

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-354635

(P2001-354635A)

(43) 公開日 平成13年12月25日 (2001. 12. 25)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テームコード* (参考)
C 0 7 C 227/18		C 0 7 C 227/18	4 B 0 6 4
67/303		67/303	4 C 0 5 6
67/313		67/313	4 H 0 0 6
67/36		67/36	4 H 0 3 9
69/75		69/75	Z
審査請求 未請求 請求項の数23 O L (全 18 頁)			最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-108136(P2001-108136)

(22) 出願日 平成13年4月6日(2001. 4. 6)

(31) 優先権主張番号 0 0 1 0 7 6 6 9 . 4

(32) 優先日 平成12年4月10日(2000. 4. 10)

(33) 優先権主張国 欧州特許庁 (E P)

(71) 出願人 591003013

エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー

F. HOFFMANN-LA ROCH

E AKTIENGESELLSCHAFT

T

スイス・シーエイチ-4070パーゼル・グレンツ

ツアーヘルストラツセ124

(72) 発明者 ハンス・イディング

ドイツ国、デー-79618 ラインフェルデン、

ハウプトシュトラッセ 25

(74) 代理人 100078662

弁理士 津国 肇 (外1名)

最終頁に続く

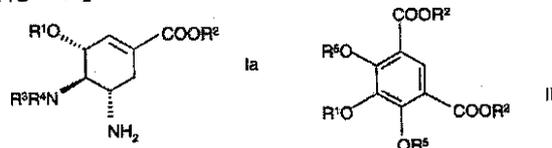
(54) 【発明の名称】 タミフル、ガロカルボン酸法

(57) 【要約】

【課題】 ウイルスノイラミニダーゼ阻害剤として有効である4, 5 - ジアミノシキミ酸誘導体を高純度、高収率で得る製造方法の提供。

【解決手段】

【化49】



式II〔式中、R¹は、場合により置換されているアルキル基であり、R²は、アルキル基であり、かつR⁵は、H又は低級アルキルである〕のイソフタル酸誘導体を水素化等し、多工程で、式Ia〔式中、R¹及びR²は、前記と同様であり、かつR³及びR⁴は、互いに独立して、H又はアミノ基の置換基であり、ただし、R³及びR⁴の両方は、Hではない〕の4, 5 - ジアミノシキミ酸誘導体を得る製造方法。

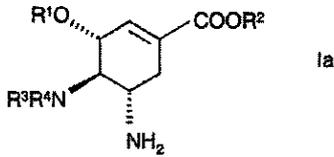
1

2

【特許請求の範囲】

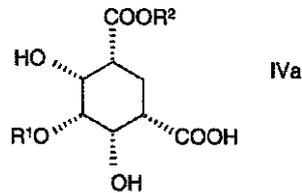
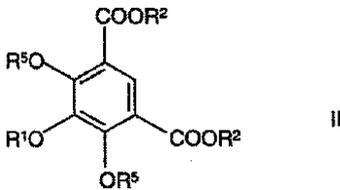
【請求項1】 式I a :

【化1】



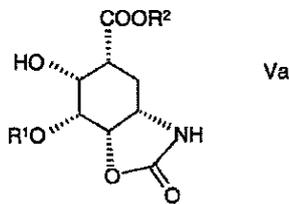
〔式中、R¹は、場合により置換されているアルキル基であり、R²は、アルキル基であり、かつR³及びR⁴は、互いに独立して、H又はアミノ基の置換基であり、ただし、R³及びR⁴の両方は、Hではない〕の4, 5 - ジアミノシキミ酸誘導体及び医薬的に許容し得るそれらの付加塩の製造方法であって、工程 a) において、式II :

【化2】



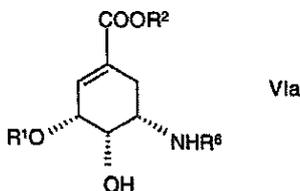
〔式中、R¹及びR²は、前記と同様である〕の(S) - 又は(R) - シクロヘキサン酸を形成させ、工程 c) において、式(IVa)のシクロヘキサン酸を、式V a :

【化5】



〔式中、R¹及びR²は、前記と同様である〕のオキサゾリジノンへとさらに変換し、工程 d) において、式(V a)のオキサゾリジノンを、式VI a :

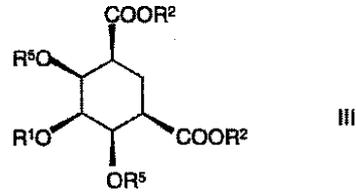
【化6】



〔式中、R¹及びR²は、前記と同様であり、R⁶は、ア

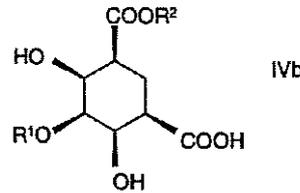
*〔式中、R¹及びR²は、前記と同様であり、かつR⁵は、H又は低級アルキルである〕のイソフタル酸誘導体を水素化して式III :

【化3】



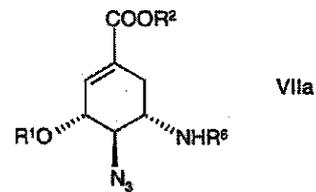
〔式中、R¹、R²及びR⁵は、前記と同様である〕の全シス - シクロヘキサジカルボキシラートを形成させ、工程 b) において、式(III)の全シス - シクロヘキサジカルボキシラートを、R⁵がHである場合には、選択的に加水分解して式IV a もしくはIV b の(S) - もしくは(R) - シクロヘキサン酸を形成させるか、又はR⁵が低級アルキルである場合には、まず脱アルキル化し、次いで選択的に加水分解するか、もしくはまず選択的に加水分解し、次いで脱アルキル化するかのいずれかで、式IV a もしくは式IV b :

【化4】



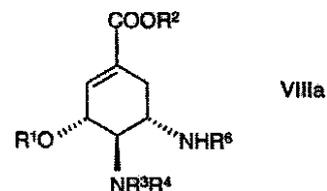
ミノ保護基である〕のシクロヘキセノールへと転換し、工程 e) において、式(VI a)のシクロヘキセノールを、式VII a :

【化7】



〔式中、R¹、R²及びR⁶は、前記と同様である〕のアジドへとさらに変換し、工程 f) において、式(VII a)のアジドを還元し、アシル化して、式VIII a :

【化8】



〔式中、R¹、R²、R³、R⁴及びR⁶は、前記と同様である〕の各アシル化アミンを形成させ、工程 g) におい

10

20

*

30

40

50

て、アミノ保護基 R^6 を除去することによって、式(VII la)のアシル化アミンを式(I a)の4, 5-ジアミノシキミ酸誘導体へと最終的に移行させ、かつ必要であればそれぞれの医薬的に許容し得る塩を形成させることを特徴とする方法。

【請求項2】 工程a)における水素化が、水素化触媒の存在下で、20 ~ 150 の温度で、1バール~200バールの水素圧で行われる、請求項1記載の方法。

【請求項3】 水素化触媒が、不活性支持体上で1~10%の量で適用されるロジウム又はルテニウムである、請求項2記載の方法。

【請求項4】 式(IV a)の(S)-シクロヘキサン酸を得るために、工程b)における選択的加水分解を、ECクラス3.1.1.1のエステラーゼによって、 R^5 がHである式IIIの全シス-シクロヘキサンジカルボキシラートを用いて行う、請求項1~3のいずれか1項記載の方法。

【請求項5】 エステラーゼが、ブタ肝臓エステラーゼである、請求項4記載の方法。

【請求項6】 式(IV b)の(R)-シクロヘキサン酸を得るために、工程(b)における選択的加水分解を、ECクラス3.1.1.3のリパーゼによって、 R^5 がH又は低級アルキルである式IIIの全シス-シクロヘキサンジカルボキシラートを用いて行う、請求項1~3のいずれか1項記載の方法。

【請求項7】 アスペルギルスオリゼ、サーモミセスラヌギノサ又はムコールミエヘイから選択されるリパーゼを使用する、請求項6記載の方法。

【請求項8】 工程c)において、クルチウス分解、ヤマダクルチウス分解又はホフマン分解の原理に従い、シクロヘキサン酸をオキサゾリジノンへと転換する、請求項1~7のいずれか1項記載の方法。

【請求項9】 工程d)が、アミノ保護基 R^6 のオキサゾリジノンへの導入及びその後の塩基によって誘導されるシクロヘキセノール(VI)への転換を含む、請求項1~8のいずれか1項記載の方法。

【請求項10】 シクロヘキセノール(VI)への転換のための塩基が、アルカリ水素化物、アルカリアルコール、ジアザビシクロウンデセン又はテトラアルキルグアニジンから選択される、請求項9記載の方法。

【請求項11】 工程e)におけるアジドの形成が、最初に水酸基の離脱基への転換、そして次にアジドの形成を含む、請求項1~10のいずれか1項記載の方法。

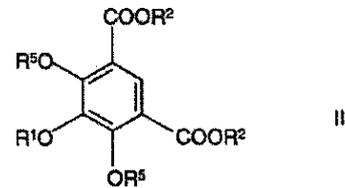
【請求項12】 最初に水酸基がスルホン酸エステルに転換され、次にスルホン酸エステルがアルカリアジドで処理される、請求項11記載の方法。

【請求項13】 工程f)におけるアジドの還元が、金属により触媒される水素化によってか、又は水の存在下でホスフィンを用いて行われることを特徴とする、請求項1~12のいずれか1項記載の方法。

【請求項14】 工程f)におけるアシル化が、アセチル化であることを特徴とする、請求項1~13のいずれか1項記載の方法。

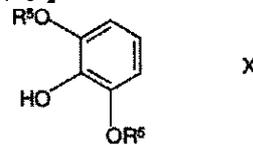
【請求項15】 式II:

【化9】



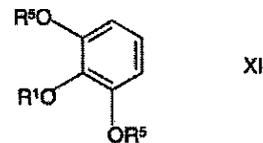
〔式中、 R^1 、 R^2 及び R^5 は、請求項1と同様である〕のイソフタル酸誘導体の製造方法であって、式X:

【化10】



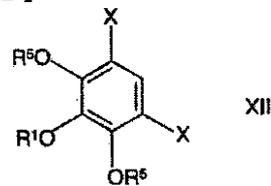
〔式中、 R^5 は、請求項1と同様である〕のジアルコキシフェノールを、工程a a)において、式XI:

【化11】



〔式中、 R^1 及び R^5 は、請求項1と同様である〕のトリアルコキシベンゼンへと変換し、工程a b)において、式XII:

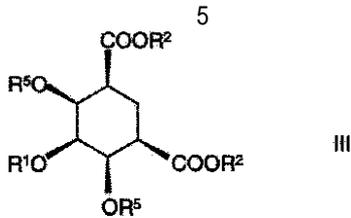
【化12】



〔式中、 R^1 及び R^5 は、請求項1と同様であり、 X は、ハロゲン原子を表す〕のジハロトリアルコキシベンゼンにさらにハロゲン化し、そして、最終的に、工程a c)において、カルボニル化し、式IIの生成物を形成することを含む、製造方法。

【請求項16】 式III:

【化13】

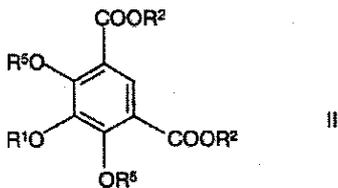


*〔式中、 R^1 、 R^2 及び R^5 は、請求項1と同様である〕
のイソフタル酸誘導体を水素化することを特徴とする、
製造方法。

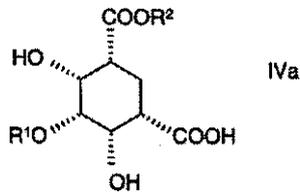
【請求項17】 式IVa又はIVb：
【化15】

〔式中、 R^1 、 R^2 及び R^5 は、請求項1と同様である〕
の全シス-シクロヘキサンジカルボキシラート誘導体の
製造方法であって、式II：

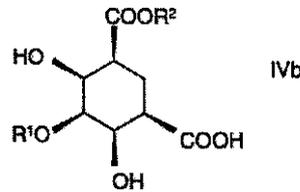
【化14】



10

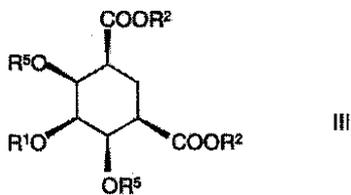


*



〔式中、 R^1 及び R^2 は、請求項1と同様である〕の
(S)-又は(R)-シクロヘキサン酸の製造方法で
あって、式III：

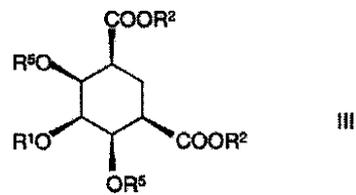
【化16】



〔式中、 R^1 、 R^2 及び R^5 は、請求項1と同様である〕
の化合物。

【請求項19】 式III：
【化18】

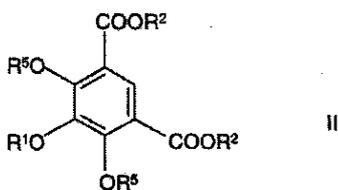
30



〔式中、 R^1 、 R^2 及び R^5 は、請求項1と同様である〕
の全シス-シクロヘキサンジカルボキシラートを、 R^5
がHである場合には、選択的に加水分解し、又は R^5 が
低級アルキルである場合には、まず脱アルキル化し、次
いで選択的に加水分解するか、もしくはまず選択的に加
水分解し、次いで脱アルキル化するのいずれかであるこ
とを特徴とする、製造方法。

【請求項18】 式II：

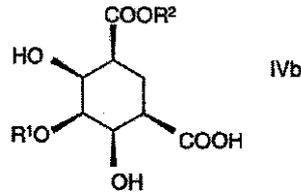
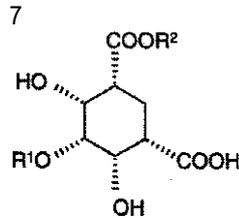
【化17】



40

〔式中、 R^1 、 R^2 及び R^5 は、請求項1と同様である〕
の化合物。

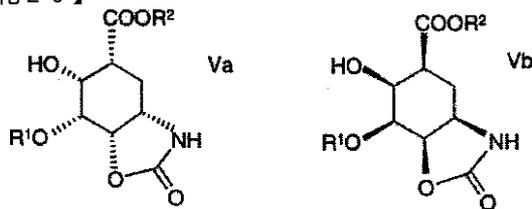
【請求項20】 式IVa又はIVb：
【化19】



〔式中、 R^1 及び R^2 は、請求項 1 と同様である〕の化合物。

【請求項 2 1】 式 Va 又は Vb :

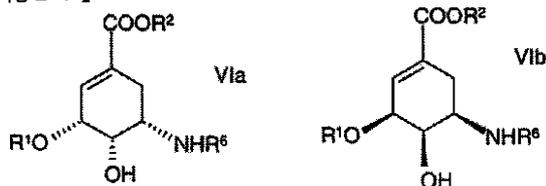
【化 2 0】



〔式中、 R^1 及び R^2 は、請求項 1 と同様である〕の化合物。

【請求項 2 2】 式 VI a 又は VI b :

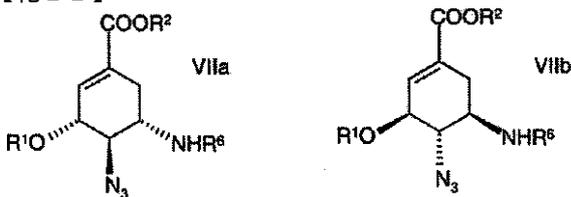
【化 2 1】



〔式中、 R^1 、 R^2 及び R^6 は、請求項 1 と同様である〕の化合物。

【請求項 2 3】 式 VII a 又は VII b :

【化 2 2】



〔式中、 R^1 、 R^2 及び R^6 は、請求項 1 と同様である〕の化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】本発明は、イソフタル酸誘導体を出発原料とした 4, 5 - ジアミノシキミ酸誘導体の調製、特に (3R, 4R, 5S) - 4 - アセトアミド - 5 - アミノ - 3 - (1 - エチルプロポキシ) - 1 - シクロヘキセン - 1 - カルボン酸エチルエステル、及びその医薬的に許容し得る付加塩の多工程製造方法、それらの個々の工程、並びに新規な特定の間体に関する。

【0002】4, 5 - ジアミノシキミ酸誘導体、特に (3R, 4R, 5S) - 4 - アセトアミド - 5 - アミノ - 3 - (1 - エチルプロポキシ) - 1 - シクロヘキセン - 1 - カルボン酸エチルエステル、及びその医薬的に許

容し得る付加塩は、ウイルスノイラミニダーゼの強力な阻害剤である (J.C.Rohloff et al., J.Org.Chem., 1998, 63, 4545-4550; 国際特許公開第 98/07685 号)。

10 【0003】(-) - キニン酸又は (-) - シキミ酸からの (3R, 4R, 5S) - 4 - アセトアミド - 5 - アミノ - 3 - (1 - エチルプロポキシ) - 1 - シクロヘキセン - 1 - カルボン酸エチルエステルの多工程合成は、(J.C.Rohloff et al. (前記)) に記載されている。

【0004】(-) - キニン酸及び (-) - シキミ酸は、いずれも、かなり高価で技術的な量の入手困難な出発化合物である。従って、技術的な規模で実行可能な多工程合成は、好ましくは、それよりも价格的に魅力的で、技術的な量で入手可能な出発化合物に基づいているべきである。

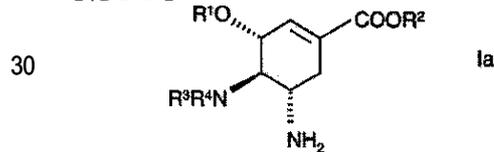
【0005】従って、本発明の目的は、良好な収率及び優れた品質の、前記の 4, 5 - ジアミノシキミ酸誘導体のそのような新規な入手法を提供することである。

【0006】驚くべきことに、請求項 1 記載の合成法によって、この目的が達成され得ることが見出された。

【0007】従って、本発明は、下記式

【0008】

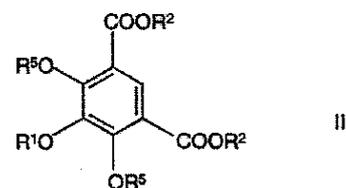
【化 2 3】



【0009】〔式中、 R^1 は、場合により置換されているアルキル基であり、 R^2 は、アルキル基であり、かつ R^3 及び R^4 は、互いに独立の H 又はアミノ基の置換基であり、ただし、 R^3 及び R^4 の両方は、H ではない〕の 4, 5 - ジアミノシキミ酸誘導体及び医薬的に許容し得るそれらの付加塩の製造方法であって、工程 a) において、式 II :

【0010】

【化 2 4】

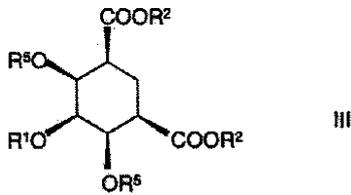


【0011】〔式中、 R^1 及び R^2 は、前記と同様であり、かつ R^5 は、H 又は低級アルキルである〕のイソフ

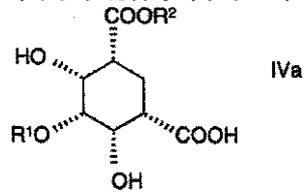
タル酸誘導体を水素化して、式III：

【0012】

【化25】



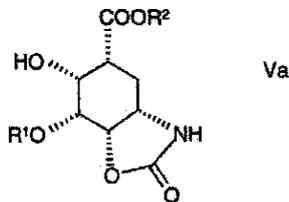
【0013】〔式中、R¹、R²及びR⁵は、前記と同様である〕の全シス-シクロヘキサンジカルボキシラート*



【0015】〔式中、R¹及びR²は、前記と同様である〕の(S)-又は(R)-シクロヘキサノ酸を形成させ、工程c)において、式(IVa)のシクロヘキサノ酸を、式Va：

【0016】

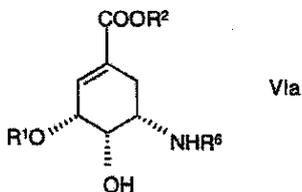
【化27】



【0017】〔式中、R¹及びR²は、前記と同様である〕のオキサゾリジノンへとさらに変換し、工程d)において、式(Va)のオキサゾリジノンを、式Via：

【0018】

【化28】



【0019】〔式中、R¹及びR²は、前記と同様であり、R⁶は、アミノ保護基である〕のシクロヘキサノールへと転換し、工程e)において、式(Via)のシクロヘキサノールを、式VIIa：

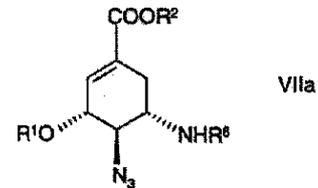
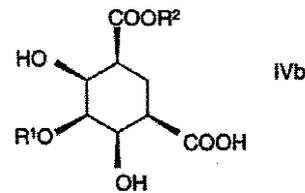
【0020】

【化29】

*を形成させ、工程b)において、式(III)の全シス-シクロヘキサンジカルボキシラートを、R⁵がHである場合には、選択的に加水分解して式IVaもしくはIVbの(S)-もしくは(R)-シクロヘキサノ酸を形成させるか、又はR⁵が低級アルキルである場合には、まず脱アルキル化し、次いで選択的に加水分解するか、もしくはまず選択的に加水分解し、次いで脱アルキル化するかのいずれかで、式IVaもしくは式IVb：

【0014】

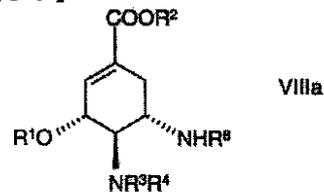
【化26】



【0021】〔式中、R¹、R²及びR⁶は、前記と同様である〕のアジドへとさらに変換し、工程f)において、式(VIIa)のアジドを還元し、アシル化して、式VIIIa：

【0022】

【化30】



【0023】〔式中、R¹、R²、R³、R⁴及びR⁶は、前記と同様である〕のアシル化アミンを形成させ、工程g)において、アミノ保護基R⁶を除去することによって、式(VIIIa)のアシル化アミンを式(Ia)の4,5-ジアミノシキミ酸誘導体へと最終的に移行させ、かつ必要であればそれぞれの医薬的に許容し得る塩を形成させることを特徴とする方法に関する。

【0024】R¹におけるアルキルという用語は、1~20個のC原子、好都合には1~12個のC原子を有する直鎖状又は分岐状のアルキル基の意味を有する。そのようなアルキル基の例は、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、tert-ブチル、ペンチル及びその異性体、ヘキシル及びその異性体、ヘプチル及びその異性体、オクチル及びその異性体、ノニル及びその異性体、デシル及びその異性体、ウ

ンデシル及びその異性体、並びにドデシル及びその異性体である。

【0025】このアルキル基は、例えば国際特許公開第98/07685号において定義されたような一つ又は複数の置換基で置換され得る。適当な置換基は、(上記において定義されたような)1~6個のC原子を有するアルキル、2~6個のC原子を有するアルケニル、3~6個のC原子を有するシクロアルキル、ヒドロキシ、1~6個のC原子を有するアルコキシ、1~6個のC原子を有するアルコキシカルボニル、F、Cl、Br、及びJである。R¹の好ましい意味は、1-エチルプロピルである。

【0026】R²は、上記において例示されたような1~12個のC原子、好都合には1~6個のC原子を有する直鎖状又は分岐状のアルキル基である。

【0027】R²の好ましい意味は、エチルである。

【0028】R⁵は、1~3個のC原子を有するn-アルキル基、好ましくはメチルである。

【0029】R³及びR⁴は、便利に使用され、当分野において既知であり、例えば国際特許公開第98/07685号に記載されたようなアミノ基の置換基である。

【0030】R³及びR⁴は、好ましくはアルカノイル基を表し、より好ましくはヘキサノイル、ペンタノイル、ブタノイル(ブチリル)、プロパノイル(プロピオニル)、エタノイル(アセチル)及びメタノイル(ホルミル)のような1~6個のC原子を有する低級アルカノイル基を表す。好ましいアルカノイル基、従ってR³の好ましい意味は、アセチルであり、R⁴の好ましい意味は、Hである。

【0031】R⁶は、通常使用されており、当分野において既知であり、例えば"Protective Groups in Organic Chemistry", Theodora W. Greene et al., John Wiley & Sons Inc., New York, 1991, 315-385に記載されているような一般的なアミノ保護基である。

【0032】R⁶は、好適には、ベンジルオキシカルボニル(Z)、tert-ブチルオキシカルボニル(BOC)、アリルオキシカルボニル(Alloc)又は9-フルオレニルメトキシカルボニル(FMOC)であり、好ましくはtert-ブチルオキシカルボニル(BOC)である。

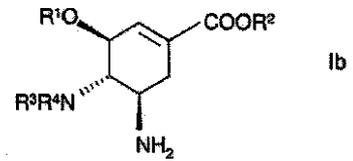
【0033】好ましい式(I)の4,5-ジアミノシキミ酸誘導体は、(3R,4R,5S)-4-アセトアミド-5-アミノ-3-(1-エチルプロポキシ)-1-シクロヘキセン-1-カルボン酸エチルエステル及び(3R,4R,5S)-4-アセトアミド-5-アミノ-3-(1-エチルプロポキシ)-1-シクロヘキセン-1-カルボン酸エチルエステルホスファート(1:1)である。

【0034】工程c)以降の過程を、式(IVb)のシクロヘキサノール酸を用いて実行する場合、本発明の方法

は、式Ib:

【0035】

【化31】



Ib

【0036】〔式中、R¹、R²、R³及びR⁴は、前記と同様である〕を有する4,5-ジアミノシキミ酸誘導体、及び対応する中間体の全ての(+)-鏡像異性体の生成を可能にする。

【0037】工程a)

工程a)は、式(II)のイソフタル酸誘導体の式(II1)の全シス-シクロヘキサンジカルボキシラートへの水素化を含む。

【0038】水素化は、不活性支持体上に適用され得る一般的な水素化触媒の存在下で水素を用いて行われる。好適な水素化触媒は、酸化アルミニウム又は木炭のような不活性支持体上に1~10%の量で適用されたロジウム又はルテニウムである。

【0039】水素化は、20~150の温度で、1バール(10⁵Pa)~200バールの水素圧で、酢酸エチル、エタノール、テトラヒドロフラン又はtert-ブチルメチルエーテルのような不活性溶媒中で実施され得る。

【0040】得られた式(III)のシクロヘキサンジカルボキシラートは、全シス-のメソ形を示し、従って、光学的に不活性である。

【0041】工程b)

工程b)は、式(III)の全シス-シクロヘキサンジカルボキシラートの式(IVa)又は(IVb)の(S)-又は(R)-シクロヘキサノール酸への選択的酵素的加水分解及び必要であれば脱アルキル化を含む。

【0042】R⁵がHである式(III)の全シス-シクロヘキサンジカルボキシラートを出発原料とする場合には、選択的な酵素的加水分解を直接行うことができるが、R⁵が低級アルキルである式(III)の全シス-シクロヘキサンジカルボキシラートを出発原料とする場合には、脱アルキル化を選択的加水分解の前又は後のいずれかに行うことができる。

【0043】脱アルキル化は、トリアルキルハロゲンシランの存在下でアルカリヨウ化物を用いて行われうる。脱アルキル化は、好ましくは脱メチル化であり、好ましくはトリメチルクロロシランと共にヨウ化ナトリウムが使用される。この脱アルキル化は、概して、20~80の温度で、アセトニトリルのような不活性溶媒中で行われる。

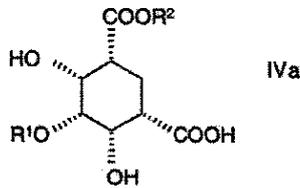
【0044】選択的加水分解は、(III)のシクロヘキサンジカルボキシラートの酵素的加水分解を含み、それ

13

によって、酵素の選択が、式IVa：

【0045】

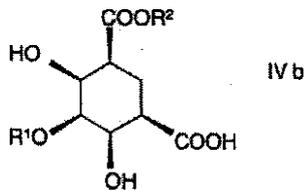
【化32】



【0046】の(S)-一酸、又は式IVb：

【0047】

【化33】



【0048】の(R)-一酸異性体のいずれが得られうるかを決定する。

【0049】所望の立体構造を有する式(Ia)の4,5-ジアミノキミ酸を得るためには、その後の反応工程を式(IVa)の(S)-一酸を用いて行う必要がある。

【0050】R⁵がHである式IIIの全シス-シクロヘキサシカルボキシラートを出発原料とし、式(IVa)の(S)-異性体を得るための好適な酵素は、ECクラス3.1.1.1のエステラーゼであり、好ましくは哺乳動物エステラーゼ(例えば、ブタ、ウシ又はウマ由来)である。最も好ましいエステラーゼは、ブタ肝臓エステラーゼ(以後、PLEと呼ぶ)である。PLEの市販調製物は、ロシュダイアグノスティクス(Roche Diagnostics)、フルカ(Fluka)、シグマ(Sigma)、アマノ(Amano)又はアルタス(Altus)より購入することができる。比較的精製度の低いPLE調製物(例えば、ロシュダイアグノスティクスの「PLEテクニカルグレード」)又は(例えば、フルカの「ブタ肝臓アセトン粉末」)のようなわずかにしか精製されていない調製物が、(例えば、ロシュダイアグノスティクスのキラザイム(Chyrazyme)E-1又はキラザイムE-2のような)濃縮又は分離されたアイソザイム画分を有するPLE調製物と同様に使用され得る。

【0051】一般的な代替物として、酵素を固定化された形態で使用してもよい。

【0052】基質は5~15%濃度(w/w)、好ましくは約10%の水性溶液中の懸濁液として適用される。適当な反応温度は、室温~35℃までであり、好適な反応pHは、6.5~8.5である。

【0053】水性層に関して、例えば5~50mMの濃度のリン酸緩衝液又はトリス緩衝液のような、生化学的変

14

換のために使用されることが既知の一般的な緩衝溶液が使用される。そのような緩衝溶液は、例えば50~300mMの濃度のNaCl又はKClのような塩をさらに含有していてもよい。好ましい緩衝系は、例えば、0.1MのKCl及び10mMのトリス塩酸(pH8.0)を含有していてもよい。

【0054】酵素の添加の後、NaOH又はKOHのような塩基の調節された添加によって、攪拌下に、反応混合物のpHを選択された値に維持し、それによって形成された一酸が溶液に取り込まれ、反応混合物が幾分透明になる。

【0055】反応の終了後、通常反応混合物の酸性化及び一般的な有機溶媒による抽出によって、生成物が得られる。

【0056】R⁵がHであるか又は低級アルキル、好ましくはメチルである式IIIの全シス-シクロヘキサシカルボキシラートを出発原料とする場合に、式(IVb)の(R)-異性体を得るための好適な酵素は、ECクラス3.1.1.3のリパーゼである。このクラスの好適な代表は、アスペルギルスオリゼ(*Aspergillus oryzae*) (フルカより商業的に入手可能)、サーモミセスラヌギノサ(*Thermomyces lanuginosa*) (以前は、フミコララヌギノサ(*Humicola lanuginosa*)と呼ばれた；例えばノボルディスク(Novo Nordisk))又はムコール・ミエヘイ(*Mucor miehei*) (例えばノボルディスク)由来のリパーゼである。この場合にも、比較的精製度の低い粗酵素調製物を使用してもよい。

【0057】この場合にも、一般的な代替法として、酵素を固定化された形態で使用してもよい。

【0058】反応は、水性系又は水性-有機二相系において行われる。好ましいのは、共溶媒として非水溶性の非極性溶媒を有する二相系である。好適な共溶媒は、アルカン又はシクロアルカンであり、好ましいのはシクロヘキサンである。

【0059】基質は、5~10%(w/w)の全体濃度で単相系又は二相系に(懸濁液として)適用される。好適な反応温度は室温~35℃までであり、好適な反応pHは6.5~8.5である。

【0060】水性層に関して、例えば5~50mMの濃度のリン酸緩衝液、ホウ酸緩衝液又はトリス緩衝液のような、生化学的変換のために使用されることが既知の一般的な緩衝溶液が使用される。そのような緩衝溶液は、例えば50~300mMの濃度のNaCl、KClのような塩、又は糖(例えば、グルコース)のような多価アルコールをさらに含有していてもよい。好ましい緩衝系は、例えば、0.1Mのグルコース及び5mMのリン酸ナトリウム(pH7.0)を含有していてもよい。

【0061】有機溶媒/水性層の比率は、1:10~1:1までの範囲内である。

【0062】酵素の添加の後、NaOH又はKOHのよ

うな塩基の調節された添加によって、攪拌下で、反応混合物のpHを選択された値に維持する。

【0063】反応の終了後、伝統的な反応混合物の酸性化及び一般的な有機溶媒による抽出によって、生成物が得られる。

【0064】工程c)

工程c)は、式(IVa)のシクロヘキサノール酸の、式(V)のオキサゾリジノンへの変換を含む。

【0065】この変換は、クルチウス又はホフマン分解の公知の原理を適用して行われうる。ホフマン分解の場合、シクロヘキサノール酸の、各シクロヘキサノールアミドへの転換、及びその後の、例えば、次亜塩素酸塩による環形成によりオキサゾリジノンが形成され、クルチウス分解はシクロヘキサノールアジド中間体の形成を含む。

【0066】クルチウス分解の好適な変法として、ジアルキルホスホリルアジド又はジアリルホスホリルアジド、好ましくはジアリルホスホリルアジド、最も好ましくはジフェニルホスホリルアジド(DPPA)を使用したヤマダ-クルチウス分解を適用することができる。

【0067】ヤマダ-クルチウス分解は、通常、第三級アミン、好ましくはトリエチルアミンの存在下で、例えば塩化メチレン又は酢酸エチルのような不活性溶媒中で行われる。

【0068】工程d)

工程d)は、式(V)のオキサゾリジノンの、式(VI)のシクロヘキサノールへの転換を包含する。

【0069】この転換は、アミノ保護基であるR⁶の導入及びその後の塩基により誘導される式(VI)のシクロヘキサノールへの転換を含む。

【0070】アミノ保護基R⁶の好適な置換基は、前述と同様であるが、BOC基が好ましい基である。

【0071】アミノ保護基の導入は、当業者に公知である。

【0072】その後の塩基により誘導される転換のための好適な塩基は、アルカリ水素化物、アルカリアルコール、ジアザビシクロウンデセン(DBU)又はテトラアルキルグアニジンである。好ましい塩基は、0.5~2.5モル%の量で適用される水素化ナトリウムである。

【0073】通常、反応は、各溶媒の還流温度で、塩化メチレン、トルエン、テトラヒドロフラン、酢酸エチルのような不活性溶媒中で行われる。

【0074】式(VI)のシクロヘキサノールは、当業者に公知の方法により反応混合物から単離され得る。

【0075】工程e)

工程e)は、式(VII)のアジドの形成を含む。

【0076】この工程は、反応中心における構造の反転を引き起こすための、最初に、水酸基の好適な離脱基への転換、そして次にアジド形成を含む。

【0077】OH基の離脱基への転換は、スルホニル化、即ちOH基のスルホン酸エステルへの変換により実

施され得る。

【0078】そのようなスルホン酸エステルを生成させるために一般的に使用される試薬は、例えば、以下のスルホン酸：メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、p-ニトロベンゼンスルホン酸、p-ブロモベンゼンスルホン酸又はトリフルオロメタンスルホン酸のハロゲン化物又は無水物である。

【0079】好ましい試薬は、トリフルオロメタンスルホン酸無水物のようなトリフルオロメタンスルホン酸のハロゲン化物又は無水物である。

【0080】スルホニル化剤は、好都合には、約2当量の好適な塩基の存在下で、式VIのシクロヘキサノール1当量に対し1.0~1.5当量の量で添加される。

【0081】反応は、通常、塩化メチレンのような不活性溶媒中で、-20~室温の反応温度で行われる。

【0082】形成されたスルホン酸エステルは、例えば、結晶化により単離され精製され得るし、又は以下の反応へと直接導入され得る。

【0083】アジド形成は、先に得られたスルホン酸エステル中間体を、好適なアジドで処理することにより行われ、これによって立体配置の反転が生じる。一般的に使用されるアジドは、1~2当量の量のアジ化ナトリウムのようなアルカリアジドである。反応は、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、エタノール又はアセトンのような溶媒中で、-10~50の温度で行われる。

【0084】工程f)

工程f)は、アジドの還元、及びその後の、式(VIII)の各アシル化アミンを形成させるための得られたアミンのアシル化を包含する。

【0085】還元は、a)水素を用いる通常の金属で触媒される水素化、又はb)ホスフィンを用いるアジドの還元のいずれかによって行われる。

【0086】方法a)によると、例えば、不活性支持体上に適用され得るPd触媒、Pt触媒、ラネーNi触媒又はラネーCo触媒のような一般的な水素化触媒が使用され得る。

【0087】水素化は、適当な有機溶媒、例えば、酢酸エチル中で、20~60の温度で、1バール~50パールの水素圧で行われうる。

【0088】方法b)により好適に使用され得るホスフィン、トリオクチルホスフィン、トリイソブチルホスフィン及びトリ-n-ブチルホスフィンである。最も好ましいホスフィンは、トリ-n-ブチルホスフィンである。

【0089】通常は、還元は、1~20当量の水の存在下で、酢酸エチル又はテトラヒドロフランのような極性溶媒中で行われる。

【0090】反応温度は、使用されるホスフィンにより異なるが、概して、-20~50の範囲内で選択さ

れる。

【0091】形成されたアミンは、単離され得るが、好ましくは、以下の反応において直接アシル化される。

【0092】アシル化は、塩基の存在下で、当業者に既知の条件で、アシル化剤を使用して実施され得る。好適なアシル化は、概して、脂肪族又は芳香族のカルボン酸のハロゲン化物又は無水物である。好ましいアシル化剤は、塩化アセチル又は無水酢酸のような一般的なアシル化剤である。

【0093】工程g)

工程g)は、アミノ保護基であるR⁶の除去、そして必要であれば式(I)の4,5-ジアミノキシミ酸誘導体のそれぞれの医薬的に許容し得る塩の形成を含む。

【0094】アミノ保護基R⁶は、当業者に周知の方法に従い除去され得る。好ましいBOC基は、室温で酢酸中のHBrによって、又は酢酸エチル中のHClにより容易に分離され得る。

【0095】次に、例えば、水性塩基により遊離アミンを遊離させ、次いでJ.C.Rohloff et al., J.Org.Chem., 1998, 63, 4545-4550; 国際特許公開第98/07685号に記載の方法に従い、医薬的に許容し得る付加塩へと転換することができる。

【0096】「医薬的に許容し得る酸付加塩」という用語は、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸、クエン酸、ギ酸、フマル酸、マレイン酸、酢酸、コハク酸、酒石酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等のような無機酸又は有機酸を有する塩を包含する。

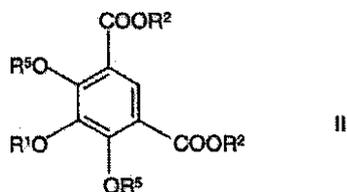
【0097】塩の形成は、それ自体既知であり、そしてあらゆる当業者に周知である方法に従い、室温で行われる。

【0098】好ましい医薬的に許容し得る酸付加塩は、好ましくは-20 ~ 50の温度でエタノール溶液中で形成され得るリン酸との1:1塩である。

【0099】本発明は、式II:

【0100】

【化34】

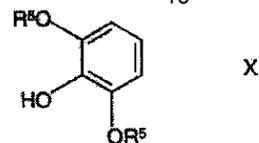


【0101】〔式中、R¹、R²及びR⁵は、前記と同様である〕のイソフタル酸誘導体の製造方法であって、式X:

【0102】

【化35】

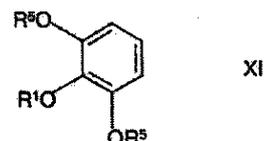
10



【0103】〔式中、R⁵は、前記と同様である〕のジアルコキシフェノールを、工程a a)において、式XI:

【0104】

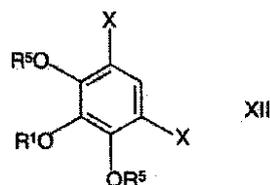
【化36】



【0105】〔式中、R¹及びR⁵は、前記と同様である〕のトリアルコキシベンゼンへと変換し、工程a b)において、式XII:

【0106】

【化37】



20

30

【0107】〔式中、R¹及びR⁵は、前記と同様であり、Xは、ハロゲン原子を表す〕のジハロトリアルコキシベンゼンへとさらにハロゲン化し、最終的に、工程a c)において、式IIの生成物が形成されるようカルボニル化することを特徴とする方法をさらに含む。

【0108】工程a a)

式Xのジアルキルオキシフェノールのエーテル化は、各アルコールR¹OHのメタンスルホン酸エステルを用いて実施され得る。反応は、原則として、不活性溶媒中で、アルカリアルコラートのような強力な塩基の存在下で行われる。

【0109】別のエーテル化は、ミツノブ条件下で(0. Mitsunobu, Synthesis, 1981, 1)、即ち、テトラヒドロフランのような好適な不活性溶媒中での、ジソプロピルアゾジカルボキシルート(DIAD)及びトリフェニルホスフィンの存在下での、式Xのジアルコキシフェノールの各アルコールR¹OHによる処理によって、起こりうる。

【0110】工程a b)

この工程におけるハロゲン化は、好ましくはジブロモ化である。

【0111】式XIのトリアルコキシベンゼンのための好適なブロモ化剤は、例えば、N-ブロモスクシニミド(NBS)である。

50

【0112】ジブロモ化は、通常、2当量のNBSを用

いて、N,N-ジメチルホルムアミドのような極性溶媒中で、-10 ~ 50 の温度で行われる。

【0113】工程a c)

式XIIのジハロトリアルコキシベンゼンのカルボニル化は、一酸化炭素を用いて、好適な触媒の存在下で、エタノールのようなアルコール溶媒中で実施され得る。

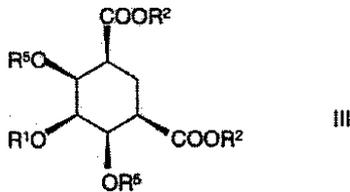
【0114】適当な触媒は、周期表の第VIII族元素の金属化合物とホスフィン化合物とによって、例えば、酢酸パラジウムと1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(dppp)又はトリフェニルホスフィンとにより形成された金属複合体である。

【0115】通常、反応は、80 ~ 150 の温度で、20バールまでのCO圧で行われる。

【0116】本発明は、式III:

【0117】

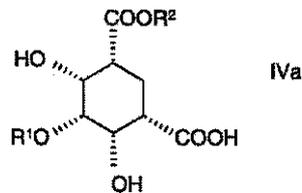
【化38】



【0118】〔式中、R¹、R²及びR⁵は、前記と同様である〕の全シス-シクロヘキサンジカルボキシラート誘導体の製造方法であって、式II:

【0119】

【化39】



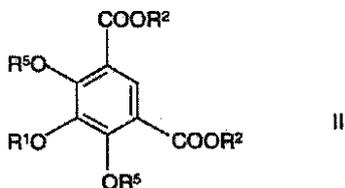
【0126】〔式中、R¹及びR²は、前記と同様である〕の(S)-又は(R)-シクロヘキサノ酸を形成させることをさらに含む。

【0127】この工程は、本明細書の前記の多工程合成の工程b)に相当する。工程b)の各説明が参照としてここに組み込まれる。

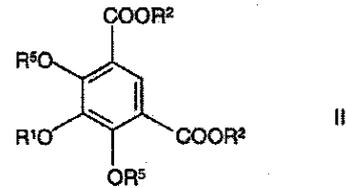
【0128】以下の重要な中間体は、新規であり、当分野において公知ではなく、従って、それらは本発明の必須の要素である。

【0129】

【化42】



*



【0120】〔式中、R¹、R²及びR⁵は、前記と同様である〕のイソフタル酸誘導体を水素化することを特徴とする方法をさらに含む。

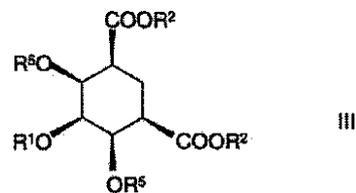
10 【0121】この工程は、本明細書の前記の多工程合成の工程a)と同一である。工程a)の各説明が参照としてここに組み込まれる。

【0122】本発明は、式III:

【0123】

【化40】

20

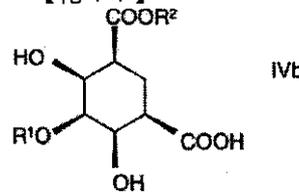


【0124】〔式中、R¹、R²及びR⁵は、前記と同様である〕の全シス-シクロヘキサンジカルボキシラートを選択的に加水分解し、そして必要であれば脱アルキル化して、式IVa又はIVb:

【0125】

【化41】

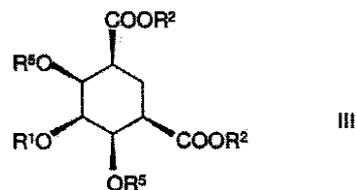
*



【0130】〔式中、R¹、R²及びR⁵は、前記と同様である〕、好ましくは、R¹が1-エチル-プロピルであり、R²がエチルであり、そしてR⁵がメチルである5-(1-エチル-プロポキシ)-4,6-ジメトキシイソフタル酸エチルエステル。

【0131】

40 【化43】



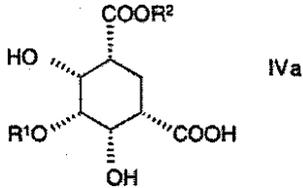
【0132】〔式中、R¹、R²及びR⁵は、前記と同様である〕、好ましくは、R¹が1-エチルプロピルであり、R²がエチルであり、そしてR⁵がメチルである全シス-5-(1-エチル-プロポキシ)-4,6-ジメト

50

キシ - シクロヘキサン - 1, 3 - ジカルボン酸ジエチルエステル、及びR¹が1 - エチルプロピルであり、R²がエチルであり、そしてR⁶がHである全シス - 5 - (1 - エチル - プロポキシ) - 4, 6 - ジヒドロキシシクロヘキサン - 1, 3 - ジカルボン酸ジエチルエステル。

【0133】

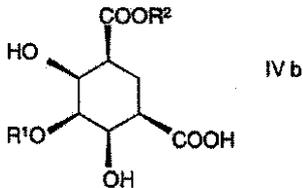
【化44】



【0134】〔式中、R¹及びR²は、前記と同様である〕、好ましくは、R¹が1 - エチルプロピルであり、R²がエチルである全シス - (1R, 3S, 4S, 5S, 6R) - 5 - (1 - エチル - プロポキシ) - 4, 6 - ジヒドロキシシクロヘキサン - 1, 3 - ジカルボン酸1 - エチルエステル。

【0135】

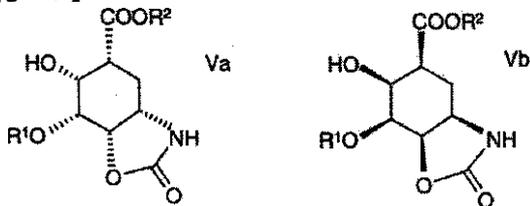
【化45】



【0136】〔式中、R¹及びR²は、前記と同様である〕、好ましくは、R¹が1 - エチルプロピルであり、R²がエチルである全シス - (1S, 3R, 4R, 5R, 6S) - 5 - (1 - エチル - プロポキシ) - 4, 6 - ジヒドロキシシクロヘキサン - 1, 3 - ジカルボン酸1 - エチルエステル。

【0137】

【化46】



【0138】〔式中、R¹及びR²は、前記と同様である〕、好ましくは、R¹が1 - エチルプロピルであり、そしてR²がエチルである(3aS, 5R, 6R, 7R, 7aS) - 7 - (1 - エチルプロポキシ) - 6 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - オクタヒドロベンゾオキサゾール - 5 - カルボン酸エチルエステル、及びR¹が1 - エチルプロピルであり、そしてR²がエチルである(3aR, 5S, 6S, 7S, 7aR) - 7 - (1 - エチルプロポキシ) - 6 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - オクタヒド

10

20

30

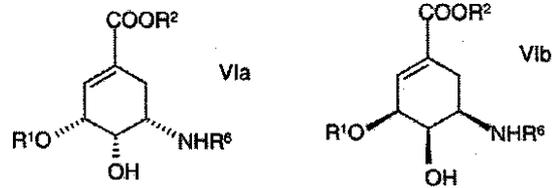
40

50

ロベンゾオキサゾール - 5 - カルボン酸エチルエステル。

【0139】

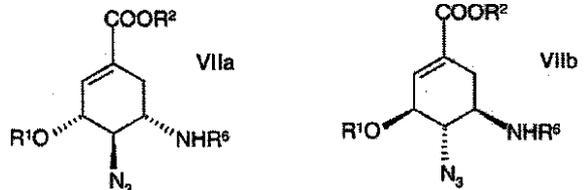
【化47】



【0140】〔式中、R¹、R²及びR⁶は、前記と同様である〕、好ましくは、R¹が1 - エチルプロピルであり、R²がエチルであり、そしてR⁶がtert - ブトキシカルボニルである(3R, 4S, 5S) - 5 - tert - ブトキシカルボニル - アミノ - 3 - (1 - エチル - プロポキシ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸エチルエステル(VIa)、及びR¹が1 - エチルプロピルであり、R²がエチルであり、そしてR⁶がtert - ブトキシカルボニルである(3S, 4R, 5R) - 5 - tert - ブトキシカルボニル - アミノ - 3 - (1 - エチル - プロポキシ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸エチルエステル(VIb)。

【0141】

【化48】



【0142】〔式中、R¹、R²及びR⁶は、前記と同様である〕、好ましくは、R¹が1 - エチルプロピルであり、R²がエチルであり、そしてR⁶がtert - ブトキシカルボニルである(3R, 4R, 5S) - 4 - アジド - 5 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - (1 - エチルプロポキシ)シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸エチルエステル(VIIa)、及びR¹が1 - エチルプロピルであり、R²がエチルであり、そしてR⁶がtert - ブトキシカルボニルである(3S, 4S, 5R) - 4 - アジド - 5 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - (1 - エチルプロポキシ)シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸エチルエステル(VIIb)。

【0143】以下の実施例は、本発明を制限することなく、本発明をより詳細に例示するものである。

【0144】実施例1

メタンスルホン酸1 - エチル - プロピルエステルの調製
3 - ペンタノール(1.0mol) 88.15gを含む無色ピリジン溶液150mlに、攪拌しながら、0 で、メタンスルホニルクロリド(1.1mol) 126.0gを1時間かけて添加した。加温(15分)及び室温で1時

間の攪拌後、脱イオン水50mlを一度に全部添加し、室温での攪拌を1時間継続した。反応混合物を、酢酸エチル500mlで希釈し、1N HCl 800ml及び10%塩水250mlで洗浄した。両方の水性層を酢酸エチル250mlで連続的に抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄約20gで乾燥させた後、回転式エバポレーター(50 / 1mbar)で溶媒を除去し、黄色の油状の表題生成物154.4g(92.9%)を得、それを精製することなく次の工程において使用することができた。

【0145】実施例2

(1-エチル-プロポキシ)-1,3-ジメトキシ-ベンゼンの調製
2,6-ジメトキシフェノール38.5g(0.25mol)及びメタンスルホン酸1-エチル-プロピルエステル83.1g(0.50mol)を含む黄色のジメチルスルホキシド溶液500mlに、攪拌しながら、50℃で、tert-ブチル化カリウム56.1g(0.50mol)を含むジメチルスルホキシド溶液500mlを4時間かけて添加した。さらに、tert-ブチル化カリウム2.8g(0.025mol)を添加した後、50℃での攪拌を1時間継続した。反応混合物を、酢酸エチル500ml及び1N HCl 600mlで分配した。有機層を脱イオン水250mlで2回、合計で脱イオン水500mlで洗浄し、水性層を酢酸エチル250mlで連続的に抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄約25gで乾燥し、濾過し、回転式エバポレーション(50 / 1mbar)によって溶媒を蒸発させ、橙色の油状物質として表題生成物56.2g(100.2%)を得、それを精製することなく次の工程において使用した(bp. 90 / 0.03mbar)。

【0146】実施例3

1,5-ジプロモ-3-(1-エチル-プロポキシ)-2,4-ジメトキシ-ベンゼンの調製
粗(1-エチル-プロポキシ)-1,3-ジメトキシ-ベンゼン(0.20mol)44.9gを含むN,N-ジメチルホルムアミド溶液60mlに、0℃で、N-プロモスクシニミド73.4g(0.4mol)を含むN,N-ジメチルホルムアミド溶液160mlを1時間かけて添加した。室温への加温(0.5時間)及び大気温度での18時間攪拌後、赤茶色の反応混合物を、酢酸エチル400ml及び5%塩水400mlで分配した。有機層を、5%塩水200mlで2回、合計で5%塩水400mlで洗浄し、全ての水性層を酢酸エチル200mlで連続的に抽出した。合わせた有機層を、木炭約4gと一緒に1時間攪拌し、濾過助剤約20g(Hyflo)で濾過した。回転式エバポレーション(50 / 1mbar)による溶媒の除去によって、粗表題生成物78.7g(103%)を得、それを80%(v/v)エタノール-H₂O 400mlに50℃で溶解させ、冷却そして20℃での18時間の攪拌によって結晶化し、濾過し、約40mlの-20

の冷80%(v/v)エタノール-H₂Oで洗浄し、乾燥し(35 / 1mbar / 18時間)、薄黄色の表題生成物69.0g(90.3%)が得られた(融点47~48)。

【0147】実施例4

5-(1-エチル-プロポキシ)-4,6-ジメトキシ-イソフタル酸ジエチルエステルの調製
オートクレーブに、1,5-ジプロモ-3-(1-エチル-プロポキシ)-2,4-ジメトキシ-ベンゼン38.21g(0.10mol)、酢酸カリウム39.26g(0.40mol)、エタノール200ml、酢酸パラジウム(II)0.11g(0.5mmol)及び1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン0.25g(0.6mmol)を投入した。オートクレーブを密封し、加圧し、攪拌(200rpm)しながら10barの一酸化炭素で4回換気し、最後に反応混合物を攪拌(600rpm)しながら110℃に加熱した。CO圧を10barに調整し、反応を一定の気圧(110℃で10bar)で15時間継続した。冷却後、オートクレーブを換気し、反応混合物をヘキサン100mlと5%水性Na₂CO₃200mlとの攪拌された混合物へ注入した。水性層を分離し、ヘキサン100mlで抽出した。両方の有機層を1N HCl 100mlで連続的に洗浄し、合わせ、Na₂SO₄約10gで乾燥させた。濾過及び回転式エバポレーション(50 / 1mbar)による溶媒の除去の後、得られた黄色の油状の残さ35.7gを高度の減圧下で蒸留し、薄黄色の油状物質として表題生成物34.9g(94.6%)を得た(bp. 140 / 0.02mbar)。

【0148】実施例5

30 全シス-5-(1-エチル-プロポキシ)-4,6-ジメトキシ-シクロヘキサン-1,3-ジカルボン酸ジエチルエステルの調製
オートクレーブに、5-(1-エチル-プロポキシ)-4,6-ジメトキシ-イソフタル酸ジエチルエステル36.84g(0.10mol)、5%Ru/Al₂O₃触媒36.84g及び酢酸エチル250mlを投入した。オートクレーブを密封し、5barのH₂で攪拌しながら3回加圧した。次いで、反応混合物を100barのH₂の気圧下で60℃で24時間攪拌した。室温まで冷却した後、オートクレーブを換気し、アルゴンを通気した。黒色の懸濁液を濾過助剤(Hyflo)約50gで濾過し、オートクレーブ及び濾過ケーキを酢酸エチル約200mlで洗浄した。合わせた無色の濾液を回転式エバポレーション(50 / 1mbar)により蒸発させ、固形物35.1g(93.7%)が得られ、それをヘキサン530mlに50℃で溶解させた。冷却しそして-20℃での6時間の攪拌による結晶化によって、濾過、約50mlの-20℃の冷ヘキサンでの洗浄、そして乾燥(50 / 1mbar / 16時間)の後、白色の結晶状の表題生成物30.8g(82.2%)を得た(融点108~109)。

【0149】実施例6

全シス - 5 - (1 - エチル - プロポキシ) - 4, 6 - ジヒドロキシ - シクロヘキサン - 1, 3 - ジカルボン酸ジエチルエステルの調製

ヨウ化ナトリウム60.0g(0.40mol)を含むアセトニトリル懸濁液200mlに、脱イオン水0.360g(0.02mol)を添加した。40℃で30分間攪拌後、トリメチルクロロシラン50.6ml(0.40mol = 43.5g)を全て一度に添加し、40℃での攪拌を1時間継続した。全シス - 5 - (1 - エチル - プロポキシ) - 4, 6 - ジメトキシ - シクロヘキサン - 1, 3 - ジカルボン酸ジエチルエステル37.4g(0.01mol)を、白色の懸濁液に全て一度に添加し、40℃での攪拌を14時間継続した。室温に冷却後、橙色の懸濁液を、酢酸エチル50ml及び脱イオン水250mlで分配し、2つの層をチオ硫酸ナトリウム約2.5gの添加により無色化した。有機層を10%塩水100mlで2回、合計10%塩水200mlで洗浄し、3つの水性層を全て、酢酸エチル100mlで連続的に抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄約25gで乾燥させ、濾過し、溶媒を回転式エバポレーション(50 / 10mbar)により蒸発させた。白色の結晶状の残さ(34.9g)を還流メチルシクロヘキサン200mlに溶解させ、冷却及び-20℃での16時間の攪拌により結晶化した。濾過及び-20℃の冷メチルシクロヘキサン約20mlで洗浄し、乾燥(50 / 10mbar / 16時間)の後に、白色の表題生成物33.6g(97.0%)を得た(融点115~116.5℃)。

【0150】実施例7

全シス - (1R, 3S, 4S, 5S, 6R) - 5 - (1 - エチル - プロポキシ) - 4, 6 - ジヒドロキシ - シクロヘキサン - 1, 3 - ジカルボン酸1 - エチルエステルの調製

全シス - 5 - (1 - エチル - プロポキシ) - 4, 6 - ジヒドロキシ - シクロヘキサン - 1, 3 - ジカルボン酸ジエチルエステル34.40g(0.10mol)を含む10mMトリス緩衝液390ml(pH8.0)の懸濁液を、激しく攪拌しながら35℃に加熱した。プタ肝臓エステラーゼ3.44ml(ロシュダイアグノスティクスの「テクニカルグレード」)を添加し、懸濁液を、激しく攪拌しながら1.0N水酸化ナトリウム溶液の調節された添加(pHスタット)によって、pH8.0及び35℃に維持した。1.0N NaOH 103.3ml(1.04当量)の46時間にわたる完全な消費の後、溶液のpHを25%HCl約13mlで2.0に調整した。反応混合物をジクロロメタン330mlで3回抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄約100gで乾燥させた。濾過及び回転式エバポレーション(40 / 5mbar)による溶媒の除去の後、残さを減圧下(0.03mbar)で一晩乾燥させ、無色のゴム状物質として表題生成物29.52

g(93.4%)を得、それを精製することなく次の工程において使用した。

[α]_D = +7.2°(CHCl₃; c = 1)

【0151】実施例8

(3aS, 5R, 6R, 7R, 7aS) - 7 - (1 - エチル - プロポキシ) - 6 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - オクタヒドロ - ベンゾオキサゾール - 5 - カルボン酸エチルエステルの調製

全シス - (1R, 3S, 4S, 5S, 6R) - 5 - (1 - エチル - プロポキシ) - 4, 6 - ジヒドロキシ - シクロヘキサン - 1, 3 - ジカルボン酸ジエチルエステル31.2g(0.10mol)を含むジクロロメタン溶液200mlに、トリエチルアミン10.1g(0.10mol)及びジフェニルホスホリルアジド29.0g(0.10mol)を添加した。次いで、透明な反応混合物を還流下に16時間攪拌した。冷却後、それをジクロロメタン200ml及び1M HCl300mlに分配した。有機層を5%NaHCO₃300mlで洗浄し、5%塩水300mlで3回洗浄した。水性層をジクロロメタン200mlで2回連続的に抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄約50gで乾燥させ、濾過し、溶媒を回転式エバポレーション(35 / 10mbar)により蒸発させた。白色の結晶状の残さ(34.6g)を還流酢酸ブチル300mlに溶解させ、冷却及び-20℃での16時間の攪拌により結晶化した。濾過及び-20℃の冷酢酸ブチル約40mlでの洗浄によって、乾燥(50 / 10mbar / 16時間)の後に、白色の結晶状の表題生成物25.4g(2工程で80.5%)のを得た(融点180~181℃)。

[α]_D = +31.2°(CHCl₃; c = 1)

【0152】実施例9

(3R, 4S, 5S) - 5 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - (1 - エチル - プロポキシ) - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸エチルエステルの調製

ジ - tert - ブチルジカルボネート2.40g(11mmol)、4 - ジメチルアミノピリジン25mg(0.2mmol)及び(3aS, 5R, 6R, 7R, 7aS) - 7 - (1 - エチル - プロポキシ) - 6 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - オクタヒドロ - ベンゾオキサゾール - 5 - カルボン酸エチルエステル3.15g(10mmol)に、トルエン50mlを添加し、懸濁液を室温で4時間攪拌した。回転式エバポレーション(50 / 10mbar)により溶媒を除去し、ゴム状の残さをトルエン50mlに再溶解させた。テトラメチルグアニジン1.15g(10mmol)の添加の後、反応混合物を20時間還流し、室温まで冷却し、2N HCl20mlで洗浄し、10%塩水20mlで2回、合計で10%塩水40mlで洗浄した。水性層をトルエン25mlで連続的に抽出し、有機層を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させた。濾過及び回転式エバポレーション

(50 / 10mbar) によって、結晶状残さ 3.80 g を得、それを、熱ヘキサン 70 ml (60) に溶解させ、冷却及び -20 での一夜の攪拌により結晶化した。濾過及び 20 冷ヘキサン約 10 ml のでの洗浄によって、乾燥 (50 / 10mbar / 16時間) 後に、白色の結晶状の表題生成物 2.88 g (77.6%) を得た (融点 102 ~ 102.5)。

[]_D = -52.5° (CHCl₃; c = 1)

【0153】実施例 10 a

(3R, 4S, 5S) - 5 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - (1 - エチル - プロポキシ) - 4 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸エチルエステルの調製

(3R, 4S, 5S) - 5 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - (1 - エチル - プロポキシ) - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸エチルエステル) 3.71 g (10mmol) 及びピリジン 1.61 ml

(20mmol) を含む CH₂Cl₂ 溶液 20 ml を 0 に冷却した。トリフルオロメタンスルホン酸無水物 1.73 ml (10.5mmol) を 10 分かけて添加し、0 での攪拌を 1 時間継続した。反応混合物を 1N HCl 10 ml で洗浄し、10% 塩水 10 ml で 2 回、10% 塩水合計 20 ml で洗浄した。水性層を、塩化メチレン 10 ml で連続的に抽出し、合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させた。濾過及び回転式エバポレーション (30 / 10mbar) によって、ベージュ色の結晶状の表題生成物 4.96 g (98.4%) を得、それを、さらに精製することなく次の工程において使用した。

【0154】実施例 10 b

(3R, 4S, 5S) - 5 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - (1 - エチル - プロポキシ) - 4 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸エチルエステルの調製

ジ - tert - ブチルジカルボネート 4.80 g (22mmol)、4 - ジメチルアミノピリジン 49 mg (0.4mmol) 及び (3aS, 5R, 6R, 7R, 7aS) - 7 - (1 - エチル - プロポキシ) - 6 - ヒドロキシ - 2 - オキシ - オクタヒドロ - ベンゾオキサゾール - 5 - カルボン酸エチルエステル 6.31 g (20mmol) に、トルエン 100 ml を添加し、懸濁液を室温で 4 時間攪拌した。

60% 水素化ナトリウム油中分散液 20 mg (約 0.5 mmol) の添加後、反応混合物を 1 時間還流し、室温へ冷却し、溶媒を回転式エバポレーションにより除去した。黄色がかった半結晶状の粗 (3R, 4S, 5S) - 5 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - (1 - エチル - プロポキシ) - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸エチルエステル (7.83 g) を、CH₂Cl₂ 100 ml に再溶解させ、ピリジン 3.22 ml (40 mmol) を攪拌しながら添加した。-10 に冷却後、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 3.47 ml (21 mmol) をシリンジで 10 分かけて添加し、-10 での攪拌を 1 時間継続した。1N HCl 20 ml を、攪拌しながら -10 の冷反応混合物へ添加し、有機層を 10% 塩水 20 ml で 2 回、10% 塩水合計 40 ml で洗浄した。全ての水性層を CH₂Cl₂ 20 ml で連続的に抽出し、合わせた有機層を、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、回転式エバポレーション (30 / 10mbar) により溶媒を除去した。黄色の結晶状の残さ (10.0 g) を、熱ジイソプロピルエーテル 150 ml (68) に溶解させ、新たなフラスコへ移した。室温への冷却後、懸濁液を -20 での一夜攪拌した。濾過及び -20 の冷ジイソプロピルエーテル約 40 ml での洗浄によって、乾燥 (50 / 10mbar / 16時間) の後に、白色の結晶状の表題生成物 8.35 g (82.9%) を得た (融点 122 ~ 123)。

[]_D = -79.1° (CHCl₃; c = 1)

【0155】実施例 11

(3R, 4R, 5S) - 4 - アジド - 5 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - (1 - エチル - プロポキシ) - シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸エチルエステルの調製

(3R, 4S, 5S) - 5 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - (1 - エチル - プロポキシ) - 4 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸エチルエステル 10.07 g (20mmol) 及び 90% 水性アセトンの攪拌された懸濁液 50 ml に、アジ化ナトリウム 1.43 g (22mmol) を添加し、反応混合物を室温で 15 時間攪拌した。アセトンを回転式エバポレーション (40 / 10mbar) により除去し、油状の残さを、酢酸エチル 50 ml 及び 5% 塩水 25 ml に分配した。水性層を酢酸エチル 25 ml で抽出し、両方の有機層を 5% 塩水 25 ml で連続的に洗浄した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、溶媒を回転式エバポレーション (40 / 10mbar) により除去し、薄黄色の油状の残さ 8.00 g を得、それを熱ヘキサン (50 ~ 60) 80 ml に溶解させ、濾過し、冷却及び -20 での一夜の攪拌により結晶化した。濾過及び -20 の冷ヘキサン約 20 ml による洗浄によって、乾燥 (50 / 10mbar / 16時間) 後に、白色の結晶状の表題生成物 6.15 g (77.6%) を得た (融点 92 ~ 93)。

[]_D = -63.3° (CHCl₃; c = 1)

【0156】実施例 12

(3R, 4R, 5S) - 4 - アセチルアミノ - 5 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - (1 - エチル - プロポキシ) - シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸エチルエステルの調製

(3R, 4R, 5S) - 4 - アジド - 5 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - (1 - エチル - プロポキシ) - シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸エチルエステル

1.59 g (4 mmol) 及び水 0.36 ml (20 mmol) を含むテトラヒドロフラン溶液 5 ml を 0 ° に冷却した。トリエチルアミン 1.12 ml (8 mmol) 及び酢酸無水物 0.38 ml を添加し、0 ° での攪拌を 15 分間続けた。トリ-n-ブチルホスフィン 1.14 ml (4.4 mmol) を 5 分かけて添加し、黄色がかった溶液を、0 ° で 30 分間、次いで室温で 1 時間攪拌した。トリエチルアミン 5.58 ml (40 mmol) の添加後、酢酸無水物 1.89 ml (20 mmol) を氷冷しながら徐々に添加し、室温での攪拌を 1 時間続けた。反応混合物を酢酸エチル 30 ml で希釈し、2 N HCl 25 ml、10% Na₂CO₃ 10 ml 及び 10% 塩水 20 ml で連続的に洗浄した。水性層を酢酸エチル 20 ml で連続的に洗浄した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、溶媒を回転式エバポレーション (30 / 10 mbar) により除去したところ、粗生成物 2.89 g を得、それを、ヘキサン:酢酸エチル 1.4:1 を用いた SiO₂ (100 g) 上でのクロマトグラフィにより精製した (100 ml 分画)。回転式エバポレーション (30 / 10 mbar) によって、無色の結晶状の残さとして表題生成物 1.39 g (84%) を得た (融点 153.5 ~ 154.5 °)。[α]_D²⁰ = -89.7° (CHCl₃; c = 1)

【0157】実施例 13 a

(3R, 4R, 5S) - 4 - アセチルアミノ - 5 - アミノ - 3 - (1 - エチル - プロポキシ) - シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸エチルエステルリン酸エンの調製 (3R, 4R, 5S) - 4 - アセチルアミノ - 5 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - (1 - エチル - プロポキシ) - シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸エチルエステル 10.31 g (25 mmol) を含む酢酸エチル溶液 100 ml に、室温で、5 N HCl を含む酢酸エチル 25 ml を添加した。20 分後、白色の沈殿物が形成され、濃厚な懸濁液を室温で 24 時間攪拌した。懸濁液を酢酸エチル 125 ml で希釈し、3 N NaOH 約 40 ml (pH 約 9.5) 及び 10% 塩水 50 ml で洗浄した。水性層を酢酸エチル 125 ml で 2 回、酢酸エチル合計 250 ml で連続的に洗浄した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、溶媒を回転式エバポレーション (30 / 10 mbar) により除去し、(3R, 4R, 5S) - 4 - アセチルアミノ - 5 - アミノ - 3 - (1 - エチル - プロポキシ) - シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸エチルエステル 8.06 g を得、それを、エタノール 50 ml に溶解し、約 2 時間かけて 99% リン酸 2.45 g (25 mmol) を含むエタノール温溶液 50 ml (55 °) に添加した。(約 2/3 の (3R, 4R, 5S) - 4 - アセチルアミノ - 5 - アミノ - 3 - (1 - エチル - プロポキシ) - シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸エチルエステルの添加後、透明な溶液に純粋な表題生成物を種晶として添加した。) 冷却そして 0 ~ 5 ° で 3 時間攪拌後、懸濁液を濾過し、アセトン 40 ml で 2 回、アセトン合計 80 ml

で洗浄し、乾燥 (50 ° / 10 mbar / 16 時間) させ、白色の結晶状の表題生成物 9.07 g (88.4%) を得た (融点 201 ~ 202 °)。

[α]_D²⁰ = -32.1° (H₂O; c = 1)

【0158】実施例 13 b

(3R, 4R, 5S) - 4 - アセチルアミノ - 5 - アミノ - 3 - (1 - エチル - プロポキシ) - シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸エチルエステルリン酸塩の調製 (3R, 4R, 5S) - 4 - アジド - 5 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - (1 - エチルプロポキシ) シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸エチルエステル 3.96 g (10 mmol) を含む酢酸エチル溶液 50 ml に、湿ったラネーコバルト触媒 2.0 g を添加し、懸濁液を攪拌し、室温で 20 時間水素化した (およそ 1.1 bar H₂; 500 rpm)。濾過により触媒を除去した後、トリエチルアミン 1.53 ml (11 mmol = 1.11 g) 及び酢酸無水物 0.99 ml (10.5 mmol = 1.07 g) を全て一度に添加し、無色の溶液を室温で 1 時間攪拌した。次いで、5.7 M HBr / 酢酸 (30 mmol HBr) 5.26 ml を無色の溶液に添加し、反応混合物を室温で 20 時間攪拌した。次いで、攪拌しながら 2 N NaOH 約 55 ml (pH 約 9.5) を添加し、有機層を分離し、20% 塩水 30 ml で 2 回、20% 塩水合計 60 ml で洗浄した。3 つの水性層を全て、酢酸エチル 30 ml で 2 回、酢酸エチル合計 60 ml で連続的に抽出し、合わせた有機層を乾燥させた (Na₂SO₄)。濾過及び回転式エバポレーション (50 / 1 mbar) による溶媒の除去の後、黄色がかった粘性の残さ (3.47 g) をエタノール 20 ml に溶解し、30 分かけて 0.98 g のオルトリン酸 (10 mmol) を含む 50 ° のエタノール温溶液 40 ml に添加した (3 分の 2 の添加後、50 ° の温溶液へ純粋な表題生成物を種晶として添加した。) 白色の懸濁液を冷却し (2 h)、0 ° で 3 h 攪拌した。結晶を濾過し、アセトン約 20 ml で洗浄し、乾燥 (50 ° / 10 mbar / 16 時間) させ、白色の結晶状のリン酸塩 3.41 g (83.2%) を得た (融点 198 ~ 199 °) (dec.)。

[α]_D²⁰ = -32.1° (H₂O; c = 1)

【0159】実施例 14

全シス - (1S, 3R, 4R, 5R, 6S) - 5 - (1 - エチル - プロポキシ) - 4, 6 - ジメトキシ - シクロヘキサ - 1, 3 - ジカルボン酸 1 - エチルエステルの調製
全シス - 5 - (1 - エチル - プロポキシ) - 4, 6 - メトキシ - シクロヘキサ - 1, 3 - ジカルボン酸ジエチルエステル 74.9 g (0.20 mol) を含むシクロヘキサ - 1, 3 - ジカルボン酸 1 - エチルエステル 240 ml に、0.1 M グルコースを含む水 1.1 l 及び 0.1 M リン酸ナトリウム緩衝液 60 ml (pH 7.0) を添加し、混合物を激しく攪拌しながら 35 ° に加熱した。アスペルギルスオリゼ由来リパーゼ

560mg (フルカ62285) を添加し、乳濁液/懸濁液を、激しく攪拌しながら1.0N水酸化ナトリウム溶液の調節された添加(pHスタット)によりpH7.0及び35に維持した。1.0N水酸化ナトリウム187.5ml(0.94当量)の20時間後の完全な消費の後、pHを1N塩酸約200mlで2.0にセットし、反応混合物をジクロロメタン1.5lで抽出した。全乳濁液を、ジカライト150g(dicalite)濾過助剤のベッドで濾過し、使用前にジカライトベッドに通したジクロロメタン1.5lで、再び2回水性層を抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄175gで乾燥させ、濾過し、濃縮(13mbar/50/1時間)し、残さを高度の減圧下で一夜乾燥させ、白色の結晶状の表題生成物69.42g(100%)を得た(融点147~148)。
[]_D = +7.4° (CHCl₃; c = 1)

【0160】実施例15

全シス-(1S, 3R, 4R, 5R, 6S)-5-(1-エチル-プロポキシ)-4,6-ジヒドロキシ-シクロヘキサン-1,3-ジカルボン酸ジエチルエステル)の調製
 ヨウ化ナトリウム30.0g(0.20mol)を含むアセトニトリルの攪拌された懸濁液100mlに、トリメチルクロロシラン21.7g(0.20mol; 25.3ml)を全て一度に添加した。室温で0.5時間の攪拌の後、全シス-5-(1-エチル-プロポキシ)-4,6-ジメトキシ-シクロヘキサン-1,3-ジカルボン酸1-エチルエステル17.3g(0.050mol)を添加し、室温での攪拌を12h継続した。反応混合物をジクロロメタン250ml及び脱イオン水250mlに分配した。2つの赤色がかった層を、Na₂S₂O₃約0.25gの添加により無色化し、有機層を10%塩水100mlで2回、10%塩水合計200mlで洗浄した。次いで、全ての水性層をジクロロメタン約100mlで連続的に抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過*

*し、溶媒を回転式エバポレーション(50/1mbar)により蒸発させたところ、無色のゴム状物質として表題生成物15.8g(99.4%)を得、それを精製することなく次の工程において使用した。

[]_D = -7.2° (CHCl₃; c = 1)

【0161】実施例16

全シス-(1S, 3R, 4R, 5R, 6S)-7-(1-エチル-プロポキシ)-6-ヒドロキシ-2-オキソ-オクタヒドロ-ベンゾオキサゾール-5-カルボン酸エチルエステルの調製

全シス-(1S, 3R, 4R, 5R, 6S)-5-(1-エチル-プロポキシ)-4,6-ジヒドロキシ-シクロヘキサン-1,3-ジカルボン酸1-エチルエステル15.77g(50mmol)を含むジクロロメタン溶液100mlに、トリエチルアミン5.06g(50mmol)及びジフェニルホスホリルアジド14.48g(50mmol)を添加した。次いで、透明な反応混合物を還流下16時間攪拌した。冷却後、それをジクロロメタン100ml及び1M HCl150mlに分配した。有機層を5% NaHCO₃150mlで洗浄し、5%塩水150mlで3回、5%塩水合計450mlで洗浄した。5つの水性層全てをジクロロメタン100mlで2回、ジクロロメタン合計200mlで連続的に抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄約25gで乾燥させ、濾過し、回転式エバポレーション(35/10mbar)により溶媒を蒸発させた。白色の結晶状の残さ(17.4g)を還流酢酸ブチル150mlに溶解し、冷却及び-20での16時間の攪拌により結晶化した。濾過及び-20の冷酢酸ブチル約20mlでの洗浄によって、乾燥(50/10mbar/16時間)後に、白色の結晶状の表題生成物12.6g(3工程で79.9%)を得た(融点180.5~181)。

[]_D = -31.1° (CHCl₃; c = 1)

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マ-コ-ド(参考)
C 0 7 C 69/92		C 0 7 C 69/92	
227/32		227/32	
229/48		229/48	
247/14		247/14	
C 0 7 D 263/58		C 0 7 D 263/58	
C 1 2 P 13/00		C 1 2 P 13/00	
41/00		41/00	E
// C 0 7 B 53/00		C 0 7 B 53/00	G
61/00	3 0 0	61/00	3 0 0

(72)発明者 ビート・ヴィルツ
スイス国、ツェーハー - 4153 ライナッ
ハ、ヴィーデンヴェーク 4
(72)発明者 ウルリッヒ・ツッター
スイス国、ツェーハー - 4051 バーゼル、
ゾツィンシュトラーセ 33

Fターム(参考) 4B064 AE01 CB03 CB30 CD05
4C056 AA01 AB01 AC02 AD03 AE02
CA01 CA18
4H006 AA01 AA02 AB84 AC11 AC41
AC46 AC52 AC59 AC81 BA23
BA24 BA61 BC10 BC11 BE20
BE60 BE90 BJ20 BS20 BT12
BU42 KA59 KC14 KC20
4H039 CA40 CA66 CA71 CB10 CD20
CE40