

明 細 書

発明の名称：シクロプロパン化合物の製造方法

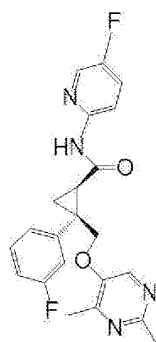
技術分野

[0001] 本発明は、シクロプロパン化合物の製造方法に関する。

背景技術

[0002] 不眠症などの睡眠障害の治療剤として、以下に示す（１Ｒ，２Ｓ）－２－{ [（（２，４－ジメチルピリミジン－５－イル）オキシ}メチル]－２－（３－フルオロフェニル）－Ｎ－（５－フルオロピリジン－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミドが知られている（特許文献１）。

[0003] [化１]



[0004] また、特許文献１には、上記化合物が、３－フルオロフェニルアセトニトリルと、高価な光学異性体である（Ｒ）－エピクロロヒドリンとを出発原料として１０工程で製造されることが記載されている。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献１：特許６１４７２７９号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明の目的は、（１Ｒ，２Ｓ）－２－{ [（（２，４－ジメチルピリミジン－５－イル）オキシ}メチル]－２－（３－フルオロフェニル）－Ｎ－（５

ーフルオロピリジン－２－イル) シクロプロパン－１－カルボキサミドの工業的に有利な製造方法を提供することである。

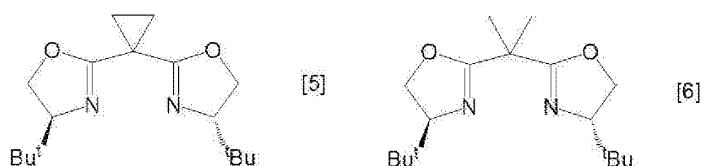
課題を解決するための手段

[0007] 本発明者らは上記課題を解決するため、種々検討の結果、目的とする（１ R, ２ S）－２－{ [（（２, ４－ジメチルピリミジン－５－イル）オキシ}メチル]－２－（３－フルオロフェニル）－N－（５－フルオロピリジン－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミドを、安価な原料を使用して、より短い工程で製造できることを見出し、発明を完成するに至った。すなわち本発明は、以下の通りである。

[0008] < １ >

工程 １：有機溶媒中、トリフルオロメタンスルホン酸銅、および光学活性な式 [５] または式 [６]

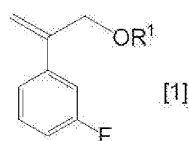
[0009] [化 ２]



[0010] （式中、^tBu は t e r t -ブチル基を示す。）

で表される化合物（以下、光学活性な式 [５] または式 [６] で表される化合物を化合物 [５] または化合物 [６] という）の存在下に、式 [１]

[0011] [化 ３]

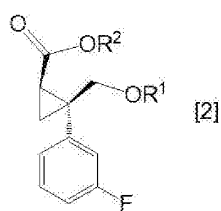


[0012] （式中、R¹ はアルキルカルボニル基を示す。）

で表される化合物（以下、化合物 [１] ともいう）とジアゾ酢酸アルキルエステルとを反応させることを特徴とする、光学活性な式 [２]

[0013]

[化4]

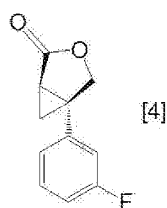


[0014] (式中、 R^2 はアルキル基を示し、 R^1 は前記と同義である。)

で表される化合物（以下、光学活性な式〔2〕で表される化合物を化合物〔2〕という）の選択的な製造方法。

[0015] <2> 光学活性な式〔4〕

[0016] [化5]

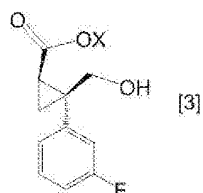


[0017] で表される化合物（以下、光学活性な式〔4〕で表される化合物を化合物〔4〕という）の製造方法であって、

工程1：有機溶媒中、トリフルオロメタンスルホン酸銅、および化合物〔5〕または化合物〔6〕の存在下に、化合物〔1〕とジアゾ酢酸アルキルエステルとを反応させて、化合物〔2〕を得る工程、

工程2：工程1で得られた化合物〔2〕をアルカリ加水分解に付して、光学活性な式〔3〕

[0018] [化6]



[0019] (式中、Xはアルカリ金属を示す。)

で表される化合物（以下、光学活性な式〔3〕で表される化合物を化合物〔

3] という) を得る工程、および

工程3：工程2で得られた化合物[3]を環化反応に付して、化合物[4]

を得る工程

を含む、化合物[4]の製造方法。

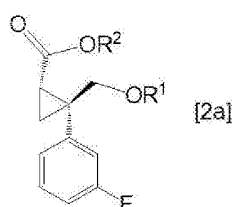
[0020] <3> 化合物[4]の製造方法であって、

工程1：有機溶媒中、トリフルオロメタンスルホン酸銅、および化合物[5]

]または化合物[6]の存在下に、化合物[1]とジアゾ酢酸アルキルエス

テルとを反応させて、化合物[2]、および光学活性な式[2a]

[0021] [化7]



[0022] (式中、R¹およびR²は前記と同義である。)

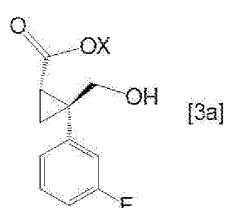
で表される化合物(以下、光学活性な式[2a]で表される化合物を化合物

[2a]という)を含む混合物を得る工程、

工程2：工程1で得られた混合物をアルカリ加水分解に付して、化合物[3]

]、および光学活性な式[3a]

[0023] [化8]



[0024] (式中、Xは前記と同義である。)

で表される化合物(以下、光学活性な式[3a]で表される化合物を化合物

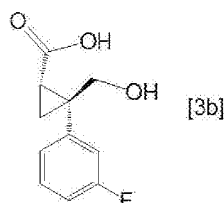
[3a]という)を含む混合物を得る工程、

工程3a：工程2で得られた混合物に酸を添加してpH7.0以下に調整す

ることにより化合物[3]を環化して、化合物[4]と光学活性な式[3b]

]

[0025] [化9]



[0026] で表される化合物（以下、光学活性な式 [3 b] で表される化合物を化合物 [3 b] という）を含む混合物を得る工程、および

工程 3 b : 工程 3 a で得られた混合物を、芳香族炭化水素溶媒を用いた抽出操作および分液操作に供して、当該混合物に含まれる化合物 [3 b] を除去する工程

を含む、化合物 [4] の製造方法。

[0027] <4> 工程 1 が、トリフルオロメタンスルホン酸銅および化合物 [5] の存在下で行われる、上記 [1] ~ [3] のいずれかに記載の製造方法。

<5> 工程 2 で得られた混合物を、芳香族炭化水素溶媒で洗浄して有機層を除去する工程をさらに含む、上記 [3] に記載の製造方法。

<6> 工程 3 a で得られた混合物の pH 値を 6.0 ~ 8.0 に調整した後、芳香族炭化水素溶媒を用いた抽出操作および分液操作を行う、上記 [3] ~ [5] のいずれかに記載の製造方法。

[0028] <7> 化合物 [2]。

<8> 化合物 [3]。

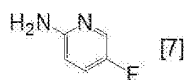
<9> 化合物 [4]。

[0029] <10>

工程 4 : 有機溶媒中、有機アルミニウム化合物または塩基の存在下に、化合物 [4] と、

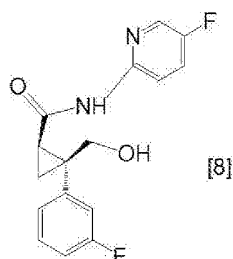
式 [7]

[0030] [化10]



[0031] で表される化合物（以下、化合物〔7〕ともいう）とを反応させることを特徴とする、光学活性な式〔8〕

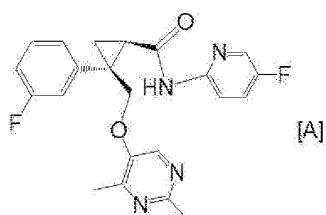
[0032] 〔化11〕



[0033] で表される化合物（以下、光学活性な式〔8〕で表される化合物を化合物〔8〕という）の製造方法。

[0034] < 1 1 > 光学活性な式〔A〕

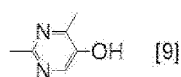
[0035] 〔化12〕



[0036] で表される化合物（以下、光学活性な式〔A〕で表される化合物を化合物〔A〕という）の製造方法であって、

工程4：有機溶媒中、有機アルミニウム化合物または塩基の存在下に、化合物〔4〕と化合物〔7〕とを反応させて、化合物〔8〕を得る工程、および
工程5：工程4で得られた化合物〔8〕と、式〔9〕

[0037] 〔化13〕



[0038] で表される化合物（以下、化合物〔9〕ともいう）とを光延反応に付して、化合物〔A〕を得る工程を含む、化合物〔A〕の製造方法。

[0039] < 1 2 > 化合物〔A〕の製造方法であって、

工程 1：有機溶媒中、トリフルオロメタンスルホン酸銅、および化合物〔5〕または化合物〔6〕の存在下に、化合物〔1〕とジアゾ酢酸アルキルエステルとを反応させて、化合物〔2〕を得る工程、

工程 2：工程 1 で得られた化合物〔2〕をアルカリ加水分解に付して、化合物〔3〕を得る工程、

工程 3：工程 2 で得られた化合物〔3〕を環化反応に付して、化合物〔4〕を得る工程、

工程 4：有機溶媒中、有機アルミニウム化合物または塩基の存在下に、工程 3 で得られた化合物〔4〕と、化合物〔7〕とを反応させて、化合物〔8〕を得る工程、および

工程 5：工程 4 で得られた化合物〔8〕と、化合物〔9〕とを光延反応に付して、化合物〔A〕を得る工程

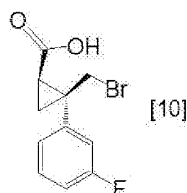
を含む、化合物〔A〕の製造方法。

[0040] <13> 化合物〔8〕。

[0041] <14> 化合物〔A〕の製造方法であって、

工程 6：化合物〔4〕を臭素化して、光学活性な式〔10〕

[0042] [化14]

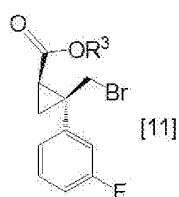


[0043] で表される化合物（以下、光学活性な式〔10〕で表される化合物を化合物〔10〕という）を得る工程、

工程 7：工程 6 で得られた化合物〔10〕をアルキルエステル化して、光学活性な式〔11〕

[0044]

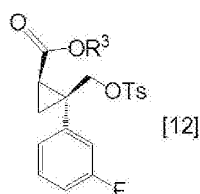
[化15]

[0045] (式中、R³はアルキル基を示す。)

で表される化合物（以下、光学活性な式〔11〕で表される化合物を化合物〔11〕という）を得る工程、

工程8：工程7で得られた化合物〔11〕をトシル化して、光学活性な式〔12〕

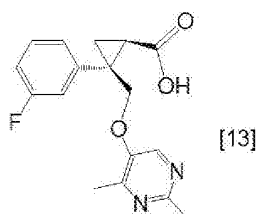
[0046] [化16]

[0047] (式中、Tsはトシル基を示し、R³は前記と同義である。)

で表される化合物（以下、光学活性な式〔12〕で表される化合物を化合物〔12〕という）を得る工程、

工程9：有機溶媒中、塩基の存在下に、工程8で得られた化合物〔12〕と、化合物〔9〕とを反応させた後、アルカリ加水分解に付して、光学活性な式〔13〕

[0048] [化17]



〔0049〕で表される化合物（以下、光学活性な式〔13〕で表される化合物を化合物〔13〕という）を得る工程、および

工程 10：有機溶媒中、塩基の存在下に、工程 9 で得られた化合物 [13] と、化合物 [7] とを反応させて、化合物 [A] を得る工程を含む、化合物 [A] の製造方法。

[0050] <15> 化合物 [A] の製造方法であって、

工程 1：有機溶媒中、トリフルオロメタンスルホン酸銅、および化合物 [5] または化合物 [6] の存在下に、化合物 [1] とジアゾ酢酸アルキルエステルとを反応させて、化合物 [2] を得る工程、

工程 2：工程 1 で得られた化合物 [2] をアルカリ加水分解に付して、化合物 [3] を得る工程、

工程 3：工程 2 で得られた化合物 [3] を環化反応に付して、化合物 [4] を得る工程、

工程 6：工程 3 で得られた化合物 [4] を臭素化して、化合物 [10] を得る工程、

工程 7：工程 6 で得られた化合物 [10] をアルキルエステル化して、化合物 [11] を得る工程、

工程 8：工程 7 で得られた化合物 [11] をトシル化して、化合物 [12] を得る工程、

工程 9：有機溶媒中、塩基の存在下に、工程 8 で得られた化合物 [12] と、化合物 [9] とを反応させた後、アルカリ加水分解に付して、化合物 [13] を得る工程、および

工程 10：有機溶媒中、塩基の存在下に、工程 9 で得られた化合物 [13] と、化合物 [7] とを反応させて、化合物 [A] を得る工程を含む、化合物 [A] の製造方法。

[0051] <16> 化合物 [10]。

<17> 化合物 [11]。

<18> 化合物 [12]。

発明の効果

[0052] 本発明によれば、安価な原料である化合物 [1] を出発原料とし、新規な

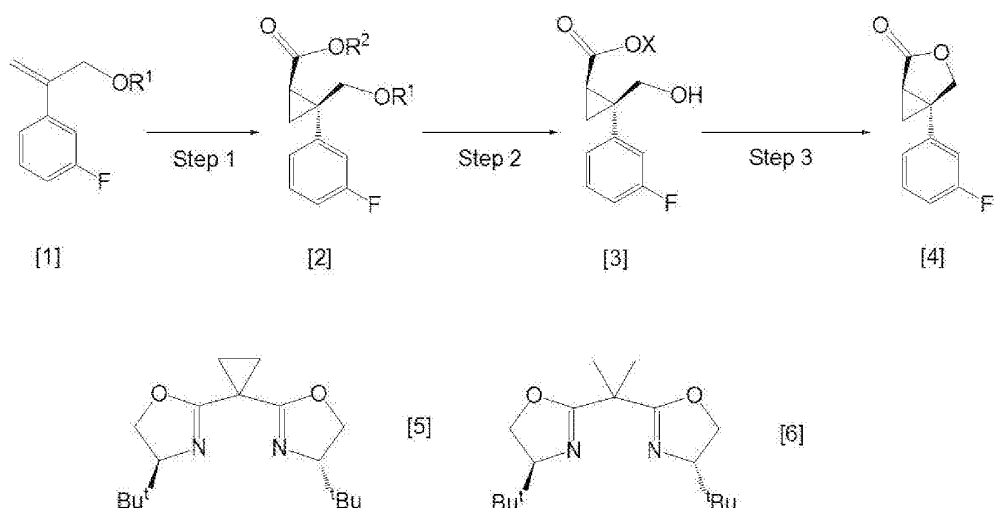
化合物を経由するより短い工程で、目的とする (1R, 2S) - 2 - { [(2, 4 - ジメチルピリミジン - 5 - イル) オキシ } メチル] - 2 - (3 - フルオロフェニル) - N - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド (化合物 [A]) を工業的に有利な方法で製造することができる。

発明を実施するための形態

[0053] 以下、本発明を詳細に説明する。

化合物 [4] は、以下の工程 1 ～工程 3 により製造することができる。

[0054] [化18]



[0055] (式中、 R^1 はアルキルカルボニル基を示し、 R^2 はアルキル基を示し、 X はアルカリ金属を示し、 tBu はtert-ブチル基を示す。)

R^1 で示される「アルキルカルボニル基」としては、アセチル、プロパノイル等が挙げられる。

R^2 で示される「アルキル基」としては、メチル、エチル等が挙げられる。

X で示される「アルカリ金属」としては、ナトリウム、カリウム、リチウム等が挙げられる。

[0056] 工程 1

この工程では、有機溶媒中、トリフルオロメタンスルホン酸銅、および化合物 [5] または化合物 [6] の存在下に、化合物 [1] とジアゾ酢酸アル

キルエステルとを反応させて、選択的に化合物〔2〕を得る。

化合物〔1〕は、特開平9-235242号公報またはChem. Commun., 2006, 3591-3593に記載の化合物から公知の方法で容易に製造可能である。

ジアゾ酢酸アルキルエステルとしては、ジアゾ酢酸エチルが市販品として入手可能である。アルキル基としては、C1-4のアルキル基が挙げられ、C1-2のメチル基、エチル基が好ましい。ジアゾ酢酸アルキルエステルは、対応するグリシンアルキルエステルから公知のジアゾ化反応により調製される。ジアゾ酢酸アルキルエステルの使用量は、収率及び経済性の点から、化合物〔1〕1モルに対して、通常0.5~2モルであり、工業的には0.8~1.5モルが好ましい。

[0057] トリフルオロメタンスルホン酸銅と、化合物〔5〕または化合物〔6〕は、反応系中で複合体を形成し、この複合体が、化合物〔1〕とジアゾ酢酸アルキルエステルとの反応の不斉触媒となる（2S-シクロプロパン環の形成）。

トリフルオロメタンスルホン酸銅は、市販品として入手可能である。例えば、トリフルオロメタンスルホン酸銅(Ⅰ)・1/2トルエン錯体として市販されている。トリフルオロメタンスルホン酸銅の使用量は、反応性、収率（化学収率、光学収率）及び経済性の点から、化合物〔1〕1モルに対して、通常0.00001~0.5モルであり、工業的には0.0001~0.05モルが好ましい。

化合物〔5〕（1,1-ビス〔2-((4S)-（1,1-ジメチルエチル）-1,3-オキサゾリニル〕シクロプロパン）および化合物〔6〕（2,2-ビス〔2-((4S)-（1,1-ジメチルエチル）-1,3-オキサゾリニル〕プロパン）は、公知の方法で製造可能であり、例えば、Journal of Organic Chemistry, 2000, 65, 5875-5878に記載の方法で製造できる。化合物〔5〕または化合物〔6〕の使用量は、反応性、収率（化学収率、光学収率）及び経済性の点から、トリフルオロメタンスルホン酸銅1モル

に対して、通常0.8～5モルであり、工業的には0.9～2モルが好ましい。

反応は、光学収率の点から、トリフルオロメタンスルホン酸銅と化合物〔5〕の存在下で行うことが好ましい。

[0058] 有機溶媒としては、エステル溶媒（例、酢酸エチル、酢酸ブチル）；芳香族炭化水素溶媒（例、トルエン、ベンゼン、キシレン）；ハロゲン化炭化水素溶媒（例、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素）；エーテル溶媒（例、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン）；非プロトン性極性溶媒（例、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド）；これらの混合溶媒等が挙げられる。有機溶媒の使用量は、収率及び経済性の点から、化合物〔1〕1重量部に対して、通常2～30重量部であり、工業的には4～20重量部が好ましい。

[0059] 反応は、化合物〔1〕、トリフルオロメタンスルホン酸銅、化合物〔5〕または化合物〔6〕および有機溶媒の混合物中に、ジアゾ酢酸アルキルエステルと有機溶媒の混合物を添加（好ましくは滴下）する方法等により行われる。

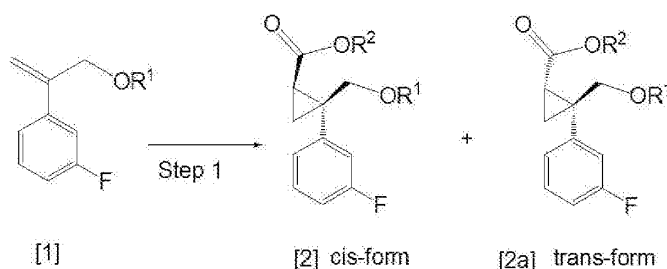
反応は、有機溶媒の種類等にもよるが、通常－50～100℃の範囲内、好ましくは－20～80℃の範囲内で行われる。また、反応時間は、有機溶媒の種類、反応温度等にもよるが、通常10分～72時間、好ましくは2時間～24時間である。

反応の進行は、薄層クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等の分析手段により確認することができる。反応終了後は、分液操作、溶媒留去等の通常の後処理が行われる。得られた混合物には、原料として使用した未反応の化合物〔1〕が残存している場合があるが、混合物をそのまま工程2に供してもよく、化合物〔2〕を単離、精製した後、工程2に供してもよい。

[0060] 化合物〔5〕または化合物〔6〕を使用することにより不斉反応が進行し、2S-シクロプロパン環が形成される。以下に示すように、当該工程で得

られた混合物には、シス体である化合物〔2〕に加えて、トランス体である化合物〔2 a〕も含まれているが、当該工程で化合物〔2〕の単離を行わずに、混合物をそのまま工程2に供するのが好ましい。

[0061] [化19]



[0062] (式中の記号は前記と同義である。)

工程2

この工程では、工程1で得られた化合物〔2〕をアルカリ加水分解に付して、化合物〔3〕を得る。工程1で化合物〔2〕の単離を行わずに得られた、化合物〔2〕および化合物〔2 a〕を含む混合物をアルカリ加水分解に付するのが好ましい。

アルカリ加水分解に使用されるアルカリとしては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が挙げられ、工業的には水酸化ナトリウムが好適に使用される。アルカリは、通常、水溶液として使用され、好ましくは、5～40%の水溶液として使用される。

アルカリ加水分解は、化合物〔2〕（好ましくは化合物〔2〕および化合物〔2 a〕を含む混合物）とアルカリ水溶液とを混合することにより行われる。

反応は、通常0～100℃の範囲内、好ましくは20～80℃の範囲内で行われる。また、反応時間は、反応温度等にもよるが、通常10分～48時間、好ましくは1時間～12時間である。

反応の進行は、薄層クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等の分析手段により確認することができる。

[0063] 工程1で得られた混合物中に残存する未反応の化合物〔1〕は、当該工程

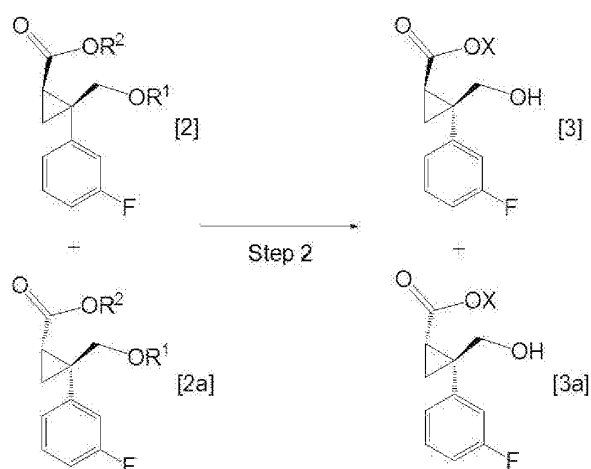
の反応終了後の混合物でも存在しており、この段階で除去することが好ましい。除去は、反応終了後の化合物〔３〕を含む混合物を芳香族炭化水素溶媒で洗浄することにより行われる。

洗浄に使用される芳香族炭化水素溶媒としては、トルエン、ベンゼン、キシレン等が挙げられ、工業的にはトルエンが好ましい。

当該工程で得られた混合物は、化合物〔３〕を含む水溶液であるが、工程３は含水系で行うことができるため、混合物をそのまま工程３に供することができる。

[0064] 化合物〔２〕は加水分解されて化合物〔３〕に変換されるが、以下に示すように、工程１で得られた混合物中に含まれる化合物〔２a〕も加水分解されて、化合物〔３a〕に変換されるので、当該工程で得られた混合物には、化合物〔３〕に加えて化合物〔３a〕も含まれているが、当該工程で化合物〔３〕の単離を行わずに、混合物をそのまま工程３に供するのが好ましい。

[0065] [化20]



[0066] (式中の記号は前記と同義である。)

工程 3

この工程では、工程２で得られた化合物〔３〕を環化反応に付して、化合物〔４〕を得る。工程２で化合物〔３〕の単離を行わずに得られた、化合物〔３〕および化合物〔３a〕を含む混合物を環化反応に付するのが好ましい

(工程 3 a)。

環化反応は、酸を用いて反応系の pH を 7.0 以下、好ましくは 5 以下に調整することにより行われる。

酸処理に使用される酸としては、塩化水素、硫酸、硝酸等が挙げられ、工業的には塩化水素が好ましい。塩化水素として、通常塩酸が使用され、好ましくは 5～35% の塩酸が使用される。

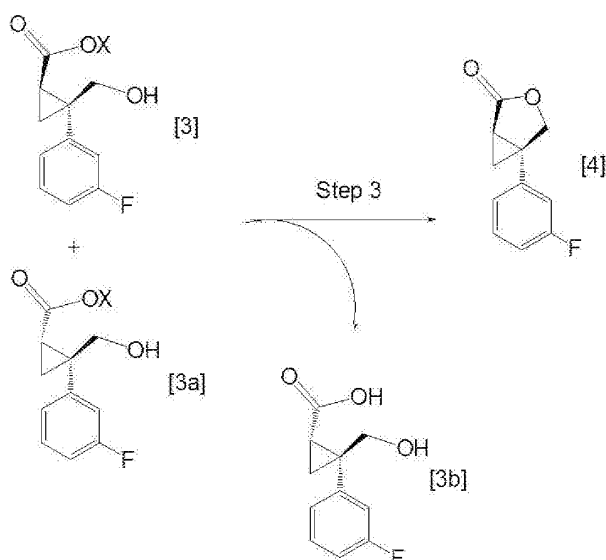
環化反応は、化合物 [3] (好ましくは化合物 [3] および化合物 [3 a] を含む混合物) を含む反応系に酸を添加 (好ましくは滴下) することにより行われる。

反応は、通常 0～100℃ の範囲内、好ましくは 20～80℃ の範囲内で行われる。また、反応時間は、反応温度等にもよるが、通常 10 分～48 時間、好ましくは 2 時間～12 時間である。

反応の進行は、薄層クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等の分析手段により確認することができる。

[0067] 工程 2 で得られた混合物中に含まれる化合物 [3 a] は、当該工程では、化合物 [3 b] に変換されるに留まり、環化反応は受けない。化合物 [3 b] は、抽出操作および分液操作により除去できる (工程 3 b)。

[0068] [化21]



[0069] (式中の記号は前記と同義である。)

具体的には、反応終了後の混合物を、好ましくはpH 5～8、より好ましくはpH 6.0～8.0に調整した後、有機溶媒で抽出することにより、化合物[4]は有機層に移行し、化合物[3b]は、化合物[3a]に変換され、水層に移行する。

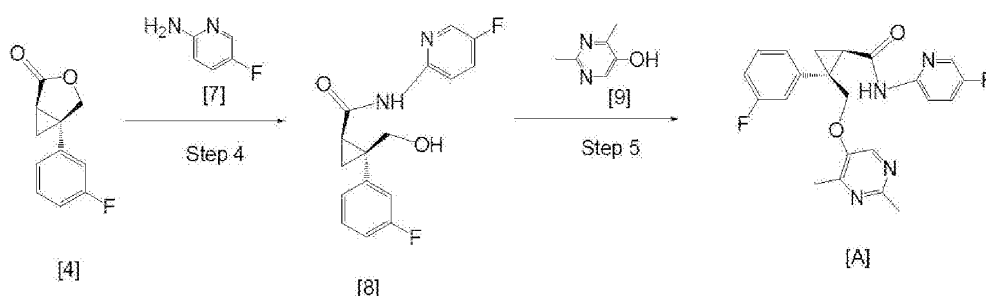
抽出で使用される有機溶媒としては、芳香族炭化水素溶媒(例、トルエン、ベンゼン、キシレン)；エステル溶媒(例、酢酸エチル、酢酸ブチル)；ハロゲン化炭化水素溶媒(例、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素)；エーテル溶媒(例、ジエチルエーテル)等が挙げられ、抽出効率の点から、芳香族炭化水素溶媒が好ましく、トルエンが特に好ましい。

抽出後、分液操作により有機層と水層を分離する。必要により、水層の抽出操作および分液操作を繰り返してもよい。

得られた有機層を濃縮することにより、化合物[4]を単離できる。必要により、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、蒸留等の方法により、化合物[4]を精製してもよい。

[0070] このようにして得られた化合物[4]は、以下の工程により、目的とする化合物[A]((1R, 2S)-2-{[(2, 4-ジメチルピリミジン-5-イル)オキシ]メチル}-2-(3-フルオロフェニル)-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)に導くことができる。

[0071] [化22]



[0072] 工程4

この工程では、有機溶媒中、有機アルミニウム化合物または塩基の存在下

に、化合物〔４〕と化合物〔７〕とを反応させて、化合物〔８〕を得る。

化合物〔７〕は、市販品として入手可能である。化合物〔７〕の使用量は、収率及び経済性の点から、化合物〔４〕１モルに対して、通常０．８～５モルであり、工業的には０．９～２モルが好ましい。

有機アルミニウム化合物としては、水素化ジイソブチルアルミニウム、トリメチルアルミニウム等が挙げられる。塩基としては、ナトリウムメトキシドなどのアルカリ金属アルコラート、ブチルリチウムが挙げられる。

有機アルミニウム化合物または塩基の使用量は、収率及び経済性の点から、化合物〔４〕１モルに対して、通常０．８～５モルであり、工業的には０．９～２モルが好ましい。

有機溶媒としては、エーテル溶媒（例、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン）；芳香族炭化水素溶媒（例、トルエン、ベンゼン、キシレン）；ハロゲン化炭化水素溶媒（例、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素）；これらの混合溶媒等が挙げられる。有機溶媒の使用量は、収率及び経済性の点から、化合物〔４〕１重量部に対して、通常２～１００重量部であり、工業的には５～２０重量部が好ましい。

反応は、有機アルミニウム化合物または塩基の何れかと化合物〔７〕および有機溶媒の混合物中に、化合物〔４〕と有機溶媒の混合物を添加（好ましくは滴下）する方法等により行われる。

反応は、有機溶媒の種類等にもよるが、通常－８０～１００℃の範囲内、好ましくは－４０～８０℃の範囲内で行われる。また、反応時間は、有機溶媒の種類、反応温度等にもよるが、通常１０分～４８時間、好ましくは１時間～２４時間である。

反応の進行は、薄層クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等の分析手段により確認することができる。反応終了後は、溶媒抽出、分液操作、溶媒留去等の通常の後処理を行うことにより、化合物〔８〕を単離できる。必要により、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、再結晶等の方法により、化合物〔８〕を精製してもよい。

[0073] 工程 5

この工程では、化合物〔8〕と化合物〔9〕とを光延反応に付して、化合物〔A〕を得る。光延反応は、有機溶媒中、アゾジカルボン酸ジエステルおよびトリフェニルホスフィンの存在下に、化合物〔8〕と化合物〔9〕とを反応させることにより行われる。

アゾジカルボン酸ジエステルとしては、アゾジカルボン酸ジtert-ブチル、アゾジカルボン酸ジエチル等が挙げられる。アゾジカルボン酸ジエステルの使用量は、収率及び経済性の点から、化合物〔8〕1モルに対して、通常0.8～5モルであり、工業的には0.9～2モルが好ましい。

トリフェニルホスフィンの使用量は、収率及び経済性の点から、アゾジカルボン酸ジエステル1モルに対して、通常0.2～5モルであり、工業的には0.5～2モルが好ましい。

化合物〔9〕の使用量は、収率及び経済性の点から、化合物〔8〕1モルに対して、通常0.8～5モルであり、工業的には0.9～2モルが好ましい。

有機溶媒としては、エーテル溶媒（例、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン）；エステル溶媒（例、酢酸エチル、酢酸ブチル）；芳香族炭化水素溶媒（例、トルエン、ベンゼン、キシレン）；ハロゲン化炭化水素溶媒（例、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素）；これらの混合溶媒等が挙げられる。有機溶媒の使用量は、収率及び経済性の点から、化合物〔8〕1重量部に対して、通常2～100重量部であり、工業的には4～30重量部が好ましい。

反応は、化合物〔8〕、化合物〔9〕および有機溶媒の混合物中に、アゾジカルボン酸ジエステルと有機溶媒の混合物と、トリフェニルホスフィンとを添加（好ましくは滴下）する方法等により行われる。

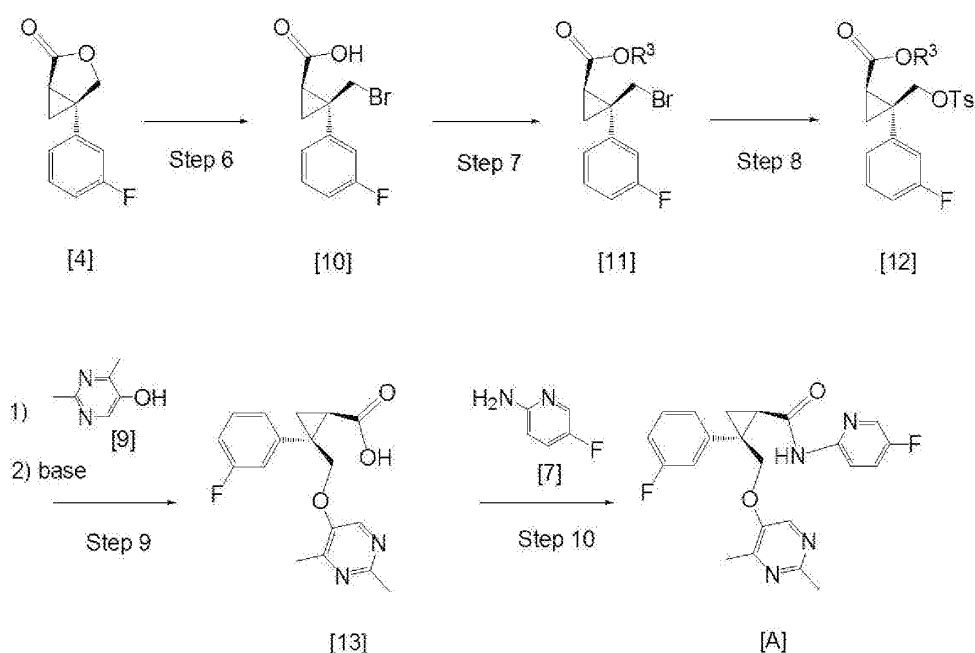
反応は、有機溶媒の種類等にもよるが、通常－50～100℃の範囲内、好ましくは－20～80℃の範囲内で行われる。また、反応時間は、有機溶媒の種類、反応温度等にもよるが、通常10分～48時間、好ましくは1時

間～24時間である。

反応の進行は、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等の分析手段により確認することができる。反応終了後は、溶媒抽出、分液操作、溶媒留去等の通常の後処理を行うことにより、化合物[A]を単離できる。必要により、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、再結晶等の方法により、化合物[A]を精製してもよい。

[0074] あるいは、化合物[4]は、以下の工程により、目的とする化合物[A]
(1R, 2S)-2-{[(2,4-ジメチルピリミジン-5-イル)オキシ]メチル}-2-(3-フルオロフェニル)-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミドに導くこともできる。

[0075] [化23]



[0076] (式中、Tsはトシル基を示し、R³はアルキル基を示す。)

R³で示される「アルキル基」としては、メチル、エチル等が挙げられる。

[0077] 工程6

この工程では、化合物[4]を臭素化して、化合物[10]を得る。

臭素化は、有機溶媒中、化合物[4]を臭素化剤と反応させることにより

行われる。

臭素化剤としては、臭化水素／酢酸溶液等が挙げられる。臭素化剤の使用量は、収率及び経済性の点から、化合物〔４〕１モルに対して、通常１～１００モルであり、工業的には２～５０モルが好ましい。

有機溶媒としては、有機酸（例、酢酸）；エーテル溶媒（例、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン）；芳香族炭化水素溶媒（例、トルエン、ベンゼン、キシレン）；ハロゲン化炭化水素溶媒（例、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素）；これらの混合溶媒等が挙げられるが、臭素化剤として臭化水素／酢酸溶液を使用する場合は、酢酸が溶媒を兼ねる。

反応は、化合物〔４〕、臭素化剤および有機溶媒を混合する方法等により行われる。

反応は、有機溶媒の種類等にもよるが、通常－２０～１５０℃の範囲内、好ましくは０～１００℃の範囲内で行われる。また、反応時間は、有機溶媒の種類、反応温度等にもよるが、通常３０分～７２時間、好ましくは４時間～４８時間である。

反応の進行は、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等の分析手段により確認することができる。反応終了後は、溶媒抽出、分液操作、溶媒留去等の通常の後処理を行うことにより、化合物〔１０〕を単離できる。必要により、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、再結晶等の方法により、化合物〔１０〕を精製してもよい。

[0078] 工程 7

この工程では、化合物〔１０〕をアルキルエステル化して、化合物〔１１〕を得る。

アルキルエステル化は、酸触媒の存在下に、化合物〔１０〕とエタノール、メタノール等のアルキルアルコールとを反応させることにより行われる。

酸触媒としては、ｐ－トルエンスルホン酸、硫酸、メタンスルホン酸等が挙げられる。酸触媒の使用量は触媒量であるが、収率及び経済性の点から、

化合物〔10〕1モルに対して、通常0.001～1モルであり、工業的には0.005～0.5モルが好ましい。エタノールの使用量は溶媒量であるが、収率及び経済性の点から、化合物〔10〕1モルに対して、通常2～500モルであり、工業的には10～200モルが好ましい。

反応は、化合物〔10〕、アルキルアルコールおよび酸触媒を混合する方法等により行われる。

反応は、通常0～100℃の範囲内、好ましくは25～90℃の範囲内で行われる。また、反応時間は、有機溶媒の種類、反応温度等にもよるが、通常30分～72時間、好ましくは2時間～48時間である。

反応の進行は、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等の分析手段により確認することができる。反応終了後は、溶媒抽出、分液操作、溶媒留去等の通常の後処理を行うことにより、化合物〔11〕を単離できる。必要により、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、再結晶等の方法により、化合物〔11〕を精製してもよい。

[0079] 工程8

この工程では、化合物〔11〕をトシル化して、化合物〔12〕を得る。

トシル化は、有機溶媒中、化合物〔11〕とトシル化剤とを反応させることにより行われる。

トシル化剤としては、p-トルエンスルホン酸銀が挙げられる。トシル化剤の使用量は、収率及び経済性の点から、化合物〔11〕1モルに対して、通常0.8～5モルであり、工業的には0.9～2モルが好ましい。

有機溶媒としては、ニトリル溶媒（例、アセトニトリル）；エーテル溶媒（例、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン）；エステル溶媒（例、酢酸エチル、酢酸ブチル）；芳香族炭化水素溶媒（例、トルエン、ベンゼン、キシレン）；ハロゲン化炭化水素溶媒（例、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素）；これらの混合溶媒等が挙げられる。中でも、反応性及び収率の点から、アセトニトリルが好適に使用される。有機溶媒の使用量は、収率及び経済性の点から、化合物〔11〕1重量部に対し

て、通常2～100重量部であり、工業的には4～20重量部が好ましい。

反応は、化合物〔11〕、トシル化剤および有機溶媒を混合する方法等により行われる。

反応は、通常-20～100℃の範囲内、好ましくは20～80℃の範囲内で行われる。また、反応時間は、有機溶媒の種類、反応温度等にもよるが、通常10分～48時間、好ましくは1時間～24時間である。

反応の進行は、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等の分析手段により確認することができる。反応終了後は、溶媒抽出、分液操作、溶媒留去等の通常の後処理を行うことにより、化合物〔12〕を単離できる。必要により、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、再結晶等の方法により、化合物〔12〕を精製してもよい。

[0080] 工程9

この工程では、有機溶媒中、塩基の存在下に、化合物〔12〕と化合物〔9〕とを反応させた後、アルカリ加水分解に付して、化合物〔13〕を得る。

塩基としては、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等が挙げられる。塩基の使用量は、収率及び経済性の点から、化合物〔12〕1モルに対して、通常0.01～10モルであり、工業的には0.5～5モルが好ましい。

化合物〔9〕の使用量は、収率及び経済性の点から、化合物〔12〕1モルに対して、通常0.8～5モルであり、工業的には0.9～2モルが好ましい。

有機溶媒としては、ニトリル溶媒（例、アセトニトリル）；エーテル溶媒（例、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン）；エステル溶媒（例、酢酸エチル、酢酸ブチル）；芳香族炭化水素溶媒（例、トルエン、ベンゼン、キシレン）；ハロゲン化炭化水素溶媒（例、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素）；これらの混合溶媒等が挙げられる。中でも、反応性及び収率の点から、アセトニトリルが好適に使用される。有機

溶媒の使用量は、収率及び経済性の点から、化合物〔12〕1重量部に対して、通常2～100重量部であり、工業的には4～20重量部が好ましい。

反応は、化合物〔12〕、化合物〔9〕および有機溶媒の混合物に、塩基を添加する方法等により行われる。

反応は、通常-20～100℃の範囲内、好ましくは20～80℃の範囲内で行われる。また、反応時間は、有機溶媒の種類、反応温度等にもよるが、通常10分～48時間、好ましくは1時間～24時間である。

反応の進行は、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等の分析手段により確認することができる。反応終了後は、溶媒抽出、分液操作、溶媒留去等の通常の後処理が行われる。

引き続きアルカリ加水分解を行う。

アルカリ加水分解に使用されるアルカリとしては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が挙げられ、工業的には水酸化ナトリウムが好適に使用される。アルカリは、通常、水溶液として使用され、好ましくは、1～40%の水溶液として使用される。

アルカリ加水分解は、後処理後の混合物とアルカリ水溶液とを混合することにより行われる。

反応は、通常0～100℃の範囲内、好ましくは10～80℃の範囲内で行われる。また、反応時間は、反応温度等にもよるが、通常30分～72時間、好ましくは1時間～24時間である。

反応の進行は、薄層クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等の分析手段により確認することができる。反応終了後は、溶媒抽出、分液操作、溶媒留去等の通常の後処理を行うことにより、化合物〔13〕を単離できる。必要により、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、再結晶等の方法により、化合物〔13〕を精製してもよい。

[0081] 工程10

この工程では、有機溶媒中、塩基の存在下に、化合物〔13〕と化合物〔7〕とを反応させて、目的とする化合物〔A〕を得る。当該工程は、特許文

献 1 に記載の方法に従って行うことができる。

実施例

[0082] 以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。以下の実施例で行った H P L C 分析の条件を以下に示す。

[0083] H P L C 分析条件 1 (化学純度)

カラム : Waters SunFire C18 (3×150mm、
3.5 μm)

温度 : 40℃

流速 : 0.5 ml / 分

移動相 A : 水 / トリフルオロ酢酸 = 1000 / 1

移動相 B : アセトニトリル / トリフルオロ酢酸 = 1000 / 1

グラジエント :

[0084] [表1]

時間 (分)	移動相 A (%)	移動相 B (%)
0	95	5
3	30	70
30	30	70
40	10	90
50	10	90
50.1	95	5
60	95	5

[0085] 検出器 : UV 210nm

[0086] H P L C 分析条件 2 (光学純度)

カラム : CHIRALPAK IB (4.6×150mm, 5 μm)

温度 : 25℃

流速 : 1.0 ml / 分

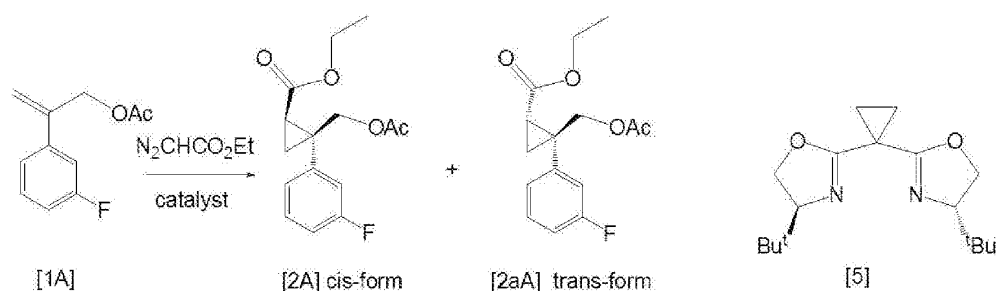
移動相 : 水 / メタノール = 40 / 60

検出器 : UV 254 nm

注入量 : 10 μ l

[0087] 実施例 1-1 化合物 [2A] の合成

[0088] [化24]



Ac = acetyl

[0089] 室温下、200 ml のセパラブルフラスコに、化合物 [1A] (3.50 g, 18.02 mmol)、化合物 [5] (52.70 mg, 0.18 mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸銅 (I) · 1/2 トルエン錯体 (46.26 mg, 0.18 mmol) および酢酸エチル (35 ml) を仕込み、混合した。続いて、ジアゾ酢酸エチルの 15% トルエン溶液 (20.56 g, 27.03 mmol) を 4 時間かけて滴下し、そのまま 2 時間攪拌した。静置後、減圧濃縮し、濃縮残渣 (6.48 g) を得た。

HPLC 純度 (HPLC 分析条件 1) : cis 体 (化合物 [2A]) の LC クロマトグラムにおけるピークの面積百分率 47.3%、未反応の化合物 [1A] 11.70%、cis 体 ([2A]) / trans 体 ([2aA]) = 76.7 : 23.3、cis 体の光学純度 (HPLC 分析条件 2) : 98.02% e. e.。

[0090] 実施例 1-2 化合物 [2A] の合成

室温下、200 ml のセパラブルフラスコに、化合物 [1A] (3.00 g, 15.45 mmol)、化合物 [5] (45.20 mg, 0.15 mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸銅 (I) · 1/2 トルエン錯体 (39.90 mg, 0.15 mmol) および酢酸エチル (30 ml) を仕込み、混合した。続いて、ジアゾ酢酸エチルの 15% トルエン溶液 (14.21

g, 18.68 mmol) を4時間かけて滴下し、そのまま1時間攪拌した。静置後、減圧濃縮し、濃縮残渣(4.88 g)を得た。

HPLC純度(HPLC分析条件1): cis体(化合物[2A])のLCクロマトグラムにおけるピークの面積百分率42.5%、未反応の化合物[1A] 24.3%、cis体([2A])/trans体([2aA]) = 76.5:23.5、cis体の光学純度(HPLC分析条件2): 96.54 e. e.。

この濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、化合物[2A](0.91 g)を得た。

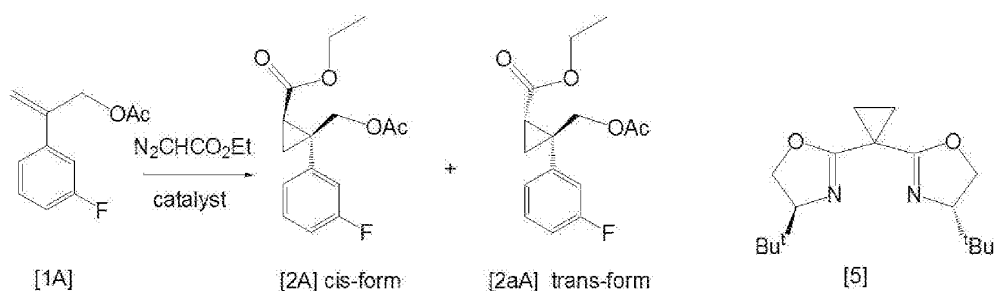
LC-MS (ESI) $[M+H]^+ 281$

HPLC純度(HPLC分析条件1): 87.9%、cis体([2A])/trans体([2aA]) = 97.8:2.2。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.12–7.08 (m, 1H)、6.97–6.78 (m, 3H)、4.41 (d, $J=11.6$ Hz, 1H)、4.18 (d, $J=11.6$ Hz, 1H)、4.09–4.01 (m, 2H)、1.94 (dd, $J=5.7, 8.0$ Hz, 1H)、1.80 (s, 3H)、1.50–1.48 (m, 1H)、1.30–1.26 (m, 1H)、1.16–1.12 (m, 3H)

[0091] 実施例2 化合物[2A]の合成

[0092] [化25]



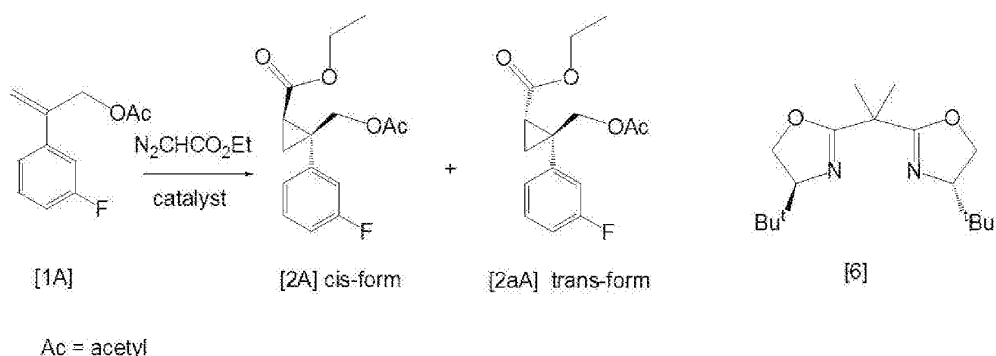
Ac = acetyl

[0093] 室温下、200 mLのセパラブルフラスコに化合物[1A](7.52 g, 38.72 mmol)および酢酸エチル(65 mL)を仕込み、ここに化

化合物 [5] (113.23 mg, 0.39 mmol) および、トリフルオロメタンスルホン酸銅 (I)・1/2トルエン錯体 (100.17 mg, 0.39 mmol) を酢酸エチル (10 ml) に溶解した溶液を加え、混合した。続いて、25℃に温度調整した後、ジアゾ酢酸エチルの15%トルエン溶液 (44.18 g, 58.08 mmol) を4時間かけて滴下し、そのまま1時間攪拌した。静置後、減圧濃縮し、濃縮残渣 (14.1 g) を得た。HPLC純度 (HPLC分析条件1) : cis体 (化合物 [2A]) のLCクロマトグラムにおけるピークの面積百分率43.4%、未反応の化合物 [1A] 15.29%、cis体 ([2A]) / trans体 ([2aA]) = 76.9 : 23.1、cis体の光学純度 (HPLC分析条件2) : 96.13% e. e.。

[0094] 実施例3 化合物 [2A] の合成

[0095] [化26]



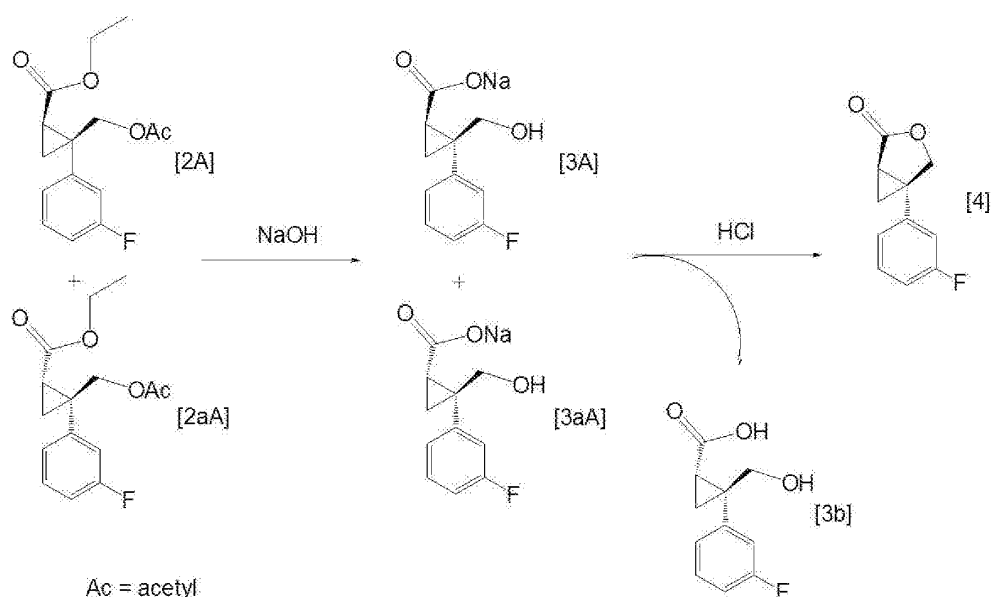
[0096] 室温下、化合物 [1A] (350 mg, 1.8 mmol)、化合物 [6] (5.31 mg, 0.018 mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸銅 (I)・1/2トルエン錯体 (4.66 mg, 0.018 mmol) および酢酸エチル (3.5 ml) を仕込み、混合した。続いて、ジアゾ酢酸エチルの15%トルエン溶液 (2.06 g, 2.7 mmol) を4時間かけて滴下し、そのまま1時間攪拌した。混合液に水 (3.5 ml) を流入して洗浄した。静置後分液し、有機層を抽出した。有機層を減圧濃縮した。

HPLC純度 (HPLC分析条件1) : cis体 (化合物 [2A]) のLC

クロマトグラムにおけるピークの面積百分率 26.0%、未反応化合物 [1A] 46.10%、cis 体収率 26.0%、cis 体 ([2A]) / trans ([2aA]) = 73.2 : 26.8、cis 体の光学純度 (HPLC 分析条件 2) : 98.2% e. e.。

[0097] 実施例 4 化合物 [4] の合成

[0098] [化27]



[0099] 室温にて 100 ml 四つ口フラスコに、実施例 2 で合成した化合物 [2A] および [2aA] の混合物 (7.00 g, cis 体純分 10.88 mmol) および 20% 水酸化ナトリウム水溶液 (27.47 g, 137.3 mmol) を仕込み、混合した。続いて 50℃ に昇温し、2 時間攪拌した。続いて室温に冷却し、トルエン (24.25 g) および水 (3.50 g) を加え、そのまま 30 分攪拌した。静置後分液して水層を分離し、この水層に 35% 塩酸 (15.61 g, 149.8 mmol) を室温で 30 分かけて添加した後、そのまま 2 時間攪拌した。続いて 10% 苛性ソーダ水溶液 (20.36 g, 50.9 mmol) を添加し、室温にて 1 時間攪拌して pH を約 6.4 に調整した。静置後分液して有機層と水層を分離した。この水層にトルエン (28.01 g) および水 (2.00 g) を加え、そのまま 30 分攪拌し

た。静置後分液して有機層を分離した。この有機層と先に分離した有機層を混合した後、減圧濃縮を行い、化合物〔4〕を得た（2.10g、粗収率97.3%）（HPLC純度（HPLC分析条件1）：96.89%）。

$^1\text{H NMR}$ （400MHz, CDCl_3 ） δ 7.29–7.24（m, 1H）、6.98–6.87（m, 3H）、4.44–4.36（m, 2H）、2.28–2.25（m, 1H）、1.64–1.60（m, 1H）、1.32（dd, $J=4.8, 3.6\text{ Hz}$, 1H）

LC-MS（APCI） $[\text{M}+\text{H}]^+$ 193

[0100] 実施例5 化合物〔8〕の合成

室温下、化合物〔7〕（0.29g, 2.6mmol）および脱水THF（2.0g）を仕込み、 -23°C に冷却した。17%水素化ジイソブチルアルミニウム／トルエン溶液（2.50g, 3.0mmol）および脱水THF（0.5g）を滴下し、 $-20\sim-23^\circ\text{C}$ で20分間攪拌した後、 $25^\circ\text{C}\sim34^\circ\text{C}$ で3時間攪拌した。反応液を -5°C に冷却後、化合物〔4〕（0.50g, 2.6mmol）と脱水THF（1.75g）を混合した溶液を滴下し、続いて室温に昇温し5時間攪拌した。水（2.25g）および4N塩酸（1.95ml）を氷冷し、反応混合液を滴下し、室温に昇温した後30分間攪拌した。次に2-メチルテトラヒドロフラン（2.5g）を加え、室温で30分間攪拌した。静置後分液し、水層に2-メチルテトラヒドロフラン（2.5g）を加え30分間攪拌した。静置分液後の有機層と最初に分液した有機層を混合し、1N塩酸（2.6ml）を加えた後30分間攪拌した。静置分液後の有機層に硫酸ナトリウム（1.00g）を加え室温で30分間攪拌した。硫酸ナトリウムを濾別し濾上物を2-メチルテトラヒドロフランで洗浄し、濾洗液を減圧濃縮して淡黄色固体の濃縮残渣を得た（0.76g, 粗収率96%）。

（HPLC純度（HPLC分析条件1）：80.5%）。

LC-MS（APCI） $[\text{M}+\text{H}]^+$ 305

$^1\text{H NMR}$ （400MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 11.01（s, 1H）、8

. 33 (d, $J=2.8$ Hz, 1H)、8.19–8.16 (m, 1H)、7.76–7.71 (m, 1H)、7.36–7.27 (m, 2H)、7.05 (d, $J=2.8$ Hz, 1H)、4.56 (t, $J=5.0$ Hz, 1H)、3.86 (dd, $J=11.2, 4.4$ Hz, 1H)、3.75 (dd, $J=11.2, 5.2$ Hz, 1H)、2.40 (dd, $J=8.0, 6.4$ Hz, 1H)、1.50–1.48 (m, 1H)、1.29 (dd, $J=7.6, 4.4$ Hz, 1H)

[0101] 実施例6 化合物[A]の合成

室温下、化合物[8] (0.10 g, 0.33 mmol) および化合物[9] (0.073 g, 0.59 mmol) および脱水THF (3 ml) を仕込み、トリフェニルホスフィン (0.14 g, 0.53 mmol) および20%アゾジカルボン酸ジ-*t*-ブチル/トルエン溶液 (0.49 g, 0.43 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合液を水 (5.0 g) 中に滴下し、室温で30分間攪拌した。静置後分液し、水層にMTBE (1.0 g) を加え30分間攪拌する操作を2回繰り返した。各有機層を混合し、硫酸ナトリウム (1.0 g) を加え室温で13時間攪拌した。硫酸ナトリウムを濾別し濾上物をMTBEで洗浄し、濾洗液を減圧濃縮して濃縮残渣 (0.52 g) を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色粉末を得た (0.06 g, 収率44%)。

(HPLC純度 (HPLC分析条件1) : 99.7%)。

LC-MS (APCI) $[M+H]^+$ 411

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.22 (s, 1H)、8.33 (d, $J=2.8$ Hz, 1H)、8.13 (s, 1H)、7.91–7.89 (m, 1H)、7.67–7.62 (m, 1H)、7.46–7.40 (m, 3H)、7.14–7.09 (m, 1H)、4.68 (d, $J=10.4$ Hz, 1H)、4.29 (d, $J=10.4$ Hz, 1H)、2.63 (t, $J=7.0$ Hz, 1H)、2.38 (s, 3H)、2.04 (s, 3H)、1.72–1.69 (m, 1H)、1.52–1.49 (m, 1H)

)

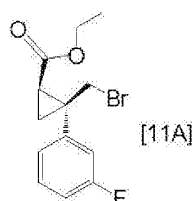
[0102] 実施例7 化合物[10]の合成

室温下、化合物[4] (0.50 g, 2.6 mmol) および25%臭化水素/酢酸溶液 (10.10 g, 31.2 mmol) を仕込み、80℃に昇温した。80℃で11.5時間攪拌後、25%臭化水素/酢酸溶液 (2.40 g, 7.4 mmol) を加え80℃でさらに10時間攪拌した。反応液を水 (50.0 g) およびトルエン (50.0 g) を混合した液中に滴下した後、室温で30分間攪拌した。静置後分液し、有機層に硫酸ナトリウム (5.00 g) および活性炭 (0.50 g) を加え室温で1時間攪拌した。硫酸ナトリウムおよび活性炭を濾別し濾上物をトルエン (10 g) で洗浄し、濾洗液を減圧濃縮して濃縮残渣を得た (0.75 g, 粗収率106%)。

(HPLC純度 (HPLC分析条件1) : 88.6%)。

[0103] 実施例8 化合物[11A]の合成

[0104] [化28]



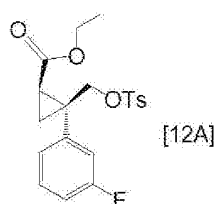
[0105] 室温下、化合物[10] (0.60 g, 2.2 mmol)、p-トルエンスルホン酸一水和物 (0.08 g, 0.42 mmol) およびエタノール (12.0 g) を仕込み、80℃に昇温後、20時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、水 (6.0 g) およびトルエン (6.0 g) を添加した後、室温で30分間攪拌した。静置後分液後、有機層に水 (6.0 g) を加え室温で30分間攪拌した。静置分液後、有機層を減圧濃縮して濃縮残渣を得た (0.65 g, 粗収率98%)。

(HPLC純度 (HPLC分析条件1) : 80.0%)。

[0106] 実施例9 化合物[12A]の合成

[0107]

[化29]



[0108] 室温下、化合物 [11A] (0.56 g, 1.9 mmol)、p-トルエンスルホン酸銀 (0.057 g, 2.0 mmol) およびアセトニトリル (5.6 g) を仕込み、80℃に昇温後、10時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、2-メチルテトラヒドロフラン (11.2 g) および水 (11.2 g) を添加した後、室温で30分間攪拌した。静置分液後の水層に2-メチルテトラヒドロフラン (5.6 g) を加え室温で30分間攪拌した。静置分液後の有機層に最初に分液した有機層を混合し水 (5.6 g) を加えて30分間攪拌した。静置分液後、有機層中の不溶成分を濾別し濾上物を2-メチルテトラヒドロフラン (5.6 g) で洗浄した。濾洗液を減圧濃縮後、2-メチルテトラヒドロフランを加えて減圧濃縮を2回繰り返し、さらにアセトニトリルを加えて減圧濃縮を2回繰り返し、濃縮残渣を得た (0.64 g, 粗収率88%)。

(HPLC純度 (HPLC分析条件1) : 69.0%)。

[0109] 実施例10 化合物 [13] の合成

室温下、化合物 [12A] (0.64 g, 1.6 mmol)、化合物 [9] (0.21 g, 1.7 mmol) およびアセトニトリル (6.4 g) を仕込み、炭酸セシウム (0.38 g, 1.2 mmol) を加えた後、68℃に昇温し、8時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、アセトニトリル (6.4 g) を加えた後減圧濃縮を行った。濃縮残渣にトルエン (12.8 g) および水 (6.4 g) を添加した後、室温で30分間攪拌した。静置分液後の有機層にテトラヒドロフラン (6.4 g) および3.8%水酸化ナトリウム水溶液 (4.4 g, 4.2 mmol) を加えて19時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、トルエン (12.8 g) および水 (6.4 g) を加え

、室温で30分間攪拌した。静置分液後の水層に3.5%塩酸(4.64 g)を加えpHを1~2に調整後、トルエン(12, 8 g)を加え室温で30分間攪拌した。静置分液後の有機層を減圧濃縮し濃縮残渣を得た(0.44 g, 収率85%)。

(HPLC純度(HPLC分析条件1): 75.6%)。

LC-MS (APCI) [M+H]⁺ 317

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.52 (s, br, 1H)、8.18 (s, 1H)、7.40 (dd, J=14.4, 8.0 Hz, 1H)、7.29-7.23 (m, 2H)、7.13-7.08 (m, 1H)、4.64 (d, J=10.0 Hz, 1H)、4.28 (d, J=10.4 Hz, 1H)、2.46 (s, 1H)、2.26 (s, 1H)、2.14-2.11 (m, 1H)、1.61-1.57 (m, 2H)

[0110] 実施例11 化合物[8]の合成

室温下、化合物[7](6.42 g, 57.3 mmol)および脱水THF(50 ml)を仕込み、-10℃以下に冷却した。17%水素化ジイソブチルアルミニウム/トルエン溶液(47.88 g, 57.2 mmol)および脱水THF(5 ml)を-5℃以下の温度を保ちながら滴下した後、約30℃まで昇温し、30℃で3時間攪拌した。反応液を-5℃以下に冷却後、化合物[4](11.70 g, 純度85.5%, 52.0 mmol)と脱水THF(35.0 g)を混合した溶液を滴下し、続いて25℃に昇温し16時間攪拌した。水(45.0 g)および4N塩酸(39 ml)を3℃まで冷却し、反応混合液を10℃以下の温度を保ちながら滴下し、25℃に昇温した後30分間攪拌した。次にMTBE(50.0 g)を加え、室温で30分間攪拌した。静置後分液し、水層にMTBE(50.0 g)を加え30分間攪拌した。静置分液後の有機層と最初に分液した有機層を混合し、硫酸ナトリウム(20.0 g)を加え室温で2時間攪拌した。硫酸ナトリウムを濾別し濾上物をMTBEで洗浄し、濾洗液を減圧濃縮して淡黄色固体の濃縮残渣(19.40 g)を得た(HPLC純度(HPLC分析条件1): 73.5

%, 粗収率90%)。

この濃縮残渣に酢酸エチル(25.5g)を加え、65℃まで昇温し固体を溶解し、58℃まで冷却後、化合物[8]の種晶(0.05g)を加え30分間攪拌した。56~57℃の温度を保ったままヘプタン(35.6g)を滴下し、30分間攪拌後、5時間かけて0℃まで冷却した。0℃で13.5時間攪拌後、析出した結晶を濾別し、ヘプタン(20.0g)で洗浄した。

得られた結晶を減圧乾燥し淡黄色結晶の化合物[8]を得た。HPLC純度(HPLC分析条件1)は99.95%、収率83.6%であった。

[0111] 実施例12 化合物[A]の合成

室温下、化合物[8](4.50g, 14.8mmol)および化合物[9](3.30g, 26.6mmol)および脱水THF(45ml)を仕込み、5℃以下に冷却した後、トリフェニルホスフィン(6.13g, 23.3mmol)および20%アゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル/トルエン溶液(22.13g, 19.2mmol)を加え、0~5℃で4時間攪拌した後、20℃まで昇温し2時間攪拌した。この溶液にトリフェニルホスフィン(3.41g, 13.0mmol)および20%アゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル/トルエン溶液(17.03g, 14.8mmol)を加え、20℃でさらに16時間攪拌した。反応混合液を水(45.0g)中に滴下し、25℃で30分間攪拌した。静置後分液し、水層にMTBE(22.5g)を加え30分間攪拌する操作を2回繰り返した。各有機層を混合し、硫酸ナトリウム(22.5g)を加え室温で2時間攪拌した。硫酸ナトリウムを濾別し濾上物をMTBEで洗浄し、濾洗液を減圧濃縮して濃縮残渣(27.78g)を得た。この濃縮残渣中には17.1%の含量で化合物[A]が含まれており収率は78.4%であった。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色粉末の化合物[A]を得た(4.62g)(HPLC純度(HPLC分析条件1):81.5%)。カラムクロマトグラフィー後の収率は76.1%であった。

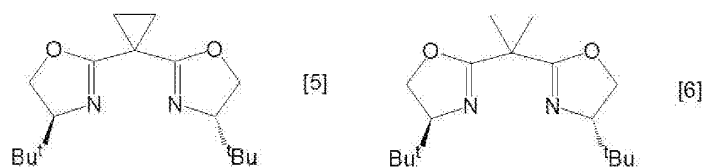
産業上の利用可能性

[0112] 本発明によれば、安価な原料である化合物〔1〕を出発原料とし、新規な化合物を経由するより短い工程で、目的とする（1 R，2 S）-2-〔〔（2，4-ジメチルピリミジン-5-イル）オキシ}メチル〕-2-（3-フルオロフェニル）-N-（5-フルオロピリジン-2-イル）シクロプロパン-1-カルボキサミド（化合物〔A〕）を工業的に有利な方法で製造することができる。

請求の範囲

[請求項1] 工程1：有機溶媒中、トリフルオロメタンスルホン酸銅、および光学活性な式〔5〕または式〔6〕

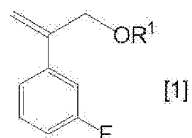
[化1]



(式中、^tBuはtert-ブチル基を示す。)

で表される化合物の存在下に、式〔1〕

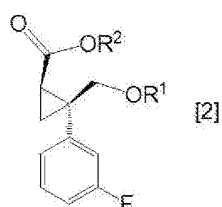
[化2]



(式中、R¹はアルキルカルボニル基を示す。)

で表される化合物とジアゾ酢酸アルキルエステルとを反応させることを特徴とする、光学活性な式〔2〕

[化3]

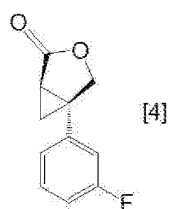


(式中、R²はアルキル基を示し、R¹は前記と同義である。)

で表される化合物の選択的な製造方法。

[請求項2] 光学活性な式〔4〕

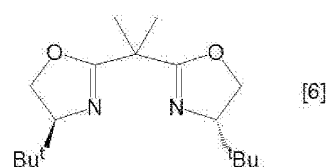
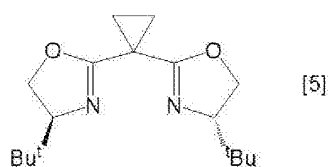
[化4]



で表される化合物の製造方法であって、

工程 1：有機溶媒中、トリフルオロメタンスルホン酸銅、および光学活性な式 [5] または式 [6]

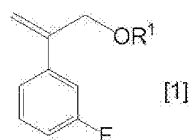
[化5]



(式中、 $t\text{Bu}$ はtert-ブチル基を示す。)

で表される化合物の存在下に、式 [1]

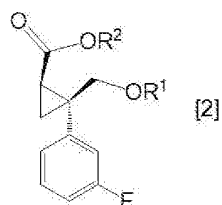
[化6]



(式中、 R^1 はアルキルカルボニル基を示す。)

で表される化合物とジアゾ酢酸アルキルエステルとを反応させて、光学活性な式 [2]

[化7]

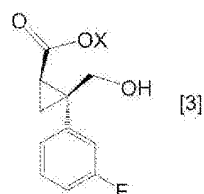


(式中、 R^2 はアルキル基を示し、 R^1 は前記と同義である。)

で表される化合物を得る工程、

工程 2 : 工程 1 で得られた光学活性な式 [2] で表される化合物をアルカリ加水分解に付して、光学活性な式 [3]

[化 8]



(式中、Xはアルカリ金属を示す。)

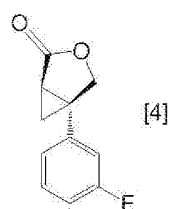
で表される化合物を得る工程、および

工程 3 : 工程 2 で得られた光学活性な式 [3] で表される化合物を環化反応に付して、光学活性な式 [4] で表される化合物を得る工程を含む、光学活性な式 [4] で表される化合物の製造方法。

[請求項3]

光学活性な式 [4]

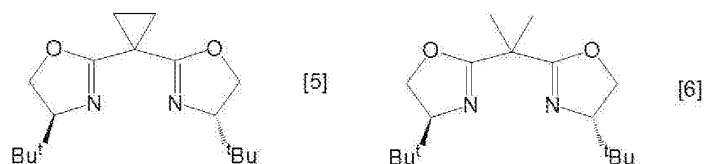
[化 9]



で表される化合物の製造方法であって、

工程 1 : 有機溶媒中、トリフルオロメタンスルホン酸銅、および光学活性な式 [5] または式 [6]

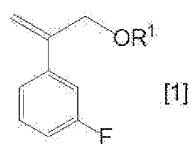
[化 10]



(式中、^tBuはtert-ブチル基を示す。)

で表される化合物の存在下に、式 [1]

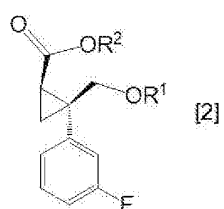
[化11]



(式中、R¹はアルキルカルボニル基を示す。)

で表される化合物とジアゾ酢酸アルキルエステルとを反応させて、光学活性な式 [2]

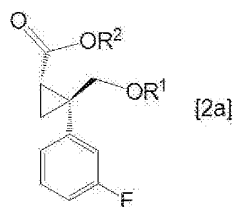
[化12]



(式中、R²はアルキル基を示し、R¹は前記と同義である。)

で表される化合物、および光学活性な式 [2 a]

[化13]

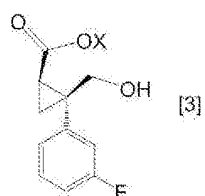


(式中、R¹およびR²は前記と同義である。)

で表される化合物を含む混合物を得る工程、

工程2：工程1で得られた混合物をアルカリ加水分解に付して、光学活性な式 [3]

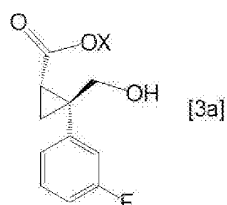
[化14]



(式中、Xはアルカリ金属を示す。)

で表される化合物、および光学活性な式〔3 a〕

〔化15〕

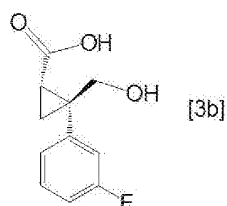


(式中、Xは前記と同義である。)

で表される化合物を含む混合物を得る工程、

工程3 a : 工程2で得られた混合物に酸を添加してpH 7.0以下に調整することにより光学活性な式〔3〕で表される化合物を環化して、光学活性な式〔4〕で表される化合物と光学活性な式〔3 b〕

〔化16〕



で表される化合物を含む混合物を得る工程、および

工程3 b : 工程3 aで得られた混合物を、芳香族炭化水素溶媒を用いた抽出操作および分液操作に供して、当該混合物に含まれる光学活性な式〔3 b〕で表される化合物を除去する工程を含む、光学活性な式〔4〕で表される化合物の製造方法。

〔請求項4〕 工程1が、トリフルオロメタンスルホン酸銅および光学活性な式〔5〕で表される化合物の存在下で行われる、請求項1～請求項3のいずれかに記載の製造方法。

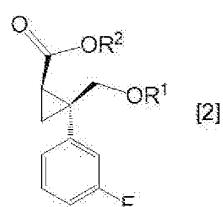
〔請求項5〕 工程2で得られた混合物を、芳香族炭化水素溶媒で洗浄して有機層を除去する工程をさらに含む、請求項3に記載の製造方法。

〔請求項6〕 工程3 aで得られた混合物のpH値を6.0～8.0に調整した後

、芳香族炭化水素溶媒を用いた抽出操作および分液操作を行う、請求項3～請求項5のいずれかに記載の製造方法。

[請求項7] 光学活性な式〔2〕

[化17]

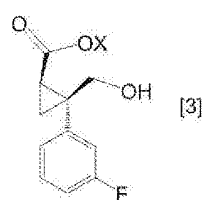


(式中、R¹はアルキルカルボニル基を示し、R²はアルキル基を示す。)

で表される化合物。

[請求項8] 光学活性な式〔3〕

[化18]

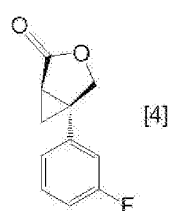


(式中、Xはアルカリ金属を示す。)

で表される化合物。

[請求項9] 光学活性な式〔4〕

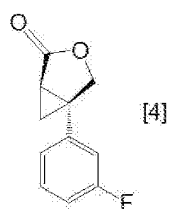
[化19]



で表される化合物。

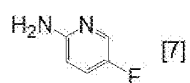
[請求項10] 工程4：有機溶媒中、有機アルミニウム化合物または塩基の存在下に、光学活性な式〔4〕

[化20]



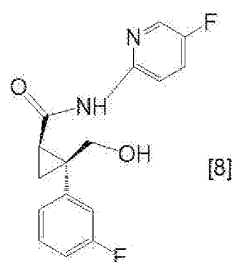
で表される化合物と、式 [7]

[化21]



で表される化合物とを反応させることを特徴とする、光学活性な式 [8]

[化22]

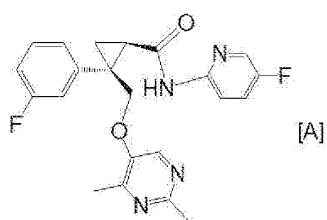


で表される化合物の製造方法。

[請求項11]

光学活性な式 [A]

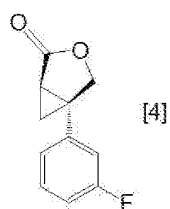
[化23]



で表される化合物の製造方法であって、

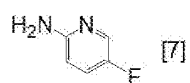
工程 4 : 有機溶媒中、有機アルミニウム化合物または塩基の存在下に、光学活性な式 [4]

[化24]



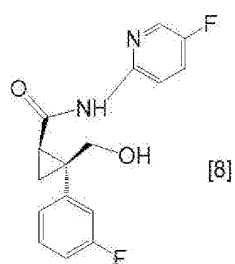
で表される化合物と、式 [7]

[化25]



で表される化合物とを反応させて、光学活性な式 [8]

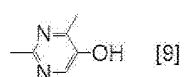
[化26]



で表される化合物を得る工程、および

工程 5 : 工程 4 で得られた光学活性な式 [8] で表される化合物と、
式 [9]

[化27]



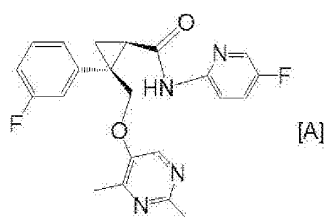
で表される化合物とを光延反応に付して、光学活性な式 [A] で表さ
れる化合物を得る工程

を含む、光学活性な式 [A] で表される化合物の製造方法。

[請求項12]

光学活性な式 [A]

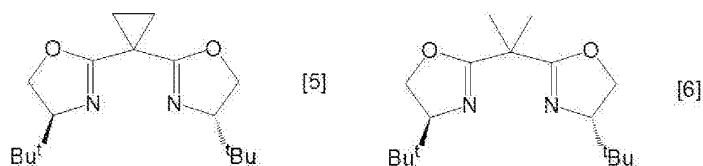
[化28]



で表される化合物の製造方法であって、

工程 1：有機溶媒中、トリフルオロメタンスルホン酸銅、および光学活性な式 [5] または式 [6]

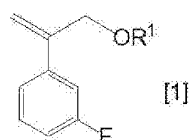
[化29]



(式中、^tBuはtert-ブチル基を示す。)

で表される化合物の存在下に、式 [1]

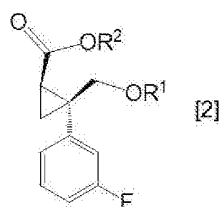
[化30]



(式中、R¹はアルキルカルボニル基を示す。)

で表される化合物とジアゾ酢酸アルキルエステルとを反応させて、光学活性な式 [2]

[化31]

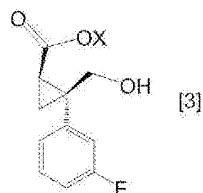


(式中、R²はアルキル基を示し、R¹は前記と同義である。)

で表される化合物を得る工程、

工程 2：工程 1 で得られた光学活性な式 [2] で表される化合物をアルカリ加水分解に付して、光学活性な式 [3]

[化32]

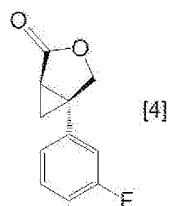


(式中、Xはアルカリ金属を示す。)

で表される化合物を得る工程、

工程 3：工程 2 で得られた光学活性な式 [3] で表される化合物を環化反応に付して、光学活性な式 [4]

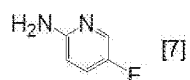
[化33]



で表される化合物を得る工程、

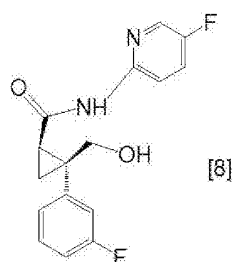
工程 4：有機溶媒中、有機アルミニウム化合物または塩基の存在下に、工程 3 で得られた光学活性な式 [4] で表される化合物と、式 [7]

[化34]



で表される化合物とを反応させて、光学活性な式 [8]

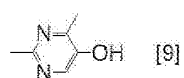
[化35]



で表される化合物を得る工程、および

工程 5 : 工程 4 で得られた光学活性な式 [8] で表される化合物と、
式 [9]

[化36]

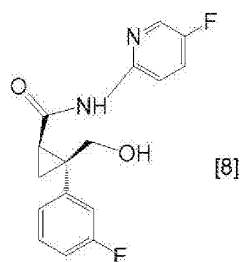


で表される化合物とを光延反応に付して、光学活性な式 [A] で表さ
れる化合物を得る工程

を含む、光学活性な式 [A] で表される化合物の製造方法。

[請求項13] 光学活性な式 [8]

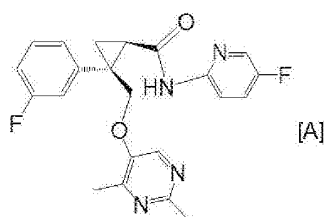
[化37]



で表される化合物。

[請求項14] 光学活性な式 [A]

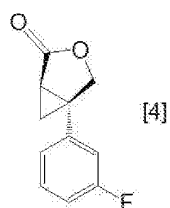
[化38]



で表される化合物の製造方法であって、

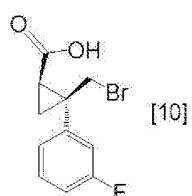
工程 6：光学活性な式 [4]

[化39]



で表される化合物を臭素化して、光学活性な式 [1 0]

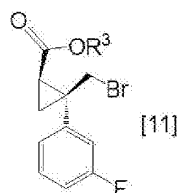
[化40]



で表される化合物を得る工程、

工程 7：工程 6 で得られた光学活性な式 [1 0] で表される化合物を
アルキルエステル化して、光学活性な式 [1 1]

[化41]

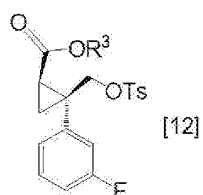


(式中、R³はアルキル基を示す。)

で表される化合物を得る工程、

工程 8：工程 7 で得られた光学活性な式 [1 1] で表される化合物を
トシル化して、光学活性な式 [1 2]

[化42]

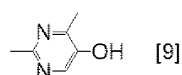


(式中、Tsはトシル基を示し、R³は前記と同義である。)

で表される化合物を得る工程、

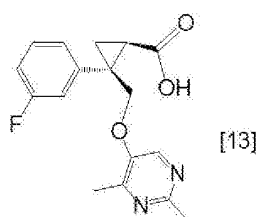
工程9：有機溶媒中、塩基の存在下に、工程8で得られた光学活性な式[12]で表される化合物と、式[9]

[化43]



で表される化合物とを反応させた後、アルカリ加水分解に付して、光学活性な式[13]

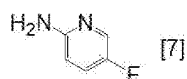
[化44]



で表される化合物を得る工程、および

工程10：有機溶媒中、塩基の存在下に、工程9で得られた光学活性な式[13]で表される化合物と、式[7]

[化45]



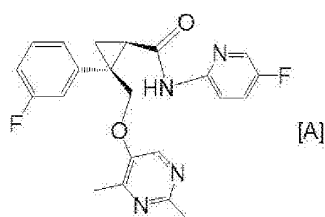
で表される化合物とを反応させて、光学活性な式[A]で表される化合物を得る工程

を含む、光学活性な式[A]で表される化合物の製造方法。

[請求項15]

光学活性な式[A]

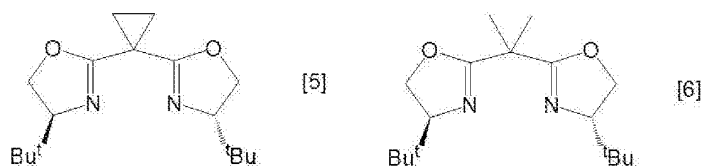
[化46]



で表される化合物の製造方法であって、

工程 1：有機溶媒中、トリフルオロメタンスルホン酸銅、および光学活性な式〔5〕または式〔6〕

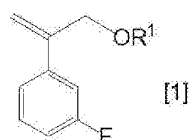
[化47]



(式中、^tBuはtert-ブチル基を示す。)

で表される化合物の存在下に、式〔1〕

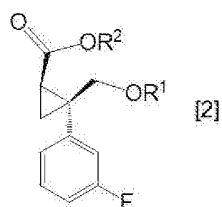
[化48]



(式中、R¹はアルキルカルボニル基を示す。)

で表される化合物とジアゾ酢酸アルキルエステルとを反応させて、光学活性な式〔2〕

[化49]

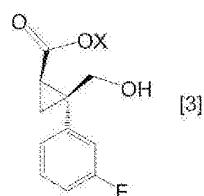


(式中、R²はアルキル基を示し、R¹は前記と同義である。)

で表される化合物を得る工程、

工程 2：工程 1 で得られた光学活性な式 [2] で表される化合物をアルカリ加水分解に付して、光学活性な式 [3]

[化50]

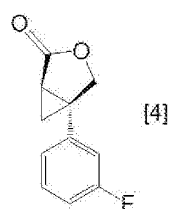


(式中、Xはアルカリ金属を示す。)

で表される化合物を得る工程、

工程 3：工程 2 で得られた光学活性な式 [3] で表される化合物を環化反応に付して、光学活性な式 [4]

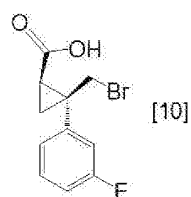
[化51]



で表される化合物を得る工程、

工程 6：工程 3 で得られた光学活性な式 [4] で表される化合物を臭素化して、光学活性な式 [10]

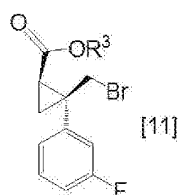
[化52]



で表される化合物を得る工程、

工程 7：工程 6 で得られた光学活性な式 [10] で表される化合物をアルキルエステル化して、光学活性な式 [11]

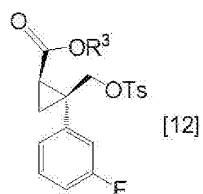
[化53]

(式中、 R^3 はアルキル基を示す。)

で表される化合物を得る工程、

工程 8 : 工程 7 で得られた光学活性な式 [1 1] で表される化合物を
トシル化して、光学活性な式 [1 2]

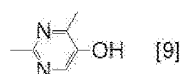
[化54]

(式中、Ts はトシル基を示し、 R^3 は前記と同義である。)

で表される化合物を得る工程、

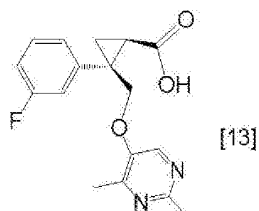
工程 9 : 有機溶媒中、塩基の存在下に、工程 8 で得られた光学活性な
式 [1 2] で表される化合物と、式 [9]

[化55]



で表される化合物とを反応させた後、アルカリ加水分解に付して、光
学活性な式 [1 3]

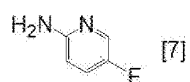
[化56]



で表される化合物を得る工程、および

工程 10 : 有機溶媒中、塩基の存在下に、工程 9 で得られた光学活性な式 [13] で表される化合物と、式 [7]

[化57]

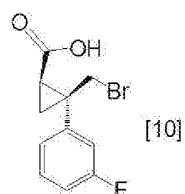


で表される化合物とを反応させて、光学活性な式 [A] で表される化合物を得る工程

を含む、光学活性な式 [A] で表される化合物の製造方法。

[請求項16] 光学活性な式 [10]

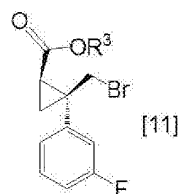
[化58]



で表される化合物。

[請求項17] 光学活性な式 [11]

[化59]

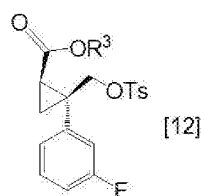


(式中、R³はアルキル基を示す。)

で表される化合物。

[請求項18] 光学活性な式 [12]

[化60]



(式中、Tsはトシル基を示し、R³はアルキル基を示す。)
で表される化合物。