、ＣＮ、NO_2、NH_2、ＮＨ（C_1－C_6アルキル）、Ｎ（C_1－C_6アルキル）$_2$、$CONH_2$、ＣＯＮＨ（C_1－C_6アルキル）、ＣＯＮ（C_1－C_6アルキル）$_2$、$NHCONH_2$、ＮＨＣＯＮＨ（C_1－C_6アルキル）、ＮＨＣＯＮ（C_1－C_6アルキル）$_2$、CO_2－C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_7シクロアルキルまたはC_1－C_6アルコキシとして定義され、ここでC_1－C_6アルキルは未置換であるか、或いは未置換またはC_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、NO_2またはハロ（Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、Ｉ）で置換されたフェニルまたはナフチルとして定義されるアリールで置換されている）からなる群から選択される１～３個の置換基で置換されていてもよい］が含まれる。RSO_3Hの例として、１，５－ナフタレンジスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸（ｐ－ＴｓＯＨ）、CH_3SO_3H、トリフル酸（CF_3SO_3H）及びショウノウスルホン酸が挙げられるが、これらに限定されない。有機酸の溶液をアミノアルコール溶液に添加することが最も一般的であるが、ガス状酸を反応物に通すこともできる。酸を溶解するために使用される溶媒は、水またはアルカノール（例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール）である。好ましい酸は、ＨＣｌ、ＨＢｒ、H_2SO_4、１，５－ナフタレンジスルホン酸及びｐ－トルエンスルホン酸である。最も好ましい酸は、ＨＣｌ及びＨＢｒである。

【００１１】

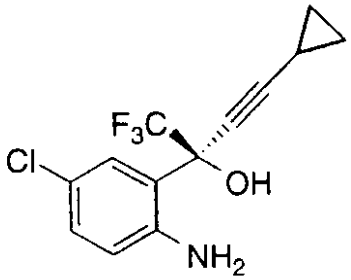
有機溶媒の例として、酢酸イソプロピル（ＩＰＡｃ）、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）、トルエン、メチルｔ－ブチルエーテル（ＭＴＢＥ）、アセトニトリル（ＡＣＮ）、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、イソプロパノール（ＩＰＡ）、及びヘキサン、ペンタン、ヘプタン等の炭化水素溶媒が挙げられる。有機溶媒の定義には、前記溶媒の混合物も含まれる。

【００１２】

式：

【００１３】

【化４】



を有するＲ－アミノアルコールの光学純度を高める方法の実施態様では、酸性溶液またはガスと有機溶媒が、ＨＣｌと酢酸イソプロピル、ＨＢｒと酢酸イソプロピル、またはＨＢｒとトルエン－テトラヒドロフラン混合物である。

【００１４】

スラリーを濃縮し、溶媒組成を調整するために追加の有機溶媒でフラッシュして、溶媒中

Ｒ－アミノアルコール濃度を約１０％から約２％に下げる。

【００１５】

スラリーを約２～約３６時間熟成する。アミノアルコール酸付加塩の湿潤ケークを有機溶媒の当初容量の２０％以下のベッド容量の有機溶媒で洗浄する。

【００１６】

不活性雰囲気とはアルゴンまたは窒素、好ましくは窒素の雰囲気を指すと理解されたい。室温とは２０～約３５℃の範囲の温度を表すと理解されたい。

【００１７】

Ｒ－アミノアルコール（２Ｒ－［１－ヒドロキシ－１－トリフルオロメチル－３－シクロプロピルプロピン－２－イル］－４－クロロアニリン）は、本明細書に記載の方法に従って、また他の公知の製造方法を用いて製造され得る。この化合物は（－）－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重要な中間体であるが、本発明はこの中間体の光学純度を高める方法に関する。この重要な中間体を製造するための従来方法では、ｐ－ニトロベンジル基、ｐ－メトキシベンジル基及びトリチル基のようなアミン保護基を用いてアミンを保護し、こうして保護した中間体の光学純度を高めている。スキーム１参照。アミノアルコールを製造するために使用される亜鉛カップリング方法では、保護－脱保護の連続ステップが省かれ、Ｒ－アミノアルコールの光学純度を高める方法の開発が必要とされた。しかしながら、上記したように本方法は製造方法に関係なく当該化合物の光学純度を高めるために使用することができる。

【００１８】

本発明化合物は不斉中心を有しており、光学異性体及びその混合物のすべてが本発明に含まれる。

【００１９】

本明細書中、用語「アルキル」には、直鎖、分枝鎖または環状構造を有する指定炭素数のアルキル基が含まれる。「アルキル」の例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ノルボルニル等が含まれる。「アルコキシ」は酸素橋を介して結合した指定炭素数のアルキル基を指し、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ及びペントキシである。

【００２０】

「アルケニル」及び「アルキニル」には、直鎖または分枝鎖構造を有し、鎖に沿った任意の位置に少なくとも１個の二重結合または三重結合を含む特定炭素数の炭化水素鎖が含まれる。「アルケニル」の例には、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ジメチルペンテニル等が含まれ、適用できる場合にはＥ及びＺ形態のいずれも含まれる。「アルキニル」の例には、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル及びジメチルペンチニルが含まれる。本明細書中、「ハロゲン」はフッ素、塩素、臭素及びヨウ素を意味する。

【００２１】

用語「アリール」はフェニルまたはナフチル環として定義され、場合により利用可能な炭素原子において上記した置換基で置換されていてもよい。アリールはまた、１個または２個の酸素原子を含み、残りの環原子が炭素である融合５、６もしくは７員環で置換されていてもよく、前記した融合５、６もしくは７員環はジオキソラニル、ジヒドロフラニル、ジヒドロピラニル及びジオキサニルからなる群から選択される。

【００２２】

本明細書で使用される用語「ヘテロアリール」には、未置換であるかまたはＢｒ、Ｃｌ、Ｆ、Ｉ、C_1－C_6アルコキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、ＣＨＯ、CO_2H、ＣＯC_1－C_6アルキル、CO_2C_1－C_6アルキル、ＣＯＮR^1R^2、NR^1R^2及びNR^1ＣＯC_1－C_6アルキルからなる群から選択される１～３個の置換基で置換された、Ｏ、Ｓ及びＮから選択される１個または２個のヘテロ原子で置換された５もしくは６員環が含まれ、任意の２個の隣接する置換基が結合して１個または２個の酸素原子を含み、残り

が炭素原子である５、６もしくは７員融合環を形成してもよく、また任意の２個の隣接する置換基が結合してベンゾ融合環を形成してもよい。本発明の定義に含まれるヘテロアリール基として、上記したように未置換であるか置換されたアクリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、キノキサリニル、ピラゾリル、インドリル、ベンゾトリアゾリル、フラニル、チエニル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、キノリニル、イソキノリニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル及びピロリルが挙げられるが、これらに限定されない。

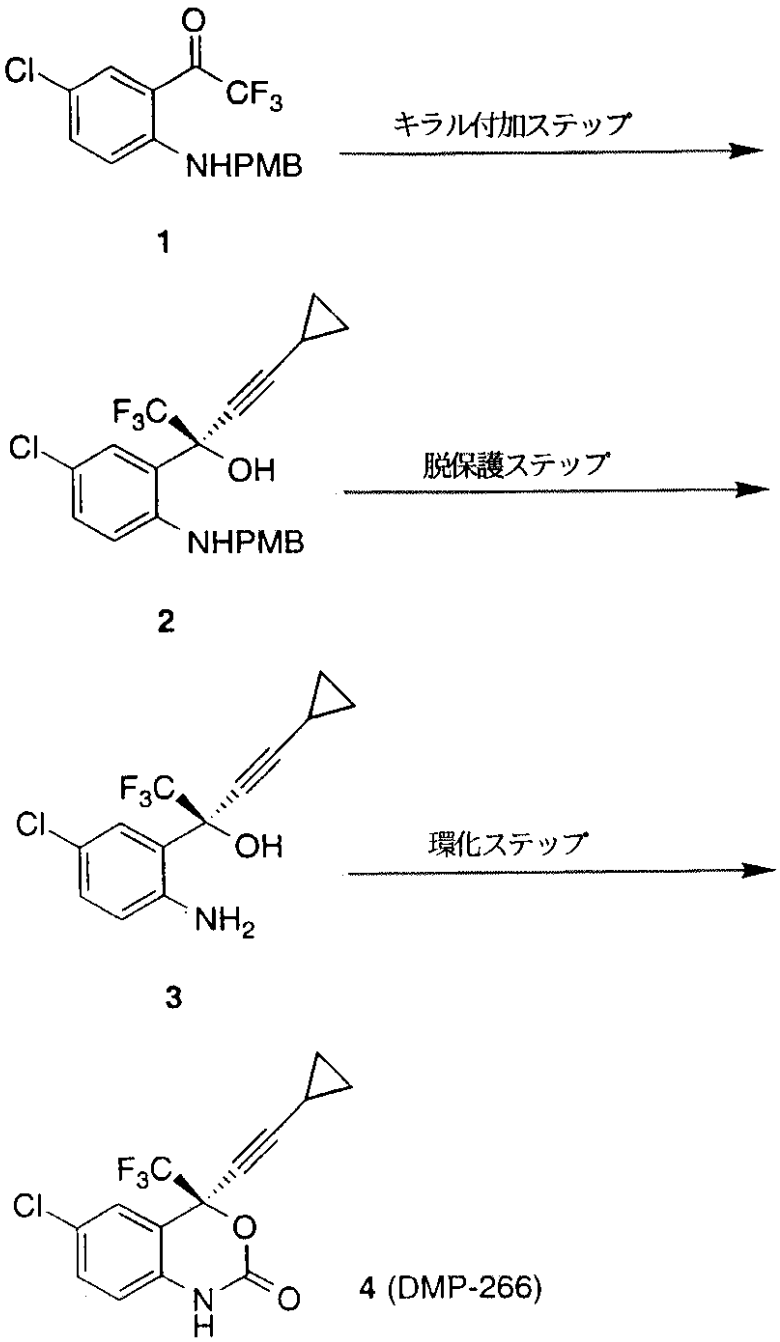
【００２３】

スキーム１に、（－）－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（ＤＭＰ－２６６）の合成における主要ステップを略記する。キラル付加工程により、１のトリフルオロメチルケトンを横切ってシクロプロピルアセチリドがエナンチオ選択的に付加される。次いで、生成されたｐ－メトキシベンジル（ＰＭＢ）保護アミノアルコール２を脱保護して、アミノアルコール３を得る。次いで、アミノアルコールをクロロホルメート及び塩基を用いて環化して、ＤＭＰ－２６６を得る。

【００２４】

【化５】

スキーム１

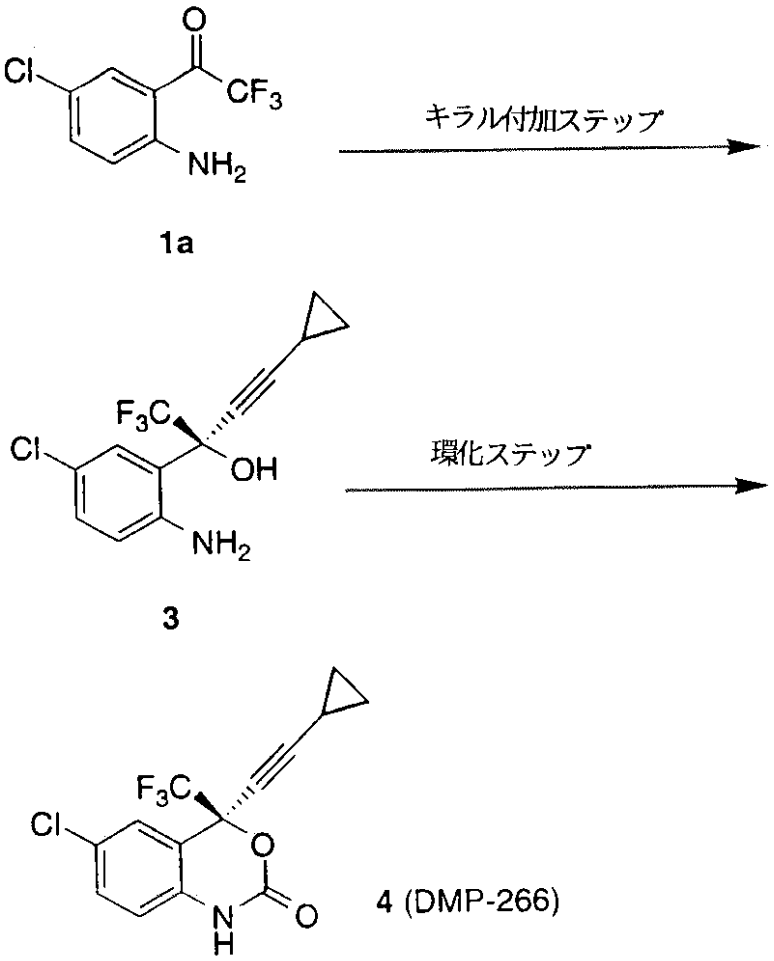


スキーム２に、キラル付加反応である本発明方法を用いるＤＭＰ－２６６の製造を略記する。新規なキラル付加反応により、スキーム１に示した保護－脱保護連続ステップを省くことができる。

【００２５】

【化６】

スキーム２



【００２６】

スキーム３に、ＤＭＰ－２６６の製造において使用するキラル中間体の合成に関する本発明方法を記載する。この反応は、従来方法よりもかなり少ない約１．２当量のシクロプロピルアセチレン及びキラル添加剤を用いて実施されることが立証された。多数のキラル添加剤が試され、Ｎ－ピロリジニルノルエフェドリンやＮ－メチルエフェドリンのような市販されているキラルリガンドを用いて高収率が得られる。この方法は、適切なキラルな有機亜鉛複合体が形成されるときに所望の立体配置を有するキラルアルコールを導入するための効率的な方法を提供する。

【００２７】

本明細書は、特定の求核試薬R^6Mを含むキラル有機亜鉛複合体の形成方法を開示する。この現場調製した試薬をプロキラルなケトンと反応させて、キラルアルコールを形成する。

【００２８】

アルコール３の製造のためには、約１．０～約１．５当量のキラル添加剤及び求核試薬、好ましくは約１．２当量のキラル添加剤及び約１．０当量の求核試薬を使用しなければならない。

【００２９】

従来方法では低温（－６５℃）条件が必要とされているのに反し、上記反応は約－７８～約７０℃、好ましくは約－２０～約６０℃の温度で実施され得る。ジアルキル亜鉛は通常約－２０～約０℃の温度で添加される。第２添加剤は通常ほぼ室温で添加され、その後キラルな有機亜鉛複合体を形成するために混合物は約６０℃に加熱される。有機金属試薬（R^6M）はキラルな有機亜鉛複合体にほぼ室温で添加される。このキラルな求核試薬－有

機亜鉛複合体に対して、プロキラルなケトンを室温で添加する。

【００３０】

好ましい方法では、反応温度を０～３０℃に維持するようにジアルキル亜鉛の溶液をキラル添加剤及び第２添加剤の溶液にゆっくり添加する。約１時間後に、クロロマグネシウムシクロプロピルアセチリドのような有機金属試薬が調製され、これをキラルな有機亜鉛複合体に添加する。次いで、このキラルな求核試薬－有機亜鉛複合体溶液にケトアニリンを約－１０℃で添加する。反応物を約０～約－１０℃で約３５時間撹拌し、室温に加温し、約３時間撹拌し、次いで塩基でクエンチする。

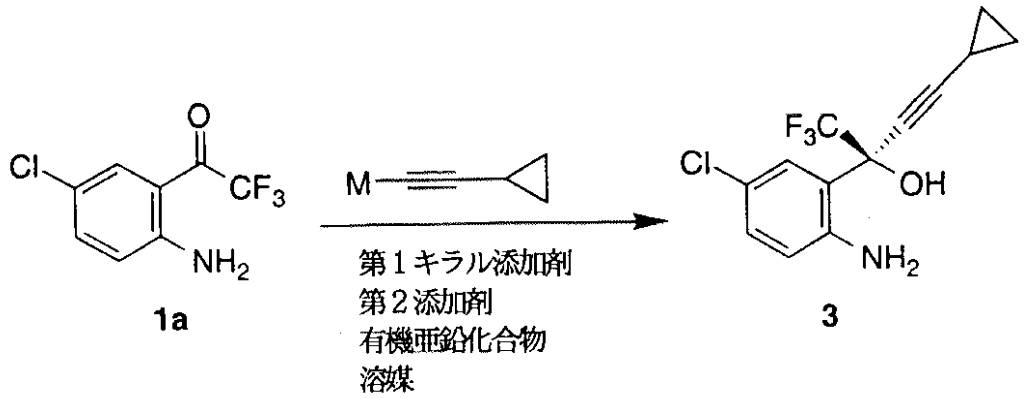
【００３１】

更に、この方法により、触媒量のキラル添加剤を使用する所望のキラルアルコールを製造するための触媒方法が提供されることが立証された。

【００３２】

【化７】

スキーム３



【００３３】

下記スキーム４に、前記１，４－ジヒドロ－２Ｈ－３，１－ベンゾオキサジン－２－オンを製造するためのアミノアルコール３の環化方法を略記する。反応は、使用するクロロホルメートに応じて１ステップ方法または２ステップ方法として実施され得、２ステップ方法では中間体カルバメート５が単離され得る。１ステップ方法においてアリールクロロホルメートはあまり安定でないカルバメートを形成し、カルバメートを水性塩基で処理すると環化して生成物が生ずる。また、アルキルクロロホルメートからは、環化ステップを実施する前に単離、精製され得る重要な中間体であるアルキルカルバメートが生成される。アルキルカルバメートの安定性に基づいて、ＤＭＰ－２６６を製造するための実用的な２ステップ方法が開発され、この方法はアルキルカルバメート中間体５を形成後カルバメートを環化して所望生成物４を得ることを含む。更に、ホスゲンも使用され得ることが立証された。

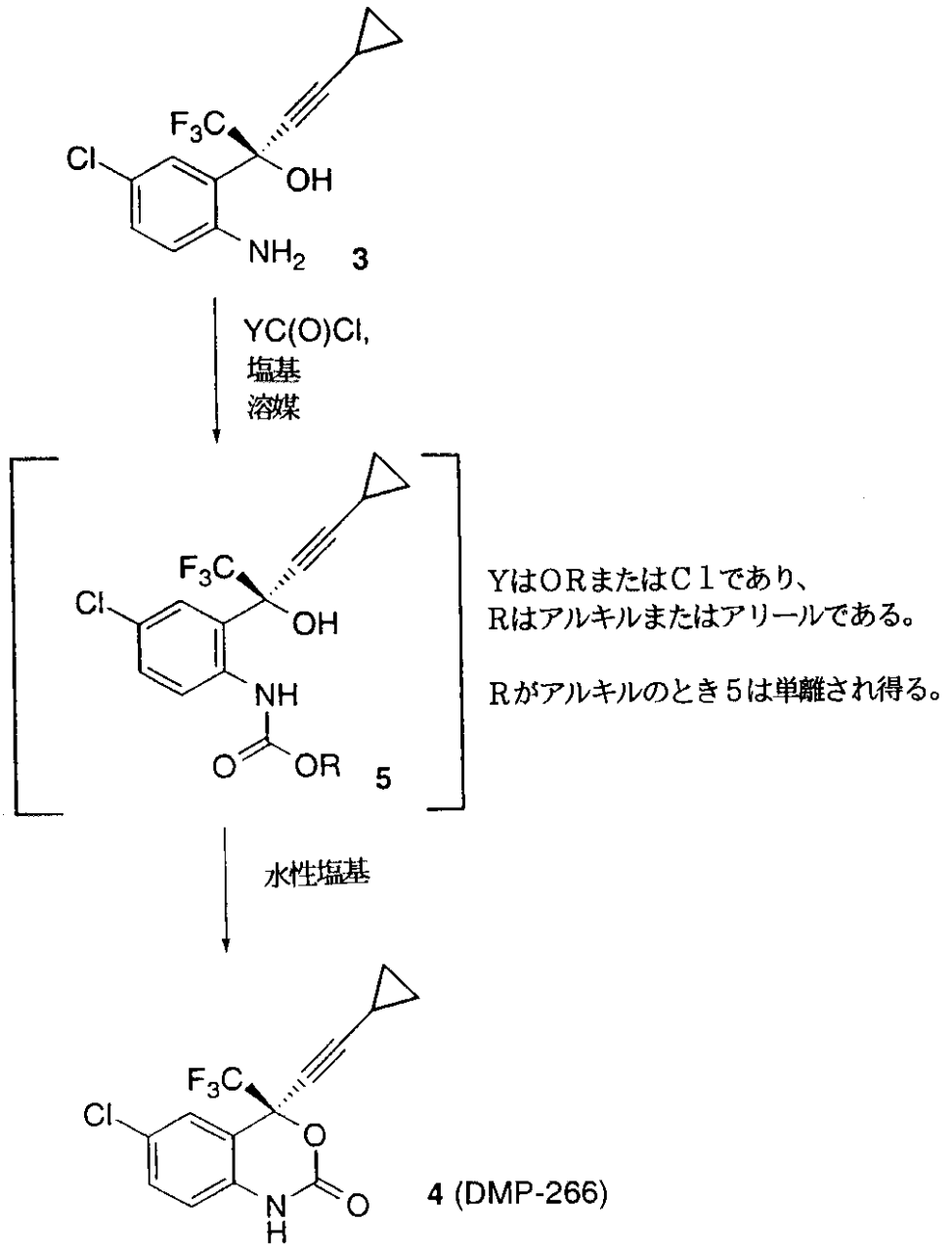
【００３４】

本発明方法により得られる材料を使用するときには追加当量の塩基が必要であることに留意されたい。高い光学純度を有するアミノアルコールは酸付加塩として単離され、環化ステップを実施する前にアミン塩を分解する必要がある。これは、環化ステップで追加当量の塩基を使用するだけで達成され得る。

【００３５】

【化８】

スキーム４



【００３６】

（実施例）

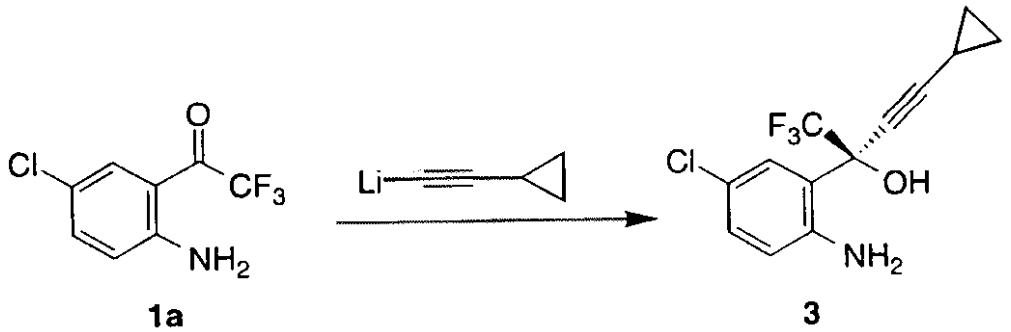
下記実施例で本発明を例示する。これらの実施例は本発明を例示するために提示したにすぎず、本発明の範囲を限定するものと解釈すべきでない。

【００３７】

実施例１

【００３８】

【化９】



1a 3

【００３９】

【表１】

	FW	g	ｍｌ	mmol	当量
ケトン１ａ	323.58	4.48		20	1
(1R,2S)-N-ﾋﾟﾛﾘｼﾞﾆﾙﾉﾙｴﾌｪﾄﾞﾘﾝ	205.30	9.85		48	2.4
シクロプロピルアセチレン	66.10	2.64		40	2
ｎ－ＢｕＬｉ (ヘキサン中２．５M)	64.06		16	40	2
ＭｅＯＨ (トルエン中４．９４M)			9.72	48	2.4
$ZnMe_2$ (トルエン中２．０M)	32.01		24	48	2.4
トルエン			80		
１Ｍ　クエン酸			45		

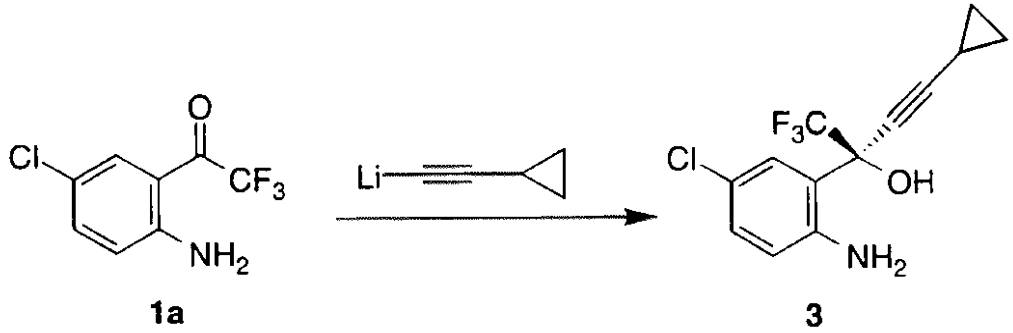
窒素下、乾燥トルエン（４０ｍｌ）に（１Ｒ，２Ｓ）－Ｎ－ピロリジニルノルエフェドリン（９．８５ｍｇ，４８ｍｍｏｌ）及びジメチル亜鉛（トルエン中２．０Ｍ）を添加する。混合物を１時間撹拌する。メタノール（９．７２ｍｌ，４８ｍｍｏｌ）を添加する。０．５時間後、混合物を、予め調製したトルエン（４０ｍｌ）中のｎ－ブチルリチウム（２．５Ｍ，１６ｍｌ）及びシクロプロピルアセチレン（２．６４ｇ，４０ｍｍｏｌ）のスラリーにカニューレを介して移す。０．５時間後、ケトン１ａ（４．４８ｇ，２０ｍｍｏｌ）溶液を添加する。混合物を７時間撹拌する。水で後処理し、結晶化して、白色固体４．８ｇ（単離収率８３％、エナンチオマー過剰率８３％）を得る。

【００４０】

実施例２

【００４１】

【化１０】



1a 3

上記実施例１に記載の手順に従って、ただし（１Ｒ，２Ｓ）－Ｎ－ピロリジニルノルエフ

ェドリンに代えて以下の第１キラル添加剤を使用して、下記するアッセイ収率及びエナンチオマー過剰率を得た。

【００４２】

【表２】

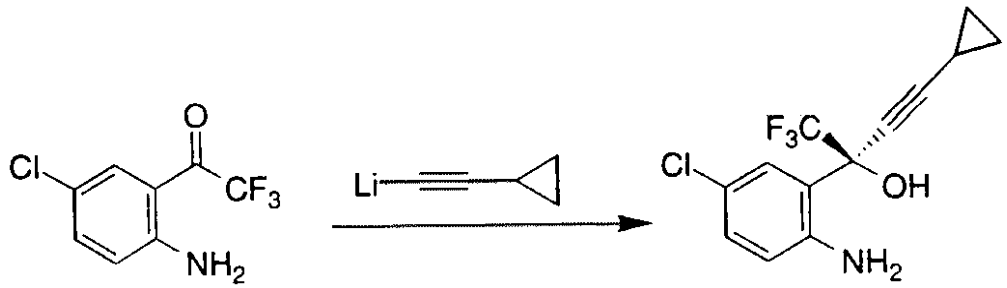
第１キラル添加剤	アッセイ収率	エナンチオマー過剰率
Ｎ－メチルエフェドリン	90	83
エフェドリン	94	28.2
N,N-ｼﾞﾍﾞﾝｼﾞﾙﾉﾙｴﾌｪﾄﾞﾘﾝ	95	10.4
ノルエフェドリン	25.5	41.6
酒石酸ジエチル	26.2	－４
ピロリジンメタノール	30	16.8
(1R,2R)－シュードエフェドリン	63.3	29.8
シンコニン	90	−11.2
(1R,2R)－Ｎ－ﾒﾁﾙｼｭｰﾄﾞｴﾌｪﾄﾞﾘﾝ	28.6	−43

【００４３】

実施例３

【００４４】

【化１１】



1a　　3

第１キラル添加剤として（１Ｒ，２Ｓ）－Ｎ－ピロリジニルノルエフェドリンを使用して上記実施例１に記載の手順に従って、ただしメタノールに代えて以下の第２添加剤を使用して、下記するエナンチオマー過剰率％を得た。

【００４５】

【表３】

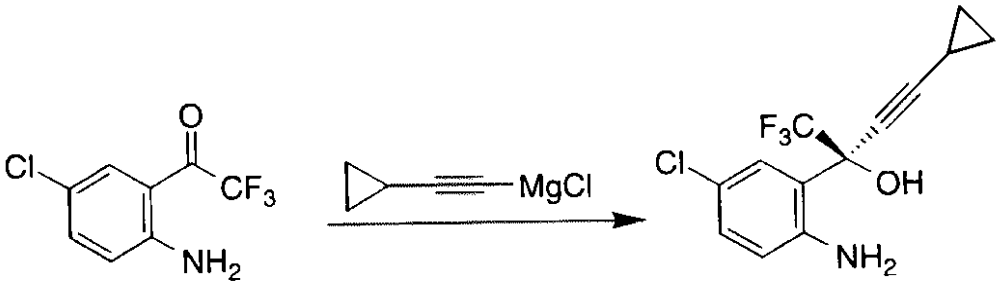
第２添加剤	エナンチオマー過剰率
ＥｔＯＨ	55
ｉ－ＰｒＯＨ	69
CF_3CO_2H	76.2

【００４６】

実施例４

【００４７】

【化１２】



1a 3

第１キラル添加剤として（１Ｒ，２Ｓ）－Ｎ－ピロリジニルノルエフェドリンを使用して上記実施例１に記載の手順に従って、ただしｎ－ブチルリチウムに代えてｎ－ブチルマグネシウムクロリド及び以下の第２添加剤を用い、反応を室温で実施して、下記するエナンチオマー過剰率％でキラルアミノアルコールを製造した。

【００４８】

【表４】

第２添加剤	エナンチオマー過剰率
ＭｅＯＨ	87
ｔ－ＢｕＯＨ	89.8
$(CH_3)_3CCH_2OH$	95.6
$(CH_3)_3CCH_2OH$	94*
$(CH_3)_3CCH(CH_3)OH$	89
Ph_3COH	74.4
Cl_3CCH_2OH	96
F_3CCH_2OH	95.7
$CH_2=CHCH_2OH$	90
$PhCH_2OH$	89
$(CH_3)_2NCH_2CH_2OH$	78.2
４－NO_2－フェノール	89
CH_3CO_2H	82
CF_3CO_2H	89.4
$(CH_3)CCO_2H$	71.6

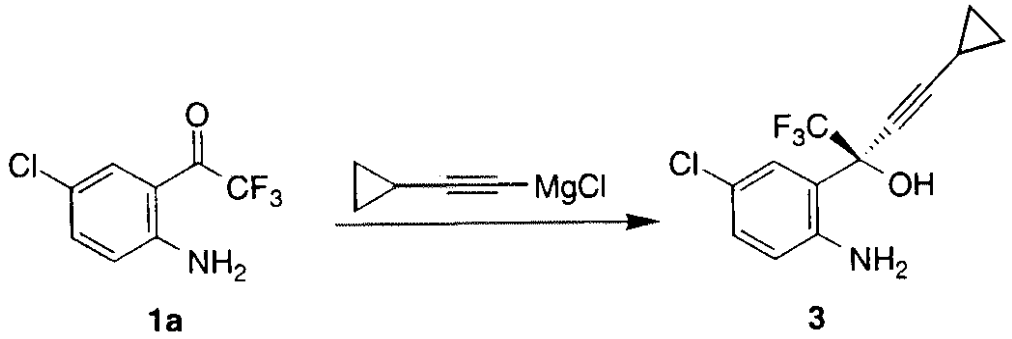
＊　反応温度は４０℃とした。

【００４９】

実施例５

【００５０】

【化１３】



1a 3

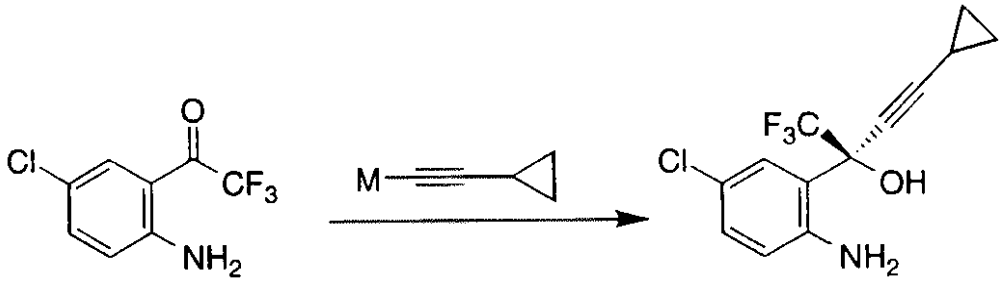
上記実施例４に記載の手順に従って、ただし第１キラル添加剤として（１Ｒ，２Ｓ）－Ｎ－ピロリジニルノルエフェドリンに代えて（１Ｒ，２Ｓ）－Ｎ－メチルエフェドリン、第２添加剤として（ＣＨ$_3$）$_3$ＣＣＨ$_2$ＯＨを使用して、エナンチオマー過剰率６５．８％のキラルアミノアルコールを製造した。

【００５１】

実施例６

【００５２】

【化１４】



1a 3

上記実施例４に記載の手順に従って、ただしリチウムに代えて以下の金属を使用して、下記するアッセイ収率及びエナンチオマー過剰率を得た。

【００５３】

【表５】

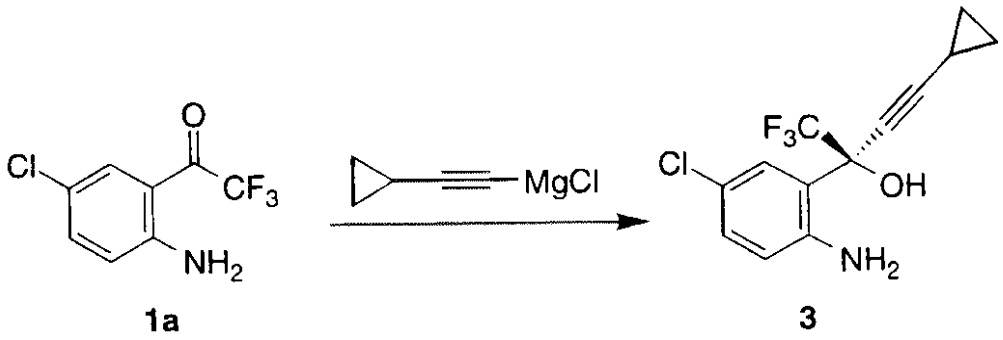
M	アッセイ収率	エナンチオマー過剰率
ＭｇＣｌ	96	87
ＭｇＢｒ	95	53.6
ＭｇＩ	76.6	50.6

【００５４】

実施例７

【００５５】

【化１５】



1a 3

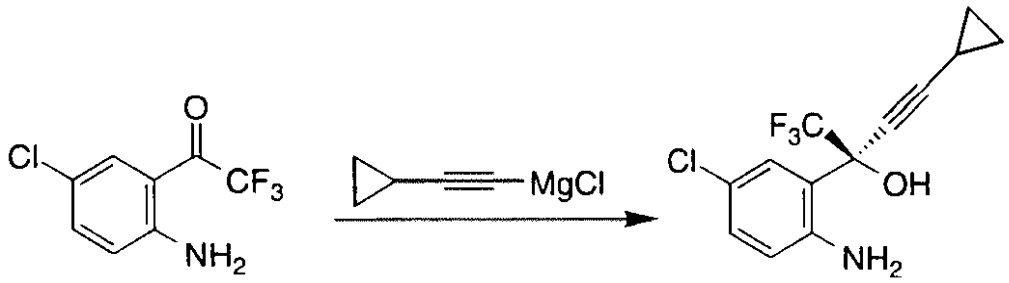
【００５６】
【表６】

材　料	量	mmol	MW
ケトン１ａ	18.63ｇ	83	323.58
(1R,2S)-N-ﾋﾟﾛﾘｼﾞﾆﾙﾉﾙｴﾌｪﾄﾞﾘﾝ３	24.64ｇ	120	205.30
シクロプロピルアセチレン２	6.70ｇ	100	66.10
ｎ－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中２．０Ｍ)	50ｍｌ	100	
ネオペンチルアルコール（９９％)	7.12ｇ	80	88.15
$ZnMe_2$（トルエン中２．０Ｍ)	50ｍｌ	100	
ＴＨＦ	100ｍｌ		
１Ｍ　クエン酸	200ｍｌ		

窒素下、オーブン乾燥したフラスコにシーブ乾燥ＴＨＦ（１００ｍｌ）及び（１Ｒ，２Ｓ）－Ｎ－ピロリジニルノルエフェドリン（２４．６４ｇ，１２０ｍｍｏｌ）を装入した。混合物を－２０℃に冷却し、ジメチル亜鉛（トルエン中２．０Ｍ，５０ｍｌ，１００ｍｍｏｌ）を温度を０℃以下に維持するように十分ゆっくりと添加した。室温で３０分後、ネオペンチルアルコール（７．１２ｇ，８０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を６０℃で１時間加熱し、室温に冷却した。別の乾燥フラスコで、シクロプロピルアセチレン（６．７０ｇ，１００ｍｍｏｌ）及びｎ－ブチルマグネシウムクロリド（ＴＨＦ中２．０Ｍ，５０ｍｌ，１００ｍｍｏｌ）を反応させてクロロマグネシウムシクロプロピルアセチリド溶液を調製した。次いで、前記溶液をカニューレを介して亜鉛試薬に移した。２０分後、ケトアニリン１ａ（１８．６３ｇ，８．３３ｍｍｏｌ）を添加した。７時間後に、反応混合物をヘキサン（１００ｍｌ）で希釈し、１Ｎクエン酸（２００ｍｌ）でクエンチした。２層を分離した。水性層はノルエフェドリン回収のために残した。有機層を～５０ｍｌに濃縮し、トルエン（１００ｍｌ）を添加した。溶液を再び～５０ｍｌに濃縮してすべてのＴＨＦを除去した。ヘプタン（８０ｍｌ）をゆっくり添加した。濾過して固体を集め、ヘプタン（３０ｍｌ）で洗浄して、２２．６２ｇ（収率９４％、ｅｅ９６％）の３を白色固体として得た。

【００５７】
実施例８

【００５８】
【化１６】



1a 3

【００５９】
【表７】

材　料	量	mmol	MW
ケトン１ａ	9.32ｇ	41.7	323.58
(1R,2S)-N-ﾋﾟﾛﾘｼﾞﾆﾙﾉﾙｴﾌｪﾄﾞﾘﾝ	12.32ｇ	60	205.30
シクロプロピルアセチレン	3.31ｇ	50	66.10
ｎ－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中２．０Ｍ)	25ｍｌ	50	
ネオペンチルアルコール（９９％)	3.56ｇ	40	88.15
$ZnMe_2$（トルエン中２．０Ｍ)	25ｍｌ	50	
ＴＨＦ	50ｍｌ		
１Ｍ　クエン酸	100ｍｌ		

窒素下、オーブン乾燥したフラスコにシーブ乾燥ＴＨＦ（５０ｍｌ）及び（１Ｒ，２Ｓ）－Ｎ－ピロリジニルノルエフェドリン（１２．３２ｇ，６０ｍｍｏｌ）を装入した。混合物を－２０℃に冷却し、ジメチル亜鉛（トルエン中２．０Ｍ，２５ｍｌ，５０ｍｍｏｌ）を温度を０℃以下に維持するように十分ゆっくりと添加した。室温で３０分後、ネオペンチルアルコール（３．５６ｇ，４０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を６０℃で１時間加熱し、室温に冷却した。別の乾燥フラスコで、シクロプロピルアセチレン（３．３１ｇ，５０ｍｍｏｌ）及びｎ－ブチルマグネシウムクロリド（ＴＨＦ中２．０Ｍ，２５ｍｌ，５０ｍｍｏｌ）を反応させてクロロマグネシウムシクロプロピルアセチリド溶液を調製した。次いで、前記溶液をカニューレを介して亜鉛試薬に移した。２０分後、溶液を０℃に冷却し、ケトアニリン１ａ（９．３２ｇ，４１．７ｍｍｏｌ）を添加した。４８時間後に、反応混合物をヘキサン（５０ｍｌ）で希釈し、１Ｎクエン酸（１００ｍｌ）でクエンチした。２層を分離した。水性層はノルエフェドリン回収のために残した。有機層を～２５ｍｌに濃縮し、トルエン（５０ｍｌ）を添加した。溶液を再び～２５ｍｌに濃縮してすべてのＴＨＦを除去した。ヘプタン（３５ｍｌ）をゆっくり添加した。濾過して固体を集め、ヘプタン（１０ｍｌ）で洗浄して、１１．３ｇ（収率９４％、ｅｅ＞９９％）の３を白色固体として得た。

【００６０】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$，３００ＭＨｚ）：δ　７．５２（１Ｈ）、７．１２（１Ｈ）、６．６１（１Ｈ）、４．７０（１Ｈ）、４．３９（２Ｈ）、１．３９（１Ｈ）及び０．８５（４Ｈ）。

【００６１】
^{13}Ｃ　ＮＭＲ（$CDCl_3$，７５．５ＭＨｚ）：δ　１４３．２１、１３０．４４、１３０．０４、１２３．９４、１２３．９３（ｑ）、１２１．１１、１２０．８１、９３．

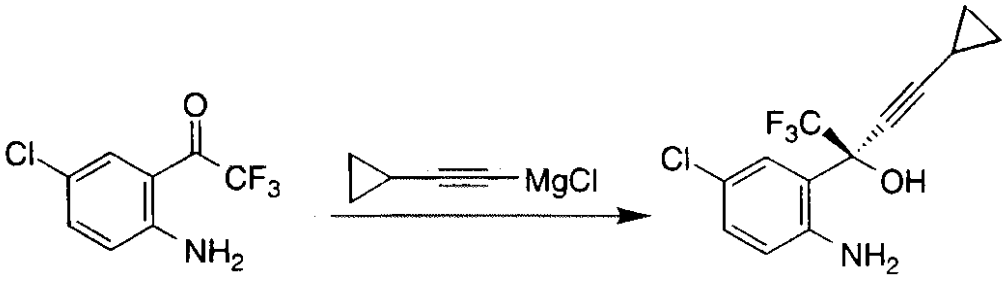
５１、７４．８０（ｑ）、７０．５８、８８．５９及び－０．８５。

【００６２】

実施例９

【００６３】

【化１７】



1a　　3

【００６４】

【表８】

材　料	量	mol	MW
ケトン１ａ	1.00ｋｇ	4.47	223.58
(1R,2S)-N-ﾋﾟﾛﾘｼﾞﾆﾙﾉﾙｴﾌｪﾄﾞﾘﾝ	1.35ｋｇ	6.58	205.30
シクロプロピルアセチレン	361.9ｇ	5.47	66.10
ｎ－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中２．０Ｍ）	2.68Ｌ	5.37	
トリフルオロエタノール（９９％）	429.5ｇ	4.29	100.04
$ZnEt_2$（ヘキサン中０．８９２Ｍ）	6.02Ｌ	5.37	
ＴＨＦ	9.36Ｌ		
３０％　K_2CO_3	550ｍｌ		
３０％　クエン酸	2.0Ｌ		
トルエン（結晶化用、４　１ｇあたり２ｍｌ）	2.6Ｌ		
ヘプタン（結晶化用、４　１ｇあたり４ｍｌ）	5.2Ｌ		

窒素下、トリフルオロエタノール及び（１Ｒ，２Ｓ）－Ｎ－ピロリジニルノルエフェドリンのＴＨＦ（９Ｌ）溶液に０℃のジエチル亜鉛のヘキサン溶液を３０℃以下に維持するように十分ゆっくりと添加する。混合物を室温で０．５～１時間撹拌する。別の乾燥フラスコで、以下のようにしてクロロマグネシウムシクロプロピルアセチリド溶液を調製する。０℃においてニートなシクロプロピルアセチレンに、ｎ－ブチルマグネシウムクロリド溶液を内部温度を３０℃以下に維持するように十分ゆっくりと添加する。溶液を０℃で～４０分間撹拌し、カニューレを介して亜鉛試薬に移す。この際、洗浄液として０．３６ＬのＴＨＦを用いる。混合物を－１０℃に冷却し、ケトアニリン１ａを添加する。混合物を－２～－８℃で３５時間撹拌し、室温に加温し、３時間撹拌し、１．５時間を要して３０％炭酸カリウムでクエンチする。混合物を４時間撹拌し、固体を濾過により除去し、ＴＨＦ（２ケーク容量）で洗浄する。湿潤固体はなお～１８重量％のピロリジニルノルエフェドリンを含み、更なる研究のために残す。濾液と洗液を合わせ、３０％クエン酸で処理する

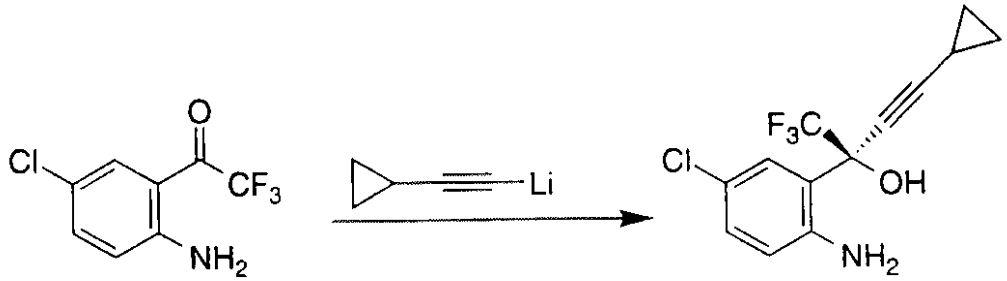
。２層を分離する。有機層を水（１．５Ｌ）で洗浄する。合わせた水性層をトルエン（２．５Ｌ）で抽出し、ノルエフェドリン回収のために残す。トルエン抽出物を有機溶液と合わせ、～２．５Ｌに濃縮する。ＴＨＦがＧＣで検出されなくなるまでトルエンを連続的に供給し、蒸留する。最終容量を３．９Ｌで調節する。ヘプタン（５．２Ｌ）を１時間かけて添加する。スラリーを０℃に冷却し、１時間熟成し、濾過する。固体をヘプタン（２ケーク容量）で洗浄し、乾燥して、１．２３４ｋｇ（収率９５．２％）のアミノアルコール３を白色結晶として得る。生成物は９９．８Ａ％純度及び９９．３％ｅｅである。

【００６５】

実施例１０

【００６６】

【化１８】



1a　　3

【００６７】

【表９】

材　料	量	mmol	MW
ケトン１ａ	1.68ｇ	7.0	323.58
(1R,2S)-N-ﾋﾟﾛﾘｼﾞﾆﾙﾉﾙｴﾌｪﾄﾞﾘﾝ	0.18ｇ	0.88	205.30
シクロプロピルアセチレン	0.06ｇ	10	66.10
ｎ－ＢｕＬｉ（ヘキサン中２．５Ｍ)	4.0ｍｌ	10	
メタノール	0.81ｍｌ	20	32.01
$ZnMe_2$（トルエン中２．０Ｍ)	5.0ｍｌ	10	
トルエン	5ｍｌ		
１Ｍ　クエン酸	10ｍｌ		

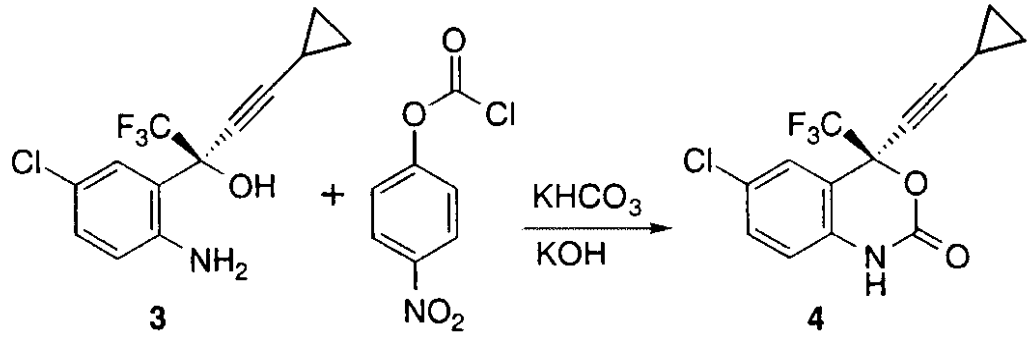
乾燥トルエンにメタノール及びトルエンを添加した。混合物を－７８℃に冷却し、窒素下ジメチル亜鉛を添加した。混合物を室温まで加温し、１時間撹拌した。（１Ｒ，２Ｓ）－Ｎ－ピロリジニルノルエフェドリンを添加した。０．５時間後、混合物を、予め調製したトルエン（４０ｍｌ）中にｎ－ブチルリチウム及びシクロプロピルアセチレンを含むスラリーとカニューレを介して混合した。０．５時間後、ケトン１を添加した。混合物を７時間撹拌し、過剰の１Ｍクエン酸でクエンチする。有機溶液のアッセイは８３％収率及び２０％ｅｅを示した。

【００６８】

実施例１１

【００６９】

【化１９】



【００７０】
【表１０】

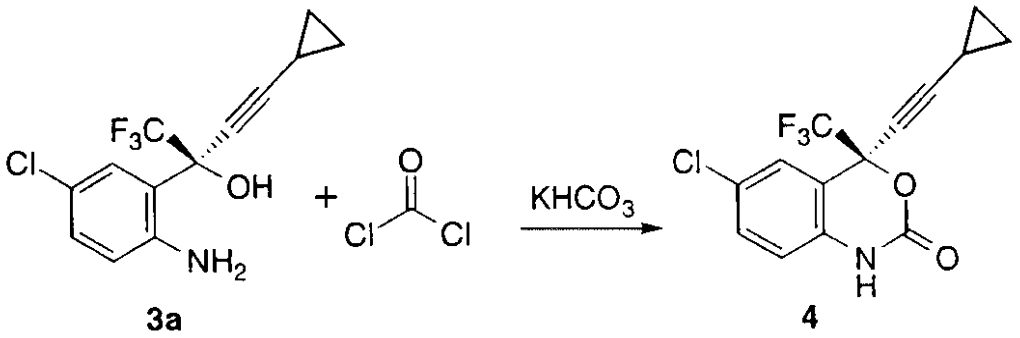
	ＦＷ	ｇ	ｍｌ	ｍｍｏｌ	当量
アミノアルコール３	289	100		346	1
4-ニトロフェニルクロロホルメート	201.6	73.2		363	1.05
$KHCO_3$	100	45		450	1.3
２Ｎ　ＫＯＨ	56		346	692	2.0
H_2O			654		
ＭＴＢＥ			500		

攪拌機、窒素ライン及び熱電対を備えた３首丸底フラスコに、固体アミノアルコール３、ＭＴＢＥ（５００ｍｌ）及び$KHCO_3$水溶液（H_2O　６５４ｍｌ中４５ｇ）を装入した。２５℃で、固体４－ニトロフェニルクロロホルメートを４回に分けて添加した。添加中、溶液ｐＨを追跡した。反応中ｐＨは８．５～４に維持し、最後は８．０とした。混合物を２０～２５℃で２時間撹拌した。水性層のｐＨが１１．０に達するまでＫＯＨ（２Ｎ）水溶液を２０分間かけて添加した。

【００７１】
層を分離し、ＭＴＢＥ層にブライン（５００ｍｌ）を添加した。６～７のｐＨまで０．１Ｎ酢酸を添加した。層を分離して、有機層をブライン（５００ｍｌ）で洗浄した。この時点で、混合物の溶媒をＥｔＯＨ／ＩＰＡに替え、実施例１３及び１４に記載のように結晶化した。

【００７２】
実施例１２Ａ

【００７３】
【化２０】



【００７４】
【表１１】

	FW	g	ml	mmol	当量
アミノアルコール３ａ	289	100		346	1
ホスゲン （トルエン中２０wt%）	99	41	216	415	1.2
$KHCO_3$	100	86.5		865	2.5
H_2O			500		
トルエン			500		

撹拌機、窒素ライン及び熱電対を備えた３首丸底フラスコに、固体アミノアルコール３ａ、トルエン（５００ｍｌ）及び$KHCO_3$水溶液（H_2O　５００ｍｌ中８６．５ｇ）を装入した。２５℃でホスゲンのトルエン溶液を添加し、混合物を２０～２５℃で２時間撹拌した。

【００７５】

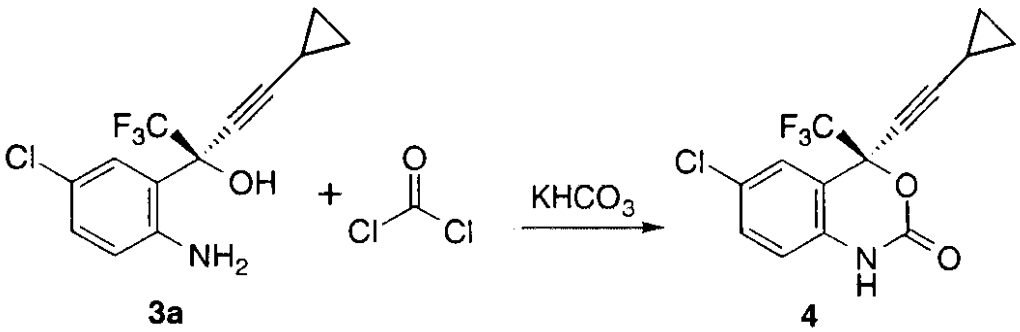
層を分離し、有機層をブライン（５００ｍｌ）で洗浄した。この時点で、混合物の溶媒をＥｔＯＨ／ＩＰＡに替え、実施例１３及び１４に記載のように結晶化した。

【００７６】

実施例１２Ｂ

【００７７】

【化２１】



3a　　4

【００７８】

【表１２】

	FW	g	ml	mmol	当量
アミノアルコール３ａ	289	100		346	1
ホスゲン（ガス）	99				
$KHCO_3$	100	86.5		865	2.5
H_2O			500		
ＭＴＢＥ			500		

撹拌機、窒素ライン及び熱電対を備えた３首丸底フラスコに、固体アミノアルコール３ａ、ＭＴＢＥ（５００ｍｌ）及び$KHCO_3$水溶液（H_2O　５００ｍｌ中８６．５ｇ）を装入した。反応が完結するまで２５℃において溶液にホスゲンガスをゆっくり通した。

【００７９】

層を分離し、有機層をブライン（５００ｍｌ）で洗浄した。この時点で、混合物の溶媒をＥｔＯＨ／ＩＰＡに替え、実施例１３及び１４に記載のように結晶化した。

【００８０】

実施例１３

４００ｇ規模で制御抗溶媒添加(Controlled Anti-Solvent Addition)を用いて、ＤＭＦ－

２６６　１ｇあたり溶媒１５ｍｌの割合でのＤＭＰ－２６６の３０％　２－プロパノールからの結晶化
出発物質ＤＭＦ－２６６（４００ｇ）を２－プロパノール（１．８Ｌ）に溶解させる。溶液を濾過して異物を除去する。溶液に脱イオン（ＤＩ）水（１．９５Ｌ）を３０～６０分間かけて添加する。溶液にＤＭＰ－２６６種（Ｆｏｒｍ　ＩＩ湿潤ケーク）（１０～２０ｇ）を添加する。種ベッドを１時間撹拌する。スラリーを混合するためにＩｎｔｅｒｍｉｇ攪拌機を使用することが好ましい。所要により（非常に長い結晶または粘稠なスラリーが存在するとき）、スラリーを１５～６０秒間湿式粉砕する。スラリーにＤＩ水（２．２５Ｌ）を４～６時間かけて添加する。所要により（非常に長い結晶または粘稠なスラリーが存在するとき）、添加の間スラリーを１５～６０秒間湿式粉砕する。上清中の生成物濃度が一定になるまでスラリーを２～１６時間熟成する。スラリーを濾過して、結晶性湿潤ケークを単離する。湿潤ケークを、１～２ベッド容量の３０％　２－プロパノール水溶液で洗浄し、その後１ベッド容量ずつのＤＩ水で２回洗浄する。洗浄した湿潤ケークを真空下５０℃で乾燥する。

【００８１】

実施例１４

４００ｇ規模で半連続方法を用いて、ＤＭＦ－２６６　１ｇあたり溶媒１５ｍｌの割合でのＤＭＰ－２６６の３０％　２－プロパノールからの結晶化
出発物質ＤＭＦ－２６６（４００ｇ）を２－プロパノール（１．８Ｌ）に溶解させる。３０％（ｖ／ｖ）２－プロパノール水溶液（０．３Ｌ）にＦｏｒｍ　ＩＩ　ＤＭＰ－２６６（２０ｇ）を混合するかまたは晶析器中に上記結晶化で生じたスラリーの一部を維持することによりヒールスラリーを調製する。晶析器中の溶媒組成を一定に維持するように６時間かけて一定の速度で溶解したバッチ及びＤＩ水（４．２Ｌ）を前記ヒールスラリーに同時に装入する。結晶化の間Ｉｎｔｅｒｍｉｇ攪拌機を使用することが好ましい。この添加の間、結晶の長さが異常に長くなったり、スラリーが余りに粘稠になったときにはスラリーを湿式粉砕する。上清中の生成物濃度が一定になるまでスラリーを２～１６時間熟成する。スラリーを濾過して、結晶性湿潤ケークを単離する。湿潤ケークを、１～２ベッド容量の３０％　２－プロパノール水溶液で洗浄し、その後１ベッド容量ずつのＤＩ水で２回洗浄する。洗浄した湿潤ケークを真空下５０℃で乾燥する。

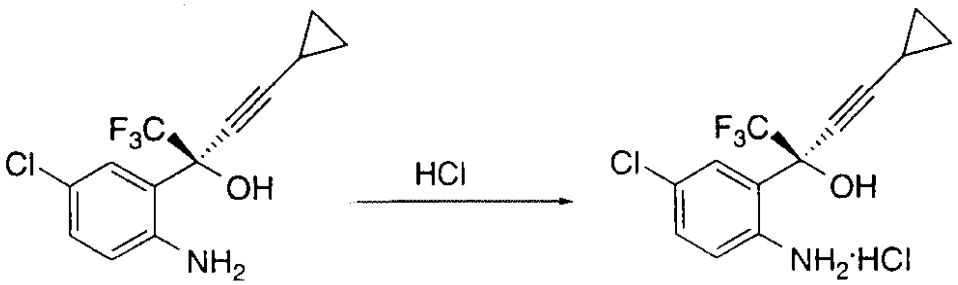
【００８２】

実施例１５

２Ｒ－［１－ヒドロキシ－１－トリフルオロメチル－３－シクロプロピルプロピン－２－イル］－４－クロロアニリン塩酸塩

【００８３】

【化２２】



【００８４】

【表１３】

材　料	量	mmol	MW
アミノアルコール（９８．４％ｅｅ）	10ｇ	34.5	289.7
４．２５Ｎ　ＨＣｌ（ＩＰＡ中）	8.5ｍｌ	36.1	36.5
ＩＰＡｃ	250ｍｌ		

室温において、アミノアルコールのＩＰＡｃ（１５０ｍｌ）溶液にＩＰＡ中のＨＣｌを滴下して、白色スラリーを形成する。このスラリーを真空下で～１００ｍｌに濃縮する。この間にスラリーをＩＰＡｃ（２×５００ｍｌ）でフラッシュする。スラリーを室温で１８時間熟成し、濾過する。湿潤ケークをヘプタン（１０ｍｌ）で洗浄し、乾燥して、１１．０ｇ（９７．７％回収率、９９．８％ｅｅ）のアミノアルコール・ＨＣｌ塩を白色固体として得る。

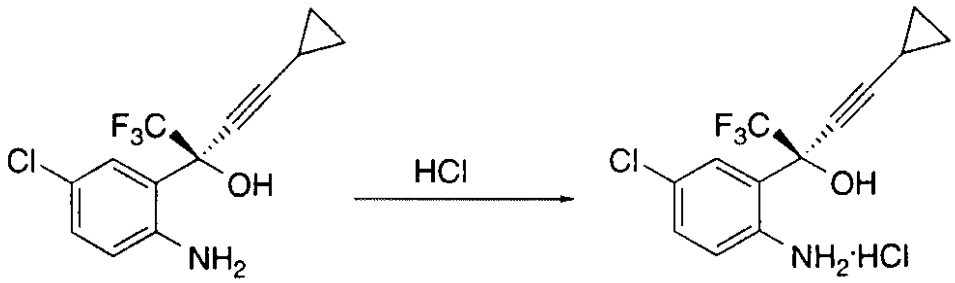
【００８５】

実施例１６

２Ｒ－［１－ヒドロキシ－１－トリフルオロメチル－３－シクロプロピルプロピン－２－イル］－４－クロロアニリン塩酸塩

【００８６】

【化２３】



【００８７】

【表１４】

材　料	量	mmol	MW
アミノアルコール（９６％ｅｅ）	10.4ｇ	35.9	289.7
１２Ｎ　ａｑ．ＨＣｌ	3.29ｍｌ	39.5	36.5
ＩＰＡｃ	250ｍｌ		

室温において、アミノアルコールのＩＰＡｃ（１５０ｍｌ）溶液に水性ＨＣｌを滴下して、白色スラリーを形成する。このスラリーを真空下で～１００ｍｌに濃縮する。この間にスラリーをＩＰＡｃ（２×５００ｍｌ）でフラッシュする。スラリーを室温で２４時間熟成し、濾過する。湿潤ケークを冷ＩＰＡｃ（３０ｍｌ）で洗浄し、乾燥して、１０．５ｇ（９０％回収率、１００％ｅｅ）のアミノアルコール・ＨＣｌ塩を白色固体として得る。

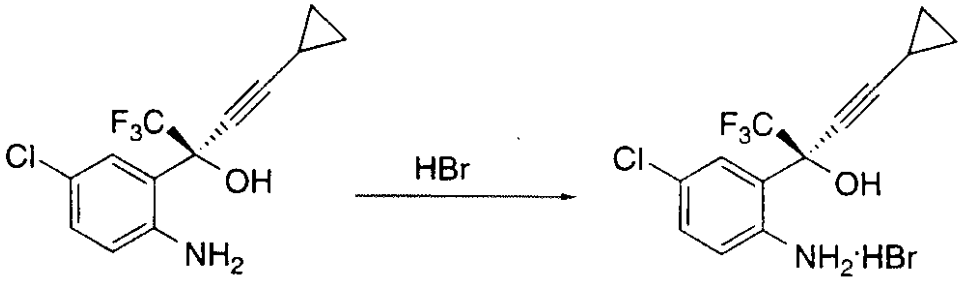
【００８８】

実施例１７

２Ｒ－［１－ヒドロキシ－１－トリフルオロメチル－３－シクロプロピルプロピン－２－イル］－４－クロロアニリン臭化水素酸塩

【００８９】

【化２４】

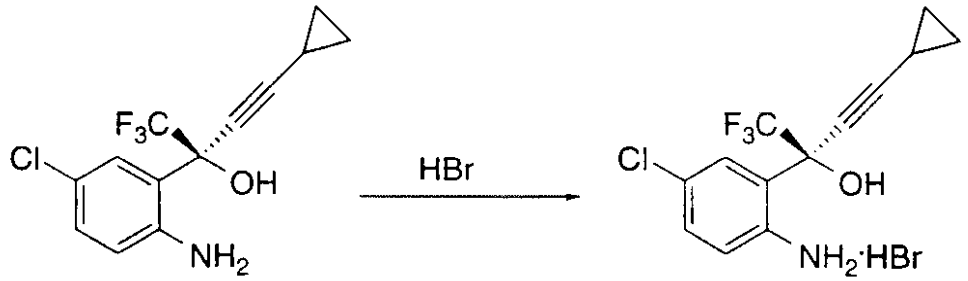


【００９０】
【表１５】

材　料	量	mmol	MW
アミノアルコール（９６％ｅｅ）	10.4ｇ	35.9	289.7
４８％　ａｑ．ＨＢｒ	4.1ｍｌ	35.9	81
トルエン	210ｍｌ		
ＴＨＦ	15ｍｌ		

室温において、アミノアルコールのトルエン（１５０ｍｌ）及びＴＨＦ（５０ｍｌ）溶液に水性ＨＢｒを滴下して、透明溶液を形成する。この溶液を真空下で～１２０ｍｌに濃縮して、スラリーを形成する。トルエンを用いて容量を約１４０ｍｌに調整し、その後ＴＨＦ（１５ｍｌ）を添加する。スラリーを室温で１０時間熟成し、濾過する。湿潤ケークをトルエン（３０ｍｌ）で洗浄し、乾燥して、１２．３５ｇ（９５％回収率、９９．６％ｅｅ）のアミノアルコール・ＨＢｒ塩を白色固体として得る。

【００９１】
実施例１８
２Ｒ－［１－ヒドロキシ－１－トリフルオロメチル－３－シクロプロピルプロピン－２－イル］－４－クロロアニリン臭化水素酸塩
【００９２】
【化２５】



【００９３】
【表１６】

材　料	量	mmol	MW
アミノアルコール（96％ｅｅ）	10.4ｇ	35.9	289.7
４８％　ａｑ．ＨＢｒ	4.1ｍｌ	35.9	81
ＩＰＡｃ	200ｍｌ		

室温において、アミノアルコールのＩＰＡｃ（２００ｍｌ）溶液に水性ＨＢｒを滴下して、透明溶液を形成する。この溶液を真空下で～１００ｍｌに濃縮して、スラリーを形成する。スラリーを室温で１０時間熟成し、濾過する。湿潤ケークを冷ＩＰＡｃ（３０ｍｌ）

で洗浄し、乾燥して、１２．３５ｇ（９５％回収率、９９．３％ｅｅ）のアミノアルコール・ＨＢｒ塩を白色固体として得る。

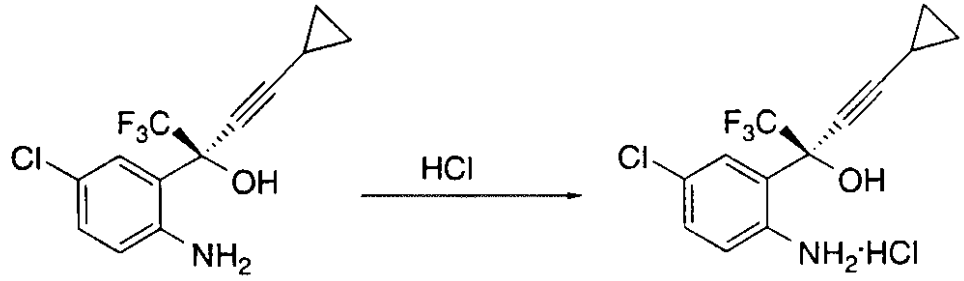
【００９４】

実施例１９

２Ｒ－［１－ヒドロキシ－１－トリフルオロメチル－３－シクロプロピルプロピン－２－イル］－４－クロロアニリン塩酸塩

【００９５】

【化２６】



【００９６】

【表１７】

材　料	量	mmol	MW
アミノアルコール（９９．３％ｅｅ）	5.78ｇ	20	289.7
６Ｎ　ＨＣｌ	3.67ｍｌ	22	36.5
ＩＰＡｃ	50ｍｌ		

室温において、アミノアルコールのＩＰＡｃ（５０ｍｌ）溶液に６Ｎ　ＨＣｌを滴下して、溶液を形成した。この溶液を真空下で～５０ｍｌに濃縮した。この間に、溶液をＩＰＡｃ（２×５０ｍｌ）でフラッシュした。生じたスラリーを室温で１２時間熟成し、濾過した。湿潤ケークを１／２　ＩＰＡｃ／ヘプタン（１５ｍｌ）で洗浄し、乾燥して、６．３１ｇ（９７．５％回収率、９９．９％ｅｅ）のＨＣｌ塩を白色固体として得た。

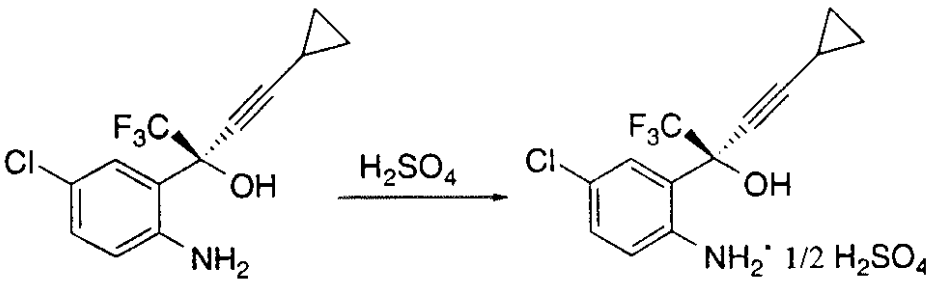
【００９７】

実施例２０

２Ｒ－［１－ヒドロキシ－１－トリフルオロメチル－３－シクロプロピルプロピン－２－イル］－４－クロロアニリン半硫酸塩

【００９８】

【化２７】



【００９９】

【表１８】

材　料	量	mmol	MW
アミノアルコール（９６％ｅｅ）	5.2ｇ	18	289.7
５０Ｗ％　H_2SO_4	1.76ｇ	20	98
ＩＰＡｃ	100ｍｌ		

室温において、アミノアルコールのＩＰＡｃ（１００ｍｌ）溶液に５０Ｗ％　H_2SO_4を滴下して、溶液を形成した。この溶液を真空下で～５０ｍｌに濃縮した。この間に、溶液をＩＰＡｃ（２×５０ｍｌ）でフラッシュした。生じたスラリーを室温で１２時間熟成し、濾過した。湿潤ケークを冷ＩＰＡｃ（１５ｍｌ）で洗浄し、乾燥して、４．２０ｇ（７２％回収率、９９．９％ｅｅ）の半硫酸塩を白色固体として得た。

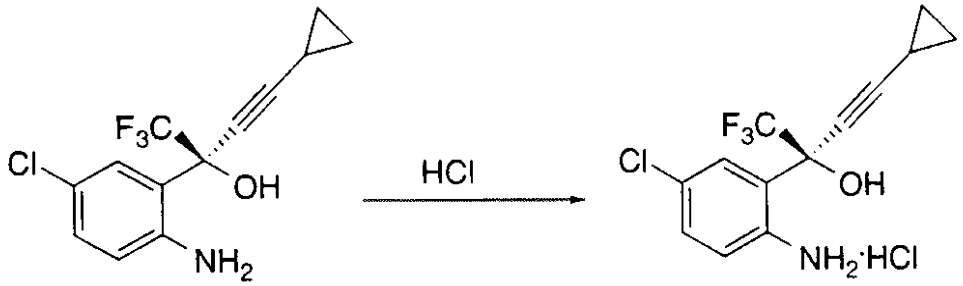
【０１００】

実施例２１

２Ｒ－［１－ヒドロキシ－１－トリフルオロメチル－３－シクロプロピルプロピン－２－イル］－４－クロロアニリン塩酸塩

【０１０１】

【化２８】



【０１０２】

【表１９】

材　料	量	mmol	MW
アミノアルコール（９７．６％ｅｅ）	11.5ｇ	39.7	289.7
１２Ｎ　ＨＣｌ	3.64ｍｌ	43.7	36.5
ＩＰＡｃ	50ｍｌ		

室温において、アミノアルコールをＴＨＦ、ヘプタン及びトルエンの混合物（１５０ｍｌ）中に含む溶液に６Ｎ　ＨＣｌを滴下して、溶液を形成した。この溶液を真空下で～７０ｍｌに濃縮した。この間に、溶液をＩＰＡｃ（２×５０ｍｌ）でフラッシュした。生じたスラリーを室温で１２時間熟成し、濾過した。湿潤ケークを１／２　ＩＰＡｃ／ヘプタン（３０ｍｌ）で洗浄し、乾燥して、１１．８ｇ（９２％回収率、９９．９％ｅｅ）のＨＣｌ塩を白色固体として得た。

フロントページの続き

(31)優先権主張番号 60/096,529
(32)優先日 平成10年8月13日(1998.8.13)
(33)優先権主張国 米国(US)

(74)代理人 100111741
弁理士 田中 夏夫
(72)発明者 チエン, チヨン・イー,
アメリカ合衆国、ニユー・ジヤージー・０７０６５、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニユー・１２６
(72)発明者 リーダー, ポール・ジエイ
アメリカ合衆国、ニユー・ジヤージー・０７０６５、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニユー・１２６
(72)発明者 グラボースキー, エドワード・ジエイ・ジエイ
アメリカ合衆国、ニユー・ジヤージー・０７０６５、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニユー・１２６
(72)発明者 タン, ルーシ
アメリカ合衆国、ニユー・ジヤージー・０７０６５、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニユー・１２６
(72)発明者 テイリア, リチヤード・デイー
アメリカ合衆国、ニユー・ジヤージー・０７０６５、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニユー・１２６

審査官 野口 勝彦

(56)参考文献 特開平９－２０８５４６（ＪＰ，Ａ）
特開平６－１８４１２４（ＪＰ，Ａ）
特開昭４８－１０４７０（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
C07C 213/10
C07C 215/68
C07C 209/88
CA(STN)
REGISTRY(STN)