

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和3年5月20日(2021.5.20)

【公開番号】特開2019-23181(P2019-23181A)

【公開日】平成31年2月14日(2019.2.14)

【年通号数】公開・登録公報2019-006

【出願番号】特願2018-119595(P2018-119595)

【国際特許分類】

C 07 D 211/02 (2006.01)

C 07 D 487/04 (2006.01)

C 07 C 31/38 (2006.01)

C 07 B 53/00 (2006.01)

C 07 B 61/00 (2006.01)

【F I】

C 07 D 211/02

C 07 D 487/04 1 4 0

C 07 C 31/38

C 07 B 53/00 B

C 07 B 53/00 G

C 07 B 61/00 3 0 0

【誤訳訂正書】

【提出日】令和3年4月5日(2021.4.5)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

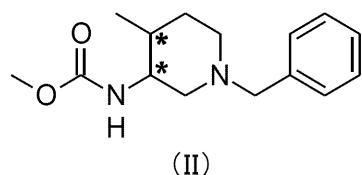
【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(III)の化合物：



又はその塩の不斉水素化による、式(II)の化合物：



(上式中、

*

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

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

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

【請求項2】

R_h(I)錯体が、一般式(IVa)又は(IVb)：



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

【請求項3】

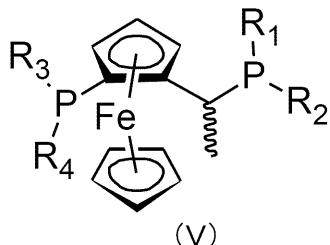
Lがノルボルナジエン又は1,5-シクロオクタジエンである、請求項2に記載の方法。

【請求項4】

Aがトリフルオロメタンスルホンである、請求項2又は3に記載の方法。

【請求項5】

フェロセニルホスフィンが以下の式(V)：

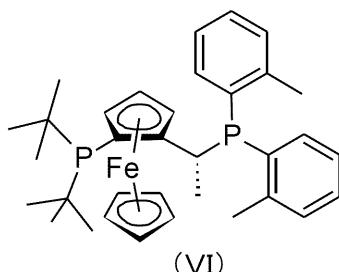


(上式中、R₁、R₂、R₃及びR₄は、直鎖状若しくは分岐状C₁-C₅アルキル、無置換アリール、直鎖状若しくは分岐状C₁-C₅アルキル基で置換されたアリールの中で独立に選択されるか、又は環状C₅-C₆アルキルである)

を有し、(S、R_p)-エナンチオマー又は(R、S_p)-エナンチオマーである、請求項1から4のいずれか一項に記載の方法。

【請求項6】

式(V)のフェロセニルホスフィンが、式(VI)：



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

【請求項7】

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

【請求項8】

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

【請求項9】

不斉水素化が、5~10体積の2,2,2-トリフルオロエタノール中で行われるか、

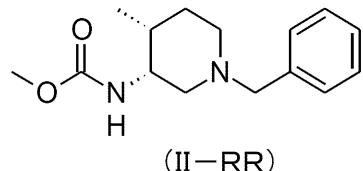
又は10～20体積のメタノール中で行われ、体積が、生成物の単位当たりの溶媒の体積を意味する、請求項1～8のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

式(II)の化合物又はその塩が、3-R及び4-R光学立体配置において

3

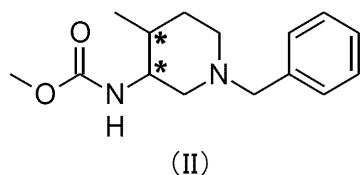
記号が付された不斉炭素を有し、かつ、式 (I I - R R) :



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

【請求項 11】

式 (II) の化合物 :

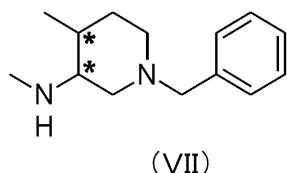


(上式中、

七

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

又はその塩を還元し、式(VII)：



(上式中、

1

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

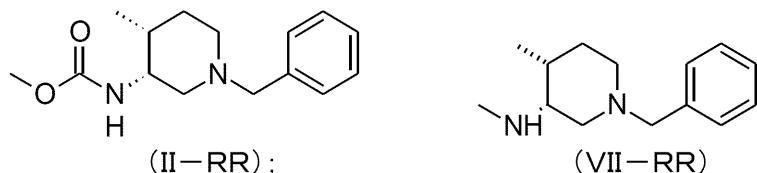
の化合物 1 - ベンジル - N , 4 - ジメチルピペリジン - 3 - アミン又はその塩を得る更なる工程を含む、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 2】

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

六

記号が付された不斉炭素を有し、以下の式：



を有する、請求項 1 1 に記載の方法。

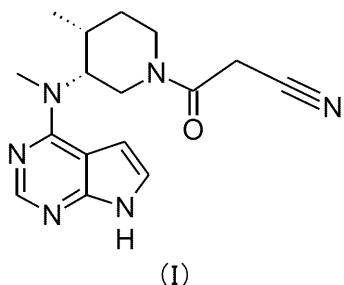
【請求項 1 3】

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



又はその塩の、

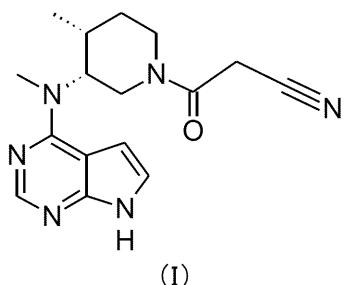
少なくとも 70 % のエナンチオマー過剰率を有する、式 (I) の化合物：



への転換という更なる工程を含む、請求項 1 2 に記載の方法。

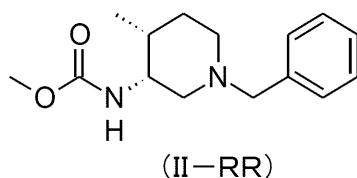
【請求項 1 4】

少なくとも 70 % のエナンチオマー過剰率を有する、以下の式：



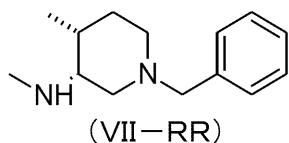
を有するトファシチニブ又はその塩の調製のための方法であって、以下の工程：

A) 請求項 1 0 に記載の方法による、少なくとも 70 % のエナンチオマー過剰率を有する、式 (VII-RR) の化合物：



を調製する工程；

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

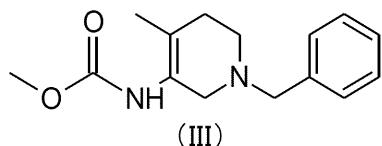


の化合物 (3R, 4R) - 1 - ベンジル - N , 4 - ジメチルピペリジン - 3 - アミン又はその塩を得る工程；

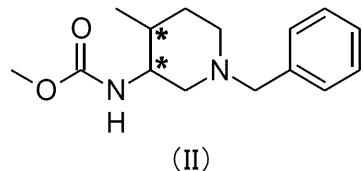
C) 工程 B) で得られた式 (VII-RR) の化合物を、少なくとも 70 % のエナンチオマー過剰率を有する、式 (I) のトファシチニブ又はその塩に転換する工程を含む、方法。

【請求項 1 5】

式 (III) の化合物：



又はその塩の不斉水素化による、式（II）の化合物：



（上式中、

*
＊

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

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

【誤訛訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

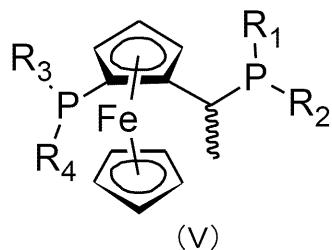
【訂正対象項目名】0034

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

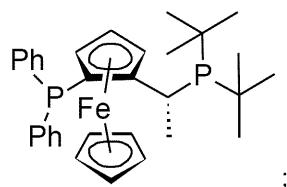
【0034】

好ましい実施態様において、式（V）の光学活性フェロセニルホスフィン化合物：

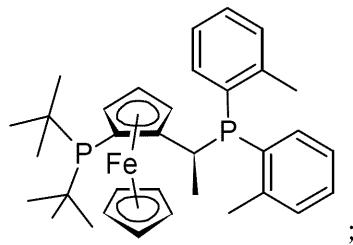


は、以下を含む群の中から選択することができる。

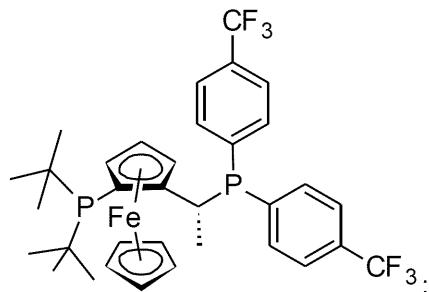
- CAS [155830 - 69 - 6] で、J o s i p h o s S L - J 0 0 2 とも称される (R) - 1 - [(S_P) - 2 - (ジフェニルホスフィノ) フェロセニル] エチルジ - t e r t - ブチルホスフィンであって、以下の式を有するもの：



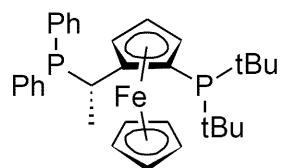
- CAS [849924 - 77 - 2] で、J o s i p h o s S L - J 5 0 5 - 2 とも称される (S) - 1 - [(R_P) - 2 - (ジ - t e r t - ブチルホスフィノ) フェロセニル] エチルビス (2 - メチルフェニル) ホスフィンであって、以下の式を有するもの：



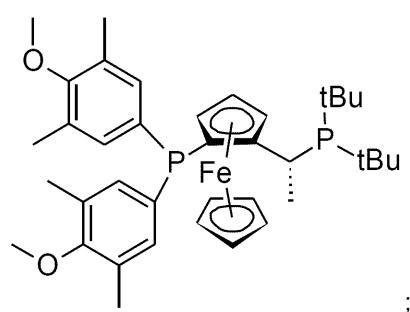
- CAS [849924 - 37 - 4] で、 Josiphos SL - J011 - 2 とも称される (S) - 1 - { (R_P) - 2 - [ビス [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ホスフィノ] フェロセニル } エチルジ - tert - プチルホスフィンであって、以下の式を有するもの：



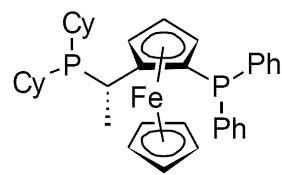
- CAS [223121 - 01 - 5] で、 Josiphos SL - J502 - 2 とも称される (S) - 1 - [(R_P) - 2 - (ジ - tert - プチルホスフィノ) フェロセニル] エチルジフェニルホスフィンであって、以下の式を有するもの：



- CAS [187733 - 50 - 2] で、 Josiphos SL - J013 - 1 とも称される (R) - 1 - [(S_P) - 2 - [ビス (4 - メトキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) ホスフィノ] フェロセニル } エチルジ - tert - プチルホスフィンであって、以下の式を有するもの：

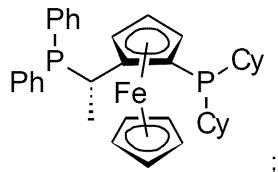


- CAS [162291 - 02 - 3] で、 Josiphos SL - J001 - 2 とも称される (S) - 1 - [(R_P) - 2 - (ジフェニルホスフィノ) フェロセニル] エチルジシクロヘキシリホスフィンであって、以下の式を有するもの：

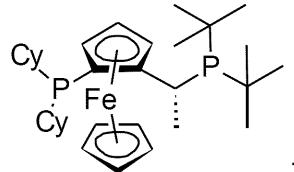


- CAS [162291 - 01 - 2] で、 Josiphos SL - J004 - 2 とも称される (S) - 1 - [(R_P) - 2 - (ジシクロヘキシリホスフィノ) フェロセニル

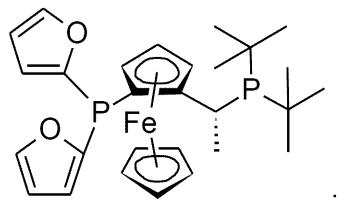
エチル]ジフェニルホスフィンであって、以下の式を有するもの：



- CAS [158923-11-6]で、Josiphos SL-J009-1とも称される(R)-1-[({S_P})-2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)フェロセニル]エチルジ-tert-ブチルホスフィンであって、以下の式を有するもの：



- CAS [849924-41-0]で、Josiphos SL-J212-1とも称される(R)-1-{({S_P})-2-[ジ(2-フリル)ホスフィノ]フェロセニル}エチルジ-tert-ブチルホスフィンであって、以下の式を有するもの：



又はこれらのエナンチオマー。

【誤訳訂正3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0066

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0066】

手順

250mLの圧力容器に、(1-ベンジル-4-メチル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)カルバミン酸(化合物(I II)、1.0g、3.84mmol)、ビス(1,5-シクロオクタジエン)ロジウム(I)トリフルオロメタンスルホン酸(18.0mg、0.0384mmol、Aldrich 530840、CAS:99326-34-8)、(S)-1-[({R_P})-2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセニル]エチルビス(2-メチルフェニル)ホスフィン(22.0mg、0.0384mmol、Aldrich 88756、CAS:849924-77-2)を添加した。固体を窒素(5×5bar)でバージし、その後メタノールを添加した。溶液を窒素(5×5bar)、次いで水素でバージした。反応を加熱し、水素圧を維持した。反応が完了した後、混合物を冷却し、窒素(5×5bar)でバージした。HPLC分析のために一定量を取り出し、完全な反応転換を確認した。混合物を濃縮乾固し、(1-ベンジル-4-メチルピペリジン-3-イル)カルバミン酸メチル(I I)を油状物として単離し、キラリティー分析を行った。

【誤訳訂正4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】 0 0 7 1

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【 0 0 7 1 】

手順

250 mL の圧力容器に、(1-ベンジル-4-メチル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)カルバミン酸(化合物(III)、1.0 g、3.84 mmol)、ビス(1,5-シクロオクタジエン)ロジウム(I)トリフルオロメタンスルホン酸(18.0 mg、0.0384 mmol、Aldrich 530840、CAS: 99326-34-8)、(S)-1-[(Rp)-2-(ジ-tert-ブチルホスフィノフェロセニル]エチルビス(2-メチルフェニル)ホスфин(22.0 mg、0.0384 mmol、Aldrich 88756、CAS: 849924-77-2)を添加した。固体を窒素(5 × 5 bar)でバージし、その後TFEを添加した。溶液を窒素(5 × 5 bar)、次いで水素でバージした。反応を加熱して水素圧を維持した。反応が完了した後、混合物を冷却し、窒素(5 × 5 bar)でバージした。HPLC分析のために一定量を取り出し、完全な反応転換を確認した。混合物を濃縮乾固し、(1-ベンジル-4-メチルピペリジン-3-イル)カルバミン酸メチル(II)を油状物として単離し、キラリティー分析を行った。

【誤訳訂正 5】

【訂正対象書類名】明細書

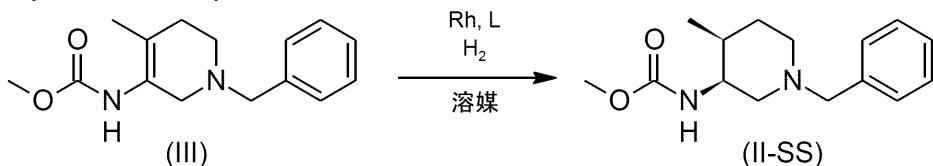
【訂正対象項目名】 0 0 7 3

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【 0 0 7 3 】

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



250mLの圧力容器に、(1-ベンジル-4-メチル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)カルバミン酸((III)(1.0g、3.84mmol)、ビス(1,5-シクロオクタジエン)ロジウム(I)トリフルオロメタンスルホン酸(18.0mg、0.0384mmol、CAS:99326-34-8)、(S)-1-[(Rp)-2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセニル]エチルビス(2-メチルフェニル)ホスфин(22.0mg、0.0384mmol、CAS:84992-4-77-2)を添加した。固体を窒素(5×5bar)でバージし、その後トリフルオロエタノール(10mL、10V)を添加した。溶液を窒素(5×5bar)、次いで水素(3.5bar)でバージした。水素圧を3.5barに維持しながら、反応を加熱した。72時間後、混合物を冷却し、窒素(5×5bar)でバージした。HPLC分析のために一定量を取り出し、完全な反応転換を確認した。混合物を濃縮乾固し、メチル-((3S,4S)-1-ベンジル-4-メチルピペリジン-3-イル)カルバミン酸(II-SS)(990mg、収率87%、e.e.82.9%及びdr182.9キラルHPLC)を油状物として単離した。

【誤訳訂正 6】

【訂正対象書類名】明細書

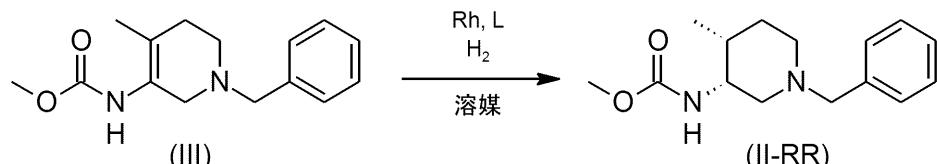
【訂正対象項目名】 0075

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

[0 0 7 5]

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



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