

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-513531

(P2010-513531A)

(43) 公表日 平成22年4月30日(2010.4.30)

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
C O 7 C 253/00	(2006.01)	C O 7 C 253/00		4 H O O 6
C O 7 D 235/02	(2006.01)	C O 7 D 235/02	E	4 H O 3 9
C O 7 C 255/46	(2006.01)	C O 7 C 255/46		
C O 7 C 253/34	(2006.01)	C O 7 C 253/34		
C O 7 C 227/02	(2006.01)	C O 7 C 227/02		

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 32 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-542959 (P2009-542959)	(71) 出願人	391008788
(86) (22) 出願日	平成19年12月21日 (2007.12.21)		アボット・ラボラトリーズ
(85) 翻訳文提出日	平成21年8月13日 (2009.8.13)		ABBOTT LABORATORIES
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/026257		アメリカ合衆国 イリノイ州 アボット
(87) 国際公開番号	W02008/079380		パーク アボット パーク ロード 10
(87) 国際公開日	平成20年7月3日 (2008.7.3)		O
(31) 優先権主張番号	60/876, 251	(74) 代理人	100062007
(32) 優先日	平成18年12月21日 (2006.12.21)		弁理士 川口 義雄
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100114188
			弁理士 小野 誠
		(74) 代理人	100140523
			弁理士 渡邊 千尋
		(74) 代理人	100119253
			弁理士 金山 賢敦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 1-アミノ、3-置換フェニルシクロペンタンカルボン酸エステルの個々の立体異性体の製造および単離方法

(57) 【要約】

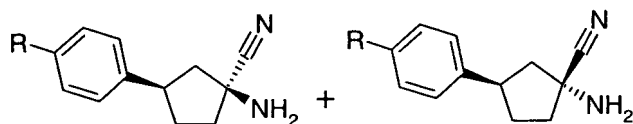
本発明は、1-アミノ、3-置換フェニルシクロペンタンカルボン酸エステルの個々の立体異性体の製造および単離方法を開示するものである。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記の式 2 a および 2 b の化合物：

【化 5 2】



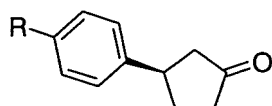
式 2a

式 2b

10

の混合物の製造方法であって、下記式 1 の化合物：

【化 5 3】

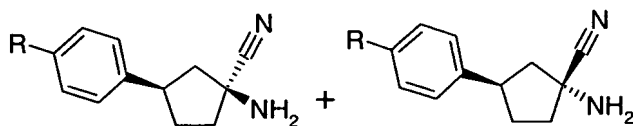


式 1

をアンモニアおよびシアン化物塩と、反応が実質的に完結して下記の式 2 a および 2 b の化合物の混合物が生成するまで反応させる段階を有する方法。

20

【化 5 4】



式 2a

式 2b

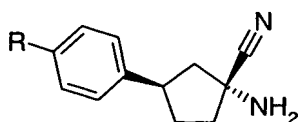
[式中、R は B r またはメトキシである。]

30

【請求項 2】

L - 酒石酸と塩を形成する段階および溶媒中での溶解度差に基づいてジアステレオマー塩混合物を分離する段階を有する、下記式 2 b の化合物を単離する方法。

【化 5 5】



式 2b

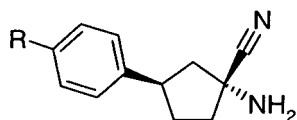
40

[式中、R は B r またはメトキシである。]

【請求項 3】

下記式 2 b の化合物：

【化 5 6】

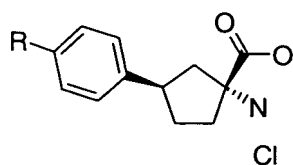


式 2b

を HCl 水溶液およびジオキサンと、反応が実質的に完結して下記式 3 の化合物が単離されるまで反応させる段階を有する、式 3 の化合物の製造方法。

10

【化 5 7】



式 3

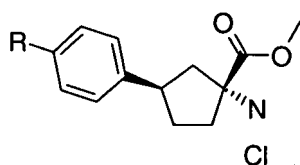
[式中、R は Br またはメトキシである。]

【請求項 4】

20

下記式 4 の化合物：

【化 5 8】

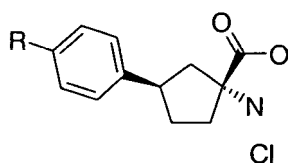


式 4

の製造方法であって、下記式 3 の化合物：

30

【化 5 9】

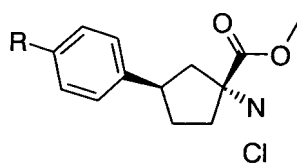


式 3

を、反応が実質的に完結して下記式 4 の化合物が単離されるまで、メタノールおよび塩化チオニルと反応させる段階を有する方法。

40

【化 6 0】



式 4

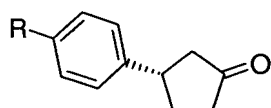
[式中、R は Br またはメトキシである。]

【請求項 5】

50

下記式 5 の化合物：

【化 6 1】

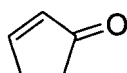


式 5

の製造方法であって、有機溶媒、窒素で脱気した水中にて、置換されたアリールボロン酸およびロジウム触媒を (R) - または (S) - B I N A P と反応させる段階ならびに下記式のシクロアルカノン：

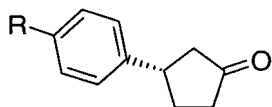
10

【化 6 2】



を、反応が実質的に完了して下記式 5 の化合物が形成されるまで加える段階を有する方法。

【化 6 3】



20

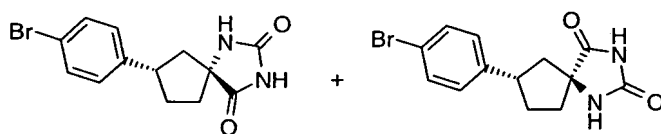
式 5

[式中、R は B r またはメトキシである。]

【請求項 6】

下記の式 6 a および式 6 b の化合物の混合物：

【化 6 4】



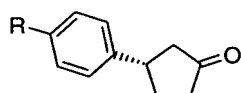
30

式 6a

式 6b

の製造方法であって、水中にて炭酸アンモニウムおよびシアン化物塩の混合物を、下記式 5 の化合物：

【化 6 5】

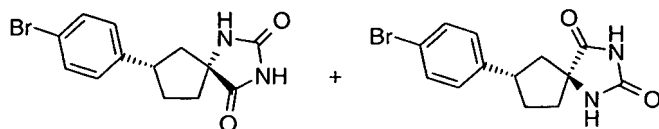


40

式 5

(式中、R は B r である) と、反応が実質的に完結して下記の式 6 a および式 6 b の化合物の混合物が得られるまで反応させる段階を有する方法。

【化 6 6】



式 6a

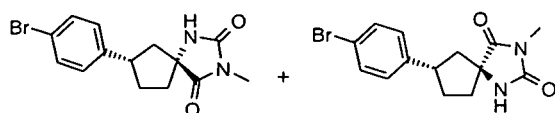
式 6b

【請求項 7】

10

下記の式 7 a および式 7 b の化合物：

【化 6 7】



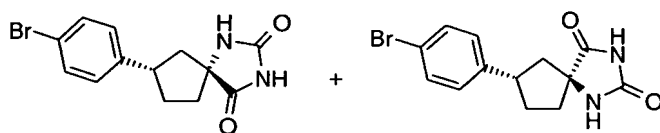
式 7a

式 7b

の混合物の製造方法であって、下記の式 6 a および式 6 b の化合物：

20

【化 6 8】



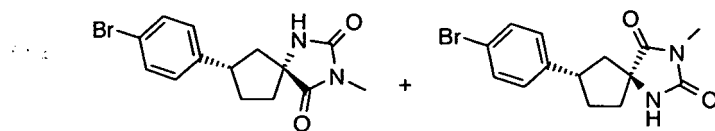
式 6a

式 6b

の混合物を炭酸カリウムおよびアルキル化剤と、反応が実質的に完結して下記の式 7 a および式 7 b の化合物の混合物が得られるまで反応させる段階を有する方法。

30

【化 6 9】



式 7a

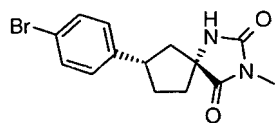
式 7b

【請求項 8】

40

下記式 8 の化合物：

【化 7 0】

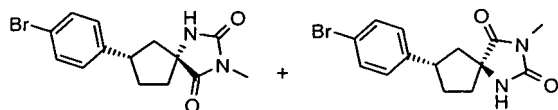


式 8

の単離方法であって、下記の式 7 a および式 7 b の化合物：

50

【化 7 1】



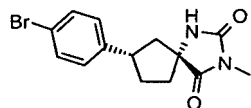
式 7a

式 7b

の混合物を熱アセトニトリルに溶かす段階、次に反応が実質的に完結して下記式 8 の化合物が得られるまで前記溶液を冷却する段階を有する方法。

10

【化 7 2】

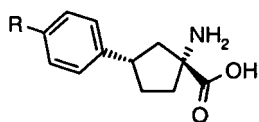


式 8

【請求項 9】

下記式 9 の化合物：

【化 7 3】

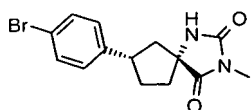


式 9

20

の製造方法であって、下記式 8 の化合物：

【化 7 4】

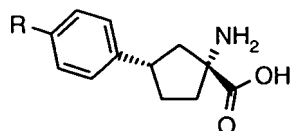


式 8

30

を水系塩基で、反応が実質的に完結して下記式 9 の化合物が得られるまで加水分解する段階を有する方法。

【化 7 5】



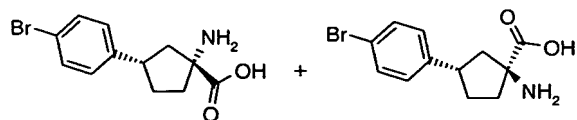
式 9

40

【請求項 10】

下記の式 10 a および式 10 b の化合物：

【化 7 6】

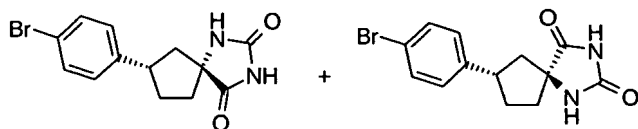


式 10a

式 10b

の混合物の製造方法であって、下記の式 6 a および式 6 b の化合物：

【化 7 7】

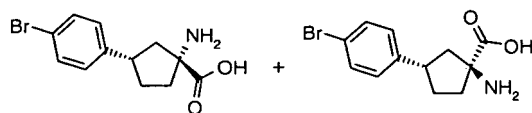


式 6a

式 6b

の混合物を無機塩基で、反応が実質的に完結して下記の式 1 0 a および式 1 0 b の化合物の混合物が形成されるまで処理する段階を有する方法。

【化 7 8】



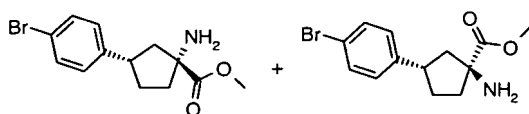
式 10a

式 10b

【請求項 1 1】

下記の式 1 1 a および式 1 1 b の化合物：

【化 7 9】

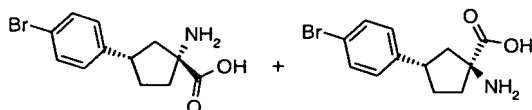


式 11a

式 11b

の混合物の製造方法であって、下記の式 1 0 a および式 1 0 b の化合物：

【化 8 0】

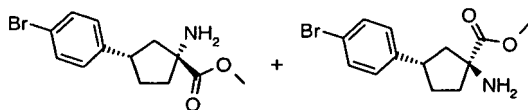


式 10a

式 10b

の混合物を塩化チオニルおよびメタノールと、反応が実質的に完結して下記の式 1 1 a および式 1 1 b の化合物の混合物が形成されるまで反応させる段階を有する方法。

【化 8 1】



式 11a

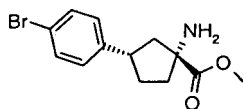
式 11b

【請求項 1 2】

下記式 1 1 a の化合物：

【化 8 2】

10

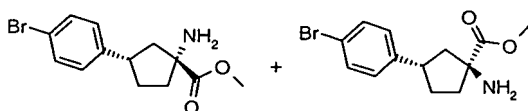


式 11a

の単離方法であって、下記の式 1 1 a および式 1 1 b：

【化 8 3】

20



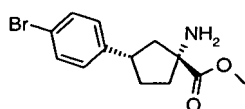
式 11a

式 11b

の混合物を濾過して下記式 1 1 a の化合物を単離する段階を有する方法。

【化 8 4】

30



式 11a

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2006年12月21日出願の米国暫定特許出願第60/876251号（これの内容は本明細書に組み込まれる）に対する優先権を主張するものである。

【背景技術】

【0002】

40

1 - アミノ、3 - 置換フェニルシクロペンタンカルボン酸エステルは、有用な種類の生理活性分子を製造する上での重要な中間体である。これら化合物製造に関する当業界で開示の方法は、ジアステレオマー過剰および/またはエナンチオマー過剰度の高い立体異性体の単離を扱うものではない。従って、ジアステレオマー豊富およびエナンチオマー豊富である材料の単離を扱う方法の開発が必要とされている。

【発明の概要】

【0003】

既報の公知の方法とは対照的に本発明は、高収率であって、ジアステレオマー過剰およびエナンチオマー過剰の両方を高くする（1R, 3R）- 1 - アミノ - 3 - （4 - プロモフェニル）シクロペンタンカルボン酸メチル、（1R, 3S）- 1 - アミノ - 3 - （4 -

50

ブロモフェニル)シクロペンタンカルボン酸メチル、(1S, 3S) - 1 - アミノ - 3 - (4 - ブロモフェニル)シクロペンタンカルボン酸メチル、(1S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - (4 - ブロモフェニル)シクロペンタンカルボン酸メチル、(1R, 3R) - 1 - アミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル)シクロペンタンカルボン酸エステル、(1S, 3S) - 1 - アミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル)シクロペンタンカルボン酸エステルの製造および単離の有効な方法を開示するものである。

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

これらの化合物は、薬理活性を有する他の化合物を合成する上での中間体である。特に、これらの他の化合物には、WO 2007089715 A2、WO 2006088944 A1および他の刊行物に記載のものなどのS1P1作働薬などがあるが、これらに限定されるものではない。S1P1作働薬は、例えば炎症性の疾患および状態の治療、ならびに他の疾患および状態の治療において有用である。

10

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明は、90% deおよびeeより大きい(1R, 3R) - 1 - アミノ - 3 - (4 - ブロモフェニル)シクロペンタンカルボン酸メチル、(1R, 3S) - 1 - アミノ - 3 - (4 - ブロモフェニル)シクロペンタンカルボン酸メチル、(1S, 3S) - 1 - アミノ - 3 - (4 - ブロモフェニル)シクロペンタンカルボン酸メチル、(1S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - (4 - ブロモフェニル)シクロペンタンカルボン酸メチル、(1R, 3R) - 1 - アミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル)シクロペンタンカルボン酸エステル、(1S, 3S) - 1 - アミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル)シクロペンタンカルボン酸エステルの効率的かつ有効な合成および単離に関するものである。

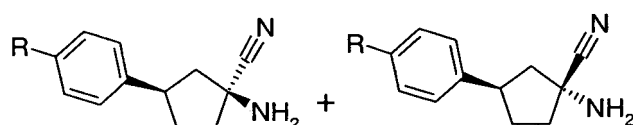
20

【0006】

第1の実施形態において本発明は、下記の式2aおよび2bの化合物：

【0007】

【化1】



式 2a

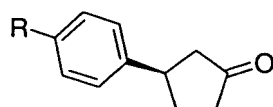
式 2b

30

の混合物の製造方法であって、下記式1の化合物：

【0008】

【化2】



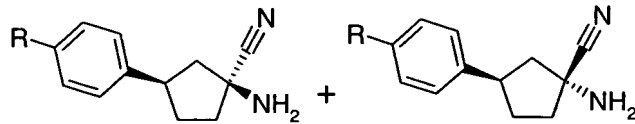
式 1

40

をアンモニアおよびシアン化物塩と、反応が実質的に完結して下記の式2aおよび2bの化合物の混合物が生成するまで反応させる段階を有する方法を提供する。

【0009】

【化 3】



式 2a

式 2b

式中、R は B r またはメトキシである。

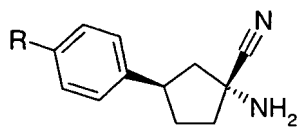
【 0 0 1 0 】

10

第 2 の実施形態において本発明は、L - 酒石酸と塩を形成する段階および溶媒中での溶解度差に基づいてジアステレオマー塩混合物を分離する段階を有する、下記式 2 b の化合物を単離する方法を提供する。

【 0 0 1 1 】

【化 4】



式 2b

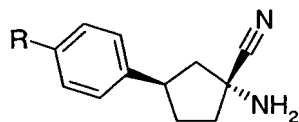
式中、R は B r またはメトキシである。

【 0 0 1 2 】

第 3 の実施形態において本発明は、下記式 2 b の化合物：

【 0 0 1 3 】

【化 5】

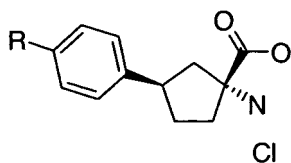


式 2b

を H C l 水溶液およびジオキサンと、反応が実質的に完結して下記式 3 の化合物が単離されるまで反応させる段階を有する、式 3 の化合物の製造方法を提供する。

【 0 0 1 4 】

【化 6】



式 3

式中、R は B r またはメトキシである。

【 0 0 1 5 】

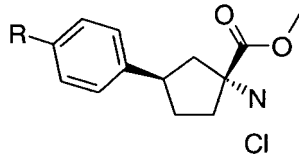
第 4 の実施形態において本発明は、下記式 4 の化合物：

【 0 0 1 6 】

40

50

【化 7】



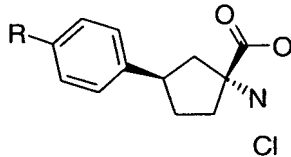
式 4

の製造方法であって、下記式 3 の化合物：

【 0 0 1 7 】

10

【化 8】



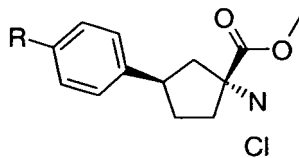
式 3

を、反応が実質的に完結して下記式 4 の化合物が単離されるまで、メタノールおよび塩化チオニルと反応させる段階を有する方法を提供する。

【 0 0 1 8 】

20

【化 9】



式 4

式中、R は B r またはメトキシである。

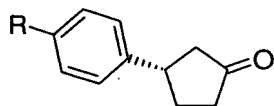
30

【 0 0 1 9 】

第 5 の実施形態において本発明は、下記式 5 の化合物：

【 0 0 2 0 】

【化 1 0】



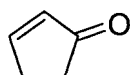
式 5

40

の製造方法であって、有機溶媒、窒素で脱気した水中にて、置換されたアリールボロン酸およびロジウム触媒を (R) - または (S) - B I N A P と反応させる段階ならびに下記式のシクロアルカノン：

【 0 0 2 1 】

【化 1 1】

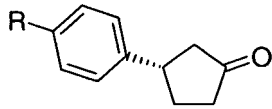


50

を、反応が実質的に完了して下記式 5 の化合物が形成されるまで加える段階を有する方法を提供する。

【 0 0 2 2 】

【 化 1 2 】



式 5

10

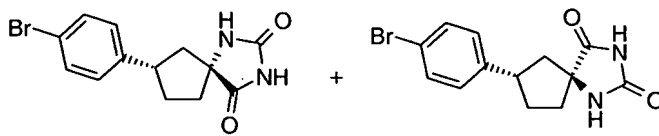
式中、R は B r またはメトキシである。

【 0 0 2 3 】

第 6 の実施形態において本発明は、下記の式 6 a および式 6 b の化合物の混合物：

【 0 0 2 4 】

【 化 1 3 】



式 6a

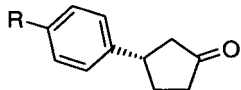
式 6b

20

の製造方法であって、水中にて炭酸アンモニウムおよびシアン化物塩の混合物を、下記式 5 の化合物：

【 0 0 2 5 】

【 化 1 4 】



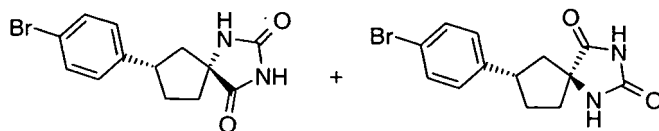
式 5

30

(式中、R は B r である) と、反応が実質的に完結して下記の式 6 a および式 6 b の化合物の混合物が得られるまで反応させる段階を有する方法を提供する。

【 0 0 2 6 】

【 化 1 5 】



式 6a

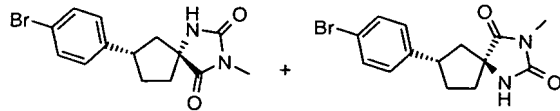
式 6b

40

第 7 の実施形態において本発明は、下記の式 7 a および式 7 b の化合物：

【 0 0 2 7 】

【化 1 6】



式 7a

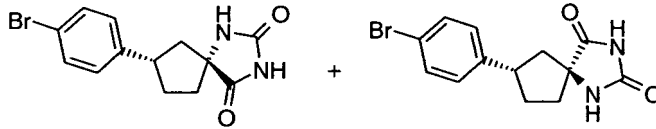
式 7b

の混合物の製造方法であって、下記の式 6 a および式 6 b の化合物：

【 0 0 2 8】

10

【化 1 7】



式 6a

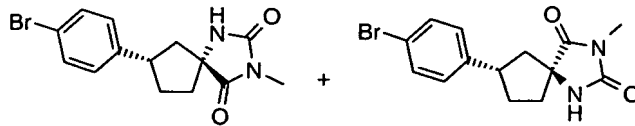
式 6b

の混合物を炭酸カリウムおよびアルキル化剤と、反応が実質的に完結して下記の式 7 a および式 7 b の化合物の混合物が得られるまで反応させる段階を有する方法を提供する。

20

【 0 0 2 9】

【化 1 8】



式 7a

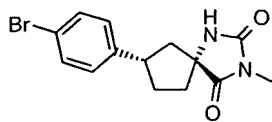
式 7b

第 8 の実施形態において本発明は、下記式 8 の化合物：

30

【 0 0 3 0】

【化 1 9】



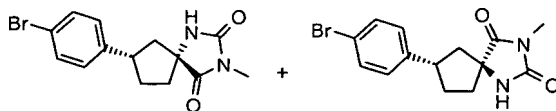
式 8

の単離方法であって、下記の式 7 a および式 7 b の化合物：

40

【 0 0 3 1】

【化 2 0】



式 7a

式 7b

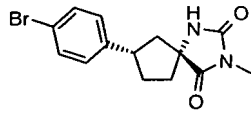
の混合物を熱アセトニトリルに溶かす段階、次に反応が実質的に完結して下記式 8 の化合

50

物が得られるまで前記溶液を冷却する段階を有する方法を提供する。

【 0 0 3 2 】

【 化 2 1 】



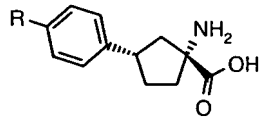
式 8

10

第 9 の実施形態において本発明は、下記式 9 の化合物：

【 0 0 3 3 】

【 化 2 2 】



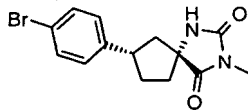
式 9

の製造方法であって、下記式 8 の化合物：

20

【 0 0 3 4 】

【 化 2 3 】



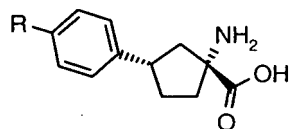
式 8

を水系塩基で、反応が実質的に完結して下記式 9 の化合物が得られるまで加水分解する段階を有する方法を提供する。

30

【 0 0 3 5 】

【 化 2 4 】



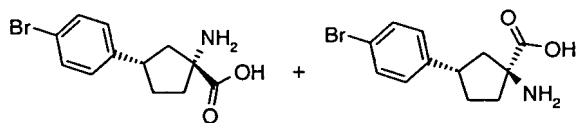
式 9

第 10 の実施形態において本発明は、下記の式 10 a および式 10 b の化合物：

40

【 0 0 3 6 】

【 化 2 5 】



式 10a

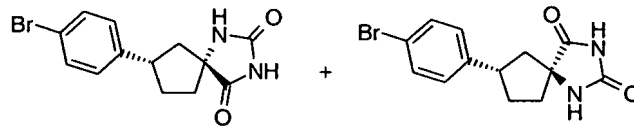
式 10b

の混合物の製造方法であって、下記の式 6 a および式 6 b の化合物：

50

【 0 0 3 7 】

【 化 2 6 】



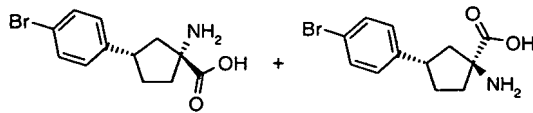
式 6a

式 6b

の混合物を無機塩基で、反応が実質的に完結して下記の式 1 0 a および式 1 0 b の化合物
の混合物が形成されるまで処理する段階を有する方法を提供する。 10

【 0 0 3 8 】

【 化 2 7 】



式 10a

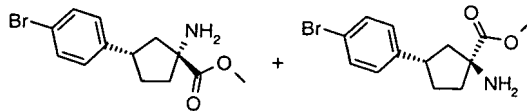
式 10b

20

第 1 1 の実施形態において本発明は、下記の式 1 1 a および式 1 1 b の化合物：

【 0 0 3 9 】

【 化 2 8 】



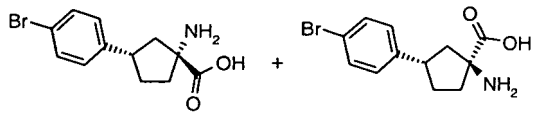
式 11a

式 11b

の混合物の製造方法であって、下記の式 1 0 a および式 1 0 b の化合物： 30

【 0 0 4 0 】

【 化 2 9 】



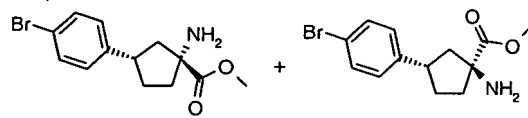
式 10a

式 10b

の混合物を塩化チオニルおよびメタノールと、反応が実質的に完結して下記の式 1 1 a および式 1 1 b の化合物の混合物が形成されるまで反応させる段階を有する方法を提供する 40

【 0 0 4 1 】

【化 3 0】



式 11a

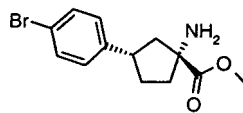
式 11b

第 1 2 の実施形態において本発明は、下記式 1 1 a の化合物：

【 0 0 4 2】

10

【化 3 1】



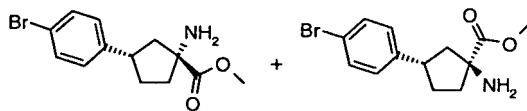
式 11a

の単離方法であって、下記の式 1 1 a および式 1 1 b：

【 0 0 4 3】

20

【化 3 2】



式 11a

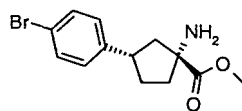
式 11b

の混合物を濾過して下記式 1 1 a の化合物を単離する段階を有する方法を提供する。

【 0 0 4 4】

30

【化 3 3】



式 11a

【発明を実施するための形態】

【 0 0 4 5】

40

略 称

A C N：アセトニトリル

d e：ジアステレオマー過剰

D I E A：N，N - ジイソプロピルエチルアミン

D M A：N，N - ジメチルアセトアミド

D M F：N，N - ジメチルホルムアミド

D M S O：ジメチルスルホキシド

e e：エナンチオマー過剰

E t O A c：酢酸エチル

H P L C：高速液体クロマトグラフィー

L i O H：水酸化リチウム

50

MeOH：メタノール

MgSO₄：硫酸マグネシウム

NaHCO₃：重炭酸ナトリウム

NaOH：水酸化ナトリウム

Rh：ロジウム

R_t：保持時間

(R)-BINAP：(R)-()-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフタレン

(S)-BINAP：(S)-()-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフタレン

TLC：薄層クロマトグラフィー。

10

【0046】

分析方法

分析方法は、一般手順または実施例の表中のいずれかで定義される。別段の断りがない限り、¹Hまたは¹³C MRデータはいずれも、バリアン・マーキュリー・プラス(Varian Mercury Plus) 400 MHzまたはブルカー(Bruker) DRX 400 MHz装置で収集したものであり、化学シフトは百万分率(ppm)で示している。高速液体クロマトグラフィー(HPLC)分析データは、実験の部内で詳細に記載されているか、表1中で小文字の方法文字を用いたHPLC条件の表を参照する。

20

【0047】

【表1】

表1：HPLC法のリスト

方法	HPLC条件
	別段の断りがない限り、移動相Aは10mM酢酸アンモニウムであり、移動相BはHPLC用アセトニトリルとした。
a	3.7分かけて5%から95%Bとし、95%Bで1分間保持(流量1.3mL/分)。4.6×50mmウォータース(Zorbax) Zorbax XDB C18カラム(粒径5μm)。検出方法は、ダイオードアレイ(DAD)および蒸発光散乱(ELSD)検出ならびに陽/陰エレクトロスプレーイオン化である。
b	98%ヘプタン：2%イソプロパノール：0.006%ジエチルアミン(流量0.8mL/分)、カラム温度20℃、注入容量10μL、ダイセル(Daice)キラルパック(ChiralPak) AD-H 250×4.6mm。222nmでのUV検出。

30

【0048】

一般的合成図式

本願で開示の大半の化合物を構築するのに用いた一般的合成図式を、以下に記載している(図式1から3)。

【0049】

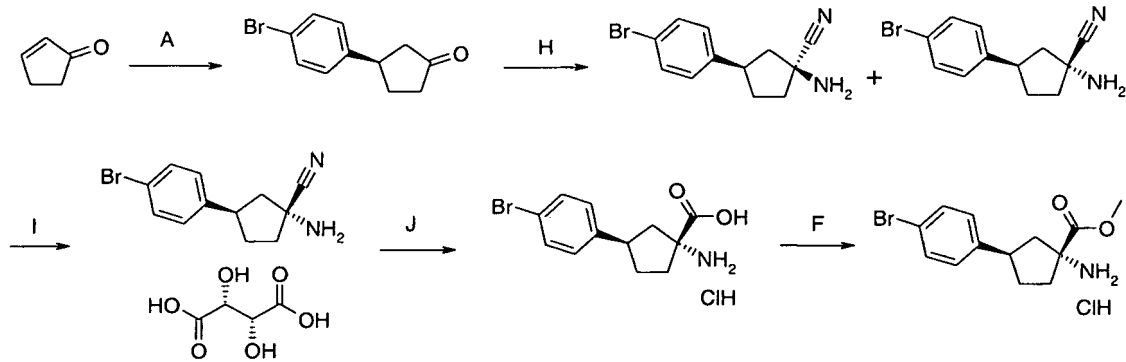
図式1： -アミノニトリルを経由する(1R,3R)-1-アミノ-3-(4-メトキシフェニル)シクロペンタンカルボン酸エステルを得る経路

40

(1R,3R)-1-アミノ-3-(4-プロモフェニル)シクロペンタンカルボン酸メチルの合成および単離方法を図式1に示してある。当業者であれば、この方法を(1S,3S)-1-アミノ-3-(4-プロモフェニル)シクロペンタンカルボン酸メチルの合成にも適用可能であることは理解するはずである。

【0050】

【化 3 4】



10

図式 1

【 0 0 5 1】

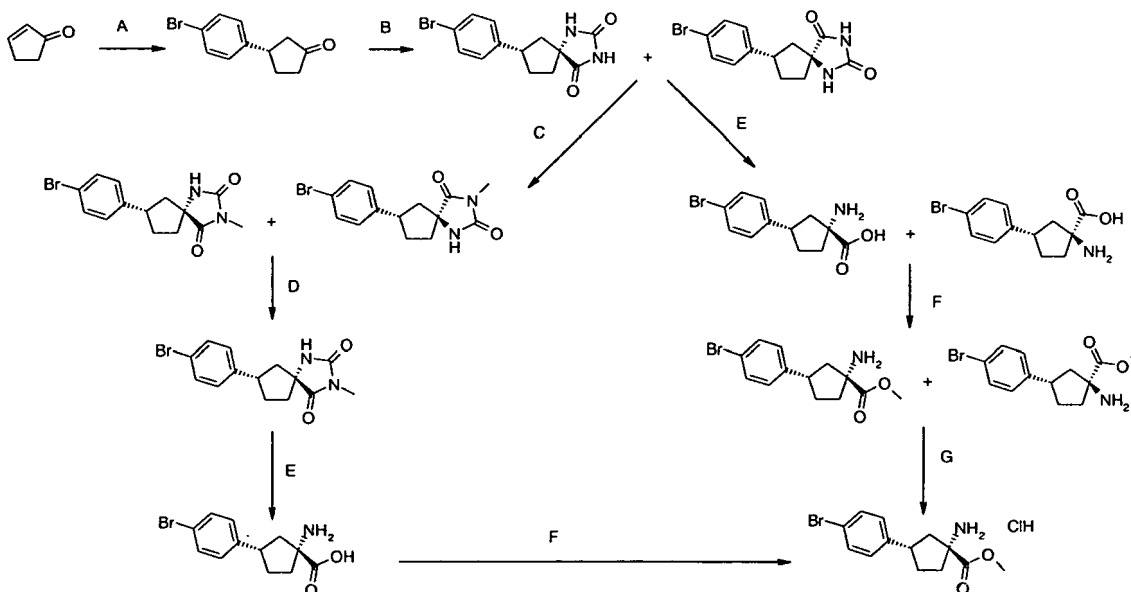
図式 2：相当するヒダントインを経由する (1R, 3R) - 1 - アミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) シクロペンタンカルボン酸エステル、(1R, 3S) - 1 - アミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) シクロペンタンカルボン酸エステル、(1S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) シクロペンタンカルボン酸エステルおよび (1S, 3S) - 1 - アミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) シクロペンタンカルボン酸エステルを得る経路

(1R, 3S) - 1 - アミノ - 3 - (4 - プロモフェニル) シクロペンタンカルボン酸メチルの合成および単離方法を図式 2 に示してある。当業者であれば、この方法を (1S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - (4 - プロモフェニル) シクロペンタンカルボン酸メチルの合成にも適用可能であることは理解するはずである。

20

【 0 0 5 2】

【化 3 5】



30

図式 2

40

【 0 0 5 3】

図式 3： - アミノニトリルを経由する (1R, 3R) - 1 - アミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) シクロペンタンカルボン酸エステルを得る経路

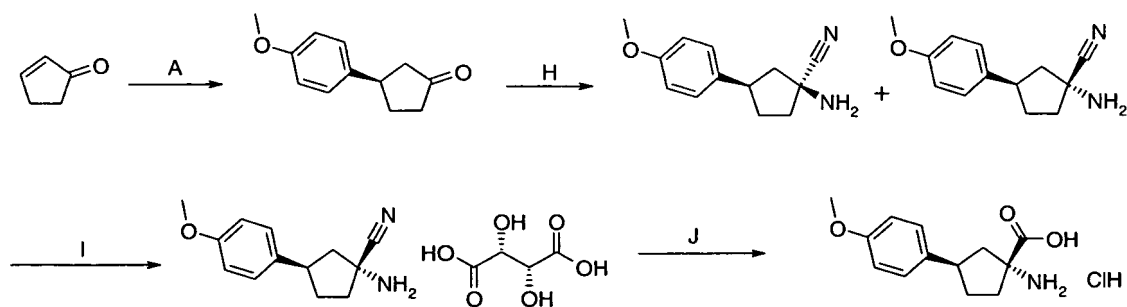
(1R, 3R) - 1 - アミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) シクロペンタンカルボン酸エステルの合成および単離方法を図式 3 に示してある。当業者であれば、この方法を (1S, 3S) - 1 - アミノ - 3 - (4 - プロモフェニル) シクロペンタンカルボン酸メチ

50

ルの合成にも適用可能であることは理解するはずである。

【 0 0 5 4 】

【 化 3 6 】



10

図式 3

【 0 0 5 5 】

一般手順のリスト

- 一般手順 A : , - 不飽和ケトンへのマイケル付加
- 一般手順 B : ケトンからのヒダントインの形成
- 一般手順 C : N - アルキル化ヒダントインの形成
- 一般手順 D : N - メチルヒダントインの分割
- 一般手順 E : ヒダントインの相当するアミノ酸への加水分解
- 一般手順 F : 酸からのエステル形成
- 一般手順 G : アミノエステルの分割
- 一般手順 H : - アミノニトリルの形成
- 一般手順 I : - アミノニトリル類の分割
- 一般手順 J : - アミノニトリルの加水分解。

20

【 0 0 5 6 】

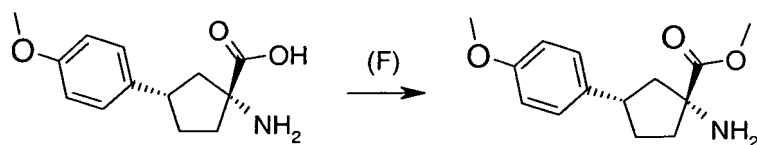
一般手順の使用例

一般手順の文字コードは、最終生成物に至る合成経路を構成している。その経路の決定方法の作業例を、例として（これに限定されるものではない）実施例 ## を用いて以下に示す。下記の実施例の合成は、一般手順に詳細に示した一般手順 F を用いて行った。すなわち以下の通りである。

30

【 0 0 5 7 】

【 化 3 7 】

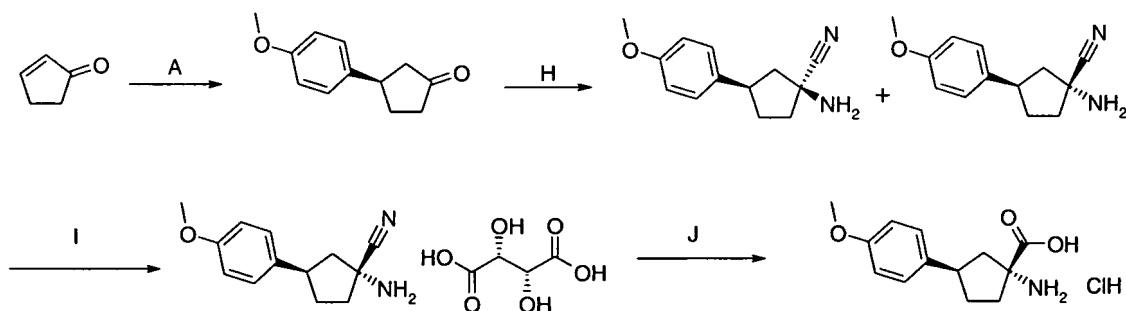


40

経路（A、H、I、J）を用いて原料を製造した（一般手順で詳細に説明）。これは、下記の手順に相当し、一般手順 F で用いられるカルボン酸原料は手順 A、H、I および J にその順序で従っての生成物である。

【 0 0 5 8 】

【化 3 8】



10

【0059】

一般手順

以下において、前記の一般手順図式によって示した合成方法について説明し、それに続いてその一般手順によって合成した化合物の例を示す。下記において記載の具体的な条件および試薬のいずれについても、本発明の範囲に限定を加えるものと解釈すべきではなく、それらは例示のみを目的として提供されている。

【0060】

一般手順 A : , - 不飽和ケトンへのマイケル付加

置換アリールボロン酸 (1 から 3 当量、好ましくは 1 . 5 当量) およびロジウム触媒 ($Rh(NBD)_2BF_4$ 、ヒドロキシル [(S) - BINAP] ロジウム (I) 二量体、 $Rh(acac)(C_2H_4)_2 / (R) - BINAP$ 、または (R) - もしくは (S) - BINAP と組み合わせたアセチルアセトナトビス (エチレン) ロジウム (I)、好ましくは (S) - 生成物の場合は (S) - BINAP と組み合わせた $Rh(NBD)_2BF_4$ 、(R) - 生成物の場合は (R) - BINAP と組み合わせた $Rh(NBD)_2 / BF_4$ など) (1 から 5 mol %、好ましくは 1 . 25 mol %) の有機溶媒 (テトラヒドロフランまたはジオキサンなど、好ましくはジオキサン) および水中溶液を、窒素で脱気する。シクロアルカノンに混合物を加える。反応液を約 20 から 100 (好ましくは約 25) で 1 から 24 時間 (好ましくは約 16 時間) にわたり、有機塩基 (好ましくはトリエチルアミン) の存在下または非存在下、不活性雰囲気下に攪拌する。反応混合物を減圧下に濃縮し、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製する。

20

30

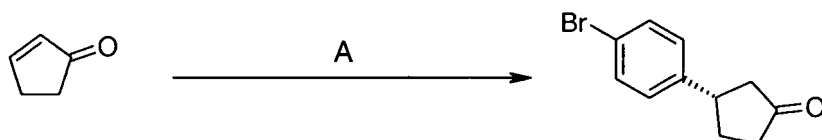
【0061】

一般手順 A の例示

(S) - 3 - (4 - ブロモ - フェニル) - シクロペンタノンの製造

【0062】

【化 3 9】



40

【0063】

$Rh(NBD)_2BF_4$ (22 mg) および S - BINAP (40 mg) を、脱気した 1,4 - ジオキサン (3 mL) 中で一緒に混合する。混合物を室温で 2 時間攪拌して橙赤色スラリーを得る。別のフラスコ中、4 - ブロモフェニルボロン酸 (1 g、1.5 当量) をジオキサン (5.6 mL) および水 (1.4 mL) に室温で溶かし、触媒の入ったフラスコに移す。得られた懸濁液を窒素で脱気し、2 - シクロペンテン - 1 - オン (0.273 g、1 当量) およびトリエチルアミン (0.336 g、1 当量) を加える。赤色 - 橙赤色透明溶液を室温で終夜攪拌する。反応液を酢酸エチルと水との間で分離し、有機層を 5 % NaCl (水溶液) で 1 回洗浄し、濃縮する。粗生成物を、20 % 酢酸エチル / ヘプタンを用いるシリカゲルカラムでさらに精製する。

50

【0064】

別法として、温度プローブおよび窒素吹き込み管を取り付けた3 L三頸丸底フラスコに、室温でジオキサン(1667 mL)および水(167 mL)中に4 - プロモフェニルボロン酸(100 g、498 mmol)およびヒドロキシ[(S) - BINAP]ロジウム(I)二量体(6.20 g、4.17 mmol)を入れた。得られた懸濁液を窒素で脱気し、2 - シクロペンテン - 1 - オン(27.8 mL、332 mmol)を1回で加えた。混合物をさらに5分間脱気し、35 で約16時間加熱した。反応混合物を冷却して室温とし、濃縮した。褐色残留物をEtOAc(500 mL)で処理し、濾過した。濾液を飽和NaHCO₃溶液(500 mL)およびブライン(500 mL)で洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、暗色褐色固体を得た。粗反応生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液として1:9 EtOAc:ヘプタン)によって精製した。生成物を含む分画を合わせ、濃縮して、(S) - 3 - (4 - プロモ - フェニル) - シクロペンタノン(70.4 g、89%、95% eeキラルHPLCによる測定で)を象牙色固体として得た。

10

【0065】

LCMS(表1、方法a)R_t = 2.81分;特徴的な質量は検出されなかった。¹H NMR(400 MHz、DMSO - d₆) 7.47(d、2H)、7.27(d、2H)、3.35(m、1H)、2.55(m、1H)、2.25(m、4H)、1.85(m、1H)。

20

【0066】

別法として、下記の方法に従って、ボロン酸エステルをイン・サイツで形成し、エノンへのロジウム触媒付加で用いることができる。ラバーセプタムおよび窒素導入針を取り付けた250 mL丸底フラスコに、Et₂O(10.7 mL)中に室温で1 - プロモ - 4 - オクチルベンゼン(5.77 g、21.43 mmol)を入れる。得られた溶液を冷却して0 とする。5分後、BuLi(8.21 mL、21.43 mmol)溶液を注射器によって20分間かけて滴下する。反応混合物を0 で30分間攪拌した。得られた溶液を冷却して-78 とする。10分後、ホウ酸トリメチル(2.395 mL、21.43 mmol)を注射器によって5分間かけて滴下する。反応混合物を-78 で30分間攪拌する。反応混合物を飽和NH₄Cl 20 mLおよびトルエン50 mLで処理する。水相を分離し、トルエン50 mLずつで2回抽出する。有機相を合わせ、濃縮する。残留物をトルエンでさらに希釈し、濃縮して水を除去し、真空乾燥する。得られた白色ペースト状固体を、次の変換で直接用いる。粗ホウ酸エステルを、窒素導入アダプタを装備した還流冷却管を取り付けた200 mL丸底フラスコに移し、その間にアセチルアセトナトビス(エチレン)ロジウム(I)(0.166 g、0.643 mmol)および(R) - BINAPエナンチオマー(0.480 g、0.772 mmol)をそれぞれ一気に加える。フラスコを排気し、窒素を充填する(3サイクル行って酸素を除去する)。その固体に、ジオキサン(40 mL)、シクロペンタ - 2 - エノン(1.796 mL、21.43 mmol)および水(4 mL)をそれぞれ注射器によって滴下する。得られた懸濁液を100 で16時間加熱する。得られた橙赤色/褐色溶液を放冷して室温とする。橙赤色/褐色溶液を濃縮し、褐色残留物をエーテルに取り、1N HCl溶液で洗浄する。黄褐色乳濁液が形成される。乳濁した混合物を分離し、EtOAcで抽出する。水相もEtOAcで抽出する。合わせた有機相を10% NaOHおよびブラインで洗浄し、濃縮して褐色油状物を得る。粗サンプルをシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、無色油状物1258 mgを得る。

30

40

【0067】

一般手順B: ケトンからのヒダントインの形成

炭酸アンモニウム(1から10当量、好ましくは4.5当量)およびシアン化物塩(シアン化カリウムまたはシアン化ナトリウムなど)(1から3当量、好ましくは1.1当量)の水中混合物にケトン(1当量)を加える。反応混合物を2から40時間(好ましくは16時間)にわたり加熱還流する。反応混合物を冷却して室温とし、固体を濾過によって

50

回収し、水で洗浄して粗生成物を得て、それをエーテルでの磨砕によって精製することができる。

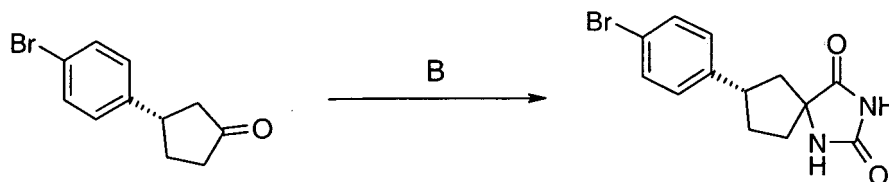
【0068】

一般手順Bの例示

(S)-7-(4-ブロモ-フェニル)-1,3-ジアザ-スピロ[4.4]ノナン-2,4-ジオンの製造

【0069】

【化40】



10

【0070】

炭酸アンモニウム(268g、2.79mol)およびシアン化カリウム(44.4g、0.681mol)を入れた丸底フラスコに、水(1500mL、82mol)を加えた。混合物を80℃で加熱し、(S)-3-(4-ブロモ-フェニル)-シクロペンタノン(148.09g、0.62mol)のエタノール(1500mL、25mol)中溶液を加えた。反応混合物を終夜加熱還流した。反応混合物を冷却して室温とした。粗反応混合物を濾過し、水で洗浄した。固体をエーテル(1.5リットル)で磨砕し、濾過し、エーテルで洗浄し、真空乾燥して、(S)-7-(4-ブロモ-フェニル)-1,3-ジアザ-スピロ[4.4]ノナン-2,4-ジオン(181.29g、95%)をジアステレオマーの1:1混合物として得た。

20

【0071】

LCMS(表1、方法a) $R_t = 2.24$ 分; $m/z: 307 (M-H)^-$; 1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) 10.61(s、1H)、8.29(s、1H)、8.24(s、1H)、7.49(d、2H)、7.27(d、1H)、7.24(d、1H)、3.14-3.35(m、1H)、2.45(dd、0.5H)、1.68-2.27(m、5.5H)。

30

【0072】

一般手順C：N-アルキル化ヒダントインの形成

ヒダントイン(1当量)の入ったフラスコに塩基(炭酸カリウムまたは炭酸ナトリウムなど)(1から3当量、好ましくは1.5当量)および有機溶媒(DMFまたはDMAなど)(好ましくはDMF)を加える。混合物を室温で10から30分間(好ましくは約15分間)にわたり攪拌し、ヨウ化メチル(1から2当量、好ましくは1.1当量)を加える。反応液を室温で24から72時間(好ましくは約48時間)にわたり攪拌する。反応混合物を濃縮し、氷水浴で冷却し、水を加える。沈殿を濾過によって回収して粗生成物を得る。2つの立体異性体を、結晶化によって分離することができる。

40

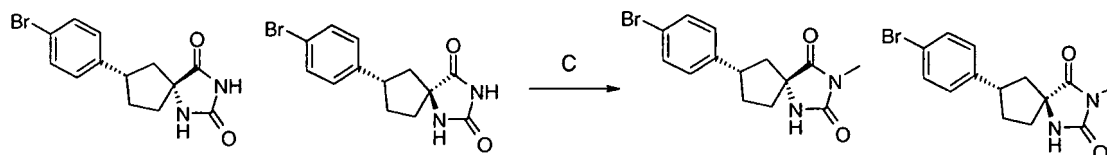
【0073】

一般手順Cの例示

(5R,7S)-7-(4-ブロモ-フェニル)-3-メチル-1,3-ジアザ-スピロ[4.4]ノナン-2,4-ジオンの製造

【0074】

【化 4 1】



【0075】

(5)-7-(4-ブromo-フェニル)-1,3-ジアザ-スピロ[4.4]ノナン-2,4-ジオン(ジアステレオマーの1:1混合物、180.3g、0.583mol)の入ったフラスコに、炭酸カリウム(120.9g、0.875mol)と次にDMF(1リットル)を加えた。室温で15分間攪拌後、ヨウ化メチル(39.9mL、0.642mol)を1回で加えた。反応液を室温で2日間攪拌した。反応混合物を減圧下に25で部分濃縮して、DMF約400mLおよび過剰のヨウ化メチルを除去した。粗混合物を氷水浴で冷却し、水(2リットル)を加えた。1時間攪拌後、得られた白色沈殿を濾過し、水(1リットル)で洗った。フィルターケーキを屋内真空で終夜乾燥させて、粗(5)-7-(4-ブromo-フェニル)-3-メチル-1,3-ジアザ-スピロ[4.4]ノナン-2,4-ジオン220gをジアステレオマーの混合物として得た。

10

【0076】

LCMS(表1、方法a) $R_t = 2.50$ 分; $m/z : 321 (M-H)^-$; $^1H\ NMR (400MHz, DMSO-d_6)$ 8.56(s, 1H)、7.50(d, 2H, $J = 8.42Hz$)、7.27(d, 2H, $J = 8.53Hz$)、3.16-3.31(m, 1H)、2.84(s, 3H)、2.46(dd, 1H, $J = 13.62, 8.40Hz$)、2.02-2.18(m, 2H)、1.72-1.95(m, 3H)。

20

【0077】

一般手順D: N-メチルヒダントインの分割

N-メチルヒダントインの混合物を、濃度約1g/約1から約100mL(好ましくは1g/約23mL)で有機溶媒(好ましくはアセトニトリル)に懸濁させる。得られたスラリーを、固体が溶解するまで加熱して約50から約100とする。溶液が均一でない場合は、溶液を熱濾過する。得られた均一溶液を放冷し、かなりの量の固体が存在するまで熟成させる。固体を濾過によって回収する。

30

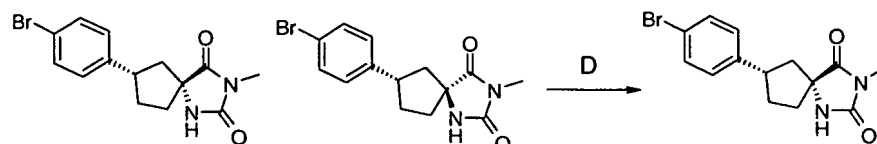
【0078】

一般手順Dの例示

(5R,7S)-7-(4-ブromo-フェニル)-3-メチル-1,3-ジアザ-スピロ[4.4]ノナン-2,4-ジオンの製造

【0079】

【化 4 2】



40

【0080】

(5R,7S)-7-(4-ブromo-フェニル)-3-メチル-1,3-ジアザ-スピロ[4.4]ノナン-2,4-ジオンおよび(5S,7S)-7-(4-ブromo-フェニル)-3-メチル-1,3-ジアザ-スピロ[4.4]ノナン-2,4-ジオンの約1:1混合物(110g)をACN(2.5リットル)に懸濁させ、ほぼ完全に溶解するまで70で加熱した。取得物を70で一気に濾過し、70のACNで洗った(500mLで2回)。合わせた濾液(合計容量3.5リットル)を65で攪拌しながら再度加熱した。透明溶液が得られた後、混合物をゆっくり放冷させて50としたところ、その時

50

点で溶液から材料が沈降し始めた。溶液を攪拌下に (100 rpm) ゆっくり放冷させて 30 とした。2 時間熟成させた後、溶液を濾過し、固体を屋内真空下に 65 で 3 時間乾燥させて、(5R, 7S) - 7 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3 - メチル - 1, 3 - ジアザ - スピロ [4.4] ノナン - 2, 4 - ジオン (22.2 g、12%) を得た。

【0081】

LCMS (表 1、方法 a) $R_t = 2.50$ 分; m/z 321 ($M - H$)⁻; ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 8.56 (s、1H)、7.50 (d、2H、J = 8.42 Hz)、7.27 (d、2H、J = 8.53 Hz)、3.16 - 3.31 (m、1H)、2.84 (s、3H)、2.46 (dd、1H、J = 13.62、8.40 Hz)、2.02 - 2.18 (m、2H)、1.72 - 1.95 (m、3H)。

10

【0082】

一般手順 E : ヒダントインの相当するアミノ酸への加水分解

N - アルキル化ヒダントイン (1 当量) の水および有機溶媒の混合物 (好ましくは水 / ジオキサンまたは水 / DMSO) 中懸濁液に、無機塩基 (水酸化リチウムまたは水酸化ナトリウムなど) (5 から 15 当量、好ましくは約 8 から 10 当量) を加える。混合物を、16 から 48 時間 (好ましくは 24 時間) にわたり加熱還流する。冷却して室温とした後、反応混合物を希釈し、酸性とし、濾過する。フィルターケーキを好適な溶媒 (好ましくは水、酢酸エチルまたはメタノール) で洗浄し、必要に応じてトルエン中でスラリーとして過剰の水を除去し、真空乾燥する。

20

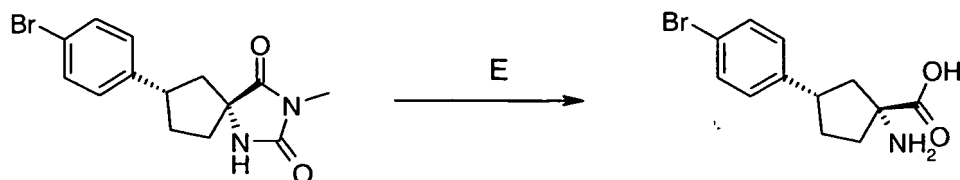
【0083】

一般手順 E の例示

(1R, 3S) - 1 - アミノ - 3 - (4 - ブロモ - フェニル) - シクロペンタンカルボン酸の製造

【0084】

【化 43】



30

【0085】

(5R, 7S) - 7 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3 - メチル - 1, 3 - ジアザ - スピロ [4.4] ノナン - 2, 4 - ジオン (79 g、0.24 mol) の水 (1 リットル) 中スラリーに、2 M NaOH 水溶液 (1 リットル、2 mol) およびジオキサン (200 mL) を加えた。得られた混合物を 24 時間加熱還流した。反応混合物を冷却して室温とし、水 (2 リットル) で希釈し、沈殿が生成し始めるまで (約 pH 7) 濃 HCl で酸性とする。酢酸 (約 20 mL) を加えると、粘稠沈殿が生じた。白色沈殿を回収し、水 (1 リットルで 2 回) および EtOAc (1 リットル) で洗浄した。フィルターケーキをトルエン (1 リットル) に懸濁させ、45 で減圧下に濃縮した。このプロセスをもう一回繰り返した。白色沈殿を恒量となるまで真空乾燥して、(1R, 3S) - 1 - アミノ - 3 - (4 - ブロモ - フェニル) - シクロペンタンカルボン酸 (65 g、95%) を得た。

40

【0086】

LCMS (表 1、方法 a) $R_t = 1.56$ 分; m/z : 284 / 286 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 7.55 (d、2H)、7.3 (d、2H)、3.3 (m、1H)、2.65 (m、1H)、2.3 (m、1H)、2.1 - 2.2 (m、2H)、2.0 - 2.1 (m、1H)、1.85 (t、1H)。

【0087】

一般手順 F ; 酸からのエステル形成

大過剰のメタノールに懸濁させた酸 (1 当量) を氷 / 水浴で冷却し、塩化チオニル (5

50

から20当量、好ましくは8から12当量)を滴下する。得られた混合物を2から48時間(好ましくは24から36時間)にわたり加熱還流する。反応混合物を冷却して室温とし、濾過し、濃縮乾固させる。残留物を好適な溶媒(EtOAcまたはエーテルなど)で磨砕し、真空乾燥して所望の生成物を得る。

【0088】

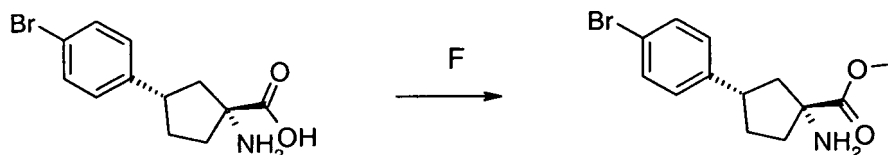
一般手順Fの例示

(1R, 3S) - 1 - アミノ - 3 - (4 - ブロモ - フェニル) - シクロペンタンカルボン酸メチルエステル塩酸塩の製造

【0089】

【化44】

10



【0090】

MeOH(1.8リットル)に懸濁させた(1R, 3S) - 1 - アミノ - 3 - (4 - ブロモ - フェニル) - シクロペンタンカルボン酸(79g、0.28mol)を氷/水浴で冷却し、塩化チオニル(178mL、2.44mol)を滴下した。2日後、反応混合物を冷却して室温とし、濾過し、MeOHで洗った(200mLで2回)。濾液を減圧下に濃縮して、白色固体を得た。白色固体をEtOAc(1リットル)で磨砕し、濾過によって回収し、EtOAcで洗い(500mLで2回)、真空乾燥して、(1R, 3S) - 1 - アミノ - 3 - (4 - ブロモ - フェニル) - シクロペンタンカルボン酸メチルエステル塩酸塩を白色固体として得た(79g、96%)。

20

【0091】

LCMS(表1、方法a) $R_t = 1.80$ 分(ELSD); m/z : 198(M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 7.55(d、2H)、7.35(d、2H)、3.82(s、3H)、3.3(m、1H)、2.65(m、1H)、2.3(m、1H)、2.1-2.2(m、3H)、1.95-2.05(t、1H)。キラルHPLC(表1、方法b)。

30

【0092】

一般手順G: アミノ - エステルの分割

大過剰のメタノールに懸濁させたアミノ酸の混合物(約1当量)を氷/水浴で冷却し、それに塩化チオニル(5から20当量、好ましくは8から12当量)を滴下する。得られた混合物を2から48時間(好ましくは24から36時間)にわたり加熱還流する。反応混合物を冷却して室温とし、濃縮し、約1から15%(好ましくは5%)水の有機溶媒(好ましくはDME)中溶液約5から25容量(好ましくは15容量)に懸濁させる。混合物を加熱して約30から100(好ましくは50)として約3時間経過させる。冷却してほぼ室温とした後、混合物を濾過する。その手順を約1から5回(好ましくは1回)繰り返して、所望のメチルエステルを約>95% eeおよび約>95% deで得る。

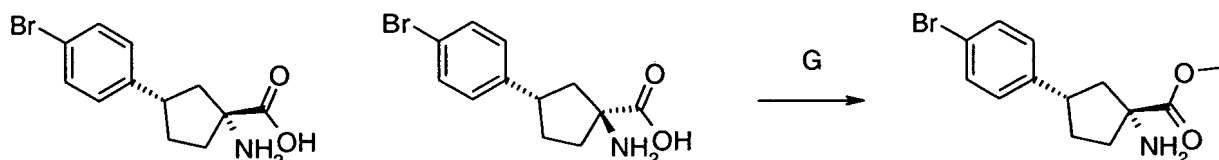
40

【0093】

一般手順Gの例示: (1R, 3S) - 1 - アミノ - 3 - (4 - ブロモフェニル)シクロペンタンカルボン酸メチル塩酸塩の単離

【0094】

【化 4 5】



【0095】

(1R, 3S) - 1 - アミノ - 3 - (4 - ブロモ - フェニル) - シクロペンタンカルボン酸メチルエステル; 塩酸塩および(1S, 3S) - 1 - アミノ - 3 - (4 - ブロモ - フェニル) - シクロペンタンカルボン酸メチルエステル; 塩酸塩(一般手順Fから)の粗混合物(約2.6 mol)を、1, 2 - DMEの水溶液(含水量4.8%)15リットルと合わせた。得られたスラリーを50で3時間混合し、放冷して室温とし、室温で15時間混合した。得られた混合物を濾過し、60で真空乾燥して、(1R, 3S) - 1 - アミノ - 3 - (4 - ブロモフェニル)シクロペンタンカルボン酸メチル塩酸塩水和物を白色固体として得た(332 g、収率36%)。キラルHPLC(表1、方法b) $R_t = 19.9$ 分、LCMS(表1、方法a) $R_t = 1.80$ 分(ELSD); $m/z: 198 (M + H)^+$ 。

10

【0096】

一般手順H: - アミノニトリルの形成

ケトン(1当量)のメタノール性アンモニア中溶液をシアン化ナトリウム(1から4当量、好ましくは約2当量)および塩化アンモニウム(1から4当量、好ましくは約2当量)で処理し、混合物を室温で12から72時間攪拌する。溶媒を減圧下に除去し、残留物を炭酸ナトリウムまたは重炭酸ナトリウムなどの水系塩基で処理し、アミノニトリルを酢酸エチルまたはメチレンクロライドなどの有機溶媒で抽出し、濃縮する。

20

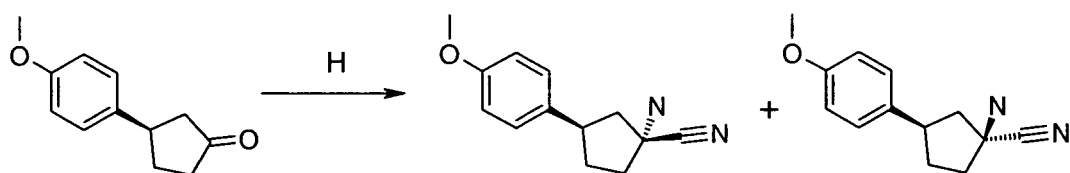
【0097】

一般手順Hの例示

例H1: (1R, 3R) - 1 - アミノ - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - シクロペンタンカルボニトリルおよび(1S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - シクロペンタンカルボニトリルの製造

【0098】

【化 4 6】



30

【0099】

(R) - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - シクロペンタノン(11.0 g、57.9 mmol)の7Mメタノール性アンモニア溶液(120 mL)中の溶液を塩化アンモニウム(6.21 g、116 mmol)およびシアン化ナトリウム(5.68 g、116 mmol)で処理した。反応液にストッパーを施し、室温で2日間攪拌した。反応液を濃縮し、飽和NaHCO₃溶液(80 mL)で処理し、CH₂Cl₂で抽出した(100 mLで2回)。CH₂Cl₂抽出液を水(40 mL)で洗浄し、脱水し(MgSO₄)、濃縮して、(1R, 3R) - 1 - アミノ - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - シクロペンタンカルボニトリルおよび(1S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - シクロペンタンカルボニトリルの混合物を油状物として得て(12.4 g)、それをそれ以上精製せずに分割で用いた。LCMS(表1、方法a) $R_t = 2.17$ 分; $m/z 217.1 (M + H)^+$ 。

40

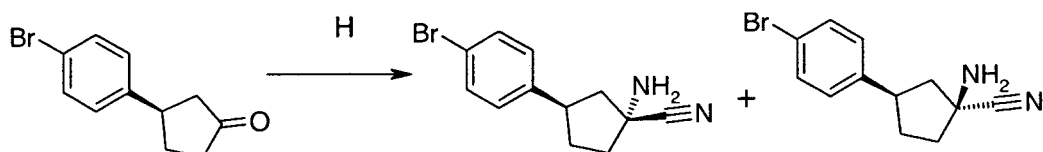
【0100】

50

例 H 2 : (1 R , 3 R) - 1 - アミノ - 3 - (4 - ブロモ - フェニル) - シクロペンタンカルボニトリルおよび (1 S , 3 R) - 1 - アミノ - 3 - (4 - ブロモ - フェニル) - シクロペンタンカルボニトリルの製造

【 0 1 0 1 】

【 化 4 7 】



10

【 0 1 0 2 】

(R) - 3 - (4 - ブロモ - フェニル) - シクロペンタノン (2 1 . 5 g 、 9 0 . 0 m m o l) の 7 M メタノール性アンモニア溶液 (2 2 0 m L) 中の溶液を塩化アンモニウム (9 . 6 3 g 、 1 8 0 m m o l) およびシアン化ナトリウム (8 . 8 2 g 、 1 8 0 m m o l) で処理した。反応液にストッパーを施し、室温で3日間攪拌した。反応液を濃縮し、飽和 Na H C O ₃ 溶液 (4 0 0 m L) で処理し、E t O A c (4 0 0 m L) で抽出した。E t O A c 層を飽和 Na C l (3 0 0 m L) で洗浄し、それ以上精製せずに分割段階で用いた。L C M S (表 1 、 方法 a) R _t = 2 . 6 1 分 ; m / z : 2 6 5 . 1 / 2 6 7 . 1 (M + H) ⁺。

20

【 0 1 0 3 】

一般手順 I : - アミノニトリルの分割

一般手順 H からの粗生成物をメタノールまたは酢酸エチルなどの好適な有機溶媒に再度溶かし、D - 酒石酸または L - 酒石酸のいずれかのメタノール性溶液で処理する。沈殿を溶媒 (水、アセトニトリル、メタノール、エタノール、アセトンまたは混和性有機溶媒の水系混合物) で洗浄して、相対的に溶解度の高いジアステレオマーを除去する。

【 0 1 0 4 】

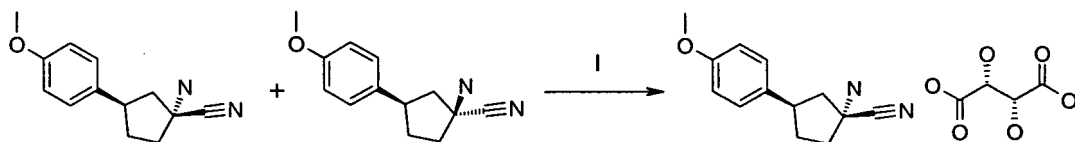
一般手順 I の例示

例 I 1 : (1 R , 3 R) - 1 - アミノ - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - シクロペンタンカルボニトリル ; (2 R , 3 R) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - コハク酸との複合体の製造

30

【 0 1 0 5 】

【 化 4 8 】



【 0 1 0 6 】

例 H 1 からの (1 R , 3 R) - 1 - アミノ - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - シクロペンタンカルボニトリルおよび (1 S , 3 R) - 1 - アミノ - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - シクロペンタンカルボニトリルの混合物 (1 2 . 4 g) をメタノール (1 0 0 m L) に溶かし、L - 酒石酸 (8 . 6 9 g 、 5 7 . 9 m m o l) のメタノール (1 0 0 m L) 中溶液に加えた。得られた固体を濾去し、H P L C (サーモクエスト (ThermoQuest) 5 0 × 4 . 6 m m 、 5 μ 、 ハイパーカーブ (Hypercarb) カラム、部品番号 3 5 0 0 5 - 0 2 5) によって相対的に溶解度の高い異性体がほぼ消失したことが示されるまで、メタノール 8 0 m L ずつで繰り返し磨砕した。残った白色固体を乾燥させて、(1 R , 3 R) - 1 - アミノ - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - シクロペンタンカルボニトリル ; (2 R , 3 R) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - コハク酸との複合体 6 . 0 g (2 8 %) を得た。N M R (D M S O - d ₆) 7 . 1 8 (d 、 2 H) 、 6 . 8 5 (d 、 2 H) 、 4 . 2 2 (s 、

40

50

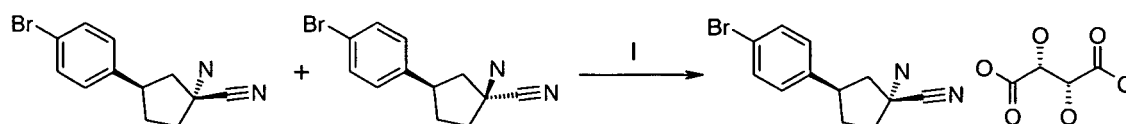
2 H)、3.72 (s、3 H)、3.30 - 3.41 (m、1 H)、2.10 - 2.30 (m、3 H)、1.8 - 2.0 (m、2 H)、1.6 - 1.75 (m、1 H); LCMS (ELSD) 親イオンなし、 $R_t = 2.26$ 分。

【0107】

例 I 2: (1R, 3R) - 1 - アミノ - 3 - (4 - ブロモ - フェニル) - シクロペンタンカルボニトリル; (2R, 3R) - 2, 3 - ジヒドロキシ - コハク酸との 2 : 1 複合体の製造

【0108】

【化 49】



10

【0109】

例 H 2 からの (1R, 3R) - I - アミノ - 3 - (4 - ブロモ - フェニル) - シクロペンタンカルボニトリルおよび (1S, 3R) - 1 - アミノ - 3 - (4 - ブロモ - フェニル) - シクロペンタンカルボニトリルの EtOAc (400 mL) 中混合物を L - 酒石酸 (13.5 g、90.0 mmol) で処理し、ロータリーエバポレータで EtOAc を除去した。得られた白色固体を濾去し、HPLC (サーモクエスト 50 × 4.6 mm、5 μ、ハイパーカーブカラム、部品番号 35005 - 025) によって相対的に溶解度の高い異性体がほぼ消失したことが示されるまで、水で磨砕した (250 mL で 9 回)。残った白色固体を乾燥させて、粗 (1R, 3R) - 1 - アミノ - 3 - (4 - ブロモ - フェニル) - シクロペンタンカルボニトリル; (2R, 3R) - 2, 3 - ジヒドロキシ - コハク酸との 2 : 1 複合体 14.5 g (47%) を得た。NMR (DMSO) 7.45 (d、2 H)、7.23 (d、2 H)、4.01 (s、1 H)、3.30 - 3.45 (m、1 H)、2.50 (m、1 H)、2.10 - 2.35 (m、3 H)、1.8 - 2.0 (m、2 H)、1.6 - 1.75 (m、1 H)。

20

【0110】

一般手順 J: - アミノニトリルの加水分解

30

- アミノニトリルの酒石酸塩 (または二酒石酸塩) を、約 0.1 から 0.2 g/mL の濃度で 6 N HCl およびジオキサンの混合物とともに加熱する。混合物を 4 から 48 時間 (好ましくは約 18 時間) 還流下に加熱し、放冷して室温とする。得られた沈殿を濾去し、水で洗浄し、乾燥させる。

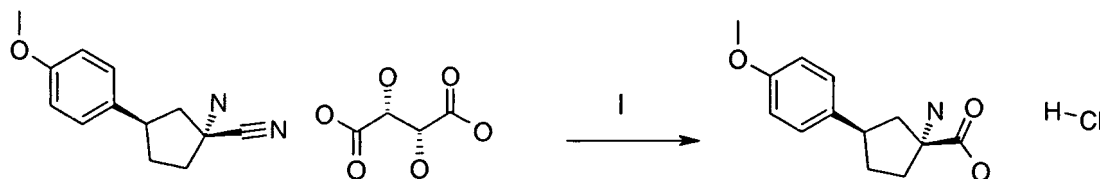
【0111】

一般手順 I の例示

例 I 1: (1R, 3R) - 1 - アミノ - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - シクロペンタンカルボン酸塩酸塩の製造

【0112】

【化 50】



40

【0113】

(1R, 3R) - 1 - アミノ - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - シクロペンタンカルボニトリル; (2R, 3R) - 2, 3 - ジヒドロキシ - コハク酸との複合体 (5.0 g、13.66 mmol) の 6 N 塩酸 (50 mL) および p - ジオキサン (5 mL) 中懸濁液

50

を窒素下に 100 で終夜加熱した。反応液を氷上で冷却し、生成物を濾去し、水で洗浄し (5 mL で 3 回)、乾燥させて、(1R, 3R) - 1 - アミノ - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - シクロペンタンカルボン酸塩酸塩 2.72 g (74%) を白色固体として得た。NMR (DMSO - d₆) 13.9 (s (広い)、1H)、8.55 (s (広い)、3H)、7.17 (d、2H)、6.88 (d、2H)、3.40 - 3.52 (m、1H)、2.28 - 2.40 (m、2H)、2.13 - 2.20 (m、2H)、1.90 - 1.99 (m、1H)、1.74 - 1.85 (m、1H)。LCMS (ELSD)、236 MH⁺、R_t = 1.43 分。

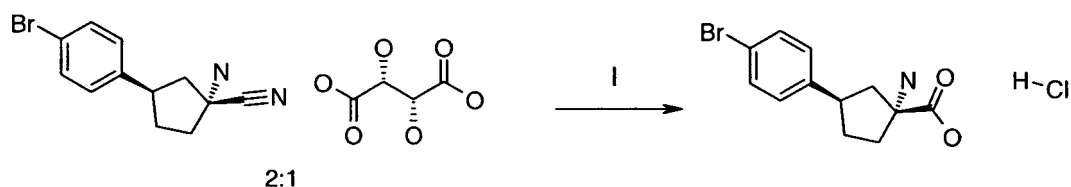
【0114】

例 I 2 : (1R, 3R) - 1 - アミノ - 3 - (4 - ブロモ - フェニル) - シクロペンタンカルボン酸塩酸塩の製造

10

【0115】

【化 5 1】



【0116】

20

(1R, 3R) - 1 - アミノ - 3 - (4 - ブロモ - フェニル) - シクロペンタンカルボニトリル ; (2R, 3R) - 2, 3 - ジヒドロキシ - コハク酸との 2 : 1 複合体 (14.4 g、42.4 mmol) の 6 N 塩酸 (72 mL) および p - ジオキサン (72 mL) 中懸濁液を窒素下に 100 で 24 時間加熱した。反応液を冷却して室温とし、生成物を濾去し、水で洗浄し (25 mL で 2 回)、乾燥させて、粗 (1R, 3R) - 1 - アミノ - 3 - (4 - ブロモ - フェニル) - シクロペンタンカルボン酸塩酸塩 7.91 g (58%) を得た。粗生成物 (6.89 g) を EtOAc 25 mL での磨砕を 3 回行うことでさらに精製し、再度乾燥させて、白色固体 6.29 g (53%) を得た。NMR (DMSO) 13.9 (s (広い)、1H)、8.5 g (s (広い)、3H)、7.51 (d、2H)、7.23 (d、2H)、3.50 (m、1H)、2.30 - 2.42 (m、2H)、2.10 - 2.26 (m、2H)、1.90 - 2.05 (m、1H)、1.75 - 1.88 (m、1H)。

30

【0117】

雑誌の論文、特許および公開特許出願などの全ての参考文献の内容は、参照によってそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 07/26257
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - C07C 69/74 (2008.01) USPC - 560/121 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8): C07C 69/74 (2008.01) USPC: 560/121 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 526/213 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWEST(USPT,PGPB,EPAB,JPAB); GoogleScholar Search Terms: cyclopentanecarbonitrile, hydantoin, resolution, esterification, alkylation		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 2006/088944 A1 (LYNCH et al.) 24 August 2006 (24.08.2006) entire document, especially pg 36, ln 10-15	1 2-12
Y	Aspinall et al. BINAP: an industrial approach to manufacture. Speciality Chemicals Magazine, January/February 2005, pg 34-35	5
Y	US 2005/0197334 A1 (WANG et al.) 8 September 2005 (08.01.2005) entire document, especially para [0386].	7
Y	US 2006/0246553 A1 (SUZUKI et al.) 2 November 2006 (02.11.2006) entire document, especially para [0172]	8
Y	US 4,841,079 A (URBAN) 20 June 1989 (20.06.1989) entire document, especially col 1, ln 45-60; col 3, ln 10-45	4, 6 and 9-12
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 15 February 2008 (15.02.2008)		Date of mailing of the international search report 12 MAR 2008
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT QSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 07/26257

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2006/0264457, A1 (DEVASTHALE et al.) 23 November 2006 (23.11.2006) entire document, especially para [0044], para [0325]	2
Y	US 2005/0250798 A1 (DOLLINGS et al.) 10 November 2005 (10.11.2005) entire document, especially para [0230], para [0512] -----	3
A	US 2006/0051846 A1 (OHISHI et al.) 9 March 2006 (09.03.2006) entire document, especially Abstract; para [0049]	1-12

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
C 0 7 C 229/48 (2006.01)		C 0 7 C 229/48	
C 0 7 C 227/30 (2006.01)		C 0 7 C 227/30	
C 0 7 C 45/69 (2006.01)		C 0 7 C 45/69	
C 0 7 C 49/697 (2006.01)		C 0 7 C 49/697	
C 0 7 C 49/753 (2006.01)		C 0 7 C 49/753	C
C 0 7 C 227/24 (2006.01)		C 0 7 C 227/24	
C 0 7 B 57/00 (2006.01)		C 0 7 B 57/00	3 6 0
C 0 7 B 53/00 (2006.01)		C 0 7 B 53/00	G
C 0 7 B 61/00 (2006.01)		C 0 7 B 53/00	B
		C 0 7 B 57/00	3 5 0
		C 0 7 B 61/00	3 0 0

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100103920

弁理士 大崎 勝真

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72)発明者 ゴードン, トーマス・デー

アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01564、メドウエイ、レインボー・ドライブ・6

(72)発明者 ウォーレス, グリアー・エイ

アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01852、スターリング、チエース・ヒル・ロード・204

(72)発明者 ヘイズ, マーティン・イー

アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01852、ローウエル、マーケット・ストリート・200 - ユニット・3114

(72)発明者 ルーキン, キリル・エイ

アメリカ合衆国、イリノイ・60061、バーノン・ヒルズ、イースト・コロニアル・ドライブ・158

(72)発明者 ワン, レイ

アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01720、アクトン、ジョセフ・リード・レイン・3

(72)発明者 フェルナンド, デイリニー・ピー

アメリカ合衆国、コネチカット・06340、グロトン、メリディアン・ストリート・エクステンション・600、アパートメント・ナンバー・713

F ターム(参考) 4H006 AA02 AB84 AC21 AC46 AC47 AC52 AC54 AC81 AC83 BA24

BA45 BA92 BB14 BB21 BB25 BB31 BD70 BE01 BE14 BE51

BJ20 BJ50 BM30 BM73 BP30 BS20 BU42 QN04

4H039 CA40 CA41 CF10