

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6917949号
(P6917949)

(45) 発行日 令和3年8月11日 (2021.8.11)

(24) 登録日 令和3年7月26日 (2021.7.26)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 211/02 (2006.01)

C O 7 D 211/02

C O 7 C 31/38 (2006.01)

C O 7 C 31/38

C O 7 D 211/56 (2006.01)

C O 7 D 211/56

C O 7 D 487/04 (2006.01)

C O 7 D 487/04 1 4 O

C O 7 B 53/00 (2006.01)

C O 7 B 53/00 B

請求項の数 15 外国語出願 (全 23 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-119595 (P2018-119595)

(22) 出願日 平成30年6月25日 (2018.6.25)

(65) 公開番号 特開2019-23181 (P2019-23181A)

(43) 公開日 平成31年2月14日 (2019.2.14)

審査請求日 平成30年6月26日 (2018.6.26)

審判番号 不服2020-2799 (P2020-2799/J1)

審判請求日 令和2年3月2日 (2020.3.2)

(31) 優先権主張番号 17178755.9

(32) 優先日 平成29年6月29日 (2017.6.29)

(33) 優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 514312790

エッフェ・イ・エッセー ファブブリカ
・イタリアーナ・シンテティチ・ソチエタ
・ペル・アツィオーニF. I. S. - Fabbrica I
taliana Sintetici S
. p. A.イタリア、イー36040ヴィチェンツァ
、モンテッキオ・マッジョーレ、ヴィアー
レ・ミラノ26番

(74) 代理人 110002077

園田・小林特許業務法人

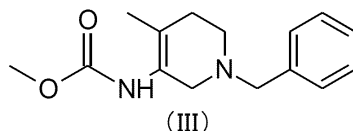
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 トファシチニブの調製のための有用な中間体であるキラル3-アミノ-ピペリジンの調製のための改良された方法

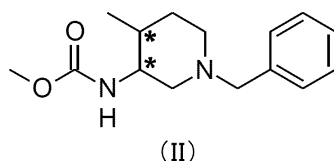
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I I I) の化合物：



又はその塩の不斉水素化による、式 (I I) の化合物：



(上式中、

✱

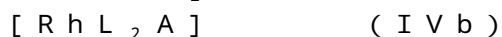
記号が付された不斉炭素は、3 - R 及び 4 - R 光学立体配置又は 3 - S 及び 4 - S 光学立体配置を有する)

又はその塩の調製のための方法であって、前記不斉水素化が、溶媒中、Rh (I) 錯体及び光学活性フェロセニルホスフィンの存在下で行われ、溶媒が 2, 2, 2 - トリフルオロ

エタノール又はメタノールであり、式 (I I) の化合物又はその塩が、少なくとも 70 % のエナンチオマー過剰率を有する、方法。

【請求項 2】

Rh (I) 錯体が、一般式 (I V a) 又は (I V b) :



(上式中、LはC₄-₁₂ジエン又は2つのC₂-₁₂アルケン分子を表し、Aは塩素、臭素、ヨウ素、トリフルオロメタンスルホン、テトラフルオロボレート又はアセチルアセトンである)の中性錯体である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

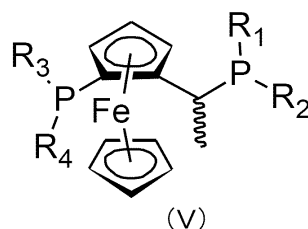
Lがノルボルナジエン又は1,5-シクロオクタジエンである、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

Aがトリフルオロメタンスルホンである、請求項 2 又は 3 に記載の方法。

【請求項 5】

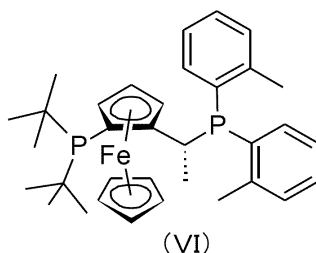
フェロセニルホスフィンが以下の式 (V) :



(上式中、R₁、R₂、R₃及びR₄は、直鎖状若しくは分岐状C₁-₅アルキル、無置換アリール、直鎖状若しくは分岐状C₁-₅アルキル基で置換されたアリールの中で独立に選択されるか、又は環状C₅-₆アルキルである)を有し、(S、R_p)-エナンチオマー又は(R、S_p)-エナンチオマーである、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

式 (V) のフェロセニルホスフィンが、式 (V I) :



を有する(R)-1-[(S_p)-2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセニル]エチルビス(2-メチルフェニル)ホスフィンである、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

不斉水素化が、30 ~ 60 の範囲から選択される温度で行われ、溶媒が2,2,2-トリフルオロエタノールであるか、又は50 ~ 70 の範囲から選択される温度で行われ、溶媒がメタノールである、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

不斉水素化が、2,2,2-トリフルオロエタノール中に行われ、圧力が3 ~ 15 barの範囲から選択されるか、又はメタノール中に行われ、圧力が10 ~ 20 barの範囲から選択される、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

不斉水素化が、5 ~ 10 体積の2,2,2-トリフルオロエタノール中に行われるか、又は10 ~ 20 体積のメタノール中に行われ、体積が、生成物の単位当たりの溶媒の体積

10

20

30

40

50

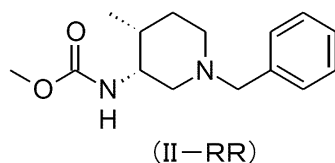
を意味する、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

式 (II) の化合物又はその塩が、3 - R 及び 4 - R 光学立体配置において

✱

記号が付された不斉炭素を有し、かつ、式 (II-RR) :

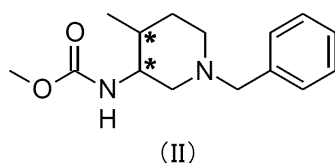


10

を有し、かつ、少なくとも 70 % のエナンチオマー過剰率を有する、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

式 (II) の化合物 :

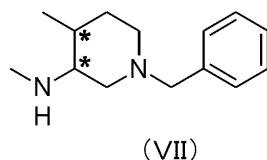


20

(上式中、

✱

記号が付された不斉炭素は、3 - R 及び 4 - R 光学立体配置又は 3 - S 及び 4 - S 光学立体配置で、少なくとも 70 % のエナンチオマー過剰率を有する)
又はその塩を還元し、式 (VII) :



30

(上式中、

✱

記号が付された不斉炭素は、3 - R 及び 4 - R 光学立体配置又は 3 - S 及び 4 - S 光学立体配置で、少なくとも 70 % のエナンチオマー過剰率を有する)
の化合物 1 - ベンジル - N , 4 - ジメチルピペリジン - 3 - アミン又はその塩を得る更なる工程を含む、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の方法。

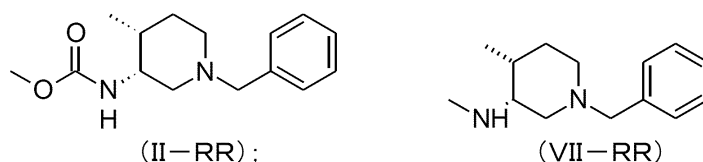
【請求項 12】

式 (II) 及び (VII) の化合物が、少なくとも 70 % のエナンチオマー過剰率で、
3 - R 及び 4 - R 光学立体配置において

40

✱

記号が付された不斉炭素を有し、以下の式 :

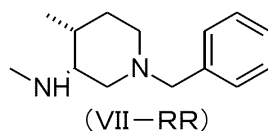


を有する、請求項 11 に記載の方法。

50

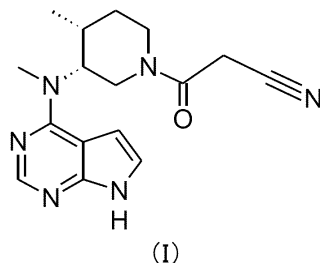
【請求項 13】

少なくとも 70 % のエナンチオマー過剰率を有する、式 (VII-RR) の化合物：



又はその塩の、

少なくとも 70 % のエナンチオマー過剰率を有する、式 (I) の化合物：

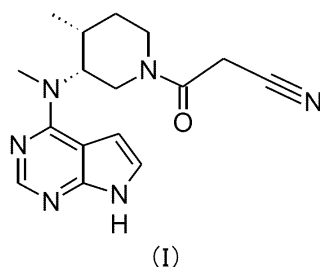


10

への転換という更なる工程を含む、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

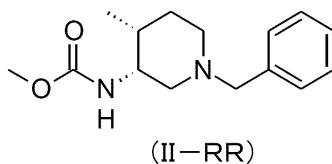
少なくとも 70 % のエナンチオマー過剰率を有する、以下の式：



20

を有するトファシチニブ又はその塩の調製のための方法であって、以下の工程：

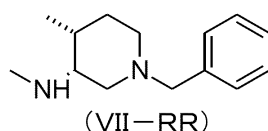
A) 請求項 10 に記載の方法による、少なくとも 70 % のエナンチオマー過剰率を有する、式 (II-RR) の化合物：



30

を調製する工程；

B) 工程 A) で得られた式 (II-RR) の化合物を還元し、少なくとも 70 % のエナンチオマー過剰率を有する、式 (VII-RR) の化合物：



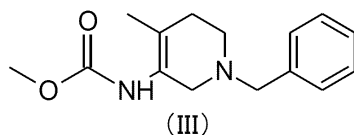
40

の化合物 (3R, 4R) - 1 - ベンジル - N, 4 - ジメチルピペリジン - 3 - アミン又はその塩を得る工程；

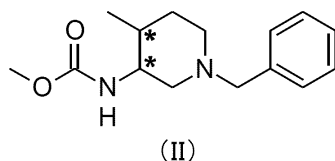
C) 工程 B) で得られた式 (VII-RR) の化合物を、少なくとも 70 % のエナンチオマー過剰率を有する、式 (I) のトファシチニブ又はその塩に転換する工程を含む、方法。

【請求項 15】

式 (III) の化合物：



又はその塩の不斉水素化による、式 (I I) の化合物：



10

(上式中、

✱

記号が付された不斉炭素は、3 - R 及び 4 - R 光学立体配置又は 3 - S 及び 4 - S 光学立体配置を有する)

又はその塩の調製のための、2, 2, 2 - トリフルオロエタノールの使用であって、前記不斉水素化が、Rh (I) 錯体及び光学活性フェロセニルホスフィンの存在下で行われ、式 (I I) の化合物又はその塩が、少なくとも 70 % のエナンチオマー過剰率を有する、使用。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

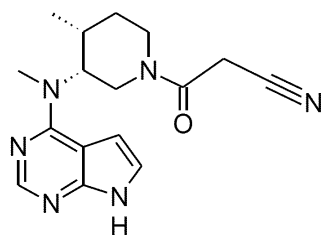
【0001】

本発明の目的は、トファシチニブ又はその塩として知られている薬学的に活性な物質の重要な中間体の合成のための改良された方法である。

【背景技術】

【0002】

3 - アミノ - ピペリジン化合物は、薬学的に活性な薬剤の調製のための価値ある中間体である。例えば、以下の構造式 (I)：

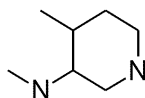


30

(上式中、両方の不斉炭素は R 配置を有する)

を有する、トファシチニブと命名されたヤヌスキナーゼ 3 (J A K 3) 阻害剤は、以下の構造式：

40



を有する 4 - メチル - 3 - (メチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル部分を含む。

【0003】

ヤヌスキナーゼ 3 (J A K 3) 阻害剤は、細胞外の情報を細胞核に伝え、DNA の転写に影響を及ぼすヤヌスキナーゼシグナル伝達兼転写活性化因子 (J A K - S T A T) シグナル伝達経路に干渉する化合物群に分類される。

【0004】

J A K 3 阻害剤の 1 種であるトファシチニブは、多くの用途に有効であることが判明し

50

ており、例えば関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患及びその他の免疫疾患に対して使用可能だけでなく、臓器移植拒絶反応の予防のためにも使用可能である。

【0005】

Huら, Org. Lett. 2002, 4, 4499~4502頁には、(3S)-アミン-ピペリジン中間体の調製のための合成経路が記載されている。この合成経路では、ピペリジン環の3位と4位の置換基のトランス配置を主に有する生成物が得られる。しかしながら、トファシチニブを調製するための中間体化合物については、トランス配置は望ましくない。むしろ、シス配置が望ましい。

【0006】

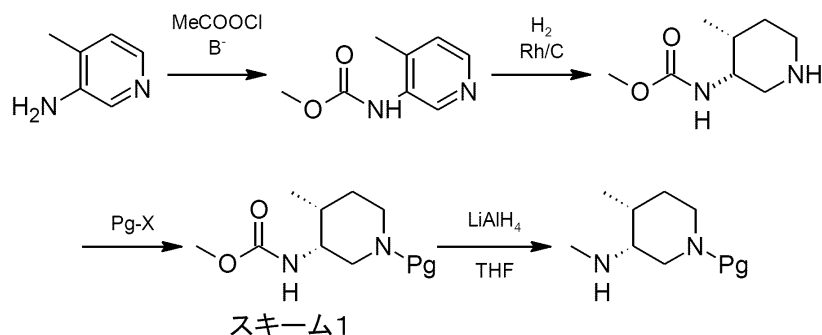
Brownら, Org. Proc. SD (Res) Dev. 2003, 7, 115~120頁、特に119頁の第2欄の最後の部分には、メチルアミンを試薬として用いた4-メチルピペリジン-3-オンの還元的アミノ化による3-(メチルアミノ)-4-メチルピペリジン構築ブロックの調製が記載されている。ケトン、Iorioら, Tetrahedron 1970, 26, 5519頁及びRipinら, Tetrahedron Lett. 2000, 41, 5817頁に記載のように、メチル-テトラヒドロピリジンの複合ヒドロホウ素化/酸化法により調製された。得られた化合物を過剰のSO₃ピリジン錯体で酸化した。この方法は、NaBH₄又はBH₃錯体などのヒドロホウ素化剤及び過酸化水素、漂白剤又はOxone（登録商標）などの強い酸化剤の形態の危険な試薬の適用を伴う。

【0007】

Haoら, Synthesis 2011, 8, 1208~1212頁には、1-ベンジル-3-オキソピペリジン-4-カルボン酸エチル塩酸塩から出発する合成経路が記載されている。この方法は必要な工程が多いという点で冗長であると言及することは、注目に値する。さらに、この方法は、危険で高価な試薬を必要とし、アドバンスト中間体から出発する。コバルト触媒の存在下でのオレフィンの不斉還元は、71%の適度なジアステレオマー過剰率をもたらす。分子のアミン部分にメチル基を導入するための還元的アミノ化が重要な工程であるが、この還元的アミノ化の達成は、難題である。さらに、エステル基のメチルへの立体選択的変換は、高価で危険な試薬を必要とする。

【0008】

さらに、Caiら, Org. Proc. SD (Res) Dev. 2005, 9, 51~56頁（特に55頁と56頁）には、保護された3-アミノ-4-ピコリンがピリジン環の全還元反応により3-アミノ-ピペリジンに転換される、以下のスキーム1に従った代替手順が記載されている。



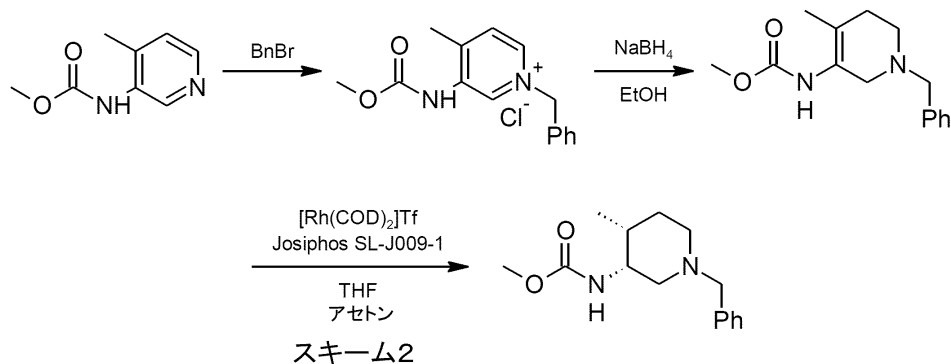
【0009】

しかしながら、この合成経路では、稀で高価な3-アミノ-4-ピコリンが出発物質として必要とされる。さらに、ピリジン部分のピペリジンへの全還元反応を達成するためには、水素化を高水素圧で実施しなければならない。しかしながら、前記合成の生成物はラセミ化合物である。

【0010】

国際公開第2007/012953号の19頁、実施例3には、3-アミノ-4-ピコリンが出発物質として用いられる更なる合成経路の最終工程が記載されている。スキーム

2 から分かるように、この経路は、ピリジン環のベンジル活性化及び水素化ホウ素ナトリウムを用いる部分還元を含む。最終工程において、不斉水素化は、光学活性ロジウム錯体（（ビス（1，5 - シクロオクタジエン）ロジウムトリフラート及びフェロセニルホスフィン Josiphos SL - J009 - 1TM により形成される）を用いて、テトラヒドロフランとエタノールとの混合物中で実施され、（3R，4R） - （1 - ベンジル - 4 - メチル - ピペリジン - 3 - イル） - メチルアミンを、97% のシス型生成物で、最高でも 66% e . e . の最適なエナンチオ選択性及び 48 . 5 の Z / E 比率、すなわちシス / トランスジアステレオ異性体（Dr と略記）間の比率で得た。

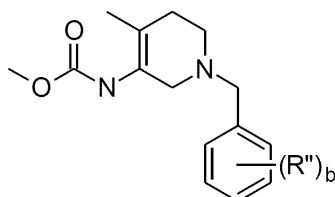


【0011】

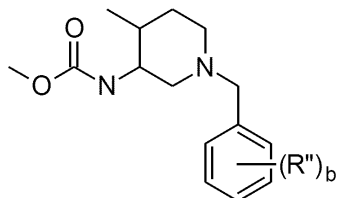
この潜在的な先行技術は、我々の実験では確認されていない。特に、国際公開第 2007 / 012953 号の実験 3 を繰り返すと、（3S，4S） - （1 - ベンジル - 4 - メチル - ピペリジン - 3 - イル - メチルアミン）は単離され、主張されている（3R，4R） - （1 - ベンジル - 4 - メチル - ピペリジン - 3 - イル） - メチルアミンは、キラル HPLC 分析（実験部分の分析方法を参照のこと）で確認したところ、前記出願に記載されているようには単離されなかった。

【0012】

しかしながら、出願国際公開第 2007 / 012953 号の請求項 44 から 47 は、式：



のテトラヒドロピリジンの不斉水素化による、式：



（上式中、R'' は、水素、（C1 - C6）アルキル及び CF₃ 基からなる群より選択され、b は、0 ~ 4 の整数である）の鏡像異性的に富化されたピペリジンの調製のための方法を開示しているようである。

【0013】

本発明の目的は、薬学的に活性な薬剤の調製のための貴重かつ重要な中間体である 3 - アミノ - ピペリジン化合物を調製するための改良された方法を提供することである。

【発明の概要】

【0014】

したがって、本発明で扱われる課題は、3 - （メチルアミノ） - 4 - メチルピペリジン

10

20

30

40

50

部分の調製のための改良された方法を提供することの課題である。

【 0 0 1 5 】

とりわけ本発明の課題は、特にエナンチオマー過剰率 (e . e .) 及び / 又はジアステレオマー比率及び / 又はモル収率、又は転化率の点で改善された、3 - (メチルアミノ) - 4 - メチルピペリジン部分の調製のための、より良い方法を提供することである。

【 0 0 1 6 】

この課題は、その定義が本明細書の不可欠な部分である添付の特許請求の範囲で概説されている、3 - (メチルアミノ) - 4 - メチルピペリジン部分の合成のための方法によって解決される。

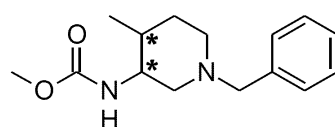
【 0 0 1 7 】

本発明による方法の更なる特徴及び利点は、本発明の表示として提供される、本発明の実現である実施例について以下に記載された説明から生じるであろう。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 8 】

本発明は、式 (I I) の化合物：

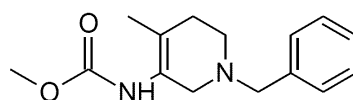


(II)

(上式中、ピペリジン環の3位及び4位の置換基は、シス配置であり、すなわち両方の不斉炭素がR配置又はS配置を有する)又はその塩の調製のための方法を提供する。

【 0 0 1 9 】

本発明の方法は、溶媒中、かつRh (I) 錯体及び光学活性フェロセニルホスフィンの存在下での、式 (I I I) の化合物：



(III)

又はその塩の不斉水素化を含む。

【 0 0 2 0 】

特に、式 (I I) 化合物又はその塩は、* 記号が付された不斉炭素において、3 - R 及び 4 - R 光学立体配置又は 3 - S 及び 4 - S 光学立体配置、又はラセミ混合物以外のそれらの混合物を有する。

【 0 0 2 1 】

本発明によれば、溶媒は、2, 2, 2 - トリフルオロエタノール (T F E) 又はメタノールであり、より好ましくは T F E である。

【 0 0 2 2 】

実に驚くべきことに、前記溶媒はエナンチオマー過剰率 (e . e . と略記) > 6 7 % 若しくは少なくとも 7 0 % 、及び / 又は非常に高い転化率を有する化合物 (I I) の調製を可能にすることが見出されている。

【 0 0 2 3 】

さらに驚くべきことに、T F E 溶媒は、式 (I I I) の化合物の式 (I I) 化合物への転換が完了していて、結果の確実な再現性を有する化合物 (I I) の調製を可能にすることが見出された。

【 0 0 2 4 】

さらに実に驚くべきことに、T F E 溶媒は比較的低い圧力及び / 又は比較的低い温度で、かつ、はるかに短い反応時間で化合物 (I I) の調製を可能にすることが見出された。

【 0 0 2 5 】

溶媒は、少なくとも 4 体積、好ましくは少なくとも 5 体積、より好ましくは 8 ~ 1 2 体

10

20

30

40

50

積の量で使用する事ができる。好ましくは、5～10体積のTFE又は10～20体積のメタノールが使用される。

【0026】

溶媒に関する「体積」という用語は、式(III)の化合物の重量当たり量当たりの体積(a volume per amount per weight amount)として解される。

【0027】

したがって、「体積」という用語は、生成物の単位当たりの溶媒の体積を意味し、例えば1体積は1キロ当たり1リットル、又は1グラムに対し1mL、又は1ミリグラム当たり1マイクロリットルである。したがって、例えば10体積は、物質1キログラム当たり10リットルを意味する。

10

【0028】

Rh(I)錯体は、一般式(IVa)又は(IVb)：

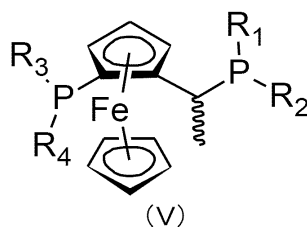


(上式中、Lは、 C_{4-12} ジエン又は2つの C_{2-12} アルケン分子を表し、Aは塩素、臭素、ヨウ素、トリフルオロメタンスルホン、テトラフルオロボレート又はアセチルアセトネートである)の中性錯体である。より好ましくは、Lは、ノルボルナジエン又は1,5-シクロオクタジエンであり、及び/又はAは、トリフルオロメタンスルホンである。

【0029】

光学活性フェロセニルホスフィンは、以下の式(V)の化合物：

20



(上式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 は、直鎖状若しくは分岐状 C_{1-5} アルキル、無置換アリール、直鎖状若しくは分岐状 C_{1-5} アルキル基で置換されたアリールの間で独立に選択されるか、又は環状 C_{5-6} アルキルである)である。

30

【0030】

本発明の方法の式(V)の光学活性フェロセニルホスフィンにおいて、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 の直鎖状又は分岐状 C_{1-5} アルキルは、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1,1-ジメチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、2,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピルであり得る。

【0031】

R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 の無置換アリール基は、フェニル、フリル又はナフチルであり得る。

40

【0032】

R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 の直鎖状又は分岐状 C_{1-5} アルキル基を有する置換アリールにおいて、 C_{1-5} アルキル基は、メチレン、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1,1-ジメチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、2,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、sec-ブトキシ、n-ペントキシ等である。

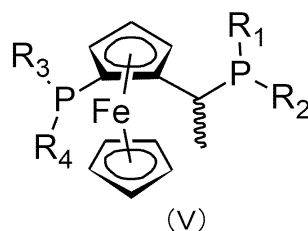
50

【 0 0 3 3 】

R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 の環状 $C_5 - 6$ アルキル基は、シクロペンチル又はシクロヘキシルであり得る。

【 0 0 3 4 】

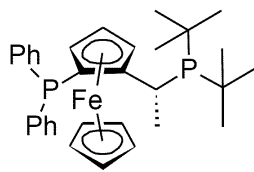
好ましい実施態様において、式 (V) の光学活性フェロセニルホスフィン化合物：



10

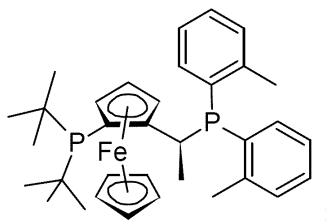
は、以下を含む群の中から選択することができる。

- CAS [1 5 5 8 3 0 - 6 9 - 6] で、J o s i p h o s S L - J 0 0 2 とも称される (R) - 1 - [(S_p) - 2 - (ジフェニルホスフィノ) フェロセニル] エチルジ - t e r t - ブチルホスフィンであって、以下の式を有するもの：



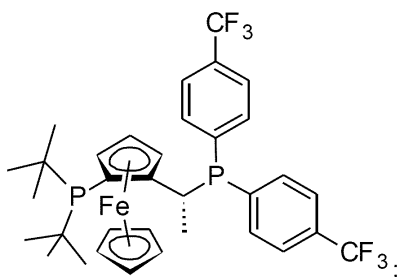
20

- CAS [8 4 9 9 2 4 - 7 7 - 2] で、J o s i p h o s S L - J 5 0 5 - 2 とも称される (S) - 1 - [(R_p) - 2 - (ジ - t e r t - ブチルホスフィノ) フェロセニル] エチルビス (2 - メチルフェニル) ホスフィンであって、以下の式を有するもの：



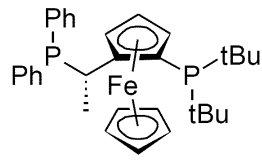
30

- CAS [8 4 9 9 2 4 - 3 7 - 4] で、J o s i p h o s S L - J 0 1 1 - 2 とも称される (S) - 1 - { (R_p) - 2 - [ビス [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ホスフィノ] フェロセニル } エチルジ - t e r t - ブチルホスフィンであって、以下の式を有するもの：

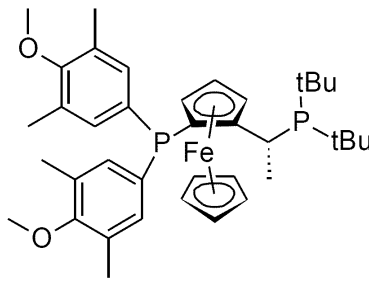


40

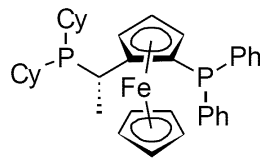
- CAS [2 2 3 1 2 1 - 0 1 - 5] で、J o s i p h o s S L - J 5 0 2 - 2 とも称される (S) - 1 - [(R_p) - 2 - (ジ - t e r t - ブチルホスフィノ) フェロセニル] エチルジフェニルホスフィンであって、以下の式を有するもの：



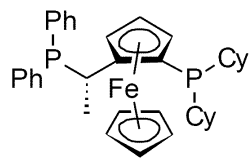
- CAS [1 8 7 7 3 3 - 5 0 - 2] で、J o s i p h o s S L - J 0 1 3 - 1 と
も称される (R) - 1 - [(S _P) - 2 - [ビス (4 - メトキシ - 3 , 5 - ジメチルフェ
ニル) ホスフィノ] フェロセニル } エチルジ - t e r t - ブチルホスフィンであって、以
下の式を有するもの :



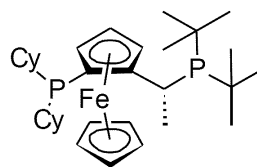
- CAS [1 6 2 2 9 1 - 0 2 - 3] で、J o s i p h o s S L - J 0 0 1 - 2 と
も称される (S) - 1 - [(R _P) - 2 - (ジフェニルホスフィノ) フェロセニル] エチ
ルジシクロヘキシルホスフィンであって、以下の式を有するもの :



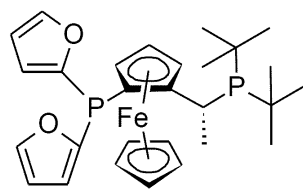
- CAS [1 6 2 2 9 1 - 0 1 - 2] で、J o s i p h o s S L - J 0 0 4 - 2 と
も称される (S) - 1 - [(R _P) - 2 - (ジシクロヘキシルホスフィノ) フェロセニル
エチル] ジフェニルホスフィンであって、以下の式を有するもの :



- CAS [1 5 8 9 2 3 - 1 1 - 6] で、J o s i p h o s S L - J 0 0 9 - 1 と
も称される (R) - 1 - [(S _P) - 2 - (ジシクロヘキシルホスフィノ) フェロセニル
] エチルジ - t e r t - ブチルホスフィンであって、以下の式を有するもの :



- CAS [8 4 9 9 2 4 - 4 1 - 0] で、J o s i p h o s S L - J 2 1 2 - 1 と
も称される (R) - 1 - { (S _P) - 2 - [ジ (2 - フリル) ホスフィノ] フェロセニル
} エチルジ - t e r t - ブチルホスフィンであって、以下の式を有するもの :



10

20

30

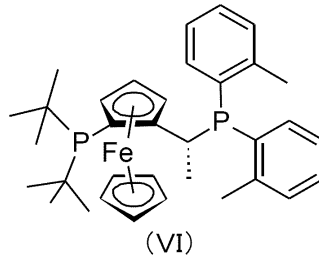
40

50

又はこれらのエナンチオマー。

【 0 0 3 5 】

フェロセニルホスフィンは、より好ましくは式 (V I) :



10

を有する (R) - 1 - [(S_p) - 2 - (ジ - t e r t - ブチルホスフィノ) フェロセニル] エチルビス (2 - メチルフェニル) ホスフィン又はその (S , R_p) エナンチオマーであり、それは、これらが e . e . に関して最も良い結果をもたらすためである。

【 0 0 3 6 】

式 (V I) の上記フェロセニルホスフィンの (S , R_p) - エナンチオマーを用いることにより、式 (I I) の化合物の (3 S , 4 S) - エナンチオマーが得られるが、式 (V I) の上記フェロセニルホスフィンの好ましい (R , S_p) - エナンチオマーは、式 (I I) の化合物の、好ましい反対の (3 R , 4 R) - エナンチオマーを与える。

【 0 0 3 7 】

20

ロジウム (I) 錯体及びフェロセニルホスフィン、好ましくは、式 (I I I) の化合物の量と比較して、約 0 . 5 ~ 約 2 %、より好ましくは約 1 % の量 (w / w) で使用される。

【 0 0 3 8 】

本発明の文脈全体において、「約」という用語は、 $\pm 15\%$ の指示値の変動を意味する。例えば、化合物の「約 1 %」とある場合、これは、0 . 8 5 % ~ 1 . 1 5 % の範囲の量が使用され得ることを意味する。

【 0 0 3 9 】

この反応は、25 ~ 70、好ましくは30 ~ 60 の範囲で選択された温度で、かつ2 ~ 20 b a r、好ましくは3 ~ 15 b a r の水素圧で好ましくは実施される。反応時間は、24時間を超え、好ましくは40時間を超える。

30

【 0 0 4 0 】

特に、溶媒として T F E を用いる場合には、反応温度を30 ~ 60 の範囲で選択するのが好ましく、一方、メタノールを溶媒として用いる場合には、反応温度を50 ~ 70 の範囲で選択するのが好ましい。

【 0 0 4 1 】

特に、溶媒として T F E を用いる場合、反応温度は、好ましくは30 ~ 60 の範囲、より好ましくは30 ~ 40 の範囲で選択される。

【 0 0 4 2 】

特に好ましい実施態様では、溶媒としてメタノールを使用する場合、反応温度は、好ましくは50 ~ 70 の範囲、より好ましくは55 ~ 65 の範囲で選択され、さらに好ましくは60 である。

40

【 0 0 4 3 】

さらに、溶媒として T F E を用いる場合には、反応圧力を2 ~ 15 b a r の範囲で選択するのが好ましく、一方、メタノールを溶媒として用いる場合には、反応圧力を10 ~ 20 b a r の範囲で選択するのが好ましい。

【 0 0 4 4 】

特に、T F E が溶媒として使用される場合、反応圧力は、好ましくは2 ~ 15 b a r、より好ましくは2 ~ 5 b a r、より好ましくは約3 ~ 約4 b a r の範囲で選択され、より好ましくは約3 . 5 b a r である。

50

【 0 0 4 5 】

特に好ましい実施態様では、本発明の方法は、式 (I I) の化合物を得るための式 (I I) の化合物の水素化を含み、 T F E が溶媒として使用される場合、 3 0 ~ 6 0 の範囲の温度で、かつ 2 ~ 5 b a r の範囲で選択される水素圧を用いて実施される。

【 0 0 4 6 】

さらに、好ましくは、溶媒として T F E を使用する場合、本発明の方法は、式 (I I) の化合物を得るための式 (I I I) の化合物の水素化を含み、 3 0 ~ 4 0 の範囲の温度で、かつ約 3 ~ 約 4 b a r の範囲で選択される水素圧を用いて実施される。

【 0 0 4 7 】

特に好ましい実施形態では、本発明の方法は、約 1 0 体積の 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタノール中、 3 0 ~ 4 0 の範囲の温度で、かつ約 3 ~ 約 4 b a r の範囲で選択される水素圧を用いて式 (I I I) の化合物を水素化し、式 (I I) の化合物を得ることを含む。

10

【 0 0 4 8 】

特に好ましい実施形態では、本発明の方法は、約 1 0 体積の 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタノール中、 3 0 ~ 4 0 の範囲の温度で、かつ約 3 ~ 約 4 b a r の範囲で選択される水素圧を用いて式 (I I I) の化合物を水素化し、式 (I I) の化合物を得ることを含む。

【 0 0 4 9 】

条件に応じて反応を完結させる反応時間は、 6 0 時間以下、例えば 6 0 時間である。

20

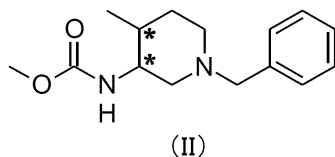
【 0 0 5 0 】

本発明の方法は、 6 7 % より高く、好ましくは少なくとも 7 0 % 、より好ましくは少なくとも 7 5 % のエナンチオマー過剰率 (e . e .) を有する式 (I I) の化合物を、 (3 S , 4 S) - 又は (3 R , 4 R) エナンチオマーのいずれかとして得ることを可能にする。

【 0 0 5 1 】

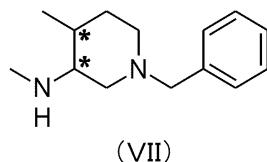
また、本発明の方法は、以下の工程：

(i) 式 (I I) の化合物：



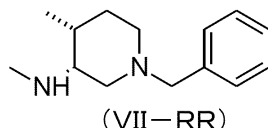
30

(上式中、 * 記号が付された不斉炭素は、 3 - R 及び 4 - R 光学立体配置又は 3 - S 及び 4 - S 光学立体配置又はラセミ混合物以外のそれらの混合物を有する)
又はその塩を還元し、式 (V I I)：



40

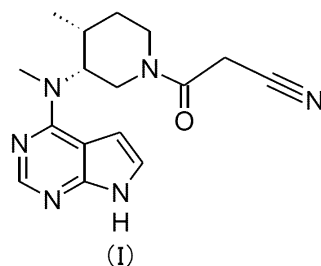
(上式中、 * 記号が付された不斉炭素は、 3 - R 及び 4 - R 光学立体配置又は 3 - S 及び 4 - S 光学立体配置又はラセミ混合物以外のそれらの混合物を有する)
の化合物 1 - ベンジル - N , 4 - ジメチルピペリジン - 3 - アミン又はその塩を得る工程
(i i) 任意選択的に、式 (V I I - R R)：



の (R , R) - エナンチオマーである式 (V I I) の化合物又はその塩の、式 (I) のト

50

ファシチニブ：



又はその塩への転換
も含む。

10

【 0 0 5 2 】

工程 (i) は、式 (I I) の化合物を溶媒中で水素化物と反応させることによって、行うことができる。好ましくは、水素化アルミニウムリチウムが使用される。好ましい反応条件は、還流温度で T H F 溶媒中に少なくとも 3 当量の過剰の水素化物の使用をもたらす。

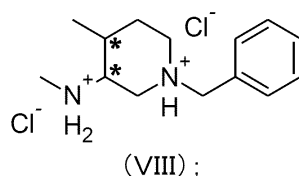
【 0 0 5 3 】

この反応の後に、例えば非水性溶媒中で塩化水素を用いて、式 (V I I) の化合物を塩化することができる。

【 0 0 5 4 】

20

式 (V I I) の化合物を塩化水素で塩化すると、式 (V I I I) の化合物：



が生成し、化合物 (V I I) (* 記号が付された不斉炭素は、 3 - R 及び 4 - R 光学立体配置又は 3 - S 及び 4 - S 光学立体配置又はそれらの混合物を有する) の前記ビス - H C l 塩は、所望でない異性体の効率的なパージをして、エナンチオマー過剰率の点で効率的な富化を得ることができる。

30

【 0 0 5 5 】

特に、化合物 (V I I I) ビス - H C l 塩は、塩酸の添加により、式 (V I I) の化合物のメタノール溶液中で調製することができる。特に、その溶液に 1 % ~ 5 % の水を添加すると、エナンチオマー過剰率の点で富化が高まる。

【 0 0 5 6 】

工程 (i) は、式 (I I) の出発化合物の光学立体配置を実質的に保持する。これは、 6 7 % より高い e . e . を有する式 (I I) の化合物が反応すると、 6 7 % より高い e . e . を有する式 (V I I) の化合物が得られるであろうことを意味する。

【 0 0 5 7 】

工程 (i i) は、例えば国際公開第 2 0 1 4 / 1 9 5 9 7 8 号の実施例 1 ~ 6 (2 5 頁 ~ 2 7 頁) に記載されている周知の方法に従って行うことができる。(R , R) - エナンチオマーである式 (V I I) の化合物又はその塩の、式 (I) のトファシチニブ又はその塩への転換もまた、式 (V I I) の出発化合物のエナンチオマー過剰率を実質的に保持する。

40

【 0 0 5 8 】

さらに、式 (I I I) の化合物は、国際公開第 2 0 0 7 / 0 1 2 9 5 3 号 (実施例 2 参照) に記載されているように調製することもできる。

【 0 0 5 9 】

本発明のすべての中間体及び化合物、特に式 (I) 、 (I I) 、 (I I I) 、 (V I I) のものは、それらが調製される反応混合物から単離又は非単離形態であり得る。

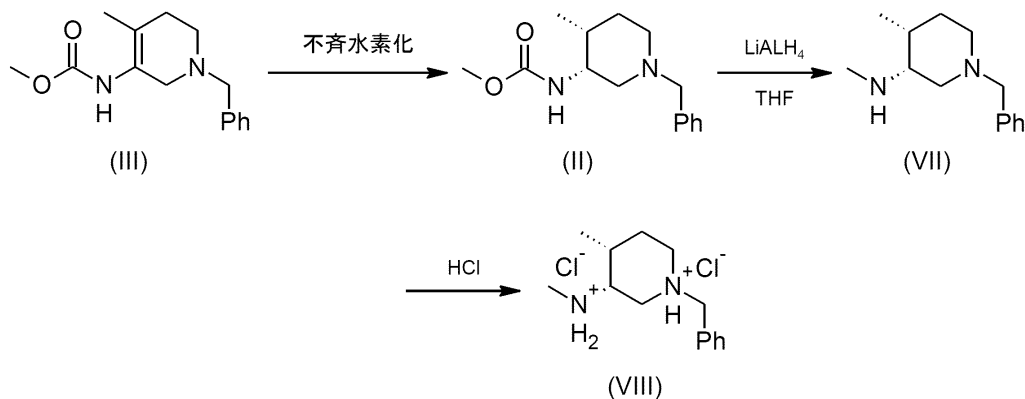
50

【0060】

好ましい実施態様によれば、すべての単離された中間体及び化合物は、典型的には固体の形態である。

【0061】

以下のスキームは、3 R 及び 4 R 配置を有する式 (VII) 及び (VII I) の化合物を調製するための全体的な方法を示す。



10

スキーム3

【実施例】

【0062】

Rh (I) 錯体及びフェロセニルリガンドは、例えば Sigma Aldrich (米国) 又は Alfa Aesar (ドイツ) によって供給されている、広く市販されている反応物である。

20

【0063】

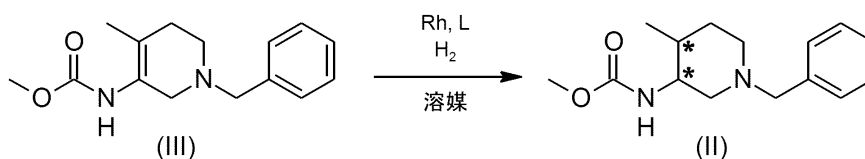
出発物質、すなわち式 (III) の化合物は、国際公開第 2007/012953 号第 19 頁の実施例 2 の教示に従って調製することができる。

【0064】

不斉水素化

実施例 1: メタノール中の (1 - ベンジル - 4 - メチルピペリジン - 3 - イル) カルバミン酸メチル (II) の調製

30



以下の表の条件に従う基質濃度、温度、触媒及びリガンドの負荷及び種類、並びに溶媒並びに他の任意のパラメーター/変数を一定に保ちながら、6 つの実験を行った。

【0065】

条件

Rh(I) 錯体 当量	反応温度	リガンドの種類	リガンドの 当量
0.01 当量	60°C	Josiphos SL-J5	0.01 当量

40

【0066】

手順

250 mL の圧力容器に、(1 - ベンジル - 4 - メチル - 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - イル) カルバミン酸 (化合物 (III))、1.0 g、3.84 mmol)、ビス(1, 5 - シクロオクタジエン) ロジウム (I) トリフルオロメタンスルホン酸 (18.0 mg、0.0384 mmol、Aldrich 530840、CAS: 99326-34-8)、(S) - 1 - [(R_p) - 2 - (ジ - tert - ブチルホスフィノ

50

フェロセニル]エチルビス(2-メチルフェニル)ホスフィン(22.0mg、0.0384mmol、Aldrich 88756、CAS: 849924-77-2)を添加した。固体を窒素(5×5bar)でパージし、その後メタノールを添加した。溶液を窒素(5×5bar)、次いで水素でパージした。反応を加熱し、水素圧を維持した。反応が完了した後、混合物を冷却し、窒素(5×5bar)でパージした。HPLC分析のために一定量を取り出し、完全な反応転換を確認した。混合物を濃縮乾固し、(1-ベンジル-4-メチルピペリジン-3-イル)カルバミン酸メチル(II)を油状物として単離し、キラリティー分析を行った。

【0067】

10

表1: 同じリガンド用いた、条件の比較

試験	圧力 (bar)	MeOH (V)	時間 (h)	転化率 (%)	収率 (%)	Dr (シス/トランス)	e. e. % (S, S異性体)
1	15	20	72	100%	/	51.3	72%
2	15	20	48	82%	71%	50.33	72%
3	15	10	48	97%	52%	>300	74.8%
4	15	15	72	76%	/	>100	72.8%
5	3.5	10	24	100%	89%	49.4	70.8%
6	3.5	10	24	100%	99%	42	73.2%

20

注: Drは、2つのトランス異性体の合計量に対するシスエナンチオマーの合計量のジアステレオ異性体比(diastereoisomeric ratio)である。

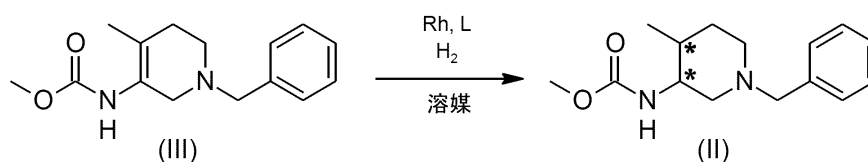
【0068】

すなわち、 $Dr = ((3S, 4S) + (3R, 4R)) / ((3R, 4S) + (3S, 4R))$

【0069】

実施例2: TFE中の(1-ベンジル-4-メチルピペリジン-3-イル)カルバミン酸メチル(II)の調製

30



以下の表の条件に従う基質濃度、触媒リガンドの負荷及び種類、並びに溶媒とその他任意のパラメーター/変数を一定に保ちながら、10の実験を行った。これらの例では、溶媒としてTFEが選択された。

【0070】

40

Rh(I) 錯体の当量	リガンドの種類	リガンドの当量
0.01当量	Josphos SL-J50	0.01当量

【0071】

手順

250mLの圧力容器に、(1-ベンジル-4-メチル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)カルバミン酸(化合物(III)、1.0g、3.84mmol)、ビス(1,5-シクロオクタジエン)ロジウム(I)トリフルオロメタンスルホン酸

50

(18.0 mg、0.0384 mmol、Aldrich 530840、CAS: 99326-34-8)、(S)-1-[(Rp)-2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセニル]エチルビス(2-メチルフェニル)ホスフィン(22.0 mg、0.0384 mmol、Aldrich 88756、CAS: 849924-77-2)を添加した。固体を窒素(5×5 bar)でパージし、その後TFEを添加した。溶液を窒素(5×5 bar)、次いで水素でパージした。反応を加熱して水素圧を維持した。反応が完了した後、混合物を冷却し、窒素(5×5 bar)でパージした。HPLC分析のために一定量を取り出し、完全な反応転換を確認した。混合物を濃縮乾固し、(1-ベンジル-4-メチルピペリジン-3-イル)カルバミン酸メチル(II)を油状物として単離し、キラリティー分析を行った。

10

【0072】

表2: 同じリガンドを用いた、条件の比較

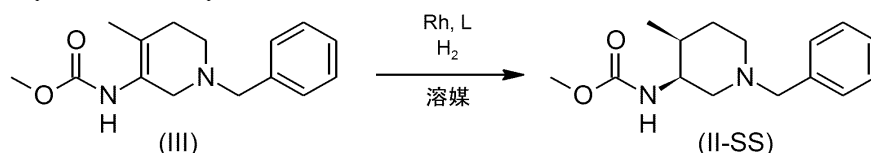
試験	圧力 (bar)	温度 (°C)	TFE (V)	時間 (h)	転化率 (%)	収率 (%)	Dr (シス/トランス)	e. e. % (S, S異性体)
1	15	60	10	72	100%	/	32.9	74.3%
2	3.5	30	10	72	100%	87%	182.9	82.9%
3	3.5	40	10	72	100%	/	97.1	76.4%
4	3.5	30	10	48	98%	/	152.2	80.7%
5	3.5	60	10	6	100%	95%	50.6	74.1%
6	3.5	60	5	6	100%	94%	61	74.8%
7	3.5	50	5	6	100%	/	101.7	78.9%
8	2	60	5	6	100%	/	33.9	73.6%
9	2	50	10	24	98%	/	88.5	79.4%
10	2	40	10	24	98%	/	41.6	75.7%

20

30

【0073】

実施例3: ((3S, 4S)-1-ベンジル-4-メチルピペリジン-3-イル)カルバミン酸メチル(II-SS)の調製



250 mLの圧力容器に、(1-ベンジル-4-メチル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)カルバミン酸((III)(1.0 g、3.84 mmol)、ビス(1,5-シクロオクタジエン)ロジウム(I)トリフルオロメタンスルホン酸(18.0 mg、0.0384 mmol、CAS: 99326-34-8)、(S)-1-[(Rp)-2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセニル]エチルビス(2-メチルフェニル)ホスフィン(22.0 mg、0.0384 mmol、CAS: 849924-77-2)を添加した。固体を窒素(5×5 bar)でパージし、その後トリフルオロエタノール(10 mL、10 V)を添加した。溶液を窒素(5×5 bar)、次いで水素(3.5 bar)でパージした。水素圧を3.5 barに維持しながら、反応を加熱した。72時間後、混合物を冷却し、窒素(5×5 bar)でパージした。HPLC分析のために一定量を取り出し、完全な反応転換を確認した。混合物を濃縮乾固し、メチル-((3S, 4S)-1-ベンジル-4-メチルピペリジン-3-イル)カルバミン酸(II-SS)を単離した。

40

50

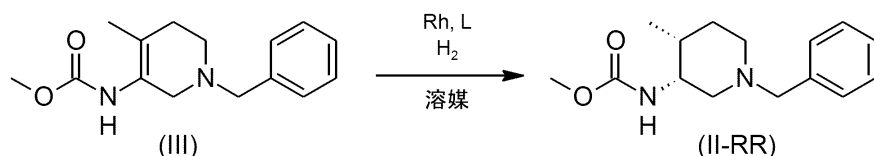
SS) (990 mg、収率87%、e.e. 82.9%及びdr 182.9キラルHPLC)を油状物として単離した。

【0074】

最初の水素圧は3.5 barである。反応が進行すると、圧力は0 barに低下する。容器は、水素の消費がそれ以上観察されなくなるまで(約5回の再チャージを必要とする)、3.5 barまで繰り返し再チャージされる。

【0075】

実施例4：((3R, 4R) - 1 - ベンジル - 4 - メチルピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸メチル(II-RR)の調製



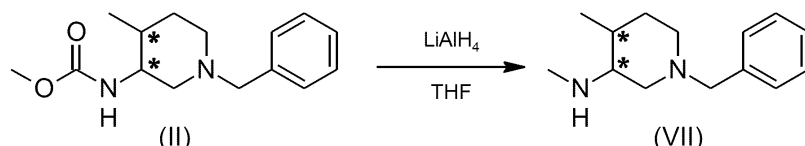
15 mLの圧力容器で、(1 - ベンジル - 4 - メチル - 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - イル)カルバミン酸((III)) (1.0 g、3.84 mmol)、ビス(1, 5 - シクロオクタジエン)ロジウム(I)トリフルオロメタンスルホン酸(18.0 mg、0.0384 mmol、CAS: 99326-34-8)及び(R) - 1 - [(Sp) - 2 - (ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセニル]エチルビス(2 - メチルフェニル)ホスフィン(22.0 mg、0.0384 mmol、CAS: 849924-76-1)を、トリフルオロエタノール(5 mL、5 V)に添加した。溶液を窒素(5 x 5 bar)、次いで水素(3.5 bar)でパージした。水素圧を3.5 barに維持しながら、反応を30 °Cで1時間、その後50 °Cで5時間加熱した。混合物を冷却し、窒素(5 x 5 bar)でパージした。HPLC分析のために一定量を取り出し、完全な反応転換(転化率97%)を確認した。混合物を濃縮乾固し、((3R, 4R) - 1 - ベンジル - 4 - メチルピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸メチル(II-RR) (定量的収量1.08 g、e.e. 82.3%及びdr 101.7キラルHPLC)を油状物として得た。

【0076】

最初の水素圧は3.5 barである。反応が進行すると、圧力は0 barに低下する。容器は、水素の消費がそれ以上観察されなくなるまで(約3回の再チャージを必要とする)、3.5 barまで繰り返し再チャージされる。

【0077】

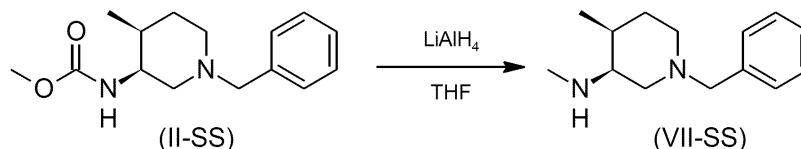
実施例5：1 - ベンジル - N, 4 - ジメチルピペリジン - 3 - アミン(VII)の一般的調製



THF(10 mL)中(1 - ベンジル - 4 - メチルピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸メチル(II) (1 g、4.28 mmol)の入った、窒素パージした丸底フラスコに、0 °Cで1 MのTHF(12.07 mL、13.69 mmol)中LiAlH₄の溶液を滴下した。反応混合物を0 °Cで5分間攪拌し、その後還流下で2.5時間加熱した。反応が完了した後、混合物を0 ~ 5 °Cに冷却し、水(2 mL)を5分かけてゆっくりと加えた。得られた懸濁液を濾過し、ケーキをTHF(4 mL)で洗浄した。合わせた濾液及び洗液を濃縮乾固して、1 - ベンジル - N, 4 - ジメチルピペリジン - 3 - アミン(VII)を油状物として得た。

【0078】

実施例6：(3S, 4S) - 1 - ベンジル - N, 4 - ジメチルピペリジン - 3 - アミン (VII-SS) の調製

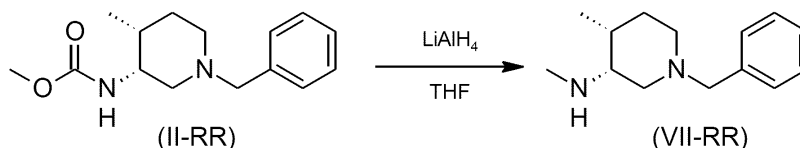


THF (10 mL) 中 (3S, 4S) - 1 - ベンジル - 4 - メチルピペリジン - 3 - イル) カルバミン酸メチル (II-SS) (0.99 g, 4.28 mmol) の入った、窒素パージした丸底フラスコに、0 で 1 M の THF (12.07 mL、13.69 mmol) 中 LiAlH_4 の溶液を滴下した。反応混合物を 0 で 5 分間攪拌し、その後還流下で 2.5 時間加熱した。反応が完了した後、混合物を 0 ~ 5 に冷却し、水 (2 mL) を 5 分かけてゆっくりと加えた。得られた懸濁液を濾過し、ケーキを THF (4 mL) で洗浄した。合わせた濾液及び洗液を濃縮乾固して、(3S, 4S) - 1 - ベンジル - N, 4 - ジメチルピペリジン - 3 - アミン (VII) を油状物 (0.512 g、粗製、収率 59%) として得た。

10

【0079】

実施例7：(3R, 4R) - 1 - ベンジル - N, 4 - ジメチルピペリジン - 3 - アミン (VII-RR) の調製

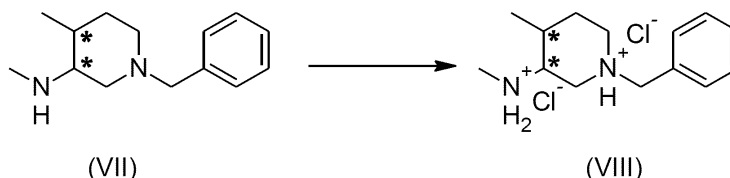


THF (10 mL、10 V) 中 (3R, 4R) - 1 - ベンジル - 4 - メチルピペリジン - 3 - イル) カルバミン酸メチル (II-RR) (3.84 mmol) の入った、窒素パージした 100 mL 丸底フラスコに、 LiAlH_4 (1 M THF 溶液、12.29 mL、12.29 mmol) を 0 で滴下した。反応混合物を 0 で 20 分間攪拌し、その後還流下で 2.5 時間加熱した。反応が完了した後、混合物を 0 ~ 5 に冷却し、水 (2 mL、2 V) を 5 分かけてゆっくりと加えた。得られた懸濁液を濾過し、ケーキを THF (4 mL) で洗浄した。合わせた濾液及び洗液を濃縮乾固して、(3R, 4R) - 1 - ベンジル - N, 4 - ジメチルピペリジン - 3 - アミン (VII-RR) (0.625 g、e.e. 91.5%、キラル GC) を油状物として得た。

30

【0080】

実施例8：1 - ベンジル - N, 4 - ジメチルピペリジン - 3 - アミン二塩酸塩 (VII) の一般的調製



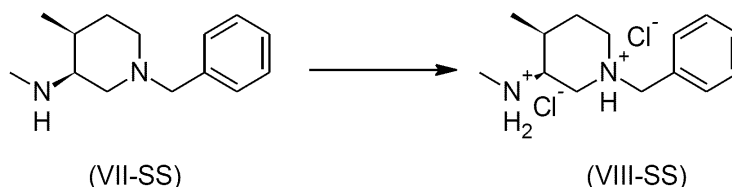
40

1 - ベンジル - N, 4 - ジメチルピペリジン - 3 - アミン (VII) (0.5 g、2.34 mmol) のイソプロパノール (1.5 mL) 溶液に、6 N HCl のイソプロパノール (1.25 mL、3.2 当量) 溶液を加えた。形成された懸濁液にヘプタン (1 mL) を加え、混合物を還流下で 10 分間加熱した。懸濁液を室温で 30 分間攪拌し、固体を濾過し、冷ヘプタン (2 x 2 mL) で洗浄した。湿ったケーキを減圧下で室温で乾燥させ、1 - ベンジル - N, 4 - ジメチルピペリジン - 3 - アミン二塩酸塩 (VII) を淡色固体として得た。

【0081】

50

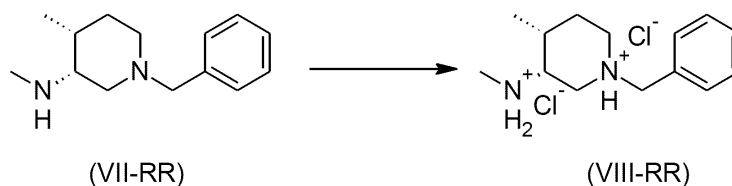
実施例 9 : (3S, 4S) - 1 - ベンジル - N , 4 - ジメチルピペリジン - 3 - アミン二塩酸塩 (VII-SS) の調製



(3S, 4S) - 1 - ベンジル - N , 4 - ジメチルピペリジン - 3 - アミン (VII-SS) (0.512 g, 2.34 mmol) のイソプロパノール (1.5 mL) 溶液に、6 N HCl のイソプロパノール (1.25 mL, 3.2 当量) 溶液を加えた。形成された懸濁液にヘプタン (1 mL) を加え、混合物を還流下で 10 分間加熱した。懸濁液を室温で 30 分間攪拌し、固体を濾過し、冷ヘプタン (2 x 2 mL) で洗浄した。湿ったケーキを減圧下で室温で乾燥させ、(3S, 4S) - 1 - ベンジル - N , 4 - ジメチルピペリジン - 3 - アミン二塩酸塩 (VII-SS) (467 mg、収率 69%、e.e. 93.5%、GC) を淡色固体として得た。

【0082】

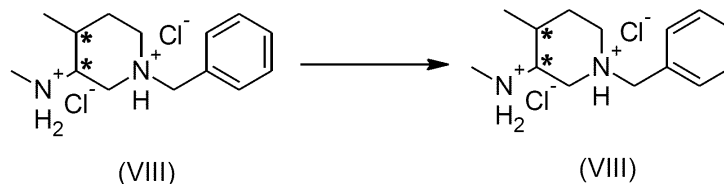
実施例 10 : (3R, 4R) - 1 - ベンジル - N , 4 - ジメチルピペリジン - 3 - アミン二塩酸塩 (VII-RR) の調製



(3R, 4R) - 1 - ベンジル - N , 4 - ジメチルピペリジン - 3 - アミン (VII-RR) (0.615 g, 2.82 mmol) のイソプロパノール (1.85 mL, 3 V) 溶液に、6 N HCl のイソプロパノール (1.50 mL, 9.01 mmol, 3.2 当量) 溶液を加えた。得られた懸濁液にヘプタン (1 mL) を加え、混合物を還流下で 10 分間加熱した。懸濁液を室温で 30 分間攪拌し、固体を濾過し、冷ヘプタン (2 x 2 mL) で洗浄した。湿ったケーキを減圧下で室温で乾燥させ、(3R, 4R) - 1 - ベンジル - N , 4 - ジメチルピペリジン - 3 - アミン二塩酸塩 (VII-RR) (488 mg、収率 60%、e.e. 97.3%、キラル GC) を淡色固体として得た。

【0083】

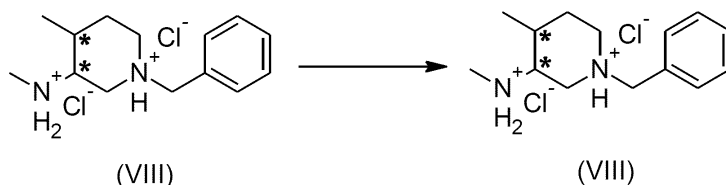
実施例 11 : メタノール中の 1 - ベンジル - N , 4 - ジメチルピペリジン - 3 - アミン二塩酸塩 (VII) の一般的な再結晶化 :



1 - ベンジル - N , 4 - ジメチルピペリジン - 3 - アミン二塩酸塩 (VII) (2.0 g) の MeOH (10 V) 懸濁液を、溶液が得られるまで還流下で加熱した。混合物を室温まで冷まし、12 時間保持した。固体を濾過し、冷 MeOH (2 x 1 V) で洗浄した。湿ったケーキを減圧下で室温で乾燥させて、表題の塩 (収率 68%、e.e. 99%) を得た。

【0084】

実施例 12 : THF / H₂O (5%) 中の 1 - ベンジル - N , 4 - ジメチルピペリジン - 3 - アミン二塩酸塩 (VII) の一般的な再結晶化 :



1 - ベンジル - N , 4 - ジメチルピペリジン - 3 - アミン二塩酸塩 (V I I I) (2 . 0 g) の T H F / H ₂ O (5 %) (2 0 V) 懸濁液を、溶液が得られるまで還流下で加熱した。混合物を室温に冷まし、12 時間保持した後、0 で 24 時間保持した。水層中に観察された固体を濾過し、冷 T H F (2 × 1 V) で洗浄した。湿ったケーキを減圧下で室温で乾燥させて、表題の塩 (収率 24 %、e . e . 98 %) を得た。

10

【 0 0 8 5 】

実施例 13：分析方法

本発明の e . e . を決定するための分析方法。該方法は、1 ~ 4 の実施例の結果及び式 (I I) の化合物のキラル純度を、以下のクロマトグラフィー条件の H P L C によりモニターする。

- カラム：Chiralcel OJ；

- カラム温度：250

移動相：ヘプタン / I P A 95 : 5；

モード：アイソクラティック；

- 流量：0.5 mL / 分；

- UV 検出器：210 nm；

- 注入量：5 μL；

- 分析時間：25 分；

- 希釈剤：ヘプタン / I P A 1 / 1；

- 保持時間：

- S y n 体 (S , S) = 6.8 分；

- S y n 体 (R , R) = 9.2 分；

- A n t i 体 (R , S) 及び A n t i 体 (S , R) = 12.3 及び 19.0 分 (知られていない特定のエナンチオマー)

20

【 0 0 8 6 】

30

本発明の e . e . を決定するための分析方法。該方法は、5 ~ 12 の実施例の結果及び式 (V I I) 及び (V I I I) の化合物のキラル純度を、以下のクロマトグラフィー条件の G C によりモニターする。

- カラム：Cyclosil - B；

- 注入温度：230

- 検出器温度：250

- オープン温度プログラム：

・ 開始 120 ；

・ 3 / 分で 120 から 205 まで上昇；

・ 205 で 2 分間保持；

・ 10 / 分で 205 から 220 まで上昇；

・ 220 で 5 分間保持；

- 流量：1.0 mL / 分；

- スプリット比：50 : 1

- UV 検出器：260 nm；

- 注入量：1 μL；

- 分析時間：37 分；

- 希釈剤：ジクロロメタン；

保持時間：

- S y n 体 (S , S) = 28 分；

40

50

- S y n 体 (R , R) = 2 8 . 1 分。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
 C 0 7 B 61/00 (2006.01) C 0 7 B 53/00 G
 C 0 7 B 61/00 3 0 0

- (72)発明者 パスト アギーラ, ミレイア
 スペイン国 08028 パルセロナ, バルディリ レシャク 10, パルク シエンティフ
 ィック デ パルセロナ, エナンティア, エセ.エレ.
 (72)発明者 プレシアド ガジェゴス, サラ
 スペイン国 08028 パルセロナ, バルディリ レシャク 10, パルク シエンティフ
 ィック デ パルセロナ
 (72)発明者 ミセラッツィ, エマニュエル
 イタリア国 40030 ボローニャ, グリッツァーナ モランディ, ヴィア ヴェッジョ
 ポッジョリーノ 38

合議体

審判長 大熊 幸治

審判官 富永 保

審判官 関 美祝

- (56)参考文献 特開2007-39455(JP,A)
 特表2008-505903(JP,A)
 特表2016-528201(JP,A)
 特表2016-508507(JP,A)
 特表2015-507023(JP,A)
 Organic Process Research & Development, (2014), 18, pp. 1714-1720

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 C07D, C07B
 CAplus/REGISTRY(STN)