

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7588593号
(P7588593)

(45)発行日 令和6年11月22日(2024.11.22)

(24)登録日 令和6年11月14日(2024.11.14)

(51)国際特許分類		F I	
C 0 7 C	231/02 (2006.01)	C 0 7 C	231/02
C 0 7 C	231/18 (2006.01)	C 0 7 C	231/18
C 0 7 C	233/54 (2006.01)	C 0 7 C	233/54
C 0 7 C	201/12 (2006.01)	C 0 7 C	201/12
C 0 7 C	205/56 (2006.01)	C 0 7 C	205/56
		C S P	
		請求項の数 49 (全61頁) 最終頁に続く	
(21)出願番号	特願2021-545847(P2021-545847)	(73)特許権者	511134621
(86)(22)出願日	令和2年2月10日(2020.2.10)		ノグラ ファーマ リミテッド
(65)公表番号	特表2022-519654(P2022-519654 A)		アイルランド国 2 ダブリン, サー ジ ヨン ロジャーソンズ クエイ 3 3
(43)公表日	令和4年3月24日(2022.3.24)	(74)代理人	100078282
(86)国際出願番号	PCT/EP2020/053369		弁理士 山本 秀策
(87)国際公開番号	WO2020/161362	(74)代理人	100113413
(87)国際公開日	令和2年8月13日(2020.8.13)		弁理士 森下 夏樹
審査請求日	令和5年2月8日(2023.2.8)	(74)代理人	100181674
(31)優先権主張番号	62/802,802		弁理士 飯田 貴敏
(32)優先日	平成31年2月8日(2019.2.8)	(74)代理人	100181641
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 石川 大輔
		(74)代理人	230113332
			弁護士 山本 健策
		(72)発明者	デマルティス, サルヴァトーレ
			最終頁に続く

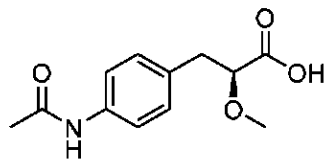
(54)【発明の名称】 3 - (4 ' - アミノフェニル) - 2 - メトキシプロピオン酸、ならびにその類似体および中間体を作製する方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

実質的に光学的に純粋な式 (V I I) の化合物：

【化 5 1】

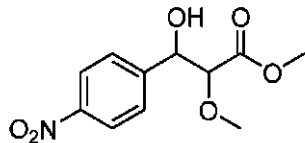


(VII);

を調製するための方法であって、

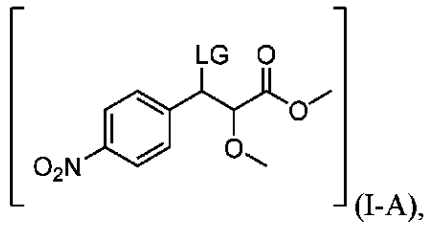
式 (I) の化合物：

【化 5 2】



(I);

を、活性化剤と反応させて、式（Ⅰ－Ａ）の中間体：
【化５３】

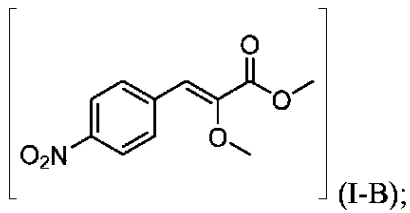


10

（式中、L Gは脱離基である）
を形成することと、

アルコール溶媒の存在下で、前記式（Ⅰ－Ａ）の中間体を塩基溶液で処理して、前記脱離基を除去し、それにより式（Ⅰ－Ｂ）の中間体：

【化５４】

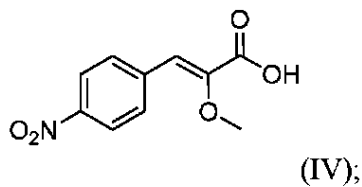


20

を形成することと、

前記式（Ⅰ－Ｂ）の中間体を加水分解して、式（ⅠＶ）の化合物：

【化５５】

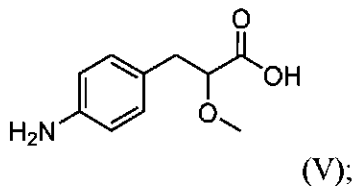


30

を形成することと、

前記式（ⅠＶ）の化合物を水素化して、式（Ⅴ）の化合物：

【化５６】



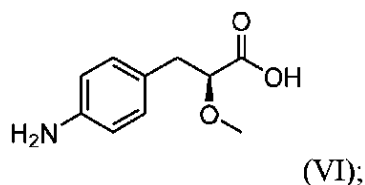
40

を形成することと、

前記式（Ⅴ）の化合物を分割して、実質的に光学的に純粋な式（ⅤⅠ）の化合物：

50

【化 5 7】



を形成することと、

前記式 (V I) の化合物をアシル化して、式 (V I I) の化合物を形成することと、
を含む、方法。

10

【請求項 2】

式 (I) の化合物を活性化剤と反応させることが、塩基および溶媒の存在下で反応させることを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記溶媒が、トルエン、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、2-メチルテトラヒドロフランおよびアセトニトリルからなる群から選択される、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

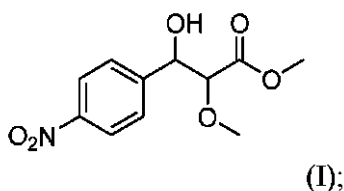
前記溶媒がトルエンである、請求項 2 または 3 に記載の方法。

20

【請求項 5】

式 (I) の化合物：

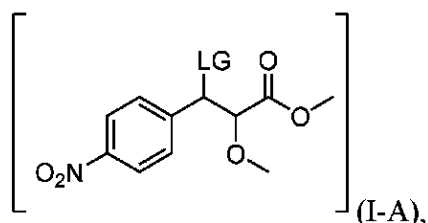
【化 5 2】



30

を反応させて、式 (I - A) の中間体：

【化 5 3】



40

を形成することが、アミン塩基の存在下である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

前記アミン塩基が、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミンおよびピリジンからなる群から選択される、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記アミン塩基がトリエチルアミンである、請求項 5 ～ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記活性化剤がスルホニル化剤またはハロゲン化剤である、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の方法。

50

【請求項 9】

前記活性化剤が、メタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド、p-ブロモベンゼンスルホニルクロリド、フェニルトリフルイミド、トリフルオロメタンスルホン酸無水物およびノナフルオロブタンスルホン酸無水物からなる群から選択される、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

前記活性化剤がメタンスルホニルクロリドである、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

前記脱離基が、 $-\text{OSO}_2\text{-}$ アリール、 $-\text{OSO}_2\text{-C}_{1\sim 4}$ アルキル、クロロ、ブロモおよびヨードからなる群から選択され、式中、 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキルおよびアリールは、出現ごとに、フルオロ、ブロモおよび $-\text{CH}_3$ からなる群からそれぞれ独立して選択される 1 またはそれを超える置換基で必要に応じて置換され得る、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の方法。

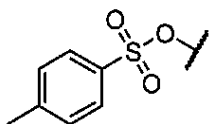
【請求項 12】

前記脱離基が $-\text{OSO}_2\text{-}$ フェニルまたは $-\text{OSO}_2\text{-C}_{1\sim 4}$ アルキルである、請求項 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

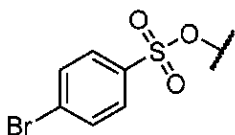
前記脱離基が、 $-\text{OSO}_2\text{Me}$ 、

【化 58】



、 $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$

【化 59】



および $-\text{OSO}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ からなる群から独立して選択される、請求項 11 または 12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

前記脱離基が $-\text{OSO}_2\text{Me}$ である、請求項 1～13 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 15】

前記アルコール溶媒が、メタノール、エタノール、イソプロパノールおよびブタノールの少なくとも 1 つを含む、請求項 1～14 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

前記アルコール溶媒がメタノールを含む、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

前記塩基溶液が、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムおよび水酸化カリウムの少なくとも 1 つを含む、請求項 1～16 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

前記塩基溶液が水酸化ナトリウムを含む、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記塩基溶液が約 30 % の水酸化ナトリウムを含む、請求項 1～18 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

前記式（Ⅰ－Ｂ）の中間体を加水分解して式（ⅠⅤ）の化合物を形成することが、
 （ⅰ）前記式（Ⅰ－Ｂ）の中間体を水酸化アルカリおよび水と接触させることと、
 （ⅱ）中和して、前記式（ⅠⅤ）の化合物を形成することと、
 を含む、請求項１～１９のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２１】

前記水酸化アルカリが水酸化ナトリウムである、請求項２０に記載の方法。

【請求項２２】

中和することが、酸を添加することによって３未満または３に等しいｐＨに酸性化することを含む、請求項２０または２１に記載の方法。

【請求項２３】

前記酸が、リン酸もしくは塩酸またはこれらの混合物である、請求項２２に記載の方法。

【請求項２４】

前記式（ⅠⅤ）の化合物を水素化して式（Ⅴ）の化合物を形成することが、前記式（ⅠⅤ）の化合物を水素および触媒と接触させることを含む、請求項１～２３のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２５】

前記触媒が約５％Pd／Cである、請求項２４に記載の方法。

【請求項２６】

水素化が、約６０～８０℃の間に維持される反応温度で、および約３～５atmの圧力で行われる、請求項１～２５のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２７】

前記式（Ⅴ）の化合物を分割して、実質的に光学的に純粋な式（ⅤⅠ）の化合物を形成することが、

（ａ）キラル酸の存在下で式（Ⅴ）の化合物を分割し、それにより式（ⅤⅠ）の化合物のキラル塩を形成することと、

（ｂ）前記式（ⅤⅠ）の化合物の前記キラル塩を中和し、それにより前記式（ⅤⅠ）の化合物を形成することと、

を含む、請求項１～２６のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２８】

前記キラル酸が、（S）－（＋）－カンファー－１０－スルホン酸、（2R，3R）－（＋）－酒石酸、（S）－（－）－リンゴ酸および（R）－（－）－マンデル酸またはこれらのエナンチオマーからなる群から選択される、請求項２７に記載の方法。

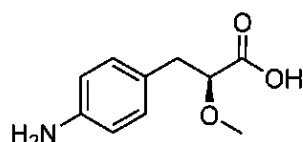
【請求項２９】

前記キラル酸が、（S）－（＋）－カンファー－１０－スルホン酸である、請求項２７または２８に記載の方法。

【請求項３０】

前記式（ⅤⅠ）の化合物の前記キラル塩が、

【化６０】



●（S）－（＋）－カンファー－１０－スルホン酸

である、請求項２７～２９のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３１】

分割することが、攪拌しながら５５～６０℃の温度を維持することをさらに含む、請求項１～３０のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３２】

10

20

30

40

50

中和することが、前記式 (V I) の化合物の前記キラル塩を (i) 塩基水溶液と接触させることと、次いで、(i i) 酸を添加することによって前記溶液を酸性化することと、を含む、請求項 27 ~ 31 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 33】

前記塩基水溶液が水酸化アンモニウム水溶液を含む、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 34】

アシル化することが、前記式 (V I) の化合物を、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジクロロメタンおよびトルエンからなる群から選択される有機溶媒の存在下でアシル化剤と接触させることを含む、請求項 1 ~ 33 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 35】

前記アシル化剤が無水酢酸である、請求項 34 に記載の方法。

【請求項 36】

前記有機溶媒が酢酸エチルである、請求項 34 または 35 に記載の方法。

【請求項 37】

アシル化が 60 ~ 70 °C の温度で起こる、請求項 1 ~ 36 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 38】

前記式 (V I I) の化合物が、マルチキログラム規模で製造される、請求項 1 ~ 37 のいずれか一項に記載の方法。

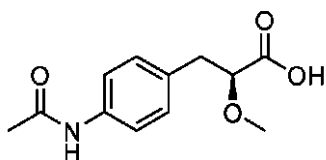
【請求項 39】

少なくとも約 130 kg の前記式 (V I I) の化合物が得られる、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 40】

前記実質的に光学的に純粋な式 (V I I) の化合物が、少なくとも 98 % のエナンチオマー：

【化 61】

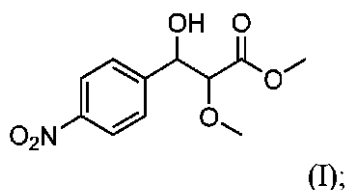


である（両エナンチオマーの百分率として表される）、請求項 1 ~ 39 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 41】

式 (I) の化合物：

【化 62】



を調製するための方法であって、

式 (I I) の化合物：

10

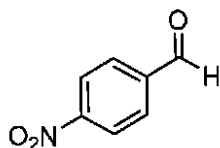
20

30

40

50

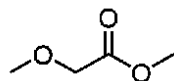
【化 6 3】



(II);

と式 (I I I) の化合物：

【化 6 4】



(III)

の混合物を準備することと、前記混合物を塩基と接触させ、それによって式 (I) の化合物を形成することと、を含む、方法。

【請求項 4 2】

接触させることが溶媒中で行われる、請求項 4 1 に記載の方法。

【請求項 4 3】

前記溶媒がテトラヒドロフランである、請求項 4 1 または 4 2 に記載の方法。

【請求項 4 4】

接触させることが 0℃未満または 0℃に等しい温度で行われる、請求項 4 1 ～ 4 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 5】

接触させることが、約 5 分間攪拌することを含み、および／または -5 ～ 0℃に維持される反応温度で行われる、請求項 4 1 ～ 4 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 6】

前記塩基がアルカリ金属アルコキシドである、請求項 4 1 ～ 4 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 7】

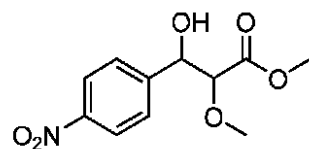
前記アルカリ金属アルコキシドが、ナトリウムメトキシド、リチウムメトキシドおよびカリウムメトキシドからなる群から選択される、請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 4 8】

前記アルカリ金属アルコキシドがナトリウムメトキシドである、請求項 4 6 または 4 7 に記載の方法。

【請求項 4 9】

【化 6 5】



によって表される化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

背景

ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 (PPAR) は、遺伝子発現を調節するリガン

10

20

30

40

50

ド活性化転写因子である核ホルモン受容体スーパーファミリーのメンバーである。特定の PPAR は、高等生物の細胞分化、発育および代謝の調節において役割を果たす。

【0002】

3つのタイプの PPAR が同定されており、 α は、肝臓、腎臓、心臓および他の組織および器官で発現され、 β / δ は、例えば脳で発現され、 γ は、 $\gamma 1$ 、 $\gamma 2$ および $\gamma 3$ という3つの形態で発現される。PPAR γ 受容体は、線維性疾患、脂質異常症、高脂血症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症、アテローム発生、高トリグリセリド血症、心不全、心筋梗塞、血管疾患、心血管疾患、高血圧症、肥満、炎症、関節炎、がん、アルツハイマー病、皮膚障害、呼吸器疾患、眼障害、IBD（過敏性腸疾患）、潰瘍性大腸炎およびクローン病を含む多くの疾患状態に関連している。

10

【0003】

さらに、PPAR γ 受容体のリガンドによる腫瘍細胞の処理は、細胞増殖の減少、細胞分化およびアポトーシスを誘導することができ、したがって、発がんの予防に有用であり得る。腸の抗炎症活性は、PPAR γ 受容体の結合およびその後の活性化に依存し得る。

【0004】

したがって、PPAR 受容体の活性を調節することができる化合物を作製するための効果的な方法が、このような疾患の処置に対処するために必要とされる。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0005】

20

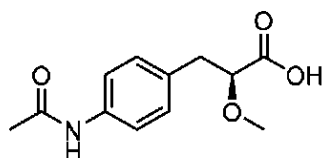
概要

本開示は、例えば、PPAR 受容体の調節物質であり得る化合物の調製方法を提供する。

【0006】

本開示は、1つには、式 (VII) の化合物：

【化1】



(VII).

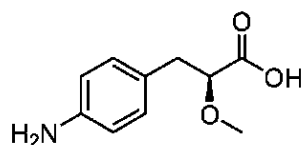
30

の調製方法を提供する。

【0007】

一実施形態は、式 (VI) の化合物：

【化2】



(VI).

40

を調製するための方法を提供する。

【0008】

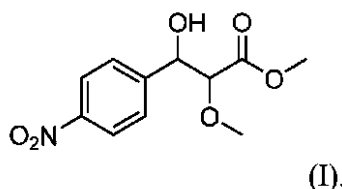
これらの類似体および中間体の調製方法も本明細書において企図される。

【0009】

一実施形態では、中間体として、例えば本明細書に開示されている合成スキームの一部として同定された化合物の少なくともいくつかは、本開示の化合物、例えば式 (I) によって表される化合物：

50

【化 3 - 1】



またはその薬学的に許容され得る塩もしくは立体異性体として企図される。

【発明を実施するための形態】

【0010】

詳細な説明

ここで、本開示の特徴および他の詳細についてより詳細に説明する。本開示のさらなる説明の前に、本明細書、実施例および添付の特許請求の範囲で使用される特定の用語がここにまとめられている。これらの定義は、本開示の残りの部分に照らして読まれるべきであり、当業者によって理解されるべきである。別段の定義がなければ、本明細書において使用される全ての技術用語および科学用語は、当業者によって一般的に理解されているものと同じ意味を有する。

【0011】

定義

本明細書で使用される「アルケニル」という用語は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する不飽和直鎖または分枝炭化水素、例えば本明細書において、それぞれ $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニルおよび $C_2 \sim C_6$ アルケニルと呼ばれる2～12個、2～10個または2～6個の炭素原子の直鎖または分枝基を指す。例示的なアルケニル基には、ビニル、アリル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、2-エチルヘキセニル、2-プロピル-2-ブテニル、4-(2-メチル-3-ブテン)-ペンテニルなどが含まれるが、これらに限定されない。

【0012】

本明細書で使用される「アルコキシ」という用語は、酸素に結合したアルキル基（-O-アルキル）を指す。例示的なアルコキシ基には、本明細書においてそれぞれ $C_1 \sim C_{12}$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシおよび $C_1 \sim C_6$ アルコキシと呼ばれる、1～12個、1～8個または1～6個の炭素原子のアルキル、アルケニルまたはアルキニル基を有する基が含まれるが、これらに限定されない。例示的なアルコキシ基には、メトキシ、エトキシなどが含まれるが、これらに限定されない。同様に、例示的な「アルケノキシ」基には、ビニルオキシ、アリルオキシ、ブテノキシなどが含まれるが、これらに限定されない。

【0013】

本明細書で使用される「アルキル」という用語は、本明細書において、それぞれ $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキルおよび $C_1 \sim 3$ アルキルと呼ばれる、1～12個、1～10個、1～6個、1～4個または1～3個の炭素原子の直鎖または分枝基などの飽和直鎖または分枝炭化水素を指す。例示的なアルキル基には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2-メチル-1-プロピル、2-メチル-2-プロピル、2-メチル-1-ブチル、3-メチル-1-ブチル、2-メチル-3-ブチル、2,2-ジメチル-1-プロピル、2-メチル-1-ペンチル、3-メチル-1-ペンチル、4-メチル-1-ペンチル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、2,2-ジメチル-1-ブチル、3,3-ジメチル-1-ブチル、2-エチル-1-ブチル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどが含まれるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、アルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルを指す。特定の実施形態において、シクロアルキルは、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルを指す。

【0014】

10

20

30

40

50

アルキル、アルケニルおよびアルキニル基は、いくつかの実施形態では、アルカノイル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミジノ、アミノ、アリール、アリールアルキル、アジド、カルバメート、カルボネート、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、イミノ、ケトン、ニトロ、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、スルフェート、スルフィド、スルホンアミド、スルホニルおよびチオカルボニルから選択される少なくとも1つの基で必要に応じて置換されていてもよく、または必要に応じて中断されていてもよい。

【0015】

本明細書で使用される「アルキニル」という用語は、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有する不飽和直鎖または分枝炭化水素、例えば本明細書において、それぞれC₂~C₁₂アルキニル、C₂~C₈アルキニルおよびC₂~C₆アルキニルと呼ばれる2~12個、2~8個または2~6個の炭素原子の直鎖または分枝基を指す。例示的なアルキニル基には、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、メチルプロピニル、4-メチル-1-ブチニル、4-プロピル-2-ペンチニルおよび4-ブチル-2-ヘキシニルなどが含まれるが、これらに限定されない。

【0016】

本明細書で使用される「アミド (amide)」または「アミド (amido)」という用語は、-R_aC(O)N(R_b)-、-R_aC(O)N(R_b)R_c-または-C(O)NR_bR_cの形態の基を指し、R_a、R_bおよびR_cは、それぞれ独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび水素から選択される。アミドは、炭素、窒素、R_b、R_cまたはR_aを介して別の基に結合されることができる。アミドは、環状でもあり得る、例えば、R_bとR_c、R_aとR_bまたはR_aとR_cが結合して3~12員環、例えば3~10員環または5~6員環を形成し得る。

【0017】

本明細書で使用される「アミジノ」という用語は、-C(=NR)NR'R''の形態の基を指し、式中、R、R'およびR''は、それぞれ独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択することができる。

【0018】

本明細書で使用される「アミン」または「アミノ」という用語は、-NR_dR_e、-N(R_d)R_e-または-R_eN(R_d)R_f-の形態の基を指し、式中、R_d、R_eおよびR_fは、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび水素から独立して選択される。アミノは、窒素、R_d、R_eまたはR_fを介して親分子基に結合されることができる。アミノは、環状でもあり得る、例えば、R_d、R_eまたはR_fの任意の2つが一緒にまたはNと結合して3~12員環、例えば、モルホリノまたはピペリジニルを形成し得る。アミノという用語は、任意のアミノ基の対応する四級アンモニウム塩、例えば-[N(R_d)(R_e)(R_f)]⁺も含む。例示的なアミノ基には、R_d、R_eまたはR_fの少なくとも1つがアルキル基であるアミノアルキル基が含まれる。

【0019】

本明細書で使用される「アリール」という用語は、単炭素環式、二炭素環式またはその他の多炭素環式の芳香環系を指す。特定の実施形態において、アリールは、単環式および/または二環式の6~10員環を指す。芳香族環は、アルカノイル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミジノ、アミノ、アリール、アリールアルキル、アジド、カルバメート、カルボネート、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、イミノ、ケトン、ニトロ、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、スルフェート、スルフィド、スルホンアミド、スルホニルおよびチオカルボニルから選択さ

10

20

30

40

50

れる置換基で1またはそれを超える環位置で置換され得る。「アリール」という用語には、2またはそれを超える炭素が2つの隣接する環に共通する2またはそれを超える環状の環を有し（これらの環は、「縮合環」である。）、環の少なくとも1つが芳香族である、例えば、他の環状の環が、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニルおよび／またはアリールであり得る多環式環系も含まれる。例示的なアリール基としては、フェニル、トリル、アントラセニル、フルオレニル、インデニル、アズレニルおよびナフチル、ならびに5，6，7，8-テトラヒドロナフチルなどのベンゾ縮合炭素環部分が挙げられるが、これらに限定されない。

【0020】

本明細書で使用される「アリールアルキル」という用語は、少なくとも1つのアルキル置換基を有するアリール基、例えば-アリール-アルキルを指す。例示的なアリールアルキル基には、単環式芳香族環系を有するアリールアルキルが含まれるが、これらに限定されず、環は6個の炭素原子を含む。例えば、「フェニルアルキル」には、フェニルC₄アルキル、ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチルなどが含まれる。

【0021】

本明細書で使用される「カルボニル」という用語は、基-C(=O)-を指す。

【0022】

本明細書で使用される「カルボキシ」という用語は、基-COOHまたはその対応する塩、例えば-COONaなどを指す。

【0023】

本明細書で使用される「シアノ」という用語は、基-CNを指す。

【0024】

本明細書で使用される「シクロアルキル」という用語は、シクロアルカンから誘導される、3～12個、3～8個、4～8個または4～6個の炭素の一価の飽和または不飽和の環式、二環式または架橋された二環式炭化水素基を指し、本明細書では、例えば「C_{4～8}シクロアルキル」と呼ばれる。例示的なシクロアルキル基には、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロブタンおよびシクロプロパンが含まれるが、これらに限定されない。シクロアルキル基は、アルカノイル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミジノ、アミノ、アリール、アリールアルキル、アジド、カルバメート、カルボネート、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、イミノ、ケトン、ニトロ、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、スルフェート、スルフィド、スルホンアミド、スルホニルおよびチオカルボニルで置換され得る。シクロアルキル基は、他のシクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリル基に縮合することができる。特定の実施形態において、シクロアルキルは、C_{3～6}アルキルを指す。

【0025】

本明細書で使用される「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、F、Cl、BrまたはIを指す。

【0026】

本明細書で使用される「ハロアルキル」という用語は、1またはそれを超えるハロゲン原子で置換されたアルキル基を指す。

【0027】

本明細書で使用される「ニトロ」という用語は、基-NO₂を指す。

【0028】

本明細書で使用される「フェニル」という用語は、6員炭素環式芳香環を指す。フェニル基は、シクロヘキサンまたはシクロペンタン環に縮合することもできる。フェニルは、アルカノイル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミジノ、アミノ、アリール、アリールアルキル、アジド、カルバメート、カルボネート、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、

10

20

30

40

50

ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、イミノ、ケトン、ニトロ、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、スルフェート、スルフィド、スルホンアミド、スルホニルおよびチオカルボニルを含む1またはそれを超える置換基で置換され得る。

【0029】

本明細書で使用される「ホスフェート」という用語は、基-OP(O)(OR_{aa})₂またはその陰イオンを指す。「ホスホネート」という用語は、基-P(O)(OR_{aa})₂またはその陰イオンを指す。「ホスフィネート」という用語は、基-PR_{aa}(O)(OR_{aa})またはその陰イオンを指し、各R_{aa}は、例えばアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、水素、ハロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択することができる。

10

【0030】

本明細書で使用される「薬学的に許容され得る担体」または「薬学的に許容され得る賦形剤」という用語は、薬学的投与に適合する任意のあらゆる溶媒、分散媒、コーティング、等張剤および吸収遅延剤などを指す。薬学的に活性な物質のためのこのような媒体および因子の使用は、本分野において周知である。組成物は、補充的、追加的または増強された治療機能を提供する他の活性化合物も含有し得る。

【0031】

本明細書で使用される「薬学的組成物」という用語は、1またはそれを超える薬学的に許容され得る担体とともに調合された本明細書に開示される少なくとも1つの化合物を含む組成物を指す。

20

【0032】

本明細書で使用される「薬学的に許容され得る塩」という用語は、本組成物中で使用される化合物中に存在し得る酸性または塩基性基の塩を指す。性質が塩基性である本組成物中に含まれる化合物は、様々な無機酸および有機酸とともに多種多様な塩を形成することができる。そのような塩基性化合物の薬学的に許容され得る酸付加塩を調製するために使用され得る酸は、非毒性の酸付加塩、すなわち、リンゴ酸塩、シュウ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、重酒石酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、サッカリン酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩およびパモ酸塩（すなわち、1,1'-メチレンビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトアート)）塩を含むが、これらに限定されない薬理学的に許容され得る陰イオンを含有する塩を形成する酸である。アミノ部分を含む本組成物中に含まれる化合物は、上記の酸に加えて、様々なアミノ酸と薬学的に許容され得る塩を形成し得る。性質が酸性である本組成物中に含まれる化合物は、様々な薬理学的に許容され得る陽イオンとともに塩基塩を形成することができる。そのような塩の例としては、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の塩、特にカルシウム、マグネシウム、ナトリウム、リチウム、亜鉛、カリウムおよび鉄の塩が挙げられる。

30

【0033】

本開示の化合物は、1またはそれを超える立体中心および／または二重結合を含有し得る、したがって、幾何異性体、エナンチオマーまたはジアステレオマーなどの立体異性体として存在し得る。本明細書で使用される場合、「立体異性体」という用語は、全ての幾何異性体、エナンチオマーまたはジアステレオマーからなる。これらの化合物は、不斉炭素原子の周囲の置換基の配置に応じて、記号「R」または「S」によって表記され得る。本開示は、これらの化合物の様々な立体異性体およびそれらの混合物を包含する。立体異性体には、エナンチオマーおよびジアステレオマーが含まれる。エナンチオマーまたはジアステレオマーの混合物は、命名法において「(±)」と表記され得るが、当業者は、構造がキラル中心を黙示的に表示し得ることを認識するであろう。

40

【0034】

50

本開示の化合物の個々の立体異性体は、不斉中心もしくは立体中心を含有する市販の出発物質から合成的に、またはラセミ混合物の調製とそれに続く当業者に周知の分割方法によって調製することができる。これらの分割方法は、(1) エナンチオマーの混合物のキラル補助剤への結合、得られたジアステレオマーの混合物の再結晶またはクロマトグラフィーによる分離、および補助剤からの光学的に純粋な生成物の遊離、(2) 光学活性な分割剤を用いる塩形成、または(3) 光学エナンチオマーの混合物のキラルクロマトグラフィーカラムでの直接分離によって例示される。立体異性体混合物は、キラル相ガスクロマトグラフィー、キラル相高速液体クロマトグラフィー、化合物をキラル塩錯体として結晶化すること、または化合物をキラル溶媒中で結晶化することなどの周知の方法によって、それらの成分立体異性体に分割することもできる。立体異性体は、立体異性的に純粋な中間体、試薬および触媒から、周知の不斉合成法によって得ることもできる。

10

【0035】

幾何異性体も本開示の化合物中に存在し得る。記号

【化3-2】

—

は、本明細書中に記載されるような単結合、二重結合または三重結合であり得る結合を示す。本開示は、炭素-炭素二重結合の周りの置換基の配置または炭素環式環の周りの置換基の配置から生じる様々な幾何異性体およびそれらの混合物を包含する。炭素-炭素二重結合の周りの置換基は、「Z」または「E」配置にあると指定され、「Z」および「E」という用語はIUPAC標準に従って使用される。別段の指定がない限り、二重結合を示す構造は、「E」異性体および「Z」異性体の両方を包含する。

20

【0036】

あるいは、炭素-炭素二重結合の周りの置換基は、「シス」または「トランス」と表されることができ、「シス」は二重結合の同じ側の置換基を表し、「トランス」は二重結合の反対側の置換基を表す。炭素環式環の周りの置換基の配置は、「シス」または「トランス」と表される。「シス」という用語は、環の平面の同じ側の置換基を表し、「トランス」という用語は、環の平面の反対側の置換基を表す。置換基が環の平面の同じ側と反対側の両方に配置されている化合物の混合物は、「シス/トランス」と表される。

【0037】

化合物(例えば、本明細書に記載されている化合物)に言及するときに本明細書で使用される「実質的に光学的に純粋な」、「実質的にエナンチオマー的に純粋な」、「光学的に純粋な」または「エナンチオマー的に純粋な」という用語は、化合物の少なくとも95%、例えば少なくとも96%、少なくとも97%、または少なくとも98%が所与の構成において所望の立体中心を有することを意味する。百分率は、化合物の両方のエナンチオマーの百分率として表されることが理解されよう。例えば、式V E Iの化合物は、左旋性および右旋性エナンチオマーの両方の合計に基づいて、少なくとも95%が(S)-(1-3-(4-アセトアミドフェニル)-2-メトキシプロピオン酸(左旋性エナンチオマー)である場合、実質的に光学的に純粋である。

30

【0038】

本明細書に開示される化合物は、水、エタノールなどの薬学的に許容され得る溶媒との溶媒和形態および非溶媒和形態で存在することができ、本開示は溶媒和形態および非溶媒和形態の両方を包含することが意図される。いくつかの実施形態において、化合物は非晶質である。いくつかの実施形態において、化合物は結晶形態である。いくつかの実施形態において、化合物は多形である。

40

【0039】

本開示は、1またはそれを超える原子が、自然界で通常見られる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられていることを除いて、本明細書に列挙されるものと同一である本開示の同位体標識された化合物も包含する。本開示の化合物中に組み込まれ得る同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン

50

、フッ素および塩素の同位体、例えばそれぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F および ^{36}Cl が挙げられる。

【0040】

特定の同位体標識された開示された化合物（例えば、 ^3H および ^{14}C で標識された化合物）は、化合物および／または基質組織分布アッセイにおいて有用である。トリチウム化（すなわち、 ^3H ）および炭素-14（すなわち、 ^{14}C ）同位体は、それらの調製の容易さおよび検出可能性のために特に好ましい。さらに、重水素（すなわち、 ^2H ）などのより重い同位体による置換は、より大きな代謝安定性（例えば、増加したインビボ半減期または低下した必要投与量）から生じる特定の治療上の利点を与えることがあり得、したがっていくつかの状況では好ましい場合があり得る。本開示の同位体標識された化合物は、一般に、例えば本明細書の実施例中に開示されている手順と同様の手順に従うことによって、非同位体標識試薬を同位体標識された試薬に置き換えることによって調製することができる。

【0041】

「プロドラッグ」という用語は、インビボで変換されて、開示された化合物または該化合物の薬学的に許容され得る塩、水和物もしくは溶媒和物を生じる化合物を指す。変換は、血液中での加水分解などの様々な機序によって起こり得る。例えば、本開示の化合物または該化合物の薬学的に許容され得る塩、水和物もしくは溶媒和物がカルボン酸官能基を含有する場合には、プロドラッグは、酸基の水素原子が、（ $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ ）アルキル、（ $\text{C}_2 \sim \text{C}_{12}$ ）アルカノイルオキシメチル、4～9個の炭素原子を有する1-（アルカノイルオキシ）エチル、5～10個の炭素原子を有する1-メチル-1-（アルカノイルオキシ）-エチル、3～6個の炭素原子を有するアルコキシカルボニルオキシメチル、4～7個の炭素原子を有する1-（アルコキシカルボニルオキシ）エチル、5～8個の炭素原子を有する1-メチル-1-（アルコキシカルボニルオキシ）エチル、3～9個の炭素原子を有するN-（アルコキシカルボニル）アミノメチル、4～10個の炭素原子を有する1-（N-（アルコキシカルボニル）アミノ）エチル、3-フタリジル、4-クロトノラクTONIL、 γ -ブチロラクTON-4-イル、ジ-N，N-（ $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ ）アルキルアミノ（ $\text{C}_2 \sim \text{C}_3$ ）アルキル（ β -ジメチルアミノエチルなど）、カルバモイル-（ $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ ）アルキル、N，N-ジ（ $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ ）アルキルカルバモイル-（ $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ ）アルキルおよびペリジノー、ピロリジノーまたはモルホリノ（ $\text{C}_2 \sim \text{C}_3$ ）アルキルなどの基で置き換えられることによって形成されるエステルを含むことができる。

【0042】

同様に、本開示の化合物がアルコール官能基を含有する場合には、（ $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ）アルカノイルオキシメチル、1-（（ $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ）アルカノイルオキシ）エチル、1-メチル-1-（（ $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ）アルカノイルオキシ）エチル（ $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ）アルコキシカルボニルオキシメチル、N-（ $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ）アルコキシカルボニルアミノメチル、スクシノイル、（ $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ）アルカノイル、 α -アミノ（ $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ ）アルカノイル、アリアルアシルおよび α -アミノアシル、または α -アミノアシル- α -アミノアシル（ここで、各 α -アミノアシル基は、天然に存在するL-アミノ酸から独立して選択される）、P（O）（OH）₂、-P（O）（O（ $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ）アルキル）₂またはグリコシル（炭水化物のヘミアセタール形態のヒドロキシル基の除去から生じる基）などの基でアルコール基の水素原子を置換することによって、プロドラッグを形成することができる。

【0043】

本開示の化合物がアミン官能基を組み込む場合には、R-カルボニル、RO-カルボニル、NRR'-カルボニル（式中、RおよびR'は、それぞれ独立して、（ $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ ）アルキル、（ $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ ）シクロアルキル、ベンジルであり、またはR-カルボニルは、天然 α -アミノアシルまたは天然 α -アミノアシル-天然アミノアシルである）、-C（OH）C（O）OY¹（Y¹はH、（ $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ）アルキルまたはベンジルである）、-C（OY²）Y³（Y²は（ $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ ）アルキルであり、Y³は（ $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ）アルキル、カルボキシ（ $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ）アルキル、アミノ（ $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ ）アルキルまたはモノ-N-もしくは

10

20

30

40

50

はジ- N ， N -($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノアルキルである)、 $-C(Y^4)Y^5$ (Y^4 は H またはメチルであり、 Y^5 はモノ- N —もしくはジ- N ， N -($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ、モルホリノ、ピペリジン-1-イルまたはピロリジン-1-イルである)などの基でアミン基中の水素原子を置換することによって、プロドラッグを形成することができる。

【0044】

本開示は、少なくとも部分的に、以下に図示されている式(I)、式(IV)、式(V)、式(VI)および式(VII)によって表される化合物を提供する。式(I)、式(IV)、式(V)、式(VI)および式(VII)によって表される化合物、ならびに例えば薬学的に許容され得る賦形剤および／または担体を含む薬学的組成物も本明細書で企

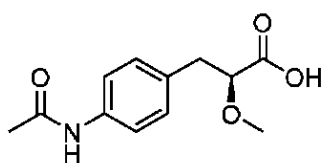
10

【0045】

化合物

1つには、実質的に光学的に純粋な式(VII)の化合物：

【化4】



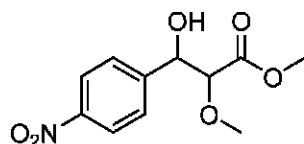
(VII);

20

を調製するための方法であって、

式(I)の化合物：

【化5】

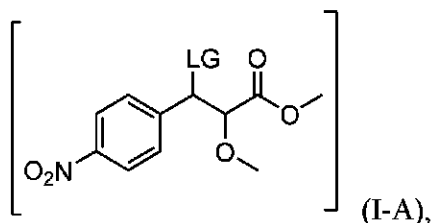


(I);

30

を、必要に応じて塩基の存在下で、活性化剤と反応させて、式(I-A)の中間体：

【化6】



(I-A),

40

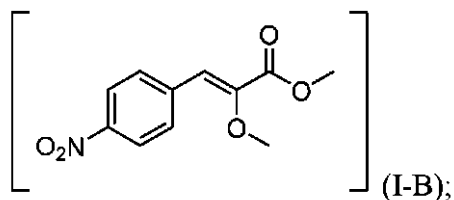
(式中、LGは脱離基である)；

を形成することと、

アルコール溶媒の存在下で、前記式(I-A)の中間体を塩基溶液で処理して、前記脱離基を除去し、それにより式(I-B)の中間体：

50

【化 7】

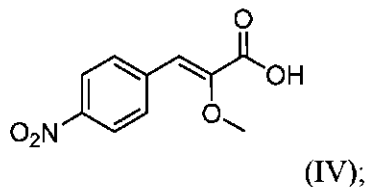


を形成することと、

前記式（I-B）の中間体を加水分解して、式（IV）の化合物：

10

【化 8】

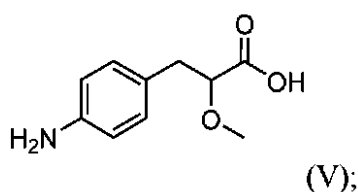


を形成することと、

前記式（IV）の化合物を水素化して、式（V）の化合物：

20

【化 9】

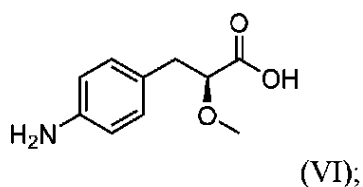


を形成することと、

必要に応じて前記式（V）の化合物を分割して、実質的に光学的に純粋な式（VI）の化合物：

30

【化 10】



を形成することと、

40

前記式（VI）の化合物をアシル化して、式（VII）の化合物を形成することと、を含む方法が本明細書において提供される。

【0046】

式（I）の化合物を活性化剤と反応させることは、塩基および溶媒の存在下で反応させることを含み得る。いくつかの実施形態において、溶媒は、トルエン、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、2-メチルテトラヒドロフランおよびアセトニトリルからなる群から選択され、例えば、溶媒はトルエンであり得る。塩基は、例えば、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミンおよびピリジンからなる群から選択されるアミン塩基であり得る。例えば、アミン塩基はトリエチルアミンであり得る。

【0047】

50

式（Ⅰ）の化合物は、この工程の前に単離された固体であり得る、または適切な溶媒、例えば式（Ⅰ）の化合物の作製または後処理に使用される溶媒中に溶解され得る。例えば、式（Ⅰ）の化合物を単離せず、この工程の前に有機溶媒、例えばトルエン中に溶解することができる。

【００４８】

企図される活性化剤には、スルホニル化剤またはハロゲン化剤が含まれる。例えば、活性化剤は、メタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド、p-ブロモベンゼンスルホニルクロリド、フェニルトリフルイミド、トリフルオロメタンスルホン酸無水物およびノナフルオロブタンスルホン酸無水物からなる群から選択され得る。いくつかの実施形態において、活性化剤は、メタンスルホニルクロリドである。

10

【００４９】

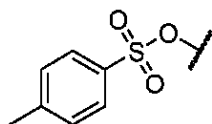
いくつかの実施形態において、脱離基は、 $-\text{OSO}_2$ -アリール、 $-\text{OSO}_2-\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル、クロロ、ブromoおよびヨードからなる群から選択され、式中、 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキルおよびアリールは、出現ごとに、フルオロ、ブromoおよび $-\text{CH}_3$ からなる群からそれぞれ独立して選択される1またはそれを超える置換基で必要に応じて置換され得る。例えば、脱離基は、 $-\text{OSO}_2$ -フェニルまたは $-\text{OSO}_2-\text{C}_{1\sim 4}$ アルキルであり得る。

【００５０】

いくつかの実施形態において、脱離基は、以下からなる群から選択され、
 $-\text{OSO}_2\text{Me}$ 、

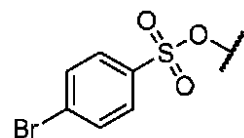
【化１１】

20



、 $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ 、

【化１２】



30

および $-\text{OSO}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、例えば、

脱離基は、 $-\text{OSO}_2\text{Me}$ であり得る。

【００５１】

想定されるアルコール溶媒は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、およびブタノールのうちの少なくとも1つを含み得る。例えば、アルコール溶媒は、メタノールを含み得る。

【００５２】

いくつかの実施形態において、塩基溶液は、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムおよび水酸化カリウムのうちの少なくとも1つを含む。例えば、塩基溶液は、水酸化ナトリウム、例えば30%水酸化ナトリウムを含み得る。

40

【００５３】

いくつかの実施形態において、式（Ⅰ-B）の中間体を加水分解して式（ⅠV）の化合物を形成することは、式（Ⅰ-B）の中間体を水酸化アルカリ（例えば、水酸化ナトリウム）および水と接触させることと、中和して、式（ⅠV）の化合物を形成することと、を含む。中和することは、酸、例えばリン酸もしくは塩酸、またはこれらの混合物を添加することによって3未満または3に等しいpHに酸性化することを含むことができる。

【００５４】

いくつかの実施形態において、式（ⅠV）の化合物を水素化して式（ⅠV）の化合物を形

50

成することは、式（ⅠⅤ）の化合物を水素および触媒、例えば、 PtO_2 、 $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ 、 Pt/C 、10% Pd/C および 5% Pd/C からなる群から選択される触媒、例えば、5% Pd/C 触媒と接触させることを含む。水素化は、約 60～80℃の間に維持される反応温度および約 3～5 atm、約 3.5～4.5 atm または約 4.0～4.5 atm の間の圧力で行われ得る。例えば、水素化は、アンモニア水溶液、メタノール、エタノール、イソプロパノール、N，N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランおよび酢酸エチルからなる群から選択される 1 またはそれを超える水素化溶媒、例えばアンモニア水溶液、メタノールまたは N，N-ジメチルホルムアミドの存在下で行われ得る。いくつかの実施形態において、水素化溶媒は、メタノールまたはメタノールとアンモニアとの混合物、例えば 30% アンモニア水溶液である。

10

【0055】

水素化後、式（Ⅴ）の化合物は、必要に応じて、溶液を酸、例えば酢酸もしくは塩酸またはこれらの混合物と接触させることによって単離され得る。

【0056】

式（Ⅴ）の化合物を分割して実質的に光学的に純粋な式（ⅤⅠ）の化合物を形成することは、以下を含み得る：

a) キラル酸の存在下で式（Ⅴ）の化合物を分割し、それにより式（ⅤⅠ）の化合物のキラル塩を形成すること、および

b) 式（ⅤⅠ）の化合物のキラル塩を中和し、それにより式（ⅤⅠ）の化合物を形成すること。

20

【0057】

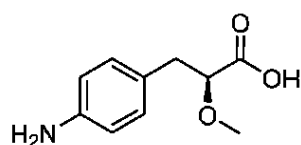
いくつかの実施形態において、キラル酸は、(S) - (+) - カンファー-10-スルホン酸、(2R, 3R) - (+) - 酒石酸、(S) - (-) - リンゴ酸、(1S) - (+) - 3-プロモカンファー-10-スルホン酸、(S) - 1-フェニルタンズルホン酸、ジベンゾイル-L-酒石酸、グルタミン酸、(1R, 3S) - カンファー酸、(1S) - カンファン酸および (R) - (-) - マンデル酸、ならびにラセミ混合物またはそのエナンチオマーの分割をもたらすことができる他の全てのキラル酸、例えば (S) - (+) - カンファー-10-スルホン酸からなる群から選択される。

【0058】

いくつかの実施形態において、式（ⅤⅠ）の化合物のキラル塩は、

30

【化13】



● (S) - (+) - カンファー-10-スルホン酸

である。

【0059】

40

様々な実施形態において、分割は、開始剤 (primer) を添加すること、および攪拌しながら 30～35℃の温度を維持することをさらに含み得、および／またはアセトンおよび水の存在下で行われ得る。いくつかの実施形態において、分割は、攪拌しながら 55～60℃ (例えば、58℃) の温度を維持することをさらに含み得、および／またはアセトンと水の存在下で行われ得る。

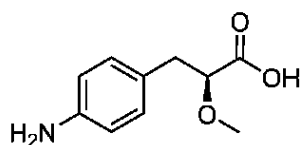
【0060】

開始剤は、式（ⅤⅠ）の化合物の実質的に光学的に純粋なキラル酸塩であり得る。いくつかの実施形態において、キラル酸は、(S) - (+) - カンファー-10-スルホン酸である。

【0061】

50

例えば、開始剤は、
【化 1 4】



●(S)-(+) -カンファー-10-スルホン酸

によって表され得る。

【0062】

分割の終了時に、仕様が満たされなければ、より長い時間攪拌しながら溶液を分割温度に維持する再処理を行い得る。

【0063】

中和することは、式(VI)の化合物のキラル塩を(i)塩基水溶液(例えば、水酸化アンモニウム)と接触させることと、次いで、(ii)酸(例えば、酢酸)を添加することによって溶液を酸性化することとを含み得る。中和することは、1またはそれを超える溶媒の存在下で、例えば水および酢酸エチルの存在下で起こり得る。

【0064】

アシル化することは、式(VI)の化合物を、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジクロロメタンおよびトルエンからなる群から選択される有機溶媒、例えば、酢酸エチルの存在下でアシル化剤(例えば、無水酢酸)と接触させることを含み得る。そのようなアシル化は、60~70℃の間、例えば65~70℃の間の温度で起こり得る。アシル化は、前の工程から単離された化合物を1またはそれを超える溶媒、例えば水および/または酢酸エチル中に溶解して溶液を調製し、この溶液をアシル化剤、例えば酢酸と接触させることをさらに含み得る。このような工程は、60~70℃の温度、例えば65~70℃の温度で行われ得る。

【0065】

いくつかの実施形態において、式(V)の化合物を必要に応じて分割して実質的に光学的に純粋な式(VI)の化合物を形成した後に、分割工程から誘導された母液は、所望のエナンチオマーを(分割剤の塩として)所望でないエナンチオマーと一緒になお含有し得る。これらの実施形態において、分割することは、

a) エナンチオマーの混合物を(分割剤のキラル塩として)母液から回収し、キラル塩を中和して式(V)の化合物を形成し、式(V)の化合物を分割して、さらなる実質的に光学的に純粋な式(VI)の化合物を提供し、それによって全過程収率を増加させること、または

b) 母液の一部を蒸留し、キラル分割剤の塩として母液から所望のエナンチオマーを沈殿させ、それによって全過程収率を増加させること、を必要に応じてさらに含み得る。

【0066】

塩基の存在下で所望でないエナンチオマーまたはそのキラル塩をラセミ化し、本明細書で企図される分割方法を用いて、(R)および(S)エナンチオマーの得られた混合物を分割して所望のエナンチオマーを形成する方法も本明細書で企図される。

【0067】

企図される塩基には、水酸化物、アルコキシド(例えば、メトキシド)、アミド(例えば、リチウムジイソプロピルアミド)、水素化物(例えば、NaH)、有機リチウムおよびグリニャール試薬からなる群から選択されるものが含まれる。対イオンを必要とする塩基の場合、本明細書で企図される例示的な対イオンは、アルカリ金属またはアルカリ土類金属、例えばリチウム、ナトリウム、カリウムもしくはカルシウム、または有機対イオン、例えばテトラアルキルアンモニウムを含み得る。

10

20

30

40

50

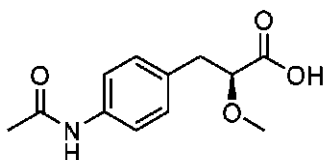
【0068】

いくつかの実施形態において、式(VII)の化合物は、マルチキログラム規模で製造することができ、例えば、少なくとも約8~11kg、約13~15kg、または約130~150kgが得られる。いくつかの実施形態において、少なくとも約130kgの式(VII)の化合物が得られる。

【0069】

いくつかの実施形態において、実質的に光学的に純粋な式(VII)の化合物は、少なくとも98%の所望のエナンチオマーである：

【化15】



(両方のエナンチオマーの百分率として表される)。いくつかの実施形態において、(S)-(-)-3-(4-アミノフェニル)-2-メトキシプロピオン酸の含有量は、例えば、HPLCによると0.15%以下であり得る。

【0070】

別の実施形態において、実質的に光学的に純粋な式(VII)の化合物の開示された調製物は、ラセミ化合物(V)をアシル化して3-(4-アセトアミドフェニル)-2-メトキシプロピオン酸のラセミ混合物を得ること、およびラセミの3-(4-アセトアミドフェニル)-2-メトキシプロピオン酸を分割して実質的にエナンチオマー的に純粋な式(VII)の化合物を提供することを含む。例えば、実質的に光学的に純粋な式(VII)の化合物を形成することは、

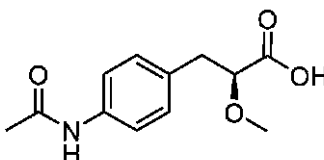
a) キラル塩基の存在下で3-(4-アセトアミドフェニル)-2-メトキシプロピオン酸のラセミ混合物を分割し、それにより化合物のキラル塩を形成すること、および

b) 該化合物のキラル塩を中和し、それにより式(VII)の化合物を形成すること、を含み得る。

【0071】

いくつかの実施形態において、キラル塩基は、例えばエナンチオマー的に純粋な1-アミノ-2-プロパノール、ブルシン、デヒドロアビエチルアミン、N, α-ジメチルベンジルアミン、N, N-ジメチル-1-フェニルエチルアミン、エフェドリン、α-メチルベンジルアミン、1-(2-ナフチル)エチルアミン、キニジン、キニーネ、ストリキニーネ、バリンおよびラセミ混合物の分割をもたらす得る他の全てのキラル塩基からなる群から選択される。例えば、化合物のキラル塩は、

【化16】



●キラル塩基

によって表すことができる。

【0072】

特定の実施形態において、本開示は、式(I)の化合物：

10

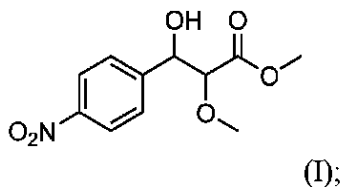
20

30

40

50

【化 17】

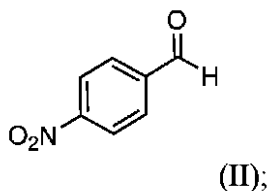


を調製するための方法であって、

式 (I I) の化合物：

10

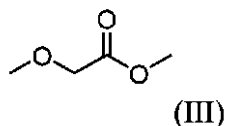
【化 18】



と式 (I I I) の化合物：

【化 19】

20



の混合物を準備することと、

前記混合物を（例えば、テトラヒドロフランなどの溶媒中で）塩基と接触させ、それによって式 (I) の化合物を形成することと、を含む方法を提供する。

【0073】

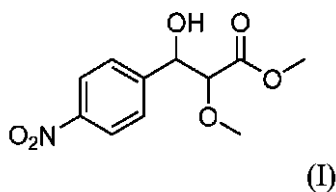
接触することは、10℃未満または10℃に等しい温度で行われ得、例えば、約5分間の攪拌を含み得、および／または−10～10℃、例えば−5～0℃に維持された反応温度で行われる。塩基は、例えばナトリウムメトキシド、リチウムメトキシドおよびカリウムメトキシドからなる群から選択されるアルカリ金属アルコキシド、例えばナトリウムメトキシドであり得る。

30

【0074】

いくつかの実施形態において、

【化 20】



40

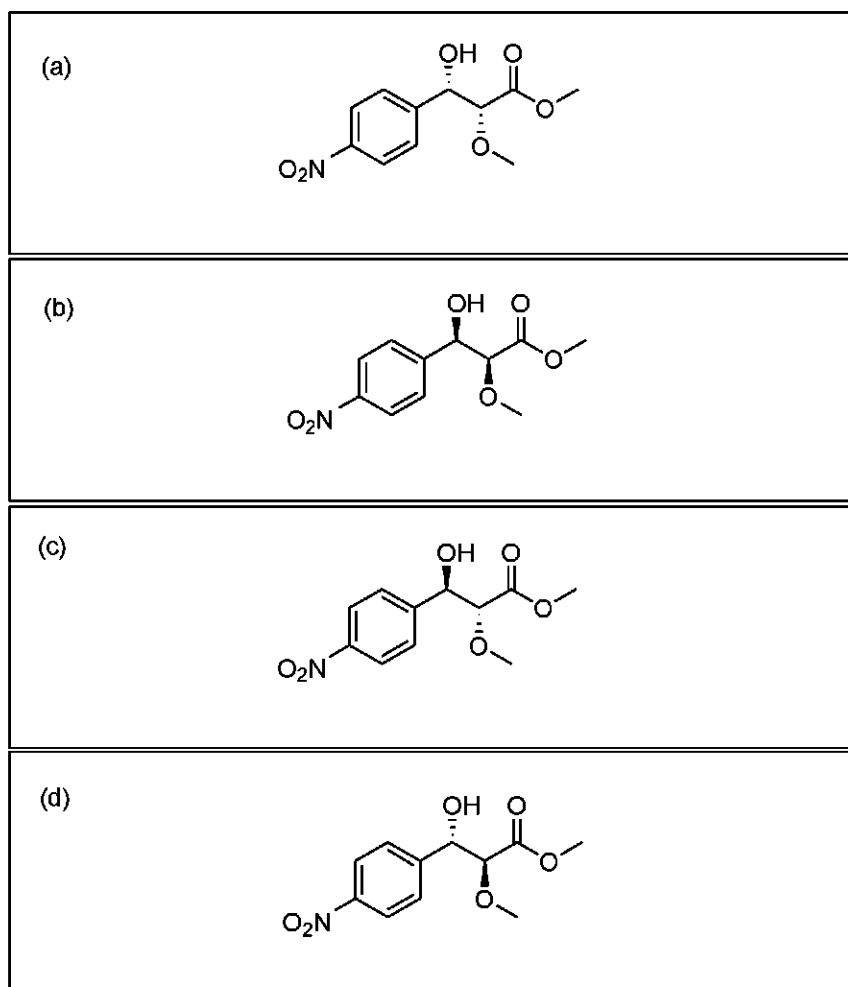
によって表される化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩またはこれらの立体異性体が本明細書で提供される。

【0075】

いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物は、立体異性体の混合物として存在し得る。企図される式 (I) の立体異性体としては、例えば、式 (a)、式 (b)、式 (c) または式 (d) の化合物が挙げられる。

50

【化 2 1】



10

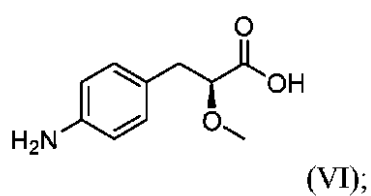
20

【 0 0 7 6】

1つには、実質的に光学的に純粋な式 (V I) の化合物：

30

【化 2 2】

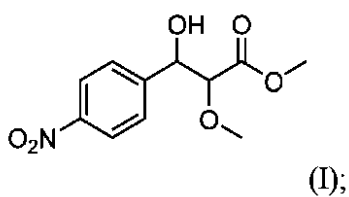


を調製するための方法であって、

式 (I) の化合物：

40

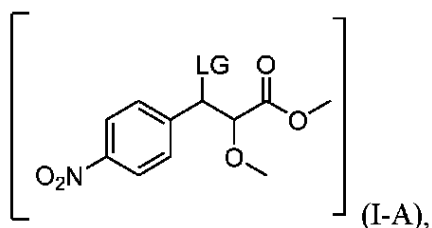
【化 2 3】



を、必要に応じて塩基の存在下で、活性化剤と反応させて、式 (I - A) の中間体：

50

【化 2 4】



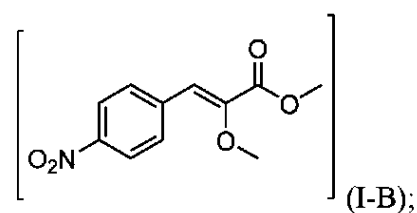
(式中、L Gは脱離基である) ;

10

を形成することと、

アルコール溶媒の存在下で、前記式 (I - A) の中間体を塩基溶液で処理して、前記脱離基を除去し、それにより式 (I - B) の中間体 :

【化 2 5】

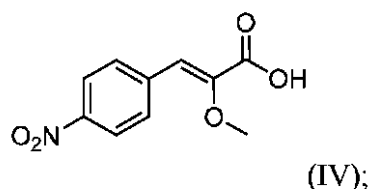


20

を形成することと、

前記式 (I - B) の中間体を加水分解して、式 (I V) の化合物 :

【化 2 6】

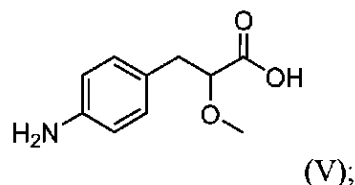


30

を形成することと、

前記式 (I V) の化合物を水素化して、式 (V) の化合物 :

【化 2 7】



40

を形成することと、

前記式 (V) の化合物を分割して、実質的に光学的に純粋な式 (V I) の化合物を形成することと、を含み、方法および変数が本明細書に定義されているとおりである、方法も本明細書において提供される。

【0 0 7 7】

本明細書中に記載されている化合物を作製するための手順を、スキーム 1 ~ 2 1 を参照して下記に提供する。以下に記載される反応においては、反応性官能基 (ヒドロキシル基、アミノ基またはカルボキシル基など) を保護して、反応におけるそれらの望ましくない関与を回避することが必要であることがあり得る。そのような基の組み込み、ならびにそ

50

のような基を導入および除去するのに必要な方法は、当業者に公知である（例えば、Green, Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 4th Ed. (2007)を参照されたい）。脱保護工程は、保護基の除去が本明細書に開示される式Iの化合物を与えるような、合成における最終工程であり得る。以下のスキームで使用される出発材料は、購入することが可能であり、または当業者に公知の方法を使用して、化学文献に記載された方法によって、もしくはその改変によって調製することが可能である。工程が実施される順序は、導入される基および使用される試薬に応じて異なり得るが、当業者には自明であろう。

【実施例】

【0078】

本明細書に開示される手順は、本明細書に含まれる教示および当技術分野で公知の合成手順に基づいて、多数の方法で実施することができる。以下に記載される合成方法の記述において、溶媒、反応雰囲気、反応温度、実験の期間および後処理手順の選択を含む全ての提案された反応条件は、特に示されない限り、その反応に対して標準的な条件であるように選択され得ることが理解されるべきである。有機合成の当業者には、分子の様々な部分に存在する官能基は、提案される試薬および反応と適合的であるべきであることが理解される。反応条件と適合的でない置換基は当業者に自明であり、したがって代替方法が示される。実施例の出発材料は、市販されており、または公知の材料から標準的な方法によって容易に調製される。

【0079】

中間体として、例えば、本明細書に開示される合成スキームの一部として同定された化合物の少なくともいくつかは、本開示の化合物として想定される。

【0080】

略語：

全般：

A P C I 大気圧化学イオン化

D S C 示差走査熱量測定

E A 元素分析

E S I エレクトロスプレーイオン化

G C ガスクロマトグラフィー

H P L C 高速液体クロマトグラフィー

I C P - A E S 誘導結合プラズマ原子発光分光法

L C 液体クロマトグラフィー

M H z メガヘルツ

M S 質量分析

N M R 核磁気共鳴

T L C 薄層クロマトグラフィー

M e メチル

P h フェニル

E t エチル

溶媒および試薬

C S A カンファースルホン酸

D M F N, N - ジメチルホルムアミド

E t O A c 酢酸エチル

メシル メタンスルホニル

N a O M e ナトリウムメトキシド

T H F テトラヒドロフラン

【0081】

一般的な実験：

200 MHz または 600 MHz で動作する Varian Gemini 200 NMR

10

20

30

40

50

分光光度計を使用して、 ^1H NMRスペクトルを記録した。プロトンの化学シフトは、溶媒残留ピーク ($\text{DMSO}-d_6$: 2.50 ppm) を内部標準として使用して δ スケールで百万分率として報告した。データは以下のように表される: 化学シフト (δ)、多重度 (s = 一重線、 d = 二重線、 t = 三重線、 q = 四重線、 qn = 五重線、 sx = 六重線、 sp = 七重線、 m = 多重線、 br = ブロード、 dd = 二重線の二重線、 dt = 三重線の二重線、 qd = 二重線の四重線、 $dquin$ = 五重線の二重線)、カップリング定数 (J , Hz) および積分 ($\#H$)。

【0082】

^{13}C NMRは、 600 MHz で動作する $\text{DMSO}-d_6$ 中に試料を溶解して記録した。完全にデカップリングされたスペクトルを取得した。

10

【0083】

質量スペクトルは、Thermo-Finnigan LCQ-Advantage質量分析計またはMS Thermo LCQ-fleetで記録した。LC/MSデータは、正/負モード切り替えを使用して、または試料の準分子イオン $[M-H]^+$ に対応するシグナル 236 m/z 上で負極性において取得パラメータが最適化された負モード極性を使用して得た。

【0084】

元素分析 (CHN) は、以下の条件下でCarlo Erba EA 1108装置によって行った: 試料重量: $0.5 \sim 2\text{ mg}$; 炉内温度: 1010°C ; カラム温度: 80°C ; 気体: He ; 流量: 100 mL/分 。元素分析 (酸素) は、以下の条件下でCarlo Erba EA 1108装置によって行った: 試料重量: $0.5 \sim 2\text{ mg}$; 炉内温度: 1010°C ; カラム温度: 60°C ; 気体: He ; 流量: 100 mL/分 。

20

【0085】

FT-IR分光法FT-IR/ATRは、ダイヤモンドプローブを備えたPerkin Elmer分光光度計モデルSpectrum Two機器を用いて、そのまま試料に対して行った。 $450 \sim 4000\text{ cm}^{-1}$ の周波数範囲でスペクトルを収集した。

【0086】

UV-可視スペクトルは、以下の条件下で動作する分光光度計Shimadzu UV 2600を用いて記録した: キュベット: 石英 1 cm ; 範囲: $200 \sim 600\text{ nm}$; スキャン速度: 中; スキャンステップ: 1 nm ; スリット幅: 1.0 nm ; 参照溶液: メタノール; 試料溶液: 1 mg の試料を 100 mL のメタノール中に溶解させた。

30

【0087】

DSCは、以下の条件 (パン: アルミニウム (開放); 加熱速度: 10°C/分 ; 気体: 窒素; 流量: 30 mL/分) で作動するMettler-Toledo TGA-DSC 1装置を使用して行った。

【0088】

比旋光度は以下のように決定した。 50 mL メスフラスコ中で、 0.5 g の試料を正確に秤量し、メタノールで溶解し、定容する (濃度: $1\%w/v$ に相当する 10 mg/mL)。 1 dm に相当する光路長を有する旋光計チューブを用いて、得られた溶液の回転角を求める。以下の式を用いて、乾燥された物質に対して参照された比旋光度

40

【化28】

$[\alpha]_D^{20}$

を計算する: $(\alpha \times 50 \times 100) / (W \times (100 - m))$ (式中、 α = 読み取り回転角; W = 試料重量 (g); m = 試料含水率 (%))。

キラル純度 (HPLC) は、以下のように決定した。

【0089】

50

【表 1 A】

装置および動作条件

クロマトグラフ	ポンプ、インジェクタ、UV-Vis分光光度計およびEmpower積分システム(または同等品)を備えたHPLC Waters
カラム	DaicelChiralpak WH、 $10\mu\text{m}$ 250mm×4.6 mm 内径。(Daicel Chemical Industries DAIC25625)
移動相A	62.5 mgの $\text{CuSO}_4\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ を1000 mLの水中に溶解させる
移動相	移動相A／アセトニトリルの90:10(v/v)混合物を調製する
流量	1.0 mL／分
カラム温度	45℃
注入された体積	20 μl
波長	258 nm

10

【0090】

溶液の調製

【0091】

－ 試料溶液：10 mLメスフラスコ中、10 mgの試料を正確に秤量し、次いで移動相で溶解し、定容する（濃度：1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）。

【0092】

－ 参照溶液：100 mLメスフラスコ中、10 mgの（R，S）-3-（4-アセトアミドフェニル）-2-メトキシプロピオン酸標準を正確に秤量し、次いで移動相で溶解し、定容する。

20

【0093】

－ システム適合性試験（SST）溶液：10 mLメスフラスコ中に10 mgの（S）-（-）-3-（4-アセトアミドフェニル）-2-メトキシプロピオン酸標準を正確に秤量し、2 mLの参照溶液を加え、次いで移動相で溶解し、定容する（右旋性エナンチオマーの最終濃度：10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、試料溶液に対して1%に相当し、99%の（S）-（-）-3-（4-アセトアミドフェニル）-2-メトキシプロピオン酸のキラル純度に相当）。

30

【0094】

システム適合性試験および手順

【0095】

20 μl の試料溶液およびSST溶液をクロマトグラフに注入し、クロマトグラムを記録する。

【0096】

主ピークの溶出順序は以下の通りである。（R）-（+）-3-（4-アセトアミドフェニル）-2-メトキシプロピオン酸（右旋性エナンチオマー）： $\text{RRT}=0.9$ ；および（S）-（-）-3-（4-アセトアミドフェニル）-2-メトキシプロピオン酸（左旋性エナンチオマー）： $\text{RRT}=1.0$

40

【0097】

クロマトグラフィー系は、 h/v 比が1.5以上である場合に試験に使用することができ、式中、 h は右旋性エナンチオマーによるピークの頂点とベースラインとの間の距離であり、 v は右旋性エナンチオマーピークと左旋性エナンチオマーピークとの間に定義される谷の最下点とベースラインとの間の距離である。

【0098】

キラル純度%は、以下の式から算出される： $(A_l \times 100) / (A_l + A_d)$ （式中、 A_l =試料溶液中の（S）-（-）-3-（4-アセトアミドフェニル）-2-メトキシプロピオン酸ピーク面積（左旋性エナンチオマー）および A_d =試料溶液中の（R）-（+）-3-（4-アセトアミドフェニル）-2-メトキシプロピオン酸ピーク面積（右旋

50

性エナンチオマー))。

【0099】

上記の方法は、本明細書で言及される化合物の光学純度または鏡像異性体純度を決定するために使用され得る。

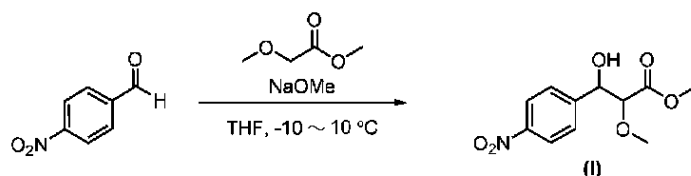
【0100】

【実施例1】

3-ヒドロキシ-2-メトキシ-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸メチル (I) の調製

スキーム1

【化29】



【表1】

表1. 製造規模でのバッチ処方(化合物(I)の合成)

材料	係数*	量(kg)
ナトリウムメトキシド	0.6	30.0
THF	1.5	75
4-ニトロベンズアルデヒド	1.0	50
メトキシ酢酸メチル	1.1	55
THF	2.0	100
THF	0.5	25.0
冷トルエン	2.0	100
氷酢酸	1.0	50
脱イオン水	3.0	150
脱イオン水	2.0	100
塩化ナトリウム	0.2	10
脱イオン水	2.0	100
塩化ナトリウム	0.2	10
トルエン	1.0	50
トルエン	1.5	75
冷トルエン	0.5	25

* 係数は、使用される4-ニトロベンズアルデヒドの量を基準とする

【0101】

メトキシ酢酸メチルおよびテトラヒドロフラン懸濁液中の4-ニトロベンズアルデヒドの調製:

【0102】

ステンレス鋼反応器に、4-ニトロベンズアルデヒド(50kg)、メトキシ酢酸メチル(55kg)およびテトラヒドロフラン(100kg)を投入し、攪拌しながら-5~+5℃に冷却した。

【0103】

3-ヒドロキシ-2-メトキシ-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸メチル (I) の調製:

【0104】

ステンレス鋼反応器に窒素を流し(2回)、窒素を流しながらナトリウムメトキシド(30.0 kg)およびテトラヒドロフラン(75 kg)を投入した。次いで、反応器に窒素を1分間流し、ナトリウムメトキシド溶液を攪拌しながら-10~-5℃に冷却した。次いで、反応塊の温度を10℃未満に維持しながら、メトキシ酢酸メチルおよびテトラヒドロフラン中の4-ニトロベンズアルデヒドの予め調製した懸濁液で、冷却した溶液を処理した。添加が完了した後、空の反応器をテトラヒドロフラン(25.0 kg)ですすぎ、反応物中に注いだ。-10~+10℃で5分間以下、反応物を攪拌した。-10~+10℃に温度を維持しながら、冷トルエン(100 kg、-10~0℃)、引き続いて氷酢酸(50 kg)をゆっくり添加し、反応物を-10~+10℃で10分間攪拌した。脱イオン水(150 kg)を添加し、0~10℃で少なくとも10分間、次いで20~30℃で少なくとも10分間、反応塊を攪拌して完全に溶解させた後、攪拌を停止し、相を分離させた。水相を除去し、分離した有機相を塩化ナトリウム水溶液(10 kgの塩化ナトリウムを100 kgの脱イオン水に添加することによって予め調製)で処理した。次いで、少なくとも10分間攪拌しながら、塊を50~60℃に加熱した。攪拌を停止し、相を分離させた。水相を除去し、塩化ナトリウム(10 kgの塩化ナトリウムを100 kgの脱イオン水と添加することによって予め調製)で有機相を処理した。同じプロトコルを使用して塊をもう一度抽出した。次いで、分離された有機相を80℃を超えることなく真空下で蒸留して、THFを除去した。熱い残渣を含む反応器に窒素を流し、次いで、トルエン(50 kg)で処理し、80℃を超えることなくトルエンを真空下で蒸留した。得られた高温残渣に窒素を流し、次いでトルエン(75 kg)で処理し、良好な生成物沈殿を確保するために、30~45℃で塊を少なくとも30分間攪拌した。次いで、混合物を-10~0℃に冷却し、その温度で少なくとも1時間攪拌した。得られた懸濁液を分割して遠心分離し、冷トルエン(25 kg)で洗浄して、湿った3-ヒドロキシ-2-メトキシ-3-(4-ニトロフェニル)プロパン酸メチル (I) (84 kg)を得、これを直接使用した。

【0105】

3-ヒドロキシ-2-メトキシ-3-(4-ニトロフェニル)プロパン酸メチル (I)
: IR: 3468, 1737, 1514, 1350, 1201, 1101 cm^{-1} ; LCMS (-) APC
I: $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_6$ に対する m/z の計算値: 255、実測値: 254 (M-H); ^1H
NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ 8.16 (AA'BB' system, $J = 8.8$ Hz, 2 H),
7.62 (AA'BB' system, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 5.97 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 5
.05 (dd, $J = 6.0, 4.0$ Hz, 1 H), 4.10 (d, $J = 4.0$ Hz, 1 H), 3.60 (s,
3 H), 3.20 (s, 3 H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ 170.2, 149.4,
146.7, 127.8, 122.9, 84.1, 72.7, 58.2, 51.6; UV-Vis (MeOH): λ_{max} 20
2, 270; ($\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_6$)に対する分析計算値: C 51.97; H 5.16; N
5.42; O 37.52。

【0106】

[実施例2]

(S)-(S)-3-(4-アミノフェニル)-2-メトキシプロピオン酸 (VI) および (S)-(S)-3-(4-アセトアミドフェニル)-2-メトキシプロピオン酸 (VII) の調製

スキーム2.

10

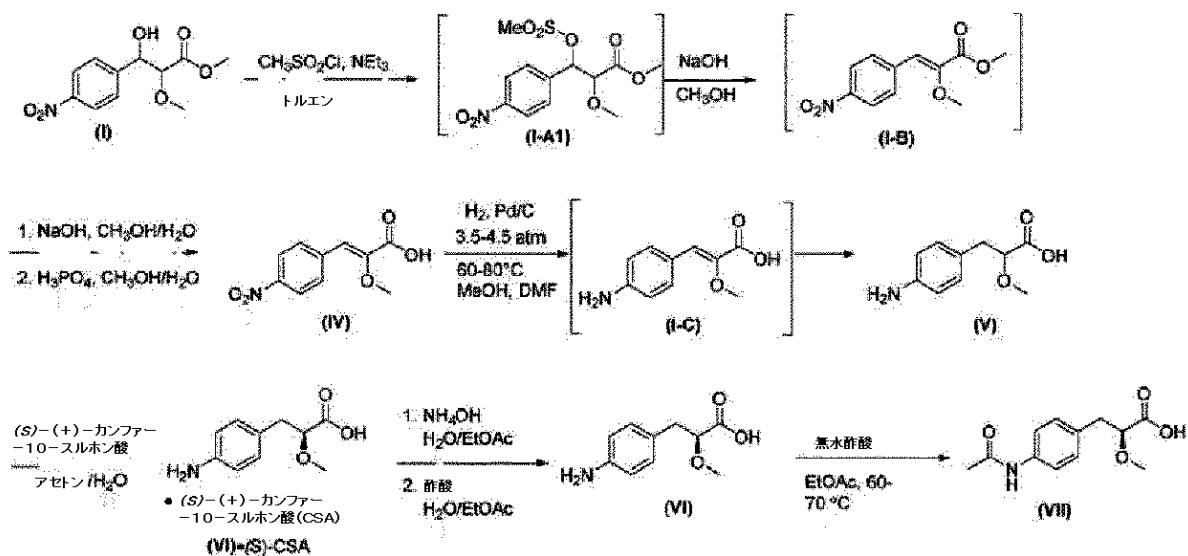
20

30

40

50

【化 3 0】



10

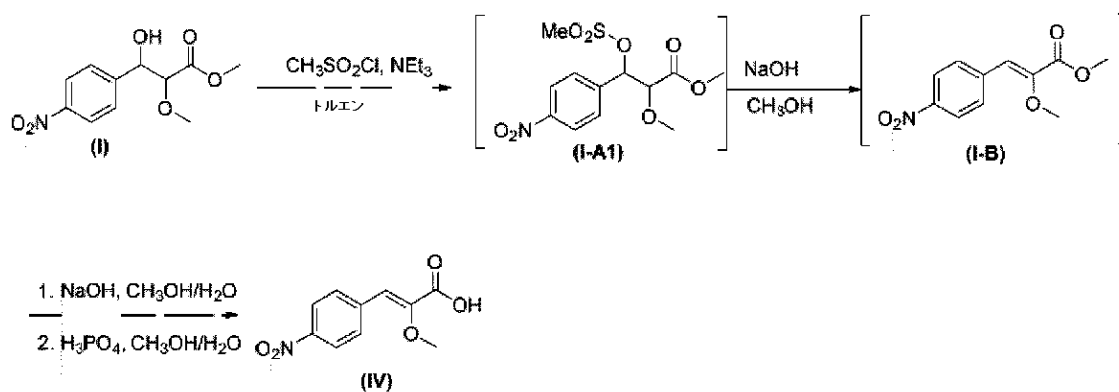
【 0 1 0 7】

2-メトキシ-3-(4-ニトロフェニル)アクリル酸 (IV) の調製:

スキーム 3.

20

【化 3 1】



30

40

50

【表 2】

表2. 製造規模でのバッチ処方(化合物(IV)の合成)

材料	係数 *	量(kg)
3-ヒドロキシ-2-メトキシ-3-(4-ニトロフェニル)プロパン酸メチル、湿潤	1.0	84 (乾燥時72.6kg)
トルエン	3.9	283
トリエチルアミン	0.5833	42.3
メタンスルホニルクロリド	0.5	36.3
脱イオン水	2.0	145
トルエン	0.1	7.3
メタノール	3.0	218
水酸化ナトリウム30%	1.3	94
脱イオン水	4.0	290
リン酸85%	1.3	94
リン酸85%	-	pH $\leq$ 3.0に
脱イオン水	0.5	36.3
トルエン	1.0	73
脱イオン水	2.0	145

* 係数は、使用される3-ヒドロキシ-2-メトキシ-3-(4-ニトロフェニル)プロパン酸メチル(乾燥時)の量を基準とする

【0108】

窒素を流した(2回)ステンレス鋼反応器に、湿った3-ヒドロキシ-2-メトキシ-3-(4-ニトロフェニル)プロパン酸メチル(I)(84kg)およびトルエン(283kg)を投入し、次いで、窒素を流しながら0~10℃に冷却した。温度を0~10℃に維持しながら、トリエチルアミン(42.3kg)およびメタンスルホニルクロリド(36.3kg)を添加し、反応物を0~10℃で30分間攪拌した。脱イオン水(145kg)をゆっくり添加し、得られた塊を50~60℃で10分間攪拌し、その後、攪拌を停止し、相を分離させた。水相を除去し、有機相を濾過し、トルエン(7.3kg)で洗浄した。真空下で60℃を超えることなく蒸留によってトルエンを除去して、油状残渣を得た。次いで、得られた残渣をメタノール(218kg)で処理し、別の反応器に移し、窒素を流し、20~30℃に冷却し、30%水酸化ナトリウム(94kg)でゆっくり処理した。反応物を20~30℃で2時間攪拌した。脱イオン水(290kg)を添加し、溶液を55~65℃に加熱した。この温度で、pH $\leq$ 3.0になるまで85%リン酸(94kg)をゆっくりと添加した。得られた沈殿生成物を55~65℃で少なくとも30分間攪拌し、次いで25~30℃に冷却し、少なくとも30分間攪拌した。混合物を遠心分離し、脱イオン水(36.3kg)、トルエン(73kg)および脱イオン水(145kg)で洗浄した。生成物を顆粒化し、70~80℃で乾燥させて、2-メトキシ-3-(4-ニトロフェニル)アクリル酸(IV)(50.4kg)を得た。

【0109】

2-メトキシ-3-(メチルスルホニル)オキシ-3-(4-ニトロフェニル)プロパン酸メチル(I-A1):LCMS(+):ESI:C₁₂H₁₅NO₈Sに対するm/

z の計算値：333；実測値 356 (M+N a)； ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6)： δ 8.25 (AA'BB' system, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.72 (AA'BB' system, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.00 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 4.41 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 3.21 (s, 3 H), 3.11 (s, 3 H).

【0110】

2-メトキシ-3-(4-ニトロフェニル)アクリル酸メチル (I-B)：LCMS (-)APCI： $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_5$ に対する m/z の計算値：237、実測値：236 (M-H)； ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6)： δ 8.20 (AA'BB' system, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.99 (AA'BB' system, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.98 (s, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H).

10

【0111】

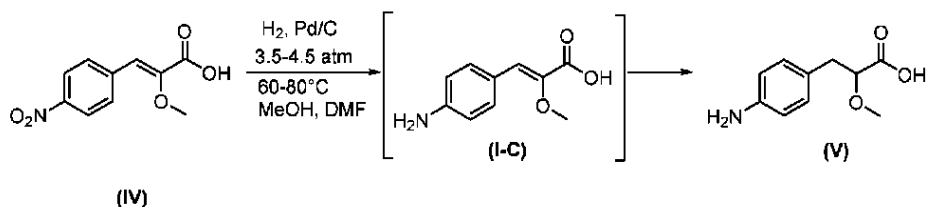
2-メトキシ-3-(4-ニトロフェニル)アクリル酸 (IV)：LCMS (-)APCI： $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_5$ に対する m/z の計算値：m/z：223、実測値：222 (M-H)； ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6)： δ 13.37 (s, 1 H), 8.21 (AA'BB' system, J = 9.1 Hz, 2 H), 7.98 (AA'BB' system, J = 9.1 Hz, 2 H), 6.93 (s, 1 H), 3.79 (s, 3 H).

【0112】

3-(4-アミノフェニル)-2-メトキシプロパン酸 (V) の調製：

スキーム 4.

【化32】



20

30

40

50

【表 3】

表3. 製造規模でのバッチ処方(化合物(V)の合成)

材料	係数 *	量(kg)
2-メトキシ-3-(4-ニトロフェニル)アクリル酸、乾燥	1.0	50.4
メタノール	5.0	252
N, N-ジメチルホルムアミド	0.3421	17.2
パラジウム炭素5%(50%の水を含む)	0.1	7.7
N, N-ジメチルホルムアミド	0.0526	2.65
N, N-ジメチルホルムアミド	0.0526	2.65
N, N-ジメチルホルムアミド	0.0526	2.65
アンモニア(30%)	0.4	20.2
脱イオン水	0.25	12.6
脱イオン水	0.5	25.2
脱イオン水	3.0	151
酢酸80%	0.5	25.2
酢酸エチル	1.0	50
脱イオン水	2.0	101
酢酸エチル	0.5	25.2

* 係数は、使用される乾燥した2-メトキシ-3-(4-ニトロフェニル)アクリル酸の量を基準とする

【0113】

適切なステンレス鋼反応器に、N, N-ジメチルホルムアミド(17.2 kg)、5%パラジウム炭素(7.7 kg)およびN, N-ジメチルホルムアミド(2×2.65 kg)を投入し、懸濁液を完全に攪拌した。

【0114】

窒素を流した(2回)ステンレス鋼反応器にメタノール(252 kg)を投入し、0～10℃に冷却し、乾燥2-メトキシ-3-(4-ニトロフェニル)アクリル酸(IV)(50.4 kg)を添加した。得られた溶液に窒素を流し(2回)、N, N-ジメチルホルムアミド中の5%パラジウム炭素の予め調製された溶液で処理し、空の容器をN, N-ジメチルホルムアミド(2.65 kg)で洗浄した。反応物に窒素を流し(2回)、60～80℃に加熱し、次いで、3.5および4.5 atmの圧力が得られるまで水素を投入した。水素消費が停止し、反応が完了したことが確認されるまで、3.5～4.5 atmの圧力を維持しながら、反応を進行させた。反応器を大気圧に戻し、反応物を20～30℃に冷却し、窒素を流し(2回)、30%アンモニア(20.2 kg)および脱イオン水(12.6 kg)で順次処理し、完全に溶解するまで20～30℃で攪拌した。脱イオン水(25.2 kg)で洗浄したスパークラフィルターを通して溶液を濾過した。反応器に窒素を流し、70℃を超えない温度で真空蒸留によって溶媒を除去した。脱イオン水(151 kg)で残渣を処理し、60～70℃に加熱し、80%酢酸(25.2 kg)を加えることによって生成物を沈殿させた。60～70℃で少なくとも10分間、混合物を攪拌

し、次いで、酢酸エチル（50 kg）で処理し、窒素を流し、60～70℃で少なくとも15分間攪拌した。反応塊を10～20℃に冷却し、少なくとも30分間攪拌した。懸濁液を分割して遠心分離し、脱イオン水（101 kg）および酢酸エチル（25.2 kg）で洗浄した。湿った生成物を顆粒化し、60～70℃で乾燥させて、3-（4-アミノフェニル）-2-メトキシプロパン酸（V）（約37.5 kg）を得た。

【0115】

3-（4-アミノフェニル）-2-メトシアクリル酸（I-C）：LCMS（+）ESI：C₁₀H₁₁NO₃に対するm/zの計算値：193、実測値：194（M+H）；¹H NMR（200 MHz, DMSO-d₆）：δ 12.00（br s, 1 H），7.43（AA'BB' system, J = 8.4 Hz, 2 H），6.76（s, 1 H），6.53（AA'BB' system, J = 8.4 Hz, 2 H），5.80（br s, 2 H），3.61（s, 3 H）。 10

【0116】

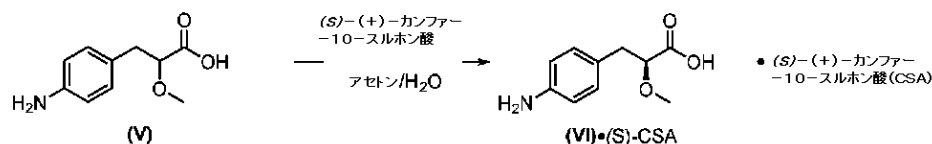
3-（4-アミノフェニル）-2-メトキシプロパン酸（V）：IR: 3044, 2950-2830, 2623-2064, 1618-1516, 1106 cm⁻¹; LCMS（+）ESI：C₁₀H₁₃NO₃に対するm/zの計算値：195、実測値：196（M+H）；¹H NMR（200 MHz, DMSO-d₆）：δ 8.40-6.40（br s, 3 H），6.83（AA'BB' system, J = 8.1 Hz, 2 H），6.41（AA'BB' system, J = 8.1 Hz, 2 H），3.77（ABX system, J = 7.5, 5.3 Hz, 1 H），3.19（s, 3 H），2.74（ABX system, J = 13.9, 5.3 Hz, 1 H），2.65（ABX system, J = 13.9, 7.5 Hz, 1 H）。（C₁₀H₁₃NO₃）に対する分析計算値：C 61.40；H 6.81；N 7.11；O 24.91 20

【0117】

（S）-（-）-3-（4-アミノフェニル）-2-メトキシプロピオン酸S-（+）-カンファー-10-スルホン酸塩の調製：

スキーム5.

【化33】



【表4】

表4. 製造規模でのバッチ処方(化合物(VI)・(S)-CSA)の合成)

材料	係数*	量(kg)
3-（4-アミノフェニル）-2-メトキシプロパン酸	1.0	37.5
アセトン	3.0	113
脱イオン水	0.4	15.0
（S）-（+）-10-カンファースルホン酸	1.2321	46.2
アセトン	2.0	75
（S）-（-）-3-（4-アミノフェニル）-2-メトキシプロピオン酸S-（+）-カンファー-10-スルホン酸塩、乾燥（開始剤）	0.01	0.38
アセトン	2.0	75

* 係数は、使用される3-（4-アミノフェニル）-2-メトキシプロパン酸（乾燥）の量を基準とする 50

【0118】

窒素を流しながら、ステンレス鋼反応器に3-(4-アミノフェニル)-2-メトキシプロパン酸(V)(37.5kg)およびアセトン(113kg)を投入した。脱イオン水(15.0kg)および(S)-(+)-カンファー-10-スルホン酸(46.2kg)を添加し、反応器に窒素を流した。溶解が完了するまで、反応物を45~55℃に加熱した。アセトン(75kg)を添加し、溶液を30~35℃に冷却し、開始剤(S)-(-)-3-(4-アミノフェニル)-2-メトキシプロピオン酸S-(+)-カンファー-10-スルホン酸塩(VI)・(S)-CSA(0.38kg)で処理した。良好な沈殿が生じるまで、反応物を30~35℃で少なくとも3時間攪拌した。懸濁液を分割して遠心分離し、アセトン(75kg)で洗浄した。遠心分離された生成物(S)-(-)-3-(4-アミノフェニル)-2-メトキシプロピオン酸S-(+)-カンファー-10-スルホン酸塩(VI)・(S)-CSA(41.7kg)を次の工程で直接使用した。

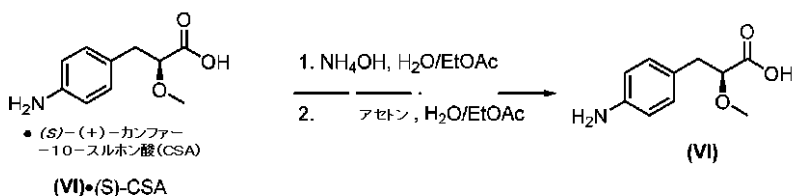
10

【0119】

(S)-(-)-3-(4-アミノフェニル)-2-メトキシプロピオン酸(VI)の調製：

スキーム6.

【化34】



20

【表5】

表5. 製造規模でのバッチ処方(化合物(VI)の合成)

材料	係数*	量(kg)
(S)-(-)-3-(4-アミノフェニル)-2-メトキシプロピオン酸S-(+)-カンファー-10-スルホン酸塩、湿潤	1.0	41.7 (乾燥時35.0kg)
脱イオン水	2.8	98
脱イオン水	0.2	7.0
酢酸エチル	1.0	35.0
アンモニア30%	0.1792	6.3
酢酸80%	0.125	4.38
脱イオン水	0.5	17.5
酢酸エチル	0.5	17.5
脱イオン水	0.5	17.5

30

40

* 係数は、使用される(S)-(-)-3-(4-アミノフェニル)-2-メトキシプロピオン酸S-(+)-カンファー-10-スルホン酸塩(乾燥時)の量を基準とする。

【0120】

(S)-(-)-3-(4-アミノフェニル)-2-メトキシプロピオン酸(VI)の調製：

50

【0121】

ステンレス鋼反応器に脱イオン水（98 kg）および湿潤した（（S）-（-）-3-（4-アミノフェニル）-2-メトキシプロピオン酸S-（+）-カンファー-10-スルホン酸塩（VI）・（S）-CSA（41.7 kg）を投入し、窒素を流し、完全な溶解が生じるまで20～30℃で少なくとも10分間加熱した。溶液を濾過し、脱イオン水（7.0 kg）、次いで酢酸エチル（35.0 kg）で洗浄した。得られた溶液に窒素を流し、50～60℃に加熱し、30%アンモニア（6.3 kg）を添加して生成物を沈殿させた。得られた混合物を50～60℃で少なくとも5分間攪拌し、次いで80%酢酸（4.38 kg）をフィルターを通して添加し、反応物に窒素を流し、50～60℃で少なくとも30分間攪拌し、次いで10～20℃に冷却し、少なくとも1時間攪拌した。反応物を分割して遠心分離し、脱イオン水（17.5 kg）、酢酸エチル（17.5 kg）および脱イオン水（17.5 kg）で洗浄し、50～60℃で乾燥させて（S）-（-）-3-（4-アミノフェニル）-2-メトキシプロピオン酸（VI）（9.6 kg，27%）を得て、これを次の工程で直接使用した。

10

【0122】

（S）-（-）-3-（4-アミノフェニル）-2-メトキシプロピオン酸（VI）：
 $[\alpha]_D^{20} -30 \sim -26$ （1% w/v H_2O/CH_3OH （1:1 v/v））；IR: 2931, 2891, 2826, 2625, 2136, 1587, 1548, 1512, 1106, 1092 cm^{-1} ；LCMS（+）ESI: $C_{10}H_{13}NO_3$ に対する m/z の計算値: 195、実測値 196（M+H）； ^1H NMR（200 MHz, $DMSO-d_6$ ）: δ 9.0-6.0（br s, 3 H），6.83（AA'BB' system, $J = 8.1$ Hz, 2 H），6.43（AA'BB' system, $J = 8.1$ Hz, 2 H），3.76（ABX system, $J = 7.5, 5.3$ Hz, 1 H），3.19（s, 3 H），2.75（ABX system, $J = 13.9, 5.3$ Hz, 1 H），2.65（ABX system, $J = 13.9, 7.5$ Hz, 1 H）。（ $C_{10}H_{13}NO_3$ ）に対する分析計算値: C 61.45；H 6.79；N 7.12；O 24.65。

20

【0123】

（S）-（-）-3-（4-アセトアミドフェニル）-2-メトキシプロピオン酸（VII）の調製：

スキーム7.

【化35】

30



40

50

【表 6】

表6. 製造規模でのバッチ処方(化合物(VII)の合成)

材料	係数*	量(kg)
(S)-(一)-3-(4-アミノフェニル)-2-メトキシプロピオン酸	1.0	9.6
酢酸エチル	1.5	14.4
無水酢酸	0.5833	5.6
脱イオン水	0.05	0.5
酢酸エチル	0.5	4.80
脱イオン水	1.5	14.4

* 係数は、使用される(S)-(一)-3-(4-アミノフェニル)-2-メトキシプロピオン酸の量を基準とする

【0124】

窒素を流しながら、ステンレス鋼反応器に、0～10℃で乾燥(S)-3-(4-アミノフェニル)-2-メトキシプロパン酸(VI)(9.6kg)および酢酸エチル(14.4kg)を投入した。反応塊を60～70℃に加熱し、無水酢酸(5.6kg)をカートリッジフィルターを通して約30分間にわたって添加した。反応物を60～70℃で1時間攪拌し、次いで、脱イオン水(0.5kg)で処理し、60～70℃で少なくとも15分間攪拌し、その間に沈殿物が形成された。混合物を10～20℃に冷却し、少なくとも30分間攪拌し、次いで、遠心分離し、得られた固体を酢酸エチル(4.80kg)および脱イオン水(14.4kg)で洗浄した。得られた生成物を60～70℃で13～16時間乾燥させ、粉碎して(S)-3-(4-アセトアミドフェニル)-2-メトキシプロパン酸(VII)(10.3kg)を得た。

【0125】

(S)-(一)-3-(4-アセトアミドフェニル)-2-メトキシプロピオン酸：(VII)： $[\alpha]_D^{20} -26 \sim -19$ (1% w/v H_2O/CH_3OH (1:1 v/v))；IR: 3322, 3089, 2930, 2827, 2714, 2490, 1722, 1637, 1601, 1551, 1516, 1231, 1207, 1120, 1110 cm^{-1} ；LCMS(+)ESI: $C_{12}H_{15}NO_4$ に対する m/z の計算値: 237；実測値 238 (M+H)； ^1H NMR (200 MHz, $DMSO-d_6$): δ 12.96 (s, 1 H), 9.84 (s, 1 H), 7.43 (AA'BB' system, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.10 (AA'BB' system, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 3.86 (ABX system, $J = 7.6, 5.2$ Hz, 1 H), 3.00 (s, 3 H), 2.95-2.70 (ABX system, $J = 13.9, 7.6, 5.2$ Hz, 2 H), 2.00 (s, 3 H).

10

20

30

40

50

【表 7】

表7. スキーム7によって調製された(S)-3-(4-アセトアミドフェニル)-2-メトキシプロパン酸(VII)の仕様

(S)-(+) -カンファー-10-スルホン酸	0.1%以下(HPLC)
(S)-3-(4-アミノフェニル)-2-メトキシプロパン酸	0.15%以下(HPLC)
その他の不純物	0.1%以下(HPLC)
パラジウム	10ppm以下(ICP-AES)
キラル純度	98%以上(HPLC)
酢酸	5000ppm以下(GC)
残留溶媒(酢酸エチル)	5000ppm以下(GC)

10

20

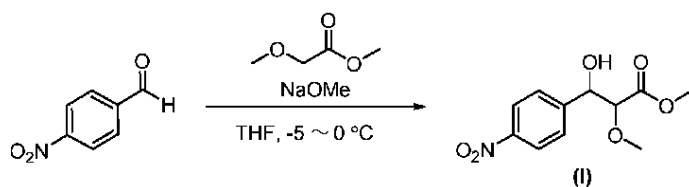
【0126】

【実施例3】

3-ヒドロキシ-2-メトキシ-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸メチル(Ⅰ)の調製:

スキーム8.

【化36】



30

40

50

【表 8】

表8. 製造規模でのバッチ処方(化合物(I)の合成)

材料	係数 *	量(kg)
ナトリウムメトキシド	0.6	28.5
THF	2.5	119
4-ニトロベンズアルデヒド	1.0	47.5
メチル	1.1	52
THF	1.0	47.5
THF	0.5	23.8
冷トルエン	2.0	95
氷酢酸	0.75	36
脱イオン水	3.0	143
脱イオン水	1.0	48
塩化ナトリウム	0.1	4.75
トルエン	1.0	47.5
トルエン	4.65	221

* 係数は、使用される4-ニトロベンズアルデヒドの量を基準とする

【0127】

メトキシ酢酸メチルおよびテトラヒドロフラン懸濁液中の4-ニトロベンズアルデヒドの調製:

【0128】

ステンレス鋼反応器に、4-ニトロベンズアルデヒド(47.5 kg)、メトキシ酢酸メチル(52 kg)およびテトラヒドロフラン(47.5 kg)を投入し、攪拌しながら-10~-5℃に冷却した。

【0129】

3-ヒドロキシ-2-メトキシ-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸メチル(I)の調製:

【0130】

ステンレス鋼反応器に窒素を流し(2回)、窒素を流しながらナトリウムメトキシド(28.5 kg)およびテトラヒドロフラン(119 kg)を投入した。次いで、反応器に窒素を1分間流し、ナトリウムメトキシド溶液を攪拌しながら-10~-7℃に冷却した。次いで、反応塊の温度を0℃未満に維持しながら、メトキシ酢酸メチルおよびテトラヒドロフラン中の4-ニトロベンズアルデヒドの予め調製した懸濁液で、冷却した溶液を処理した。添加が完了した後、空の反応器をテトラヒドロフラン(23.8 kg)ですすぎ、反応物中に注いだ。-5~0℃で5分間以下、反応物を攪拌した。-10~0℃に温度を維持しながら、冷トルエン(95 kg、-10~0℃)を素早く加え、次いで、その後、氷酢酸(36 kg)を素早く加え、反応物を-10~+10℃で10分間攪拌した。脱イオン水(143 kg)を添加し、0~10℃で少なくとも10分間、次いで25~30℃で少なくとも10分間、反応塊を攪拌して完全に溶解させた後、攪拌を停止し、相を分離させた。水相を除去し、分離した有機相を塩化ナトリウム水溶液(4.75 kgの塩化ナトリウムを48 kgの脱イオン水に添加することによって予め調製)で処理した。次いで、少なくとも15分間攪拌しながら、塊を25~30℃に加熱した。攪拌を停止し、相

10

20

30

40

50

を分離させた。水相を除去した（64 kg）。次いで、分離された有機相を70～80℃の温度まで真空下で油状残渣まで蒸留した。高温残渣を含む反応器に窒素を流し、次いでトルエン（47.5 kg）で処理し、トルエンを真空下、70～80℃の温度まで蒸留して、油状残渣を得た。得られた高温残渣に窒素を流し、次いで、トルエン（221 kg）で処理し、塊を40～50℃で少なくとも10分間攪拌した。この溶液をそのまま次の工程に用いた。

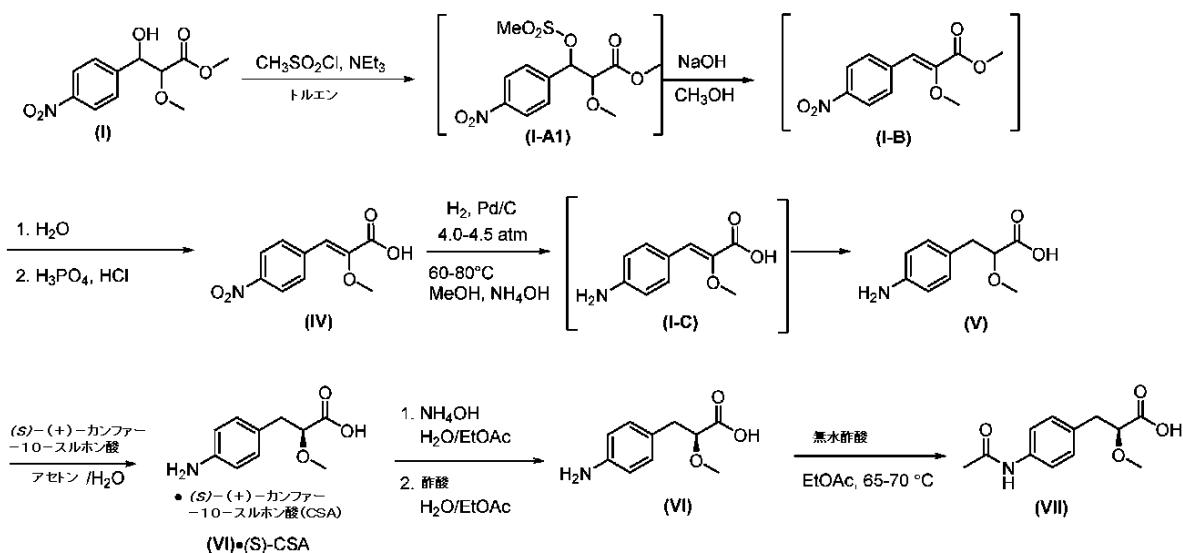
【0131】

【実施例4】

（S）-（-）-3-（4-アミノフェニル）-2-メトキシプロピオン酸（VI）および（S）-（-）-3-（4-アセトアミドフェニル）-2-メトキシプロピオン酸（VII）の調製方法

スキーム9.

【化37】

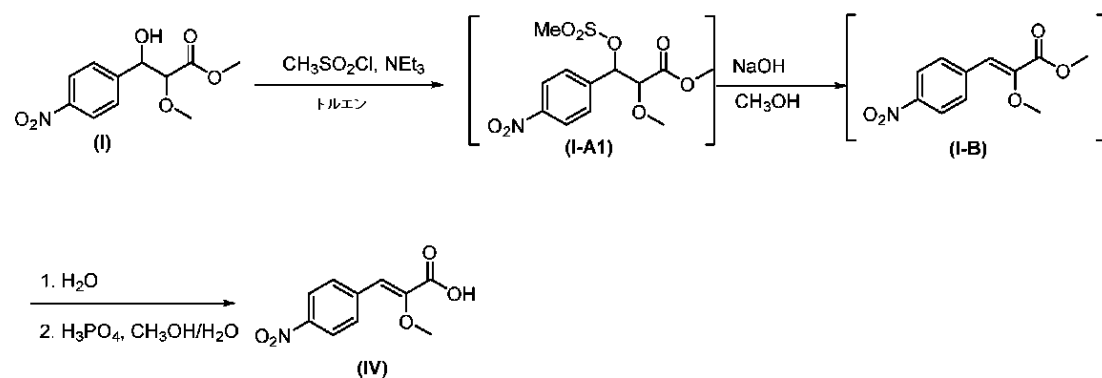


【0132】

2-メトキシ-3-（4-ニトロフェニル）アクリル酸（IV）の調製：

スキーム10.

【化38】



【表 9】

表9. 製造規模でのバッチ処方(化合物(IV)の合成)

材料	係数 *	量(kg)
3-ヒドロキシ-2-メトキシ-3-(4-ニトロフェニル)プロパン酸メチル、トルエン溶液	1.0	スキーム8で得られた全ての溶液
トリエチルアミン	0.9	42.8
メタンスルホニルクロリド	0.8	38
脱イオン水	3.0	143
トルエン	0.15	7.1
メタノール	3.1	147
水酸化ナトリウム30%	1.86	88
脱イオン水	3.88	184
塩酸37%	0.74	35.2
リン酸85%	0.16	7.6
リン酸85%	-	pH $\leq$ 3.0に
脱イオン水	4.0	190
トルエン	2.4	114

* 係数は、使用される4-ニトロベンズアルデヒドの量を基準とする

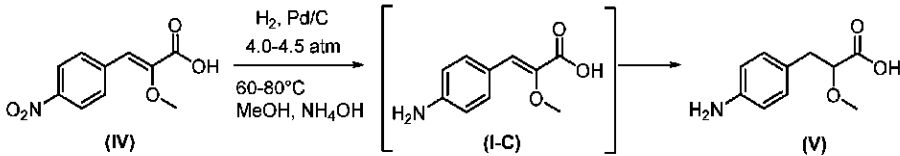
【0133】

窒素を流しながら、ステンレス鋼反応器中のトルエン溶液中の3-ヒドロキシ-2-メトキシ-3-(4-ニトロフェニル)プロパン酸メチル(I)を0~10℃に冷却し、温度を0~10℃に維持しながら、トリエチルアミン(42.8kg)およびメタンスルホニルクロリド(38kg)を添加し、反応物を0~10℃で60分間攪拌した。脱イオン水(143kg)をゆっくり添加し、得られた塊を55~60℃で10分間攪拌し、その後、攪拌を停止し、相を分離させた。水相を除去し(199kg)、有機相を濾過し、トルエン(7.1kg)でフィルターを洗浄した。濾過した溶液を55~60℃まで10分間加熱した。攪拌を停止し、相を分離させた。可能な水相を廃棄物(3.5kg)に送った。真空下および攪拌下で、以下の割合を考慮してトルエンの一定分量を蒸留した: 50kgのスキーム8で使用したニトロベンズアルデヒドについて、約5kgのトルエンを蒸留し、この蒸留されたトルエンの一定分量を廃棄物に送った。真空下で60℃を超えることなく蒸留によってトルエンを除去して、油状残渣を得た。次いで、得られた残渣をメタノール(147kg)で処理し、窒素を流し、20~30℃に冷却し、30%水酸化ナトリウム(88kg)でゆっくり処理した。反応物を20~30℃で3時間攪拌した。脱イオン水(184kg)を添加し、溶液を60~65℃に加熱した。この温度で、37%塩酸(35.2kg)および85%リン酸(7.6kg)をゆっくり添加して生成物を沈殿させた。必要に応じて、85%リン酸を添加して、pH $\leq$ 3.0を得た。得られた沈殿生成物を60~65℃で少なくとも30分間攪拌し、次いで35~40℃に冷却し、少なくとも30分間攪拌した。混合物を遠心分離し、脱イオン水(190kg)で洗浄し、次いで、トルエン(114kg)(母液: 749kg)で洗浄した。湿った生成物(約82kg)を次の工程で使用した。

【0134】

3-（4-アミノフェニル）-2-メトキシプロパン酸（V）の調製：
スキーム 11.

【化 3 9】



【表 1 0】

表10. 製造規模でのバッチ処方(化合物(V)の合成)

材料	係数*	量
2-メトキシ-3-(4-ニトロフェニル)アクリル酸、 湿潤	1.0	82
メタノール	3.0	143
アンモニア30%	0.3	14.3
脱イオン水	0.2	9.5
パラジウム炭素5%(50%の水を含有する) または パラジウム炭素5%(リサイクル)	0.1	4.75
脱イオン水	0.05	2.4
脱イオン水	0.05	2.4
脱イオン水	0.05	2.4
脱イオン水	0.4	19
脱イオン水	2.0	95
塩酸37%	0.32	15.2
酢酸80%	0.22	10.5
酢酸エチル	1.5	71
脱イオン水	1.0	47.5
酢酸エチル	1.0	47.5

* 係数は、使用される4-ニトロベンズアルデヒドの量を基準とする

【 0 1 3 5】

水中での 5 %パラジウム炭素の水性懸濁液の調製：

【 0 1 3 6】

適切なステンレス鋼反応器に脱イオン水（9.5 kg）、5 %パラジウム炭素（4.75 kg）を投入し、次いで脱イオン水（2×2.4 kg）で袋を2回洗浄した。

【 0 1 3 7】

3-（4-アミノフェニル）-2-メトキシプロパン酸（V）の調製：

【 0 1 3 8】

窒素を流した（2回）ステンレス鋼反応器に、湿潤した2-メトキシ-3-（4-ニト

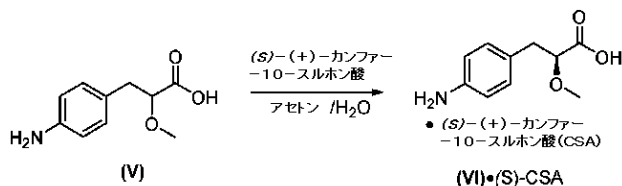
ロフェニル) アクリル酸 (I V) (82 kg)、メタノール (143 kg) および 30% アンモニア (14.3 kg) を投入した。大気圧に戻した後、完全に溶解するまで混合物を 20~30℃で撹拌した。得られた溶液に窒素を流し (2 回)、脱イオン水中の 5% パラジウム炭素の予め調製された溶液で処理し、空の容器を脱イオン水 (2.4 kg) で洗浄した。反応物に窒素を流し (2 回)、60~80℃に加熱し、次いで、4.0~4.5 atm の圧力が得られるまで水素を投入した。水素消費が停止し、反応が完了したことが確認されるまで、4.0~4.5 atm の圧力を維持しながら、反応を進行させた。反応器を大気圧に戻し、反応物を 20~30℃に冷却し、スパークラーフィルターを通して濾過し、窒素を流し (2 回)、脱イオン水 (19 kg) で処理し、これを生成物を含む溶液と合わせた。50℃を超えることなく、油状残渣になるまで撹拌下および真空下で溶媒を蒸留した。脱イオン水 (95 kg) で残渣を処理し、65~70℃に加熱し、生成物を 37% 塩酸 (15.2 kg) および 80% 酢酸 (10.5 kg) を添加することによって沈殿させた。65~70℃で少なくとも 10 分間、混合物を撹拌し、次いで、酢酸エチル (71 kg) で混合物を処理し、窒素を流し、65~70℃で少なくとも 15 分間撹拌した。反応塊を 15~20℃に冷却し、少なくとも 30 分間撹拌した。懸濁液を分割して遠心分離し、脱イオン水 (47.5 kg) および酢酸エチル (47.5 kg) で洗浄した。湿った生成物を 60~70℃で乾燥させて、3-(4-アミノフェニル)-2-メトキシプロパン酸 (V) (40.5 kg) を得た。

【0139】

(S)-(-)-3-(4-アミノフェニル)-2-メトキシプロピオン酸 S-(+)-カンファー-10-スルホン酸塩の調製：

スキーム 12.

【化 40】



【表 11】

表 11. 製造規模でのバッチ処方 (化合物 (VI)·(S)-CSA) の合成

材料	係数 *	量
3-(4-アミノフェニル)-2-メトキシプロパン酸	1.0	40.5
(S)-(+)-10-カンファースルホン酸	1.2321	49.9
アセトン	2.0	81
脱イオン水	0.16	6.5
アセトン	2.0	81
アセトン	1.5	61

* 係数は、使用される 3-(4-アミノフェニル)-2-メトキシプロパン酸 (乾燥) の量を基準とする

【0140】

ステンレス鋼反応器に、3-(4-アミノフェニル)-2-メトキシプロパン酸 (V) (40.5 kg) および (S)-(+)-カンファー-10-スルホン酸 (49.9 kg) を投入した。窒素を流し、アセトン (81 kg) を加えた。脱イオン水 (6.5 kg)

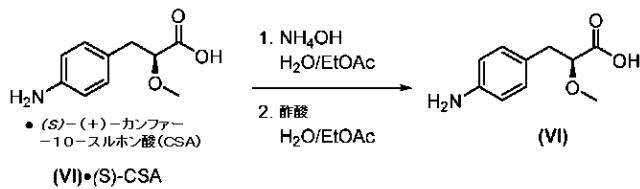
を添加した。反応物を約 58℃に 2 時間加熱した（還流、溶解は起こらない）。アセトン（81kg）を添加し（温度約 58℃）、反応塊を還流（約 58℃）で 1 時間維持した。次いで、反応塊を 37～42℃に冷却し、分割して遠心分離し、アセトン（61kg）で洗浄した。遠心分離された生成物（S）－（－）－3－（4－アミノフェニル）－2－メトキシプロピオン酸 S－（＋）－カンファー－10－スルホン酸塩（VI）・（S）－CSA（湿潤重量 43.1kg、乾燥時 36.1kg）を次の工程で直接使用した。

【0141】

（S）－（－）－3－（4－アミノフェニル）－2－メトキシプロピオン酸（VI）の調製：

スキーム 13.

【化 4 1】



【表 1 2】

表12. 製造規模でのバッチ処方(化合物(VI)の合成)

材料	係数 *	量
脱イオン水	2.0	72
(S)－(－)－3－(4－アミノフェニル)－2－メトキシプロピオン酸 S－(＋)－カンファー－10－スルホン酸塩、湿潤	1.0	43.1 (乾燥時36.1kg)
脱イオン水	0.2	7.2
酢酸エチル	1.0	36.1
アンモニア30%	0.1257	4.54
酢酸80%	0.05	1.81
脱イオン水	0.7	25.3
酢酸エチル	0.7	25.3

* 係数は、使用される(S)－(－)－3－(4－アミノフェニル)－2－メトキシプロピオン酸 S－(＋)－カンファー－10－スルホン酸塩(乾燥時)の量を基準とする。

【0142】

ステンレス鋼反応器に脱イオン水（72kg）および湿潤した（（S）－（－）－3－（4－アミノフェニル）－2－メトキシプロピオン酸 S－（＋）－カンファー－10－スルホン酸塩（VI）・（S）－CSA（湿潤重量 43.1kg、乾燥時 36.1kg）を投入し、窒素を流し、完全な溶解が生じるまで 20～40℃で少なくとも 10 分間加熱した。溶液を濾過し、脱イオン水（7.2kg）、次いで酢酸エチル（36.1kg）で洗浄した。得られた溶液に窒素を流し、55～60℃に加熱し、30%アンモニア（4.54kg）を添加して生成物を沈殿させた。得られた混合物を 55～60℃で少なくとも 15 分間攪拌し、次いでフィルターを通して 80%酢酸（1.81kg）を添加し、反応物に窒素を流し、55～60℃で少なくとも 30 分間攪拌し、次いで 2～7℃に冷却し、少

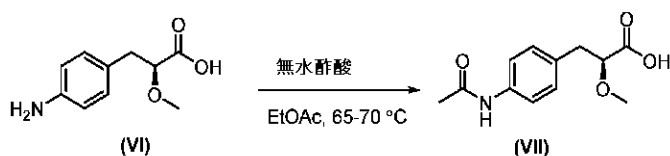
なくとも 1 時間撹拌した。反応塊を分割して遠心分離し、脱イオン水 (25.3 kg)、酢酸エチル (25.3 kg) で洗浄して、湿潤した (S) - (-) - 3 - (4 - アミノフェニル) - 2 - メトキシプロピオン酸 (VI) (湿潤重量 11.8 kg、乾燥時 10.8 kg) を得、これを次の工程で直接使用した (湿潤)。

【0143】

(S) - (-) - 3 - (4 - アセトアミドフェニル) - 2 - メトキシプロピオン酸 (VII) の調製：

スキーム 14.

【化 4 2】



【表 1 3】

表 13. 製造規模でのバッチ処方 (化合物 (VII) の合成)

材料	係数 *	量
湿潤 (S) - (-) - 3 - (4 - アミノフェニル) - 2 - メトキシプロピオン酸	1.0	11.8 (乾燥時 10.8kg)
酢酸エチル	1.5	16.2
無水酢酸	0.65	7.0
酢酸エチル	0.5	5.4
脱イオン水	1.5	16.2

* 係数は、使用される (S) - (-) - 3 - (4 - アミノフェニル) - 2 - メトキシプロピオン酸 (乾燥時) の量を基準とする

【0144】

ステンレス鋼反応器に、湿潤 (S) - 3 - (4 - アミノフェニル) - 2 - メトキシプロピオン酸 (VI) (湿重量 11.8 kg、乾燥時 10.8 kg) および酢酸エチル (16.2 kg) を窒素下で投入した。混合物を 65 ~ 70 °C に加熱し、カートリッジフィルターを通して約 15 分間にわたって無水酢酸 (7.0 kg) を添加した。反応物を 65 ~ 70 °C で 60 分間撹拌し、反応終了が検出されると、沈殿物が形成されるまで連続的に撹拌した。混合物を 10 ~ 20 °C に冷却し、10 ~ 20 °C で 30 分間撹拌し、次いで、遠心分離し、得られた固体を酢酸エチル (5.4 kg) および脱イオン水 (16.2 kg) で洗浄した。得られた生成物を 60 ~ 70 °C で 13 ~ 16 時間乾燥させ、粉碎して (S) - 3 - (4 - アセトアミドフェニル) - 2 - メトキシプロピオン酸 (VII) (12.3 kg) を得た。

【0145】

【実施例 5】

3 - ヒドロキシ - 2 - メトキシ - 3 - (4 - ニトロフェニル) プロピオン酸メチル (I) の調製：

スキーム 15.

10

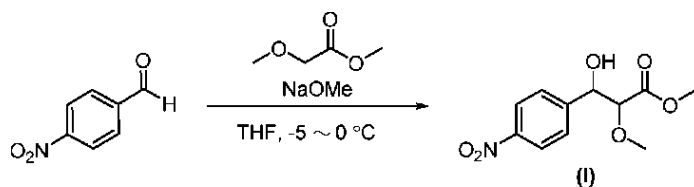
20

30

40

50

【化 4 3】



【表 1 4】

表 14. 製造規模でのバッチ処方(化合物(I)の合成)

材料	係数 *	量
ナトリウムメトキシド	0.6	228
THF	2.895	1100
4-ニトロベンズアルデヒド	1.0	380
メチル	1.1	418
THF	1.0	380
THF	0.105	40
冷トルエン	2.0	760
氷酢酸	0.75	285
脱イオン水	3.0	1140
脱イオン水	1.0	380
塩化ナトリウム	0.1	38
トルエン	1.0	380
トルエン	4.65	1767

* 係数は、使用される4-ニトロベンズアルデヒドの量を基準とする

【0 1 4 6】

メトキシ酢酸メチルおよびテトラヒドロフラン懸濁液中の4-ニトロベンズアルデヒドの調製：

【0 1 4 7】

ステンレス鋼反応器に、4-ニトロベンズアルデヒド(380kg)、メトキシ酢酸メチル(418kg)およびテトラヒドロフラン(380kg)を投入し、攪拌しながら-10~-5℃に冷却した。

【0 1 4 8】

3-ヒドロキシ-2-メトキシ-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸メチル(I)の調製：

【0 1 4 9】

ステンレス鋼反応器に窒素を流し(2回)、窒素を流しながらナトリウムメトキシド(228kg)およびテトラヒドロフラン(1100kg)を投入した。次いで、反応器に窒素を1分間流し、ナトリウムメトキシド溶液を攪拌しながら-15~-10℃に冷却した。次いで、反応塊の温度を0℃未満に維持しながら、メトキシ酢酸メチルおよびテトラヒドロフラン中の4-ニトロベンズアルデヒドの予め調製した懸濁液で、冷却した溶液を

処理した。添加が完了した後、空の反応器をテトラヒドロフラン（４０ｋｇ）ですすぎ、反応物中に注いだ。－５～０℃で５分間以下、反応物を撹拌した。－１０～０℃に温度を維持しながら、冷トルエン（７６０ｋｇ、－１０～０℃）および同時に氷酢酸（２８５ｋｇ）を素早く添加し、反応物を－１０～＋１０℃で１０分間撹拌した。脱イオン水（１１４０ｋｇ）を添加し、０～１０℃で少なくとも１０分間、次いで２５～３０℃で少なくとも１０分間、反応塊を撹拌して完全に溶解させた後、撹拌を停止し、相を分離させた。水相を除去し、分離した有機相を塩化ナトリウム水溶液（３８ｋｇの塩化ナトリウムを３８０ｋｇの脱イオン水に添加することによって予め調製）で処理した。次いで、少なくとも１０分間撹拌しながら、塊を２５～３０℃に加熱した。撹拌を停止し、相を分離させた。水相を除去した。次いで、分離された有機相を７０～８０℃の温度まで真空下で油状残渣まで蒸留した。高温残渣を含む反応器に窒素を流し、次いでトルエン（３８０ｋｇ）で処理し、トルエンを真空下、７０～８０℃の温度まで蒸留して、油状残渣を得た。得られた高温残渣に窒素を流し、次いで、トルエン（１７６７ｋｇ）で処理し、塊を４０～５０℃で少なくとも１０分間撹拌した。この溶液をそのまま次の工程に用いた。

【０１５０】

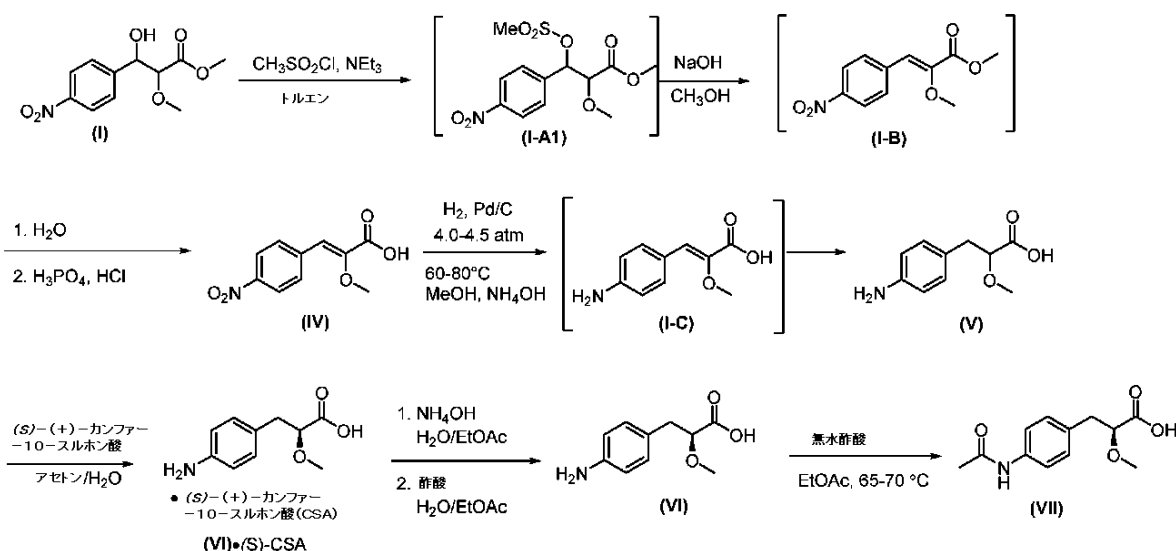
【実施例６】

（Ｓ）－（－）－３－（４－アミノフェニル）－２－メトキシプロピオン酸

（ＶＩ）および（Ｓ）－（－）－３－（４－アセトアミドフェニル）－２－メトキシプロピオン酸（ＶＩＩ）の調製方法

スキーム１６．

【化４４】



【０１５１】

２－メトキシ－３－（４－ニトロフェニル）アクリル酸（ＩＶ）の調製：

スキーム１７．

10

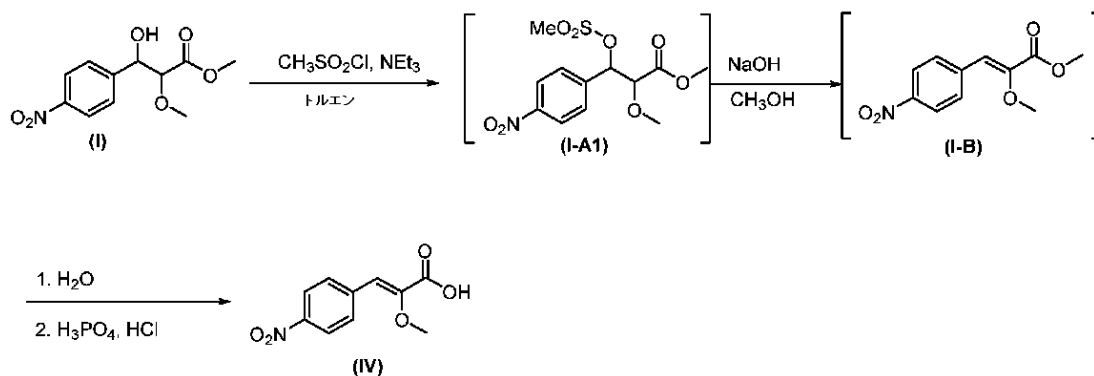
20

30

40

50

【化 4 5】



【表 15】

表15. 製造規模でのバッチ処方(化合物(IV)の合成)

材料	係数 *	量
3-ヒドロキシ-2-メトキシ-3-(4-ニトロフェニル)プロパン酸メチル、トルエン溶液	1.0	スキーム15で得られた全ての溶液
トリエチルアミン	0.9	342
メタンスルホニルクロリド	0.8	304
脱イオン水	3.0	1140
トルエン	0.15	57
メタノール	3.1	1178
水酸化ナトリウム30%	1.86	707
脱イオン水	3.88	1474
塩酸37%	0.74	281
リン酸85%	0.16	61
リン酸85%	-	pH ≤ 3.0に
脱イオン水	4.0	1520
トルエン	2.4	912

* 係数は、使用される4-ニトロベンズアルデヒドの量を基準とする

【 0 1 5 2 】

窒素を流しながら、ステンレス鋼反応器中のトルエン溶液中の3-ヒドロキシ-2-メトキシ-3-(4-ニトロフェニル)プロパン酸メチル(I)を0~10℃に冷却し、温度を0~10℃に維持しながら、トリエチルアミン(342kg)およびメタンスルホンクロリド(304kg)を添加し、反応物を0~10℃で60分間攪拌した。脱イオン水(1140kg)をゆっくり添加し、得られた塊を55~60℃で10分間攪拌し、その後、攪拌を停止し、相を分離させた。水相を除去し、有機相を濾過し、トルエン(57kg)でフィルターを洗浄した。濾過した溶液を55~60℃まで10分間加熱した。攪拌を停止し、相を分離させた。可能な水相を廃棄物に送った。真空下および攪拌下で、以下の割合を考慮してトルエンの一定分量を蒸留した: 380kgのスキーム15で使用する。

たニトロベンズアルデヒドについて、約 38 kg のトルエンを蒸留し、この蒸留されたトルエンの一定分量を廃棄物に送った。真空下で 60℃を超えることなく蒸留によってトルエンを除去して、油状残渣を得た。次いで、得られた残渣をメタノール (1178 kg) で処理し、窒素を流し、20～30℃に冷却し、30%水酸化ナトリウム (707 kg) でゆっくり処理した。反応物を 20～30℃で3時間撹拌した。脱イオン水 (1474 kg) を添加し、溶液を 60～65℃に加熱した。この温度で、37%塩酸 (281 kg) および 85%リン酸 (61 kg) をゆっくり添加して生成物を沈殿させた。必要に応じて、85%リン酸を添加して、 $\text{pH} \leq 3.0$ を得た。得られた沈殿生成物を 60～65℃で少なくとも 30 分間撹拌し、次いで 35～40℃に冷却し、少なくとも 30 分間撹拌した。混合物を遠心分離し、脱イオン水 (1520 kg) で洗浄し、次いで、トルエン (912 kg) で洗浄した。湿った生成物 (約 786 kg) を次の工程で使用した。

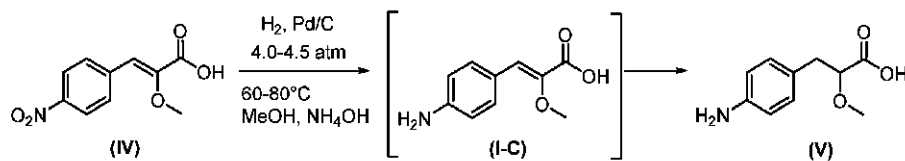
10

【0153】

3-(4-アミノフェニル)-2-メトキシプロパン酸 (V) の調製：

スキーム 18.

【化 46】



20

【表 16】

表 16. 製造規模でのバッチ処方 (化合物 (V) の合成)

材料	係数 *	量
2-メトキシ-3-(4-ニトロフェニル)アクリル酸、湿潤	1.0	786
メタノール	3.0	1140
アンモニア 30%	0.3	114
脱イオン水	0.2	76
パラジウム炭素 5% (50% の水を含む)	0.1	38
または パラジウム炭素 5% (リサイクル)		
脱イオン水	0.05	19
脱イオン水	0.05	19
脱イオン水	0.4	152
脱イオン水	2.0	760
塩酸 37%	0.32	122
酢酸 80%	0.22	84
酢酸エチル	1.5	570
脱イオン水	1.0	380
酢酸エチル	1.0	380

30

40

* 係数は、使用される 4-ニトロベンズアルデヒドの量を基準とする

【0154】

水中での 5% パラジウム炭素の水性懸濁液の調製：

【0155】

50

適切なステンレス鋼反応器に脱イオン水（76 kg）、5%パラジウム炭素（38 kg）を投入し、次いで脱イオン水（19 kg）で袋を洗浄した。

【0156】

3-（4-アミノフェニル）-2-メトキシプロパン酸（V）の調製：

【0157】

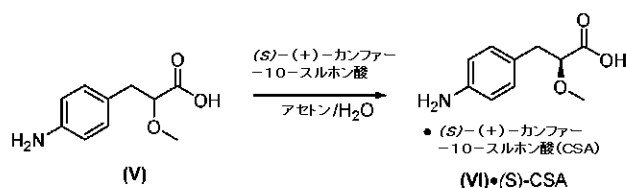
窒素を流した（2回）ステンレス鋼反応器に、湿潤した2-メトキシ-3-（4-ニトロフェニル）アクリル酸（IV）（786 kg）、メタノール（1140 kg）および30%アンモニア（114 kg）を投入した。大気圧に戻した後、完全に溶解するまで混合物を20～30℃で攪拌した。得られた溶液に窒素を流し（2回）、脱イオン水中の5%パラジウム炭素の予め調製された溶液で処理し、空の容器を脱イオン水（19 kg）で洗浄した。反応物に窒素を流し（2回）、60～80℃に加熱し、次いで、4.0～4.5 atmの圧力が得られるまで水素を投入した。水素消費が停止し、反応が完了したことが確認されるまで、4.0～4.5 atmの圧力を維持しながら、反応を進行させた。反応器を大気圧に戻し、反応物を20～30℃に冷却し、スパークラーフィルターを通して濾過し、窒素を流し（2回）、脱イオン水（152 kg）で処理し、これを生成物を含有する溶液と合わせた。50℃を超えることなく、油状残渣になるまで攪拌下および真空下で溶媒を蒸留した。脱イオン水（760 kg）で残渣を処理し、65～70℃に加熱し、生成物を37%塩酸（122 kg）および80%酢酸（84 kg）を添加することによって沈殿させた。混合物を65～70℃で少なくとも10分間攪拌した。この段階で、pHが3.8～4.2の間（4.2以下）であることが確認され、次いで、混合物を酢酸エチル（570 kg）で処理し、窒素を流し、65～70℃で少なくとも15分間攪拌した。反応塊を15～20℃に冷却し、少なくとも30分間攪拌した。懸濁液を分割して遠心分離し、脱イオン水（380 kg）および酢酸エチル（380 kg）で洗浄した。湿った生成物を顆粒化し、60～70℃で乾燥させて、3-（4-アミノフェニル）-2-メトキシプロパン酸（V）（約295 kg）を得た。

【0158】

（S）-（+）-3-（4-アミノフェニル）-2-メトキシプロピオン酸 S-（+）-カンファー-10-スルホン酸塩の調製：

スキーム 19.

【化47】



【0159】

2つのバッチから誘導される出発物質3-（4-アミノフェニル）-2-メトキシプロパン酸を合わせ（一つはバッチ全体および他方のバッチからの一定分量）、総量400 kgの3-（4-アミノフェニル）-2-メトキシプロパン酸を得た。この量は、500 kgの4-ニトロベンズアルデヒドから出発して得られたであろう量に等しい。

【表 17】

表17. 製造規模でのバッチ処方(化合物(VI)・(S)-CSA)の合成

材料	係数*	量
3-(4-アミノフェニル)-2-メトキシプロパン酸	1.0	400
(S)-(+)-10-カンファースルホン酸	1.2321	493
アセトン	2.0	800
脱イオン水	0.16	64
アセトン	2.0	800
アセトン	1.5	600

* 係数は、使用される3-(4-アミノフェニル)-2-メトキシプロパン酸(乾燥)の量を基準とする

【0160】

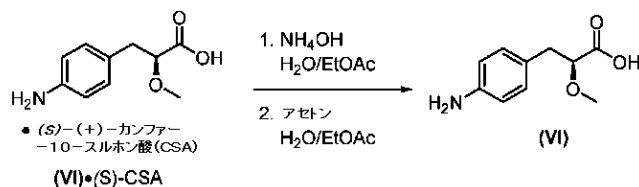
ステンレス鋼反応器に、3-(4-アミノフェニル)-2-メトキシプロパン酸(V)(400kg)および(S)-(+)-カンファ-10-スルホン酸(493kg)を投入した。窒素を流し、アセトン(800kg)を加えた。脱イオン水(64kg)を添加した。反応物を約58℃に1時間加熱した(還流、溶解は起こらない)。アセトン(800kg)を添加し(温度約58℃)、反応塊を還流(約58℃)で1時間維持した。次いで、反応塊を37~42℃に冷却し、分割して遠心分離し、アセトン(600kg)で洗浄した(全ての遠心分離工程の間に、遠心分離に関与しなかった懸濁液一定分量をまず45~50℃に保って褐色に加熱し、次いで、次の遠心分離の前に、懸濁液を再び37~42℃に冷却した。)。遠心分離された生成物(S)-(-)-3-(4-アミノフェニル)-2-メトキシプロピオン酸S-(+)-カンファ-10-スルホン酸塩(VI)・(S)-CSA(湿潤重量470kg、乾燥時409.7)を次の工程で直接使用した。

【0161】

(S)-(-)-3-(4-アミノフェニル)-2-メトキシプロピオン酸(VI)の調製:

スキーム20.

【化48】



10

20

30

40

50

【表 18】

表18. 製造規模でのバッチ処方(化合物(VI)の合成)

材料	係数*	量
脱イオン水	2.0	819
(S)－(－)－3－(4－アミノフェニル)－2－メトキシプロピオン酸S－(＋)－カンファー－10－スルホン酸塩、湿潤	1.0	470 (乾燥時409.7kg)
脱イオン水	0.2	82
酢酸エチル	1.0	410
アンモニア30%	0.1257	51
酢酸80%	0.05	20.5
脱イオン水	0.7	287
酢酸エチル	0.7	287

* 係数は、使用される(S)－(－)－3－(4－アミノフェニル)－2－メトキシプロピオン酸S－(＋)－カンファー－10－スルホン酸塩(乾燥時)の量を基準とする。

【0162】

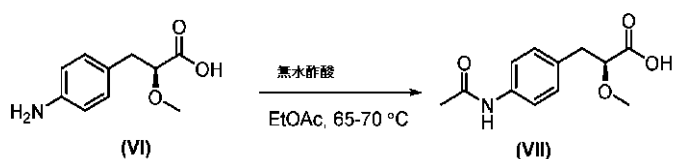
ステンレス鋼反応器に脱イオン水(819kg)および湿潤した((S)－(－)－3－(4－アミノフェニル)－2－メトキシプロピオン酸S－(＋)－カンファー－10－スルホン酸塩(VI)・(S)－CSA(湿潤重量470kg、乾燥時409.7)を投入し、窒素を流し、完全な溶解が生じるまで20～40℃で少なくとも10分間加熱した。溶液を濾過し、脱イオン水(82kg)、次いで酢酸エチル(410kg)で洗浄した。得られた溶液に窒素を流し、55～60℃に加熱し、30%アンモニア(51kg)を添加して生成物を沈殿させた。得られた混合物を55～60℃で少なくとも15分間攪拌し、次いでフィルターを通して80%酢酸(20.5kg)を添加し、反応物に窒素を流し、55～60℃で少なくとも30分間攪拌し、次いで2～7℃に冷却し、少なくとも1時間攪拌した。反応塊を分割して遠心分離し、脱イオン水(287kg)、酢酸エチル(287kg)で洗浄して、湿潤した(S)－(－)－3－(4－アミノフェニル)－2－メトキシプロピオン酸(VI)(湿潤重量162kg、乾燥時138.8kg)を得、これを次の工程で直接使用した(湿潤)。

【0163】

(S)－(－)－3－(4－アセトアミドフェニル)－2－メトキシプロピオン酸(VII)の調製：

スキーム21.

【化49】



10

20

30

40

50

【表 19】

表19. 製造規模でのバッチ処方(化合物(VII)の合成)

材料	係数 *	量
湿潤(S)-(ー)-3-(4-アミノフェニル)-2-メトキシプロピオン酸	1.0	162 (乾燥時138.8kg)
酢酸エチル	1.5	208
無水酢酸	0.65	90
酢酸エチル	0.5	4.80
脱イオン水	1.5	208

* 係数は、使用される(S)-(ー)-3-(4-アミノフェニル)-2-メトキシプロピオン酸(乾燥時)の量を基準とする

【0164】

ステンレス鋼反応器に、湿潤(S)-3-(4-アミノフェニル)-2-メトキシプロパン酸(VI)(湿重量162kg、乾燥時138.8kg)および酢酸エチル(208kg)を窒素下で投入した。混合物を65~70℃に加熱し、カートリッジフィルターを通して約15分間にわたって無水酢酸(90kg)を添加した。反応物を65~70℃で90分間攪拌し、反応終了が検出されると、沈殿物が形成されるまで連続的に攪拌した。混合物を10~20℃に冷却し、10~20℃で30分間攪拌し、次いで、遠心分離し、得られた固体を酢酸エチル(69kg)および脱イオン水(208kg)で洗浄した。得られた生成物を60~70℃で19時間乾燥させ、粉碎して(S)-3-(4-アセトアミドフェニル)-2-メトキシプロパン酸(VII)(154.5kg)を得た。

【0165】

(S)-(ー)-3-(4-アセトアミドフェニル)-2-メトキシプロピオン酸(VII): IR: 3319, 2888, 2825, 1718, 1633, 1599, 1548, 1107 cm⁻¹; LCMS(+): ESI: C₁₂H₁₅NO₄に対するm/zの計算値: 237; 実測値236 (M-H)⁻; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ 12.70 (s, 1 H), 9.85 (s, 1 H), 7.45 (d, 2 H), 7.12 (d, 2 H), 3.90 (dd, 1 H), 3.20 (s, 3 H), 2.80 (ABd, 2 H), 2.00 (s, 3 H). ¹³C NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ 24.09 (CH₃-CO-NH-), 37.94 (-C-CH₂-C-), 57.47 (CH₃-O-), 80.98 (-C-CH(O)-C-), 119.25 (2C, aromatic), 129.65 (2C, aromatic), 132.24 (1C, aromatic), 137.87 (1C, aromatic), 168.47 (CH₃-CO-NH-), 173.21 (-COOH). EA: C 60.82% (theor. 60.75%), H 6.44% (theor. 6.37%), N 5.91% (theor. 5.90%), O 26.97% (theor. 26.97%). DSC: 融解154~167℃(開始159℃)。比旋光度: -22.7。(S)-3-(4-アミノフェニル)-2-メトキシプロパン酸(HPLC): 0.06% (HPLC)。キラル純度(HPLC): 99.7% (HPLC)。残留溶媒(酢酸エチル): 277 ppm (GC)。

【0166】

【実施例7】

式(VII)の化合物のX線結晶構造決定

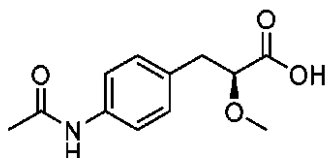
【0167】

構造決定に使用した結晶は、ヘプタンを逆溶媒として使用して、式(VII)の化合物およびL-プロリン(2:1)のエタノール溶液の蒸気拡散によって得た。単結晶X線回折分析を行った。この分析の結果を図1に示す。P2₁2₁2₁空間群の精密化により、R指数は0.062になる。非対称単位は、2つの式(VII)の化合物および2つのL-プロリン分子によって構成される。

【0168】

単結晶回折データの分析は、カルボン酸基に対する α 炭素の絶対配置が(S)であることを示す。これらの結果に基づいて、式(VII)の化合物の絶対立体化学が以下の構造に示されている。

【化50】



10

【0169】

同じ化合物、すなわち式(VII)の化合物の旋光度は負であり、式(VII)の化合物が平面偏光された光を左に向けることを意味する。純粋な化合物に対する比旋光度の様子は、 $-26.0^{\circ} \sim -19.0^{\circ}$ である。したがって、ラセミ混合物を分割するための手順は常に同じ試薬を使用するので、得られた生成物が(S)配置を有するという特性決定は、特定の旋光性によって確認される。

【0170】

さらに、式(VII)の化合物のキラル純度(HPLC)は、例えば本明細書に記載されている方法を使用して決定することができる。

20

【0171】

式(VII)の化合物：L-プロリン誘導体の単結晶X線回折の結晶データおよび構造精密化を以下に示す。

実験式 $C_{17}H_{24}N_2O_6$

式量 352.38

温度 296(2) K

回折計 Bruker Smart-Apex (エリア検出器)

波長 0.71073 Å

結晶系 斜方晶系

空間群 $P2_12_12_1$

単位格子寸法 $a = 7.7813(5) \text{ Å}$ $\alpha = 90^{\circ}$
 $b = 9.5414(6) \text{ Å}$ $\beta = 90^{\circ}$
 $c = 49.006(3) \text{ Å}$ $\gamma = 90^{\circ}$

体積 $3638.4(4) \text{ Å}^3$

Z 8

密度(計算値) 1.287 Mg/m^3

吸収係数 0.098 mm^{-1}

F(000) 1504

結晶サイズ $0.49 \times 0.25 \times 0.08 \text{ mm}^3$

データ収集のためのシータ範囲 $0.83 \sim 28.75^{\circ}$ 。

指数範囲 $-10 \leq h \leq 8$, $-12 \leq k \leq 12$, $-54 \leq l \leq 63$

収集された反射 19513

独立した反射 8598 [$R(\text{int}) = 0.0437$]

シータへの完全性 $= 25.00^{\circ}$ 99.7%

吸収補正 等価物から半経験的

最大および最小透過 0.992 および 0.777

精密化方法 F^2 に対する全行列最小二乗

データ/抑制/パラメータ 8598/0/474

F^2 に対する適合度 0.984

最終R指数 [$I > 2 \text{ シグマ}(I)$] $R1 = 0.0623$, $wR2 = 0.1517$

30

40

50

R 指数 (全てのデータ) $R1 = 0.1217$ 、 $wR2 = 0.1843$
 絶対構造パラメータ $-0.8(13)$
 最大回折ピークおよびホール 0.382 および -0.307 e. Å⁻³
 計算プログラム (Bruker) Smart 5.6 / Saint 5.0 / Shelx
 lxtl-NT 6.1
 【0172】

参照による組み込み

以下に列挙される項目を含む本明細書で言及される全ての刊行物および特許は、あたかも各個々の刊行物または特許が具体的かつ個別的に参照により組み込まれているかのように、全ての目的のためにその全体が参照により本明細書に組み込まれる。矛盾する場合には、本明細書における任意の定義を含む本出願が優先する。

10

【0173】

均等物

本開示の特定の実施形態を説明したが、上記の明細書は例示的なものであり、限定的なものではない。本明細書を検討することにより、本開示の様々な変形が当業者に自明となるであろう。本開示の全範囲は、その均等物の全範囲と併せた特許請求の範囲、およびこのような変形と併せた本明細書を参照することによって決定されるべきである。

【0174】

別段の記載がなければ、本明細書および特許請求の範囲中で使用される成分、反応条件などの量を表す全ての数字は、あらゆる事例において、「約」という用語によって修飾されているものと理解すべきである。したがって、反対の記載がなければ、本明細書および添付の特許請求の範囲に記載されている数値パラメータは、本発明によって取得されるべき所望の特性に応じて変動し得る近似値である。

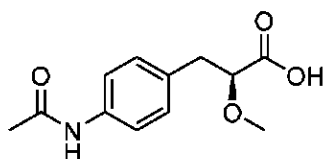
20

例えば、本発明は、以下の項目を提供する。

(項目1)

実質的に光学的に純粋な式 (VII) の化合物：

【化51】



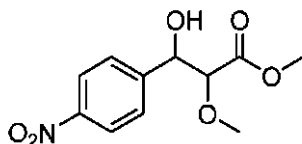
(VII);

30

を調製するための方法であって、

式 (I) の化合物：

【化52】



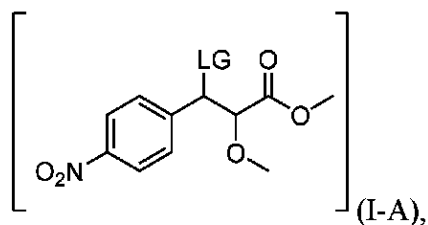
(I);

40

を、必要に応じて塩基の存在下で、活性化剤と反応させて、式 (I-A) の中間体：

50

【化 5 3】



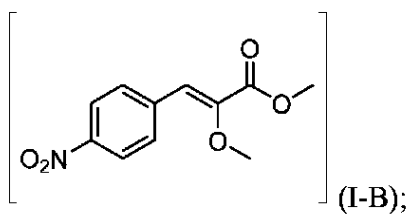
(式中、L G は脱離基である)

10

を形成することと、

アルコール溶媒の存在下で、前記式 (I-A) の中間体を塩基溶液で処理して、前記脱離基を除去し、それにより式 (I-B) の中間体：

【化 5 4】

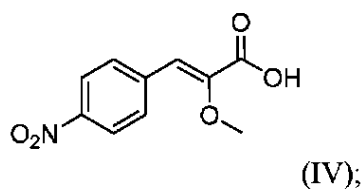


20

を形成することと、

前記式 (I-B) の中間体を加水分解して、式 (IV) の化合物：

【化 5 5】

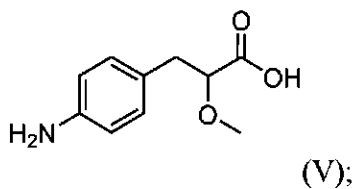


30

を形成することと、

前記式 (IV) の化合物を水素化して、式 (V) の化合物：

【化 5 6】

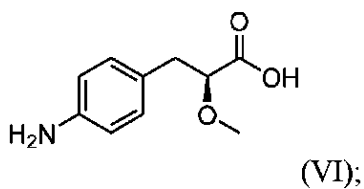


40

を形成することと、

前記式 (V) の化合物を分割して、実質的に光学的に純粋な式 (VI) の化合物：

【化 5 7】



50

を形成することと、

前記式 (V I) の化合物をアシル化して、式 (V I I) の化合物を形成することと、を含む、方法。

(項目 2)

式 (I) の化合物を活性化剤と反応させることが、塩基および溶媒の存在下で反応させることを含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 3)

前記溶媒が、トルエン、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、2-メチルテトラヒドロフランおよびアセトニトリルからなる群から選択される、項目 2 に記載の方法。

(項目 4)

前記溶媒がトルエンである、項目 2 または 3 に記載の方法。

(項目 5)

前記塩基がアミン塩基である、項目 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6)

前記アミン塩基が、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミンおよびピリジンからなる群から選択される、項目 5 に記載の方法。

(項目 7)

前記アミン塩基がトリエチルアミンである、項目 5 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8)

前記活性化剤がスルホニル化剤またはハロゲン化剤である、項目 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9)

前記活性化剤が、メタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド、p-ブロモベンゼンスルホニルクロリド、フェニルトリフルイミド、トリフルオロメタンスルホン酸無水物およびノナフルオロブタンスルホン酸無水物からなる群から選択される、項目 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 10)

前記活性化剤がメタンスルホニルクロリドである、項目 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 11)

前記脱離基が、 $-OSO_2-$ アリール、 $-OSO_2-C_{1\sim4}$ アルキル、クロロ、ブロモおよびヨードからなる群から選択され、式中、 $C_{1\sim4}$ アルキルおよびアリールは、出現ごとに、フルオロ、ブロモおよび $-CH_3$ からなる群からそれぞれ独立して選択される1またはそれを超える置換基が必要に応じて置換され得る、項目 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

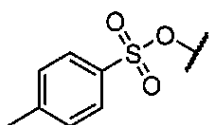
(項目 12)

前記脱離基が $-OSO_2-$ フェニルまたは $-OSO_2-C_{1\sim4}$ アルキルである、項目 11 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 13)

前記脱離基が、 $-OSO_2Me$ 、

【化 58】



、 $-OSO_2CF_3$

10

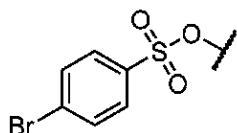
20

30

40

50

【化 5 9】



および $-OSO_2CF_2CF_2CF_2CF_3$ からなる群から独立して選択される、項目 1 1 または 1 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 4)

前記脱離基が $-OSO_2Me$ である、項目 1 ～ 1 3 のいずれか一項に記載の方法。

10

(項目 1 5)

前記アルコール溶媒が、メタノール、エタノール、イソプロパノールおよびブタノールの少なくとも 1 つを含む、項目 1 ～ 1 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 6)

前記アルコール溶媒がメタノールを含む、項目 1 5 に記載の方法。

(項目 1 7)

前記塩基溶液が、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムおよび水酸化カリウムの少なくとも 1 つを含む、項目 1 ～ 1 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 8)

前記塩基溶液が水酸化ナトリウムを含む、項目 1 7 に記載の方法。

20

(項目 1 9)

前記塩基溶液が約 3 0 % の水酸化ナトリウムを含む、項目 1 ～ 1 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 0)

前記式 (I - B) の中間体を加水分解して式 (I V) の化合物を形成することが、

(i) 前記式 (I - B) の中間体を水酸化アルカリおよび水と接触させることと、

(i i) 中和して、前記式 (I V) の化合物を形成することと、

を含む、項目 1 ～ 1 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 1)

前記水酸化アルカリが水酸化ナトリウムである、項目 2 0 に記載の方法。

30

(項目 2 2)

中和することが、酸を添加することによって 3 未満または 3 に等しい pH に酸性化することを含む、項目 2 0 または 2 1 に記載の方法。

(項目 2 3)

前記酸が、リン酸もしくは塩酸またはこれらの混合物である、項目 2 2 に記載の方法。

(項目 2 4)

前記式 (I V) の化合物を水素化して式 (V) の化合物を形成することが、前記式 (I V) の化合物を水素および触媒と接触させることを含む、項目 1 ～ 2 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 5)

前記触媒が約 5 % Pd / C である、項目 2 4 に記載の方法。

40

(項目 2 6)

水素化が、約 6 0 ～ 8 0 °C の間に維持される反応温度で、および約 3 ～ 5 a t m の圧力で行われる、項目 1 ～ 2 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 7)

前記式 (V) の化合物を分割して、実質的に光学的に純粋な式 (V I) の化合物を形成することが、

(a) キラル酸の存在下で式 (V) の化合物を分割し、それにより式 (V I) の化合物のキラル塩を形成することと、

(b) 前記式 (V I) の化合物の前記キラル塩を中和し、それにより前記式 (V I) の

50

化合物を形成することと、
を含む、項目 1 ～ 2 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 8)

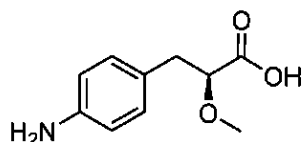
前記キラル酸が、(S) - (+) - カンファー - 10 - スルホン酸、(2 R, 3 R) - (+) - 酒石酸、(S) - (-) - リンゴ酸および (R) - (-) - マンデル酸またはこれらのエナンチオマーからなる群から選択される、項目 2 7 に記載の方法。

(項目 2 9)

前記キラル酸が、(S) - (+) - カンファー - 10 - スルホン酸である、項目 2 7 または 2 8 に記載の方法。

(項目 3 0)

前記式 (V I) の化合物の前記キラル塩が、
【化 6 0】



● (S) - (+) - カンファー - 10 - スルホン酸

である、項目 2 7 ～ 2 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 1)

分割することが、攪拌しながら 5 5 ～ 6 0 °C の温度を維持することをさらに含む、項目 1 ～ 3 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 2)

中和することが、前記式 (V I) の化合物の前記キラル塩を (i) 塩基水溶液と接触させることと、次いで、(i i) 酸を添加することによって前記溶液を酸性化することと、を含む、項目 2 7 ～ 3 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 3)

前記塩基水溶液が水酸化アンモニウム水溶液を含む、項目 3 2 に記載の方法。

(項目 3 4)

アシル化することが、前記式 (V I) の化合物を、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジクロロメタンおよびトルエンからなる群から選択される有機溶媒の存在下でアシル化剤と接触させることを含む、項目 1 ～ 3 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 5)

前記アシル化剤が無水酢酸である、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 3 6)

前記有機溶媒が酢酸エチルである、項目 3 4 または 3 5 に記載の方法。

(項目 3 7)

アシル化が 6 0 ～ 7 0 °C の温度で起こる、項目 1 ～ 3 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 8)

前記式 (V I I) の化合物が、マルチキログラム規模で製造される、項目 1 ～ 3 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 9)

少なくとも約 1 3 0 k g の前記式 (V I I) の化合物が得られる、項目 3 8 に記載の方法。

(項目 4 0)

前記実質的に光学的に純粋な式 (V I I) の化合物が、少なくとも 9 8 % のエナンチオマー：

10

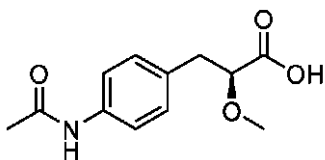
20

30

40

50

【化 6 1】



である（両エナンチオマーの百分率として表される）、項目 1 ～ 3 9 のいずれか一項に記載の方法。

10

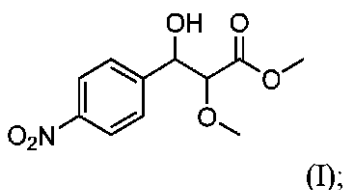
（項目 4 1）

（S）－（－）－3－（4－アミノフェニル）－2－メトキシプロピオン酸の含有量が HPLC によると 0.15 % 以下である、項目 4 0 に記載の式（V I I）の精製された化合物。

（項目 4 2）

式（I）の化合物：

【化 6 2】

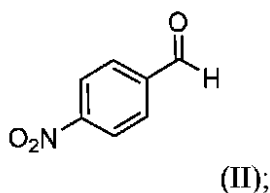


20

を調製するための方法であって、

式（I I）の化合物：

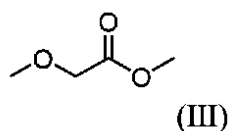
【化 6 3】



30

と式（I I I）の化合物：

【化 6 4】



40

の混合物を準備することと、前記混合物を塩基と接触させ、それによって式（I）の化合物を形成することと、を含む、方法。

（項目 4 3）

接触させることが溶媒中で行われる、項目 4 2 に記載の方法。

（項目 4 4）

前記溶媒がテトラヒドロフランである、項目 4 2 または 4 3 に記載の方法。

（項目 4 5）

接触させることが 0 °C 未満または 0 °C に等しい温度で行われる、項目 4 2 ～ 4 4 のいずれか一項に記載の方法。

50

(項目 4 6)

接触させることが、約 5 分間攪拌することを含み、および／または $-5 \sim 0^{\circ}\text{C}$ に維持される反応温度で行われる、項目 4 2 ～ 4 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 7)

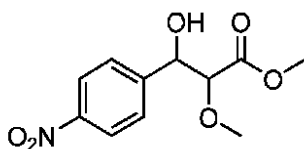
前記塩基がアルカリ金属アルコキシドである、項目 4 2 ～ 4 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 8)

前記アルカリ金属アルコキシドが、ナトリウムメトキシド、リチウムメトキシドおよびカリウムメトキシドからなる群から選択される、項目 4 7 に記載の方法。

(項目 4 9)

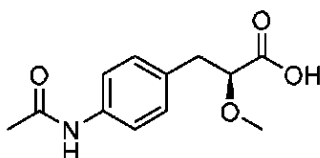
前記アルカリ金属アルコキシドがナトリウムメトキシドである、項目 4 7 または 4 8 に記載の方法。

(項目 5 0)【化 6 5】

によって表される化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目 5 1)

項目 1 ～ 4 0 のいずれか一項に記載の方法によって取得可能な式 (V I I) の精製された化合物：

【化 6 6】

(VII);

であって、HPLCによると 0.15% 以下の (S) - (-) - 3 - (4 - アミノフェニル) - 2 - メトキシプロピオン酸の含有量を有する、式 (V I I) の精製された化合物。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/196 (2006.01)	A 6 1 K	31/196	
C 0 7 B	53/00 (2006.01)	C 0 7 B	53/00	G
C 0 7 B	57/00 (2006.01)	C 0 7 B	57/00	3 6 0
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1

イタリア国 2 0 1 5 9 ミラノ, ヴィア メダルド ロッソ エンネ. 1 1

(72)発明者 ヴィティ, フランチェスカ

スイス国 6 8 7 2 ザロリノ, ヴィア ストラドーネ 3 4

(72)発明者 マクナルティ, マリー

アイルランド国 ダブリン, ウッドビュー パーク, キャッスルノック 1 0

審査官 小森 潔

(56)参考文献

特表 2 0 1 2 - 5 1 7 9 6 8 (J P, A)

特表 2 0 1 5 - 5 2 8 4 7 9 (J P, A)

特表 2 0 0 9 - 5 0 2 7 7 7 (J P, A)

特表 2 0 0 5 - 5 0 5 6 1 7 (J P, A)

米国特許出願公開第 2 0 0 2 / 0 0 4 2 5 4 5 (U S, A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 7 C