

【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 0 7 D 211/02 (2006.01)

C 0 7 D 487/04 (2006.01)

C 0 7 C 31/38 (2006.01)

C 0 7 B 53/00 (2006.01)

C 0 7 B 61/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 211/02

C 0 7 D 487/04 1 4 0

C 0 7 C 31/38

C 0 7 B 53/00 B

C 0 7 B 53/00 G

C 0 7 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

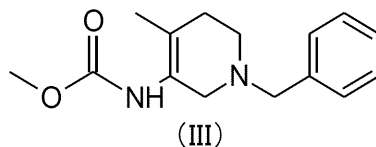
【訂正方法】変更

【訂正の内容】

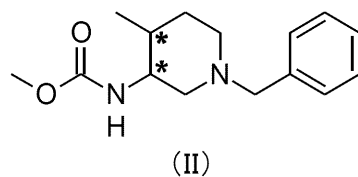
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I I I) の化合物：



又はその塩の不斉水素化による、式 (I I) の化合物：



(上式中、

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

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

エタノール又はメタノールであり、式 (I I) の化合物又はその塩が、少なくとも 7 0 % 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 (I V a) 又は (I V b) :



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

【請求項 3】

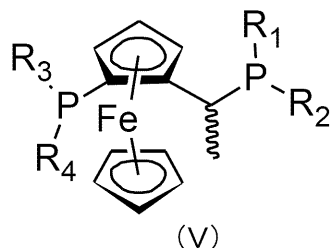
L がノルボルナジエン又は 1 , 5 - シクロオクタジエンである、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

A がトリフルオロメタンスルホンである、請求項 2 又は 3 に記載の方法。

【請求項 5】

フェロセニルホスフィンが以下の式 (V) :

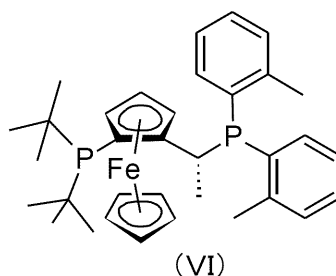


(上式中、R₁、R₂、R₃ 及び R₄ は、直鎖状若しくは分岐状 C₁ - 5 アルキル、無置換アリール、直鎖状若しくは分岐状 C₁ - 5 アルキル基で置換されたアリールの中で独立に選択されるか、又は環状 C₅ - 6 アルキルである)

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

【請求項 6】

式 (V) のフェロセニルホスフィンが、式 (V I) :



を有する (R) - 1 - [(S_p) - 2 - (ジ - 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) ホスフィンである、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

不斉水素化が、3 0 ~ 6 0 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 5 0 ~ 7 0 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 ~ 1 5 b a r 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 1 0 ~ 2 0 b a r 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】

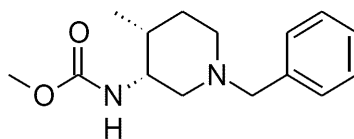
不斉水素化が、5 ~ 1 0 体積の 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタノール中で行われるか、

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

記号が付された不斉炭素を有し、かつ、式 (II-RR) :

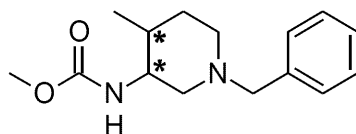


(II-RR)

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 :

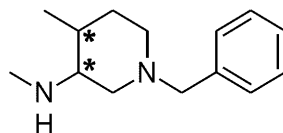


(II)

(上式中、

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

又はその塩を還元し、式 (VII) :



(VII)

(上式中、

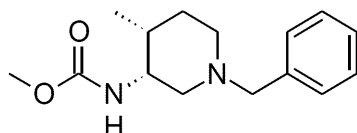
記号が付された不斉炭素は、3 - R 及び 4 - R 光学立体配置又は 3 - S 及び 4 - S 光学立体配置で、少なくとも 70 % のエナンチオマー過剰率を有する)

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

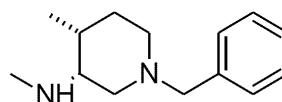
【請求項 12】

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

記号が付された不斉炭素を有し、以下の式 :



(II-RR);

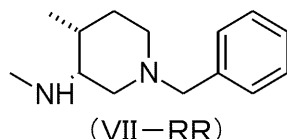


(VII-RR)

を有する、請求項 11 に記載の方法。

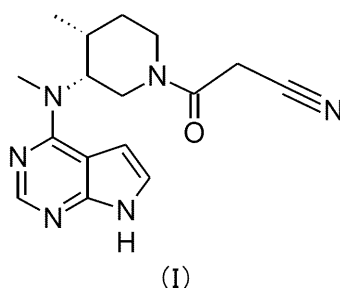
【請求項 13】

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



又はその塩の、

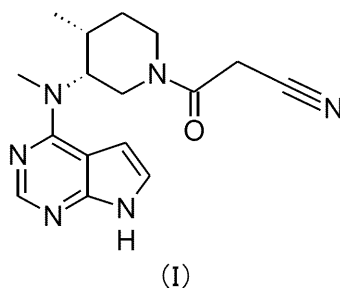
少なくとも 70 % のエナンチオマー過剰率を有する、式 (I) の化合物：



への転換という更なる工程を含む、請求項 12 に記載の方法。

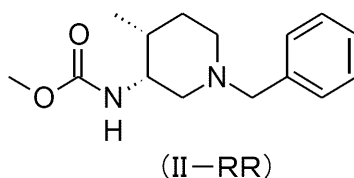
【請求項 14】

少なくとも 70 % のエナンチオマー過剰率を有する、以下の式：



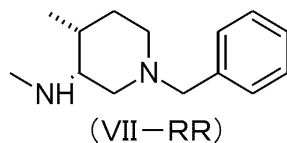
を有するトファシチニブ又はその塩の調製のための方法であって、以下の工程：

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



を調製する工程；

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

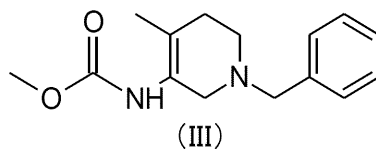


の化合物 (3R, 4R) - 1 - ベンジル - N, 4 - ジメチルピペリジン - 3 - アミン又はその塩を得る工程；

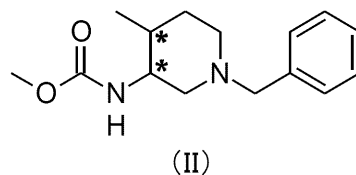
C) 工程 B) で得られた式 (VII-RR) の化合物を、少なくとも 70 % のエナンチオマー過剰率を有する、式 (I) のトファシチニブ又はその塩に転換する工程を含む、方法。

【請求項 15】

式 (III) の化合物：



又はその塩の不斉水素化による、式 (I I) の化合物：



(上 式 中 、

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

又はその塩の調製のための、 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタノールの使用であって、前記不斉水素化が、 Rh (I) 錯体及び光学活性フェロセニルホスフィンの存在下で行われ、式 (I I) の化合物又はその塩が、少なくとも 7 0 % のエナンチオマー過剰率を有する、使用。

【 誤 訳 訂 正 2 】

【 訂 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

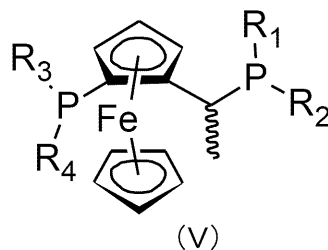
【 訂 正 対 象 項 目 名 】 0 0 3 4

【 訂 正 方 法 】 変 更

【 訂 正 の 内 容 】

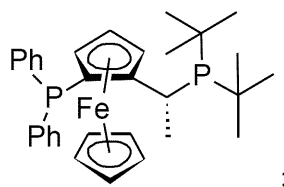
【 0 0 3 4 】

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

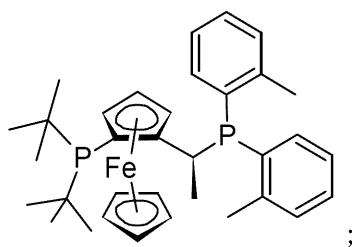


は、以下を含む群の中から選択することができる。

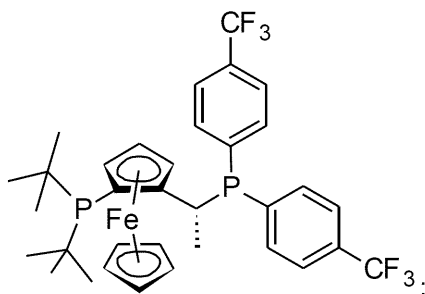
- CAS [1 5 5 8 3 0 - 6 9 - 6] で、 J o s i p h o s S L - J 0 0 2 と とも 称 される (R) - 1 - [(S _p) - 2 - (ジフェニルホスフィノ) フェロセニル] エチルジ - t e r t - ブチルホスフィンであって、以下の式を有するもの：



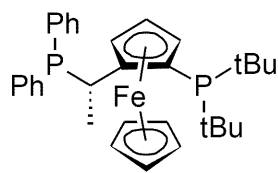
- CAS [8 4 9 9 2 4 - 7 7 - 2] で、 J o s i p h o s S L - J 5 0 5 - 2 と とも 称 される (S) - 1 - [(R _p) - 2 - (ジ - t e r t - ブチルホスフィノ) フェロセニル] エチルビス (2 - メチルフェニル) ホスフィンであって、以下の式を有するもの：



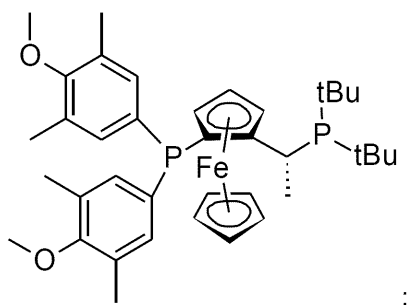
- CAS [8 4 9 9 2 4 - 3 7 - 4] で、J o s i p h o s S L - J 0 1 1 - 2 と
も称される (S) - 1 - { (R_p) - 2 - [ビス [4 - (トリフルオロメチル) フェニル
] ホスフィノ] フェロセニル } エチルジ - t e r t - ブチルホスフィンであって、以下の
式を有するもの :



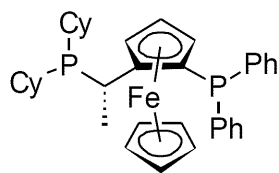
- CAS [2 2 3 1 2 1 - 0 1 - 5] で、J o s i p h o s S L - J 5 0 2 - 2 と
も称される (S) - 1 - [(R_p) - 2 - (ジ - t e r t - ブチルホスフィノ) フェロセ
ニル] エチルジフェニルホスフィンであって、以下の式を有するもの :



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

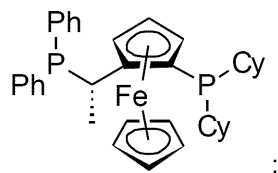


- CAS [1 6 2 2 9 1 - 0 2 - 3] で、J o s i p h o s S L - J 0 0 1 - 2 と
も称される (S) - 1 - [(R_p) - 2 - (ジフェニルホスフィノ) フェロセニル] エチ
ルジシクロヘキシルホスフィンであって、以下の式を有するもの :

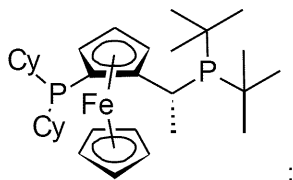


- CAS [1 6 2 2 9 1 - 0 1 - 2] で、J o s i p h o s S L - J 0 0 4 - 2 と
も称される (S) - 1 - [(R_p) - 2 - (ジシクロヘキシルホスフィノ) フェロセニル

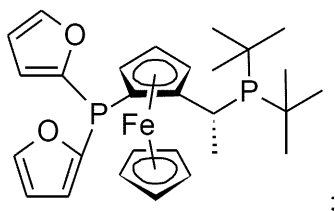
エチル]ジフェニルホスフィンであって、以下の式を有するもの：



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



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



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】0 0 6 6

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 6 6】

手順

2 5 0 m L 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 I I) 、 1 . 0 g 、 3 . 8 4 m m o l) 、 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 (1 8 . 0 m g 、 0 . 0 3 8 4 m m o l 、 A l d r i c h 5 3 0 8 4 0 、 C A S : 9 9 3 2 6 - 3 4 - 8) 、 (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 (2 2 . 0 m g 、 0 . 0 3 8 4 m m o l 、 A l d r i c h 8 8 7 5 6 、 C A S : 8 4 9 9 2 4 - 7 7 - 2) を添加した。固体を窒素 (5 × 5 b a r) でパージし、その後メタノールを添加した。溶液を窒素 (5 × 5 b a r) 、次いで水素でパージした。反応を加熱し、水素圧を維持した。反応が完了した後、混合物を冷却し、窒素 (5 × 5 b a r) でパージした。H P L C 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】0071

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0071】

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

【誤訳訂正5】

【訂正対象書類名】明細書

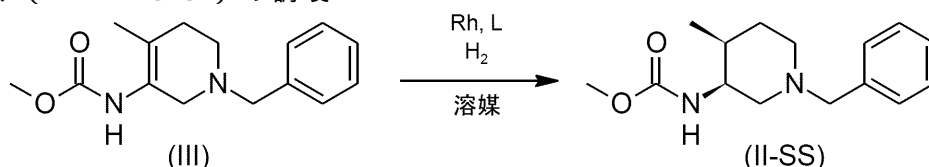
【訂正対象項目名】0073

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0073】

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



250 mLの圧力容器に、(1-ベンジル-4-メチル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)カルバミン酸((III)(1.0 g、3.84 mmol)、ビス(1,5-シクロオクタジエン)ロジウム(I)トリフルオロメタンスルホン酸(18.0 mg、0.0384 mmol、CAS: 99326-34-8)、(S)-1-[(Rp)-2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセニル]エチルビス(2-メチルフェニル)ホスフィン(22.0 mg、0.0384 mmol、CAS: 849924-77-2)を添加した。固体を窒素(5×5 bar)でパージし、その後トリフルオロエタノール(10 mL、10 V)を添加した。溶液を窒素(5×5 bar)、次いで水素(3.5 bar)でパージした。水素圧を3.5 barに維持しながら、反応を加熱した。72時間後、混合物を冷却し、窒素(5×5 bar)でパージした。HPLC分析のために一定量を取り出し、完全な反応転換を確認した。混合物を濃縮乾固し、メチル-((3S,4S)-1-ベンジル-4-メチルピペリジン-3-イル)カルバミン酸(II-SS)(990 mg、収率87%、e.e. 82.9%及びdr 182.9キラルHPLC)を油状物として単離した。

【誤訳訂正6】

【訂正対象書類名】明細書

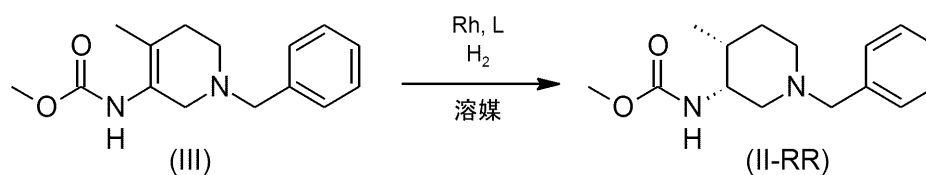
【訂正対象項目名】0075

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0075】

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



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