

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-542205
(P2008-542205A)

(43) 公表日 平成20年11月27日(2008.11.27)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 263/26 (2006.01)	C O 7 D 263/26	4 C O 5 6
C07D 205/08 (2006.01)	C O 7 D 205/08 C S P K	4 C O 6 2
C07C 249/02 (2006.01)	C O 7 C 249/02	4 C O 6 3
C07C 251/24 (2006.01)	C O 7 C 251/24	4 C O 8 6
C07F 5/04 (2006.01)	C O 7 F 5/04 C	4 H O 0 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 83 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2008-510309 (P2008-510309)
 (86) (22) 出願日 平成18年5月8日 (2006.5.8)
 (85) 翻訳文提出日 平成19年12月21日 (2007.12.21)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/017706
 (87) 国際公開番号 W02006/122020
 (87) 国際公開日 平成18年11月16日 (2006.11.16)
 (31) 優先権主張番号 60/678, 336
 (32) 優先日 平成17年5月6日 (2005.5.6)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/726, 929
 (32) 優先日 平成17年10月14日 (2005.10.14)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

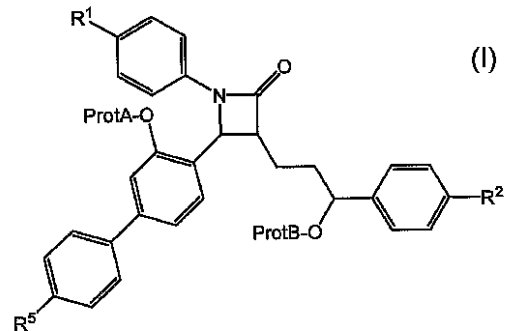
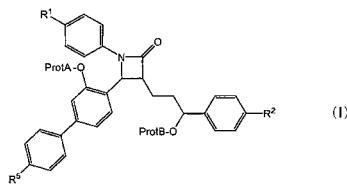
(71) 出願人 506157732
 マイクロビア インコーポレーテッド
 MICROBIA, INC.
 アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 O
 2141, ケンブリッジ, ベント ストリ
 ート 320
 (74) 代理人 100090251
 弁理士 森田 憲一
 (74) 代理人 100139594
 弁理士 山口 健次郎
 (72) 発明者 リー ピーター
 アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 O
 2115, ポストン, セント ボトルフ
 ストリート 116

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 4-ピフェニルアゼチジン-2-オンの製造方法

(57) 【要約】

本発明は、
式(1)：



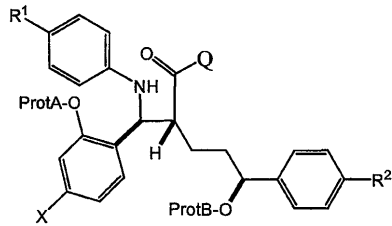
で表わされる 4 - ピフェニルアゼチジン - 2 - オン誘
導体の製造方法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

構造式：

【化 1】



10

(式中、

R¹ 及び R² は、H、ハロゲン原子、-OH、及びメトキシ基から選択され；

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

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

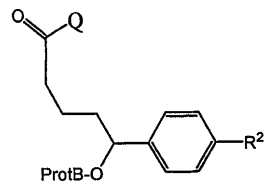
ProtB-O- は、HO- であるか、あるいは、オキシメチルエーテル基、テトラヒドロピラニル又はテトラヒドロフラニルエーテル基、メトキシシクロヘキシルエーテル基、メトキシベンジルエーテル基、シリルエーテル基及びエステル基から選択されるベンジル型アルコール保護基であり；そして

Q はキラル補助基であり、前記キラル補助基が、トリフェニルグリコールと、キラル中心少なくとも一つを有する環状並びに分岐状窒素含有部分の単一鏡像体とから選択される)

で表わされる化合物の製造方法であって、

式：

【化 2】

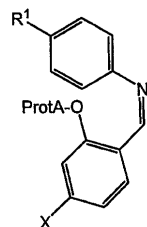


30

で表わされる化合物を

式：

【化 3】



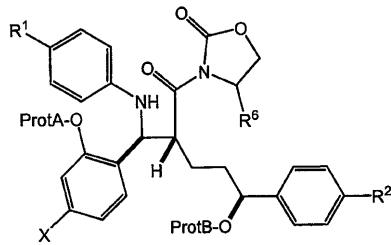
40

で表わされる化合物と反応させることを含む、前記化合物の製造方法。

【請求項 2】

構造式：

【化 4】



(式中、

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

10

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

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

ProtB-O- は、HO- であるか、あるいは、オキシメチルエーテル基、テトラヒドロピラニル又はテトラヒドロフラニルエーテル基、メトキシシクロヘキシルエーテル基、メトキシベンジルエーテル基、シリルエーテル基及びエステル基から選択されるベンジル型アルコール保護基であり；そして、

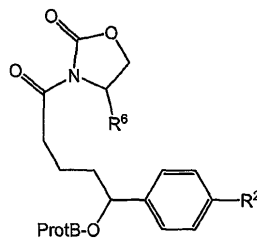
R^6 は、フェニル基又はベンジル基である)

20

で表わされる化合物の製造方法であって、

式：

【化 5】

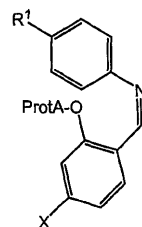


30

で表わされる化合物を

式：

【化 6】



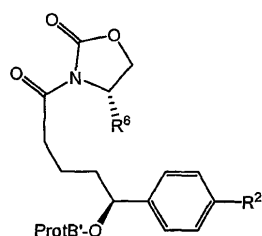
で表わされる化合物と反応させることを含む、請求項 1 に記載の前記方法。

40

【請求項 3】

式：

【化 7】



50

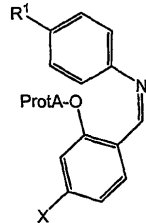
(式中、

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

で表わされる化合物を、

式：

【化 8】



10

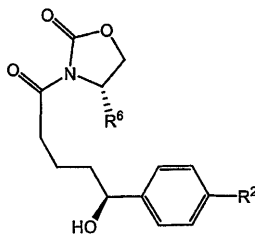
で表わされる化合物及びルイス酸と反応させることを含む、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

以下の連続的な工程：

a . 式：

【化 9】



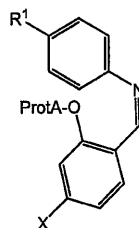
20

で表わされる化合物とトリアルキルハロシランを塩基存在下で反応させること、次いで

b . ルイス酸と反応させること、次いで

c . 式：

【化 10】



30

で表わされる化合物と反応させること、

を含む、請求項 2 に記載の前記方法。

【請求項 5】

R¹ 及び R² は、H 及びハロゲン原子から選択され；そして

40

Prot A - O - は、メトキシメチルエーテル基、アリルエーテル基、t - ブチルエーテル基、ベンジルエーテル基、トリメチルシリルエーテル基、t - ブチルジメチルシリルエーテル基、及び t - ブチルジフェニルシリルエーテル基から選択される、

請求項 3 又は 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記ルイス酸が、第 3 族、第 4 族、第 13 族、又は第 14 族の金属のハロゲン化物である、請求項 3、4 又は 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記ルイス酸が四塩化チタンである、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

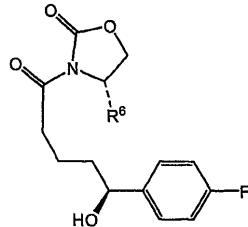
50

R¹ は、水素原子であり；
 R² は、フッ素原子であり；
 X は、臭素原子であり；そして、
 ProtA-O- は、ベンジルエーテル基である、
 請求項 4 に記載の方法。

【請求項 9】

a. 式：

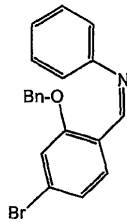
【化 1 1】



10

で表わされる化合物を、三級アミン存在下でトリメチルクロロシランと反応させて、シリル基で保護されたベンジルアルコールを提供すること；そして、
 b. 前記シリル基保護ベンジルアルコールを、四塩化チタン及び
 式：

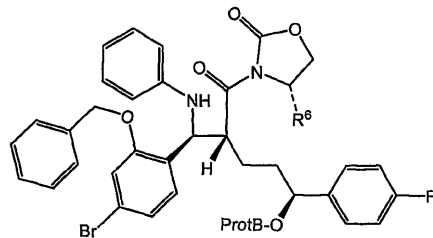
【化 1 2】



20

で表わされるイミンと反応させて、
 式：

【化 1 3】



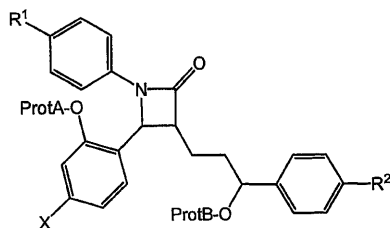
30

で表わされる化合物を提供することを、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 10】

構造式：

【化 1 4】



40

(式中、

R¹ 及び R² は、H、ハロゲン原子、-OH、及びメトキシ基から選択され；
 X は、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子、トルエンシルホニル基、メタンシルホニル基、
 及びトリフルオロメタンシルホニル基から選択され；

ProtA-O- は、オキシメチルエーテル基、アリルエーテル基、三級アルキルエーテ

50

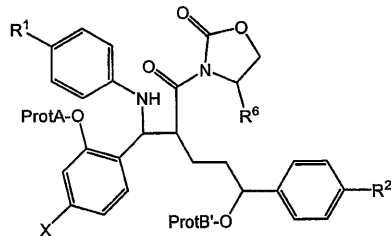
ル基、ベンジルエーテル基、及びシリルエーテル基から選択されるフェノール基の保護基であり；

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

で表わされる化合物の製造方法であって、

式：

【化 15】



10

(式中、

R⁶ は、フェニル基又はベンジル基であり；及び

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

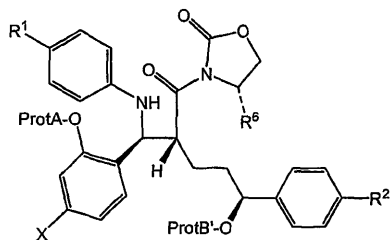
20

で表わされる化合物の環化を含む、前記方法。

【請求項 11】

式：

【化 16】



30

で表わされる化合物を、N、O-ビストリメチルシリルアセトアミド及びフッ化物イオン源に反応させることを含む、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記フッ化物イオン源が、テトラブチルフッ化アンモニウムである、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

R¹ は、水素原子であり；

40

R² は、フッ素原子であり；

X は、臭素原子であり；

ProtA は、ベンジル基であり；そして

ProtB' は、シリル基である、請求項 12 に記載の方法。

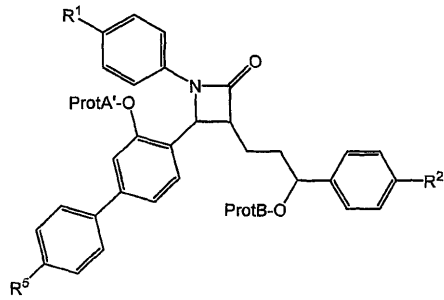
【請求項 14】

ProtB' は、t-ブチルジメチルシリル基及びトリメチルシリル基から選択される、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

式：

【化 17】



(式中、

10

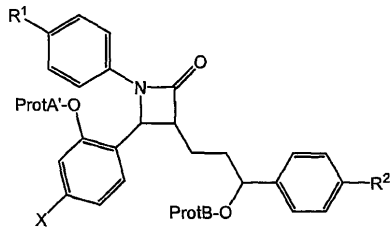
R¹ 及び R² は、H、ハロゲン原子、-OH、及びメトキシ基から選択され；
 ProtA'-O- は、オキシメチルエーテル基、三級アルキルエーテル基、ベンジルエーテル基、及びシリルエーテル基から選択されるフェノール基の保護基であり；
 ProtB-O- は、HO-であるか、あるいは、オキシメチルエーテル基、テトラヒドロピラニル又はテトラヒドロフラニルエーテル基、メトキシシクロヘキシルエーテル基、メトキシベンジルエーテル基、シリルエーテル基及びエステル基から選択されるベンジル型アルコール保護基であり；そして、

R⁵ は、糖又は保護された糖である）

で表わされる 4 - フェニルアゼチジン - 2 - オンの製造方法であって、前記方法は式：

20

【化 18】



(式中、

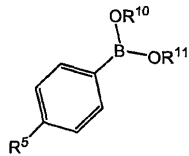
30

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

で表わされる 4 - フェニルアゼチジン - 2 - オンを、

式：

【化 19】



(式中、

40

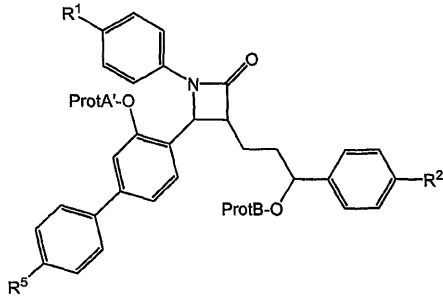
R¹⁰ 及び R¹¹ は、H 及び (C₁ ~ C₆) アルキル基から独立に選択されるか、又は、R¹⁰ 及び R¹¹ は、一緒に 5 ~ 6 員環を形成する)

で表わされるフェニル部分と反応させることを含む、前記方法。

【請求項 16】

式：

【化 2 0】



(式中、

10

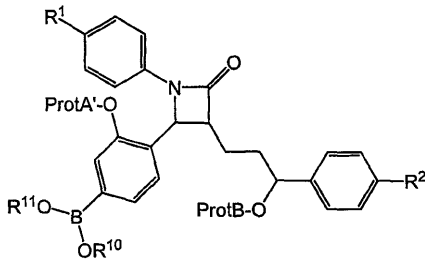
R¹ 及び R² は、H、ハロゲン原子、-OH、及びメトキシ基から選択され；
 ProtA'-O- は、オキシメチルエーテル基、三級アルキルエーテル基、ベンジルエーテル基、及びシリルエーテル基から選択されるフェノール基の保護基であり；
 ProtB-O- は、HO-であるか、あるいは、オキシメチルエーテル基、テトラヒドロピラニル又はテトラヒドロフラニルエーテル基、メトキシシクロヘキシルエーテル基、メトキシベンジルエーテル基、シリルエーテル基、及びエステル基から選択されるベンジル型アルコール保護基であり；そして、

R⁵ は、糖又は保護された糖である）

で表わされる 4 - ビフェニルアゼチジノンの製造方法であって、前記方法が式：

20

【化 2 1】



(式中、

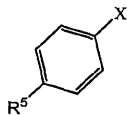
30

R¹⁰ 及び R¹¹ は、H 及び (C₁ ~ C₆) アルキル基から独立に選択されるか、又は、R¹⁰ 及び R¹¹ は、一緒に 5 ~ 6 員環を形成する)

で表わされる 4 - フェニルアゼチジン - 2 - オンを

式：

【化 2 2】



(式中、

40

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

で表わされるフェニル部分と反応させることを含む、前記方法。

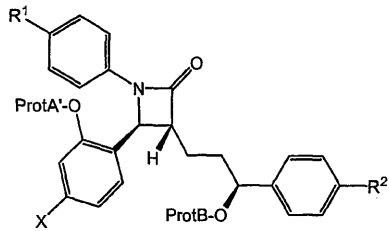
【請求項 17】

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

【請求項 18】

式：

【化 2 3】



(式中、

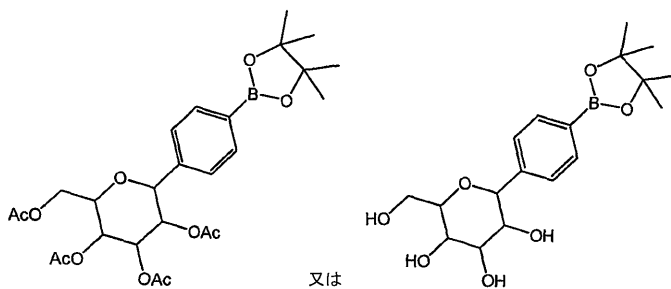
ProtA'-O-は、メトキシメチルエーテル基、t-ブチルエーテル基、シリルエーテル基、及びベンジルエーテル基から選択され；

ProtB-O-は、HO-及びシリルエーテル基から選択される)

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

式：

【化 2 4】

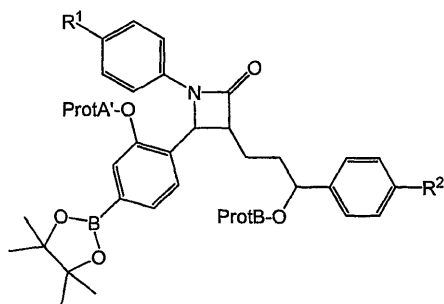


と、反応させることを含む、請求項15に記載の方法。

【請求項 19】

式：

【化 2 5】



(式中、

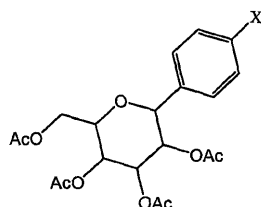
ProtA-O-は、メトキシメチルエーテル基、t-ブチルエーテル基、シリルエーテル基、及びベンジルエーテル基から選択される；そして、

ProtB-O-は、HO-及びシリルエーテル基から選択される)

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

式：

【化 2 6】



と、反応させることを含む、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 20】

前記ホスフィンはトリフェニルホスフィンであり、前記パラジウム塩は $PdCl_2$ であり、そして、前記塩基はアルカリ金属水酸化物又は炭酸塩の水溶液である、請求項 17, 18 又は 19 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 21】

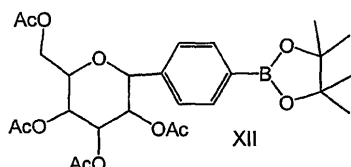
R^1 は水素原子であり、そして、 R^2 はフッ素原子である、請求項 15 ~ 20 のいずれか一項に請求項に記載されている方法。

【請求項 22】

式 X I I :

10

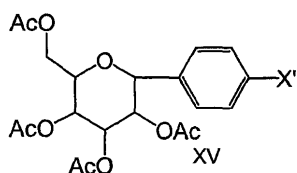
【化 27】



で表わされる化合物の製造方法であって、式：

【化 28】

20



(式中、 X' は、 Br 又は Cl である)

で表わされる XV を、パラジウム触媒、三価ホスフィン及び塩基存在下で、ビス(ピナコラト)ジボロンと反応させて XII を製造することを含む、前記方法。

【請求項 23】

X' は Cl であり、前記パラジウム触媒はビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム [$(dba)_2Pd$] であり；

30

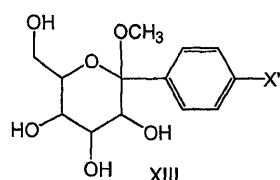
前記ホスフィンは、トリシクロヘキシルホスフィンであり；

前記塩基は、酢酸カリウムであり、そして、反応をジグリム中に $150 - 175$ で行う、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 24】

式 X I I I :

【化 29】

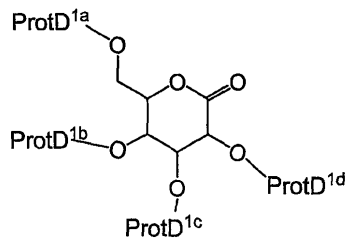


40

(式中、 X' は、 Br 又は Cl である)

で表わされる化合物の製造方法であって、式：

【化 3 0】



(式中、ProtD^{1a}、ProtD^{1b}、ProtD^{1c}及びProtD^{1d}は、トリアルキルシリル基である)

10

で表わされるシリル化糖ラクトンをグリニヤール試薬と反応させ、次いで、メタノリシスと反応させることを含む、前記方法。

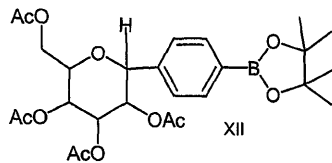
【請求項 2 5】

前記グリニヤール試薬は、4-クロロフェニル臭化マグネシウムであり、メタノリシスはメタノールのメタンスルホン酸を用いて行う、請求項 2 4 に記載の方法。

【請求項 2 6】

式 X I I :

【化 3 1】

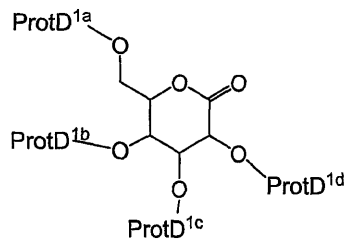


20

で表わされる化合物の製造方法であって、

(1) 式 :

【化 3 2】



30

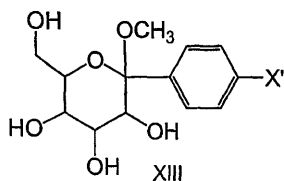
(式中、ProtD^{1a}、ProtD^{1b}、ProtD^{1c}及びProtD^{1d}は、トリアルキルシリル基である)

で表わされた保護された糖ラクトンを、

グリニヤール試薬、次いで、メタノール及び酸により処理して、

式 X I I I :

【化 3 3】



40

(式中、X'は、Br又はClである)

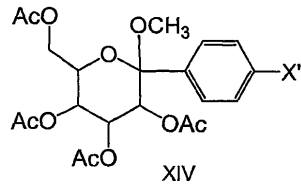
で表わされる化合物を提供すること；

(2) X I I I を、塩基存在下の無水酢酸、塩基存在下の塩化酢酸、塩基存在下のペンタフルオロフェニルアセテート及び白金触媒存在下のアセチルイミダゾールから選択される過剰のアセチル化試薬で処理して、

式 X I V :

50

【化 3 4】

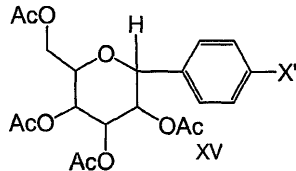


で表わされる化合物を提供すること；

(3) X I V を、シラン及びルイス酸で還元して、
式 X V :

10

【化 3 5】



で表わされる化合物を生成すること；

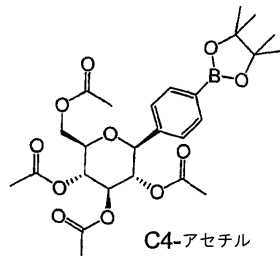
(4) X V を、パラジウム触媒存在下で、ビス(ピナコラト)ジボロンと反応させ X I I
を製造すること、を含む前記方法。

20

【請求項 27】

式 C 4 - アセチル :

【化 3 6】

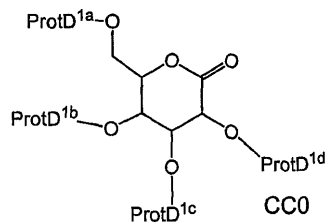


で表わされる化合物の製造方法であって、

30

(1) 式 C C 0 :

【化 3 7】



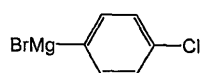
(式中、ProtD^{1a}、ProtD^{1b}、ProtD^{1c}及びProtD^{1d}は、トリ
メチルシリル基又はt-ブチルイメチルシリル基)

40

で表わされる保護された糖ラクトンを

式 :

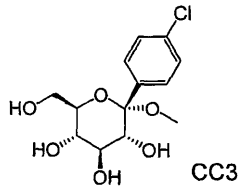
【化 3 8】



で表わされるグリニヤール試薬と、次いで、メタノール及び酸と反応させて

式 C C 3 :

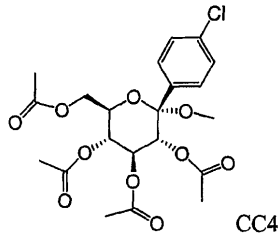
【化 3 9】



で表わされる化合物を提供すること；

(2) C C 3 を過剰の無水酢酸と塩基存在下で処理して式 C C 4 ；

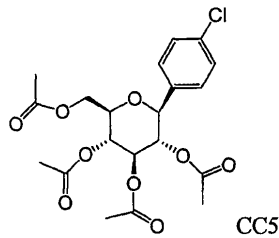
【化 4 0】



で表わされる化合物を提供すること；

(3) C C 4 をトリエチルシラン及びピルイス酸で還元して式 C C 5 ；

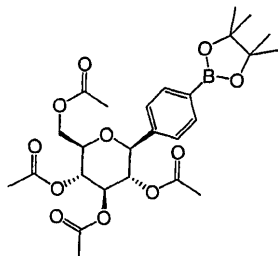
【化 4 1】



で表わされる C C 5 を提供すること；

(4) パラジウム触媒、三価ホスフィンリガンド及び塩基存在下で、C C 5 をピス（ピナコラト）ジボロンと反応させて、

【化 4 2】



で表わされる C 4 - アセチルを製造すること；
を含む請求項 2 6 に記載の前記方法。

【請求項 2 8】

式：

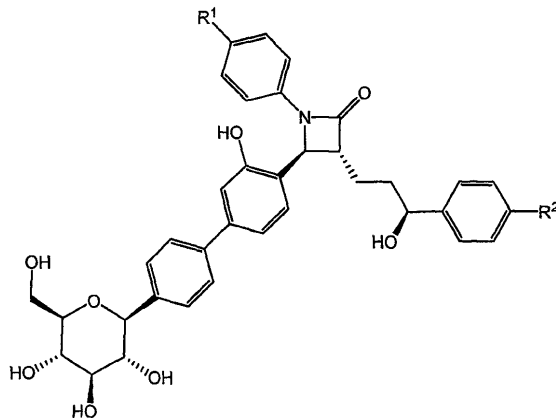
10

20

30

40

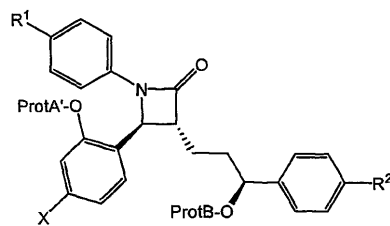
【化 4 3】



10

で表わされる化合物の製造方法であって、
式：

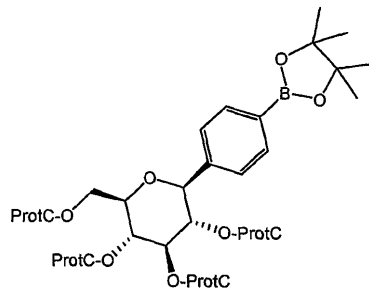
【化 4 4】



20

で表わされるアゼチジノン
式：

【化 4 5】



30

(式中、

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

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

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

ProtB-O- は、-OH又はシリルエーテル基であり；そして、

ProtC-O- は、ベンジルエーテル基、シリルエーテル基、及びエステル基から選択される糖アルコールの保護基である)

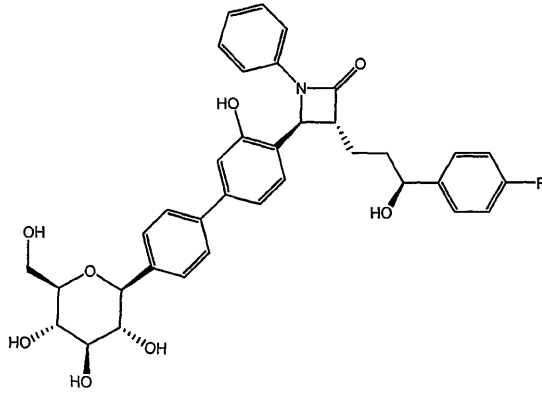
で表わされるジオキサボロールと反応させ、そして、脱保護することを含む、
前記方法。

【請求項 29】

式：

40

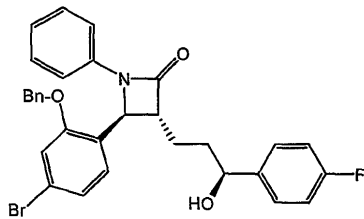
【化 4 6】



10

で表わされる化合物の製造方法であって、
式：

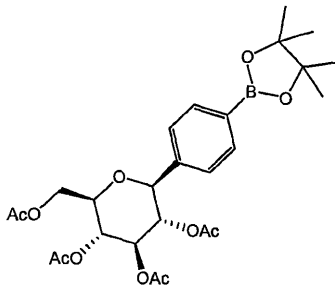
【化 4 7】



20

で表わされるアゼチジノン、
式：

【化 4 8】



30

で表わされるジオキサボロールと反応させ、そして、脱保護することを含む、請求項 2 8
に記載の前記方法。

【請求項 3 0】

ホスフィン、パラジウム塩及びアルカリ土類金属炭酸塩存在下で、前記アゼチジノンを
前記ジオキサボロールと反応させ；

Prot C はアセチル基であり、水溶性塩基を用いた加水分解で前記脱保護を行い；そして、

Prot A' はベンジル基であり、触媒的水素化分解により前記脱保護を行う；

40

請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 1】

ホスフィン、パラジウム塩及びアルカリ土類金属炭酸塩存在下で、アゼチジノンを前記
ジオキサボロールと反応させ；

Prot C はアセチル基であり、フッ素イオン存在下でメタノリシスによって前記脱保護
を行い；そして、

Prot A' はベンジル基であり、触媒的水素化分解で前記脱保護を行う、請求項 2 8 に
記載の方法。

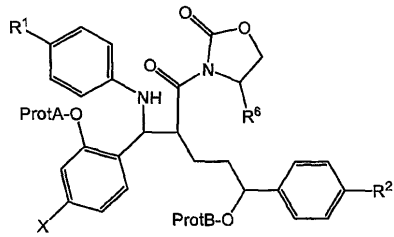
【請求項 3 2】

前記アゼチジノンは、

50

式：

【化 4 9】

(式中、 R^6 は、フェニル基又はベンジル基である)

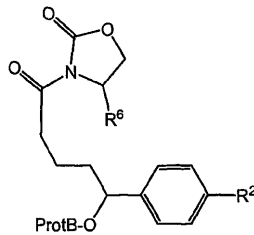
で表わされる - アミノアシルオキサゾリノンの環化により得られる、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 33】

前記 - アミノアシルオキサゾリノンを、

式：

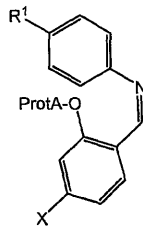
【化 5 0】



で表わされる化合物と

式：

【化 5 1】

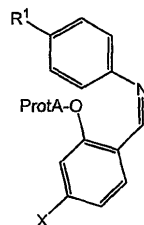


で表わされる化合物とを反応させることで得られる、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 34】

式：

【化 5 2】



(式中、

 R^1 は、H、ハロゲン原子、-OH、及びメトキシ基から選択され；

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

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

で表わされるイミンの製造方法であって、

10

20

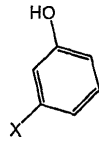
30

40

50

式：

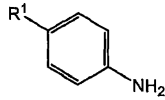
【化 5 3】



で表わされるフェノールをホルムアルデヒド源と反応させて、次いで

式：

【化 5 4】



で表わされるアニリンとシッフ塩基を形成させて、次いで、Prot Aで保護すること、を含む前記方法。

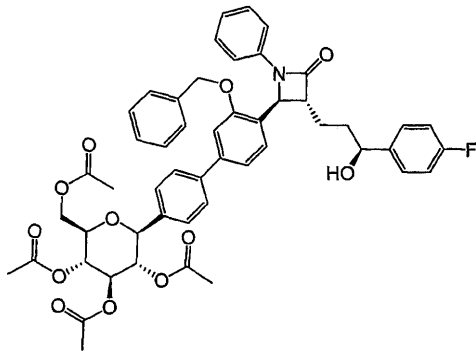
【請求項 3 5】

Prot Aはベンジル基であり、Xは臭素原子であり、そして、R¹は水素原子である、請求項 3 4に記載の方法。

【請求項 3 6】

式 E 1：

【化 5 5】

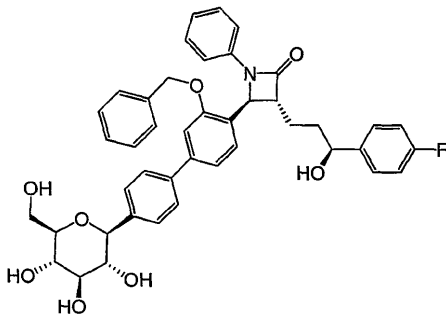


E1

で表わされる化合物から

式 E 2：

【化 5 6】



E2

で表わされる化合物を製造する方法であって、メタノール中の前記式 E 1 で表わされる化合物の 0.5 M 溶液を四当量のフッ化カリウムで 35 ~ 75 で処理することを含む、前記方法。

【請求項 3 7】

式：

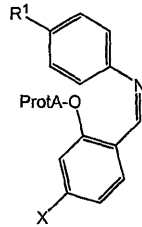
10

20

30

40

【化 5 7】



(式中、

R^1 は、H、ハロゲン原子、-OH、及びメトキシ基から選択され；

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

ProtA-O- は、オキシメチルエーテル基、アリルエーテル基、三級アルキルエーテル基、ベンジルエーテル基、及びシリルエーテル基から選択されるフェノール基の保護基であるが、但し、ProtA- がベンジル基である場合には、 R^1 はHであり、X はBrであり、前記化合物が固体であり、そして、95%を超える純度である)

で表わされる化合物。

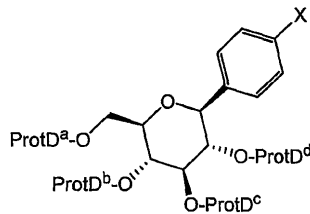
【請求項 38】

R^1 は、H又はフッ化化合物であり；X は臭素原子であり；そして、ProtA-O- は、ベンジルエーテル基又はシリルエーテル基である、請求項 37に記載の化合物。

【請求項 39】

式：

【化 5 8】



(式中、

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

ProtD^a、ProtD^b、ProtD^c及びProtD^d は、水素原子又は、ベンジル基、シリル基、アシル基、ケタール基、アセタール基、メトキシメチル基、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル基、アリル基、2-メチルアリル基、及びt-ブチル基から独立に選択される糖保護基である)

で表わされる化合物。

【請求項 40】

X は塩素原子であり、そして、ProtD^a、ProtD^b、ProtD^c及びProtD^d はトリアルキルシリル基の保護基である、請求項 39に記載の化合物。

【請求項 41】

X は塩素原子であり、そして、ProtD^a、ProtD^b、ProtD^c及びProtD^d はアセチル基である、請求項 39に記載の化合物。

【請求項 42】

式：

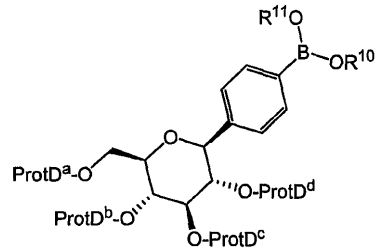
10

20

30

40

【化 5 9】



(式中、

R^{10} 及び R^{11} は、H 及び ($C_1 \sim C_6$) アルキル基から独立に選択されるか、又は、10

R^{10} 及び R^{11} は一緒に 5 ~ 6 員環を形成し；そして、
 $ProtD^a$ 、 $ProtD^b$ 、 $ProtD^c$ 及び $ProtD^d$ は、水素原子であるか、あるいは、ベンジル基、シリル基又はアシル基、ケタール基、及びアセタール基から独立に

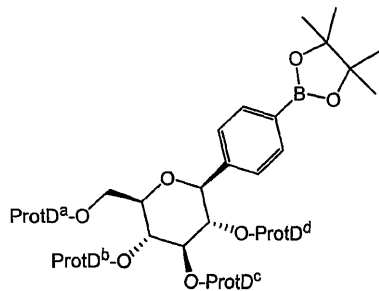
選択される糖保護基である)

で表わされる化合物。

【請求項 4 3】

式：

【化 6 0】



(式中、 $ProtD^a$ 、 $ProtD^b$ 、 $ProtD^c$ 及び $ProtD^d$ は、H、ベンジル基、シリル基、又はアシル基である)

で表わされる請求項 4 2 に記載の化合物。

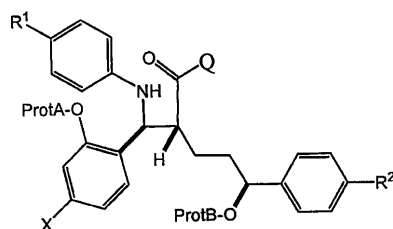
【請求項 4 4】

$ProtD^a$ 、 $ProtD^b$ 、 $ProtD^c$ 及び $ProtD^d$ は、全てアセチル基、トリメチルシリル基又は *t*-ブチルジメチルシリル基である、請求項 3 9、4 2 又は 4 3 のいずれか一項に記載の化合物。30

【請求項 4 5】

式：

【化 6 1】



(式中、

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

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

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

$ProtB-O-$ は、HO- であるか、あるいは、オキシメチルエーテル基、テトラヒド50

ロピラニル又はテトラヒドロフラニルエーテル基、メトキシシクロヘキシルエーテル基、メトキシベンジルエーテル基、シリルエーテル基、及びエステル基から選択されるベンジル型アルコール保護基であり；そして、

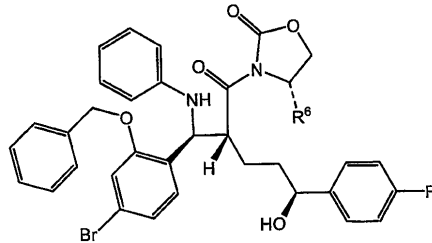
Qは、窒素に結合したキラル補助基であって、前記キラル補助基は、キラル中心少なくとも一つを有する環状並びに分岐状窒素含有部分の単一鏡像体から選択される）

で表わされる化合物。

【請求項 4 6】

式：

【化 6 2】



10

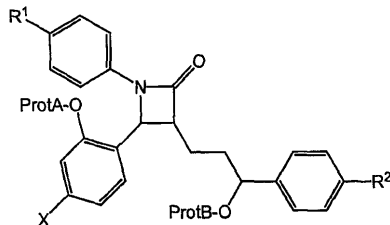
(式中、R⁶は、フェニル基又はベンジル基である)

で表わされる請求項 4 5 に記載の化合物。

【請求項 4 7】

式：

【化 6 3】



(式中、

R¹及びR²は、H、ハロゲン原子、-OH、及びメトキシ基から選択され；

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

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

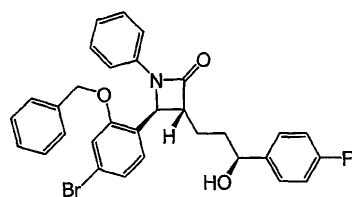
ProtB-O-は、HO-であるか、あるいは、オキシメチルエーテル基、テトラヒドロロピラニル又はテトラヒドロフラニルエーテル基、メトキシシクロヘキシルエーテル基、メトキシベンジルエーテル基、シリルエーテル基、及びエステル基から選択されるベンジル型アルコール保護基である)

で表わされる化合物。

【請求項 4 8】

式：

【化 6 4】



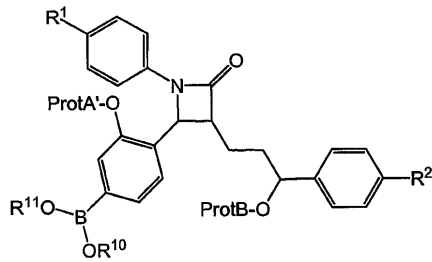
で表わされる請求項 4 7 に記載の化合物。

【請求項 4 9】

50

式：

【化 6 5】



(式中、

10

R¹ 及び R² は、H、ハロゲン原子、-OH、及びメトキシ基から選択され；
 ProtA'-O- は、オキシメチルエーテル基、三級アルキルエーテル基、ベンジルエーテル基、及びシリルエーテル基から選択されるフェノール基の保護基であり；
 ProtB-O- は、HO-であるか、あるいは、オキシメチルエーテル基、テトラヒドロピラニル又はテトラヒドロフラニルエーテル基、メトキシシクロヘキシルエーテル基、メトキシベンジルエーテル基、シリルエーテル基、及びエステル基から選択されるベンジル型アルコール保護基であること；そして

R¹⁰ 及び R¹¹ は、H 及び (C₁ ~ C₆) アルキル基から独立に選択されるか、又は、R¹⁰ 及び R¹¹ は一緒に 5 ~ 6 員環を形成する)

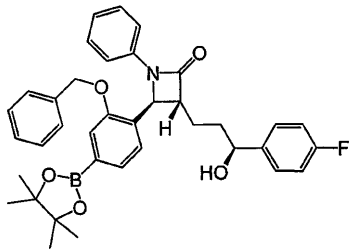
20

で表わされる化合物。

【請求項 5 0】

式：

【化 6 6】



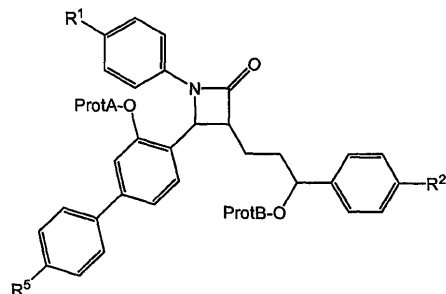
30

で表わされる、請求項 4 9 に記載の化合物。

【請求項 5 1】

式：

【化 6 7】



40

(式中、

R¹ 及び R² は、H、ハロゲン原子、-OH、及びメトキシ基から選択され；
 ProtA-O- は、オキシメチルエーテル基、アリルエーテル基、三級アルキルエーテル基、ベンジルエーテル基、及びシリルエーテル基から選択されるフェノール基の保護基であり；

ProtB-O- は、HO-であるか、あるいは、オキシメチルエーテル基、テトラヒドロピラニル又はテトラヒドロフラニルエーテル基、メトキシシクロヘキシルエーテル基、メトキシベンジルエーテル基、シリルエーテル基、及びエステル基から選択されるベンジ

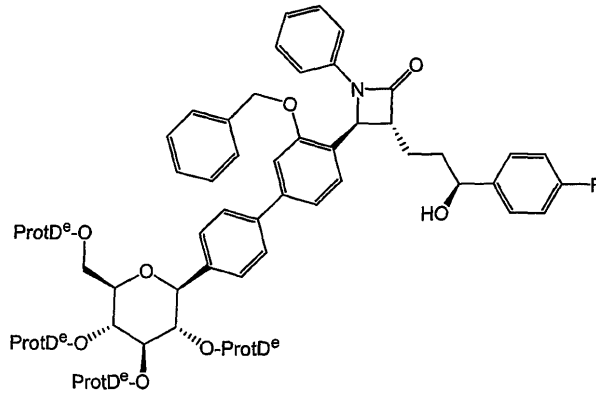
50

ル型アルコール保護基であり；そして
 R^5 は、保護された糖である）
 で表わされる化合物。

【請求項 5 2】

式：

【化 6 8】



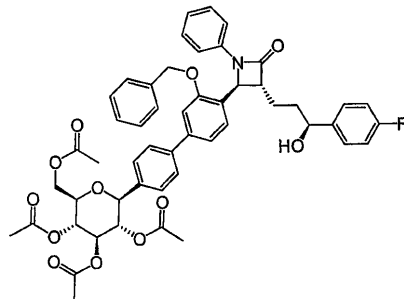
10

(式中、ProtD^e は、水素原子又はアセチル基である)
 で表わされる請求項 5 1 に記載の化合物。

【請求項 5 3】

式：

【化 6 9】



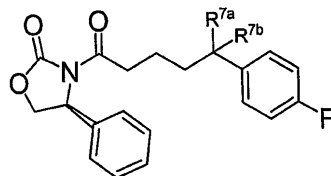
30

で表わされる請求項 5 2 に記載の化合物。

【請求項 5 4】

式：

【化 7 0】



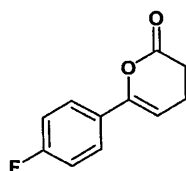
(式中、 R^{7a} 及び R^{7b} のうちの一方は H であり、そして、その他は OH であるか、又は、 R^{7a} 及び R^{7b} の両者が一緒に = O を形成する)
 で表わされる化合物。

40

【請求項 5 5】

式：

【化 7 1】



50

で表わされる化合物。

【発明の詳細な説明】

【発明の分野】

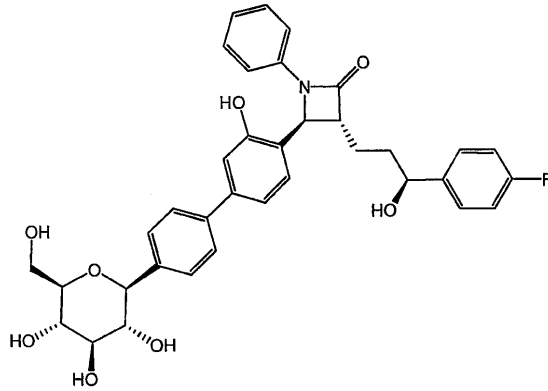
【0001】

本発明は、4 - ビフェニルアゼチジノン誘導体の製造方法に関する。

【0002】

(1S) - 1, 5 - アンヒドロ - 1 - (4' - {(2S, 3R) - 3 - [(3S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - オキソ - 1 - フェニルアゼチジン - 2 - イル} - 3' - ヒドロキシビフェニル - 4 - イル) - D - グルシト - ル (ADG)

【化1】



ADG

は、コレステロール吸収阻害剤であることが示されている（本明細書に文献として引用されている同時係属出願の米国出願10/986,570を参照）。

【0003】

ADGはアゼチジノンコレステロール吸収阻害剤ファミリーのメンバーである。1, 4 - ジフェニルアゼチジン - 2 - オン及びその脂質代謝障害の治療への利用は米国特許6,498,156及びPCT出願WO02/50027に記載されており、それは本明細書に文献として開示されている。1, 4 - ジフェニルアゼチジン - 2 - オンのコレステロール低下剤の部類のメンバーの中でおそらく最も良く知られているのは、ゼチア（ZETIA：商品名）として販売されているエゼチミブである。

【0004】

例えば、米国特許番号5,631,365；6,093,812；5,306,817及び6,627,757は、エゼチミブ関連アゼチジノン誘導体の製造方法を開示し、それを特許請求している。

【0005】

本発明はADG及び類似のサッカリド置換4 - (ビフェニル)アゼチジン - 2 - オンの製造方法を対象としている。

【発明の要旨】

【0006】

本発明は、
式I a：

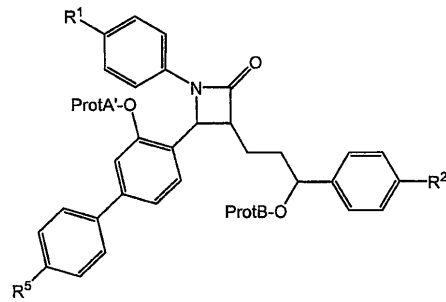
10

20

30

40

【化 2】



Ia

10

(式中、

R¹ 及び R² は、H、ハロゲン原子、-OH、及びメトキシ基から選択され；
 ProtA'-O- は、オキシメチルエーテル基、三級アルキルエーテル基、ベンジルエーテル基、及びシリルエーテル基から選択されるフェノール基の保護基であり；

ProtB-O- は、HO- であるか、あるいは、オキシメチルエーテル基、テトラヒドロピラニル又はテトラヒドロフラニルエーテル基、メトキシシクロヘキシルエーテル基、メトキシベンジルエーテル基、シリルエーテル基及びエステル基から選択されるベンジル型アルコール保護基であり、；そして

R⁵ は、糖又は保護された糖である)

で表わされる ADG 関連化合物の製造方法に関する。

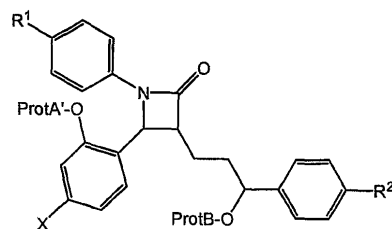
20

【0007】

第1の方法の観点において、本発明は、

式 I I b :

【化 3】



IIb

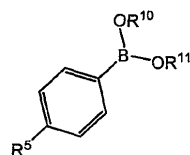
30

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

で表わされる化合物を、

式 I I I :

【化 4】



III

40

(式中、

R¹⁰ 及び R¹¹ は、H 及び (C₁ ~ C₆) アルキル基から独立に選択されるか、又は、
 R¹⁰ 及び R¹¹ は一緒に 5 ~ 6 員環を形成する)

で表わされる化合物と反応させることを含む方法に関する。

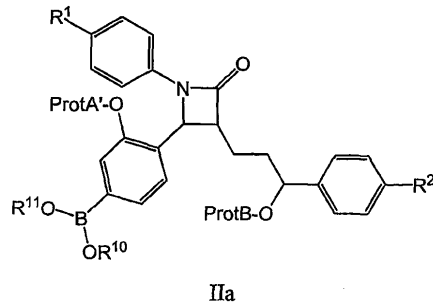
【0008】

逆に、

式 I I a :

50

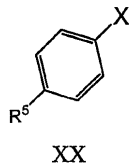
【化5】



で表される化合物を、

式 XX :

【化6】



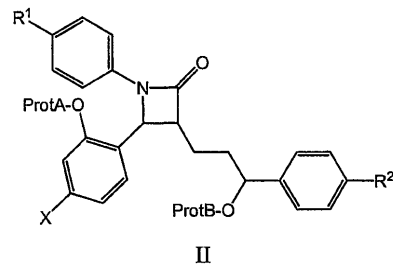
で表される化合物と反応させることもできる。

【0009】

第2の方法の観点において、本発明は

構造式 I I :

【化7】

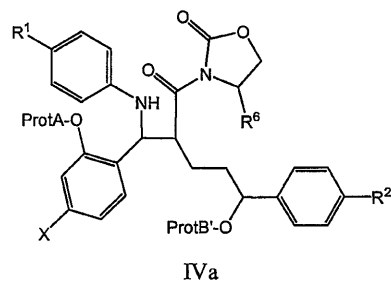


(式中、ProtA-O-は、オキシメチルエーテル基、アリルエーテル基、三級アルキルエーテル基、ベンジルエーテル基、及びシリルエーテル基から選択されるフェノール基の保護基である)

で表わされる化合物の製造方法に関する。前記方法は、

式 I V a :

【化8】



(式中、R⁶は、フェニル基又はベンジル基であり、そして、ProtB'-O-は、オキシメチルエーテル基、テトラヒドロピラニル又はテトラヒドロフラニルエーテル基、メトキシシクロヘキシルエーテル基、メトキシベンジルエーテル基、シリルエーテル基、及びエステル基から選択されるベンジル型アルコール保護基である)

で表わされる化合物の環化を含む。

【0010】

第3の方法の観点においては、本発明は

10

20

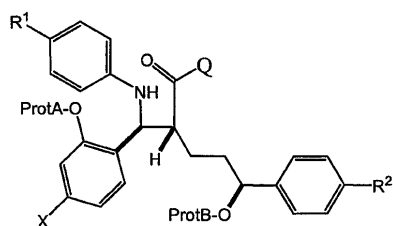
30

40

50

構造式 I V i :

【化 9】



IVi

(式中、Qはキラル補助基である。前記キラル補助基は、単独のトリフェニルグリコ-ル鏡像体、及び、キラル中心少なくとも一つを有する環状及び分岐状窒素含有部分から選択される)

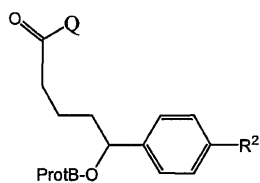
10

で表わされる化合物の製造方法に関する。

前記方法は、

式 V :

【化 10】



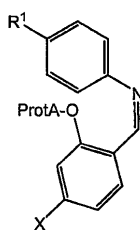
V

20

で表わされる化合物を

式 V I :

【化 11】



VI

30

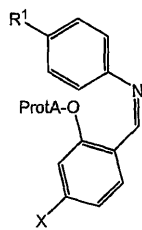
で表わされる化合物と反応させることを含む。

【0011】

第4の方法の観点において、本発明は

式 V I :

【化 12】



VI

40

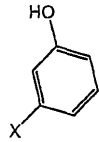
で表わされるイミンの製造方法に関する。

【0012】

前記方法は、

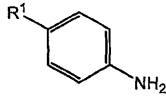
(1) 式 :

【化 1 3】



で表わされるフェノールをホルムアルデヒド源（ソース）と反応させ、次いで
 (2) 式：

【化 1 4】



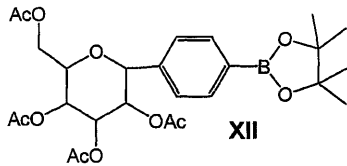
10

で表わされるアニリンと反応させてシッフ塩基を形成させて、次いで
 (3) Prot A で保護することを含む。

【0013】

更なる方法の観点では、本発明は
 式 X I I :

【化 1 5】

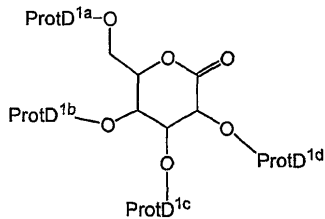


20

で表わされる化合物の製造方法に関するものであり、前記方法は、以下の：

(1) 式：

【化 1 6】

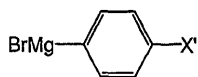


30

(式中、ProtD^{1a}、ProtD^{1b}、ProtD^{1c}及びProtD^{1d}がトリアルキルシリル基である)

で表わされる保護された糖ラク톤を
 式：

【化 1 7】



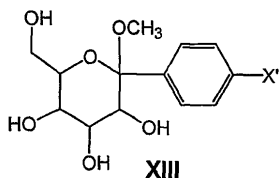
40

(式中、X'は、Br又はClである)

で表わされるグリニヤール(Grignard)試薬で処理し、次いで
 メタノール及び酸で処理して、

式 X I I I :

【化 1 8】



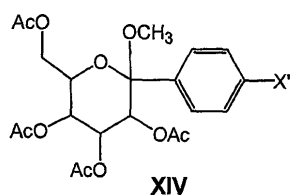
50

で表わされる化合物を提供すること；

(2) 白金触媒存在下の塩基及びアセチルイミダゾール存在下で、X I I I を、無水酢酸、塩化酢酸、及びペンタフルオロフェニル酢酸から選択される過剰なアセチル化試薬で処理して、

式 X I V :

【化 1 9】



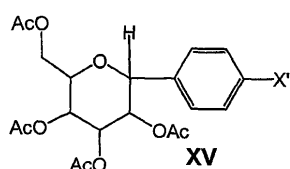
10

で表される化合物を提供すること；

(3) X I V をシラン及びルイス酸で還元し

式 X V :

【化 2 0】



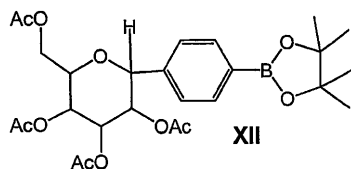
20

で表される化合物を提供すること；そして

(4) パラジウム触媒存在下で、X V をビス(ピナコラト)ジボロンと反応させて、

式 X I I :

【化 2 1】



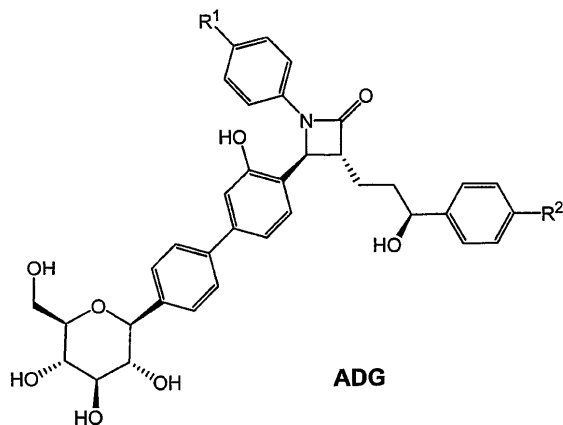
で表わされる化合物を製造すること；
を含む。

30

【0014】

一緒にすることで、本発明の方法は、

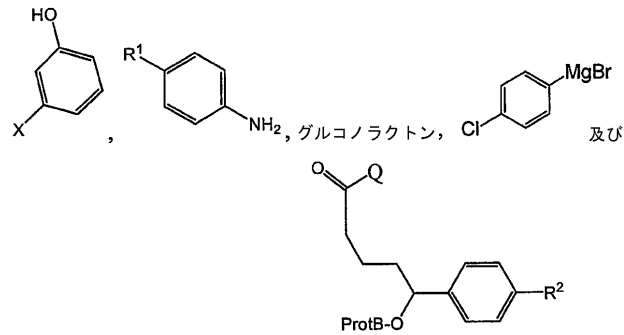
【化 2 2】



40

(式中、R¹ は H であり、そして、R² は F である)
で表わされる A D G を、

【化 2 3】



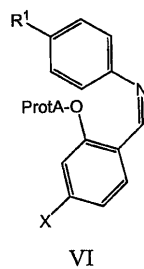
10

から調製する全体的方法を提供する。

【 0 0 1 5】

生成物の観点において、本発明は式 V I :

【化 2 4】



VI

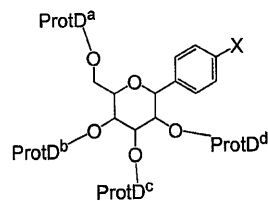
20

(式中、 R^1 が H である場合に、 X は Br であり、そして、Prot A がベンジル基である場合に、前記化合物は 95% を超える純度の固形物でなければならない) で表わされる化合物に関する。

【 0 0 1 6】

第 2 の生成物の観点においては、本発明は式 :

【化 2 5】



30

(式中、

X は、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子、トルエンスルホニル基、メタンスルホニル基、及びトリフルオロメタンスルホニル基より選択され；そして、Prot D^a、Prot D^b、Prot D^c 及び Prot D^d は、ベンジル基、シリル基 (例えば、t B D M S 及び T M S)、アシル基 (例えば、アセチル基及びベンゾイル基)、ケタール基 (例えば、アセトニド基及び M O M)、及びアセタール基 (例えば、ベンジリデン基) から独立に選択される糖の保護基である)

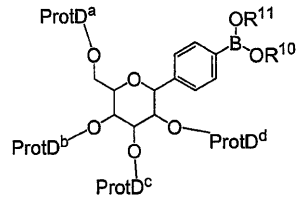
40

で表わされる化合物に関する。

【 0 0 1 7】

第三の生成物の観点において、本発明は式 :

【化 2 6】



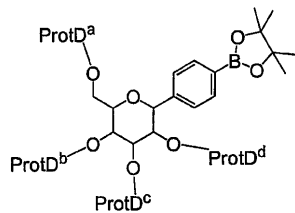
(式中、

ProtD^a、ProtD^b、ProtD^c及びProtD^dは、ベンジル基、シリル基 (例えば、tBDMS及びTMS)、アシル基 (例えば、アセチル基及びベンゾイル基)、ケタール基 (例えば、アセトニド基及びMOM)、及びアセタール基 (例えば、ベンジリデン基) から独立に選択される糖の保護基であり;そして

R¹⁰及びR¹¹は、H及び(C₁~C₆)アルキル基から独立に選択されるか、又は、R¹⁰及びR¹¹は一緒に5~6員環を形成する)

で表わされる化合物に関する。或る実施態様では、R¹⁰及びR¹¹は一緒に、

【化 2 7】



で表わされるジオキサボロール(dioxaborole)を形成する。

【発明の詳細な説明】

【0018】

本出願を通して、種々の文献が引用されている。これら刊行物の各々の開示は、あたかもここに記載されているがごとく、文献として本明細に組み込まれる。

【定義】

【0019】

本明細書において、用語及び置換基は導入するときに定義され、その定義は本明細書を通して維持される。本発明の種及び属の構造的図は番号が振られている。一般的に、共通の核を共有する化合物は、共通のローマ数字記号表示を共有する。それ以上拡張しないローマ数字は一般にその最大幅における「親」の属を表す;一文字の拡張は、少なくとも一つの置換がより限定された範囲を有する亜属を示す;イタリック化されたiは、その親の属、亜属又は種より更に限定されたキラリティーを有する亜属又は種を示す。

【0020】

アルキル基は直鎖状、分岐状、又は環状の炭化水素構造及びその組み合わせを含むことを意味する。特に指定されない限り、前記用語は20個以下の炭素原子からなるアルキル基を指す。低級アルキル基は1、2、3、4、5及び6炭素原子からなるアルキル基を指す。低級アルキル基の例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、s-及びt-ブチル基などを挙げることができる。好ましいアルキル基及びアルキレン基は、C₂₀以下のものである(例えば、C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, C₂₀)。シクロアルキル基は、アルキル基の下位集合であり、3、4、5、6、7、及び8炭素原子の環状炭化水素基を含む。シクロアルキル基の例としては、c-プロピル基、c-ブチル基、c-ペンチル基、ノルボニル基、アダマンチル基などを挙げることができる。

【0021】

C₁~C₂₀炭化水素基(例えば、C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈,

10

20

30

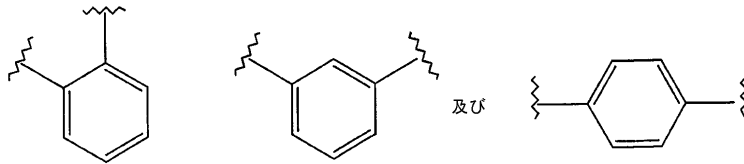
40

50

C₁₉, C₂₀) は、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基及びその組み合わせを含む。例としては、ベンジル基、フェネチル基、シクロヘキシルメチル基、カンホリル基及びナフチルエチル基を挙げることができる。「フェニレン」という用語は

式：

【化 2 8】



10

で表わされるオルト、メタ又はパラ残基を指す。

【0022】

アルコキシ基又はアルコキシル基は、親構造に酸素を介して結合する直鎖状、分岐状、環状の形状又はその組み合わせの基であり、1、2、3、4、5、6、7又は8炭素原子の基を指す。例としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、シクロプロピルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基などを挙げることができる。低級アルコキシ基は1～6個の炭素原子を含む基を指す。

【0023】

オキサアルキル基は、1個以上の炭素原子（及びそれに付属する水素原子）を酸素原子で置き換えたアルキル残基を指す。例としては、メトキシプロポキシ基、3,6,9-トリオキサデシル基などを挙げることができる。用語オキサアルキル基は文献 [American Chemical Society, ¶ 196 刊行の Naming and Indexing of Chemical Substances for Chemical Abstracts を参照] における意味と理解される。即ち化合物中の酸素原子がその隣接する原子に単結合で結合（エーテル結合を形成）している化合物を指す。同様に、チアアルキル基及びアザアルキル基は、1個以上の炭素原子をそれぞれ硫黄原子又は窒素原子で置き換えたアルキル残基を指す。例としては、エチルアミノエチル基及びメチルチオプロピル基を挙げることができる。

20

【0024】

ポリオールは -OH 基複数個を有する化合物又は残基を指す。ポリオールは、C-H 結合複数個を C-OH 結合で置き換えたアルキル基と考えることができる。通常のポリオール化合物は、例えば、グリセロール、エリトリール、ソルビトール、キシリトール、マンニトール、及びイノシトールを含む。直鎖状ポリオール残基は一般に実験式、 $-C_y H_{2y+1} O_y$ 、で表わされ、環状ポリオール残基は一般に実験式、 $-C_y H_{2y-1} O_y$ 、で表わされよう。y が 3、4、5 及び 6 である残基が好ましい。また、環状ポリオールは還元糖（例えばグルシトール）を含む。

30

【0025】

アシル基は、親構造にカルボニル官能基を介して結合する、直鎖状、分岐状、環状形状、飽和、不飽和、及び芳香族、及びその組み合わせの、1、2、3、4、5、6、7及び8炭素原子の基を指す。アシル残基の1個以上の炭素原子は、親構造に結合する点がカルボニル基にとどまる限り窒素原子、酸素原子又は硫黄原子で置き換えることができる。例としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、イソブチリル基、t-ブトキシカルボニル基、ベンゾイル基、ベンジルオキシカルボニル基などを挙げることができる。低級アシル基は1～6個の炭素原子を含む基を指す。

40

【0026】

アリール基及びヘテロアリール基は置換基としての、それぞれ芳香環基又は複素芳香環基を指す。ヘテロアリール基はO、N、又はSから選択されるヘテロ原子1、2、又は3個を含む。両方ともに、単環5員又は6員芳香環基又は複素芳香環基、二環式9員又は10員芳香環基又は複素芳香環基、三環式13員又は14員芳香環基又は複素芳香環基、を示す。芳香族6、7、8、9、10、11、12、13及び14員炭素環式環としては、

50

例えば、ベンゼン、ナフタレン、インダン、テトラリン、及びフルオレンを挙げることができ、そして、5、6、7、8、9及び10員芳香族複素環式環としては、例えば、イミダゾール、ピリジン、インドール、チオフェン、ベンゾピラノン、チアゾール、フラン、ベンズイミダゾール、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、ピリミジン、ピラジン、テトラゾール及びピラゾールを挙げることができる。

【0027】

アリールアルキル基は、アリール環に結合するアルキル残基を意味する。例としては、ベンジル基、フェニエチル基などを挙げることができる。

【0028】

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

10

【0029】

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

20

【0030】

「糖」という用語は、Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 12th Edition, Richard J. Lewis, Sr.; Van Nostrand Reinhold Co. New Yorkにおいて定義されるような標準的意味で使用される。それは1又は2個のサッカロース基からなる任意の炭水化物をも包含する。単糖類の糖（しばしば単糖とよばれる）は2～7個の炭素原子鎖からなる。炭素原子の一つはアルデヒド又はケトンの酸素を持っており、アセタール又はケタール形に結合していてもよい。残りの炭素原子は通常、水素原子とヒドロキシル基（又は、例えば、アセテートのヒドロキシル基の保護基）を有する。本出願において意味するような「糖」という用語の範囲内とみなされる単糖類には、アラビノース、リボース、キシロース、リブロース、キシロース、デオキシリボース、ガラクトース、グルコース、マンノース、フルクトース、ソルボース、タガトース、フコース、キノボース、ラムノース、マンノヘプツロース及びセドヘプツロースがある。二糖類には、スクロース、ラクトース、マルトース、及びセロピオースがある。特に限定しない限り、「糖」という一般的用語は、D-糖とL-糖の両方を指す。糖はまた保護されてもよい。糖は（米国特許第5,756,470号明細書にあるように）酸素原子を介して又は（PCTWO2002066464にあるように）炭素原子を介して結合されてもよい。前記明細書の開示は両方とも参照することによりここに含まれる。

30

【0031】

還元したC-結合糖又はC-グリコシル化合物はまた、本発明に包含される。還元した糖（例えばグルシトール）はまた、ポリオールとしてか又は糖としてかいずれかに分類され得るが、アルジトールとして知られている。アルジトールは、形式上アルドースからカルボニル基の還元により誘導できる一般式 $\text{HOCH}_2[\text{CH}(\text{OH})]_n\text{CH}_2\text{OH}$ を有するポリオールである。

40

【0032】

「保護」、「脱保護」及び「保護した」官能基に関する用語は、本明細書中の至る所に出現する。前記用語は、当業者によく理解されており、一連の試薬を用いる逐次的処理を含む工程の文脈において使用される。その文脈において、保護基は、保護しないと反応してしまいその反応が望ましくないような工程段階において、官能基をマスクするために

50

使用する。保護基は、その段階での反応を防ぐ、その後で除去して元の官能基を露出することができる。その除去又は「脱保護」は、その反応（つまり、官能基が妨害となる反応）の完結後に行なわれる。従って、本発明の工程におけるように一続きの試薬を指定する場合、当業者は「保護基」としてふさわしい基を容易に想定することができる。その目的にふさわしい基は、化学のその分野の標準的教科書、[例えば、Protective Groups in Organic Synthesis by T. W. Greene and P.G.M. Wuts, 2nd Edition; John Wiley & Sons, New York (1991)を参照]において議論されている。

【0033】

本発明の方法においては、塩基とアセチルイミダゾール及び白金触媒存在下でおこなう、例えば、糖、無水酢酸、塩化酢酸又はペンタフルオロフェニルアセテート上のヒドロキシ基保護について、検討することができる。アセチル基は適当な段階で、塩基（例えば、炭酸カリウムの水・メタノール水溶液、グアニジンのエタノール溶液、水酸化リチウムの水・メタノール溶液、トリエチルアミンのメタノール溶液、メタノール・アンモニア）、青酸カリウムのエタノール溶液、又はフッ素イオン源（例えば、フッ化カリウム又はフッ化セシウム）のメタノール溶液、によりはずすことができる。非糖アルコール（例えば、Prot A及びProt B）の保護のためには、例えば、ベンジルエーテル基を考慮することができる。ベンジル基は、（例えば、p-メトキシベンジル基、ジメトキシベンジル基、トリメトキシベンジル基、ニトロベンジル基、ハロベンジル基などで）非置換又は置換することができる。

10

【0034】

略語Me、Et、Ph、Tf、Ts及びMsは、メチル基、エチル基、フェニル基、トリフルオロメタンスルホニル基、トルエンスルホニル基及びメタンスルホニル基をそれぞれ示す。有機化学者（すなわち、当業者）により使用されている略語の総合リストはJournal of Organic Chemistryの各巻の創刊号に掲載されている。通常は“Standard List of Abbreviations”という題で表に示されているそのリストは本明細書に文献として組み込まれている。当業者が理解しているように、「イソプロパノール」、「イソプロピルアルコール」及び「2-プロパノール」という用語は同義であり、CAS Registry No: 67-63-0に示されている。

20

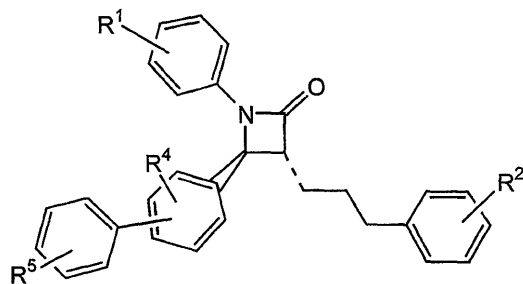
【0035】

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

30

式XI：

【化29】

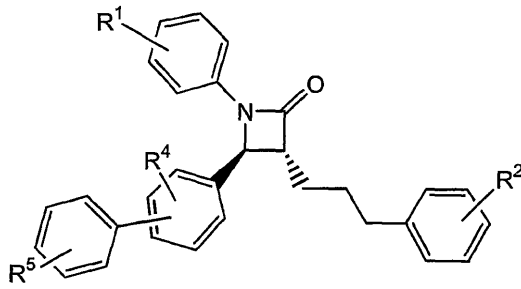


XI

40

一般式XIは、一对の純粋な鏡像体の両方を包含することを意味し：

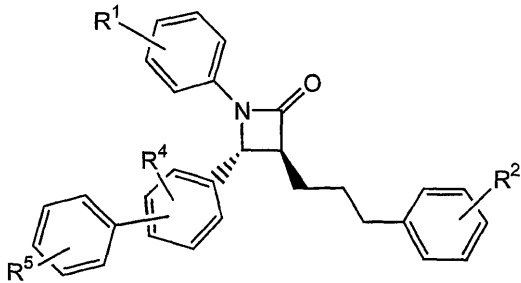
【化 3 0】



は、純粋な 3 R , 4 S を意味するか、又は、

10

【化 3 1】

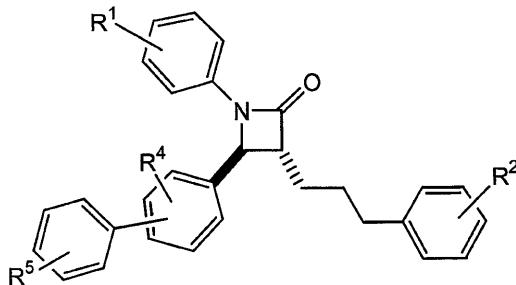


で表わされる純粋な 3 S , 4 R を意味するかのいずれかであるが：

20

一方で、

【化 3 2】



30

は R , S 及び S , R の、即ち ラクタム環に付く t r a n s の相対配置を有する、ラセミ体混合物を指す。

【 0 0 3 6】

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

《式》

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

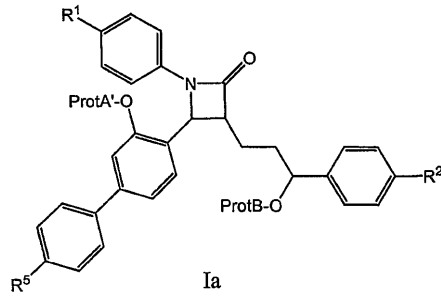
「鏡像体過剰率」という用語は、以前の「光学純度」という用語に関連するものであり、両方とも同じ現象の指標である。 e e の値は、 0 ~ 1 0 0 までの数であり、 0 はラセミ体であり、 1 0 0 は純粋な単一の鏡像体である。過去において 9 8 % 光学的に純粋と呼ばれた化合物は、今はより精密に 9 6 % e e と記載される。換言すれば、 9 0 % e e は、問題の物質において、一方の鏡像体 9 5 % 及び他方の鏡像体 5 % の存在を反映する。

40

【 0 0 3 7】

式 I a :

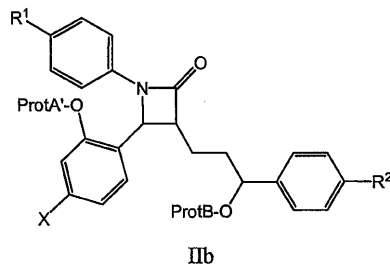
【化 3 3】



で表わされる A D G 関連化合物は、

式 I I b :

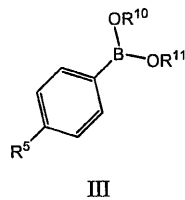
【化 3 4】



で表わされる化合物を、

式 I I I :

【化 3 5】



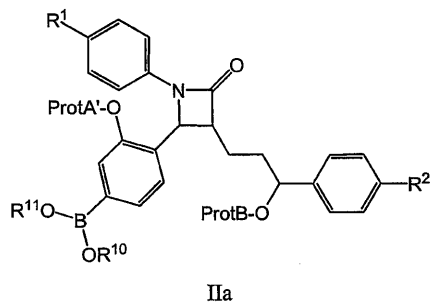
(式中、 R^{10} 及び R^{11} は、H 及び ($C_1 \sim C_6$) アルキル基から独立に選択されるか、又は、 R^{10} 及び R^{11} は、一緒に 5 ~ 6 員環を形成する)

で表わされる化合物と反応させて製造する。

あるいは、

式 I I a :

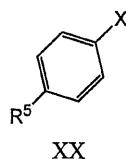
【化 3 6】



で表わされる化合物を

式 X X :

【化 3 7】



で表わされる化合物と反応させることもできる。

10

20

30

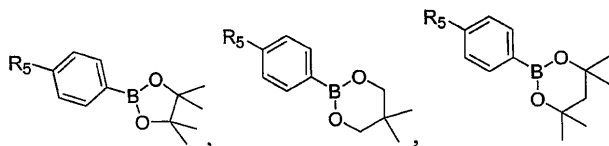
40

50

【0038】

前記方法及び化合物において、 R^1 及び R^2 は、H、ハロゲン原子、-OH、及びメトキシ基から選択される。 R^{10} 及び R^{11} は、一緒に、例えば

【化38】



で表わされる5～6員環を形成することもできる。特定の実施態様において、 R^1 は、水素原子であり、 R^2 はフッ素原子であり、そして、 R^{10} 及び R^{11} は、一緒にジオキサボロールを形成する。ADGのための前記方法は、前記実施態様の一例である。

10

【0039】

Prot A-O- は、Greene and Wuts, Chapter 3における保護基から選択されるフェノール基の保護基であり、これは強酸又は塩基による除去を必要としない。そのような基の例としては、オキシメチルエーテル基 [例えば、MOM及び2-(トリメチルシリル)エトキシメチル基(SEM)]、アリルエーテル基 [例えば、アリルエーテル基及び2-メチルアリルエーテル基]、三級アルキルエーテル基 [例えば、t-ブチルエーテル基]、ベンジルエーテル基 [例えば、ベンジルエーテル基及びフェニル環に置換基を有する種々のベンジルエーテル基誘導体]、並びに、シリルエーテル基 [例えば、トリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基、及びt-ブチルジフェニルシリル基] が挙げられる。

20

【0040】

Prot B-O- は、HO- 又はベンジル型アルコール基の保護基である。多くの反応(下図に示されているいくつかの反応を含む)では、ヒドロキシ基を保護する必要はなく、これらのケ-スにおいてProt B-O- はHO- である。保護基を必要とする場合には、それはGreene and Wuts, Chapter 1, pages 17-86における保護基から選択され、その除去は強酸を必要としない。例としては、オキシメチルエーテル基、テトラヒドロピラニル又はテトラヒドロフランエーテル基、メトキシシクロヘキシルエーテル基、メトキシベンジルエーテル基、シリルエーテル基、及びエステル基 [例えば、アセチル基又はベンゾイル基] が挙げられる。

30

【0041】

R^5 は糖又は保護された糖である。前記で論じたように、糖は、1又は2個のサッカロース基、並びに、例えばグリシトールの還元糖(アルジトール)からなる任意の炭水化物を包含する。保護基は炭水化物分野で良く知られた任意のものから選択されることができ。例としては、ベンジルエーテル基、シリルエーテル基 [例えば、トリメチルシリル基] 及びアシルエステル基 [例えば、アセチル基] が挙げられる。

【0042】

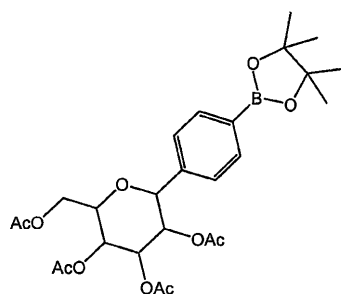
Xは、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子、トルエンシルホニル基、メタンシルホニル基、及びトリフルオロメタンシルホニル基から選択される。

【0043】

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

40

【化 3 9】



で表わされる。反応は、ホスフィン、パラジウム塩及び塩基の存在下で、例えば、トリフェニルホスフィン又はトリ(*o*-トリル)ホスフィン、PdCl₂、並びに、アルキル金属水酸化物又は炭酸塩の水溶液の存在下で行われる。或る実施態様では、R¹は水素原子であり；R²はフッ素原子であり；Xは臭素原子であり；Prot A-O-はベンジルエーテル基であり；及びProt B-O-はHO-である。

10

【0044】

パラジウム触媒は、酢酸パラジウム、塩化パラジウム、臭化パラジウム、パラジウムアセチルアセトナト、ビス(トリ-*o*-トリル)ホスフィン二塩化パラジウム、ビス(トリフェニルホスフィン)二塩化パラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム[(Ph₃P)₄Pd]、トリス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム[(dba)₃Pd₂]、及び、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム[(dba)₂Pd]を含む。XVからのXIIの形成において、ホスフィンリガンドが好都合であることが判明している。ジボロンの種類と反応させるためのリガンドとしては：1, 1'-ビス(ジ-*o*-トリルホスフィノ)フェロセン(DTPF)；1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(DPPF)；1-ジ-*t*-ブチルホスフィノ-2-メチルアミノエチルフェロセン；[2'-(ジフェニルホスフィノ)[1, 1'-ビナフタレン]-2-イル]ジフェニルホスフィンオキシド(BINAP)、及び2, 2'-ビス(ジ-*p*-トリルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル(トルBINAP)、及びトリアルキル又はトリアリールホスフィン(例えば、トリ-*t*-ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、トリフェニルホスフィン、及び(トリ-*o*-トリル)ホスフィン)であることができる。

20

30

【0045】

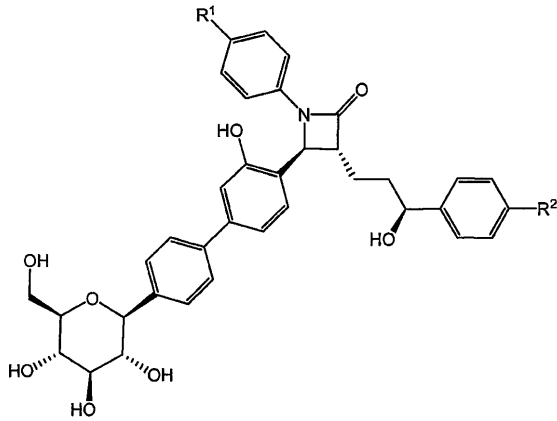
化学式Iの化合物が合成された後で、保護基を適当な条件下で切り離して、遊離フェノール基、遊離アルコール基及び/又は遊離糖残基/ポリオール基を有する対応する化合物をつくる。保護基が、例えば、ベンジル基である場合には、水素化分解を脱保護に使用することができる；保護基が、例えば、*t*-ブチルジメチルシリル基である場合には、テトラブチルフッ化アンモニウムを脱保護に使用することができる；保護基が、例えば、アセテート基、である場合には、水溶性塩基を用いる加水分解か、又は、フッ化物アニオン存在下でのメタノリシスを脱保護に使用することができる。

【0046】

従って、例えば、

40

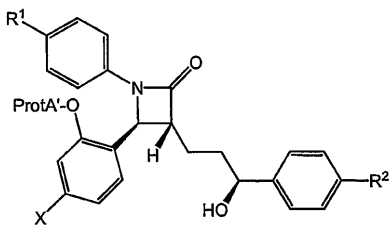
【化 4 0】



10

で表される化合物を、

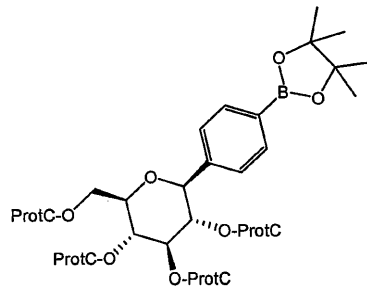
【化 4 1】



20

で表わされるアゼチジノンと
式：

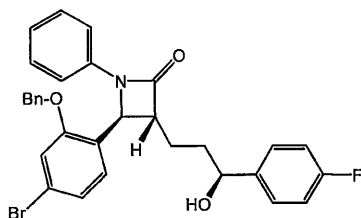
【化 4 2】



30

で表わされるジオキサボロールと反応させ、そして、脱保護して製造することができる。
前記例において、ProtC-O-は、ベンジルエーテル基、シリルエーテル基、及びエステル基から選択される糖アルコールの保護基である。特定の実施態様では、
式：

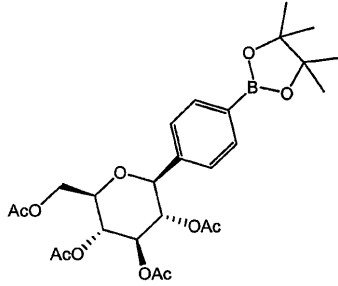
【化 4 3】



40

で表わされるアゼチジノンを
式：

【化 4 4】

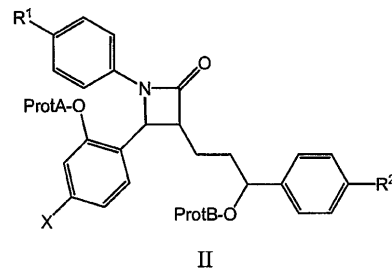


で表わされるジオキサボロールと反応させ、次いで脱保護することができる。Prot A (ベンジル基)の脱保護は、触媒的水素化分解により達成され、Prot C (アセチル基)の脱保護は、塩基水溶液を用いる加水分解又はフッ化物アニオン存在下でのメタノリシスにより達成される。

【0047】

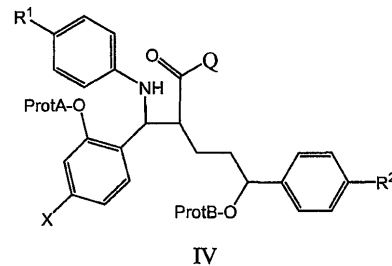
構造式 I I :

【化 4 5】



で表わされる化合物は、
式 I V :

【化 4 6】



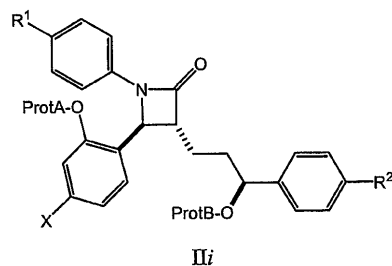
で表わされる化合物の環化により合成することができる。

【0048】

式中、Qは窒素原子に結合したキラル補助基である。前記キラル補助基は、キラル中心少なくとも一つを有する環状及び分岐状窒素を含む単一鏡像体から選択することができる。特定の実施態様では、

式 I I i :

【化 4 7】



で表わされる化合物を、
式 I V i :

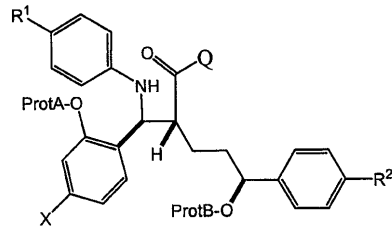
10

20

30

40

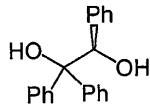
【化 4 8】



で表される化合物の環化により作ることができる。

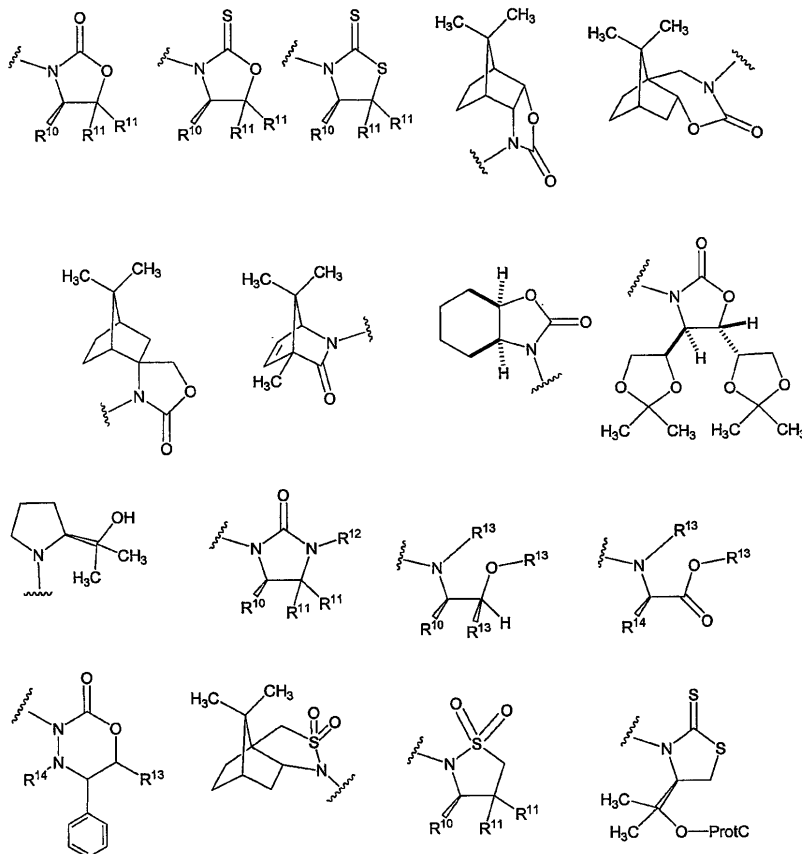
このようなキラル補助基の例としては

【化 4 9】



で表わされるトリフェニルグリコール：[Braun and Galle , Synthesis 1996 , 819 - 820参照]、及び、

【化 5 0】



で表わされるキラル窒素複素環の部類が挙げられる。

【0049】

前記化合物において、 R^{10} は、フェニル基、ベンジル基、イソプロピル基、イソブチル基又は *t*-ブチル基であり； R^{11} は、水素原子、メチル基又はエチル基であり；又は、 R^{10} 及び R^{11} は、一緒に環を形成することができ； R^{12} は、水素原子、メチル基又はエチル基であり； R^{13} は、水素原子又はメチル基であり； R^{14} は、メチル基、ベンジル基、イソプロピル基、イソブチル基又は *t*-ブチル基であり；ProtC は、メトキシオキシメチル基 (MOM)、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル基 (SEM)、アリル基又はシリル基 [例えば、トリメチルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、フェニルジメチルシリル基]；及び波線は結合を示し、これにより補助基は親のカルボニル基に結合する。或る実施態様において、キラル補助基は

10

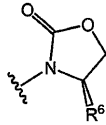
20

30

40

50

【化 5 1】

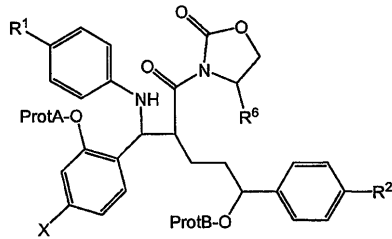


であり、そして、 R^6 はフェニル基又はベンジル基である。

【0050】

或る実施態様において、 -ラクタム前駆体は

【化 5 2】



IVa

10

(式中、 R^6 はフェニル基又はベンジル基である)

で表わされる。

【0051】

20

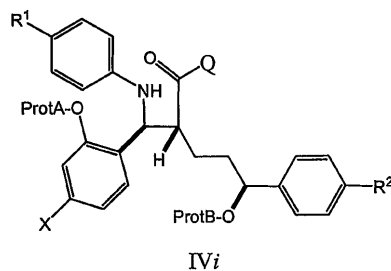
或る実施態様において、ProtA-O-は、メトキシメチルエーテル基、アリルエーテル基、*t*-ブチルエーテル基、シリルエーテル基又はベンジルエーテル基であり、ProtB-O-は、シリルエーテル基又はテトラヒドロピラニルエーテル基であって、環化は、N,O-ビストリメチルシリルアセトアミド及びフッ化物イオン源(例えば、テトラブチルフッ化アンモニウム)を用いて達成される。環化は、強塩基、例えば金属水素化物(例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化リチウム)を用いて実施することもできる。

【0052】

式IVi:

【化 5 3】

30



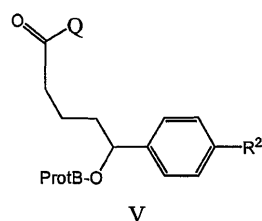
IVi

で表わされる化合物は、

式V:

【化 5 4】

40

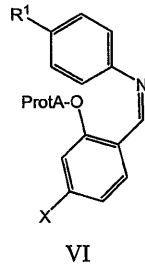


V

で表わされる化合物を

式VI:

【化 5 5】



で表わされる化合物と反応させることができる。

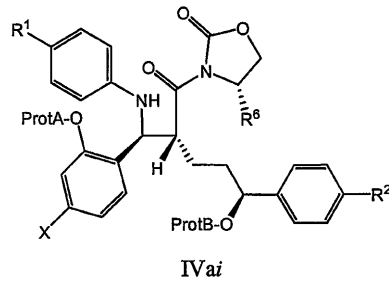
【0053】

10

或る実施態様において、

構造式 IV a i :

【化 5 6】

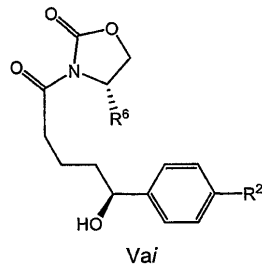


20

で表わされる化合物は、

a . 式 V a i :

【化 5 7】



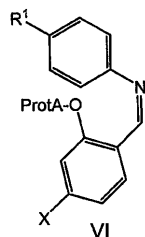
30

で表わされる化合物を、塩基（例えば有機三級アミン）存在下で、トリアルキルハロシランと反応させ、次いで、

b . ルイス酸、特に、第 3 族、第 4 族、第 13 族、又は第 14 族の金属のハロゲン化物（例えば、チタニウムテトラクロリド）と反応させ；次いで

c . 式 V I :

【化 5 8】



40

で表わされる化合物と反応させる；

連続工程によって製造される。もしも、 α -アミノアシロキサゾリノン化合物が保護される場合（すなわち、ProtB-OがOH以外である、式Vの化合物）には、「工程 a」を省略できる。

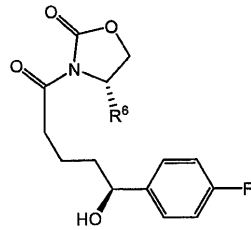
【0054】

他の実施態様では、

50

式：

【化 5 9】

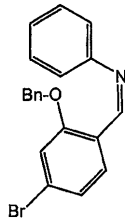


で表わされる化合物を、三級のアミン存在下で、トリメチルクロロシランと反応させて、シリル基が保護されたベンジルアルコールを提供し、そして、前記シリル基保護ベンジルアルコールを四塩化チタン及び

10

式：

【化 6 0】

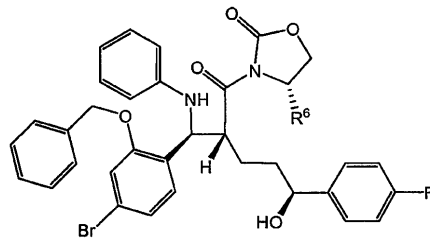


で表わされるイミンと反応させて、

20

式：

【化 6 1】



で表わされる化合物を提供する。シリル基保護ベンジルアルコールを四塩化チタン及びイミンと反応させた後に、生成物は混合物として単離されるが、ここで、ベンジルアルコールはトリメチルシリルエーテル基として部分的に保護された状態で残り、そしてその一部は脱保護されヒドロキシ基に変化する。この混合物を、トリメチルシリル基の酸加水分解によって、前記構造が示されるベンジルアルコールへ完全に変換して、そして、次の工程にも使用することができる。あるいは、次の工程の最初の部分でベンジルアルコールをN, O - ビストリメチルシリルアミドを用いてシリル化することを含むことができるので、前記混合物を更に環化に持ってゆくことも可能である。酸加水分解は、 β -アミノアシロキサゾリノンを経由してクロマトグラフィーにより精製する場合に好ましい。

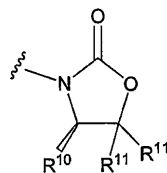
30

【0055】

式Vで表わされる前記化合物を、米国特許6,627,757に記載の方法で調製することができ、その場合Qは、

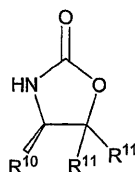
40

【化 6 2】



(式中、 R^{10} はフェニル基であり、そして、 R^{11} は水素原子である) で表わされる。他のキラル補助基は、同様の方法で、

【化 6 3】



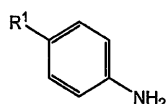
で表わされる N - H 部分を、任意の他の適当な前記 Q 基と置き換えることにより用いることができる。

【 0 0 5 6】

式 V I の化合物はメタ - 置換フェノールをホルムアルデヒド源と反応させ、ベンジル型アルコールを形成することで得ることができ、これはカニッツァロ (C a n n i z z a r o) 反応を受けてベンツアルデヒド誘導体になり、次いで式：

10

【化 6 4】



で表わされるアニリンとのシッフ塩基形成を行って、V I のフェノール型イミン前駆体を生成する。前記フェノールを、次に、選択された P r o t A に適当な標準条件のもとで保護する。例えば、P r o t A がベンジル基であるの場合には、条件は臭化ベンジル基及び塩基である。ホルムアルデヒド源は、パラホルムアルデヒド、ホルムアルデヒド、トリオキサンその他を含み、これらの全てが当業者には周知である。第一工程において、フェノールは、マグネシウム塩（例えば、塩化マグネシウム、臭化マグネシウム又はヨウ化マグネシウム）及び塩基存在下で、ホルムアルデヒドと反応させる。第 2 工程では、ホルミル化フェノールを、アニリンと反応させてシッフ塩基 V I を提供する。

20

【 0 0 5 7】

また、サリチルアルデヒドへの他の経路も採用することができる。ホルムアルデヒド（または化学的に等価な）を含む基本培地中の適切に置換されたフェノールの反応により、相当するサリチルアルデヒドを生成することができる。中間体、オルト - ヒドロキシメチルフェノールは、in situ で酸化されてサリチルアルデヒドになる。前記反応は、塩基としての通常、臭化エチルマグネシウム又はマグネシウムメトオキシド（一当量）と、溶媒としてのトルエンと、ホルムアルデヒド源としてのパラホルムアルデヒド（二当量又はそれ以上）と、ヘキサメチルホラミド（H M P A）又は N , N , N ' , N ' - テトラメチルエチレンジアミン（T M E D A）とを用いる。[Casiraghi, G., et al., J.C.S. Perkin I, 1978, 318 - 321 参照]。あるいは、適切に置換されたフェノールは、水溶性塩基の条件下でホルムアルデヒドと反応させ置換オルト - ヒドロキシベンジルアルコールを形成させることができ [参照 : a) J. Leroy and C. Wakselman, J. Fluorine Chem, 40, 23 - 32 (1988); b) A. A. Moshfegh, et al., Helv. Chim. Acta., 65, 1229 - 1232 (1982)]、そして、生成したオルト - ヒドロキシベンジルアルコールを、酸化剤（例えば、塩化メチレン又はクロロホルムのような溶媒に溶解したマンガ (I V) ジオキシド）の存在下でサリチルアルデヒドに変換することができる。[R - G. Xie, et al., Synthetic Commun. 24, 53 - 58 (1994) 参照]。

30

40

【 0 0 5 8】

適切に置換されたフェノールを、酸性条件下で、キサメチレンテトラアミン（H M T A）を用いて処理し、サリチルアルデヒドを調製することができる。これはダフ（D u f f）反応として良く知られている。[Y. Suzuki and H. Takahashi, Chem. Pharm. Bull., 31, 1751 - 1753 (1983) 参照]。通常、ダフ反応は、酸（例えば、酢酸、ホウ酸、メタンスルホン酸、又はトリフルオルメタンスルホン酸）を使用する。通常使用されているホルムアルデヒド源は、ヘキサメチレンテトラアミンである。

【 0 0 5 9】

50

また、ライマー・ティーマン (Reimer-Tiemann) 反応を用いることもでき、ここで、前記反応中において適切に置換されたフェノールを、塩基条件下でクロロホルムと反応させて、置換されたサリチルアルデヒドを得ることができる。[Cragoe, E.J., Schultz, E.M. 米国特許No.3, 794, 734(1974)参照]。

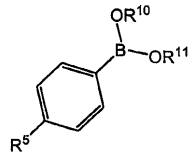
【0060】

また、フェノールジリチウム (ジリチウム) 塩をホルムアミドでホルミル化 [Talley and Evans, J.Org.Chem. 49, 5267 - 5269(1984)参照] することによって、サリチルアルデヒドを提供することができる。前記サリチルアルデヒド合成全ての開示は本明細書に文献として組み込まれている。

【0061】

式 III :

【化65】



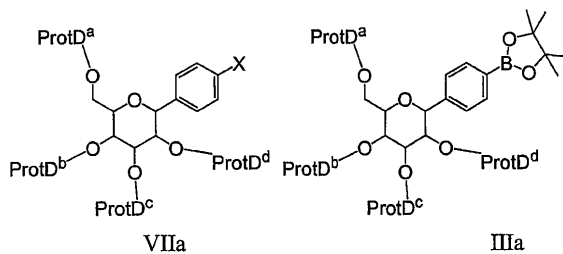
(式中、 R^{10} 及び R^{11} はジオキサボロールを形成し、そして、 X' は塩素原子である)

で表わされる化合物は、特定の実施態様 X I I の反応工程式 6 中に示される方法に従って製造することができる。ホウ酸エステルは通常塩化アリールからは作られないという点で、前記反応工程式及び補助実験の記載は注目に値する。本例では高い収率が得られる。それは、ホスフィンリガンド及びパラジウム触媒の組み合わせ、並びに、高温 (> 100) の使用の結果としてもたらされると考えられる。シリル化ラクトン CC 1 とグリニャール (Grignard) との反応は良い収率をもたらすが、対応するリチウム試薬ではほとんど定量的な生成物は得られない。

【0062】

また、本発明範囲内に、本明細書に記載の方法における中間体として有用な二つの化合物のグループがある。これらのうち最初のもは (4 - 置換フェニル) グリシトールである。フェニルグリシトールの部類は、式 V I I a 及び式 I I I a :

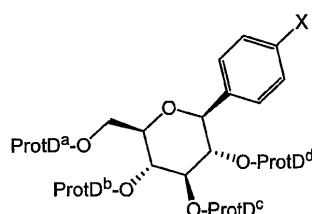
【化66】



で表わされるフェニルグリシトールへ更に分けることができる。式 V I I a のフェニルグリシトールは、フェニルグリシトール I I I a の前駆体である。フェニルグリシトール I I I a は、I I I の下位集合であり、その場合に、 R^5 はグリシトールで保護される。

式 :

【化67】



(式中、

10

20

30

40

50

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

ProtD^a、ProtD^b、ProtD^c及びProtD^dは、水素原子であるか、あるいは、ベンジル基、シリル基、アシル基、ケタール基、アセタール基、メトキシメチル基、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル基、アリル基、2-メチルアリル基及びt-ブチル基より独立に選択される、糖の保護基である。或る実施態様では、Xが塩素原子である場合には、ProtD^a、ProtD^b、ProtD^c及びProtD^dがアセチル基ではない。他の実施態様では、Xは塩素原子であり、そしてProtD^a、ProtD^b、ProtD^c及びProtD^dはアセチル基である)

は、VIIaの亜属である。

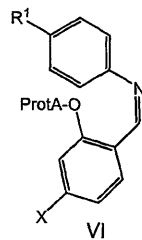
10

【0063】

本明細書に記載の方法において、中間体として有用な二番目の新規化合物類は、

式VI：

【化68】



20

で表わされるイミンである。

【0064】

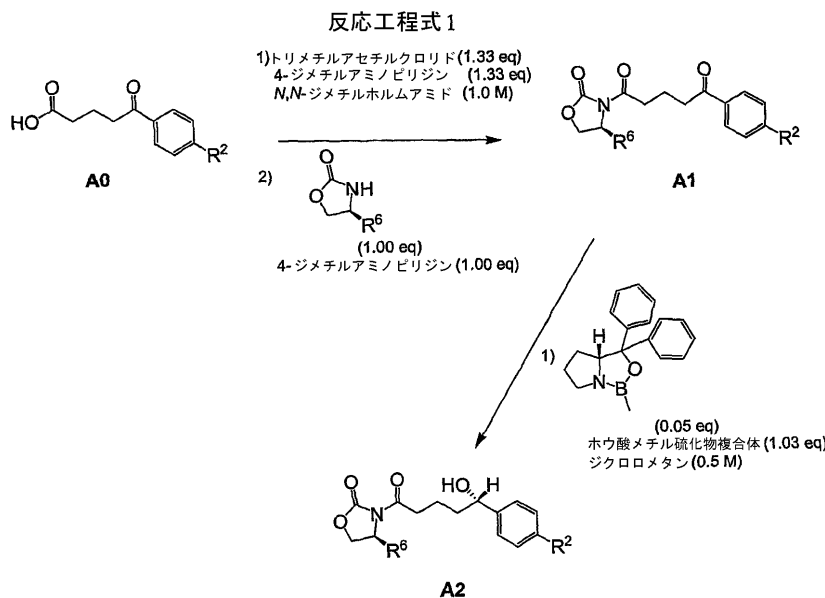
ProtA-がベンジル基である場合には、Xは臭素原子であり、そして、R¹がHである場合には、化合物は95%より純度の高い固体である。

【0065】

本発明の範囲内での模範的な方法は、下記の反応工程式に図示される。前記反応工程式は、本方法と中間体との関係を図示する。以下の反応工程式では、実線の矢印は実施例に記載の反応を示し；破線の矢印は実証されていない反応を示す。

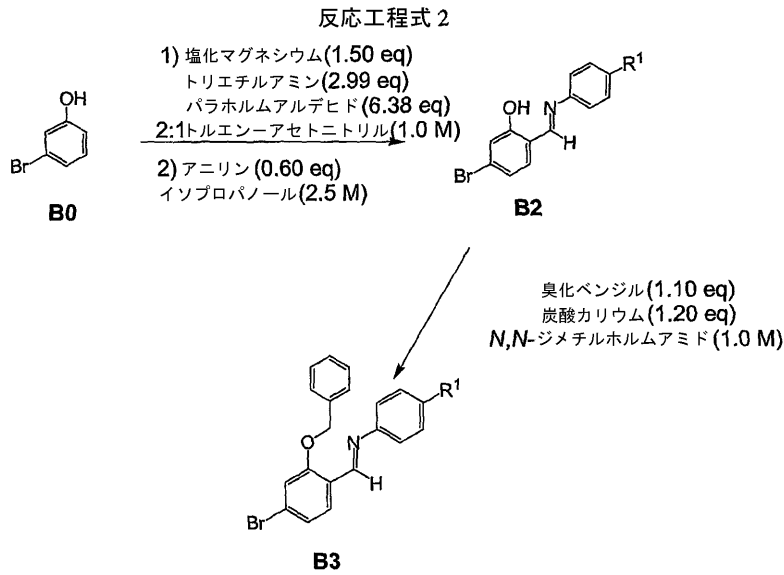
【化69】

30



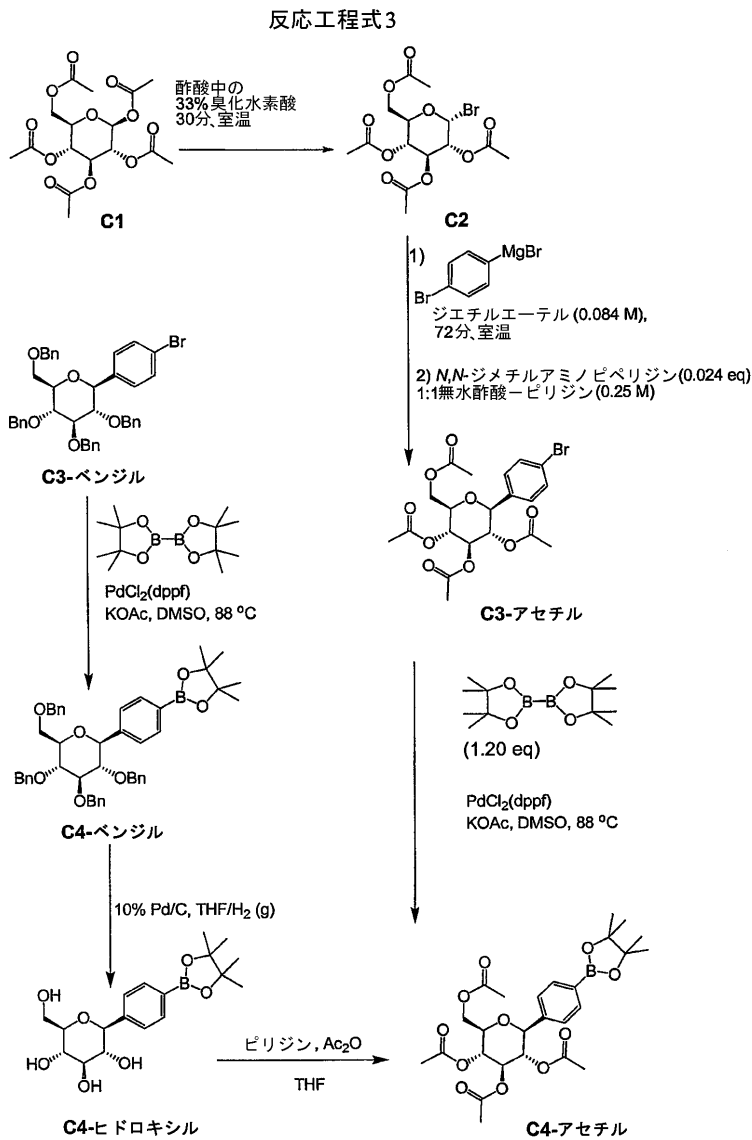
40

【化70】



10

【化71】



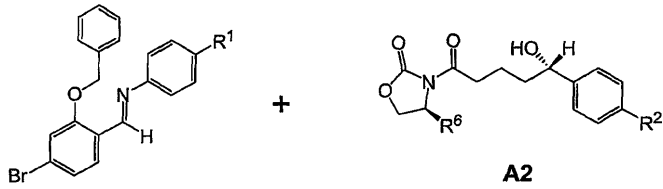
20

30

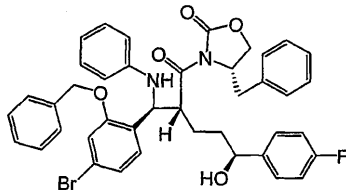
40

【化72】

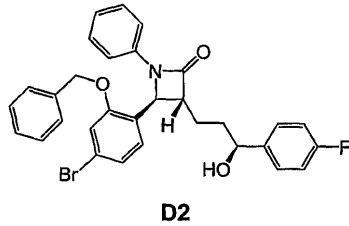
反応工程式4



- 1) **A2**, トリメチルクロロシラン(1.05 eq)
ジイソプロピルエチルアミン(2.10 eq)
 CH_2Cl_2 (1.0 M), 1時間, -15°C
- 2) 四塩化チタン(1.05 eq)
1.25時間, -20°C
- 3) **B3** (式中 R^6 はベンジル)
 CH_2Cl_2 (2.0 M), 2.5時間, -40°C
- 4) 3.5時間, -40°C ; 次に AcOH クエンチ



- 1) *N,O*-ビストリメチルシリルアセトアミド(1.9 eq)
メチルtert-ブチルエーテル(0.50 M)
15時間, 55°C
- 2) *N,O*-ビストリメチルシリルアセトアミド(2.37 eq)
フッ化テトラブチルアンモニウム水和物(0.03 eq)
6時間, 室温



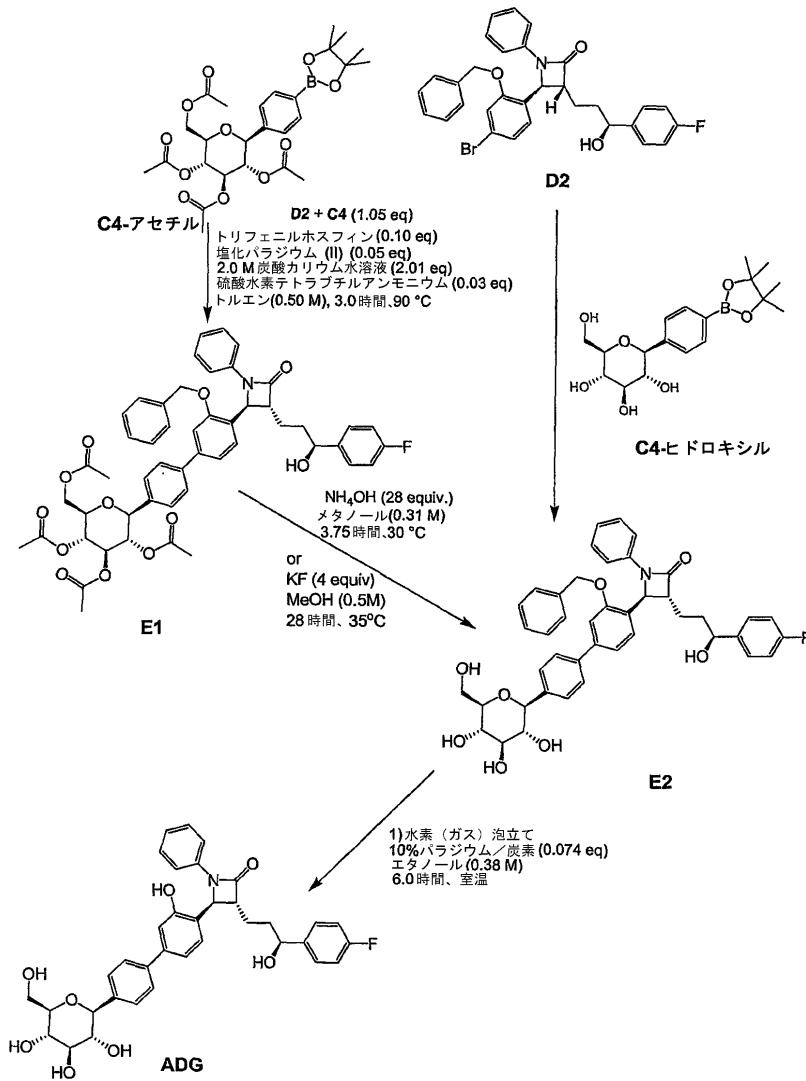
10

20

30

【化73】

反応工程式5



10

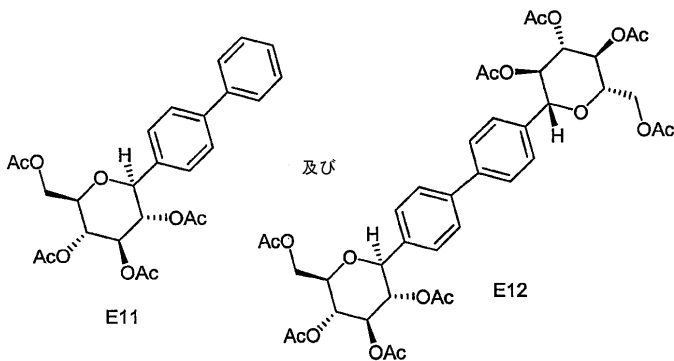
20

30

【0066】

前記反応工程式5では、E1を生成するD2とC4との反応は、トリフェニルホスフィンを用いた時はトリ(オルト-トリル)ホスフィン及び塩化パラジウムを採用した時ほどきれいではない。塩化パラジウム触媒のトリフェニルホスフィン反応は、E1に加えて、

【化74】

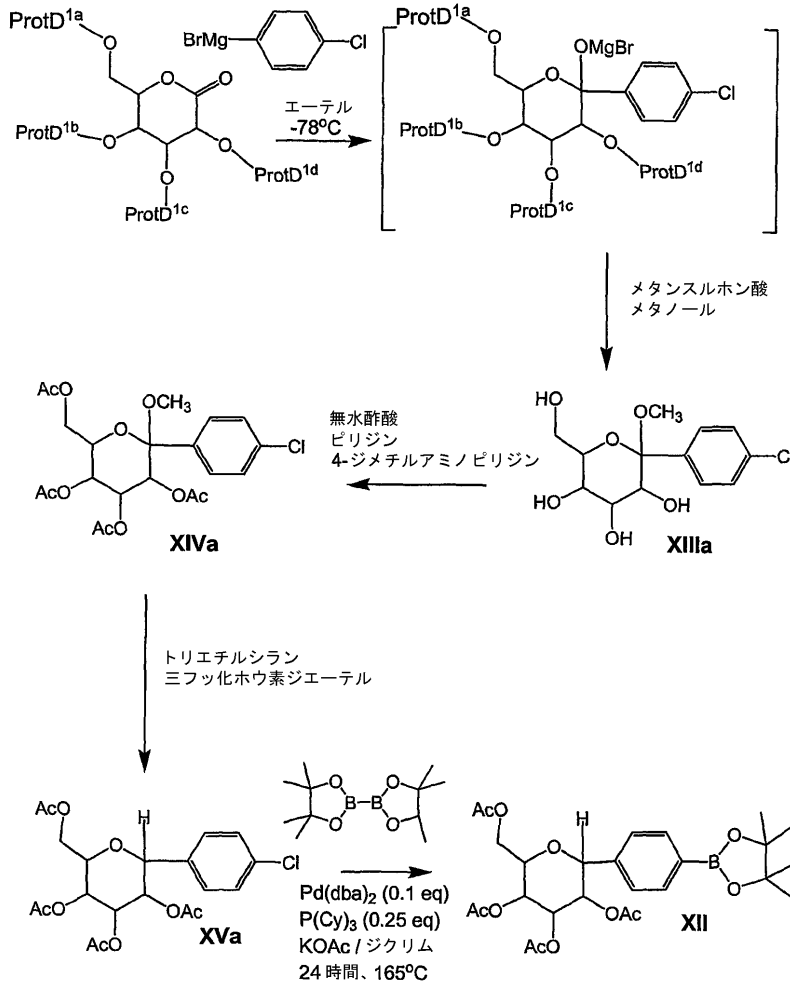


40

で表わされる二つの同定可能な不純物、E11及びE12、を生成する。

【化75】

反応工程式6



10

20

【0067】

30

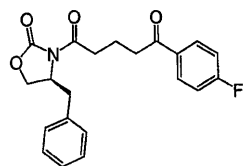
下記に工程10として記載するように、トリ(オルト-トリル)ホスフィンCAS#[6163-58-2]及び塩化パラジウム(II)を炭酸カリウム水溶液及びテトラブチル硫酸水素アンモニウム存在下で合成に用いると、(1S)-2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1,5-アンヒドロ-1-(3'-(ベンジルオキシ)-4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}ピフェニル-4-イル)-D-グルシトール(E1)が、99%以上の化学的純度で、E11及びE12の含有量は一緒にして1%以下で、生成される。

【0068】

40

《工程1.(4S)-4-ベンジル-3-[5-(4-フルオロフェニル)-5-オキソペンタノイル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン(A1)の調製》

【化76】



5-(4-フルオロフェニル)-5-オキソペンタン酸(372.0g, 1.77mol)及び4-ジメチルアミノ-ピリジン(286.9g, 2.35mol)はN,N-ジメチルホルムアミド(1770mL, 1.0M)に溶解した結果、溶液にけん濁した大量の

50

白色沈殿物を生成した。反応の温度を6（氷/水浴）に下げ、塩化トリメチル酢酸（290 mL, 2.35 mol）を17分間にわたり素早く滴下しながら添加した結果、黄色混合物が生成した。添加の速度は温度を8.5以下に保つために調節した。混合物を1時間、9（氷/水浴）、次いで2時間、20（大量の密集した沈殿を含む無色溶液）で攪拌した。混合物に共に固体の（S）-ベンジル-2-オキサゾリジオン（313.5 g, 1.77 mol）及び4-ジメチルアミノピリジン（216.4 g, 1.77 mol）を添加した結果、鮮黄色の懸濁液を生成した。反応物は27で3.3時間攪拌した。薄いオリーブ色の溶液を激しく攪拌しながら水（4300 mL）に注ぎ（39までの発熱が検出された）、水（1000 mL）に移し、室温にて2時間攪拌した結果、灰色の沈殿を含む薄いオレンジ-褐色溶液を生成した。化合物は濾過し、水（2×300 mL）に移し、水洗し（400 mL）、そして1.5時間風乾した結果、灰色の湿った塊状の粉末を生成した。この物質はイソプロパノールから結晶化され（2600 mL, 理論収率4.0 mL/g）、還流温度に近くまで加熱した結果暗い金黄色の溶液が生成した。混合物は20分かけてゆっくりと81から74に冷却し、種結晶を加えたところ結晶が沈殿し始めた。混合物は11時間かけてゆっくり室温まで冷やし、氷/水浴で2に冷却し、3時間攪拌した。結晶は濾過し、冷却した母液に移動し（350 mL）、冷イソプロパノール（2×350 mL）で洗浄し、風乾後に一定重量になるまで真空乾燥した結果、（4S）-4-ベンジル-3-[5-(4-フルオロフェニル)-5-オキソペンタノイル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン（A1）が白色結晶固体として生成した（510.6 g, 78%収率）；融点113.4±1.2； R_f 0.37（1:2酢酸エチル-ヘキサン）；HPLC純度99.7A%（NMRにより96.4A%）；¹H NMR（300 MHz, CDCl₃） 8.03-7.98（m, 2H）, 7.37-7.19（m, 5H）, 7.14（t, J = 8.7 Hz, 2H）, 4.72-4.64（m, 1H）, 4.25-4.15（m, 2H）, 3.32（dd, J = 13.3, 3.4 Hz, 1H）, 3.12-3.01（m, 4H）, 2.78（dd, J = 13.3, 9.6 Hz, 1H）, 2.15（quint., J = 7.2 Hz, 2H） ppm.

10

20

30

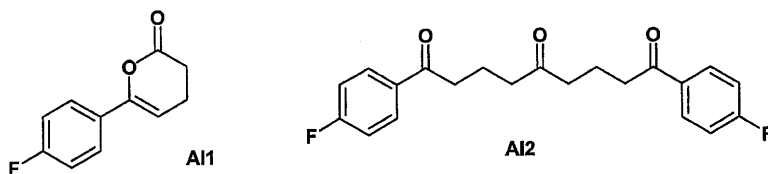
40

50

【0069】

（4S）-4-ベンジル-3-[5-(4-フルオロフェニル)-5-オキソペンタノイル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン（A1）の合成では、

【化77】

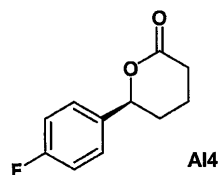


で表わされる二つの副産物 AI1 及び AI2 が生成される。

【0070】

前記のうち最初のもの、AI1、はキラル触媒存在下での水素による還元で

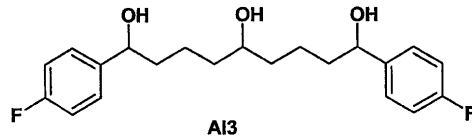
【化78】



で表わされる AI4 を生成させることができ、

これは PCTWO 2004099132 に記載の方法により D2 の合成に用いることができる。AI1 及び AI2 はクロマトグラフィーにより前記反応物より単離されたが、もしも AI1 を直接調製したいときには、5-(4-フルオロフェニル)-5-オキソペンタノ酸を塩化オキサリルと反応させることができる。二番目の副産物、AI2、は除去されない場合には、続く工程により

【化 7 9】



で表わされる AI 3 に還元され、次いで、これはトルエン/アルカン溶媒から A 2 と共結晶し、A 2 に不純物として残る。それはイソプロパノール/アルカンから結晶化させることで A 2 から除去できる。産物の分析評価は TLC 又は HPLC によりなされ、次のような結果であった：

A 0 - R_f 0.08 (1 : 2 酢酸エチル - ヘキサン) ; HPLC R_T 3.7 分 ; 10
 A 1 - R_f 0.37 (1 : 2 酢酸エチル - ヘキサン) ; HPLC R_T 7.4 分 ;
 A 2 - R_f 0.14 (1 : 2 酢酸エチル - ヘキサン) ; HPLC R_T 6.5 分 ;
 AI 1 - R_f 0.50 (1 : 2 酢酸エチル - ヘキサン) ; HPLC R_T 5.5 分 ;
 AI 2 - R_f 0.38 (1 : 2 酢酸エチル - ヘキサン) ; HPLC R_T 7.6 分 ;
 AI 3 - R_f 0.43 (2 : 1 酢酸エチル - ヘキサン) ; HPLC R_T 5.4 分。
 ウォーターズ X t e r r a (商標) M S C₁₈ (3.0 × 150 mm) を用いた H
 P L C , 5 μ m , 3 5

移動相 (A) : 0.1 % ギ酸水溶液 (H P L C グレード)

移動相 (B) : アセトニトリル (H P L C グレード)

勾配プログラム : 25 % B - 初期条件 20
 25 % から 100 % B - 11 分
 100 % から 25 % B - 0.4 分
 25 % B - 3.6 分 (流速は 1.75 mL / 分に増加)

検出 : 254 nm

流速 : 1.0 mL / 分

実行時間 : 15 分

AI 16 - (4 - フルオロフェニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン。 1
 H NMR (C D C l₃ / 300 MHz) 7.54 (dd , 2 H , J = 5.1 , 9.0 Hz) , 7.01 (dd , 2 H , J = 9.0 , 9.0 Hz) , 5.72 (t , 1 H , J = 4
 . 8 Hz) , 2.68 - 2.63 (m , 2 H) , 2.51 - 2.47 (m , 2 H) . M a
 s s s p e c t r u m , M + H = 193 . 30

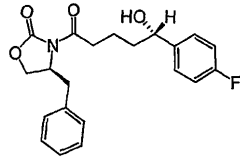
AI 21 , 9 - ビス (4 - フルオロフェニル) ノナン - 1 , 5 , 9 - トリオン , 融点 97
 . 1 ± 0.7 ¹ H NMR (C D C l₃ / 300 MHz) 7.92 (dd , 4 H , J
 = 5.4 , 9.0 Hz) , 7.06 (dd , 4 H , J = 9.0 , 9.0 Hz) , 2.92
 (t , 4 H , J = 6.9 Hz) , 2.49 (t , 4 H , J = 6.9 Hz) , 1.95 (s
 e p t , 4 H , J = 6.9 Hz) . M a s s s p e c t r u m , M + H = 359 .

AI 3 (1 S , 9 S) - 1 , 9 - ビス (4 - フルオロフェニル) ノナン - 1 , 5 , 9 - ト
 リオール。 ¹ H NMR (C D C l₃ / 300 MHz) 7.24 (dd , 4 H , J = 5.
 4 , 8.4 Hz) , 6.98 (dd , 4 H , J = 8.4 , 8.4 Hz) , 4.60 (m ,
 2 H) , 3.52 (m , 1 H) , 3.20 - 2.60 (m , 2 H) , 1.80 - 1.20
 (m , 10 H) . M a s s s p e c t r u m , M + H = 365 . 40

【 0 0 7 1】

《工程 2.4 S) - 4 - ベンジル - 3 - [(5 S) - 5 - (4 - フルオロフェニル) -
 5 - ヒドロキシペンタノイル] - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (A 2) の調製》

【化 8 0】

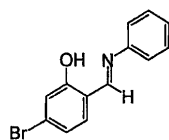


(4S) - 4 - ベンジル - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - オキシペンタノイル] - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (A 1) (5 0 0 . 0 g , 1 . 3 5 m o l) はジクロロメタン (2 7 0 0 m L , 0 . 5 M) に溶解した。混合物は - 4 まで冷やし (氷 / 食塩水浴) 、 4 0 分間攪拌し、 1 . 0 M (R) - 1 - メチル - 3 , 3 - ジフェニルテトラヒドロ - 3 H - ピロロ [1 , 2 - c] [1 , 3 , 2] オキサザボロールのトルエン溶液 (6 8 m L , 0 . 0 6 8 m o l) を添加した。 1 0 分後に、ボラン - メチルスルフィド複合体 (1 3 2 m L , 1 . 3 9 m o l) を添加用漏斗により 2 5 分間にわたり滴下しながら添加した (- 2 . 7 までの発熱が検出された) 。反応は 3 . 0 時間攪拌しながら 0 及び - 6 の間に維持した。反応の停止は、 1 5 分間にわりメタノール (2 7 5 m L , 6 . 7 9 m o l) (1 0 までの発熱が検出された) 、 5 分間にわり 6 % 過酸化水素水溶液 (1 1 5 0 m L , 2 . 0 2 m o l) 及び 1 5 分間にわたり 1 . 0 M 硫酸水溶液 (8 1 0 m L , 0 . 8 1 m o l) (1 7 までの発熱が検出された) のそれぞれを漏斗によるゆっくりとした添加によりなされた。反応物は室温にて 6 0 分間攪拌し、分液漏斗に注ぎ、有機層を分離してから水層をジクロロメタン (2 0 0 0 m L) で抽出した。最初の有機層は水 (1 5 0 0 m L) 及びブライン (1 5 0 0 m L) で洗浄した。これらの水層は二番目の有機層で逆抽出した。一緒にした有機層は部分濃縮し、硫酸ナトリウムで乾燥し、セライト (C e l i t e : 商標) で濾過し、濃縮してからイソプロパノールヘプタン (2 0 0 0 m L , 1 : 1 イソプロパノールヘプタン ; 4 . 0 m L / g 理論的収率) から結晶化した。透明で粘着性の残渣は 4 2 まで加温し (均一な溶液にする) 、ゆっくりと 3 5 まで冷却し、この温度に 1 2 時間保ち、 3 時間かけてゆっくりと室温まで冷やし、更に 0 から - 5 (氷 / 食塩水浴) に冷やしてから、 2 時間攪拌した。結晶は濾過し、冷やした母液に移し (2 5 0 m L) 、冷 1 : 2 イソプロパノールヘプタン (2 x 4 0 0 m L) で洗浄し、風乾してから一定の重量になるまで真空乾燥した結果、 (4 S) - 4 - ベンジル - 3 - [(5 S) - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシペンタノイル] - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (A 2) (4 4 5 . 8 g , 8 9 % 収率) が白色結晶固体として生成した ; 融点 7 5 . 4 ± 0 . 6 ; R_f 0 . 1 2 (1 : 2 酢酸エチル - ヘキサン) ; H P L C 純度 9 8 . 9 A % ; ¹H N M R (3 0 0 M H z , C D C l₃) 7 . 3 7 - 7 . 2 4 (m , 5 H) , 7 . 1 9 (d , J = 7 . 3 H z , 2 H) , 7 . 0 2 (t , J = 8 . 9 H z , 2 H) , 4 . 7 2 - 4 . 6 1 (m , 2 H) , 4 . 2 1 - 4 . 1 3 (m , 2 H) , 3 . 2 7 (d d , J = 1 3 . 2 , 3 . 0 H z , 1 H) , 2 . 9 9 - 2 . 9 4 (m , 2 H) , 2 . 7 4 (d d , J = 1 3 . 2 , 9 . 6 H z , 1 H) , 2 . 2 7 (b r s , 1 H) , 1 . 8 8 - 1 . 6 6 (m , 4 H) p p m ; []_D²⁰ + 7 2 . 9 ° (c 7 . 0 , m e t h a n o l) .

【 0 0 7 2 】

《工程 3 . 5 - ブロモ - 2 - [(E) - (フェニルイミノ) メチル] フェノールの調製 (B 2) 》

【化 8 1】



3 - ブロモフェノール (4 9 8 . 5 g , 2 . 8 8 m o l) は 2 : 1 トルエン - アセトニトリル (3 0 0 0 m L , 0 . 9 6 M) の混合物に溶解した。この溶液に漏斗を用いてトリエチルアミン (1 2 0 0 m L , 8 . 6 1 m o l) を添加した。塩化マグネシウム (4 1 2 .

7 g, 4.33 mol) を固体として一度に添加し (55 までの発熱が検出された)、その結果大量の白色沈殿物を含む鮮黄色の液体が生成した。パラホルムアルデヒド (345 g, 11.5 mol) をアセトニトリルのけん濁溶液 (300 mL) として添加したが、その間溶液の温度は 45 であった (78.6 までの発熱が検出された)。黄 - オレンジ色のスラリーの温度を 1.5 時間 80 ± 3 に維持し、その間副産物は (メタノール) は留去した (白色沈殿物の蒸留器及び還流濃縮器への沈着が観察された)。二度目のパラホルムアルデヒド (100 g, 3.33 mol) をアセトニトリルのけん濁液として添加した (200 mL)。混合物は 2 時間加熱し、更に追加のパラホルムアルデヒド (107 g, 3.56 mol) をアセトニトリルの懸濁液として添加した (200 mL)。混合物は 2.5 時間、80 ± 4 で攪拌した。合計 6 時間、合計 6.4 当量のパラホルムアルデヒドを添加した後に、混合物は 5 分間にわたり添加された冷 2.5 N 塩酸水溶液 (6000 mL, 15 mol) により反応が停止された。混合物は 60 分間室温になるまで攪拌した結果、鈍い黄色の上層と暗いオレンジ色の下層よりなる二層の溶液が得られた。この溶液を 4 : 1 ヘプタン - 酢酸エチル (1000 mL) で希釈後、かき混ぜこれらの層を分離した。水層は 4 : 1 ヘプタン - 酢酸エチル (2 × 1500 mL) で抽出した。それぞれの有機層は等量の水 (1800 mL) 及びブライン (1800 mL) で洗浄した。全ての有機層は一緒にして、部分濃縮し、硫酸ナトリウムで乾燥し、セライト (Celite : 商標) を通して濾過し、濃縮した結果、2 - ヒドロキシ - 4 - プロモベンズアルデヒドが暗い金色 - オレンジ色の粘性油として生成した ; R_f 0.54 (1 : 4 酢酸エチル - ヘキサン) ; HPLC 純度 60 A %。

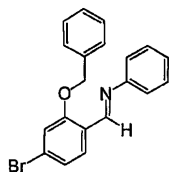
【0073】

2 - ヒドロキシ - 4 - プロモベンズアルデヒドの粗製物はイソプロパノール (1000 mL, 1.26 mL / g 理論収量, 2.5 M) に溶解し、混合物は 75 に加熱した。アニリン (157 mL, 1.72 mol) を添加した結果、鮮やかなオレンジ色の溶液が生成し、混合物は室温までゆっくり冷やすために放置した (溶液からイミンが結晶化するときに 83 までの発熱が検出された)。混合物は 12 時間室温にて攪拌した。結晶を濾過し、イソプロパノールに移し (500 mL)、イソプロパノール (500 mL) で洗浄し、窒素ガスの強力な気流下で乾燥し、次いで重量が一定になるまで真空乾燥した結果、5 - プロモ - 2 - [(E) - (フェニルイミノ)メチル]フェノール (B2) (347.4 g, 二つの工程での収率は 44%) が鮮黄色の結晶固体として生成した ; 融点 129.1 ± 0.1 ; R_f 0.65 (1 : 4 酢酸エチル - ヘキサン) ; NMR 純度 > 99 A % ; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.59 (s, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 7.33 - 7.22 (m, 5H), 7.08 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 1.57 (br s, 1H) ppm。

【0074】

《工程 4 . N - { (1E) - [2 - (ベンジルオキシ) - 4 - プロモフェニル]メチレン} - N - フェニルアミンの調製 (B3) 》

【化 8 2】



5 - プロモ - 2 - [(E) - (フェニルイミノ)メチル]フェノール (B2) (310.9 g, 1.13 mol) を無水 N, N - ジメチルホルムアミド (1100 mL, 1.0 M) に溶解した。固形炭酸カリウム (186.7 g, 1.35 mol) を添加後に、臭化ベンジル基 (147.1 mL, 211.5 g, 1.24 mol) を注射器で添加した。反応物は窒素下 4 時間、室温にて攪拌し、水により反応を停止した (2000 mL) (40 までの発熱が検出された)。生成した黄色の沈殿及び混合物は 1 時間室温にて攪拌した。溶液は濾過し水 (500 mL) に移し、乾燥した窒素ガスの激しい流れの下で 15 分間風

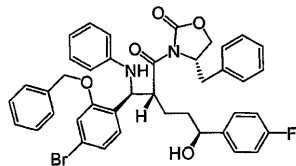
乾した。粗生成固体はイソプロパノール (1250 mL, 3.0 mL/g 理論収率, 0.9 M) に溶解し、混合物は 83 まで加熱した結果、透明な暗黄色溶液を生成し、これを室温までゆっくり冷やした。混合物は室温で 12 時間攪拌した。結晶は濾過し、冷イソプロパノール (250 mL) に移し、冷イソプロパノール (250 mL) で洗浄後、乾燥した窒素ガスの激しい気流下で風乾し次いで重量が一定になるまで真空乾燥した結果、N - { (1E) - [2 - (ベンジルオキシ) - 4 - ブロモフェニル] メチレン } - N - フェニルアミン (B3) (375.2 g, 収率 91%) が淡黄色の結晶固体として生成した; 融点 100.2 ± 0.2 ; R_f 0.59 (1 : 4 酢酸エチル - ヘキサン); NMR 純度 > 99 A%; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.87 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 7H), 7.28 - 7.17 (m, 5H), 5.14 (s, 2H) ppm.

10

【0075】

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

【化 83】



20

A 5 - L 三頸フラスコに (4S) - 4 - ベンジル - 3 - [(5S) - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシペンタノイル] - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (203.2 g, 0.547 mol) を加え、次いで無水ジクロロメタン (550 mL, 1.0 M) 及び N - エチルジイソプロピルアミン (200 mL, 148.4 g, 1.148 mol) を、漏斗を介して添加した。反応物は - 15 まで冷却し、トリメチルクロロシラン (73.0 mL, 62.5 g, 0.575 mol) を 10 分間にわたりカニユレにより添加した (- 8 までの発熱が検出された)。反応物は 1 時間 - 25 及び - 15 の間で攪拌した。四塩化チタン (63.0 mL, 109.0 g, 0.575 mol) を 35 分間にわたり漏斗を介して滴下しながら添加した結果、深赤紫色の溶液 (- 10 までの発熱が検出された) が生成した。混合物は 40 分間にわたり - 20 ± 4 で攪拌し、- 40 まで冷却し、そして N - { (1E) - [2 - (ベンジルオキシ) - 4 - ブロモフェニル] メチレン } - N - フェニルアミン (375.2 g, 1.024 mol) のジクロロメタン溶液 (510 mL, 2.0 M) を、2.5 時間にわたり漏斗を介して添加した。反応温度は - 45 及び - 31 の間に維持した。混合物は更に 3.5 時間攪拌し、反応停止は氷酢酸 (125 mL, 2.19 mol) を 15 分間にわたりゆっくりと添加することで行い (反応温度は - 33 及び - 31 の間に維持した)、そして冷 (10) 15% d1 - 酒石酸水溶液 (2200 mL) で希釈した (0 までの発熱が検出された)。この混合物は 2 時間にわたり 17 で攪拌し、ジクロロメタン (1000 mL) で希釈し、分液漏斗に注いで層を分離した。有機層は 10% 飽和ブライン溶液 (2000 mL) 及びブライン (1000 mL) で洗浄した。水層は 1 : 1 酢酸エチル - ヘプタン (2 × 1500 mL) で再抽出を繰り返し、そして一緒にした有機層を濃縮した結果、粘性の赤色の残渣及び大量の黄色沈殿物が生成した。混合物は 1 : 4 ジクロロメタン - ヘプタン (1000 mL) で希釈し、濾過し、固体は 1 : 4 ジクロロメタン - ヘプタン (3 × 500 mL) で洗浄した。濾液は濃縮し、残渣はジクロロメタン (600 mL) で希釈し、シリカゲルにかけた (700 mL)。混合物はパッド濾過 (300 mL シリカゲル, ジクロロメタン (300 mL) 及び 15% 酢酸エチル - ジクロロメタン (4000 mL)) で精製した結果、(4S) - 3 - [(2R, 5S) - 2 - {(S) - アニリノ [2 - (ベンジルオキシ) - 4 - ブロモフェニル] メチル} - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシペンタノ

30

40

50

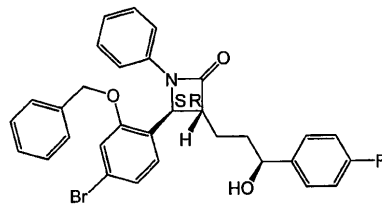
イル] - 4 - ベンジル - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (D 1) が粘性の、暗黄色の油が生成し、これは工程 4 に使用された。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.50 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 2H), 7.39 - 7.30 (m, 3H), 7.26 - 6.98 (m, 12H), 6.94 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.62 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.06 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.73 (dd, J = 13.8, 6.7 Hz, 1H), 4.64 - 4.57 (m, 1H), 4.49 (dd, J = 7.3, 5.2 Hz, 1H), 4.12 - 4.04 (m, 2H), 3.01 (dd, J = 13.4, 3.0 Hz, 1H), 2.39 (dd, J = 13.4, 9.5 Hz, 1H), 1.84 - 1.51 (m, 6H) ppm.

10

【0076】

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

【化 8 4】



20

A 3 - L 三頸フラスコにほぼ純粋な (4S) - 3 - [(2R, 5S) - 2 - {(S) - アニリノ [2 - (ベンジルオキシ) - 4 - プロモフェニル]メチル} - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシペンタノイル] - 4 - ベンジル - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (0.547 mol) を無水 tert - ブチルメチルエーテル (1100 mL, 0.5 M) に溶かした溶液を加え、そして N, O - ビストリメチルシリルアセトアミド (250 mL, 1.012 mol, クロロトリメチルシランを含まない) を添加した。混合物は 15 時間、55 で攪拌し、次いで N, O - ビストリメチルシリルアセトアミド (320 mL, 1.294 mol) と更に触媒的量のテトラブチルフッ化アンモニウム三水合物 (4.62 g, 0.0177 mol) を添加した結果、鮮黄色から淡金黄色への色の変化がもたらされた。反応物は室温にて 6 時間攪拌し、反応停止は氷酢酸 (1.0 mL, 0.018 mol) で行った。シリル基保護基の加水分解は 1.0 N 塩酸水溶液で達成したが (1100 mL)、これには発熱を回避するために滴下により添加された (N, O - ビストリメチルシリルアセトアミドの分解が酸水溶液で活性化され得る)。鮮黄色の二層の混合物は 1.5 時間攪拌し、分液漏斗に注ぎ、1 : 1 酢酸エチル - ヘプタン (1000 mL) 及び水 (1000 mL) で希釈し、かき混ぜ、これらの層を分離し、そして有機層は 5 から 25 % の亜硫酸水素ナトリウム水溶液、水 (500 mL) 及びブライン (500 mL) で洗浄した。これらの二つの水層は、1 : 1 酢酸エチル - ヘプタン (1000 mL) の一部を用いて一連の逆抽出を繰り返し、そして一緒にした有機層は濃縮した。残渣は 1 : 1 ヘプタン - ジクロロメタン (1000 mL) で希釈し、シリカゲル (1000 mL) と一緒にしてスラリーにして、パッド濾過 (2000 mL シリカゲル、10% (8000 mL)、20% (8000 mL)、30% (6000 mL) 及び 40% (4000 mL) 酢酸エチル - ヘキサン) により精製した結果、(3R, 4S) - 4 - [2 - (ベンジルオキシ) - 4 - プロモフェニル] - 3 - [(3S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 1 - フェニルアゼチジン - 2 - オン (D 2) (251.2 g, 8.2%) が青白く薄い黄色の泡として生成した; HPLC 純度 89 A%; NMR 純度 85 A%。残渣の一部 (124.2 g) は温めた 8% 水 - メタノール (500 mL, 4.0 mL/g, 理論収率) から結晶化により精製した。結晶は濾過し、冷 10% 水 - メタノール (200 mL) で洗浄し、風乾後重量が一定になるまで真空乾燥した結果、(3R, 4S) - 4 - [2 - (ベンジルオキシ) - 4 - プロモフェニル] - 3 - [(3S) - 3 - (4 -

30

40

50

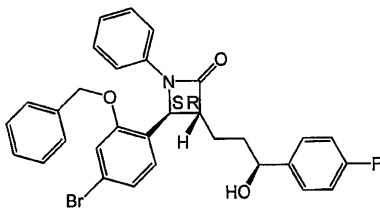
フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 1 - フェニルアゼチジン - 2 - オン (D 2) (85.9 g, 粗製出発物質における求める化合物の量を元にして77%回収) が白色針状結晶として生成した; 融点 113 ± 0.5 ; R_f 0.32 (1:2 酢酸エチル - ヘキサン); HPLC 純度 > 99%; NMR 純度 > 99%; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.41 (br s, 5H), 7.28 - 7.22 (m, 4H), 7.19 - 7.15 (m, 3H), 7.08 - 7.02 (m, 3H), 6.96 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.10 (dd, $J = 15.2, 11.2$ Hz, 2H), 5.01 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.57 - 4.52 (m, 1H), 3.06 - 3.00 (m, 1H), 2.25 (d, $J = 3.8$, 1H), 1.97 - 1.74 (m, 4H) ppm; $[\alpha]_D^{23} - 12.3$ (c 6.5, ethyl acetate).

10

【0077】

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

【化85】

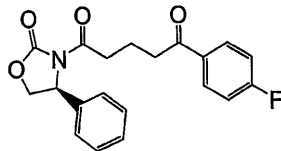


20

【0078】

《工程1A. (4S) - 4 - フェニル - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - オキソペンタノイル] - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (A1 R⁶ = フェニル) の調製》

【化86】



30

5 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - オキソペンタン酸 (21.02 g, 100.0 mmol) 及び 4 - ジメチルアミノ - ピリジン (16.25 g, 133.0 mmol) は N, N - ジメチルホルムアミド (100 mL, 1.0 M) に溶解した結果、溶液にけん濁した大量の白色沈殿を生成した。反応物は 2 に冷やしてから (氷/水浴)、トリメチルアセチルクロリド (16.40 mL, 16.04 g, 133.0 mmol) を滴下しながら添加したところ、淡黄色の混合物を生成した。添加速度は温度を 5 以下に維持するためにコントロールした。大きな白色沈殿が生成し、混合物は室温まで加温してから、1.5 時間攪拌した。混合物に共に固体としての (S) - (+) - 4 - フェニル - 2 - オキサゾリジノン (16.32 g, 100.0 mmol) 及び 4 - ジメチルアミノピリジン (12.22 g, 100.0 mmol) を添加した結果、黄色のけん濁液が得られた。反応物は 30 から 35 で 2 時間攪拌した。一部を TLC 及び HPLC による分析のために採取した。淡いオリブ色のけん濁液は、激しく攪拌しながら水 (400 mL) に注ぎいってから、混合物を氷/食塩水浴で冷やし、水 (150 mL) に移し、氷冷しながら 1.5 時間攪拌した結果、灰色の沈殿を含む溶液を生成した。化合物は濾過し、水 (2 x 25 mL) に移し、水洗 (50 mL) してから 15 分間風乾したところ、灰色の湿った塊状の粉末を生成した。この物質はイソプロパノール (58.0 mL; 1.6 mL/g 理論的収率) から結晶化されたが、還流するまで加熱したところ金黄色の溶液が得られた。溶液は 12 時間かけてゆっくり室温まで冷却し、種結晶を加えたところ結晶が沈殿し始めた。混合物は氷/水浴で冷却してから 1 時間攪拌した。結晶を濾過し、冷イソプロパノール (2 x 10 mL) に移し、冷イソプロパノール (25 mL) で洗浄し、風乾及び重量が一定になるまで真

40

50

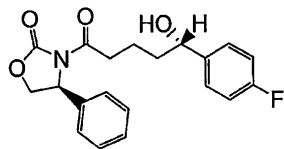
空乾燥した結果、(4S)-4-フェニル-3-[5-(4-フルオロフェニル)-5-オキソペンタノイル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン(30.46g, 85.7%収率)が白色の結晶性固体として生成した; 融点91.0; R_f 0.40(1:2酢酸エチル-ヘキサン); HPLC R_T 7.02分; HPLC純度94% 1H NMR(300MHz, CDCl₃) 7.93(dd, J=5.4, 9.0Hz, 2H), 7.28-7.42(m, 5H), 7.10(dd, J=8.5, 9.0Hz, 2H), 5.43(dd, J=3.7, 8.7Hz, 1H), 4.70(t, J=8.9Hz, 1H), 4.28(dd, J=3.7, 8.7Hz, 1H), 3.05(dt, J=1.2, 7.3Hz, 2H), 2.97(t, J=7.3, 2H), 2.05(p, J=7.3Hz, 2H), ppm.

10

【0079】

《工程2A.(4S)-4-フェニル-3-[(5S)-5-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシペンタノイル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン(A2 R^6 =フェニル)の調製》

【化87】



(4S)-4-フェニル-3-[5-(4-フルオロフェニル)-5-オキソペンタノイル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン(A1 R^6 =フェニル)(28.43g, 80.0mmol)はジクロロメタン(160.0mL; 0.5M)に溶解した。混合物は-10まで冷却し(氷/食塩水浴)、10分攪拌してから1.0M(R)-1-メチル-3,3-ジフェニルテトラヒドロ-3H-ピロロ[1,2-c][1,3,2]オキサザポロールのトルエン溶液(4.0mL, 4.0mmol)を添加し、次いでボラン-メチルスルフィド複合体(7.80mL, 6.26g, 82.4mmol)を滴下しながら添加した。添加速度は温度を-8に維持するために調節した。反応温度は3時間、攪拌しながら-5及び-8の間に維持した。反応停止は、氷浴による冷却化、メタノール(16.3mL, 402.4mmol)、6%過酸化水素水溶液(68.2mL, 120.0mmol)及び1.0M硫酸水溶液(48.0mL, 48mmol)をそれぞれゆっくり添加することで停止した。冷却浴を外してから、反応物を室温で攪拌した。室温で45分間攪拌した後に、混合物は分離用漏斗に注ぎ、有機層を分離し、水層はジクロロメタン(200mL)で抽出した。最初の有機層は水(125mL)及びブライン(125mL)で洗浄した。水層は二番目の有機層で逆抽出した。一緒にした有機層は硫酸ナトリウムで乾燥し、セライト(Celite:商標)で濾過してから濃縮した結果、31.9gの透明な粘着性のフィルムが粗製物として生成した。このフィルムは60mLトルエンに50で溶解し、室温まで冷やした後に、12時間にわたり-15で結晶化した。白色の結晶性固体は濾過し、冷トルエン(100mL)に移して溶解し、風乾及び真空乾燥した結果、24.45gの白色固体が生成した。NMR分析の結果生成物は6%トルエンを含んでいることが分かった。固体は再度50でトルエン(50mL)に溶解してから、ヘキサン(50mL)を添加した。溶液を攪拌しながら室温まで冷やしてから、氷浴で1時間攪拌した。白色固体は濾過し、ヘキサン(200mL)に移して溶解し、風乾及び一定重量になるまで真空乾燥した結果、(4S)-4-フェニル-3-[(5S)-5-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシペンタノイル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン(22.56g, 79%収率)が白色の結晶性固体として生成した; 融点39.7; R_f 0.21(2:3酢酸エチル-ヘキサン); HPLC R_T 6.09分; HPLC純度96.5%; 1H NMR(300MHz, CDCl₃) 7.15-7.42(m, 7H), 7.00(t, J=8.8Hz, 2H), 5.40(dd, J=3.7, 8.7Hz, 1H), 4.68(t, J=8.8Hz, 1H), 4.59-4.66(m, 1H), 4.27(dd, J=3.7, 9.1Hz, 1H), 2.93(dt, J=1.

20

30

40

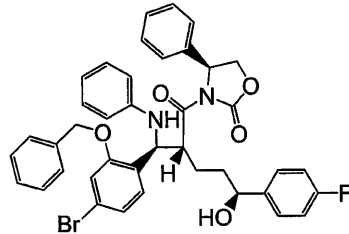
50

1, 6.2 Hz, 2H), 1.58 - 1.80 (m, 4H) ppm.

【0080】

《工程5A.3 - [2 - [(2 - ベンジルオキシ - 4 - ブロモ - フェニル) - フェニルアミノ - メチル] - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - ペンタノイル] - 4 - フェニル - オキサゾリジン - 2 - オン (D1フェニル) の調製》

【化88】



10

(4S) - 4 - フェニル - 3 - [(5S) - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシペンタノイル] - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (A2フェニル) を (21.4 g, 58.6 mmol) 無水ジクロロメタン (100 mL, 0.6 M) に溶解してから、-45 まで冷却した。N - エチルジイソプロピルアミン (21.9 mL, 16.3 g, 125.8 mmol) を、次いでクロロトリメチルシラン (8.0 mL, 6.83 g, 62.9 mmol) をゆっくり添加した。反応物は1時間攪拌し、温度は -20 及び -30 の間に維持した四塩化チタン (6.90 mL, 11.9 g, 62.9 mmol) を20分間にわたり滴下しながら添加した結果、深赤紫色の溶液が得られた。温度を -30 及び -35 の間に維持して、攪拌を45分間継続した。次いで混合物は -45 まで冷却してから、N - {(1E) - [2 - (ベンジルオキシ) - 4 - ブロモフェニル]メチレン} - N - フェニルアミン (B3) (37.3 g, 101.8 mmol) のジクロロメタン溶液 (100 mL, 1.0 M) を30分間にわたり滴下しながら添加した。添加中、反応温度を -40 及び -45 の間に維持した。混合物は1.5時間、-40 及び -45 の間に維持した。一部を TLC 及び HPLC による分析用に採取した。反応の停止は、氷酢酸 (13.7 mL, 14.4 g, 240.0 mmol) を10分間にわたりゆっくり添加し、次いで冷 (10) 15% の d1 - 酒石酸水溶液 (240.0 mL, 36.0 g, 240.0 mmol) を添加することで実施した。反応混合物は -5 まで加温してから、酒石酸の添加終了後更に室温まで加温した。混合物は続く1.5時間、室温で攪拌し、ジクロロメタン (200 mL) で希釈し、分離用漏斗に注いでから、層の分離を行った。有機層は希釈ブライン溶液 (9 : 1 水 / ブライン, 250 mL)、次いでブライン (100 mL) で洗浄した。水層は 1 : 1 酢酸エチル - ヘキサン (200 mL, 150 mL) で一連の再抽出を行った。一緒にした有機層は Na₂SO₄ で乾燥してから濃縮した結果、59.4 g のオレンジ - 赤色の粘性の油が生成した。粗生成物はメタノール (250 mL) に溶解してから、-15 で12時間保存した。得られたスラリーを濾過した結果、白色固体 (27.7 g) が生成したが、これをメタノール (150 mL) に55 で懸濁し、氷浴で攪拌しながら30分間冷却した結果、白色の固体が生成し、これを濾過し、冷メタノール (150 mL) に移して洗浄し、風乾及び高 - 真空乾燥した結果、3 - [2 - [(2 - ベンジルオキシ - 4 - ブロモ - フェニル) - フェニルアミノメチル] - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - ペンタノイル] - 4 - フェニル - オキサゾリジン - 2 - オン, D1フェニル (22.1 g, 51% 収率) が白色粉末として生成した; R_f 0.32 (1 : 1 酢酸エチル - ヘキサン); HPLC R_T 10.24分; HPLC 純度 > 99%; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.51 (dd, J = 1.6, 8.3 Hz, 2H), 6.67 - 7.40 (m, 17H), 6.59 (tt, J = 1.0, 7.4 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 1.1, 8.6 Hz, 2H), 5.31 - 5.42 (m, 2H), 5.04 - 5.25 (m, 2H), 4.92 (dd, J = 6.0, 9.5 Hz, 1H), 4.80 (dd, J = 6.9, 13.3 Hz, 1H), 4.66 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.45 - 4.54 (m, 1H), 4.13 (dd

20

30

40

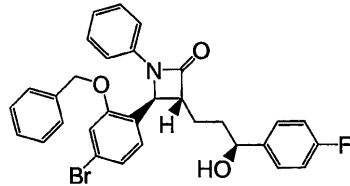
50

, $J = 3.5, 8.8 \text{ Hz}$, 1 H), $1.89 \text{ (d, } J = 3.4 \text{ Hz, } 2 \text{ H)}$, $1.58 - 1.84 \text{ (m, } 3 \text{ H)}$ ppm.

【0081】

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

【化89】



10

100 mL フラスコに 3 - [2 - [(2 - ベンジルオキシ - 4 - ブロモ - フェニル) - フェニルアミノ - メチル] - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - ペンタノイル] - 4 - フェニル - オキサゾリジン - 2 - オン (D 1 フェニル) (1.45 g, 2.00 mmol) を無水 tert - ブチルメチルエーテル (10 mL, 0.2 M) 及び N, O - ビストリメチルシリルアセトアミド (1.0 mL, 4.00 mmol) に溶解した溶液を加えた。この透明な溶液は 2 時間攪拌しながら乾留、加熱した。加熱浴を外してから、触媒量のテトラブチルフッ化アンモニウム水和物 (0.050 g, 0.20 mmol) を添加した結果、無色から淡黄色への変化がもたらされた。N, O - ビストリメチルシリルアセトアミド (0.5 mL, 2.00 mmol) を追加した後に、溶液は室温にて 16 時間攪拌した。次いで反応物は氷で冷却してから、氷酢酸 (0.01 mL, 0.20 mmol)、次いで 1.0 N 塩酸水溶液 (3.5 mL) を、発熱を回避するために滴下しながら添加した (N, O - ビストリメチルシリルアセトアミドの分解が塩酸水溶液で活性化され得る)。鮮黄色の二層の混合物は、0.5 時間攪拌し、分液漏斗に注ぎ、1 : 1 酢酸エチル - ヘキサン (50 mL) 及び水 (50 mL) で希釈し、かき混ぜてから、層を分離し、有機層は水 (50 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄した。二つの水層は二分した 1 : 1 酢酸エチル - ヘキサン (2 x 30 mL) で逆抽出してから、一緒にした有機層は硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した結果、1.60 g の黄色の油が生成した。生成物をラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン勾配 1 : 9 から 1 : 1) で精製した結果、(3 R, 4 S) - 4 - [2 - (ベンジルオキシ) - 4 - ブロモフェニル] - 3 - [(3 S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 1 - フェニルアゼチジン - 2 - オン D 2 (0.687 g, 61%) が白色固体として生成した (LC - MS による純度 99%, $R_f = 0.30$ [2 : 1 ヘキサン / 酢酸エチル], $M(-OH^-)$: 542.4 m/z); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 7.41 (br s, 5 H), 7.28 - 7.22 (m, 4 H), 7.19 - 7.15 (m, 3 H), 7.08 - 7.02 (m, 3 H), 6.96 (t, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2 H), 5.10 (dd, $J = 15.2, 11.2 \text{ Hz}$, 2 H), 5.01 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1 H), 4.57 - 4.52 (m, 1 H), 3.06 - 3.00 (m, 1 H), 2.25 (d, $J = 3.8, 1 \text{ H}$), 1.97 - 1.74 (m, 4 H) ppm; []_D²³ - 12.3 (c 6 40 . 5, ethyl acetate).

20

30

40

【0082】

D2 を結晶化する代替の方法は以下の通りであった :

D1 出発物質のジアステレオマー比率は 79 : 21 [trans (全体) : cis (全体)] であった。結晶化後の D2 粗生成物は、全量で 135 g (理論上 : 117 g の D2 ジアステレオマーに加えて 37 g の切断されたベンジルオキサゾリジンオン) であったが、これをメタノール中 (700 mL) で 65 まで加熱した。水 (90 mL) を 10 分間にわたり攪拌中の溶液に滴下しながら添加した。ジアステレオマー的に純粋な D2 の種を時々、47 までゆっくりと冷却中の溶液に加えてから、一晚 47 に維持し、次いで最後に 5 時間にわたり室温まで冷却した。固体は濾過により回収し、次いで氷冷メタノール /

50

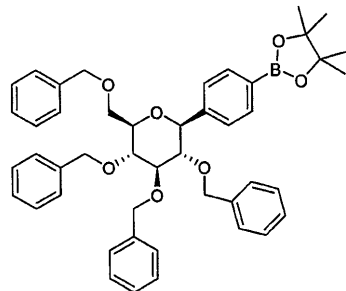
水(89:11)で洗浄してから、真空乾燥した結果、灰色の固体(D2, 54.0g)が生成した。cisジステレオマーは¹H-NMRによって検出されなかった。固体はメタノール及びイソプロピルアルコールの混合溶液中で50℃まで加熱してから、木炭を添加した。溶液を濾過してから濃縮乾固した結果、43.9gの白色固体が生成した。この物質はイソプロピルアルコール(228mL)中で73℃まで加熱してから、イソプロピルアルコール/水(27:73, 104mL)の混合物を45分間にわたり添加した。溶液は65℃まで冷却し、ジステレオマー的に純粋なD2種結晶を添加してから、溶液はゆっくりと室温まで冷却した。固体は濾過により回収し、イソプロピルアルコール/水(75:25, 80mL)で洗浄してから真空下で乾燥した結果、純粋の(3R, 4S)-4-[2-(ベンジルオキシ)-4-プロモフェニル]-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1-フェニルアゼチジン-2-オン(D2, 40.7g, D1からの収率が44%)が白色針状結晶として生成し、融点は113.9℃であった。ジステレオマー的純度はキラルHPLC分析の結果99.9%であることが判明した。

10

【0083】

《工程7.(1S)-1, 5-アンヒドロ-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-1-[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-D-グルシトール(C4-ベンジル)の調製》

【化90】



20

反応装置に(1S)-1, 5-アンヒドロ-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-1-(4-プロモフェニル)-D-グルシトール(30.0kg, 44.1mol), ビス(ピナコラト)ジボロン(14.6kg, 57.5mol)及び酢酸カリウム(13.2kg, 134.5mol)を加えたのちに、固体はジメチルスルホキシド(150kg)に溶解した。ジクロロ[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加化合物(1.45kg, 1.77mol)をスラリーとしてジメチルスルホキシド(2x5kg)に添加してから、反応物は30分間脱気した。反応物は密封してから87±3℃まで2時間加熱した。混合物は15℃まで冷却し、水(300kg)及びtert-ブチルメチルエーテル(220kg)に注いでから、かき混ぜ、セライト(Celite:商標)を通して濾過し、層を分離してから水層はtert-ブチルメチルエーテル(145kg)で逆抽出した。一緒にした有機層は水(3x300kg)及び25%(w/w)塩化ナトリウム水溶液(200kg)で洗浄し、硫酸ナトリウム(3.5kg)で乾燥してから、濾過した。混合物は木炭(12kg)で処理し、40±5℃まで20分間にわたり加熱してから、20±5℃まで20分間冷却し、セライト(Celite:商標)を通して濾過し真空濃縮した。残渣は酢酸エチル(27kg)にけん濁してから、ヘキサン(79kg)を少しずつ添加し、シリカゲル(40kg)を添加し、混合物は濾過後に、生成物が溶出し終わるまで4:1ヘキサン-酢酸エチルで溶出した。化合物を多く含む溶出液を真空濃縮した結果(1S)-1, 5-アンヒドロ-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-1-[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-D-グルシトール(C4-ベンジル)(31.8g, 収率99%)が粘着性油として生成した; R_f0.51(1:4酢酸エチル-ヘキサン); ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) 7.84(d, J=7.7Hz, 2H), 7.50(d, J=7.7Hz, 2H), 7.38-7.19(m,

30

40

50

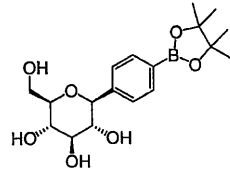
1.8 H), 6.97 - 6.94 (m, 2 H), 4.93 (dd, J = 17.8, 11.1 Hz, 2 H), 4.89 (d, J = 10.6 Hz, 1 H), 4.66 (d, J = 10.6 Hz, 1 H), 4.63 (dd, J = 28.1, 12.3 Hz, 2 H), 4.34 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 4.28 (d, J = 9.4 Hz, 1 H), 3.85 - 3.73 (m, 5 H), 3.64 - 3.59 (m, 1 H), 3.56 - 3.50 (m, 1 H), 1.38 (s, 12 H) ppm.

【0084】

《工程 8. (1S) - 1, 5 - アンヒドロ - 1 - [4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] - D - グルシトール (C4 - ヒドロキシル) の調製》

10

【化 9 1】



反応装置に (1S) - 1, 5 - アンヒドロ - 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ベンジル - 1 - [4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] - D - グルシトール (31.8 kg, 43.8 mol) を加えてから、テトラヒドロフラン (90 kg) に溶解した。炭素上の 10% パラジウム (含湿 50%, 3.5 kg) をテトラヒドロフラン (8 kg) のスラリーとして添加してから、追加のテトラヒドロフラン (2 kg) を、触媒残渣を移すために用いた。容器は真空 / 窒素で浄化し、水素で 30 ± 5 psi まで加圧してから、最後に 50 psi まで加圧するまでに三回排気した。混合物は 30 ± 5 で 24 時間加熱し (必要に応じて圧力を 50 psi に維持)、20 ± 5 まで冷却してから、窒素で 30 ± 5 psi まで加圧したのち排気した (5 サイクル)。溶液は濾過してから、ケーキをテトラヒドロフラン (75 kg) で洗浄した結果、(1S) - 1, 5 - アンヒドロ - 1 - [4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] - D - グルシトール (C4 - ヒドロキシル) の溶液が得られ、これは次の反応に使用された。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.78 (d, J = 7.5 Hz, 2 H), 7.33 (d, J = 7.5 Hz, 2 H), 4.02 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 3.78 - 3.69 (m, 2 H), 3.57 - 3.46 (m, 2 H), 3.38 - 3.32 (m, 1 H), 3.27 - 3.23 (m, 1 H), 1.27 (s, 12 H) 1.14 (br s, 4 H) ppm.

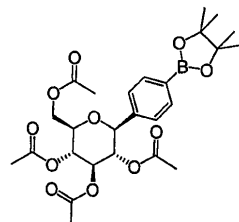
20

30

【0085】

《工程 9. (1S) - 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - 1, 5 - アンヒドロ - 1 - [4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] - D - グルシトール (C4 - アセチル) の調製》

【化 9 2】



40

工程 8 からの (1S) - 1, 5 - アンヒドロ - 1 - [4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] - D - グルシトールのテトラヒドロフラン (175 kg) 溶液にピリジン (25.4 kg) 及び無水酢酸 (32.8 kg) を添加した。反応物は 50 ± 5 で 12 時間かき混ぜ、次いで 15 まで冷却し、tert - ブチルメチルエーテル (145 kg) に注いでから、混合物の pH は 1.0 M 塩酸水溶液 (160 kg) で約 pH 4 に調整した。溶液は 5 分間かき混ぜ、層を分離してか

50

ら、水層は *tert*-ブチルメチルエーテル (90 kg) で逆抽出した。一緒にした有機層は水 (2 × 190 kg) 及び 25% (w/w) 塩化ナトリウム水溶液 (200 kg) で洗浄し、硫酸ナトリウム (3.5 kg) で乾燥し、濾過してから真空濃縮した。残渣はイソプロパノール (135 kg) から結晶化により精製した結果、(1*S*)-2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1, 5-アンヒドロ-1-[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-D-グルシトール(C4-アセチル) (13.15 kg, 二段階工程で収率は 57.7%) が生成した; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.31 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.2 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 5.1 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 5.1, 4.8 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 2.4, 2.1 Hz, 1H), 3.86-3.80 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.34 (s, 12H) ppm.

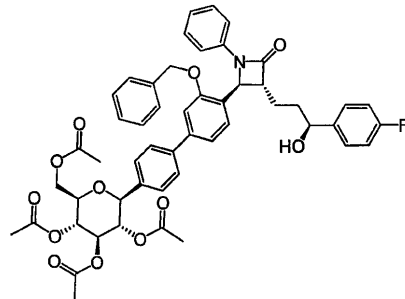
10

【0086】

《工程 10. (1*S*)-2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1, 5-アンヒドロ-1-(3'-(ベンジルオキシ)-4'-{(2*S*, 3*R*)-3-[(3*S*)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキシ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}ピフェニル-4-イル)-D-グルシトール(E1)の調製》

20

【化93】



1-L三頸フラスコに(3*R*, 4*S*)-4-[2-(ベンジルオキシ)-4-プロモフェニル]-3-[(3*S*)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1-フェニルアゼチジン-2-オン(48.6 g, 0.087 mol)及び(1*S*)-2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1, 5-アンヒドロ-1-[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-D-グルシトール(48.5 g, 0.091 mol)を加え、次いで脱気トルエン(174.0 mL, 0.5 M)を追加した。混合物は室温で出発物質が溶解するまで攪拌し、次いで酸素と置換するために30分間窒素ガスで直接泡立てた。脱気した2.0 M炭酸カリウム水溶液(87.0 mL, 0.174 mol)を添加し、続いて固体トリフェニルホスフィン(2.274 g, 0.00868 mol)及び塩化パラジウム(II)(0.772 g, 0.00435 mol)を添加した。特定の環境下では、炭酸水素塩基及び四級アンモニウム相間移動触媒を、炭酸カリウムの代わりに採用する方が都合の良いことが知られており、この方法により収率が10パーセント増加することがありえる。窒素ガスを更に30分間直接溶液に泡立て、酸素と置換した。溶液がさび色に変わってから、混合物を90 に加熱した(加熱により溶液は淡い暗緑色に変化し、そして80 に達すると反応物は黒色になった)。反応物は3時間90 で攪拌し、室温まで冷却し、水(750 mL)に注ぎ、1:1酢酸エチル-ヘプタン(750 mL)で抽出してからブライン(500 mL)で洗浄した。水層は連続して1:1酢酸エチル-ヘプタン(750 mL)で逆抽出してから、有機層は一緒にして濃縮した。残渣は30%酢酸エチル-ヘキサン(800 mL)で希釈し、シリカゲル(100 mL)を加えて、パッド濾過により精製し(1200 mLシリカゲル、不純物除去目的で、30%酢酸エチル-ヘキサン(2000 mL)33%酢酸エチル-ヘキサン(2000 mL)、35%酢酸エチル-ヘキサン(1000 mL)及び38

30

40

50

%酢酸エチル - ヘキサン (1 0 0 0 m L) で処理し、次いで 4 0 % 酢酸エチル - ヘキサン (4 0 0 0 m L) 及び 4 5 % 酢酸エチル - ヘキサン (6 5 0 0 m L) で処理)、その結果 (1 S) - 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - 1 , 5 - アンヒドロ - 1 - (3 ' - (ベンジルオキシ) - 4 ' - { (2 S , 3 R) - 3 - [(3 S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - オキソ - 1 - フェニルアゼチジン - 2 - イル } ビフェニル - 4 - イル) - D - グルシトール (E 1) (6 0 . 0 g , 収率 7 8 %) が淡い黄色の泡として生成した; R_f 0 . 2 0 (1 : 1 酢酸エチル - ヘキサン); H P L C 純度 9 8 . 3 A % . 1H N M R (3 0 0 M H z , C D C l _ 3) 7 . 5 2 (d , J = 8 . 3 H z , 2 H) , 7 . 4 6 - 7 . 3 4 (m , 6 H) , 7 . 3 2 - 7 . 0 2 (m , 1 0 H) , 6 . 9 5 (t , J = 8 . 8 H z , 2 H) , 6 . 9 3 - 6 . 8 7 (m , 1 H) , 5 . 3 9 - 5 . 1 6 (m , 4 H) , 5 . 1 2 (d , J = 2 . 5 H z , 1 H) , 4 . 5 7 (t , J = 5 . 8 H z , 1 H) , 4 . 4 6 (d , J = 9 . 9 H z , 1 H) , 4 . 3 1 (d d , J = 1 2 . 4 , 2 . 1 H z , 1 H) , 4 . 1 8 (d d , J = 1 2 . 4 , 2 . 1 H z , 1 H) , 3 . 8 7 (d d d , J = 9 . 9 , 4 . 7 , 2 . 2 H z , 1 H) , 3 . 1 3 - 3 . 0 7 (m , 1 H) , 2 . 0 9 (s , 3 H) , 2 . 0 7 (s , 3 H) , 2 . 0 2 (s , 3 H) , 1 . 9 2 - 1 . 8 2 (m , 4 H) , 1 . 8 2 (s , 3 H) p p m .

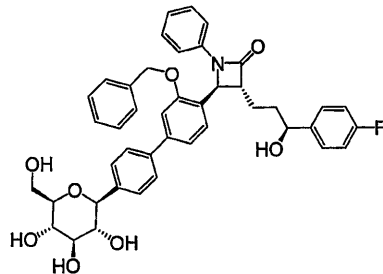
10

【 0 0 8 7 】

《工程 1 1 . (1 S) - 1 , 5 - アンヒドロ - 1 - (3 ' - (ベンジルオキシ) - 4 ' - { (2 S , 3 R) - 3 - [(3 S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - オキソ - 1 - フェニルアゼチジン - 2 - イル } ビフェニル - 4 - イル) - D - グルシトール (E 2) の調製》

20

【 化 9 4 】



30

5 0 0 - m L 三頸フラスコに (1 S) - 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - 1 , 5 - アンヒドロ - 1 - (3 ' - (ベンジルオキシ) - 4 ' - { (2 S , 3 R) - 3 - [(3 S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - オキソ - 1 - フェニルアゼチジン - 2 - イル } ビフェニル - 4 - イル) - D - グルシトール (6 0 . 0 g , 0 . 0 6 7 6 m o l) のメタノール溶液 (2 2 0 m L , 0 . 3 1 M) を加えてから、混合物は 4 0 まで加熱した。2 8 % の水酸化アンモニウム水溶液 (1 1 0 m L , 1 . 8 7 m o l) を 4 0 で 4 5 分間にわたり添加漏斗を介して滴下しながら加え、次いで混合物は 3 時間 4 0 で加熱した。反応物は真空濃縮してアンモニアを除き、木炭 (3 . 0 g) をメタノール中で処理して脱色し、加熱、冷却、セライト (C e l i t e : 商標) を通して濾過してから、メタノールで洗浄した。溶液は真空濃縮した結果、(1 S) - 1 , 5 - アンヒドロ - 1 - (3 ' - (ベンジルオキシ) - 4 ' - { (2 S , 3 R) - 3 - [(3 S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - オキソ - 1 - フェニルアゼチジン - 2 - イル } ビフェニル - 4 - イル) - D - グルシトール (E 2) (5 3 . 9 g , 水及び酢酸アンモニウムのために 1 1 1 %) 灰色の泡として生成した; R_f 0 . 2 1 (1 % 酢酸を含む , 1 : 1 9 メタノール酢酸エチル); H P L C 純度 9 5 . 8 A % . 1H N M R (3 0 0 M H z , C D _ 3 O D) 7 . 6 1 - 7 . 4 7 (m , 4 H) , 7 . 4 2 - 7 . 2 9 (m , 6 H) , 7 . 2 5 - 7 . 1 9 (m , 7 H) , 7 . 1 5 - 7 . 1 0 (m , 1 H) , 7 . 0 5 - 6 . 8 8 (m , 3 H) , 5 . 2 4 (d , J = 1 1 . 9 H z , 1 H) , 5 . 1 7 (d , J = 1 1 . 9 H z , 1 H) , 5 . 1 2 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H) , 4 . 5 4 - 4 . 5 0 (m , 1 H) , 4 . 1 7 (d , J = 9 . 2 H z , 1 H) , 3 . 9 2 -

40

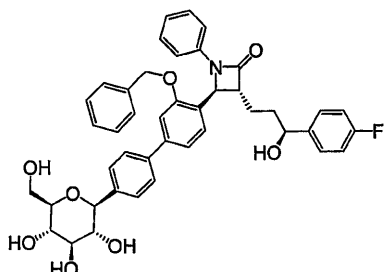
50

3.87 (m, 1H), 3.75 - 3.69 (m, 1H), 3.54 - 3.36 (m, 4H), 3.15 - 3.10 (m, 1H), 1.92 - 1.82 (m, 4H) ppm.

【0088】

《工程11A. (1S)-1,5-アンヒドロ-1-(3'-(ベンジルオキシ)-4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキシ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}ピフェニル-4-イル)-D-グルシトール(E2)の代替法による調製》

【化95】



10

(1S)-2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1,5-アンヒドロ-1-(3'-(ベンジルオキシ)-4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキシ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}ピフェニル-4-イル)-D-グルシトール(E1) (0.23g, 0.25mmol) 及び無水フッ化カリウム (0.06g, 1.00mmol) をメタノール (2mL) に溶解した。混合物は40℃まで加熱してから、28時間攪拌した。その後に、LCMSにより反応の完結を確認してから、反応物を水 (2mL) に注いだ。酢酸エチル (4mL) を添加してから、生成物を有機層へ抽出した。水層は酢酸エチル (4mL) で逆抽出し、有機層を一緒にして、硫酸ナトリウムで乾燥してから濃縮した結果、白色の泡が生成した。粗生成物である (1S)-1,5-アンヒドロ-1-(3'-(ベンジルオキシ)-4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキシ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}ピフェニル-4-イル)-D-グルシトール(E2) (0.179mg, 0.25mmol, 収率100%) は、100%純粋であることがLCMSにより確認された; ¹H NMR (CDCl₃/300MHz) 7.45 (q, 4H, J = 8.1Hz), 7.37 (m, 5H), 7.24 (m, 5H), 7.03 (m, 2H), 6.97 (m, 4H), 5.35 (m, 2H), 5.14 (d, 1H, J = 2.1Hz), 4.53 (m, 1H), 4.19 (d, 1H, J = 9.3Hz), 3.87 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 1.88 (m, 4H) ppm.

20

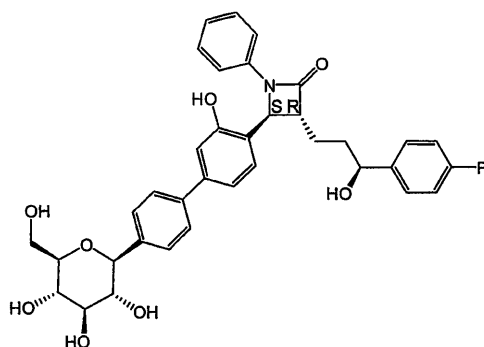
30

【0089】

《工程12. (1S)-1,5-アンヒドロ-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキシ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-3'-ヒドロキシピフェニル-4-イル)-D-グルシトール(ADG)の調製》

40

【化96】



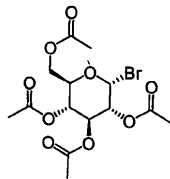
50

400 - mL 水素化加圧フラスコに粗生成物の (1S) - 1, 5 - アンヒドロ - 1 - (3' - (ベンジルオキシ) - 4' - { (2S, 3R) - 3 - [(3S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - オキソ - 1 - フェニルアゼチジン - 2 - イル} ビフェニル - 4 - イル) - D - グルシトール (理論量 67.6 mmol) のエタノール溶液 (180 mL) を加えた。炭素上の 10% パラジウム (19.2 g, 0.0051 mol) を固体として添加し、フラスコをゴム隔膜で密封してから、黒色の溶液を激しく攪拌した。次いで水素ガスで、長い注射針を用いて直接溶液を泡立て、大型ビーカーの水を泡立てながら通すことで排気した。室温で 6 時間泡立てた後に、反応を完了し、溶液は窒素ガスにより 30 分間浄化した。混合物は窒素ガスで覆いながらセライト (Celite : 商標) を通して濾過し、200 度エタノール (400 mL) で洗浄し、次いで濃縮してから 0.2 ミクロンフィルターを通して濾過し、粒状物質を除いた。化合物を逆相 HPLC (ダイナマックス (Dynamax) 圧縮モジュール、ポラリス (Polaris) 10 C18 - A 10 μ 250 x 4.1.4 mm カラム、バッチ 219504、アイソクラティック (定組成) 49% メタノール水、流速 : 80 mL / 分) で精製した結果、(1S) - 1, 5 - アンヒドロ - 1 - (4' - { (2S, 3R) - 3 - [(3S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - オキソ - 1 - フェニルアゼチジン - 2 - イル} - 3' - ヒドロキシビフェニル - 4 - イル) - D - グルシトール (ADG) (28.4 g, 二段階工程の収率 67%) が灰色の不定形固体として生成した ; 融点 152 - 160 ; HPLC 純度 94.0 A% ; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.35 - 7.09 (m, 8H), 7.05 - 6.97 (m, 4H), 5.14 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.63 - 4.59 (m, 1H), 4.17 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 11.8, 1.6 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 11.8, 4.9 Hz, 1H), 3.53 - 3.36 (m, 4H), 3.19 - 3.13 (m, 1H), 2.05 - 1.88 (m, 4H) ppm ; [α]_D²³ + 1.7° (c 8.7, methanol) .

【0090】

《工程 7A . 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - - D - 臭化グルコピラノシル (C2) の調製》

【化 97】



33% 臭化水素の酢酸溶液 (250 mL, 1.02 mol) を高品質の - D - グルコースペンタアセテート (C1) (98.4 g, 0.25 mol) 粉末に、2 - L フラスコ中で 10 分間にわたり室温で、滴下しながら添加した結果、黄色溶液が生成した。混合物は 1 時間室温にて攪拌した。溶媒は真空下トルエン (3 x 100 mL) と共に共沸蒸留で除去し、次いで高真空下に置いた結果、2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - - D - 臭化グルコピラノシル (C2) (定量的) が、淡黄色のワックス状固体として生成した ; R_f 0.49 (1 : 1 酢酸エチル - ヘキサン) ; NMR 純度 > 99 A% . ¹H NMR (CDCl₃) 6.62 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 5.56 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 5.17 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 4.84 (dd, J = 9.9, 4.2 Hz, 1H), 4.36 - 4.27 (m, 2H), 4.16 - 4.11 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.04 (s, 3H) .

【0091】

《工程 8A . (1S) - 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - 1, 5 - アンヒドロ - 1 - (4 - プロモフェニル) - D - グルシトール (C3) の調製》

10

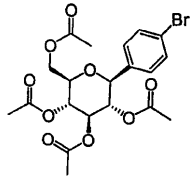
20

30

40

50

【化 9 8】



1, 4 - ジブロモベンゼン (713.4 g, 3.02 mol) は無水エーテル (1700 mL, 1.78 M) に溶解した。この溶液は蒸気で平衡化した添加漏斗 (250 mL) に少しずつ移した。この溶液のバルクの一部 (50 mL)、次いで 1, 2 - ジブロモエタン (500 μ L) を無水エーテル (300 mL) で覆ったマグネシウムの削りくず (74.1 g, 3.05 mol) に添加した。2 分以内に、反応物は濁り、そして溶媒が乾留し始めた。このジブロモベンゼン溶液は定常的な乾留を維持するような速度で添加し、60 分間にわたり添加した。約 3 分後に、溶液は淡緑色を呈し、それは添加が進むにつれて暗くなり、暗褐色となった。添加が終了した時点で、暗褐色の溶液は無水エーテル (200 mL) で希釈してから、室温で 1 時間攪拌した。反応物は 0 まで氷浴で冷却した。2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - β - D - 臭化グルコピラノシル (C2) (103.6 g, 0.252 mol) の無水エーテル (1000 mL) を臭化 4 - プロモフェニルマグネシウム溶液に、激しく攪拌しながら 60 分間にわたり添加した。添加終了後、溶液は室温まで加温してから、72 時間攪拌した。反応物は 0 まで氷浴で冷却してから、10% 酢酸水溶液 (1500 mL, 2.62 mol) で注意深く反応を停止した。水層のバルクを分離してから、残った混合物はセライト (Celite: 商標) を通して濾過し、緑色がかかった懸濁液を除いた。有機相は 10% 酢酸溶液 (8 x 350 mL) で抽出し、それぞれ個別の抽出物を分離して保存した。8 分画のうち 6 分画は最初の水層と一緒にして真空で蒸発させた結果、固体残渣を得た。

【0092】

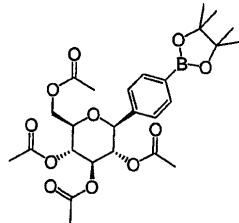
グリニャール (Grignard) 添加から単離された残渣はピリジン (2000 mL) に溶解してから、混合物は 0 まで氷浴で冷却した。N, N - ジメチルアミノピリジン (0.8 g) に次いで無水酢酸 (1000 mL, 10.58 mol) を添加した。反応物は 30 分間 0 で攪拌し、次いで室温まで加温してから 17 時間攪拌した。反応物は大量の灰色の沈殿を伴い、非常に粘性になった。反応物はほぼ同量に二分割してから、それぞれをジエチルエーテル (1 L) で希釈した。溶液は濾過ブフナー (Buechner) 漏斗の濾紙を通して吸引濾過し、固体を追加のジエチルエーテルで洗ってから、ジエチルエーテルのバルクは真空で除去した。残渣のピリジン溶液は N, N - ジメチルアミノピリジン及び無水酢酸 (200 mL, 2.11 mol) で 0 にて再度処理した。反応物は攪拌しながら 0 で 1 時間放置してから、室温まで 17 時間かけて加温した。反応物は真空濃縮して、約 150 mL の最終容量とした。残渣はジエチルエーテル (500 mL) に溶解してから、洗浄液が pH < 1 になるまで 3.0 N 塩酸水溶液 (100 mL) で洗浄した。エーテル溶液は水 (100 mL)、飽和炭酸ナトリウム水溶液 (150 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 x 150 mL)、及び水 (100 mL) で洗浄してから、硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、真空濃縮した結果淡黄褐色の固体 (93.9 g) が生成した。パッド濾過 (470 g シリカゲルに、10:1 ジクロロメタン - 10% 酢酸エチル - ヘキサンのシリカゲル (100 g) スラリーとして載せて、次いで 3.5 L の 25% から 1.5 L の 33% 酢酸エチル - ヘキサンを用いて溶出) した結果 (1S) - 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - 1, 5 - アンヒドロ - 1 - (4 - プロモフェニル) - D - グルシトール (C3) (66.4 g, 収率 54%) が白色ワックス状の固体として生成した。この物質は結晶イソプロパノール (266 mL) から再結晶化した結果、最初の生成物である白色固体 (59.4 g, 収率 40.6%, NMR 純度 84 A%) 及び二度目の生成物 (2.08 g, NMR 純度 60 A%) が回収された; 融点 131 ± 0.8 ; R_f 0.43 (1:1 酢酸エチル - ヘキサン); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.7, 2H), 5.31 (d

, J = 9.3 Hz, 1H), 5.21 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 5.09 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.12 - 4.33 (m, 2H), 3.83 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.83 (s, 3H) ppm.

【0093】

《工程9A.(1S)-2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1,5-アンヒドロ-1-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-D-グルシトール(C4-アセチル)の調製》

【化99】



1-L三頸フラスコに(1S)-2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1,5-アンヒドロ-1-(4-プロモフェニル)-D-グルシトール(97.9g, 0.20mol)及びジメチルスルホキシド(505mL, 0.4M)を加えた。反応物は窒素で溶液を泡立てながら脱気石を介して脱気した。激しく泡立てる間、ビス(ピナコラト)ジボロン(61.0g, 0.24mol)及び酢酸カリウム(59.9g, 0.61mol)は固体として反応物に添加し、次いでジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加化合物(8.2g, 0.01mol)を添加した。反応物は更に30分間窒素ガスで脱気した。40分間加熱することで88にしてから、この温度は1.75時間維持した。反応物は室温まで冷却してから、冷水(3300mL)に注ぎ、これを機械的に攪拌した。攪拌を20分間継続してから、混合物は濾過し、固体を乾燥し回収した。生成した固体は酢酸エチル(441mL)に溶解し、ヘキサン(906mL)で希釈してから脱色用木炭(35.4g)、シリカゲル(35.4g)、及び硫酸ナトリウム(35.4g)を加えた。スラリーは15分間攪拌しながら加熱し、室温まで冷却してから15分間攪拌した。混合物はセライト(Celite:商標)(150mL)を通して濾過してから、33%酢酸エチル-ヘキサン(2000mL)で洗浄した。粗生成物は1:6.4酢酸エチル-ヘキサン(740mL, 6.9mL/gの理論収率)から結晶化して精製したが、この際には攪拌しながらまず酢酸エチル(100mL)を添加してからヘキサン(640mL)をゆっくり添加した。混合物は55まで加温し、1時間攪拌してから32まで4時間にわたりゆっくり攪拌した。スラリーは10まで1時間で冷却し、濾過、5%酢酸エチル-ヘキサン(800mL)による洗浄を行ってから乾燥した結果、(1S)-2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1,5-アンヒドロ-1-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-D-グルシトール(77.3g, 二回の回収の収率72%)が細かい灰色粉末として生成した; 融点135(分解); R_f 0.48(1:1酢酸エチル-ヘキサン); HPLC純度>99%; NMR純度95%。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 7.76(d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.33(d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.31(d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.2(t, J = 9.5 Hz, 1H), 5.1(t, J = 9.5 Hz, 1H), 4.40(d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.30(dd, J = 5.1, 4.8 Hz, 1H), 4.15(dd, J = 2.4, 2.1 Hz, 1H), 3.86-3.80(m, 1H), 2.08(s, 3H), 2.06(s, 3H), 1.99(s, 3H), 1.79(s, 3H), 1.34(s, 12H) ppm.

【0094】

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

10

20

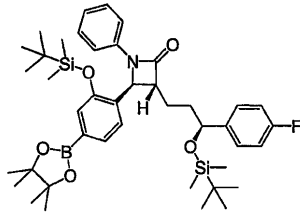
30

40

50

ジメチル)シリル]オキシ}-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-1-フェニルアゼチジン-2-オンの調製。

【化100】

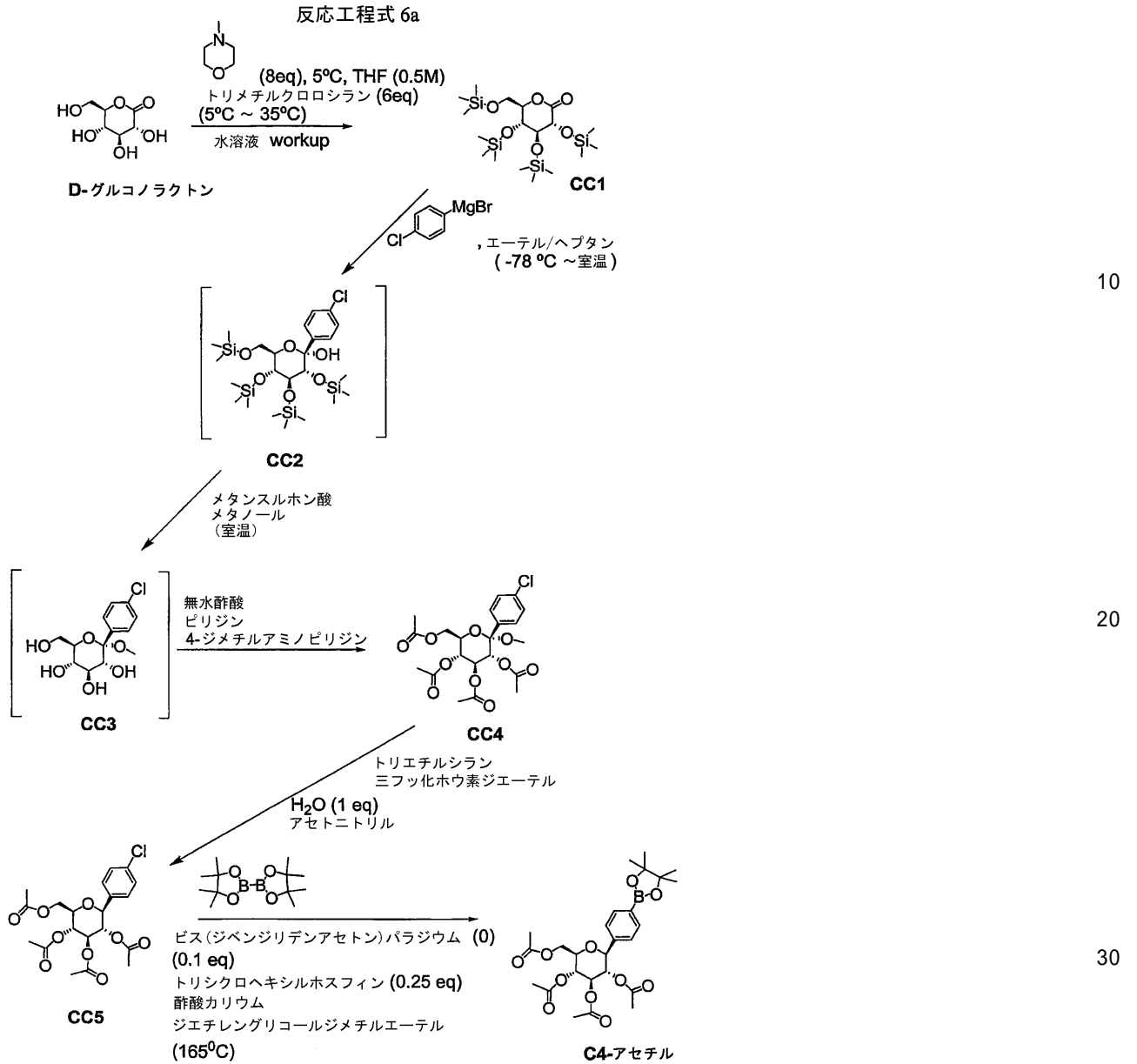


(3R,4S)-4-(4-ブromo-2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}フェニル)-3-[(3S)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-1-フェニルアゼチジン-2-オン (0.42 g, 0.60 mmol) は密封したチューブの中でジオキササン(15 mL)に溶解した。ビス(ピナコラト)ジボロン(0.17 g, 0.66 mmol)、酢酸カリウム(0.18 g, 1.83 mmol)、及びジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加化合物(14.6 mg, 0.018 mmol)を添加してから、反応物をアルゴンで脱気し、85℃まで24時間加熱した。混合物は室温まで冷却してから、50 mLの1:1酢酸エチル-ヘキサンで希釈し、100 mLの0.1 N塩酸及び2×100 mLのブラインで洗浄した。有機層を回収し、半分の体積までの部分濃縮、10 gのシリカゲルを通すことによる濾過、50 mLの酢酸エチルによる洗浄及び真空濃縮を行った結果(3R,4S)-3-[(3S)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-4-[2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-1-フェニルアゼチジン-2-オンが生成した; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.35-7.18 (m, 9H), 7.02-6.96 (m, 1H), 6.95 (t, J=8.7 Hz, 2H), 5.11 (d, J=2.3 Hz, 1H), 4.63 (t, J=5.6 Hz, 1H), 3.06 (dt, J=7.4, 2.3 Hz, 1H), 1.96-1.79 (m, 4H), 1.31 (br s, 12H), 1.05 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.35 (s, 3H), 0.32 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), -0.20 (s, 3H) ppm.

【0095】

C4-アセチル調製のための工程9へのルートの代替ルートは反応工程式6aに示すが、これは反応工程式6に示すルートの特別な実施態様である。

【化101】



10

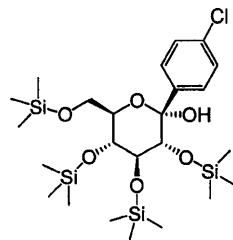
20

30

【0096】

《工程 9 B 1 . 1 - C - (4 - クロロフェニル) - 2 , 3 , 4 , 6 - テトラキス - O - (トリメチルシリル) ヘキソピラノース (C C 2) の調製》

【化102】



40

2, 3, 4, 6 - テトラキス - O - (トリメチルシリル) - D - グルコン酸 - ラクトン (C C 1) の調製は、D - グルコノラクトンを出発材料として、US Patent Application Publication 2004/0137903 A1及びUS Patent Application Publication 2004/0138439 A1の記載の方法に従い、行った。

【0097】

2, 3, 4, 6 - テトラキス - O - (トリメチルシリル) - D - グルコン酸 - ラクト

50

ン (CC1) (100.0 g, 0.214 mol) はヘプタン (320.0 mL) に溶解した。黄色の溶液は -78 までドライアイス/アセトン浴で冷却してから、1.0 M の 4-クロロフェニル-臭化マグネシウムのジエチルエーテル (280 mL, 0.280 mol) 溶液を 20 分間にわたり、温度を -60 又はそれ以下に維持するために添加速度をコントロールしながら、滴下しながら添加した。攪拌を 1.0 時間続けてから、反応温度を -70 及び -77 の間に維持した。次いで冷浴を外してから、オレンジ色の混合物は室温まで 1.5 時間にわたりゆっくり加温した。反応混合物の色は加温によりオレンジ色から黄色へ変化した。室温で 1.0 時間攪拌した後、反応の終了は LCMS 分析により判定した。黄色の反応混合物は再度 -78 まで冷却してから、飽和塩化アンモニウム水溶液 (900 mL) をゆっくり添加することで反応を停止した。次いで淡褐色の混合物は室温まで 30 分間にわたり加温した。更に 30 分間室温で攪拌してから、混合物は分液漏斗に注ぎ、塩化アンモニウムの水層を分離した。残った有機層はブライン (300 mL) で洗浄した。塩化アンモニウムの水層は酢酸エチル (2 x 600 mL) で抽出してから、これらの抽出物は引き続いて最初のブライン層の逆抽出に用いられた。次いで、最初の有機相はブライン (200 mL) で洗浄してから、引き続き二つの酢酸エチル層により逆抽出した。有機層は一緒にしてから濃縮した結果、133.9 g の 1-C-(4-クロロフェニル)-2,3,4,6-テトラキス-O-(トリメチルシリル)ヘキソピラノース (CC2) が淡褐色の油として生成した; ¹H NMR (CDCl₃ / 300 MHz) 7.47 (d, J = 8.4 Hz), 7.28 (d, J = 8.1 Hz), 3.87 (m), 3.76 (d, J = 3 Hz), 3.62 (t, J = 8.7, 9.0 Hz), 3.42 (m), 0.20 (s), 0.18 (s), 0.08 (s), -0.30 (s) ppm.

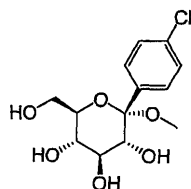
10

20

【0098】

《工程 9 B 2 . メチル 1 - C - (4 - クロロフェニル) ヘキソピラノシド (CC 3) の調製》

【化 103】



30

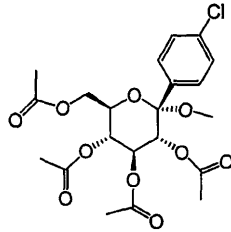
粗生成物 1-C-(4-クロロフェニル)-2,3,4,6-テトラキス-O-(トリメチルシリル)ヘキソピラノース (CC2) (133.9 g) はメタノール (500 mL) に室温で溶解してから、メタンスルホン酸 (69.6 mL, 1.07 mol) を添加した。最初の 1.5 時間から 2 時間にかけて、反応混合物の色が次第に暗紫色へ変化してから、攪拌を室温で 24 時間継続した。次いで混合物は氷/水浴で冷却してから、トリエチルアミン (287.2 mL) を添加した。混合物は色が暗褐色に変化してから、氷/水浴で 5 分間攪拌しながら冷却し、この間に温度は 18 に低下した。冷浴を外してから攪拌を室温で 15 分間継続した。次いで反応混合物は濃縮した結果、283.9 g の暗褐色の油を、粗生成物メチル 1-C-(4-クロロフェニル)ヘキソピラノシド (CC3) として生成した; ¹H NMR (CDCl₃ / 300 MHz) 7.43 (d, J = 8.7 Hz), 7.20 (d, J = 8.7 Hz), 3.85 (m), 3.55 (m) ppm.

40

【0099】

《工程 9 B 3 . メチル - 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1-C-(4-クロロフェニル)-D-グルコピラノース (CC4) の調製》

【化 1 0 4】

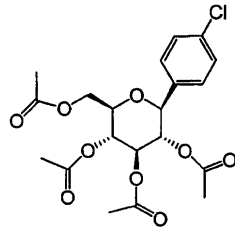


粗生成物メチル 1 - C - (4 - クロロフェニル) ヘキソピラノシド (C C 3) (2 8 3 . 9 g) はピリジン (6 0 0 m L) に溶解してから、4 - ジメチルアミノピリジン (8 . 0 g 、 0 . 0 6 6 m o l) を添加した。褐色溶液は氷 / 水浴で冷却してから、無水酢酸 (2 4 8 . 4 g , 2 . 4 3 m o l) を、1 0 分間にわたり液中の温度が 1 1 又はそれ以下に維持されるように添加した。添加が終了してから、冷浴を外し、暗いオレンジ色 - 褐色の溶液は室温で 3 0 分間攪拌した。次いで反応物は水 (1 0 0 0 m L) を添加して反応を停止させてから、室温で攪拌した。生成物の抽出は水 (5 0 0 m L) 及び 2 0 % 酢酸エチル - ヘプタン (1 5 0 0 m L) を添加して行い、相を分離した。有機層は順次 2 . 5 N の H C l (1 5 0 0 m L) 、水 (1 5 0 0 m L) 、及びブライン (1 0 0 0 m L) を用いて洗浄した。最初の水層は 2 0 % 酢酸エチル - ヘプタン (1 5 0 0 m L) で抽出し、次いでこれは順次先のそれぞれの水溶性洗浄液の抽出に用いられた。有機層は一緒にしてからシリカゲルを (1 0 0 g) 添加した。スラリーはセライト (C e l i t e : 商品名) (9 0 g) で濾過してから、2 0 % 酢酸エチル - ヘプタン (2 X 5 0 0 m L) で洗浄した。黄色の濾液は濃縮した結果 8 4 . 8 g のオレンジ色の固体を生成し、これは次いでメタノール (5 0 0 m L) で希釈してから木炭 (3 0 g) を加えた。スラリーは 5 0 で 1 0 分間、室温で 3 0 分間攪拌してから、セライト (C e l i t e : 商標) (9 0 g) を通して濾過した。濾紙上のケーキはメタノール (3 0 0 m L) で洗浄し、濾液は濃縮した結果 7 9 . 8 g の黄色固体を生成した。粗生成物は更に 1 : 4 トルエン - ヘプタン (3 2 5 m L ; 理論収率に基づき 3 . 2 m L / g) から、以下の方法を用いて結晶化して精製した。粗生成物 (7 9 . 8 g) はトルエン (6 5 m L) に溶解してから、6 5 で攪拌した。ヘプタン (2 6 0 m L) を 5 分にわたりゆっくりと添加し、温度は 6 5 に維持した。結晶化のための種は 6 4 で加えてから、黄色溶液は室温まで 2 時間かけて冷却し、次いで室温で 1 4 時間攪拌した。スラリーは氷 / 水浴で冷却してから、0 で 1 時間攪拌した。白色沈殿は、濾過、冷ヘプタン (4 0 0 m L) による洗浄、風乾及び真空乾燥を行った結果、メチル - 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - 1 - C - (4 - クロロ - フェニル) - - D - グルコピラノース C C 4 (6 2 . 8 g , C C 1 からの収率 6 2 %) を結晶状固体として生成した; 融点 1 6 1 . 1 ± 0 . 1 5 ; R _f 0 . 3 4 (4 0 % 酢酸エチル - ヘキサン) ; ¹H NMR (C D C l ₃ / 3 0 0 M H z) 7 . 3 9 (d , 2 H , J = 9 . 0 H z) , 7 . 3 3 (d , 2 H , J = 9 . 0 H z) , 5 . 6 0 (d d , 1 H , J = 9 . 6 , 9 . 9 H z) , 5 . 2 3 (d d , 1 H , J = 9 . 6 , 9 . 9 H z) , 4 . 9 4 (d , 1 H , J = 9 . 9 H z) , 4 . 3 7 (d d , 1 H , J = 5 . 0 , 1 2 . 0 H z) , 4 . 2 3 (d d , 1 H , J = 2 . 3 , 1 2 . 0 H z) , 4 . 0 5 (d d d , 1 H , J = 2 . 3 , 5 . 0 , 9 . 9 H z) , 3 . 1 2 (s , 3 H) , 2 . 1 2 (s , 3 H) , 2 . 0 6 (s , 3 H) , 1 . 9 6 (s , 3 H) p p m . I R (s o l i d) 1 7 4 4 . 4 , 1 3 6 6 9 , 1 2 1 0 . 6 , 1 1 6 9 . 2 7 , 1 0 8 9 . 8 , 1 0 2 9 . 9 , 9 6 5 . 5 , 8 3 3 . 8 c m ⁻¹ .

【 0 1 0 0】

《工程 9 B 4 : 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - 1 - C - (4 - クロロ - フェニル) - - D - グルコピラノース (C C 5) の調製》

【化 1 0 5】



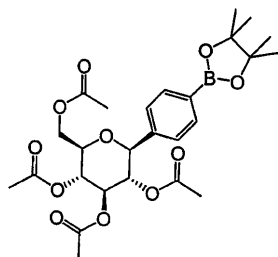
メチル - 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - 1 - C - (4 - クロロ - フェニル) -
 - D - グルコピラノース (6 5 . 5 g , 0 . 1 4 4 m o l) はアセトニトリル (8 0 0
 m L) 溶解した。黄色溶液は - 7 . 5 まで氷 / ブライン浴で冷却した。水 (2 . 5 m L
 , 0 . 1 4 1 m o l) 、次いでトリエチルシラン (6 6 . 4 m L , 0 . 4 2 2 m o l) を
 添加した。三フッ化ホウ素ジエーテル (3 4 . 8 m L , 0 . 2 8 8 m o l) を 5 分間にわ
 たり滴下により添加してから、反応物の色はオレンジ色様 / 赤色に変化した。冷却しなが
 ら攪拌を 3 0 分間続け、次いで冷浴を外してから、室温で 4 5 分間にわたり加温した。攪
 拌を 1 6 時間継続してから、反応物を ¹H NMR でモニターしたところ、反応は不完全
 であることがわかった。トリエチルシラン (6 . 7 m L , 0 . 0 4 2 m o l) 及び三フッ
 化ホウ素ジエーテル (3 . 5 m L , 0 . 0 2 8 m o l) を添加してから攪拌を更に 7 時間
 継続した。反応が 9 5 % しか進行していないことが判明してから、追加のトリエチルシラ
 ン (1 0 . 0 m L , 0 . 0 6 2 m o l) 及び三フッ化ホウ素ジエーテル (5 . 3 m L , 0
 . 0 4 2 m o l) を添加し、攪拌を 1 5 時間継続した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 0 0 0 m L) を添加してから、反応物混合物は室温で 6 0 分間攪拌した。黄色の懸濁液
 を分液漏斗に移して、層を分離した。次いで、1 6 0 0 m L の水及び 1 6 0 0 m L の 4 0
 % 酢酸エチル - ヘプタンをアセトニトリル層に添加した。混合物はかき混ぜてから層を再
 び分離した。有機層は順次、水 (1 6 0 0 m L) 及び飽和ブライン (1 0 0 0 m L) で洗
 浄した。炭酸水素ナトリウム層、二つの水層及びブラインの層は、順次 4 0 % 酢酸エチル
 - ヘプタン (1 6 0 0 m L) で抽出した。有機相は分離してから、最初の有機層と一緒にし、濃縮した結果 6 4 . 2 g の 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - 1 - C - (4 -
 クロロ - フェニル) -
 - D - グルコピラノース (C C 5) を淡黄色固体の粗生成物として生成した。粗生成物は熱いエタノール (1 0 0 0 m L) に溶解した。木炭 (1 3 g) を
 添加してから、スラリーは 5 分間 6 0 で加温し、加温した状態のセライト (C e l i t e : 商標) (8 0 g) を通して濾過した。濾紙上のケーキは熱いエタノール (3 0 0 m L)
) で洗浄した。黄色の濾液は 6 0 に加熱して体積を 4 5 0 m L まで減らして濃縮した。
 黄色の溶液は更に 6 0 で攪拌してから、ゆっくり室温まで冷却した。5 0 で種を加えてから攪拌を一夜継続した。生成した白色の結晶は、濾過、3 0 0 m L の冷エタノールに
 による洗浄及び乾燥を行った結果、2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - 1 - C - (4
 - クロロ - フェニル) -
 - D - グルコピラノース (C C 5) (3 5 . 7 g , 0 . 0 8 1
 m o l , 収率 5 8 %) が細かい白色結晶状粉末として生成した ; 融点 1 2 4 . 0 ± 0 . 5
 0 ; R_f 0 . 3 5 (4 0 % 酢酸エチル - ヘキサン) ; ¹H NMR (C D C l₃ / 3 0
 0 M H z) 7 . 3 2 (d , 2 H , J = 7 . 0 H z) , 7 . 2 7 (d , 2 H , J = 7 . 0 H
 z) , 5 . 3 2 (d d , 1 H , J = 9 . 6 , 9 . 6 H z) , 5 . 2 2 (d d , 1 H , J =
 9 . 6 , 9 . 6 H z) , 5 . 0 9 (d d , 1 H , J = 9 . 6 , 9 . 6 H z) , 4 . 3 8 (d , 1 H , J = 9 . 6 H z) , 4 . 2 8 (d d , 1 H , J = 5 . 0 , 1 2 . 6 H z) , 4
 . 1 6 (d d , 1 H , J = 2 . 1 , 1 2 . 6 H z) , 3 . 8 3 (d d d , 1 H , J = 2 .
 1 , 5 . 0 , 9 . 6 H z) , 2 . 0 9 (s , 3 H) , 2 . 0 6 (s , 3 H) , 2 . 0 0 (s , 3 H) , 1 . 8 3 (s , 3 H) ; I R (s o l i d) 1 7 3 9 . 7 , 1 3 7 1 . 1 ,
 1 2 1 3 . 4 , 1 1 1 6 . 4 , 1 0 9 0 . 4 , 1 0 3 0 . 6 , 9 7 8 . 1 , 9 1 9 . 4 ,
 9 0 0 . 7 , 8 3 1 . 2 c m⁻¹ .

【 0 1 0 1】

《工程 9 B 5 : (1 S) - 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - 1 , 5 - アンヒド 50

ロ - 1 - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] - D - グルシトール (C 4 - アセチル) の調製》

【化 1 0 6】



10

(1 S) - 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - 1 , 5 - アンヒドロ - 1 - (4 - クロロフェニル) - D - グルシトール (C C 5) (9 . 0 5 g , 0 . 0 2 0 m o l) 、 ビス (ピナコラト) ジボラン (5 . 7 g , 0 . 0 2 3 m o l) 、 及び酢酸カリウム (2 . 2 1 g , 0 . 2 3 m o l) は無水ジグリム (5 0 m L) に溶解した。アルゴンを、攪拌している混合物の中に激しく泡立てながら通した。この脱気の際に、触媒混合物は、ビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (0) (P d (d b a) ₂) (1 . 1 5 g , 0 . 0 0 2 m o l) 及びトリシクロヘキシルホスフィン (1 . 4 g , 0 . 0 2 3 m o l) を無水ジエチレングリコールジメチルエーテル (4 0 m L) に懸濁して調整した。この触媒混合物は素早く攪拌してから、アルゴンで泡立てながら激しく脱気した。触媒混合物及び C C 5 混合物は共に攪拌してから、1 . 2 5 時間脱気した。この後で、触媒混合物を C C 5 混合物に添加してから、脱気は更に 2 時間継続した。脱気が終了してから、反応物は 1 6 5 浴に移した。反応物は加熱によりオレンジ色様 / 黄褐色から灰色様 / 褐色に変化した。反応物はこの温度で約 1 8 時間攪拌し、その後で反応物は室温まで冷却した。粗反応混合物は氷 / 水 (3 0 0 m L) に注いだ結果、生成物が沈殿した。フラスコを外側から 0 まで冷却してから、混合物は 1 . 5 時間攪拌した。生成した沈殿は真空濾過により回収してから、酢酸エチル (4 0 m L) に溶解した。次いでヘキサン (8 0 m L) 、更に硫酸ナトリウム (3 . 5 g) 、シリカゲル (3 . 5 g) 及び木炭 (3 . 5 g) を添加した。混合物は 4 0 まで加熱してから、1 5 分間攪拌し、セライト (C e l i t e : 商標) (3 0 g) を通して濾過し、3 3 % 酢酸エチル - ヘキサン (2 2 5 m L) で洗浄した。有機濾液は濃縮した結果 1 1 . 9 g の黄色固体が回収された。粗生成物はまず 5 0 % 酢酸エチル - ヘキサ

30

ンに溶解し、次いで (4 4 m L) ヘキサン (4 0 m L) を添加することで結晶化した。結晶化溶液は、1 6 時間にわたり攪拌してから、0 に冷却し、濾過、母液による洗浄、及び乾燥を行った結果、(1 S) - 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - アセチル - 1 , 5 - アンヒドロ - 1 - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] - D - グルシトール (C 4 - アセチル) (9 . 9 0 g , C C 5 からの収率 9 2 %) が淡黄色結晶状固体として生成した；融点 1 4 0 . 9 ± 0 . 5 0 ; R _f 0 . 4 8 (5 0 % 酢酸エチル - ヘキサン) ; ¹ H N M R (C D C l ₃ / 3 0 0 M H z) 7 . 7 5 (d , 2 H , J = 8 . 0 H z) , 7 . 3 2 (d , 2 H , J = 8 . 0 H z) , 5 . 3 1 (d d , 1 H , J = 9 . 3 , 9 . 3 H z) , 5 . 2 0 (d d , 1 H , J = 9 . 3 , 9 . 9 H z) , 5 . 1 0 (d d , 1 H , J = 9 . 3 , 9 . 6 H z) , 4 . 3 9 (d , 1 H , J = 9 . 9 H z) , 4 . 2 7 (d d , 1 H , J = 5 . 0 , 1 2 . 3 H z) , 4 . 1 3 (d d , 1 H , J = 2 . 1 , 1 2 . 3 H z) , 3 . 8 1 (d d d , 1 H , J = 2 . 1 , 5 . 0 , 9 . 9 H z) , 2 . 0 6 (s , 3 H) , 2 . 0 3 (s , 3 H) , 1 . 9 7 (s , 3 H) , 1 . 7 8 (s , 3 H) , 1 . 2 5 (s , 1 2 H) p p m . I R (s o l i d) 1 7 4 9 , 1 7 3 8 , 1 4 0 2 , 1 3 6 1 , 1 2 2 1 , 1 1 4 4 , 1 0 8 8 , 1 0 3 1 , 9 1 6 , 8 6 0 , 8 3 4 c m ⁻¹ .

40

20

30

40

【 0 1 0 2】

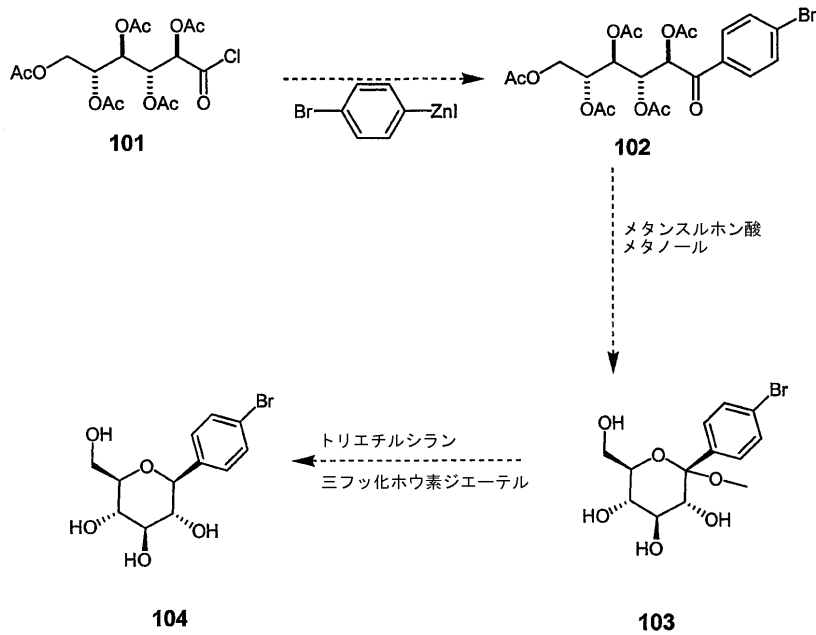
反応工程式 6 の化学式 X I V 及び I V の化合物類似体への代替ルートは反応工程式 7 に示す。この手順に従うと、Braun and Cook [Org. Syn. 41, 79 (1961)] の方法により生成した化学式 1 0 1 の化合物は、[J. Org. Chem. 56, 1445 - 1453 (1991)] の方法によ

50

り、アリール亜鉛と反応させ、その結果フェニルケトン 102 が得られ、それは次いで反応工程式 6 に示す類似の方法により 104 へ変換される。

【化 107】

反応工程式 7



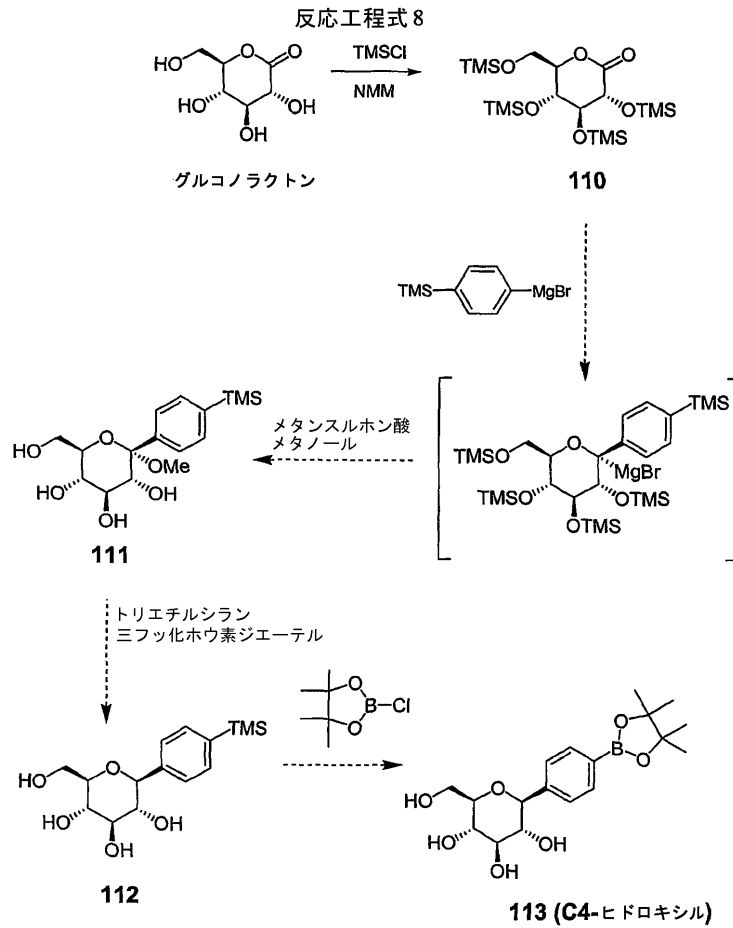
10

20

【0103】

反応工程式 6 に示す合成の代替の変形は、グルコノラクトンで開始し、そしてクロロポランとのアリールシラン 112 反応を用い [Kaufmann, Chem.Ber.120, 853 - 854; 901 - 905 及び Gross and Kaufmann, Chem.Ber.120, 991 - 994 (1987) 参照]、その結果下記の反応工程式 8 に示すように、化学式 113 の非保護糖ポラン (C4 - ヒドロキシル) を生成する：

【化108】



10

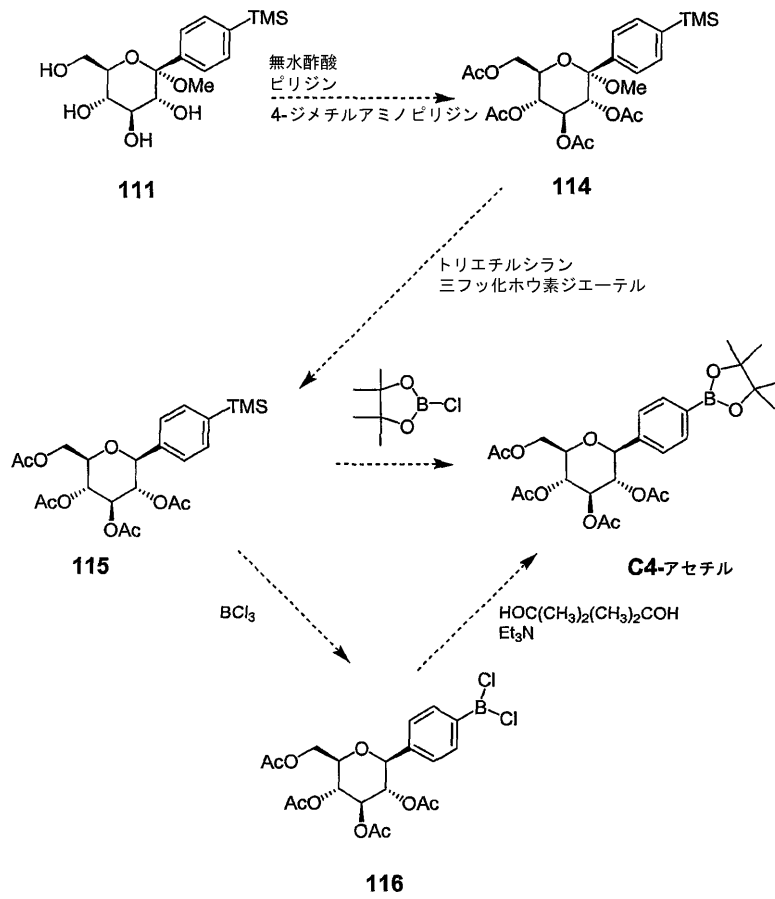
20

【0104】

化合物111は、下記の反応工程式9に示すような僅かな変形によりC4-アセチルに転換できる。

【化 1 0 9】

反応工程式 9



10

20

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International application No PCT/US2006/017706
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D205/08 C07D405/10 C07C251/24 C07D309/10 C07F5/04 C07D263/26		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D C07C C07F		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2005/047248 A (MICROBIA INC [US]; MARTINEZ EDUARDO [US]; TALLEY JOHN J [US]; ANTONELL) 26 May 2005 (2005-05-26) the whole document	1-54
P, X	example 38	37
P, X	example 63	39
Y	WO 2004/099132 A2 (RANBAXY LAB LTD [IN]; KAROOTI KIRAN KUMAR GANAGAKHED [IN]; RATHOD PARE) 18 November 2004 (2004-11-18) the whole document	1-54
Y	EP 1 362 855 A1 (KOTOBUKI PHARMACEUTICAL CO LTD [JP]) 19 November 2003 (2003-11-19) pages 21-22	1-54
X	page 29	24
X		42
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents:		
<p>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>*E* earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>		<p>*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>*Z* document member of the same patent family</p>
Date of the actual completion of the international search 13 March 2007		Date of mailing of the international search report 23/03/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2260 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Lauro, Paola

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2006/017706

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 631 365 A (ROSENBLUM STUART B [US]) 20 May 1997 (1997-05-20) the whole document	1-14, 34, 35, 37, 38, 45-50, 54
Y	ROSENBLUM S B ET AL: "Discovery of 1-(4-Fluorophenyl)-(3R)-[3-(4-fluorophenyl))-(3S)- hydroxypropyl]-(4S)-(4-hydroxyphenyl)-2-az etidione (SCH 58235): A Designed, Potent, Orally Active Inhibitor of Cholesterol Absorption" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 41, 1998, pages 973-980, XP002275926 ISSN: 0022-2623 the whole document	1-14, 34, 35, 37, 38, 45-50, 54
X	FU X ET AL: "Process for preparing Ezetimibe intermediate by an acid enhanced chemo- and enantioselective CBS catalyzed ketone reduction" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 44, no. 4, 20 January 2003 (2003-01-20), pages 801-804, XP004405139 ISSN: 0040-4039 the whole document	54
X	CADDICK ET AL: "A CONCISE METHOD FOR THE PREPARATION OF GLYCOSYL FLUORIDES VIA DISPLACEMENT REACTIONS OF 1-ARYLTHIOGLYCOSIDES WITH 4- METHYL(DIFLUOROiodo)BENZENE" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, CHEMICAL COMMUNICATIONS, CHEMICAL SOCIETY, LETCHWORTH, GB, no. 10, 1991, pages 674-675, XP009074081 ISSN: 0022-4936 example 4	39

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/017706**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
1-54

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2006 /017706

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-14,34-35,37-38,45-50,54

Preparation of phenylazetidinone derivatives and the intermediates for forming the azetidine ring

2. claims: 15-33,36,39-44,51-53

Preparation of diphenylazetidinone derivatives via halogen- or borate-phenyl intermediates, the preparation of said intermediates and such compounds claimed per se

3. claim: 55

6-(4-fluorophenyl)-3,4-dihydro-pyran-2-one

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2006/017706

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005047248 A	26-05-2005	AU 2004288822 A1	26-05-2005
		CA 2545058 A1	26-05-2005
		EP 1682499 A1	26-07-2006
WO 2004099132 A2	18-11-2004	CN 1805926 A	19-07-2006
		EP 1626954 A2	22-02-2006
EP 1362855 A1	19-11-2003	BR 0206193 A	03-02-2004
		CA 2438961 A1	29-08-2002
		CN 1492865 A	28-04-2004
		WO 02066464 A1	29-08-2002
		MX PA03005073 A	05-09-2003
		US 2004063929 A1	01-04-2004
US 5631365 A	20-05-1997	ZA 9407086 A	14-03-1995

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 405/10 (2006.01)	C 0 7 D 405/10	4 H 0 3 9
C 0 7 D 309/10 (2006.01)	C 0 7 D 309/10	4 H 0 4 8
C 0 7 B 61/00 (2006.01)	C 0 7 B 61/00 3 0 0	
A 6 1 K 31/397 (2006.01)	A 6 1 K 31/397	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	

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

- (72) 発明者 アントネッリ ステファン
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 1 9 0 2, リン, ラファイエット パーク 1 8
- (72) 発明者 ランドリガン - サウシー レジーナ
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 2 1 2 9, チャールズタウン, 3, パール ストリート 1 8
- (72) 発明者 マルティネス エデュアルド ジェー.
アメリカ合衆国, ニューヨーク州 1 0 0 3 1, ニューヨーク, ナンバー 1, ウェスト 1 3 8 ストリート 6 1 8
- (72) 発明者 シェイラー ウェイン
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 1 5 8 1, ウェストボロ, ミルク ストリート 1 3 5
- (72) 発明者 タレー ジョン ジェー.
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 2 1 4 4, サマーヴィル, 3, ノース ストリート 9 6

F ターム(参考) 4C056 AA01 AB01 AC02 AD01 AE02 AF04 BA03 BB04 BC05
4C062 AA18 AA19
4C063 AA01 BB06 CC78 DD02 EE01
4C086 AA03 AA04 BC39 NA14 ZC33
4H006 AA01 AA02 AB84 AC43 AC80 BA02 BA32 BA92
4H039 CA91 CD20 CD90
4H048 AA01 AA02 AB84 AC41 AC48 AC81 BA25 BA48 BE20 VA22
VA77 VB10