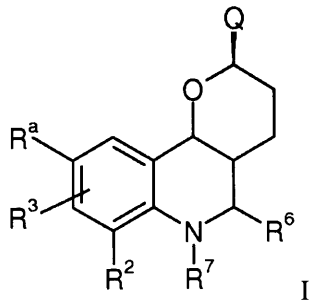
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成24年12月6日(2012.12.6)

【公表番号】特表2011-506498(P2011-506498A)
【公表日】平成23年3月3日(2011.3.3)
【年通号数】公開・登録公報2011-009
【出願番号】特願2010-538382(P2010-538382)
【国際特許分類】
Ｃ０７Ｄ 491/052　(2006.01)
Ｃ０７Ｄ 309/20　(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｄ 491/052
Ｃ０７Ｄ 309/20

【手続補正書】
【提出日】平成24年10月16日(2012.10.16)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉの鏡像異性体に富むまたは鏡像異性体として純粋な化合物、ならびにそれらの薬学的に許容できる互変異性体および塩の製造方法であって
【化１】



Ｉ

（式中、
R^aは、Ｈａｌ、シアノ、ＣＯＯＨ、ＣＯＯＡ、Ａ、CF_3を示し、
R^1は、Ｈ、Ａ、Ａｒ、Ｈｅｔ、Ｈａｌ、－$(CY_2)_n$－ＳＡ、－$(CY_2)_n$－SCF_3、－$(CY_2)_n$－ＳＣＮ、－$(CY_2)_n$－CF_3、－$(CY_2)_n$－OCF_3、Ｒ、シクロアルキル、－SCH_3、－ＳＣＮ、－CF_3、－OCF_3、－ＯＡ、－$(CY_2)_n$－ＯＨ、－$(CY_2)_n$－CO_2R、－$(CY_2)_n$－ＣＮ、－$(CY_2)_n$－Ｈａｌ、－$(CY_2)_n$－NR_2、$(CY_2)_n$－ＯＡ、$(CY_2)_n$－ＯＣＯＡ、－SCF_3、$(CY_2)_n$－$CONR_2$、－$(CY_2)_n$－ＮＨＣＯＡ、－$(CY_2)_n$－$NHSO_2A$、SF_5、$Si(CH_3)_3$、ＣＯ－$(CY_2)_n$－CH_3、－$(CY_2)_n$－Ｎ－ピロリドン、$(CH_2)_n$ＮＲＣＯＯＲ、ＮＲＣＯＯＲ、ＮＣＯ、$(CH_2)_n$ＣＯＯＲ、ＮＣＯＯＲ、$(CH_2)_n$ＯＨ、ＮＲ$(CH_2)_n$$NR_2$、Ｃ(ＯＨ)$R_2$、ＮＲ$(CH_2)_n$ＯＲ、ＮＣＯＲ、$(CH_2)_n$Ａｒ、$(CH_2)_n$Ｈｅｔ、$(CH_2)_n$Ｒ、$(CH_2)_n$Ｘ$(CH_2)_n$Ａｒ、$(CH_2)_n$Ｘ$(CH_2)_n$Ｈｅｔ、$(CH_2)_n$ＣＯＮＲ$_2$、ＸＣＯＮＲ$(CH_2)_n$$NR_2$、Ｎ［$(CH_2)_n$ＸＣＯＯＲ］ＣＯ（Ｃ

$H_2)_nAr$、$N[(CH_2)_nXR]CO(CH_2)_nAr$、$N[(CH_2)_nXR]CO(CH_2)_nXAr$、$N[(CH_2)_nXR]SO_2(CH_2)_nAr$、$N[(CH_2)_nNRCOOR]CO(CH_2)_nAr$、$N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_nAr$、$N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_nNRAr$、$N[(CH_2)_nNR_2]SO_2(CH_2)_nAr$、$N[(CH_2)_nXR]CO(CH_2)_nHet$、$N[(CH_2)_nXR]CO(CH_2)_nXHet$、$N[(CH_2)_nXR]SO_2(CH_2)_nHet$、$N[(CH_2)_nNRCOOR]CO(CH_2)_nHet$、$N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_nHet$、$N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_nNRHet$；を示し、

R^2、R^3は、H、A、Hal、OA、またはORを示し、

Yは、H、A、Hal、またはORを示し、

Aは、アルキルまたはシクロアルキルを示し、ここで、１つまたは複数のH原子は、Halで置き換えすることができ、

Halは、F、Cl、BrまたはIを示し、

Rは、HまたはAを示し、ジェミナル基の場合には、Rは、一緒になって$-(CH_2)_5-$、$-(CH_2)_4-$、$-(CH_2)_n-X-(CH_2)_n$または$-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_n$も示し、

Xは、O、S、NAまたはNHを示し、

Qは、CH_2-NH-A、$CH_2-NH-C(O)R^1$、または$CH_2-NH-SO_2R^1$を示し、

Zは、CH_2、X、$CHCONH_2$、$CH(CH_2)_nNRCOOR$、$CHNRCOOR$、NCHO、$CHCON(R)_2$、$CH(CH_2)_nCOOR$、NCOOR、$CH(CH_2)_nOH$、$N(CH_2)_nOH$、$CHNH_2$、$CH(CH_2)_nNR_2$、$CH(CH_2)_nNR_2$、$C(OH)R$、CHNCOR、NCOR、$N(CH_2)_nAr$、$N(CH_2)_nHet$、CHR、NR、$CH(CH_2)_nAr$、$CH(CH_2)_nHet$、$CH(CH_2)_nR$、$N(CH_2)_nCOOR$、$CH(CH_2)_nX(CH_2)_nAr$、$CH(CH_2)_nX(CH_2)_nHet$、$N(CH_2)_nCON(R)_2$、NSO_2R、$CHSO_2N(R)_2$、$XCONR(CH_2)_nN(R)_2$、$NCO(CH_2)_nAr$、$NCO(CH_2)_nXAr$、$NSO_2(CH_2)_nAr$、$NCO(CH_2)_nAr$、$NCO(CH_2)_nNRAr$、$NCO(CH_2)_nHet$、$NCO(CH_2)_nXHet$、$NSO_2(CH_2)_nHet$、$NCO(CH_2)_nNRHet$、$N(CH_2)_nNR_2CH$、$CHO(CH_2)_nN(R)_2$、$CHX(CH_2)_nN(R)_2$、または$NCO(CH_2)_nNR_2$、を示し、

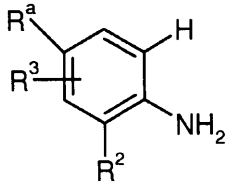
R^6は、非置換Arを示し、あるいはHal、NO_2、CN、OR、A、$-(CY_2)_n-OR$、$-OCOR$、$-(CY_2)_n-CO_2R$、$-(CY_2)_n-CN$、$-NCOR$、$-COR$もしくは$-(CY_2)_n-NR_2$によって、またはHal、NO_2、CN、A、OR、OCOR、COR、NR_2、CF_3、OCF_3、$OCH(CF_3)_2$によってまた置換されていてもよいArもしくはHetによって少なくとも１つの位置において置換されているHetを示し、

R^7は、$(C=O)-R$、$(C=O)-NR_2$、$(C=O)-OR$、HまたはAを示し、

Arは、６～１４個の炭素原子を有する単環式または二環式の、飽和、不飽和または芳香族炭素環式環を示し、これは非置換であってよく、あるいはHal、NO_2、CN、OR、A、$-(CY_2)_n-OR$、$-OCOR$、$-(CY_2)_n-CO_2R$、$-(CY_2)_n-CN$、$-NCOR$、$-COR$もしくは$-(CY_2)_n-NR_2$によって、またはHal、NO_2、CN、A、OR、OCOR、COR、NR_2、CF_3、OCF_3、$OCH(CF_3)_2$によって、少なくとも１つの位置において置換されており、

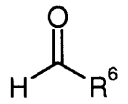
Hetは、１～４個のN、Oおよび／またはS原子を有する単環式または二環式の、飽和、不飽和または芳香族複素環式環を示し、これは非置換であってよく、あるいはHal、NO_2、CN、OR、A、$-(CY_2)_n-OR$、$-OCOR$、$-(CY_2)_n-CO$

$_2$Ｒ、－（ＣＹ$_2$）$_n$－ＣＮ、－ＮＣＯＲ、－ＣＯＲもしくは－（ＣＹ$_2$）$_n$－ＮＲ$_2$によって、またはＨａｌ、ＮＯ$_2$、ＣＮ、Ａ、ＯＲ、ＯＣＯＲ、ＣＯＲ、ＮＲ$_2$、ＣＦ$_3$、ＯＣＦ$_3$、ＯＣＨ（ＣＦ$_3$）$_2$によって、少なくとも１つの位置において置換されており、
ｎは、０、１、２、３、４、５、６または７を示す）、
適切な溶媒、およびプロトン酸またはルイス酸の存在下で、アニリン化合物Ａおよびアルデヒド
【化２】



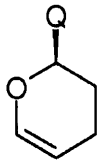
Ａ

,



Ｂ

を、キラルジヒドロピランメチルアミン化合物Ｃ
【化３】

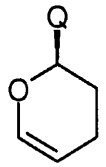


Ｃ

（式中、Ｒ^1～Ｒ^{6}およびＱは、前述の通りである）
と反応させるステップを含む方法。
【請求項２】
Ｑが、－ＣＨ$_2$－ＮＨ（ＣＯ）Ｒ、－ＣＨ$_2$－ＮＨＳＯ$_2$ＲまたはＣＨ$_2$ＮＨ－Ａである、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
Ｑが、ＣＨ$_2$ＮＨ－ＣＨ$_3$またはＣＨ$_2$ＮＨ－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$である、請求項１に記載の方法。
【請求項４】
Ｒ^{6}が非置換Ａｒである、請求項１に記載の方法。
【請求項５】
Ｒ^{3}がＨである、請求項１に記載の方法。
【請求項６】
Ｒ^{2}がＨである、請求項１に記載の方法。
【請求項７】
Ｒ^{a}がＡである、請求項１に記載の方法。
【請求項８】
Ｒ^{a}がＣＦ$_3$であり、Ｒ^{7}がＨである、請求項１に記載の方法。
【請求項９】
前記プロトン酸がトリフルオロ酢酸である、請求項１に記載の方法。
【請求項１０】
前記溶媒がアセトニトリルである、請求項９に記載の方法。
【請求項１１】
Ｑが－ＣＨ$_2$－ＮＨＣＨ$_3$であり、Ｒ^{a}がＣｌであり、Ｒ^{2}がＦであり、Ｒ^{3}がＨであり、Ｒ^{7}がＨであり、Ｒ^{6}が非置換Ａｒである、請求項１に記載の方法。
【請求項１２】

式Ｃの鏡像異性体に富むまたは鏡像異性体として純粋な化合物、ならびにそれらの薬学的に許容できる互変異性体および塩の製造方法であって

【化４】



Ｃ

（式中、

Ｑが、ＣＨ$_2$－ＮＨ－Ａ、ＣＨ$_2$－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{1}またはＣＨ$_2$－ＮＨ－ＳＯ$_2$Ｒ^{1}を示し、

Ｒ^{1}が、Ｈ、Ａ、Ａｒ、Ｈｅｔ、Ｈａｌ、－（ＣＹ$_2$）$_n$－ＳＡ、－（ＣＹ$_2$）$_n$－ＳＣＦ$_3$、－（ＣＹ$_2$）$_n$－ＳＣＮ、－（ＣＹ$_2$）$_n$－ＣＦ$_3$、－（ＣＹ$_2$）$_n$－ＯＣＦ$_3$、Ｒ、シクロアルキル、－ＳＣＨ$_3$、－ＳＣＮ、－ＣＦ$_3$、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＡ、－（ＣＹ$_2$）$_n$－ＯＨ、－（ＣＹ$_2$）$_n$－ＣＯ$_2$Ｒ、－（ＣＹ$_2$）$_n$－ＣＮ、－（ＣＹ$_2$）$_n$－Ｈａｌ、－（ＣＹ$_2$）$_n$－ＮＲ$_2$、（ＣＹ$_2$）$_n$－ＯＡ、（ＣＹ$_2$）$_n$－ＯＣＯＡ、－ＳＣＦ$_3$、（ＣＹ$_2$）$_n$－ＣＯＮＲ$_2$、－（ＣＹ$_2$）$_n$－ＮＨＣＯＡ、－（ＣＹ$_2$）$_n$－ＮＨＳＯ$_2$Ａ、ＳＦ$_5$、Ｓｉ（ＣＨ$_3$）$_3$、ＣＯ－（ＣＹ$_2$）$_n$－ＣＨ$_3$、－（ＣＹ$_2$）$_n$－Ｎ－ピロリドン、（ＣＨ$_2$）$_n$ＮＲＣＯＯＲ、ＮＲＣＯＯＲ、ＮＣＯ、（ＣＨ$_2$）$_n$ＣＯＯＲ、ＮＣＯＯＲ、（ＣＨ$_2$）$_n$ＯＨ、ＮＲ（ＣＨ$_2$）$_n$ＮＲ$_2$、Ｃ（ＯＨ）Ｒ$_2$、ＮＲ（ＣＨ$_2$）$_n$ＯＲ、ＮＣＯＲ、（ＣＨ$_2$）$_n$Ａｒ、（ＣＨ$_2$）$_n$Ｈｅｔ、（ＣＨ$_2$）$_n$Ｒ、（ＣＨ$_2$）$_n$Ｘ（ＣＨ$_2$）$_n$Ａｒ、（ＣＨ$_2$）$_n$Ｘ（ＣＨ$_2$）$_n$Ｈｅｔ、（ＣＨ$_2$）$_n$ＣＯＮＲ$_2$、ＸＣＯＮＲ（ＣＨ$_2$）$_n$ＮＲ$_2$、Ｎ［（ＣＨ$_2$）$_n$ＸＣＯＯＲ］ＣＯ（ＣＨ$_2$）$_n$Ａｒ、Ｎ［（ＣＨ$_2$）$_n$ＸＲ］ＣＯ（ＣＨ$_2$）$_n$Ａｒ、Ｎ［（ＣＨ$_2$）$_n$ＸＲ］ＣＯ（ＣＨ$_2$）$_n$ＸＡｒ、Ｎ［（ＣＨ$_2$）$_n$ＸＲ］ＳＯ$_2$（ＣＨ$_2$）$_n$Ａｒ、Ｎ［（ＣＨ$_2$）$_n$ＮＲＣＯＯＲ］ＣＯ（ＣＨ$_2$）$_n$Ａｒ、Ｎ［（ＣＨ$_2$）$_n$ＮＲ$_2$］ＣＯ（ＣＨ$_2$）$_n$Ａｒ、Ｎ［（ＣＨ$_2$）$_n$ＮＲ$_2$］ＣＯ（ＣＨ$_2$）$_n$ＮＲＡｒ、Ｎ［（ＣＨ$_2$）$_n$ＮＲ$_2$］ＳＯ$_2$（ＣＨ$_2$）$_n$Ａｒ、Ｎ［（ＣＨ$_2$）$_n$ＸＲ］ＣＯ（ＣＨ$_2$）$_n$Ｈｅｔ、Ｎ［（ＣＨ$_2$）$_n$ＸＲ］ＣＯ（ＣＨ$_2$）$_n$ＸＨｅｔ、Ｎ［（ＣＨ$_2$）$_n$ＸＲ］ＳＯ$_2$（ＣＨ$_2$）$_n$Ｈｅｔ、Ｎ［（ＣＨ$_2$）$_n$ＮＲＣＯＯＲ］ＣＯ（ＣＨ$_2$）$_n$Ｈｅｔ、Ｎ［（ＣＨ$_2$）$_n$ＮＲ$_2$］ＣＯ（ＣＨ$_2$）$_n$Ｈｅｔ、Ｎ［（ＣＨ$_2$）$_n$ＮＲ$_2$］ＣＯ（ＣＨ$_2$）$_n$ＮＲＨｅｔ；を示し、

Ｙは、Ｈ、Ａ、Ｈａｌ、またはＯＲを示し、

Ａは、アルキルまたはシクロアルキルを示し、ここで、１つまたは複数のＨ原子は、Ｈａｌで置き換えすることができ、

Ｈａｌは、Ｆ、Ｃｌ、ＢｒまたはＩを示し、

Ｒは、ＨまたはＡを示し、ジェミナル基の場合には、Ｒは、一緒になって－（ＣＨ$_2$）$_5$－、－（ＣＨ$_2$）$_4$－または－（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｘ－（ＣＨ$_2$）$_n$または－（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｚ－（ＣＨ$_2$）$_n$も示し、

Ｘは、Ｏ、Ｓ、ＮＨまたはＮＡを示し、

Ｑは、ＣＨ$_2$－ＮＨ－Ａ、ＣＨ$_2$－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）Ｒ^1、ＣＨ$_2$－ＮＨ－ＳＯ$_2$Ｒ^{1}を示し、

Ｚは、ＣＨ$_2$、Ｘ、ＣＨＣＯＮＨ$_2$、ＣＨ（ＣＨ$_2$）$_n$ＮＲＣＯＯＲ、ＣＨＮＲＣＯＯＲ、ＮＣＨＯ、ＣＨＣＯＮ（Ｒ）$_2$、ＣＨ（ＣＨ$_2$）$_n$ＣＯＯＲ、ＮＣＯＯＲ、ＣＨ（ＣＨ$_2$）$_n$ＯＨ、Ｎ（ＣＨ$_2$）$_n$ＯＨ、ＣＨＮＨ$_2$、ＣＨ（ＣＨ$_2$）$_n$ＮＲ$_2$、ＣＨ（ＣＨ$_2$）$_n$ＮＲ$_2$、Ｃ（ＯＨ）Ｒ、ＣＨＮＣＯＲ、ＮＣＯＲ、Ｎ（ＣＨ$_2$）$_n$Ａｒ、Ｎ（ＣＨ$_2$）$_n$Ｈｅｔ、ＣＨＲ、ＮＲ、ＣＨ（ＣＨ$_2$）$_n$Ａｒ、ＣＨ（ＣＨ$_2$）$_n$Ｈｅｔ、ＣＨ（ＣＨ$_2$）$_n$Ｒ、Ｎ（ＣＨ$_2$）$_n$ＣＯＯＲ、ＣＨ（ＣＨ$_2$）$_n$Ｘ（ＣＨ$_2$）$_n$Ａｒ、ＣＨ（ＣＨ$_2$）$_2$Ｘ（ＣＨ$_2$）$_n$Ｈｅｔ、Ｎ（ＣＨ$_2$）$_n$ＣＯＮ（Ｒ）$_2$、ＮＳＯ$_2$Ｒ、ＣＨＳ

$O_2N(R)_2$、$XCONR(CH_2)_nN(R)_2$、$NCO(CH_2)_nAr$、$NCO(CH_2)_nXAr$、$NSO_2(CH_2)_nAr$、$NCO(CH_2)_nAr$、$NCO(CH_2)_nNRAr$、$NCO(CH_2)_nHet$、$NCO(CH_2)_nXHet$、$NSO_2(CH_2)_nHet$、$NCO(CH_2)_nNRHet$、$N(CH_2)_nNR_2CH$、$CHO(CH_2)_nN(R)_2$、$CHX(CH_2)_nN(R)_2$、$NCO(CH_2)_nNR_2$、を示し、

Arは、６～１４個の炭素原子を有する単環式または二環式の、飽和、不飽和または芳香族炭素環式環を示し、これは非置換であってよく、あるいはHal、NO_2、CN、OR、A、－$(CY_2)_n$－OR、－OCOR、－$(CY_2)_n$－CO_2R、－$(CY_2)_n$－CN、－NCOR、－CORもしくは－$(CY_2)_n$－NR_2によって、またはHal、NO_2、CN、A、OR、OCOR、COR、NR_2、CF_3、OCF_3、$OCH(CF_3)_2$によって、少なくとも１つの位置において置換されており、

Hetは、１～４個のN、Oおよび／またはS原子を有する単環式または二環式の、飽和、不飽和または芳香族複素環式環を示し、これは非置換であってよく、あるいはHal、NO_2、CN、OR、A、－$(CY_2)_n$－OR、－OCOR、－$(CY_2)_n$－CO_2R、－$(CY_2)_n$－CN、－NCOR、－CORもしくは－$(CY_2)_n$－NR_2によって、またはHal、NO_2、CN、A、OR、OCOR、COR、NR_2、CF_3、OCF_3、$OCH(CF_3)_2$によって、少なくとも１つの位置において置換されており、

nは、０、１、２、３、４、５、６または７を示す）、

（A）極性溶媒中、ラセミ化合物C（式中、Qは、CH_2NH_2またはCH_2NHA）をキラル酸化合物で処理して、鏡像異性体に富むまたは鏡像異性体として純粋なジヒドロピランメチルアミン塩を得るステップ、

および場合によって塩基を使用して、前記ジヒドロピランメチルアミン塩から遊離塩基を得るステップ、または

（B）極性溶媒中、ラセミ化合物C（式中、Qは、CH_2NH_2またはCH_2NHA）をキラル酸化合物で処理して、鏡像異性体に富むまたは鏡像異性体として純粋なジヒドロピランメチルアミン塩を得るステップ、

場合によって塩基を使用して、前記ジヒドロピランメチルアミン塩から遊離塩基を得るステップ

および、得られた化合物を、非求核性塩基の存在下、極性溶媒中でClC（O）R^1または$ClSO_2R^1$と反応させるステップ、または

（C）極性溶媒中、ラセミ化合物C（式中、Qは、CH_2NH_2またはCH_2NHA）をキラル酸化合物で処理して、鏡像異性体に富むまたは鏡像異性体として純粋なジヒドロピランメチルアミン塩を得るステップ、

場合によって塩基を使用して、前記ジヒドロピランメチルアミン塩から遊離塩基を得るステップ、

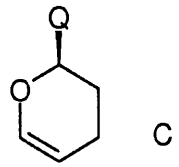
および、得られた化合物を、溶媒中で１，１’－カルボニルジイミダゾールを用いて第１級アミンNH_2R^1と反応させるステップ

を含む方法。

【請求項１３】

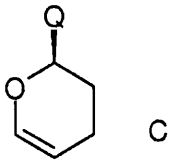
式Cの鏡像異性体に富むまたは鏡像異性体として純粋な化合物、ならびにそれらの薬学的に許容できる互変異性体および塩を製造するための請求項１２に記載の方法であって

【化５】



C

（式中、ＱがCH_2-NH-A、$CH_2-NH-C(O)R^1$または$CH_2-NH-SO_2R^1$を示す）
極性溶媒中、ラセミ化合物Ｃ（式中、Ｑは、CH_2NH_2またはCH_2NHA）をキラル酸化合物で処理して、鏡像異性体に富むまたは鏡像異性体として純粋なジヒドロピランメチルアミン塩を得るステップ、
場合によって塩基を使用して、前記ジヒドロピランメチルアミン塩から遊離塩基を得るステップ
および、得られた化合物を、非求核性塩基の存在下、極性溶媒中で$ClC(O)R^1$または$ClSO_2R^1$と反応させるステップ、
を含む方法。
【請求項１４】
式Ｃの鏡像異性体に富むまたは鏡像異性体として純粋な化合物、ならびにそれらの薬学的に許容できる互変異性体および塩を製造するための請求項１２に記載の方法であって
【化６】



Ｃ

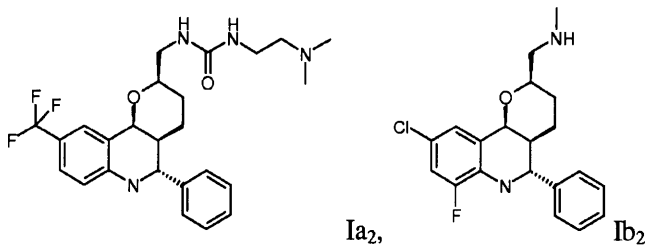
（式中、ＱがCH_2-NH-A、$CH_2-NH-C(O)R^1$または$CH_2-NH-SO_2R^1$を示す）
極性溶媒中、ラセミ化合物Ｃ（式中、Ｑは、CH_2NH_2またはCH_2NHA）をキラル酸化合物で処理して、鏡像異性体に富むまたは鏡像異性体として純粋なジヒドロピランメチルアミン塩を得るステップ、
場合によって塩基を使用して、前記ジヒドロピランメチルアミン塩から遊離塩基を得るステップ、
および、得られた化合物を、溶媒中で１，１’－カルボニルジイミダゾールを用いて第１級アミンNH_2R^1と反応させるステップ
を含む方法。
【請求項１５】
（ａ）ＱがCH_2NHMeであり、前記キラル酸化合物がＬ－トシルプロリンであり、前記極性溶媒がエタノールであり、塩基が$NaOH$である、または、
（ｂ）ＱがCH_2NH_2であり、前記キラル酸化合物が（２Ｒ，３Ｒ）－（－）－ジ－Ｏ－ベンゾイル酒石酸である、請求項１２に記載の方法。
【請求項１６】
R^1がメチルであり、前記キラル酸化合物がＬ－トシルプロリンであり、前記極性溶媒がエタノールであり、前記塩基が$NaOH$であり、非求核性塩基がトリエチルアミンＴＥＡである、請求項１３に記載の方法。
【請求項１７】
R^1が$CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$であり、前記キラル酸化合物がＬ－トシルプロリンであり、前記極性溶媒がエタノールであり、前記塩基が$NaOH$であり、前記カップリング剤が１，１’－カルボニルジイミダゾールであり、前記溶媒がCH_2Cl_2である、請求項１４に記載の方法。
【請求項１８】
得られたｅｘｏ化合物およびｅｎｄｏ化合物の分離が、キラル塩または酸を用いた再結晶化によって行われる、請求項１に記載の方法。
【請求項１９】
前記化合物Ｃが、
（Ａ）極性溶媒中、ラセミ化合物Ｃ（式中、Ｑは、CH_2NH_2またはCH_2NHA）をキラル酸化合物で処理して、鏡像異性体に富むまたは鏡像異性体として純粋なジヒドロ

ピランメチルアミン塩を得るステップ、
および場合によって塩基を使用して、前記ジヒドロピランメチルアミン塩から遊離塩基を得るステップ、または
（Ｂ）極性溶媒中、ラセミ化合物Ｃ（式中、Ｑは、ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$またはＣＨ$_2$ＮＨＡ）をキラル酸化合物で処理して、鏡像異性体に富むまたは鏡像異性体として純粋なジヒドロピランメチルアミン塩を得るステップ、
場合によって塩基を使用して、前記ジヒドロピランメチルアミン塩から遊離塩基を得るステップ
および、得られた化合物を、非求核性塩基の存在下、極性溶媒中でＣｌＣ（Ｏ）Ｒ^{1}またはＣｌＳＯ$_2$Ｒ^{1}と反応させるステップ、または
（Ｃ）極性溶媒中、ラセミ化合物Ｃ（式中、Ｑは、ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$またはＣＨ$_2$ＮＨＡ）をキラル酸化合物で処理して、鏡像異性体に富むまたは鏡像異性体として純粋なジヒドロピランメチルアミン塩を得るステップ、
場合によって塩基を使用して、前記ジヒドロピランメチルアミン塩から遊離塩基を得るステップ、
および、得られた化合物を、適切な溶媒中で１，１’－カルボニルジイミダゾールを用いて第１級アミンＮＨ$_2$Ｒ^{1}と反応させるステップ
により得られる、請求項１に記載の方法。

【請求項２０】

前記式Ｉの化合物が、式Ｉａ$_2$またはＩｂ$_2$の化合物

【化７】



Ia$_2$, Ib$_2$

、またはそれらの薬学的に許容できる互変異性体もしくは塩である、請求項１に記載の方法。

【請求項２１】

ＥｔＯＨ中、（２Ｒ，３Ｒ）－（－）－ジ－Ｏ－ベンゾイル酒石酸塩で再結晶化することによって、式Ｉａ$_2$の鏡像異性体に富むまたは鏡像異性体として純粋な化合物を得る、請求項２０に記載の方法。

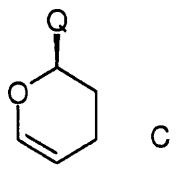
【請求項２２】

ＥｔＯＨ中、ＨＣｌで再結晶化することによって、式Ｉｂ$_2$の鏡像異性体に富むまたは鏡像異性体として純粋な化合物を得る、請求項２０に記載の方法。

【請求項２３】

式Ｃの鏡像異性体に富むまたは鏡像異性体として純粋な化合物、ならびにそれらの薬学的に許容できる互変異性体および塩を製造するための請求項１２に記載の方法であって

【化８】



C

（式中、ＱがＣＨ$_2$－ＮＨ－Ａ、ＣＨ$_2$－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{1}またはＣＨ$_2$－ＮＨ－ＳＯ$_2$Ｒ^{1}を示す）、

極性溶媒中、ラセミ化合物Ｃ（式中、Ｑは、ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$またはＣＨ$_2$ＮＨＡ）をキラル酸化合物で処理して、鏡像異性体に富むまたは鏡像異性体として純粋なジヒドロピランメチルアミン塩を得るステップ、
および、場合によって塩基を使用して、前記ジヒドロピランメチルアミン塩から遊離塩基を得るステップ
を含む方法。