

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2016 年 10 月 20 日(20.10.2016)



(10) 国際公開番号

WO 2016/167361 A1

- (51) 国際特許分類:
C07B 63/02 (2006.01) C07C 303/44 (2006.01)
C07C 209/84 (2006.01) C07C 311/37 (2006.01)
C07C 211/10 (2006.01) C07D 213/127 (2006.01)
C07C 213/10 (2006.01) C07D 309/12 (2006.01)
C07C 215/30 (2006.01) C07D 471/14 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2016/062160
- (22) 国際出願日: 2016 年 4 月 15 日(15.04.2016)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2015-085112 2015 年 4 月 17 日(17.04.2015) JP
- (71) 出願人: アステラス製薬株式会社(ASTELLAS PHARMA INC.) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 5 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 吉田 信也(YOSHIDA Shinya); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 5 番 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 大場 誉徳(OBA Yasunori); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 5 番 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人栄光特許事務所(EIKOH PATENT FIRM, P.C.); 〒1050003 東京都港区西新

橋一丁目 7 番 1 3 号 虎ノ門イーストビルディング 10 階 Tokyo (JP).

- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING ORGANIC COMPOUND SUBSTANTIALLY FREE OF Pd, AND NOVEL METHOD FOR REMOVING Pd FROM ORGANIC COMPOUND USING HYDROGEN GAS

(54) 発明の名称: Pd を実質的に含まない有機化合物の製造方法及び水素ガスを用いた有機化合物から Pd を除去する新規な方法

(57) Abstract: The purpose of the present invention is to provide a novel method for producing an organic compound substantially free of Pd in an inexpensive and simple manner. The present invention pertains to a method for producing an organic compound substantially free of Pd, the method including a step for stirring, in a hydrogen gas atmosphere, a solution that includes an organic compound obtained by synthesis using a Pd catalyst and residual Pd remaining in the organic compound.

(57) 要約: 本発明は、低コストかつ簡便な方法により、実質的に Pd を含まない有機化合物の新規な製造方法を提供することを目的とする。本発明は、Pd 触媒を用いて合成して得られた有機化合物と、前記有機化合物中に残留する残留 Pd とを含む溶液を水素ガス雰囲気下で攪拌する工程を含む、実質的に Pd を含まない有機化合物の製造方法に関する。



WO 2016/167361 A1

明 細 書

発明の名称：

Pdを実質的に含まない有機化合物の製造方法及び水素ガスを用いた有機化合物からPdを除去する新規な方法

技術分野

[0001] 本発明は、Pdを実質的に含まない有機化合物を製造する新規な方法に関する。また、有機化合物からPdを除去する新規な方法に関する。

背景技術

[0002] 遷移金属の1種であるパラジウム（Pd）は、医薬品や医薬品中間体を含むファインケミカル分野の有機合成反応における触媒として非常に有用であり、工業的にも多く用いられている。

有機合成反応の種類としては、Pd/C等のPd触媒を用いた不均一系の水素添加反応（ニトロ基の還元、脱ベンジル化、脱フェネチル化等）、鈴木－宮浦カップリング反応や、Pd（PPh₃）₄等のPd触媒を用いた均一系の鈴木－宮浦カップリング反応、根岸カップリング反応など、多くの例が報告されている。

[0003] 一方、医薬品中の残留金属の許容量がガイドラインとして示されており、医療品原薬である有機化合物中から残留Pdを除去する必要がある（非特許文献1）。

Pdの除去方法としては、蒸留による除去、結晶化による濾液への除去、シリカゲルなどを用いたカラム精製による除去、チオール系やチオウレア系、カルボン酸系、スルホン酸系などの吸着剤を用いた除去、n-Bu₃P／乳酸やN－アセチルシステイン、L－システイン、エチレンジアミンなどの添加物を用いた除去（特許文献1及び2、並びに非特許文献2～4）などが知られている。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：日本国特開2011-057602号公報

特許文献2：国際公開第98/51646号

非特許文献

[0005] 非特許文献1：Guideline on the specification limits for residues of metal catalysts or metal reagents, European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), London, 21 February 2008, p 1-34.

非特許文献2：Cheng-yi Chen et al., "Practical Asymmetric Synthesis of a Potent Cathepsin K Inhibitor. Efficient Palladium Removal Following Suzuki Coupling", Journal of Organic Chemistry, 2003, 68, 2633-2638.

非特許文献3：Kurt Konigsberger et al., "A Practical Synthesis of 6-[2-(2,5-Dimethoxyphenyl)ethyl]-4-ethylquinazoline and the Art of Removing Palladium from the Products of Pd-Catalyzed Reactions", Organic Process Research & Development, 2003, 7, 733-742.

非特許文献4：Mahavir Prashad et al., "An Expedient Synthesis of 1-(4-Chlorophenyl)-3,3-dimethyl-2-butanone by a Ligand-Free Palladium-Catalyzed

d-Arylation of Pinacolone: Scale-Up and Effect of Base Concentration", Advanced Synthesis & Catalysis, 2003, 345, 533-536.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 従来のPdの除去方法では、Pdの除去効率が低い、吸着ロスによって収率が低下する、再現性に乏しい等、Pdを効果的に除去することができなかった。また、添加剤や吸着剤を使用することによりPdの除去効率を高めても、当該添加剤や吸着剤が高価であったり、添加剤や吸着剤自身が不純物として有機化合物中に残留することがあり、低コストかつ簡便な方法によるPdの効果的な除去方法の開発が求められていた。

そこで本発明は、低コストかつ簡便な方法により、実質的にPdを含まない有機化合物の新規な製造方法を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明者らは、鋭意研鑽を積んだ結果、有機化合物とPdを含む溶液を水素ガス雰囲気下で攪拌することにより、実質的にPdを含まない有機化合物を製造できることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0008] すなわち、本発明は下記<1>～<9>に関するものである。

<1> Pd触媒を用いて合成して得られた有機化合物と、前記有機化合物中に残留する残留Pdとを含む溶液を水素ガス雰囲気下で攪拌する工程を含む、実質的にPdを含まない有機化合物の製造方法。

<2> 前記水素ガス雰囲気下で攪拌する工程に次いで、濾過により前記残留Pdを取り除く工程を含む、前記<1>に記載の製造方法。

<3> 前記水素ガス雰囲気下で攪拌する工程における水素ガス圧が大気圧～100psigである、前記<1>又は<2>に記載の製造方法。

<4> 前記水素ガス雰囲気下で攪拌する工程における温度が0～120℃である、前記<1>～<3>のいずれか1に記載の製造方法。

＜5＞前記有機化合物がPdと水素ガスの組み合わせにより分解が起こらない化合物である、前記＜1＞～＜4＞のいずれか1に記載の製造方法。

＜6＞前記有機化合物が窒素原子を含む化合物である、前記＜1＞～＜5＞のいずれか1に記載の製造方法。

＜7＞前記有機化合物が単素環及び複素環の少なくともいずれか一方を含む化合物である、前記＜1＞～＜6＞のいずれか1に記載の製造方法。

＜8＞前記有機化合物が、(R)－(－)－5－(2－アミノプロピル)－2－メトキシベンゼンスルホンアミド 塩酸塩、(R)－2－[[2－(4－アミノフェニル)エチル]アミノ]－1－フェニルエタノール 塩酸塩、3－クロロ－4－{4－[5－(3－{[グリシル(メチル)アミノ]メチル}フェニル)ピリミジン－2－イル]ピペラジン－1－イル}安息香酸 塩酸塩、9－ヒドロキシ－9－[3－(テトラヒドロピラン－2－イルオキシ)プロピル]－9H－フルオレン－2－カルボン酸、1－[(3R, 4R)－4－メチルピペリジン－3－イル]－1, 6－ジヒドロジピロロ[2, 3-b:2', 3'-d]ピリジン、ピリジン、2－ピコリン、2, 6－ルチジン、またはエチレンジアミンである、前記＜1＞～＜4＞のいずれか1に記載の製造方法。

＜9＞Pd触媒を用いて合成して得られた有機化合物と、前記有機化合物中に残留する残留Pdとを含む溶液を水素ガス雰囲気下で攪拌する、有機化合物からPdを除去する方法。

発明の効果

[0009] 本発明に係る有機化合物の製造方法によれば、工業的に安価であり環境にも優しい水素ガスを用いた工程を含むことにより、残留Pdを効果的に除去することができ、実質的にPdを含まない有機化合物を簡便に製造することができる。

また、Pd触媒は高価であることから、除去された残留Pdを回収し、触媒として再利用することも可能である。

発明を実施するための形態

[0010] 以下、本発明を詳細に説明するが、本発明は以下の実施形態に限定されるものではなく、本発明の要旨を逸脱しない範囲において、任意に変形して実施することができる。

本明細書において、単に“p p m”と記載した場合には“重量 p p m”を意味する。また、数値範囲を示す「～」とは、その前後に記載された数値を下限値及び上限値として含む意味で使用される。

[0011] 本発明は有機化合物及びPdを含む溶液を水素ガス雰囲気下で攪拌する工程を含むことによりPdを取り除きやすくなることから、実質的にPdを含まない有機化合物を得ることができる。前記攪拌の後に濾過によりPdを取り除く工程を含むことが好ましい。なお、本明細書において「実質的にPdを含まない」とは、誘導結合プラズマ発光分光分析法（ICP-AES）にて測定した場合に、原則有機化合物中に含まれるPd濃度が25 p p m以下であることを意味し、医薬品の原薬等厳格な管理が必要な場合はPdが未検出であるか、10 p p m以下であることを意味する。

[0012] すなわち本発明は、Pd触媒を用いて合成して得られた有機化合物と、前記有機化合物中に残留する残留Pdとを含む溶液を、水素ガス雰囲気下で攪拌し、次いで濾過等により前記残留Pdを取り除くことができる。

Pd触媒を用いて合成して得られた有機化合物とは、例えば水素添加反応後、単離、精製等により得られた有機化合物（水素付加物）等が挙げられる。単離には晶析、蒸留等が挙げられ、単離により一定量のPdを除去することができる。

[0013] しかしながら、Pd/C等のPd触媒を用いて合成された前記有機化合物中には前記単離では除去しきれっていない残留Pdが存在する。この残留Pdは有機化合物に配位または相互に作用し、残留していると考えられる。これに対し、水素にはPdと有機化合物との配位能または相互作用を弱める作用があることから、有機化合物及びPd（残留Pd）を含む溶液を水素ガス雰囲気下で攪拌することによりPdを分離や析出させ、さらには、濾過等にて当該Pdを除去できるものと考えられる。

[0014] 有機化合物及びPdを含む溶液を水素ガス雰囲気下で攪拌する工程においては、Pdを含む有機化合物を溶媒に溶解させて溶液とし、当該溶液を水素ガス雰囲気下で攪拌後、好ましくは濾過を実施することにより、Pdを除去することができる。

水素ガス雰囲気下にするにあたり、系内を不活性ガスで置換し、次いで水素ガスで置換することが好ましい。不活性ガスとしては窒素ガス、アルゴンガス等が挙げられる。不活性ガスでの置換は3回以上が好ましく、5回以上がより好ましい。次いで行われる水素ガスでの置換は3回以上が好ましく、5回以上がより好ましい。

なお、使用する水素ガスの濃度は99.9%以上が好ましい。

[0015] 溶液を水素ガス雰囲気下で攪拌する工程における水素ガス圧は、大気圧～100psigが好ましく、Pd除去効率の点から水素ガス圧が高いほどより好ましい。大気圧よりも高い水素ガス圧にする場合には、高気密が可能な耐圧容器を用いる。

[0016] 溶液を水素ガス雰囲気下で攪拌する工程における温度は、0～120℃が好ましく、Pd除去効率の点から高温ほどより好ましい。

溶液を水素ガス雰囲気下で攪拌する工程における溶液のpHは特に制限されない。

溶液を水素ガス雰囲気下で攪拌する工程における攪拌時間は、1～48時間が好ましく、Pd除去効率の点から長い方がより好ましい。

[0017] 溶液を水素ガス雰囲気下で攪拌する工程における攪拌はマグネティックスターラー、メカニカルスターラー、攪拌翼等を用いることができる。

[0018] 溶液の溶媒は有機化合物を溶解させることができればよい。例えば水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン（THF）やこれらの混合溶媒を用いることができる。

[0019] 本発明に係る製造方法では、有機化合物の合成にあたってPd/C等のPd触媒を用いること等により、当該化合物内にPdが残留している有機化合物を対象とする。

残留Pdを含む有機化合物を水素ガス雰囲気下で攪拌することにより実質的にPdを含まない有機化合物を得ることから、有機化合物はPdと水素ガスの組み合わせにより分解が起こらない化合物であることが好ましい。

また、残留Pdと有機化合物との配位能または相互作用の強さがPd除去に影響していると考えられることから、Pdと配位能または相互作用が弱い有機化合物の方が好ましい。

また、有機化合物として窒素原子を含む化合物も好ましく用いることができ、単素環及び複素環の少なくともいずれか一方を含む化合物も好ましく用いることができる。

[0020] 窒素原子を含む化合物は、窒素を含む脂肪族化合物、又は、窒素を含む芳香族化合物が好ましく、アミン、アミド等鎖状部分に窒素原子を含んでいてもよく、又、含窒素ヘテロ環を含んでいてもよい。

「含窒素ヘテロ環」とは窒素原子を少なくとも1つ含有するヘテロ環であり、具体的には以下が挙げられる。

(1) 単環式飽和ヘテロ環

(a) 1～4個の窒素原子を含むもの、例えば、アゼパニル、ジアゼパニル、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジル、ピラゾリジニル、ピペラジニル、アゾカニル等；

(b) 1～3個の窒素原子、ならびに1～2個の硫黄原子および／または1～2個の酸素原子を含むもの、例えば、チオモルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、オキサゾリジニル、モルホリニル等；

(2) 単環式不飽和ヘテロ環基

(a) 1～4個の窒素原子を含むもの、例えば、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、ジヒドロトリアジニル、アゼピニル等；

(b) 1～3個の窒素原子、ならびに1～2個の硫黄原子および／または1～2個の酸素原子を含むもの、例えば、チアゾリル、イソチアゾリル、チア

ジアゾリル、ジヒドロチアジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサジニル等；

(3) 縮合多環式飽和ヘテロ環基

(a) 1～5個の窒素原子を含むもの、例えば、キヌクリジニル、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプチル、3-アザビシクロ[3.2.2]ノナニル等；

(b) 1～4個の窒素原子、ならびに1～3個の硫黄原子および／または1～3個の酸素原子を含むもの、例えば、トリチアジアザインデニル、ジオキソロイミダゾリジニル等；

(4) 縮合多環式不飽和ヘテロ環基

(a) 1～5個の窒素原子を含むもの、例えば、インドリル、イソインドリル、インドリニル、インドリジニル、ベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、テトラヒゾロベンゾイミダゾリル、キノリル、テトラヒドロキノリル、イソキノリル、テトラヒドロイソキノリル、インダゾリル、イミダゾピリジル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾロピリダジニル、カルバゾリル、アクリジニル、キノキサリニル、ジヒドロキノキサリニル、テトラヒドロキノキサリニル、フタラジニル、ジヒドロインダゾリル、ベンゾピリミジニル、ナフチリジニル、キナゾリニル、シンノリニル等；

(b) 1～4個の窒素原子、ならびに1～3個の硫黄原子および／または1～3個の酸素原子を含むもの、例えば、ベンゾチアゾリル、ジヒドロベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、イミダゾチアゾリル、イミダゾチアジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロベンゾオキサジニル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル等

[0021] 好ましい有機化合物として、具体的には以下の化合物が挙げられる。

(R) - (-) - 5 - (2-アミノプロピル) - 2-メトキシベンゼンスルホンアミド 塩酸塩、(R) - 2 - [[2 - (4-アミノフェニル) エチル] アミノ] - 1-フェニルエタノール - 塩酸塩、3-クロロ-4- {4

ー [5- (3- { [グリシル (メチル) アミノ] メチル} フェニル) ピリミジン-2-イル] ピペラジン-1-イル} 安息香酸 一塩酸塩、9-ヒドロキシ-9- [3- (テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) プロピル] -9 H-フルオレン-2-カルボン酸、1- [(3 R, 4 R) -4-メチルピペリジン-3-イル] -1, 6-ジヒドロジピロロ [2, 3-b : 2', 3'-d] ピリジン、ピリジン、2-ピコリン、2, 6-ルチジン、エチレンジアミン。

[0022] 溶媒中の有機化合物濃度は通常特に規定はないが、有機化合物が溶媒に溶解していればよい。

[0023] 有機化合物及びPdを含む溶液を水素ガス雰囲気下で攪拌する工程に次いで、濾過によりPdを取り出す工程を含むことが好ましい。濾過に代えて、遠心分離、蒸留等を用いてPdを取り出すこともできる。

取り出されたPdは、公知の方法によりPd触媒として再利用してもよい。

[0024] 有機化合物に含まれるPdは、誘導結合プラズマ発光分光分析法 (ICP-AES) により同定することができる。

なお、Pdを除去した後、目的化合物である有機化合物は、蒸留、減圧乾燥、晶析・濾過等により単離することができる。また、目的化合物の収率向上のため、用いる原料や溶媒を、適宜脱気や脱水、精製等してから用いてもよい。脱気や脱水、精製は、公知の方法により行うことができる。

[0025] 本発明は、有機化合物及びPdを含む溶液を水素ガス雰囲気下で攪拌することを特徴とする、有機化合物からPdを除去する方法にも関する。すなわち、Pd触媒を用いて合成して得られた有機化合物と、前記有機化合物中に残留する残留Pdとを含む溶液を水素ガス雰囲気下で攪拌することを特徴とする、有機化合物からPdを除去する方法にも関する。

攪拌後に濾過を実施することが好ましく、濾過に代えて、遠心分離、蒸留等を用いてPdを取り出すこともできる。

当該方法における好ましい条件、具体例等は先述したPdを実質的に含ま

ない有機化合物の製造方法における好ましい条件、具体例等とそれぞれ同様である。

実施例

[0026] 以下に実施例を挙げ、本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されない。

<市販試薬>

本実施例において使用するPd/Cは、実施例2はエヌ・イーケムキャット株式会社製の商品名：10% Pd/C (K)、実施例4は川研ファインケミカル株式会社製の商品名：10% Pd/C (M)、実施例5はエヌ・イーケムキャット株式会社製の商品名：20% Pd(OH)₂/C、その他の実施例においては川研ファインケミカル株式会社製の商品名：5% Pd/C (PH)を、前処理を施すことなくそのまま用いた。なお、それぞれのPd/Cの含水率は約50%である。

<評価方法>

本実施例において、合成した有機化合物中に含まれるPd含有量は株式会社島津製作所社製の誘導結合プラズマ発光分光分析法 (ICP-AES) (商品名：ICPE-9000) による測定によって求めた。

[0027] <実施例1>

(R) - (-) - 5 - (2-アミノプロピル) - 2-メトキシベンゼンスルホンアミド 塩酸塩

日本国特公平06-6565号公報の実施例1の方法に基づき合成した2R, 1R-2-メトキシ-5-[2-(1-メチルベンジルアミノ)プロピル]ベンゼンスルホンアミド 塩酸塩2g、メタノール45mL、5% Pd/C 0.86gを加え、窒素置換を3回実施後、水素置換を2回実施した。水素ガス加圧下(80psig)外温70℃にて3時間攪拌した。50℃以下まで冷却し、空気下終夜攪拌した。攪拌後の溶液を濾過し、水18mLにて洗浄した。得られた溶液のPd濃度は82.0ppmであった。

次に、得られた溶液を水素ガス雰囲気下(大気圧、20~30℃)5時間

攪拌後、ろ過を実施し、Pd濃度を測定したところ、Pd未検出（結晶換算：Pd未検出、Pd除去率100%）であった。その濾液を濃縮し、溶媒を完全に留去し、析出した結晶を乾燥し、Pd濃度を測定したところ4.1 ppmであった。

[0028] <実施例2>

(R)-2-[[2-(4-アミノフェニル)エチル]アミノ]-1-フェニルエタノール 一塩酸塩

日本国特許第3800220号公報の参考例2に記載の方法に従い合成した(R)-2-[[2-(4-ニトロフェニル)エチル]アミノ]-1-フェニルエタノール 一塩酸塩50g、メタノール250mL、10% Pd/C2gを1Lオートクレーブに仕込み、次いで攪拌下、窒素置換（5回）、次いで水素置換（5回）を実施した。その後、内温5～25℃、水素ガス加圧下（43psig）で4時間攪拌し、反応を行った。次いで、反応液を開放系で内温23℃にて攪拌した。

触媒をろ過後、メタノールで洗浄後、残量83mLまで減圧濃縮し、残渣に酢酸エチル37mLを35℃で1時間かけて滴下した。(R)-2-[[2-(4-アミノフェニル)エチル]アミノ]-1-フェニルエタノール 一塩酸塩を種結晶として50mg加え、2時間攪拌した。次いで、酢酸エチル330mLを加えた後、内温20℃で攪拌した。結晶を濾過後、酢酸エチルで洗浄し、50℃で減圧乾燥することにより、(R)-2-[[2-(4-アミノフェニル)エチル]アミノ]-1-フェニルエタノール 一塩酸塩40gを得た（収率88.2%）。得られた結晶中のPd濃度は58.8 ppmであった。

得られた(R)-2-[[2-(4-アミノフェニル)エチル]アミノ]-1-フェニルエタノール 一塩酸塩5gをメタノール40mL、水0.1mLに溶解し、オートクレーブに仕込んだ。窒素置換（7回）、水素置換（7回）後、水素ガス加圧下（50psig）25℃で8時間攪拌した。

攪拌開始後から3時間経過後及び8時間経過後に各々サンプリングを実施

し、それぞれの溶液についてPd濃度を測定したところ、攪拌開始から3時間経過後のPd濃度は0.36ppm（結晶換算：4.5ppm、Pd除去率92%）であり、攪拌開始から8時間経過後のPd濃度は0.19ppm（結晶換算：2.3ppm、Pd除去率96%）であった。

[0029] <実施例3>

3-クロロ-4-{4-[5-(3-{[グリシル(メチル)アミノ]メチル}フェニル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン-1-イル}安息香酸一塩酸塩

国際公開第2011/034078号の実施例263に記載の方法に従い合成した3-クロロ-4-{4-[5-(3-{[グリシル(メチル)アミノ]メチル}フェニル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン-1-イル}安息香酸一塩酸塩250mgにテトラヒドロフラン（THF）50mL、メタノール50mLを加え溶解後、不溶物を濾過した。この時の溶液のPd濃度は21.1ppmであった。

次にこの溶液を窒素置換を3回実施後、水素置換を2回実施し、その後、水素ガス雰囲気下（大気圧、20～30℃）、終夜攪拌した。攪拌後、溶液を濾過してPd濃度を測定したところ、0.07ppm（結晶換算：23.4ppm、Pd除去率99.7%）であった。

[0030] <実施例4>

9-ヒドロキシ-9-[3-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)プロピル]-9H-フルオレン-2-カルボン酸

Organic Process Research & Development, 2012, 16, 654-663記載の方法に従い合成した9-ヒドロキシ-9-[3-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)プロプ-1-イン-1-イル]-9H-フルオレン-2-カルボン酸500mgをメタノール10mLに溶解し、10% Pd/C 80mgを加え、水素ガス雰囲気下攪拌した。反応終了後、空気雰囲気下終夜攪拌し、触媒を濾過しメタノール5.5mLで洗浄した。この時の溶液のPd濃度は6.6ppmであつ

た。

次に、この溶液を窒素置換3回実施後、水素置換2回実施し、その後、水素ガス雰囲気下（大気圧、20～30℃）、5時間攪拌した。攪拌後、濾過してPd濃度を測定したところ、Pd未検出（結晶換算：Pd未検出、Pd除去率100%）であった。

[0031] <実施例5>

1-[(3R, 4R)-4-メチルピペリジン-3-イル]-1, 6-ジヒドロジピロロ[2, 3-b:2', 3'-d]ピリジン

国際公開第2010/119875号の製造例6に記載の方法に従い合成した1-[(3R, 4R)-1-ベンジル-4-メチルピペリジン-3-イル]-1, 6-ジヒドロジピロロ[2, 3-b:2', 3'-d]ピリジン10gにエタノール20mL、常水30mLを加え溶解し、6N塩酸を9.5mL、20% Pd(OH)₂/Cを1g加えた。窒素置換3回実施後、水素置換3回実施し、水素ガス加圧下（30psig）、室温にて19時間攪拌後、空气中でさらに3時間攪拌した。その後触媒を濾過し、得られた濾液に水酸化ナトリウム水溶液を用いてpH13に調整した。析出した結晶を濾取し、1-[(3R, 4R)-4-メチルピペリジン-3-イル]-1, 6-ジヒドロジピロロ[2, 3-b:2', 3'-d]ピリジンの結晶を得た。この時の結晶125mgをメタノール25mLに溶解させた水溶液のPd濃度は36.9ppmであった。

次に、当該溶液を窒素置換3回、水素置換2回実施後、外温100℃、水素ガス加圧下（80psig）にて24時間攪拌した。この時の溶液中のPd濃度は0.19ppm（結晶換算：30.9ppm、除去率：99.5%）であった。引き続き外温を120℃まで加温し、水素ガス加圧下（80psig）24時間攪拌後、濾過して溶液中のPd濃度を測定したところ、Pd濃度は0.08ppm（結晶換算：12.1ppm、除去率：99.8%）であった。

[0032] <実施例6>

ピリジン

5% Pd/C 1 g をメタノール 50 mL に懸濁し、ピリジン（関東化学社製）を 1.01 mL 加えて水素ガス雰囲気下（大気圧）で 1 時間攪拌し、空气中で 48 時間攪拌した。その後 Pd/C を濾過により取り除いた。この時の溶液の Pd 濃度は 25.4 ppm であった。

次に、得られた濾液を窒素置換 3 回、水素置換 2 回実施後、水素ガス雰囲気下（大気圧）、50℃にて 24 時間攪拌後、濾過して Pd 濃度を測定したところ、Pd 濃度は未検出（ピリジン換算：Pd 未検出、Pd 除去率 100%）であった。

[0033] <実施例 7>

2-ピコリン

5% Pd/C 1 g をメタノール 50 mL に懸濁し、2-ピコリン（東京化成社製）を 1.23 mL 加えて水素ガス雰囲気下（大気圧）で 1 時間攪拌し、空气中で 48 時間攪拌した。その後 Pd/C を濾過により取り除いた。この時の溶液の Pd 濃度は 6.81 ppm であった。

次に、得られた濾液を窒素置換 3 回、水素置換 2 回実施後、水素ガス雰囲気下（大気圧）、50℃にて 24 時間攪拌後、濾過して Pd 濃度を測定したところ、Pd 濃度は未検出（2-ピコリン換算：Pd 未検出、Pd 除去率：100%）であった。

[0034] <実施例 8>

2,6-ルチジン

5% Pd/C 1 g をメタノール 50 mL に懸濁し、2,6-ルチジン（東京化成社製）を 1.45 mL 加えて水素ガス雰囲気下（大気圧）で 1 時間攪拌し、空气中で 48 時間攪拌した。その後 Pd/C を濾過により取り除いた。この時の溶液の Pd 濃度は 2.79 ppm であった。

次に、得られた濾液を窒素置換 3 回、水素置換 2 回実施後、水素ガス雰囲気下（大気圧）、50℃にて 24 時間攪拌後、濾過して Pd 濃度を測定したところ、Pd 濃度は 0.03 ppm（2,6-ルチジン換算：0.80 ppm）であった。

m、Pd除去率98.9%)であった。

[0035] <実施例9>

エチレンジアミン

5% Pd/C 1gをメタノール50mLに懸濁し、エチレンジアミン（和光社製）を0.84mL加えて水素ガス雰囲気下（大気圧）で1時間攪拌し、空气中で24時間攪拌した。その後Pd/Cを濾過により取り除いた。この時の溶液のPd濃度は12.3ppmであった。

次に、得られた濾液を窒素置換3回、水素置換2回実施後、水素ガス加圧下（80psig）、100℃にて6時間攪拌後、濾過してPd濃度を測定したところ、Pd未検出（Pd除去率100%）であった。

[0036] <参考例1>

レーシステイン

5% Pd/C 1gを常水40mL、メタノール10mLに懸濁し、レーシステイン（東京化成社製）を0.3g加えて水素ガス雰囲気下で1時間攪拌後、空气中で終夜攪拌した。その後Pd/Cを濾過により取り除いた。この時の溶液のPd濃度は113.1ppmであった。

次に、得られた濾液を窒素置換3回、水素置換2回実施後、水素ガス加圧下（80psig）、80℃にて16時間攪拌後、濾過してPd濃度を測定したところ、Pd濃度は105.0ppm（Pd除去率7.2%）であった。

[0037] 本発明を詳細に、また特定の実施態様を参照して説明したが、本発明の精神と範囲を逸脱することなく様々な変更や修正を加えることができることは当業者にとって明らかである。本出願は2015年4月17日出願の日本特許出願（特願2015-085112）に基づくものであり、その内容はここに参照として取り込まれる。

産業上の利用可能性

[0038] 本発明によれば、工業的に安価であり環境にも優しい、水素ガスを用いた工程により残留Pdを効果的に除去することができ、実質的にPdを含まな

い有機化合物を簡便に製造することができる。

また、除去された残留Pdを回収し、新たな触媒として再利用することができる。

請求の範囲

- [請求項1] Pd触媒を用いて合成して得られた有機化合物と、前記有機化合物中に残留する残留Pdを含む溶液を水素ガス雰囲気下で攪拌する工程を含む、実質的にPdを含まない有機化合物の製造方法。
- [請求項2] 前記水素ガス雰囲気下で攪拌する工程に次いで、濾過により前記残留Pdを取り除く工程を含む、請求項1に記載の製造方法。
- [請求項3] 前記水素ガス雰囲気下で攪拌する工程における水素ガス圧が大気圧～100psigである、請求項1又は2に記載の製造方法。
- [請求項4] 前記水素ガス雰囲気下で攪拌する工程における温度が0～120℃である、請求項1～3のいずれか1項に記載の製造方法。
- [請求項5] 前記有機化合物がPdと水素ガスの組み合わせにより分解が起こらない化合物である、請求項1～4のいずれか1項に記載の製造方法。
- [請求項6] 前記有機化合物が窒素原子を含む化合物である、請求項1～5のいずれか1項に記載の製造方法。
- [請求項7] 前記有機化合物が単素環及び複素環の少なくともいずれか一方を含む化合物である、請求項1～6のいずれか1項に記載の製造方法。
- [請求項8] 前記有機化合物が、(R)－(－)－5－(2－アミノプロピル)－2－メトキシベンゼンスルホンアミド 塩酸塩、(R)－2－[[2－(4－アミノフェニル)エチル]アミノ]－1－フェニルエタノール 塩酸塩、3－クロロ－4－{4－[5－(3－{[グリシル(メチル)アミノ]メチル}フェニル)ピリミジン－2－イル]ピペラジン－1－イル}安息香酸 塩酸塩、9－ヒドロキシ－9－[3－(テトラヒドロピラン－2－イルオキシ)プロピル]－9H－フルオレン－2－カルボン酸、1－[(3R, 4R)－4－メチルピペリジン－3－イル]－1, 6－ジヒドロジピロロ[2, 3-b: 2', 3'-d]ピリジン、ピリジン、2－ピコリン、2, 6－ルチジン、またはエチレンジアミンである、請求項1～4のいずれか1項に記載の製造方法。

[請求項9] Pd触媒を用いて合成して得られた有機化合物と、前記有機化合物中に残留する残留Pdとを含む溶液を水素ガス雰囲気下で攪拌する、有機化合物からPdを除去する方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/062160

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07B63/02(2006.01)i, C07C209/84(2006.01)i, C07C211/10(2006.01)i,
C07C213/10
(2006.01)i, C07C215/30(2006.01)i, C07C303/44(2006.01)i, C07C311/37
(2006.01)i, C07D213/127(2006.01)i, C07D309/12(2006.01)i,

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07B63/02, C07C209/84, C07C211/10, C07C213/10, C07C215/30, C07C303/44,
C07C311/37, C07D213/127, C07D309/12, C07D471/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2016
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2016	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2016

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 50-111011 A (Ube Industries, Ltd.), 01 September 1975 (01.09.1975), claims; page 2, lower left column, line 9 to lower right column, line 3; example 1 (Family: none)	1-9

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
21 June 2016 (21.06.16)

Date of mailing of the international search report
05 July 2016 (05.07.16)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/062160

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2004-520322 A (Rhodia Polyamide Intermediates), 08 July 2004 (08.07.2004), claims 1, 5, 6; paragraphs [0049] to [0068] & US 2004/0068142 A1 claims 1, 5, 6; paragraphs [0050] to [0070] & WO 2002/051783 A1 & EP 1345880 A1 & DE 60108979 D & FR 2818638 A1 & CA 2433300 A & BR 116755 A & IL 156598 D & AT 289288 T & PL 363484 A & ES 2233715 T & TW 227230 B & CN 1487913 A & AR 32061 A & KR 10-0523721 B1	1-9
X	JP 2013-202533 A (Ube Industries, Ltd.), 07 October 2013 (07.10.2013), claims 1, 6; paragraphs [0034] to [0043] (Family: none)	1-3, 5-9
X	JP 55-134137 A (Ube Industries, Ltd.), 18 October 1980 (18.10.1980), claims; page 4, upper left column, line 6 to lower left column, line 4; examples 1, 3 (Family: none)	1-2, 4-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/062160

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07D471/14(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07B63/02(2006.01)i, C07C209/84(2006.01)i, C07C211/10(2006.01)i, C07C213/10(2006.01)i, C07C215/30(2006.01)i, C07C303/44(2006.01)i, C07C311/37(2006.01)i, C07D213/127(2006.01)i, C07D309/12(2006.01)i, C07D471/14(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07B63/02, C07C209/84, C07C211/10, C07C213/10, C07C215/30, C07C303/44, C07C311/37, C07D213/127, C07D309/12, C07D471/14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2016年
日本国実用新案登録公報	1996-2016年
日本国登録実用新案公報	1994-2016年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	JP 50-111011 A (宇部興産株式会社) 1975.09.01 特許請求の範囲、第2頁左下欄第9行-右下欄第3行目、実施例1 (ファミリーなし)	1-9

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー	の日の後に公表された文献
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの	「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)	「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」同一パテントファミリー文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	

国際調査を完了した日

21.06.2016

国際調査報告の発送日

05.07.2016

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

桜田 政美

4 H

3 7 7 1

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	JP 2004-520322 A (ロディア・ポリアミド・インターミーディエツ) 2004.07.08 請求項 1、5、6、段落 49-68 & US 2004/0068142 A1, Claims 1, 5, 6, Paragraphs 50-70 & WO 2002/051783 A1 & EP 1345880 A1 & DE 60108979 D & FR 2818638 A1 & CA 2433300 A & BR 116755 A & IL 156598 D & AT 289288 T & PL 363484 A & ES 2233715 T & TW 227230 B & CN 1487913 A & AR 32061 A & KR 10-0523721 B1	1-9
X	JP 2013-202533 A (宇部興産株式会社) 2013.10.07 請求項 1、6、段落 34-43 (ファミリーなし)	1-3, 5-9
X	JP 55-134137 A (宇部興産株式会社) 1980.10.18 特許請求の範囲、第4頁左上欄第6行-左下欄第4行目、実施例 1、3 (ファミリーなし)	1-2, 4-9