

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6374503号  
(P6374503)

(45) 発行日 平成30年8月15日 (2018. 8. 15)

(24) 登録日 平成30年7月27日 (2018. 7. 27)

(51) Int. Cl.		F I	
<b>C 0 7 D 239/70</b>	<b>(2006. 01)</b>	C O 7 D	239/70
<b>C 0 7 C 269/06</b>	<b>(2006. 01)</b>	C O 7 C	269/06
<b>C 0 7 C 271/22</b>	<b>(2006. 01)</b>	C O 7 C	271/22
<b>C 1 2 P 17/12</b>	<b>(2006. 01)</b>	C 1 2 P	17/12
<b>A 6 1 K 31/517</b>	<b>(2006. 01)</b>	A 6 1 K	31/517

請求項の数 85 (全 81 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-530862 (P2016-530862)  
 (86) (22) 出願日 平成26年11月13日 (2014. 11. 13)  
 (65) 公表番号 特表2016-539939 (P2016-539939A)  
 (43) 公表日 平成28年12月22日 (2016. 12. 22)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/065567  
 (87) 国際公開番号 W02015/073739  
 (87) 国際公開日 平成27年5月21日 (2015. 5. 21)  
 審査請求日 平成28年7月13日 (2016. 7. 13)  
 (31) 優先権主張番号 13193030.7  
 (32) 優先日 平成25年11月15日 (2013. 11. 15)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

前置審査

(73) 特許権者 306021192  
 エフ・ホフマン-ラ・ロシュ・アクチュエン  
 ゲゼルシャフト  
 スイス、ツェハー-4070バーゼル、グ  
 レンツァッハーシュトラセ124番  
 (73) 特許権者 509012625  
 ジェネンテック, インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウ  
 ス サンフランシスコ ディーエヌエー  
 ウェイ 1  
 (74) 代理人 100078282  
 弁理士 山本 秀策  
 (74) 代理人 100113413  
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

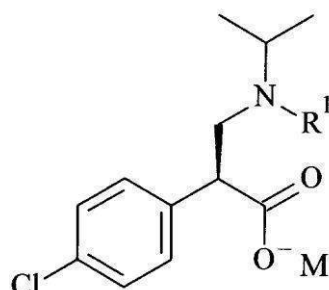
(54) 【発明の名称】 ピリミジニルシクロペンタン化合物の調製方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 ( I I )

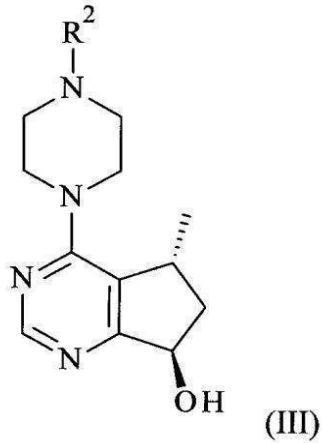
【化1】



(II)

の化合物と式 ( I I I )

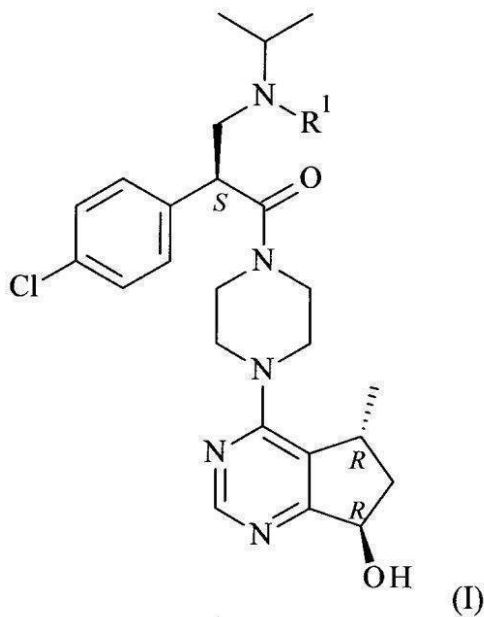
## 【化 2】



10

の化合物とのカップリング反応を含む、式 ( I )

## 【化 3】



20

30

の化合物またはその塩の調製方法

(式中、

$R^1$  は、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル (カルボベンジルオキシ、CBZ)、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル (Fmoc)、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル (BOC)、及びトリフルオロアセチルのリストから選択されるアミノ保護基である。

40

$R^2$  は、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル (カルボベンジルオキシ、CBZ)、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル (Fmoc)、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル (BOC)、及びトリフルオロアセチルのリストから選択されるアミノ保護基である。

Mは、アルカリ金属イオンである。)

## 【請求項 2】

$R^1$  は、tert-ブトキシカルボニル (BOC) である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

$R^2$  は、tert-ブトキシカルボニル (BOC) である、請求項 1 または 2 に記載の方法。

50

## 【請求項 4】

Mは、 $\text{Na}^+$ である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 5】

以下の反応工程、すなわち

- a) 酸性条件下での溶媒中の式 ( I I I ) の化合物の脱保護、
- b) 塩基を用いたアルカリ性 pH への調整、
- c) 溶媒中に式 ( I I ) の化合物を含む溶液の添加、
- d) 溶媒中にカップリング剤を含む溶液の添加。

を含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 6】

工程 a) における脱保護は、塩化水素酸を用いて実施される、請求項 5 に記載の方法。

## 【請求項 7】

工程 a) における脱保護に使用する溶媒は、n - プロパノールまたはイソプロパノールから選択される、請求項 5 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 8】

工程 b) における塩基は、N - エチルモルホリン ( N E M )、トリエチルアミン ( T E A )、トリ ( n - プロピル ) アミン ( T P A )、ジイソプロピルエチルアミン ( D I P E A )、ピリジン及びルチジンから選択される、請求項 5 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 9】

工程 b) における塩基は、N - エチルモルホリン ( N E M ) である、請求項 5 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 10】

工程 c) における溶媒は、n - プロパノールまたはイソプロパノールから選択される、請求項 5 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 11】

工程 d) において使用するカップリング剤は、無水プロピルホスホン酸 ( T 3 P ) である、請求項 5 ~ 10 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 12】

工程 d) において使用する溶媒は、n - プロパノール及びトルエンの混合物である、請求項 5 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法。

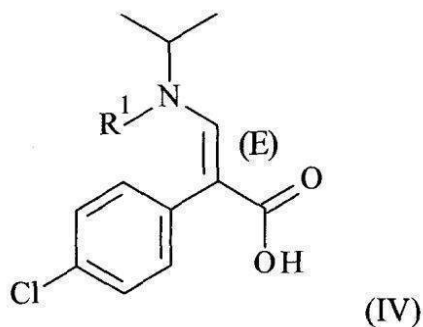
## 【請求項 13】

工程 d) の後、前記生成物は、水性抽出によって作業される、請求項 5 ~ 12 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 14】

金属錯体触媒 ( C ) を用いた式 ( I V )

## 【化 4】



の化合物の非対称性水素化を含む、式 ( I I )

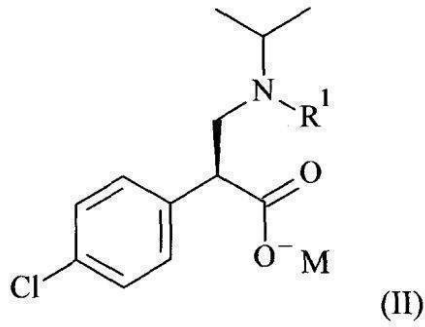
10

20

30

40

【化5】



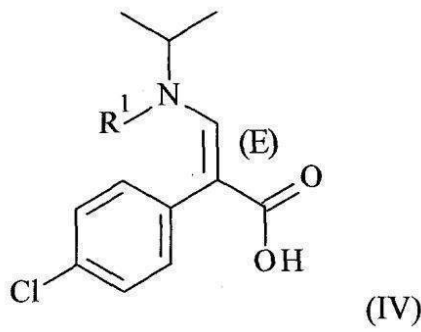
10

の化合物の製造方法をさらに含む(式中、 $R^1$  及び  $M$  は請求項 1 ~ 4 のいずれか一項において定義するとおりである)、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 15】

金属錯体触媒 (C) を用いた式 (IV)

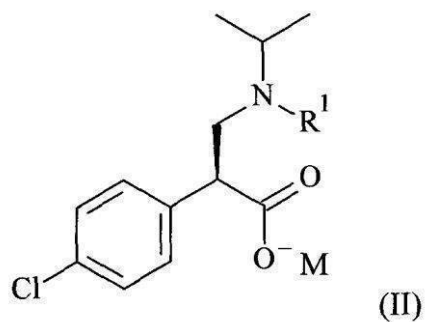
【化6】



20

の化合物の非対称性水素化を含む、式 (II)

【化7】



30

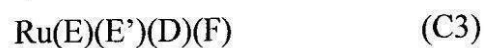
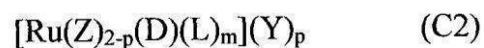
の化合物(式中、 $R^1$  及び  $M$  は、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に定義するとおりである)の製造方法。

40

【請求項 16】

前記金属錯体触媒 (C) は、式 (C1)、C2) または (C3)、すなわち

【化8】



50

(式中、

Dは、キラルホスフィンリガンドであり、

Lは、 $C_2 \sim 7$ アルケン、シクロオクテン、1,3-ヘキサジエン、ノルボルナジエン、1,5-シクロオクタジエン、ベンゼン、ヘキサメチルベンゼン、1,3,5-トリメチルベンゼン、p-シメン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ベンゾニトリル、アセトン、トルエン及びメタノールから選択される中性リガンドであり、

Zは、水素化物、フッ化物、塩化物、臭化物、 $^5-2,4$ -ペンタジエニル、 $^5-2,4$ -ジメチル-ペンタジエニルまたはA-COO<sup>-</sup>基から選択される陰イオン性リガンドであり、但し、2つのZがRu原子へ結合する場合、当該Zは同じまたは異別のいずれかであり得、

10

Aは、 $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_1 \sim 7$ ハロアルキル、アリール、またはハロアリールであり、

Yは、フッ化物、塩化物、臭化物、 $BF_4^-$ 、 $ClO_4^-$ 、 $SbF_6^-$ 、 $PF_6^-$ 、B(フェニル)<sub>4</sub><sup>-</sup>、B(3,5-ジ-トリフルオロメチル-フェニル)<sub>4</sub><sup>-</sup>、 $CF_3SO_3^-$ 、及び $C_6H_5SO_3^-$ から選択される非配位性陰イオンであり、

Fは、任意にキラルジアミンであり、

E及びE'は両方とも、ハロゲンイオンであり、またはEは水素化物でありかつE'は $BH_4^-$ であり、

mは、1、2、3または4であり、

20

pは、1または2である)

の化合物から選択されるルテニウム錯体触媒である、請求項14または15に記載の方法。

【請求項17】

前記ルテニウム錯体触媒は、 $Ru(Z)_2D$ であり、式中、Z及びDは、請求項16に定義するとおりである、請求項16に記載の方法。

【請求項18】

前記陰イオン性リガンド(Z)は独立して、塩化物、臭化物、ヨウ化物、OAc、及びTFAから選択される、請求項16～17のいずれか一項に記載の方法。

【請求項19】

前記陰イオン性リガンド(Z)は、トリフルオロ酢酸(TFA)である、請求項16～17のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項20】

前記中性リガンド(L)は独立して、ベンゼン( $C_6H_6$ )、p-シメン(pCym)、及びアセトニトリル(AN)から選択される、請求項16に記載の方法。

【請求項21】

前記中性リガンド(L)は、ベンゼン( $C_6H_6$ )である、請求項16に記載の方法。

【請求項22】

非配位性陰イオン(Y)は、塩化物、臭化物、ヨウ化物及び $BF_4^-$ から選択される、請求項16に記載の方法。

40

【請求項23】

非配位性陰イオン(Y)は、 $BF_4^-$ である、請求項16に記載の方法。

【請求項24】

mは1または4である、請求項16に記載の方法。

【請求項25】

E及びE'は両方とも塩化物である、請求項16に記載の方法。

【請求項26】

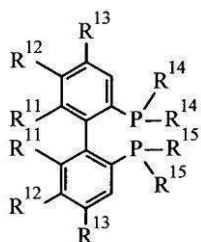
前記キラルジアミンFは、(1S,2S)-1,2-ジフェニルエチレンジアミン(S,S-DPEN)である、請求項16に記載の方法。

【請求項27】

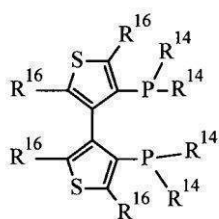
50

前記キラルホスフィンリガンドDは、式(D1)~式(D12)

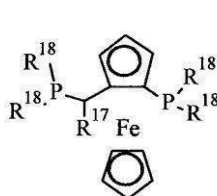
【化9】



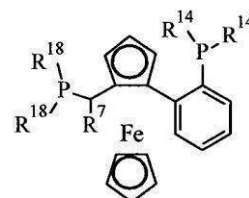
(D1)



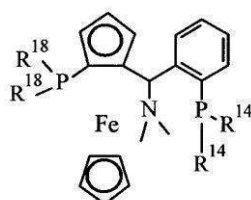
(D2)



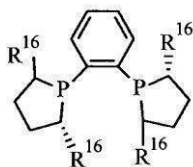
(D3)



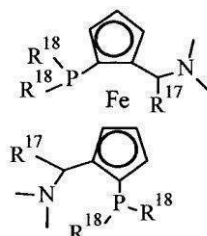
(D4)



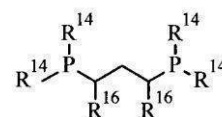
(D5)



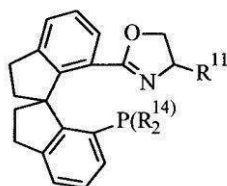
(D6)



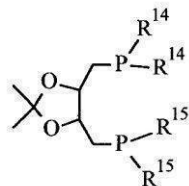
(D7)



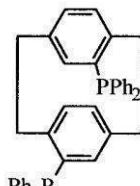
(D8)



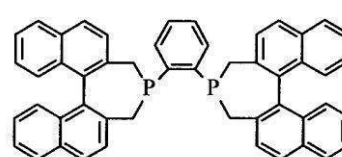
(D9)



(D10)



(D11)



(D12)

(式中、

$R^{11}$ は、 $C_{1-7}$ アルキル、 $C_{1-7}$ アルコキシ、ベンジルオキシ、ヒドロキシもしくは $C_{1-7}$ アルキル-C(O)O-であり、

$R^{12}$ 及び $R^{13}$ は各々独立して、水素、 $C_{1-7}$ アルキル、 $C_{1-7}$ アルコキシもしくはジ( $C_{1-7}$ アルキル)アミノであり、

または

同じフェニル基へ結合する $R^{11}$ 及び $R^{12}$ もしくは同じフェニル基へともに結合する $R^{12}$ 及び $R^{13}$ は、 $X-(CH_2)_r-Y-$ であり、式中、 $X$ は-O-、もしくは-C(O)O-であり、 $Y$ は-O-、-N(低級アルキル)-、もしくは-CF<sub>2</sub>-でありかつ $r$ は1~6の整数であり、または

2つの $R^{11}$ はともに、 $-O-(CH_2)_s-O-$ もしくは $O-CH(CH_3)-(CH_2)_s-CH(CH_3)-O-$ であり、式中 $s$ は1~6の整数であり、または

$R^{11}$ 及び $R^{12}$ もしくは $R^{12}$ 及び $R^{13}$ は、これらの結合する炭素原子とともに、ナフチル環、テトラヒドロナフチル環もしくはジベンゾフラン環を形成し、

$R^{14}$ 及び $R^{15}$ は各々独立して、 $C_{1-7}$ アルキル、 $C_{1-7}$ アルコキシ、ジ( $C_{1-7}$ アルキル)アミノ、モルホリニル、フェニル、トリ( $C_{1-7}$ アルキル)シリル、 $C_{1-7}$ アルコキシカルボニル、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシスルホニル、 $(CH_2)_t-OH$ 及び $(CH_2)_t-NH_2$ からなる群から独立して選択される1~7個の置換基で任意に置換された $C_{1-7}$ アルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、フェニル、ナフチルまたはヘテロアリールであり、式中 $t$ は1~6の整数であり、

$R^{16}$ は、 $C_{1-7}$ アルキルであり、

$R^{17}$ は、 $C_{1-7}$ アルキルであり、かつ

10

20

30

40

50

$R^{18}$ は独立して、アリール、ヘテロアリール、 $C_{3-8}$ シクロアルキルまたは $C_{1-7}$ アルキルである)  
の化合物から選択される、請求項16に記載の方法。

【請求項28】

前記キラルホスフィンリガンド(D)は、式(D1)の化合物から選択され、ここで、式(D1)の化合物および $R^{11} \sim R^{15}$ は、請求項27に説明するとおりである、請求項16に記載の方法。

【請求項29】

前記キラルホスフィンリガンド(D)は、(R)-3,5-Xyl-BINAP、(R)-BINAP、(S)-2-フリル-MeOBIPHEP、(S)-BINAP、(S)-BIPHEMP、(S)-MeOBIPHEP、(S)-pTol-BINAP)、(S)-TMBTP及び(S,S)-iPr-DUPHOSから選択される、請求項16に記載の方法。

10

【請求項30】

前記キラルホスフィンリガンド(D)は、(S)-BIPHEMP、(S)-BINAP、及び(S)-MeOBIPHEPから選択される、請求項16に記載の方法。

【請求項31】

前記キラルホスフィンリガンド(D)は、(S)-BINAPである、請求項16に記載の方法。

【請求項32】

前記ルテニウム錯体触媒は、

$Ru(TFA)_2((R)-3,5-Xyl-BINAP)$ 、

$Ru(OAc)_2((S)-2-フリル-MeOBIPHEP)$ 、

$Ru(OAc)_2((S)-BINAP)$ 、

$[Ru(OAc)_2((S)-BINAP)]AlCl_3$ 、

$Ru(TFA)_2((S)-BINAP)$ 、

$Ru(TFA)_2((S)-BINAPHANE)$ 、

$Ru(TFA)_2((S)-BIPHEMP)$ 、

$Ru(OAc)_2((S)-MeOBIPHEP)$ 、

$Ru(TFA)_2((S)-TMBTP)$ 、

$Ru(TFA)_2((S,S)-iPr-DUPHOS)$ 、

$[Ru((R)-BINAP)(pCym)(AN)](BF_4)_2$ 、

$[RuBr((S)-BINAP)(C_6H_6)]Br$ 、

$[RuCl((S)-BINAP)(C_6H_6)]BF_4$ 、

$[RuI((S)-BINAP)(C_6H_6)]I$ 、

$[Ru((S)-BINAP)(AN)]_4(BF_4)_2$ 、及び

$RuCl_2((S)-pTol-BINAP)(S,S-DPEN)$

の群から選択される、請求項16に記載の方法。

20

30

【請求項33】

前記ルテニウム錯体触媒は、 $Ru(TFA)_2((S)-BINAP)$ である、請求項16に記載の方法。

40

【請求項34】

式(IV)の化合物の非対称性水素化は、アルコール、炭化水素、塩化炭化水素、フッ化およびポリフッ化脂肪族または芳香族炭化水素、超臨界または液体二酸化炭素、THF、水あるいはこれらの混合物から選択される溶媒中で実施される、請求項14~33のいずれか一項に記載の方法。

【請求項35】

式(IV)の化合物の非対称性水素化は、MeOH、EtOH、i-PrOH、EtOH/シクロペンチルメチルエーテル、EtOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、EtOH/EtOAc、EtOH/THF、EtOH/H<sub>2</sub>O、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>及びTHFのリストから選択される

50

溶媒中で実施される、請求項 1 4 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 6】

式 ( I V ) の化合物の非対称性水素化は、エタノール ( E t O H ) 中で実施される、請求項 1 4 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 7】

式 ( I V ) の化合物の非対称性水素化は、LiBF<sub>4</sub>、LiPF<sub>6</sub>、LiO<sub>3</sub>SCF<sub>3</sub>、NaCl、NaBr、NaI、KCl、KBr、KI、LiCl、LiBr、LiI、HBF<sub>4</sub>、HCl、HBr、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、及びCH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>Hのリストから選択される1つ以上の添加剤の存在下で実施される、請求項 1 4 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 8】

式 ( I V ) の化合物の非対称性水素化は、1 ~ 150 バールの水素圧下で実施される、請求項 1 4 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 9】

式 ( I V ) の化合物の非対称性水素化は、10 ~ 30 バールの水素圧下で実施される、請求項 1 4 ~ 3 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 0】

式 ( I V ) の化合物の非対称性水素化は、5 ~ 1000 · 000 の基質 / 触媒比 ( S / C ) で実施される、請求項 1 4 ~ 3 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 1】

式 ( I V ) の化合物の非対称性水素化は、100 ~ 15 · 000 の基質 / 触媒比 ( S / C ) で実施される、請求項 1 4 ~ 4 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 2】

化合物の非対称性水素化の後に、式C<sub>1</sub> ~ <sub>7</sub>アルキル - OMの金属アルコキシドのアルコール溶液を前記水素化反応混合物へ添加することによって塩を形成することが後に続き、式中、Mは、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に定義するとおりである、請求項 1 4 ~ 4 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 3】

前記塩形成工程において採用する金属アルコキシドは、MeOM、EtOM、iPrOM、nPrOM、nBuOM、iBuOMまたはtBuOMである、請求項 4 2 に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記塩形成工程において採用する金属アルコキシドは、EtOMである、請求項 4 2 または 4 3 に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記塩形成工程において溶媒として使用するアルコールは、C<sub>1</sub> ~ <sub>7</sub>アルキル - OHである、請求項 4 2 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 6】

前記塩形成工程において溶媒として使用するアルコールは、EtOHである、請求項 4 2 ~ 4 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 7】

酸化還元酵素によって触媒される式 ( V )

10

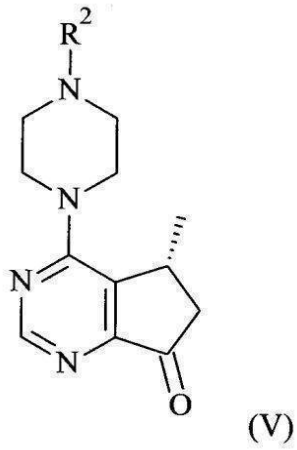
20

30

40



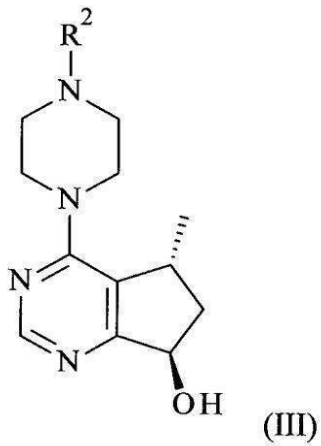
【化 1 0】



10

の化合物の非対称性還元を含む式 ( I I I )

【化 1 1】



20

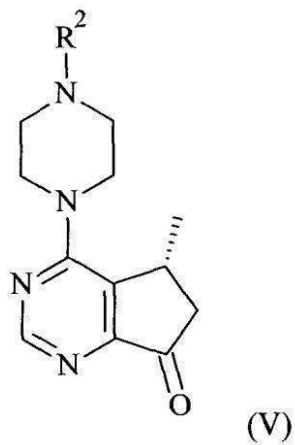
30

の化合物の製造方法をさらに含み、式中、 $R^2$  は、請求項 1 及び 3 のいずれか一項に定義するとおりである、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 8】

酸化還元酵素によって触媒される式 ( V )

【化 1 2】

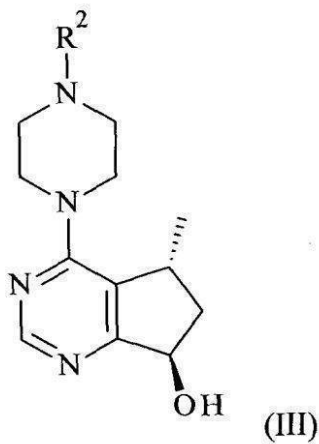


40

50

の化合物の非対称性還元を含む、式 ( I I I )

【化 1 3】



10

( 式中、 $R^2$  は、請求項 1 及び 3 のいずれか一項に定義するとおりである )

の化合物の製造方法であって、ここで、

前記酸化還元酵素は、KRED - NADPH - 111、KRED - NADPH - 112、KRED - NADPH - 113、KRED - NADPH - 114、KRED - NADPH - 115、KRED - NADPH - 121、KRED - NADPH - 123、KRED - NADPH - 145、KRED - NADPH - 155、KRED - NADPH - 136、KRED - X1、KRED - X2、KRED - X1 - P1B06、KRED - X1.1 - P1F01、KRED - X1.1 - P1H10、KRED - X1.1 - P1G11、KRED - X1.1 - P1C04、KRED - X1.1 - P1C11、及び KRED - X1.1 - P1C08 のリストから選択されるジアステレオ選択的 NADPH 依存性酸化還元酵素である、

20

方法。

【請求項 4 9】

前記酸化還元酵素は、式 ( V ) の化合物から式 ( I I I ) の化合物への非対称性還元を少なくとも 95% のジアステレオマー過剰率 ( de ) のジアステレオ選択性で触媒する、請求項 4 7 または 4 8 に記載の方法。

30

【請求項 5 0】

前記酸化還元酵素は、式 ( V ) の化合物から式 ( I I I ) の化合物への非対称性還元を少なくとも 98% の de のジアステレオ選択性で触媒する、請求項 4 7 ~ 4 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 1】

式 ( V ) の化合物から式 ( I I I ) の化合物への非対称性還元は、補因子の存在下で酸化還元酵素によって触媒される、請求項 4 7 ~ 5 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 2】

式 ( V ) の化合物から式 ( I I I ) の化合物への非対称性還元において酸化される補因子は、NADH または NADPH である、請求項 5 1 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 5 3】

前記補因子は、グルコース及びグルコース脱水素酵素を補基質として用いる、酵素とカップリングした補因子の再生によってその場で再生される、請求項 5 1 ~ 5 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 4】

前記補因子は、第二級アルコールを補基質として用いる、基質とカップリングした補因子の再生によってその場で再生される、請求項 5 1 ~ 5 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 5】

50

前記基質とカップリングした再生のための補基質としての前記第二級アルコールは、2 - プロパノール、2 - ブタノール、ブタン - 1, 4 - ジオール、2 - ペンタノール、ペンタン - 1, 5 - ジオール、4 - メチル - 2 - ペンタノール、2 - ヘキサノール、ヘキサン - 1, 5 - ジオール、2 - ヘプタノール、または2 - オクタノールから選択される、請求項 5 4 に記載の方法。

【請求項 5 6】

前記基質とカップリングした補因子の再生のための補基質としての前記第二級アルコールは、2 - プロパノールである、請求項 5 4 ~ 5 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 7】

前記酸化還元酵素は、K R E D - N A D P H - 1 1 1、K R E D - N A D P H - 1 1 2、K R E D - N A D P H - 1 1 3、K R E D - N A D P H - 1 1 4、K R E D - N A D P H - 1 1 5、K R E D - N A D P H - 1 2 1、K R E D - N A D P H - 1 2 3、K R E D - N A D P H - 1 4 5、K R E D - N A D P H - 1 5 5、K R E D - N A D P H - 1 3 6、K R E D - X 1、K R E D - X 2、K R E D - X 1 - P 1 B 0 6、K R E D - X 1 . 1 - P 1 F 0 1、K R E D - X 1 . 1 - P 1 H 1 0、K R E D - X 1 . 1 - P 1 G 1 1、K R E D - X 1 . 1 - P 1 C 0 4、K R E D - X 1 . 1 - P 1 C 1 1、及びK R E D - X 1 . 1 - P 1 C 0 8 のリストから選択されるジアステレオ選択的N A D P H 依存性酸化還元酵素である、請求項 4 7 に記載の方法。

10

【請求項 5 8】

前記酸化還元酵素は、K R E D - X 1、K R E D - X 2、K R E D - X 1 - P 1 B 0 6、K R E D - X 1 . 1 - P 1 F 0 1、K R E D - X 1 . 1 - P 1 H 1 0、K R E D - X 1 . 1 - P 1 G 1 1、K R E D - X 1 . 1 - P 1 C 0 4、K R E D - X 1 . 1 - P 1 C 1 1、及びK R E D - X 1 . 1 - P 1 C 0 8 のリストから選択されるジアステレオ選択的N A D P H 依存性酸化還元酵素である、請求項 4 7 ~ 5 7 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 5 9】

前記酸化還元酵素は、K R E D - X 1、K R E D - X 2、K R E D - X 1 - P 1 B 0 6、K R E D - X 1 . 1 - P 1 C 0 4 及びK R E D - X 1 . 1 - P 1 F 0 1 のリストから選択されるジアステレオ選択的N A D P H 依存性酸化還元酵素である、請求項 4 7 ~ 5 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 0】

前記酸化還元酵素は、K R E D - X 1 . 1 - P 1 C 0 4 及びK R E D - X 1 . 1 - P 1 F 0 1 のリストから選択されるジアステレオ選択的N A D P H 依存性酸化還元酵素である、請求項 4 7 ~ 5 9 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 6 1】

式 ( V ) の化合物から式 ( I I I ) の化合物への非対称性還元は、1 つ以上の有機補助溶媒の存在下で水性媒体中で実施される、請求項 4 7 ~ 6 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 2】

前記有機補助溶媒は、1 ~ 5 0 容積% の総濃度で存在する、請求項 6 1 に記載の方法。

【請求項 6 3】

前記有機補助溶媒は、5 ~ 3 0 容積% の総濃度で存在する、請求項 6 1 に記載の方法。

40

【請求項 6 4】

前記有機補助溶媒は、グリセロール、2 - プロパノール、ジエチルエーテル、tert - ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、メチルテトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸ブチル、トルエン、ヘプタン、ヘキサン、シクロヘキセン及びこれらの混合物のリストから選択される、請求項 4 7 ~ 6 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 5】

前記有機補助溶媒は、2 - プロパノールである、請求項 4 7 ~ 6 4 のいずれか一項に記載の方法。

50

## 【請求項 6 6】

式(V)の化合物から式(III)の化合物への非対称性還元は、水性緩衝液中で実施される、請求項 4 7 ~ 6 0 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 6 7】

前記緩衝液は、2-(N-モルホリノ)エタンスルホン酸(MES)またはリン酸二水素カリウム(PBS)である、請求項 6 6 に記載の方法。

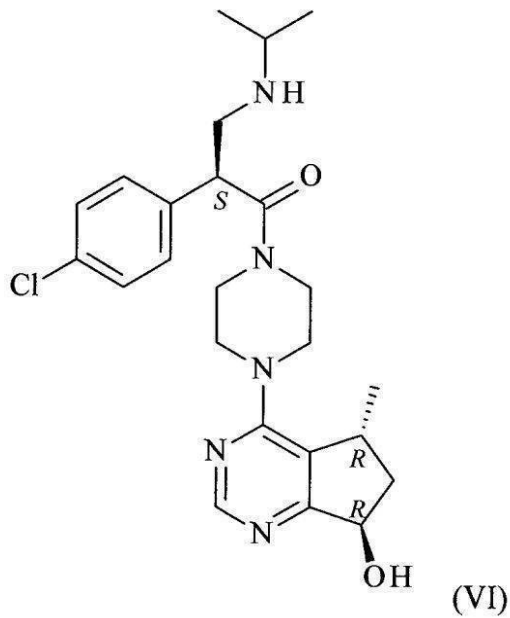
## 【請求項 6 8】

抽出によるまたは濾過による作業が後に続く、請求項 4 9 ~ 6 7 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 6 9】

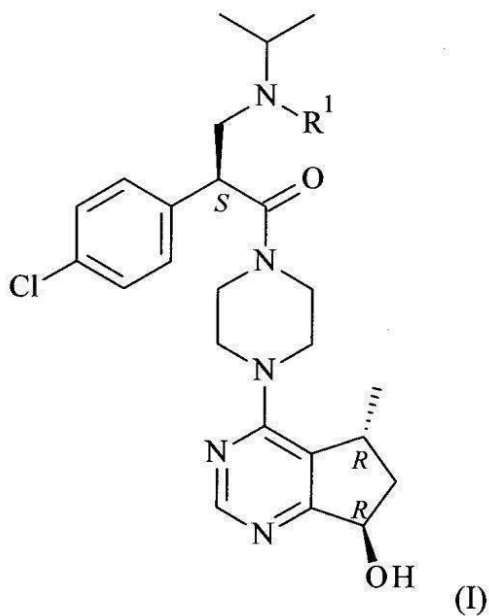
式(VI)

## 【化 1 4】



の化合物またはその医薬として許容され得る塩の製造方法をさらに含む方法であって、この中で式(I)

## 【化 1 5】



の化合物は脱保護され、式中  $R^1$  は、請求項 1 ~ 2 のいずれか一項に定義するとおりである、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 0】

以下の反応工程、すなわち

i) 酸性条件下での溶媒中での式 ( I ) の化合物の脱保護、

ii) 溶媒中で塩基を用いた pH の調整、

iii) 式 ( V I ) の化合物を任意に結晶化すること

を含む、請求項 6 9 に記載の方法。

【請求項 7 1】

工程 i) における脱保護は、塩化水素酸、硫酸、トリフルオロ酢酸または臭化水素酸を用いて実施される、請求項 7 0 に記載の方法。

【請求項 7 2】

工程 i) における脱保護は、塩化水素酸を用いて実施される、請求項 7 0 ~ 7 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 3】

工程 i) における脱保護に使用する前記溶媒は、n - プロパノール、イソプロパノール及び n - プロパノール / 水の 1 : 1 の混合物から選択される、請求項 7 0 ~ 7 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 4】

工程 ii) における前記塩基は、NaOH またはアンモニアである、請求項 7 0 ~ 7 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 5】

工程 ii) における前記溶媒は、n - プロパノール、イソプロパノール及び n - プロパノール / 水の 1 : 1 の混合物から選択される、請求項 7 0 ~ 7 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 6】

工程 iii) における前記結晶化は、式 ( V I ) の化合物の結晶化に適した結晶化溶媒への溶媒の切り替えによって実施される、請求項 7 0 ~ 7 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 7】

工程 iii) における結晶化溶媒は、トルエン、ヘプタン、テトラヒドロフラン、2 - プロパノン、2 - ブタノン、エチレングリコールジメチルエーテル、酢酸エチル、酢酸ブチル、酢酸イソプロピル及びこれらの混合物から選択される、請求項 7 6 に記載の方法。

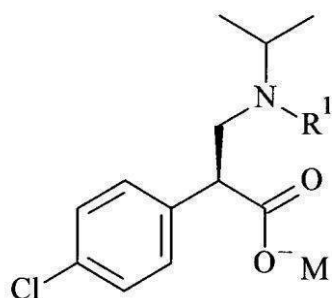
【請求項 7 8】

工程 iii) における前記結晶化溶媒は、酢酸エチルである、請求項 7 6 に記載の方法。

【請求項 7 9】

式 ( I I )

【化 1 6】



(II)

10

20

30

40

50

(式中、 $R^1$  及びMは、請求項1～4のいずれか一項に定義するとおりである)の化合物。

【請求項80】

(S)-3-(tert-ブトキシカルボニル(イソプロピル)アミノ)-2-(4-クロロフェニル)プロパン酸ナトリウムである、請求項79に記載の式(II)の化合物。

【請求項81】

1ppbと100ppmの間の式(II)(式中、 $R^1$  及びMは、請求項1～4のいずれか一項に定義するとおりである)の化合物を含む、請求項1に記載の式(I)の化合物。

10

【請求項82】

1ppbと1ppmの間の式(II)(式中、 $R^1$  及びMは、請求項1～4のいずれか一項に定義するとおりである)の化合物を含む、請求項1に記載の式(I)の化合物。

【請求項83】

1ppbと100ppmの間の式(II)の化合物及び1ppbと100ppmの間の式(III)の化合物を含む、請求項1に記載の式(I)の化合物であって、式中、 $R^1$ 、 $R^2$  及びMは、請求項1～4のいずれか一項に定義するとおりである、化合物。

【請求項84】

1ppbと1ppmの間の式(II)の化合物及び1ppbと1ppmの間の式(III)の化合物を含む、請求項1に記載の式(I)の化合物であって、式中、 $R^1$ 、 $R^2$  及びMは、請求項1～4のいずれか一項に定義するとおりである、化合物。

20

【請求項85】

請求項42～44のいずれか一項に記載の方法であって、ここで、前記塩形成工程において溶媒として使用されるアルコールが、MeOH、EtOH、iPrOH、nPrOH、nBuOH、iBuOH、またはtBuOHである、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願)

本出願は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる2013年11月15日出願の欧州特許出願第13193030.7号に対する優先権を請求する。

30

【0002】

(本発明の分野)

本発明は、癌などの疾患に対する治療活性を有するAKTプロテインキナーゼ阻害薬の調製における中間体として有用なピリミジニルシクロペンタン化合物の調製方法に関する。

【背景技術】

【0003】

プロテインキナーゼB/Akt酵素は、ある特定のヒト腫瘍において過剰発現するセリン/トレオニンキナーゼの一群である。国際特許出願WO2008/006040及び米国特許第8,063,050号は、種々の癌の治療のための臨床試験において研究中的である化合物(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オン(イパセルチブ、GDC-0068)を含む、AKTのいくつかの阻害剤を考察している。

40

【0004】

WO2008/006040及び米国特許第8,063,050号において説明されている方法は、AKTプロテインキナーゼ阻害薬としてヒドロキシル化シクロペンタ[d]ピリミジン化合物を提供する上で有用であるが、これらの化合物の大規模製造を含む代替的なまたは改良された方法が必要とされている。

50

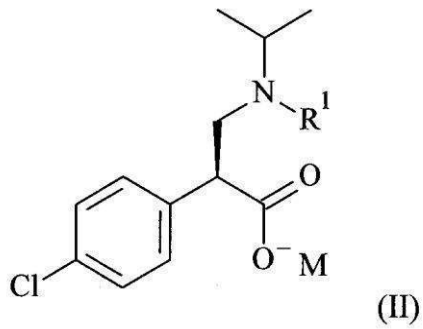
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0005】

式(II)

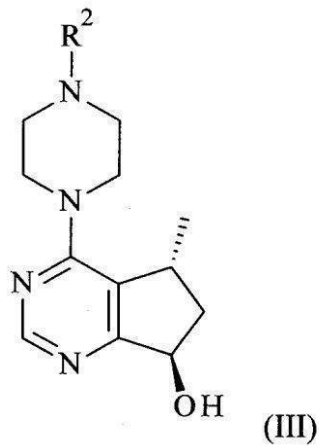
【化1】



10

の化合物と式(III)

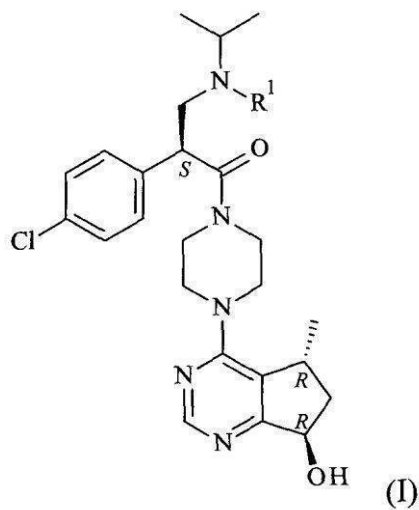
【化2】



20

の化合物とのカップリング反応を含む、式(I)

【化3】



40

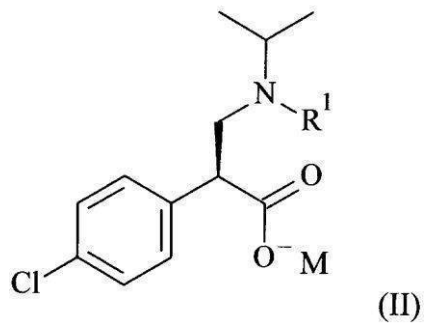
の化合物またはその塩の調製方法を提供し、式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 及びMは本明細書に説明するとおりである。

特定の実施形態において、本発明は、例えば、以下を提供する。

(項目1)

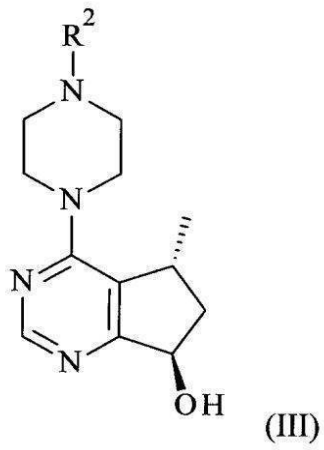
50

式 ( I I )  
【化 1 - 1】



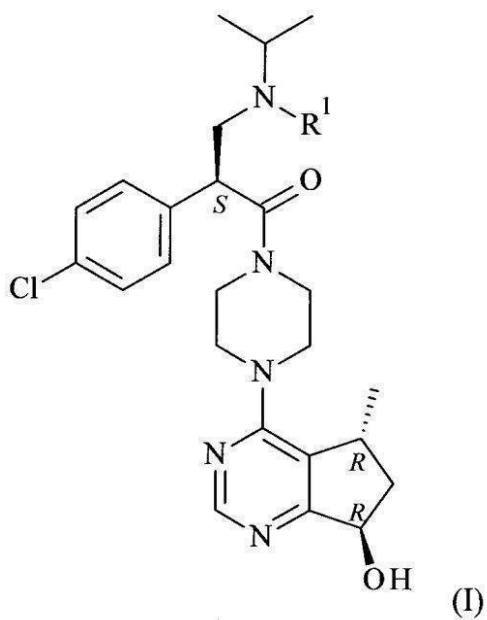
10

の化合物と式 ( I I I )  
【化 2 - 1】



20

の化合物とのカップリング反応を含む、式 ( I )  
【化 3 - 1】



40

の化合物またはその塩の調製方法

50



(式中、

$R^1$  は、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル(カルボベンジルオキシ、CBZ)、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル(Fmoc)、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル(BOC)、及びトリフルオロアセチルのリストから選択されるアミノ保護基である。

$R^2$  は、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル(カルボベンジルオキシ、CBZ)、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル(Fmoc)、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル(BOC)、及びトリフルオロアセチルのリストから選択されるアミノ保護基である。

Mは、アルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオン及び遷移金属イオンのリストから選択される金属イオンである。)

10

(項目2)

$R^1$  は、tert-ブトキシカルボニル(BOC)である、項目1に記載の方法。

(項目3)

$R^2$  は、tert-ブトキシカルボニル(BOC)である、項目1または2に記載の方法。

(項目4)

Mは、アルカリ金属イオンである、項目1~3のいずれか一項に記載の方法。

(項目5)

Mは、 $Na^+$ である、項目1~4のいずれか一項に記載の方法。

20

(項目6)

以下の反応工程、すなわち

a) 酸性条件下での溶媒中の式(III)の化合物の脱保護、

b) 塩基を用いたアルカリ性pHへの調整、

c) 溶媒中に式(II)の化合物を含む溶液の添加、

d) 溶媒中にカップリング剤を含む溶液の添加。

を含む、項目1~5のいずれか一項に記載の方法。

(項目7)

工程a)における脱保護は、塩化水素酸を用いて実施される、項目1~6のいずれか一項に記載の方法。

30

(項目8)

工程a)における脱保護に使用する溶媒は、n-プロパノールまたはイソプロパノールから選択される、項目1~7のいずれか一項に記載の方法。

(項目9)

工程b)における塩基は、N-エチルモルホリン(NEM)、トリエチルアミン(TEA)、トリ(n-プロピル)アミン(TPA)、ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)、ピリジン及びルチジンから選択される、項目1~8のいずれか一項に記載の方法。

(項目10)

工程b)における塩基は、N-エチルモルホリン(NEM)である、項目1~9のいずれか一項に記載の方法。

40

(項目11)

工程c)における溶媒は、n-プロパノールまたはイソプロパノールから選択される、項目1~10のいずれか一項に記載の方法。

(項目12)

工程d)において使用するカップリング剤は、無水プロピルホスホン酸(T3P)である、項目1~11のいずれか一項に記載の方法。

(項目13)

工程d)において使用する溶媒は、n-プロパノール及びトルエンの混合物である、請求項1~12のいずれか一項に記載の方法。

(項目14)

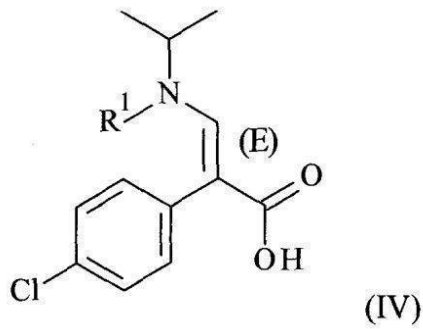
50

工程 d) の後、前記生成物は、水性抽出によって作業される、項目 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 15)

金属錯体触媒 (C) を用いた式 (IV)

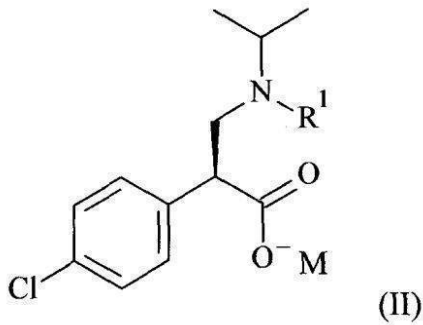
【化 4 - 1】



10

の化合物の非対称性水素化を含む、式 (II)

【化 5 - 1】



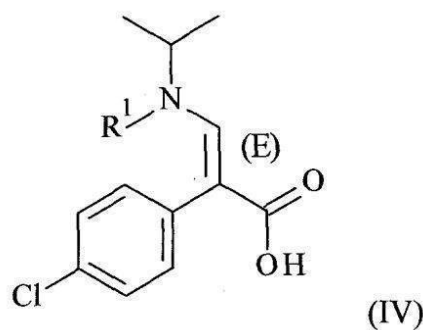
20

の化合物の製造方法をさらに含む (式中、R<sup>1</sup> 及び M は項目 1 ~ 5 のいずれか一項において定義するとおりである)、項目 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 16)

金属錯体触媒 (C) を用いた式 (IV)

【化 6 - 1】

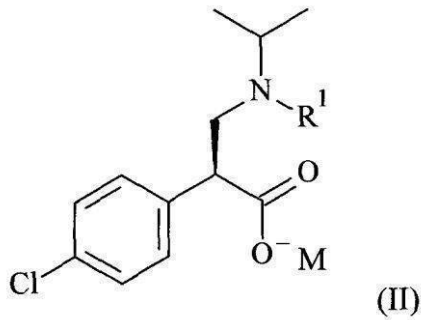


30

40

の化合物の非対称性水素化を含む、式 (II)

## 【化7-1】



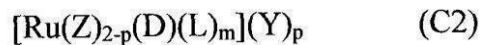
10

の化合物（式中、 $R^1$  及び  $M$  は、項目 1 ~ 5 のいずれか一項に定義するとおりである）の製造方法。

（項目 17）

前記金属錯体触媒（C）は、式（C1）、C2）または（C3）、すなわち

## 【化8-1】



20

（式中、

D は、キラルホスフィンリガンドであり、

L は、 $C_2 - 7$  アルケン、シクロオクテン、1,3-ヘキサジエン、ノルボルナジエン、1,5-シクロオクタジエン、ベンゼン、ヘキサメチルベンゼン、1,3,5-トリメチルベンゼン、p-シメン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ベンゾニトリル、アセトン、トルエン及びメタノールから選択される中性リガンドであり、

30

Z は、水素化物、フッ化物、塩化物、臭化物、 $^5-2,4$ -ペンタジエニル、 $^5-2,4$ -ジメチル-ペンタジエニルまたは  $A-COO^-$  基から選択される陰イオン性リガンドであり、但し、2つの Z が Ru 原子へ結合する場合、当該 Z は同じまたは異別のいずれかであり得、

A は、 $C_1 - 7$  アルキル、 $C_1 - 7$  ハロアルキル、アリール、またはハロアリールであり、

Y は、フッ化物、塩化物、臭化物、 $BF_4^-$ 、 $ClO_4^-$ 、 $SbF_6^-$ 、 $PF_6^-$ 、 $B(\text{フェニル})_4^-$ 、 $B(3,5\text{-ジ-トリフルオロメチル-フェニル})_4^-$ 、 $CF_3SO_3^-$ 、及び  $C_6H_5SO_3^-$  から選択される非配位性陰イオンであり、

40

F は、任意にキラルジアミンであり、

E 及び E' は両方とも、ハロゲンイオンであり、または E は水素化物でありかつ E' は  $BH_4^-$  であり、

m は、1、2、3 または 4 であり、

p は、1 または 2 である）

の化合物から選択されるルテニウム錯体触媒である、項目 15 または 16 に記載の方法。

（項目 18）

前記ルテニウム錯体触媒は、 $Ru(Z)_2D$  であり、式中、Z 及び D は、項目 17 に定義するとおりである、項目 15 ~ 17 のいずれか一項に記載の方法。

（項目 19）

50

前記陰イオン性リガンド ( Z ) は独立して、塩化物、臭化物、ヨウ化物、O A c、及び T F A から選択される、項目 1 5 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 2 0 )

前記陰イオン性リガンド ( Z ) は、トリフルオロ酢酸 ( T F A ) である、項目 1 5 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 2 1 )

前記中性リガンド ( L ) は独立して、ベンゼン ( C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )、p - シメン ( p C y m )、及びアセトニトリル ( A N ) から選択される、項目 1 5 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 2 2 )

前記中性リガンド ( L ) は、ベンゼン ( C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> ) である、項目 1 5 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の方法。

10

( 項目 2 3 )

非配位性陰イオン ( Y ) は、塩化物、臭化物、ヨウ化物及び B F <sub>4</sub><sup>-</sup> から選択される、項目 1 5 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 2 4 )

非配位性陰イオン ( Y ) は、B F <sub>4</sub><sup>-</sup> である、項目 1 5 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 2 5 )

m は 1 または 4 である、項目 1 5 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の方法。

20

( 項目 2 6 )

E 及び E ' は両方とも塩化物である、項目 1 5 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の方法。

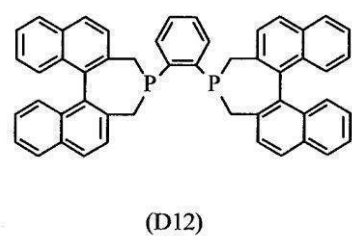
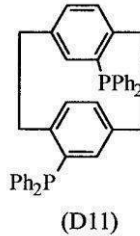
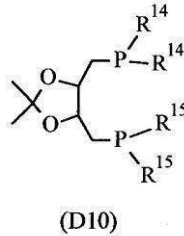
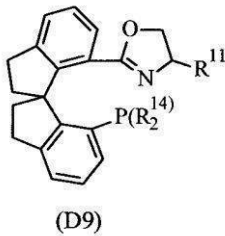
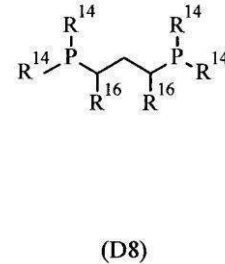
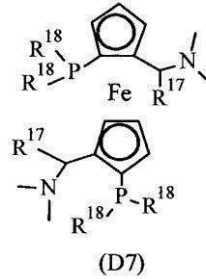
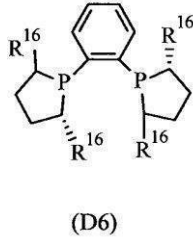
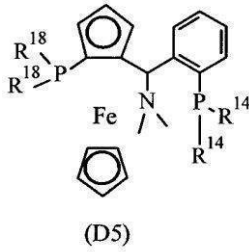
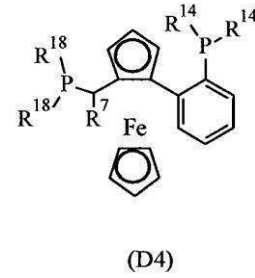
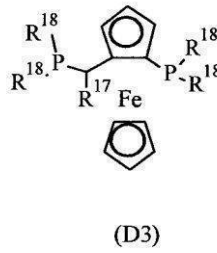
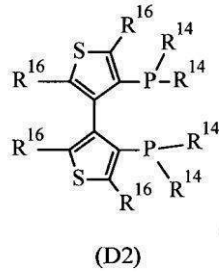
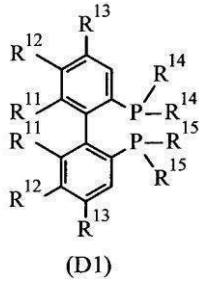
( 項目 2 7 )

前記キラルジアミン F は、( 1 S , 2 S ) - 1 , 2 - ジフェニルエチレンジアミン ( S , S - D P E N ) である、項目 1 5 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 2 8 )

前記キラルホスフィンリガンド D は、式 ( D 1 ) ~ 式 ( D 1 2 )

## 【化 9 - 1】



(式中、

$R^{11}$  は、 $C_{1-7}$ アルキル、 $C_{1-7}$ アルコキシ、ベンジルオキシ、ヒドロキシもしくは $C_{1-7}$ アルキル-C(O)O-であり、

$R^{12}$  及び  $R^{13}$  は各々独立して、水素、 $C_{1-7}$ アルキル、 $C_{1-7}$ アルコキシもしくはジ( $C_{1-7}$ アルキル)アミノであり、

または

同じフェニル基へ結合する  $R^{11}$  及び  $R^{12}$  もしくは同じフェニル基へともに結合する  $R^{12}$  及び  $R^{13}$  は、 $X-(CH_2)_r-Y-$ であり、式中、 $X$  は  $-O-$ 、もしくは  $-C(O)O-$ であり、 $Y$  は  $-O-$ 、 $-N$ (低級アルキル)-、もしくは  $-CF_2-$ でありかつ  $r$  は 1~6 の整数であり、または

2つの  $R^{11}$  はともに、 $-O-(CH_2)_s-O-$  もしくは  $O-CH(CH_3)-(CH_2)_s-CH(CH_3)-O-$ であり、式中  $s$  は 1~6 の整数であり、または

$R^{11}$  及び  $R^{12}$  もしくは  $R^{12}$  及び  $R^{13}$  は、これらの結合する炭素原子とともに、ナフチル環、テトラヒドロナフチル環もしくはジベンゾフラン環を形成し、

$R^{14}$  及び  $R^{15}$  は各々独立して、 $C_{1-7}$ アルキル、 $C_{1-7}$ アルコキシ、ジ( $C_{1-7}$ アルキル)アミノ、モルホリニル、フェニル、トリ( $C_{1-7}$ アルキル)シリル、 $C_{1-7}$ アルコキシカルボニル、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシスルホニル、 $(CH_2)_t-OH$ 及び  $(CH_2)_t-NH_2$  からなる群から独立して選択される 1~7 個の置換基で任意に置換された  $C_{1-7}$ アルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、フェニル、ナフチルまたはヘテロアリールであり、式中  $t$  は 1~6 の整数であり、

$R^{16}$  は、 $C_{1-7}$ アルキルであり、

$R^{17}$  は、 $C_{1-7}$ アルキルであり、かつ

$R^{18}$  は独立して、アリール、ヘテロアリール、 $C_{3-8}$ シクロアルキルまたは  $C_{1-7}$

10

20

30

40

50

7 アルキルである)

の化合物から選択される、項目 15 ~ 17 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 29)

前記キラルホスフィンリガンド(D)は、式(D1)の化合物から選択され、式中、 $R^{11} \sim R^{15}$ は、項目 28 に説明するとおりである、項目 15 ~ 17 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 30)

前記キラルホスフィンリガンド(D)は、(R)-3,5-Xyl-BINAP、(R)-BINAP、(S)-2-フリル-MeOBIPHEP、(S)-BINAP、(S)-BIPHEMP、(S)-MeOBIPHEP、(S)-pTol-BINAP)、  
(S)-TMBTP 及び (S,S)-iPr-DUPHOS から選択される、項目 15 ~ 17 及び 28 ~ 29 のいずれか一項に記載の方法。

10

(項目 31)

前記キラルホスフィンリガンド(D)は、(S)-BIPHEMP、(S)-BINAP、及び (S)-MeOBIPHEP から選択される、項目 15 ~ 17 及び 28 ~ 30 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 32)

前記キラルホスフィンリガンド(D)は、(S)-BINAP である、項目 15 ~ 17 及び 28 ~ 31 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 33)

前記ルテニウム錯体触媒は、

$Ru(TFA)_2((R)-3,5-Xyl-BINAP)$ 、

$Ru(OAc)_2((S)-2-フリル-MeOBIPHEP)$ 、

$Ru(OAc)_2((S)-BINAP)$ 、

$[Ru(OAc)_2((S)-BINAP)]AlCl_3$ 、

$Ru(TFA)_2((S)-BINAP)$ 、

$Ru(TFA)_2((S)-BINAPHANE)$ 、

$Ru(TFA)_2((S)-BIPHEMP)$ 、

$Ru(OAc)_2((S)-MeOBIPHEP)$ 、

$Ru(TFA)_2((S)-TMBTP)$ 、

$Ru(TFA)_2((S,S)-iPr-DUPHOS)$ 、

$[Ru((R)-BINAP)(pCym)(AN)](BF_4)_2$ 、

$[RuBr((S)-BINAP)(C_6H_6)]Br$ 、

$[RuCl((S)-BINAP)(C_6H_6)]BF_4$ 、

$[RuI((S)-BINAP)(C_6H_6)]I$ 、

$[Ru((S)-BINAP)(AN)_4](BF_4)_2$ 、及び

$RuCl_2((S)-pTol-BINAP)(S,S-DPEN)$

の群から選択される、項目 15 ~ 17 のいずれか一項に記載の方法。

30

(項目 34)

前記ルテニウム錯体触媒は、 $Ru(TFA)_2((S)-BINAP)$  である、項目 15 ~ 17 のいずれか一項に記載の方法。

40

(項目 35)

式(IV)の化合物の非対称性水素化は、アルコール、炭化水素、塩化炭化水素、フッ化およびポリフッ化脂肪族または芳香族炭化水素、超臨界または液体二酸化炭素、THF、水あるいはこれらの混合物から選択される溶媒中で実施される、項目 15 ~ 34 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 36)

式(IV)の化合物の非対称性水素化は、MeOH、EtOH、i-PrOH、EtOH/シクロペンチルメチルエーテル、EtOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、EtOH/EtOAc、EtOH/THF、EtOH/H<sub>2</sub>O、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 及び THF のリストから選択される

50

溶媒中で実施される、項目 15 ~ 35 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 37)

式 (IV) の化合物の非対称性水素化は、エタノール (EtOH) 中で実施される、請求項 15 ~ 36 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 38)

式 (IV) の化合物の非対称性水素化は、LiBF<sub>4</sub>、LiPF<sub>6</sub>、LiO<sub>3</sub>SCF<sub>3</sub>、NaCl、NaBr、NaI、KCl、KBr、KI、LiCl、LiBr、LiI、HBF<sub>4</sub>、HCl、HBr、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、及び CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H のリストから選択される 1 つ以上の添加剤をさらに含む、項目 15 ~ 37 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 39)

式 (IV) の化合物の非対称性水素化は、1 ~ 150 バールの水素圧下で実施される、項目 15 ~ 38 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 40)

式 (IV) の化合物の非対称性水素化は、10 ~ 30 バールの水素圧下で実施される、項目 15 ~ 39 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 41)

式 (IV) の化合物の非対称性水素化は、5 ~ 1000 · 000 の基質 / 触媒比 (S / C) で実施される、項目 15 ~ 40 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 42)

式 (IV) の化合物の非対称性水素化は、100 ~ 15 · 000 の基質 / 触媒比 (S / C) で実施される、項目 15 ~ 41 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 43)

化合物の非対称性水素化の後に、式 C<sub>1</sub> ~ 7 アルキル - OM の金属アルコキシドのアルコール溶液を前記水素化反応混合物へ添加することによって塩を形成することが後に続き、式中、R<sup>1</sup> 及び M は、項目 1 ~ 4 のいずれか一項に定義するとおりである、項目 15 ~ 42 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 44)

前記塩形成工程において採用する金属アルコキシドは、MeOM、EtOM、iPrOM、nPrOM、nBuOM、iBuOM または tBuOM である、項目 43 に記載の方法。

(項目 45)

前記塩形成工程において採用する金属アルコキシドは、EtOM である、項目 43 または 44 に記載の方法。

(項目 46)

前記塩形成工程において溶媒として使用するアルコールは、C<sub>1</sub> ~ 7 アルキル - OH、より特に MeOH、EtOH、iPrOH、nPrOH、nBuOH、iBuOH または tBuOH である、項目 43 ~ 45 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 47)

前記塩形成工程において溶媒として使用するアルコールは、EtOH である、項目 43 ~ 46 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 48)

酸化還元酵素によって触媒される式 (V)

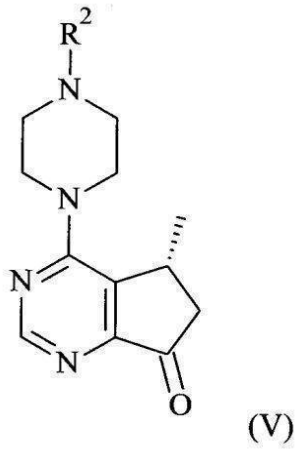
10

20

30

40

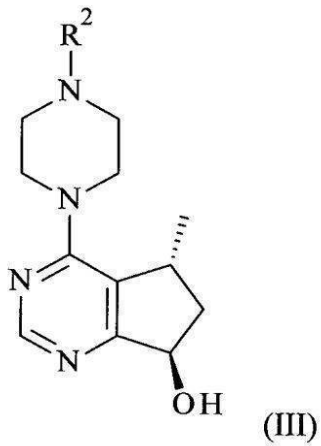
【化 1 0 - 1】



10

の化合物の非対称性還元を含む式 ( I I I )

【化 1 1 - 1】



20

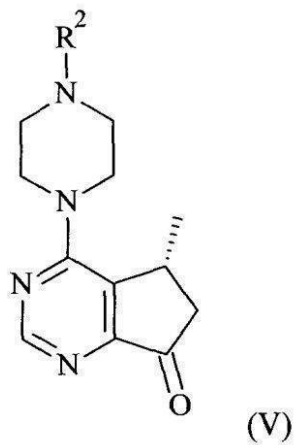
30

の化合物の製造方法をさらに含み、式中、 $R^2$  は、項目 1 及び 3 のいずれか一項に定義するとおりである、項目 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 4 9 )

酸化還元酵素によって触媒される式 ( V )

【化 1 2 - 1】



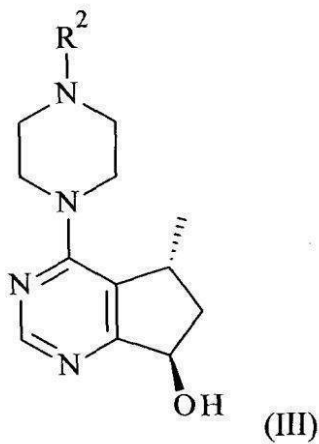
40

50



の化合物の非対称性還元を含む、式 ( I I I )

【化 1 3 - 1】



10

(式中、 $R^2$  は、項目 1 及び 3 のいずれか一項に定義するとおりである)

の化合物の製造方法。

(項目 5 0)

前記酸化還元酵素は、式 ( V ) の化合物から式 ( I I I ) の化合物への非対称性還元を少なくとも 9 5 % のジアステレオマー過剰率 ( d e ) のジアステレオ選択性で触媒する、項目 4 8 または 4 9 に記載の方法。

20

(項目 5 1)

前記酸化還元酵素は、式 ( V ) の化合物から式 ( I I I ) の化合物への非対称性還元を少なくとも 9 8 % の d e のジアステレオ選択性で触媒する、項目 4 8 ~ 5 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 2)

式 ( V ) の化合物から式 ( I I I ) の化合物への非対称性還元は、補因子の存在下で酸化還元酵素によって触媒される、項目 4 8 ~ 5 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 3)

30

式 ( V ) の化合物から式 ( I I I ) の化合物への非対称性還元において酸化される補因子は、N A D H または N A D P H である、項目 5 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 4)

前記補因子は、グルコース及びグルコース脱水素酵素を補基質として用いる、酵素とカップリングした補因子の再生によってその場で再生される、項目 5 2 ~ 5 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 5)

前記補因子は、第二級アルコールを補基質として用いる、基質とカップリングした補因子の再生によってその場で再生される、項目 5 2 ~ 5 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 6)

40

前記基質とカップリングした再生のための補基質としての前記第二級アルコールは、2 - プロパノール、2 - ブタノール、ブタン - 1 , 4 - ジオール、2 - ペタノール、ペンタン - 1 , 5 - ジオール、4 - メチル - 2 - ペタノール、2 - ヘキサノール、ヘキサン - 1 , 5 - ジオール、2 - ヘプタノール、または 2 - オクタノールから選択される、請求項 5 5 に記載の方法。

(項目 5 7)

前記基質とカップリングした補因子の再生のための補基質としての前記第二級アルコールは、2 - プロパノールである、項目 5 5 ~ 5 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 8)

前記酸化還元酵素は、K R E D - N A D P H - 1 1 1、K R E D - N A D P H - 1 1 2

50

、KRED - NADPH - 113、KRED - NADPH - 114、KRED - NADPH - 115、KRED - NADPH - 121、KRED - NADPH - 123、KRED - NADPH - 145、KRED - NADPH - 155、A231、KRED - NADPH - 136、KRED - X1、KRED - X2、KRED - X1 - P1B06、KRED - X1.1 - P1F01、KRED - X1.1 - P1H10、KRED - X1.1 - P1G11、KRED - X1.1 - P1C04、KRED - X1.1 - P1C11、及びKRED - X1.1 - P1C08のリストから選択されるジアステレオ選択的NADPH依存性酸化還元酵素である、項目48～57のいずれか一項に記載の方法。

(項目59)

前記酸化還元酵素は、KRED - X1、KRED - X2、KRED - X1 - P1B06、KRED - X1.1 - P1F01、KRED - X1.1 - P1H10、KRED - X1.1 - P1G11、KRED - X1.1 - P1C04、KRED - X1.1 - P1C11、及びKRED - X1.1 - P1C08のリストから選択されるジアステレオ選択的NADPH依存性酸化還元酵素である、項目48～58のいずれか一項に記載の方法。

10

(項目60)

前記酸化還元酵素は、KRED - X1、KRED - X2、KRED - X1 - P1B06、KRED - X1.1 - P1C04及びKRED - X1.1 - P1F01のリストから選択されるジアステレオ選択的NADPH依存性酸化還元酵素である、項目48～59のいずれか一項に記載の方法。

(項目61)

20

前記酸化還元酵素は、KRED - X1.1 - P1C04及びKRED - X1.1 - P1F01のリストから選択されるジアステレオ選択的NADPH依存性酸化還元酵素である、項目48～60のいずれか一項に記載の方法。

(項目62)

式(V)の化合物から式(III)の化合物への非対称性還元は、1つ以上の有機補助溶媒の存在下で水性媒体中で実施される、項目48～61のいずれか一項に記載の方法。

(項目63)

前記有機補助溶媒は、1～50容積%の総濃度で存在する、項目62に記載の方法。

(項目64)

30

前記有機補助溶媒は、5～30容積%の総濃度で存在する、項目62に記載の方法。

(項目65)

前記有機補助溶媒は、グリセロール、2-プロパノール、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、メチルテトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸ブチル、トルエン、ヘプタン、ヘキサン、シクロヘキセン及びこれらの混合物のリストから選択される、項目48～64のいずれか一項に記載の方法。

(項目66)

前記有機補助溶媒は、2-プロパノールである、項目48～65のいずれか一項に記載の方法。

40

(項目67)

式(V)の化合物から式(III)の化合物への非対称性還元は、水性緩衝液中で実施される、項目48～61のいずれか一項に記載の方法。

(項目68)

前記緩衝液は、2-(N-モルホリノ)エタンスルホン酸(MES)またはリン酸二水素カリウム(PBS)である、項目67に記載の方法。

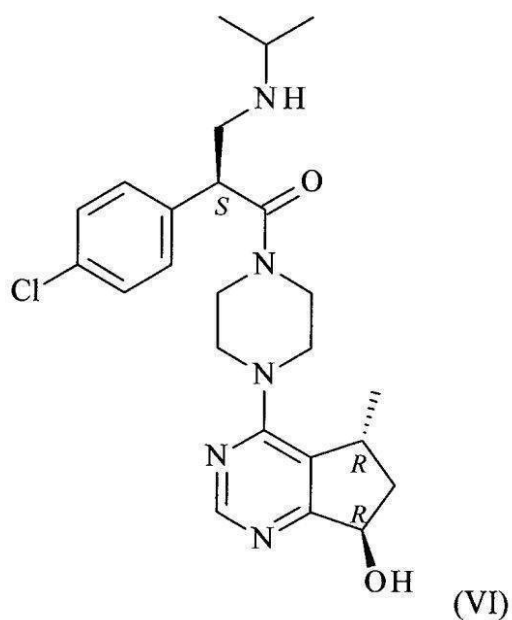
(項目69)

抽出によるまたは濾過による作業が後に続く、項目50～68のいずれか一項に記載の方法。

(項目70)

50

式 (VI)  
【化14-1】

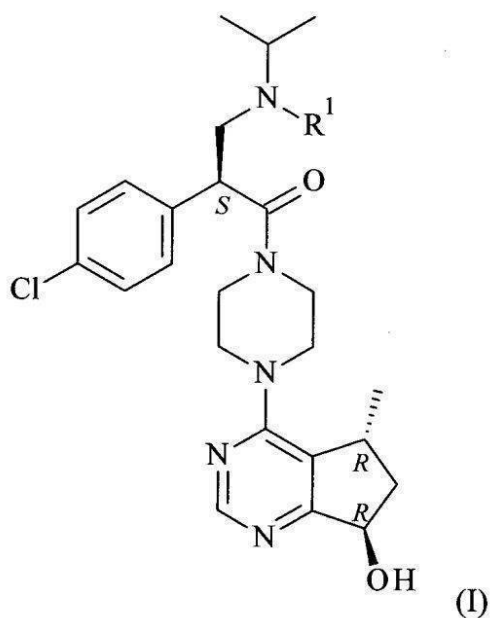


10

20

の化合物またはその医薬として許容され得る塩の製造方法をさらに含む方法であって、この中で式 (I)

【化15-1】



30

40

の化合物は脱保護され、式中  $R^1$  は、項目 1 ~ 2 のいずれか一項に定義するとおりである、項目 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 71)

以下の反応工程、すなわち

i) 酸性条件下での溶媒中での式 (I) の化合物の脱保護、

ii) 溶媒中で塩基を用いた pH の調整、

iii) 式 (VI) の化合物を任意に結晶化すること

を含む、項目 70 に記載の方法。

(項目 72)

50

工程 i ) における脱保護は、塩化水素酸、硫酸、トリフルオロ酢酸または臭化水素酸を用いて実施される、項目 7 0 または 7 1 に記載の方法。

(項目 7 3 )

工程 i ) における脱保護は、塩化水素酸を用いて実施される、項目 7 0 ~ 7 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 4 )

工程 i ) における脱保護に使用する前記溶媒は、n - プロパノール、イソプロパノール及び n - プロパノール / 水の 1 : 1 の混合物から選択される、項目 7 0 ~ 7 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 5 )

10

工程 i i ) における前記塩基は、NaOH またはアンモニアである、項目 7 0 ~ 7 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 6 )

工程 i i ) における前記溶媒は、n - プロパノール、イソプロパノール及び n - プロパノール / 水の 1 : 1 の混合物から選択される、項目 7 0 ~ 7 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 7 )

工程 i i i ) における前記結晶化は、式 ( V I ) の化合物の結晶化に適した結晶化溶媒への溶媒の切り替えによって実施される、項目 7 0 ~ 7 6 のいずれか一項に記載の方法

20

(項目 7 8 )

工程 i i i ) における結晶化溶媒は、トルエン、ヘプタン、テトラヒドロフラン、2 - プロパノン、2 - ブタノン、エチレングリコールジメチルエーテル、酢酸エチル、酢酸ブチル、酢酸イソプロピル及びこれらの混合物から選択される、項目 7 7 に記載の方法。

(項目 7 9 )

工程 i i i ) における前記結晶化溶媒は、酢酸エチルである、項目 7 7 に記載の方法

(項目 8 0 )

項目 1 ~ 7 9 のいずれか一項に記載の方法によって得ることのできる、化合物。

(項目 8 1 )

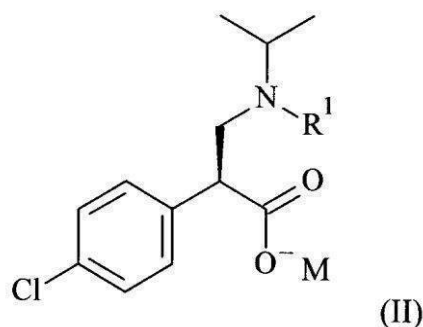
30

項目 1 ~ 7 9 のいずれか一項に記載の方法によって得ることのできる化合物を含む、医薬組成物。

(項目 8 2 )

式 ( I I )

【化 1 6 - 1 】



40

(式中、R<sup>1</sup> 及び M は、項目 1 ~ 5 のいずれか一項に定義するとおりである) の化合物。

(項目 8 3 )

( S ) - 3 - ( tert - ブトキシカルボニル ( イソプロピル ) アミノ ) - 2 - ( 4 -

50

クロロフェニル)プロパン酸ナトリウムである、項目 8 2 に記載の式 ( I I ) の化合物。

( 項目 8 4 )

1 p p b と 1 0 0 p p m の間の式 ( I ) ( 式中、 $R^1$  は、項目 1 または 2 に定義するとおりである ) の化合物を含む、項目 7 0 に記載の式 ( V I ) の化合物。

( 項目 8 5 )

1 p p b と 1 p p m の間の式 ( I ) ( 式中、 $R^1$  は、項目 1 または 2 に定義するとおりである ) の化合物を含む、項目 7 0 に記載の式 ( V I ) の化合物。

( 項目 8 6 )

項目 8 4 または 8 5 に記載の式 ( V I ) の化合物を含む、医薬組成物。

10

( 項目 8 7 )

1 p p b と 1 0 0 p p m の間の式 ( I I ) ( 式中、 $R^1$  及び M は、項目 1 ~ 5 のいずれか一項に定義するとおりである ) の化合物を含む、項目 1 に記載の式 ( I ) の化合物。

( 項目 8 8 )

1 p p b と 1 p p m の間の式 ( I I ) ( 式中、 $R^1$  及び M は、項目 1 ~ 5 のいずれか一項に定義するとおりである ) の化合物を含む、項目 1 に記載の式 ( I ) の化合物。

( 項目 8 9 )

1 p p b と 1 0 0 p p m の間の式 ( I I I ) ( 式中、 $R^1$  及び  $R^2$  は、項目 1 ~ 3 のいずれか一項に定義するとおりである ) の化合物を含む、項目 1 に記載の式 ( I ) の化合物。

20

( 項目 9 0 )

1 p p b と 1 p p m の間の式 ( I I I ) ( 式中、 $R^1$  及び  $R^2$  は、項目 1 ~ 3 のいずれか一項に定義するとおりである ) の化合物を含む、項目 1 に記載の式 ( I ) の化合物。

( 項目 9 1 )

1 p p b と 1 0 0 p p m の間の式 ( I I ) の化合物及び 1 p p b と 1 0 0 p p m の間の式 ( I I I ) の化合物を含む、項目 1 に記載の式 ( I ) の化合物であって、式中、 $R^1$ 、 $R^2$  及び M は、項目 1 ~ 5 のいずれか一項に定義するとおりである、化合物。

( 項目 9 2 )

30

1 p p b と 1 p p m の間の式 ( I I ) の化合物及び 1 p p b と 1 p p m の間の式 ( I I I ) の化合物を含む、項目 1 に記載の式 ( I ) の化合物であって、式中、 $R^1$ 、 $R^2$  及び M は、項目 1 ~ 5 のいずれか一項に定義するとおりである、化合物。

( 項目 9 3 )

本明細書に説明する、本発明。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 0 6 】

別段の定義がない限り、本明細書で使用する技術用語及び科学用語はすべて、本発明の属する分野における当業者によって通常理解されるものと同じ意味を有する。本明細書に説明するものと類似のまたは等価の方法及び材料は、本発明の実施または検査において使用することができるが、適切な方法及び材料は後で説明する。

40

【 0 0 0 7 】

本出願において使用する命名法は、別段の記載がない限り、IUPAC 体系的命名法に基づいている。

【 0 0 0 8 】

本明細書で構造中の炭素原子、酸素原子、硫黄原子または窒素原子にみられる任意の開いた結合状態は、別段の記載がない限り、水素の存在を示す。

【 0 0 0 9 】

置換基数を示している場合、「1つ以上」という用語は、1つの置換基から起こり得る最高数の置換までの範囲、すなわち、1つの水素の置き換えから置換による水素全部の置

50

き換えまでを指す。

【0010】

「任意の」または「任意に」という用語は、その後に説明する事象または状況がただ生じる必要がないこと、ならびに当該説明が当該事象または状況が生じる状況と当該事象または状況が生じない状況とを含むことを示す。

【0011】

「医薬として許容され得る塩」という用語は、生物学的にまたは別の点で望ましくなくはない塩を示す。医薬として許容され得る塩には、酸付加塩及び塩基付加塩の両方を含む。

【0012】

「医薬として許容され得る酸付加塩」という用語は、塩化水素酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、炭酸、リン酸などの無機酸、ならびにギ酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、アスパラギン酸、アスコルビン酸、グルタミン酸、アントラニル酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、エンボン酸、フェニル酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、及びサリチル酸から選択される有機酸の脂肪族、脂環式、芳香族、アリール基含有脂肪族、複素環式、炭素環式及びスルホン酸のクラスから選択される有機酸を用いて形成された医薬として許容され得る塩を示す。

【0013】

「医薬として許容され得る塩基付加塩」という用語は、有機塩基または無機塩基を用いて形成された医薬として許容され得る塩を示す。許容され得る無機塩基の例としては、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、及びアルミニウムの塩が挙げられる。医薬として許容され得る有機非毒性塩に由来する塩としては、天然の置換されたアミン、環状アミン及びイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、2-ジエチルアミノエタノール、トリメタミン、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオプロミン、プリン、ピペリジン (piperizine)、ピペリジン (piperidine)、N-エチルピペリジン、及びポリアミンの樹脂などの塩基性イオン交換樹脂を含む、一級、二級、及び三級の

【0014】

本明細書で使用する立体化学の定義及び慣習は概して、S. P. Parker 編, マグロ-ヒル化学用語辞典 (McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms) (1984) McGraw-Hill Book Company, ニューヨーク、ならびに Eliel, E. 及び Wilen, S., 「有機化合物の立体化学 (Stereochemistry of Organic Compounds)」, John Wiley & Sons, Inc., ニューヨーク, 1994 に従う。光学活性化合物を説明する上で、接頭辞 D 及び L または R 及び S は、当該分子のキラル中心 (複数可) の周りの当該分子の絶対配置を示すために使用する。考慮の下にあるキラル中心へ結合した置換基は、カーン、インゴールド及びプレローグの順位則 (Sequence Rule of Cahn, Ingold and Prelog). (Cahnら. Angew. Chem. Inter. Edit. 1966, 5, 385; 正誤表 511) に従って等級分類される。接頭辞 D 及び L または (+) 及び (-) は、当該化合物による平面偏光の回転の象徴を示すために採用されており、(-) または L は当該化合物が左旋性であることを示す。(+) または D という接頭辞の付いた化合物は右旋性である。

【0015】

「立体異性体」という用語は、同一の分子結合性及び結合多重度を有するが、空間中の当該原子の配置において異なる化合物を示す。

10

20

30

40

50

## 【0016】

「キラル中心」という用語は、4つの非同置換基へ結合した炭素中心を示す。「キラル」という用語は、鏡像と重ね合わせることのできない能力を示すのに対し、「アキラル」という用語は、実施形態の鏡像と重ね合わせることのできる当該実施形態を指す。キラル分子は、光学活性であり、すなわち、平面偏光の平面を回転させる能力を有している。

## 【0017】

本発明の化合物は、1つ以上のキラル中心を有することができ、光学的に純粋な鏡像異性体、例えばラセミ化合物などの鏡像異性体の混合物、光学的に純粋なジアステレオ異性体、ジアステレオ異性体の混合物、ジアステレオ異性ラセミ化合物またはジアステレオ異性ラセミ化合物の混合物の形態で存在することができる。キラル中心が化学構造に存在する場合はいつでも、当該キラル中心と結合した立体異性体がすべて本発明により包含されることは企図されている。

10

## 【0018】

「鏡像異性体」という用語は、互いに重ね合わせることのできない鏡像である、化合物の2つの立体異性体を示す。

## 【0019】

「ジアステレオマー」という用語は、キラリティーの2つ以上の中心を有しかつ当該分子が互いに鏡像ではない立体異性体を示す。ジアステレオマーは、異なる物理的特性、例えば、融点、沸点、スペクトル特性、及び反応性を有する。

## 【0020】

「ジアステレオマー過剰率」(d e)という用語は、ジアステレオマー純度、すなわち、(ジアステレオマーA - ジアステレオマーB) / (ジアステレオマーA + ジアステレオマーB) (面積%における)を示す。

20

## 【0021】

「鏡像異性体過剰率」(e e)という用語は、鏡像異性体純度、すなわち、(鏡像異性体A - 鏡像異性体B) / (鏡像異性体A + 鏡像異性体B) (面積%における)を示す。

## 【0022】

「ハロ」、及び「ハロゲン」という用語は、本明細書で相互交換可能に使用しており、フルオロ、クロロ、プロモ、またはヨードを示す。

## 【0023】

「ハロゲン化物」という用語は、ハロゲンイオン、特にフッ化物、塩化物、臭化物またはヨウ化物を示す。

30

## 【0024】

「アルキル」という用語は、1~12個の炭素原子からなる一価の直鎖または分枝鎖飽和炭化水素基を示す。特定の実施形態においては、アルキルは、1~7個の炭素原子を、より特定の実施形態においては1~4個の炭素原子を有する。アルキルの例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、またはtert-ブチルが挙げられる。

## 【0025】

「アルケニル」という用語は、少なくとも1つの二重結合を有する2~7個の炭素原子からなる一価の直鎖または分枝鎖炭化水素基を示す。特定の実施形態において、アルケニルは、少なくとも1つの二重結合を有する2~4個の炭素原子を有する。アルケニルの例としては、エテニル、プロペニル、プロパ-2-エニル、イソプロペニル、n-ブテニル、及びイソブテニルが挙げられる。

40

## 【0026】

「アルキニル」という用語は、1、2または3個の三重結合を含む2~7個の炭素原子からなる一価の直鎖または分枝鎖飽和炭化水素基を示す。特定の実施形態において、アルキニルは、1個または2個の三重結合を含む2~4個の炭素原子を有する。アルキニルの例としては、エチニル、プロピニル、及びn-ブチニルが挙げられる。

## 【0027】

50

「アルコキシ」という用語は、式 - O - R ' からなる基を示し、式中、R ' はアルキル基である。アルコキシ部分の例としては、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、及び tert - ブトキシが挙げられる。

【 0 0 2 8 】

「ハロアルキル」という用語は、アルキル基の水素原子の少なくとも1つが同じまたは異なるハロゲン原子、特にフッ素原子によって置き換えられた当該アルキル基を示す。ハロアルキル基の例としては、モノフルオロメチル、ジフルオロメチルもしくはトリフルオロメチル、モノフルオロエチル、ジフルオロエチルもしくはトリフルオロエチルまたはモノフルオロピロピル、ジフルオロプロピルもしくはトリフルオロプロピル、例えば、3, 3, 3 - トリフルオロプロピル、2 - フルオロエチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、フルオロメチル、またはトリフルオロメチルが挙げられる。「ペルハロアルキル」という用語は、アルキル基の水素原子全部が同じまたは異なるハロゲン原子によって置き換えられた当該アルキル基を示す。

【 0 0 2 9 】

「ハロアルコキシ」という用語は、アルコキシ基の水素原子の少なくとも1個が同じまたは異なるハロゲン原子、特にフッ素原子によって置き換えられたアルコキシ基を示す。ハロアルコキシルの例としては、モノフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシもしくはトリフルオロメトキシ、モノフルオロエトキシ、ジフルオロエトキシもしくはトリフルオロエトキシまたはモノフルオロプロポキシ、ジフルオロプロポキシもしくはトリフルオロプロポキシ、例えば、3, 3, 3 - トリフルオロプロポキシ、2 - フルオロエトキシ、2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ、フルオロメトキシ、またはトリフルオロメトキシが挙げられる。「ペルハロアルコキシ」という用語は、アルコキシ基の水素原子全部が同じまたは異なるハロゲン原子によって置き換えられた当該アルコキシ基を示す。

【 0 0 3 0 】

「シクロアルキル」という用語は、3 ~ 10 個の環炭素原子からなる一価の飽和単環式または二環式炭化水素基を示す。特定の実施形態において、シクロアルキルは、3 ~ 8 個の環炭素原子からなる一価の飽和単環式炭化水素基を示す。二環式とは、通常1個以上の炭素原子を有する2個の飽和炭素環からなることを意味する。特定のシクロアルキル基は単環式である。単環式シクロアルキルについての例は、シクロプロピル、シクロブタニル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチルである。二環式シクロアルキルについての例は、ビスクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタニル、またはビスクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタニルである。

【 0 0 3 1 】

「ヘテロシクロアルキル」という用語は、N、O 及び S から選択される1、2、または3個の環ヘテロ原子を含んで残りの環原子が炭素である、3 ~ 9 個の環原子からなる一価の飽和または部分的に不飽和の単環式または二環式の環系を示す。特定の実施形態において、ヘテロシクロアルキルとは、N、O 及び S から選択される1、2、または3個の環ヘテロ原子を含んで残りの環原子が炭素である、4 ~ 7 個の環原子からなる一価の飽和単環式環系である。単環式飽和ヘテロシクロアルキルについての例は、アジリジニル、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1, 1 - ジオキソ - チオモルホリン - 4 - イル、アゼパニル、ジアゼパニル、ホモピペラジニル、またはオキサゼパニルである。二環式飽和ヘテロシクロアルキルについての例は、8 - アザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクチル、キヌクリジニル、8 - オキサ - 3 - アザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクチル、9 - アザ - ビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノニル、3 - オキサ - 9 - アザ - ビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノニル、または3 - チア - 9 - アザ - ビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノニルである。部分的に不飽和のヘテロシクロアルキルについての例は、ジヒドロフリル、イミダゾリニル、ジヒドロオキサゾリル、テトラヒドロピリジニル、またはジヒドロピラニルである。



## 【 0 0 3 2 】

「アリール」という用語は、6～10個の炭素環原子を含む一価の芳香族炭素環式単環式または二環式環系を示す。アリール部分の例としては、フェニル及びナフチルが挙げられる。特定のアリールはフェニルである。

## 【 0 0 3 3 】

「ヘテロアリール」という用語は、N、O及びSから選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含んで残りの環原子が炭素である、5～12個の環原子からなる一価の芳香族複素環式単環式または二環式環系を示す。ヘテロアリール部分の例としては、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、トリアジニル、アゼピニル、ジアゼピニル、イソキサゾリル、ベンゾフラニル、イソチアゾリル、ベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、イソベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアジニル、ベンゾトリアゾリル、プリニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、またはキノキサリニルが挙げられる。

## 【 0 0 3 4 】

「脱離基」は、化学反応における第一の反応体から変位した当該化学反応における第一の反応体の一部を指す。脱離基の例としては、水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、スルフヒドリル基、アミノ基（例えば、Rが独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、フェニルまたはヘテロシクリルであり、かつRが独立して任意に置換されている、 $-NR_2$ ）、シリル基（例えば、Rが独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、フェニルまたはヘテロシクリルであり、かつRが独立して任意に置換されている、 $-SiRR_2$ ）、 $-N(R)OR$ （式中、Rは独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、フェニルまたはヘテロシクリルであり、かつRは独立して任意に置換されている）、アルコキシ基（例えば、Rが独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、フェニルまたはヘテロシクリルであり、かつRが独立して任意に置換されている、 $-OR$ ）、チオール基（例えば、Rが独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、フェニルまたはヘテロシクリルであり、かつRが独立して任意に置換されている、 $-SR$ ）、スルホニルオキシ基（例えば、Rが独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、フェニルまたはヘテロシクリルであり、かつRが独立して任意に置換されている、 $-OS(O)1-2R$ ）、スルファマート基（例えば、Rが独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、フェニルまたはヘテロシクリルであり、かつRが独立して任意に置換されている、 $-OS(O)1-2NRR$ ）、カルバマート基（例えば、Rが独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、フェニルまたはヘテロシクリルであり、かつRが独立して任意に置換されている、 $-OC(O)2NRR$ ）、及びカルボナート基（例えば、Rが独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、フェニルまたはヘテロシクリルであり、かつRが独立して任意に置換されている、 $-OC(O)2R$ ）が挙げられるが、これらに限定しない。カルボナート基の例としては、炭酸tert-ブチルが挙げられる。スルホニルオキシ基の例としては、アルキルスルホニルオキシ基（例えば、メチルスルホニルオキシ（メシラート基）及びトリフルオロメチルスルホニルオキシ（トリフラート基））及びアリールスルホニルオキシ基（例えば、p-トルエンスルホニルオキシ（トシラート基）及びp-ニトロスルホニルオキシ（ノシラート基））が挙げられるが、これらに限定しない。脱離基の他の例としては、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキルアミノ、アルコキシアルキルアミノ、N-アルキル-N-アルコキシアミノ、アシルアミノ、スルホニルアミノ、t-ブチルオクサンド（t-butyl oxand）、これらに類するものが挙げられる。

## 【 0 0 3 5 】

「保護基」という用語は、合成化学において共有結合するという意味で、化学反応が別

10

20

30

40

50

の保護されていない反応部位において選択的に実施されることができるように、多官能性化合物における反応部位を選択的に遮断する基を示す。保護基は、適切な地点で除去することができる。例示的な保護基は、アミノ保護基、カルボキシ保護基またはヒドロキシ保護基である。

**【0036】**

「アミノ保護基」という用語は、アミノ基を保護するよう企図された基を示し、ベンジル、ベンジロキシカルボニル（カルボキシベンジロキシ（CBZ））、Fmoc（9-フルオレニルメチルオキシカルボニル）、p-メトキシベンジロキシカルボニル、p-ニトロベンジロキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル（BOC）、及びトリフルオロアセチルが含まれる。これらの基のさらなる例は、T. W. Greene及びP. G. M. Wuts, 「有機合成における保護基 (Protective Groups in Organic Synthesis)」, 第2版, John Wiley & Sons, Inc., ニューヨーク市, ニューヨーク州, 1991, 第7章、E. H. Aslam, 「有機化学における保護基 (Protective Groups in Organic Chemistry)」, J. G. W. McOmie編, Plenum Press, ニューヨーク市, ニューヨーク州, 1973, 第5章、ならびにT. W. Greene, 「有機合成における保護基 (Protective Groups in Organic Synthesis)」, John Wiley and Sons, ニューヨーク市, ニューヨーク州, 1981において認められる。「保護されたアミノ基」という用語は、アミノ保護基によって置換されたアミノ基を指す。アミノ保護基の特定の例は、tert-ブトキシカルボニル（BOC）である。

10

20

**【0037】**

「脱保護」または「脱保護すること」という用語は、選択的反応が完了した後に保護基が除去されるプロセスを示す。脱保護試薬には、酸、塩基または水素があり、特に炭酸カリウムもしくは炭酸ナトリウム、アルコール溶液中の水酸化リチウム、メタノール中の亜鉛、酢酸、トリフルオロ酢酸、パラジウム触媒、または三臭化ホウ素が含まれる。特定の脱保護試薬は塩化水素酸である。

**【0038】**

「緩衝液」という用語は、調製物のpHを安定化する賦形剤を示す。適切な緩衝液は当該技術分野で周知であり、本文献中に認めることができる。特定の医薬として許容される緩衝液は、ヒスチジン緩衝液、アルギニン緩衝液、クエン酸緩衝液、コハク酸緩衝液、酢酸緩衝液及びリン酸緩衝液を含む。使用する緩衝液とは無関係に、pHは、当該技術分野で公知の酸または塩基、例えば、塩化水素酸、酢酸、リン酸、硫酸及びクエン酸、水酸化ナトリウム及び水酸化カリウムを用いて調整することができる。

30

**【0039】**

「アルカリ金属」という用語は、周期表の第1族の化学元素、すなわち、リチウム（Li）、ナトリウム（Na）、カリウム（K）、ルビジウム（Rb）、セシウム（Cs）、及びフランシウム（Fr）を指す。アルカリ金属の特定の例は、Li、Na及びKであり、最も特にNaである。

**【0040】**

「アルカリ土類金属」という用語は、周期表の第2族の化学元素、すなわち、ベリリウム（Be）、マグネシウム（Mg）、カルシウム（Ca）、ストロンチウム（Sr）、バリウム（Ba）、及びラジウム（Ra）を指す。アルカリ土類金属の特定の例はMg及びCaである。

40

**【0041】**

「遷移金属」という用語は、原子が不完全d軌道部分殻を有する化学元素を示す。

**【0042】**

（略語）

## 【化4】

A c	アセチル	
A c O H	酢酸	
A N	アセトニトリル	
B I N A P	2, 2' -ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' -ビナフチル	
B I N A P H A N E	1, 2 -ビス [4, 5 -ジヒドロ -3 H -ビ ナフト (1, 2 -c : 2', 1' -e) ホスフ ェピノ] ベンゼン	10
B I P H E M P	(6, 6' -ジメチルビフェニル -2, 2' -ジイル) ビス (ジフェニルホスフィン)	
B O C	t e r t -ブトキシカルボニル	
(B o c) <sub>2</sub> O	二炭酸ジ - t e r t -ブチル	
C B S	コーリー・バクシ・柴田触媒	
C B Z	ベンジルオキシカルボニル、カルボベンジル オキシ	
C O D	1, 5 -シクロオクタジエン	20
C P M E	シクロペンチルメチルエーテル	
d e	ジアステレオマー過剰率	

## 【化5】

D I P E A	ジイソプロピルエチルアミン	
D M A P	ジメチルアミノピリジン	
D M F	N, N-ジメチルホルムアミド	
D P E N	1, 2-ジフェニルエチレンジアミン	
e e	鏡像異性体過剰率	
E t	エチル	
E t O A c	酢酸エチル	
F m o c	9-フルオレニルメチルオキシカルボニル	10
(2-フリル)-M e O B	(6, 6'-ジメトキシビフェニル-2, 2'-ジイル)ビス[ビス(2-フリル)-ホスフィン]	
I P H E P		
H A P	有害大気汚染物	
H B T U	N, N, N', N'-テトラメチル-O-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロホスフェート	
i B u	イソブチル	20
I C M	日米EU医薬品規制調和国際会議	
I P C	プロセス制御下	
i P r	イソプロピル	
i P r - D U P H O S	1, 2-ビス(2, 5-ジ- <i>i</i> -プロピルホスホラノ)ベンゼン	
M e	メチル	
M e O B I P H E P	(6, 6'-ジメトキシビフェニル-2, 2'-ジイル)ビス(ジフェニル-ホスフィン)	30
M E S	2-(N-モルホリノ)エタンスルホン酸	
M T B E	メチルtert-ブチルエーテル	
N A D	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド	
N A D P	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリ ン酸	
n B u	n-ブチル	
N E M	N-エチルモルホリン	
n P r	n-プロピル	
O A c	酢酸	40
P B S	リン酸二水素カリウム緩衝液	
p C y m	p-シメン	
P D E	認可1日曝露量	
P h	フェニル	
p T o l	p-トリル	
p T o l - B i n a p	2, 2'-ビス(ジ-p-トリルホスフィノ)	

## 【化6】

	− 1, 1′ − ビナフチル	
S / C	基質対触媒モル比	
T 3 P	無水プロピルホスホン酸	
t B u	t e r t − ブチル	
t − B u O K	カリウム t e r t − ブトキシド	
T E A	トリエチルアミン	
T F A	トリフルオロ酢酸	
T H F	テトラヒドロフラン	10
T M B T P	2, 2′, 5, 5′ − テトラメチル − 4, 4′ − ビス (ジフェニルホスフィノ) − 3, 3′ − ビチオフェン	
T P A	トリ (n − プロピル) アミン	
X y l	3, 5 − ジメチルフェニル	
3, 5 − X y l, 4 − M e	(6, 6′ − ジメトキシビフェニル − 2, 2′ − ジイル) ビス [ビス (3, 5 − ジメチル − 4 − メトキシ − フェニル) − ホスフィン]	20
O − M e O B I P H E P		
3, 5 − X y l − B I N A	2, 2′ − ビス [ジ (3, 5 − キシリル) ホ スフィン] − 1, 1′ − ビナフチル	
P		
3, 5 − X y l − M e O B	(6, 6′ − ジメトキシビフェニル − 2, 2′ − ジイル) ビス [ビス (3, 5 − ジメチルフ ェニル) − ホスフィン]	
I P H E P		

## 【0043】

本発明は、式 ( I I ) の化合物と式 ( I I I ) の化合物とのカップリング反応を含む式 ( I ) の化合物またはその塩の調製方法を提供し、式中、 $R^1$ 、 $R^2$  及び M は本明細書に説明するとおりである (後述のスキーム 1)。

30

## 【0044】

本発明の 1 つのさらなる態様は、金属錯体触媒 ( C ) を用いた式 ( I V ) の化合物の非対称性水素化を含む、式 ( I I ) の化合物の製造方法に関する (後述のスキーム 1)。

## 【0045】

本発明の一態様は、酸化還元酵素によって触媒される式 ( V ) の化合物の非対称性還元を含む、式 ( I I I ) の化合物の製造方法に関する (後述のスキーム 1)。

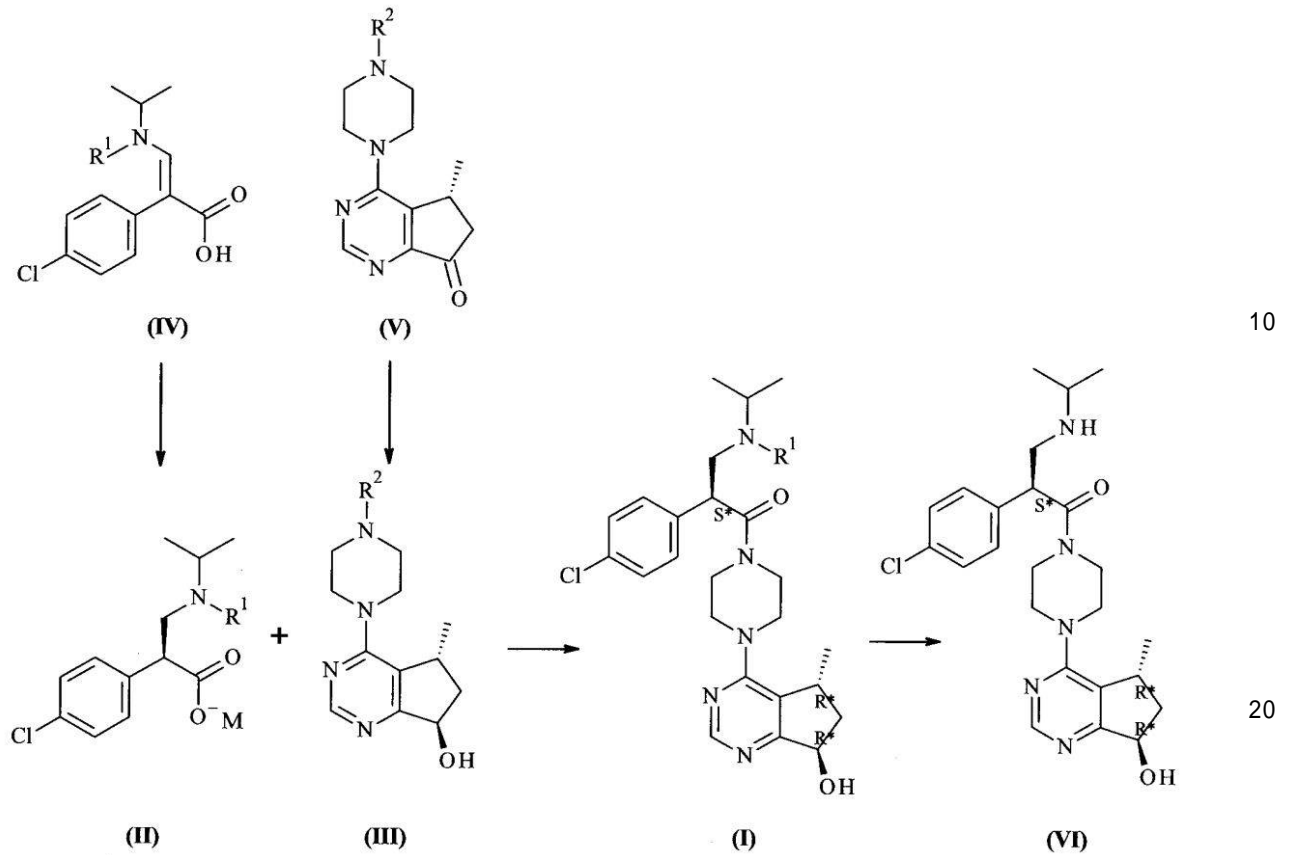
## 【0046】

本発明のさらなる一態様は、式 ( V I ) の化合物またはその医薬として許容され得る塩の製造方法に関し、この中で式 ( I ) の化合物は脱保護される (下記のスキーム 1)。

(スキーム 1)

40

## 【化7】



## 【0047】

本発明の一実施形態において、 $R^1$  は、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル（カルボベンジルオキシ（CBZ））、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル（Fmoc）、*p*-メトキシベンジルオキシカルボニル、*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル（BOC）、及びトリフルオロアセチルのリストから選択されるアミノ保護基である。

30

## 【0048】

本発明の特定の実施形態において、 $R^1$  は、*tert*-ブトキシカルボニル（BOC）である。

## 【0049】

本発明の一実施形態において、 $R^2$  は、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル（カルボベンジルオキシ（CBZ））、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル（Fmoc）、*p*-メトキシベンジルオキシカルボニル、*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル（BOC）、及びトリフルオロアセチルのリストから選択されるアミノ保護基である。

## 【0050】

本発明の特定の実施形態において、 $R^2$  は、*tert*-ブトキシカルボニル（BOC）である。

40

## 【0051】

本発明の一実施形態において、 $M$  は、アルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオン及び遷移金属イオンのリストから選択される金属イオンである。

## 【0052】

本発明の特定の実施形態において、 $M$  は、金属イオン、特にアルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオンまたは遷移金属イオンであり、但し、 $M$  は  $K^+$  ではないという条件つきである。

## 【0053】

本発明の特定の実施形態において、Mは、アルカリ金属イオンである。

【0054】

本発明の特定の実施形態において、Mは、 $\text{Li}^+$ 、 $\text{K}^+$ または $\text{Na}^+$ である。

【0055】

本発明の特定の実施形態において、Mは、 $\text{K}^+$ ではない。

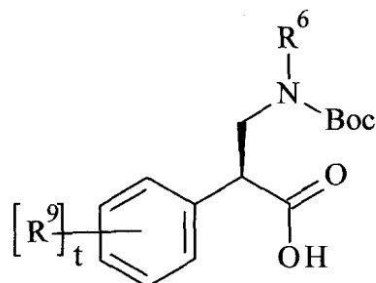
【0056】

本発明の最も特定の実施形態において、Mは、 $\text{Na}^+$ である。

【0057】

WO2008/006040は、式(II-pa)のアミノ酸及びその製造方法を開示し、式中、 $\text{R}^6$ 及び $\text{R}^9$ は種々の選択肢を有することができ、かつtは0~4である。

【化8】



(II-pa)

【0058】

WO2008/006040に開示されていた式(II-pa)の化合物の製造方法は、a)ラセミ混合物を生じるためのアルキルアミンと2-アリアルアクリラートとの非鏡像選択性反応またはb)適切なキラル助剤を含有する2-フェニル酢酸へのアルコキシメタンアミンの非対称性付加のいずれかを包含する。両方法は、非対称性水素化を包含しないが、付加反応を包含する。結果的に、両方法は、助剤の付加、切断及び分離のための追加の工程を必要とする。

【0059】

先の方法a)による合成は、ラセミエステル中間体の形成を介して進行し、当該ラセミエステル中間体はさらに、キラル助剤(例えば、S鏡像体のみとして)と結合したラセミ酸へと加水分解して、ジアステレオマーRアミノ酸/S助剤及びジアステレオマーSアミノ酸/S助剤からなる50:50の混合物を生じる。当該ジアステレオマーは、クロマトグラフィーによって分離されなければならない。所望のS-S中間体の収率は、38%に過ぎない。さらに、当該S-S中間体は、S-II酸を生じる(他のキラル成分であるキラル助剤の損失を伴う)ために、加水分解されなければならない。この手順は、1工程で材料の72%が失われるので、冗長でありかつあまり効率的ではない。要約すると、アミン及びアクリラートの非鏡像選択的付加は、例えば、立体選択性の欠如及びクロマトグラフィーによるラセミ混合物の必須の分離という内在的な問題を呈する。結果的に、収率は、立体選択的配列と比較して少なくとも100%低い。

【0060】

また、キラル助剤を含有する中間体への非対称性付加(先の方法b)は、当該助剤の付加、切断及び分離のための追加の工程を必要とする。標的となった酸の合成における前駆体は、キラル助剤と組み合わせられ、結果として生じる中間体は、アルコキシメタンアミンと結合する。この生成物は次に、ジアステレオマーR/S及びジアステレオマーS/Sのせいぜいわずかに高濃度の混合物からなり、1:1の混合物からならない場合、上述のようにさらに処理して、せいぜい中程度の収率で式(II-pa)の化合物の(S)異性体を単離しなければならない。

【0061】

したがって、その後のキラルクロマトグラフィーを不要にする、より良好な立体選択性を提供し、より少ない反応工程を必要とし、より高い収率を提供し、かつそれゆえより効

10

20

30

40

50

率的で、より環境にやさしく、かつ経費のあまりかからない、式(II)の化合物の改良された調製方法について、まだ対処されていない必要性がある。

【0062】

本発明者らは、金属錯体触媒(C)を用いた式(IV)の化合物の非対称性水素化を含む、式(II)の化合物の新たな製造方法を発見した。

【0063】

式(II)の化合物のこの新たな製造方法は、当該技術分野で公知の方法と比較していくつかの関連する利点を特長とする。

- ・非常に立体選択的な反応が合成において導入され、
- ・キラルクロマトグラフィーを用いたその後の精製が不要であり、
- ・反応工程数が減少し、
- ・全体的な収率が改善され、
- ・全体的な反応がより効率的で、より環境にやさしく、かつ経費があまりかからない。

10

【0064】

本発明の特定の金属錯体触媒は、類似の反応条件(すなわち、添加剤を用いない)下で、最大10'000の基質対触媒モル比(S/C)が採用できるのに対し、他の公知の触媒は、200~250のS/Cで使用する必要があるという点で、他の公知の触媒よりも非常により効率的で、かつ非常により活性がありかつ選択的であることを発見した。したがって、40~50倍少ない触媒の使用は、効率性、経費及び環境保護に及ぼす実質的な影響を有する。

20

【0065】

ある特定の公知の触媒は、触媒活性を高めるために、添加剤として多量のLiBF<sub>4</sub>を必要とする(水素化基質に対して最大5.8モル%、触媒に対して最大100モル当量)。多量のLiBF<sub>4</sub>は、工業法にとって不利であり、この多量のフッ化物イオンの存在(水素化基質の最大23.2%)が規模拡大において鋼製圧力反応器の腐食に関する問題を有しているからである。その一方で、LiBF<sub>4</sub>添加剤を用いる場合でさえ、触媒は、本発明の新たな触媒の活性に到達しない(例えば、最大S/Cは10'000)。

【0066】

当該技術分野で公知の均質に触媒する反応、すなわちこのような例えば非対称性水素化は、溶液の抽出及び濃縮の多くの周期を含む非常に労力の要する作業手順を必要とする。さらに、当該技術分野で公知の非対称性水素化は、スカベンジャー(例えば、チオール樹脂)を多量に(水素化基質に対して最大6重量%、触媒の重量の最大193倍)用いた金属触媒の除去を必要とする。スカベンジャー樹脂を用いたルテニウム混入物のこのような除去は、非常に容易ではなく、かつ極めて高額である。加えて、ルテニウム含有量は、一部のみ減少し(例えば、約50ppmまで)、次の工程へと実施されるので、副産物形成についての可能性を高める。このことは、材料及び労力の経費を加算し、潜在的な不純物についての考察を始める。

30

【0067】

結論として、触媒及び添加剤からの水素化生成物の公知の生成方法及び単離方法の効率性は低い。

40

【0068】

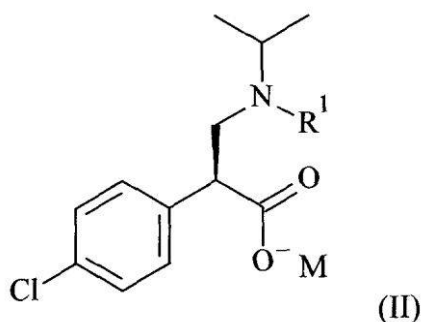
対照的に、本発明による方法は、水素化混合物から直接沈殿しかつ容易に濾過することのできる式(II)の化合物の塩を提供する。このような水素化生成物の単離及び精製は、100%e eでかつ5ppmの検出限界を下回るルテニウム含有量で高収率(>94%)を提供する。本発明者らの発見した非対称性水素化の反応生成物の作業はしたがって、従来の方法よりも実質的に単純で、安価でかつ有用である。

【0069】

本発明の一態様は、式(II)の化合物



【化 9】



10

に関し、式中、 $R^1$  及び M は、本明細書に定義するとおりである。

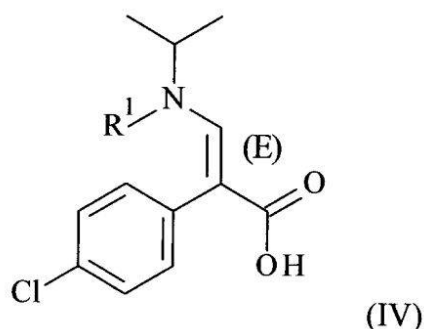
【0070】

本発明の一態様は、(S)-3-(tert-ブトキシカルボニル(イソプロピル)アミノ)-2-(4-クロロフェニル)プロパン酸ナトリウムである式(II)の化合物に関する。

【0071】

本発明の一態様は、金属錯体触媒(C)を用いた式(IV)

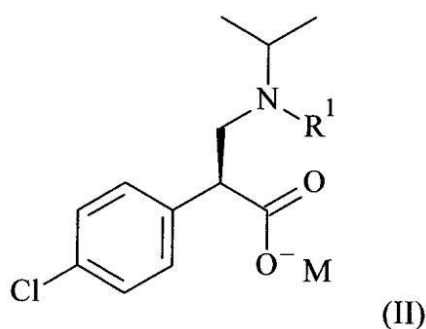
【化10】



20

の化合物の非対称性水素化を含む、式(II)

【化11】



30

の化合物の製造方法に関し、式中、 $R^1$  及び M は本明細書に定義するとおりである。

【0072】

本発明の一実施形態において、金属錯体触媒(C)は、ルテニウム錯体触媒である。

40

【0073】

本発明の一実施形態において、ルテニウム錯体触媒は、酸化数IIを特徴とするルテニウムを含む。

【0074】

本発明の一実施形態において、ルテニウム錯体触媒は、キラルホスフィンリガンド(D)を含む。

【0075】

本発明の一実施形態において、ルテニウム錯体触媒は、リガンド、特に中性リガンド(L)及び/または陰イオン性リガンド(Z)を含む。

50

## 【0076】

中性リガンド(L)の例は、エチレンまたはプロピレン、シクロオクテン、1,3-ヘキサジエン、ノルボルナジエン、1,5-シクロオクタジエン、ベンゼン、ヘキサメチルベンゼン、1,3,5-トリメチルベンゼンなどのオレフィン、及びp-シメンであり、あるいは、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ベンゾニトリル、アセトン、トルエン及びメタノールなどの溶媒でもある。

## 【0077】

陰イオン性リガンド(Z)の例は、酢酸( $\text{CH}_3\text{COO}^-$ )、トリフルオロ酢酸( $\text{CF}_3\text{COO}^-$ )、<sup>5</sup>-2,4-ペンタジエニル、<sup>5</sup>-2,4-ジメチル-ペンタジエニル、及びフッ化物、塩化物、臭化物、またはヨウ化物などのハロゲンイオンである。

10

## 【0078】

ルテニウム錯体触媒が帯電している場合、非配位性陰イオン(Y)をさらに含む。非配位性陰イオン(Y)の例は、フッ化物、塩化物、臭化物、またはヨウ化物などのハロゲンイオン、 $\text{BF}_4^-$ 、 $\text{ClO}_4^-$ 、 $\text{SbF}_6^-$ 、 $\text{PF}_6^-$ 、B(フェニル)<sub>4</sub><sup>-</sup>、B(3,5-ジ-トリフルオロメチル-フェニル)<sub>4</sub><sup>-</sup>、 $\text{CF}_3\text{SO}_3^-$ 、及び $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3^-$ である。

## 【0079】

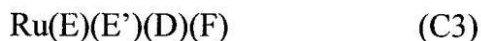
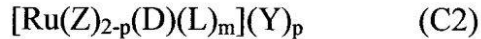
ルテニウム錯体触媒は任意にさらに、 $\text{AlCl}_3^-$ などのルイス酸へ配位することができる。

## 【0080】

本発明の一実施形態において、ルテニウム錯体触媒は、式(C1)、式(C2)または式(C3)の化合物から選択される。

20

## 【化12】



式中、

Dは、キラルホスフィンリガンドであり、

30

Lは、 $\text{C}_2 - 7$ アルケン、シクロオクテン、1,3-ヘキサジエン、ノルボルナジエン、1,5-シクロオクタジエン、ベンゼン、ヘキサメチルベンゼン、1,3,5-トリメチルベンゼン、p-シメン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ベンゾニトリル、アセトン、トルエン及びメタノールから選択される中性リガンドであり、

Zは、水素化物、フッ化物、塩化物、臭化物、<sup>5</sup>-2,4-ペンタジエニル、<sup>5</sup>-2,4-ジメチル-ペンタジエニルまたはA-COO<sup>-</sup>基から選択される陰イオン性リガンドであり、但し、2つのZがRu原子へ結合する場合、当該Zは同じまたは異別のいずれかであり得、

Aは、 $\text{C}_1 - 7$ アルキル、 $\text{C}_1 - 7$ ハロアルキル、アリール、またはハロアリールであり、

40

Yは、フッ化物、塩化物、臭化物、 $\text{BF}_4^-$ 、 $\text{ClO}_4^-$ 、 $\text{SbF}_6^-$ 、 $\text{PF}_6^-$ 、B(フェニル)<sub>4</sub><sup>-</sup>、B(3,5-ジ-トリフルオロメチル-フェニル)<sub>4</sub><sup>-</sup>、 $\text{CF}_3\text{SO}_3^-$ 、及び $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3^-$ から選択される非配位性陰イオンであり、

Fは、任意にキラルジアミンであり、

E及びE'は両方とも、ハロゲンイオンであり、またはEは水素化物でありかつE'は $\text{BH}_4^-$ であり、

mは、1、2、3または4であり、

pは、1または2である。

## 【0081】

50

本発明の特定の実施形態において、ルテニウム錯体触媒は、式(C1)または式(C2)の化合物から選択され、式中、Z、D、L、Y、m及びpは、本明細書に説明するとおりである。

【0082】

本発明の特定の実施形態において、ルテニウム錯体触媒は、式(C1)の化合物から選択され、式中、Z及びDは、本明細書に説明するとおりである。

【0083】

本発明の特定の実施形態において、ルテニウム錯体触媒は、 $Ru(Z)_2D$ であり、式中、Z及びDは、本明細書に説明するとおりである。

【0084】

本発明の特定の実施形態において、ルテニウム錯体触媒は、式(C2)の化合物から選択され、式中、Z、D、L、Y、m及びpは、本明細書に説明するとおりである。

【0085】

本発明の特定の実施形態において、ルテニウム錯体触媒は、式(C3)の化合物から選択され、式中、E、E'、D及びFは、本明細書に説明するとおりである。

【0086】

本発明の特定の実施形態において、陰イオン性リガンド(Z)は独立して、塩化物、臭化物、ヨウ化物、OAc、及びTFAから選択される。

【0087】

本発明の特定の実施形態において、陰イオン性リガンド(Z)は、 $A-COO^-$ である。

【0088】

本発明の特定の実施形態において、Aは、 $-CF_3$ である。

【0089】

本発明の特定の実施形態において、陰イオン性リガンド(Z)は、トリフルオロ酢酸(TFA)である。

【0090】

本発明の特定の実施形態において、中性リガンド(L)は独立して、ベンゼン( $C_6H_6$ )、p-シメン(pCym)、及びアセトニトリル(AN)から選択される。

【0091】

本発明の特定の実施形態において、中性リガンド(L)は、ベンゼン( $C_6H_6$ )である。

【0092】

本発明の特定の実施形態において、非配位性陰イオン(Y)は、塩化物、臭化物、ヨウ化物及び $BF_4^-$ から選択される。

【0093】

本発明の特定の実施形態において、非配位性陰イオン(Y)は、 $BF_4^-$ である。

【0094】

本発明の特定の実施形態において、mは1または4である。

【0095】

本発明の特定の実施形態において、mは1である。

【0096】

本発明の特定の実施形態において、mは4である。

【0097】

本発明の特定の実施形態において、pは1である。

【0098】

本発明の特定の実施形態において、pは2である。

【0099】

本発明の特定の実施形態において、E及びE'は両方とも塩化物である。

【0100】

10

20

30

40

50

本発明の特定の実施形態において、キラルジアミンFは、(1S, 2S) - 1, 2 - ジフェニルエチレンジアミン(S, S - DPEN)である。

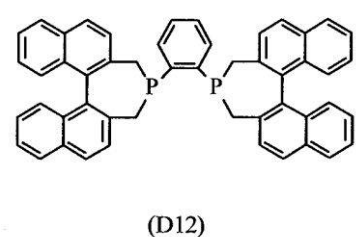
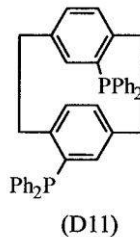
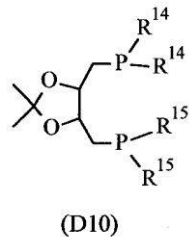
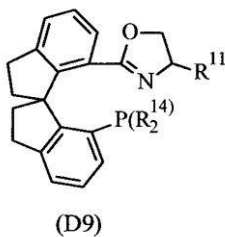
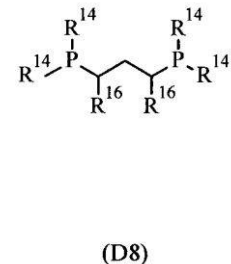
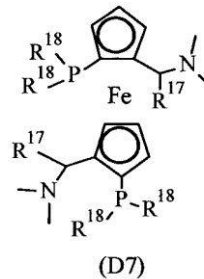
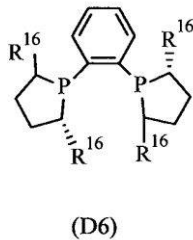
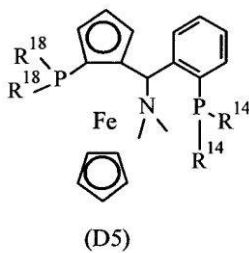
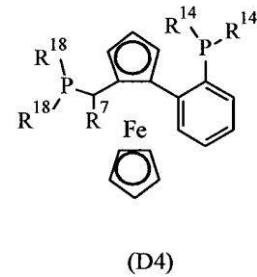
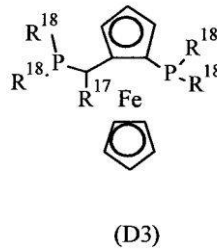
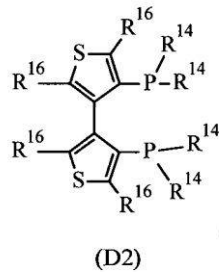
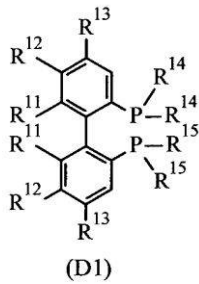
【0101】

本発明の特定の実施形態において、ルテニウム錯体触媒は、ルイス酸、特にAlCl<sub>3</sub>へ配位される。

【0102】

本発明の一実施形態において、キラルホスフィンリガンドDは、式(D1)~式(D12)の化合物

【化13】



から選択され、式中、

R<sup>11</sup>は、C<sub>1</sub>~7アルキル、C<sub>1</sub>~7アルコキシ、ベンジルオキシ、ヒドロキシもしくはC<sub>1</sub>~7アルキル-C(O)O-であり、

R<sup>12</sup>及びR<sup>13</sup>は各々独立して、水素、C<sub>1</sub>~7アルキル、C<sub>1</sub>~7アルコキシもしくはジ(C<sub>1</sub>~7アルキル)アミノであり、

または

同じフェニル基へ結合するR<sup>11</sup>及びR<sup>12</sup>もしくは同じフェニル基へともに結合するR<sup>12</sup>及びR<sup>13</sup>は、X-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-Y-であり、式中、Xは-O-、もしくは-C(O)O-であり、Yは-O-、-N(低級アルキル)-、もしくは-CF<sub>2</sub>-でありかつrは1~6の整数であり、または

2つのR<sup>11</sup>はともに、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-O-もしくはO-CH(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-O-であり、式中sは1~6の整数であり、または

R<sup>11</sup>及びR<sup>12</sup>もしくはR<sup>12</sup>及びR<sup>13</sup>は、これらの結合する炭素原子とともに、ナフチル環、テトラヒドロナフチル環もしくはジベンゾフラン環を形成し、

R<sup>14</sup>及びR<sup>15</sup>は各々独立して、C<sub>1</sub>~7アルキル、C<sub>1</sub>~7アルコキシ、ジ(C<sub>1</sub>~7アルキル)アミノ、モルホリニル、フェニル、トリ(C<sub>1</sub>~7アルキル)シリル、C

10

20

30

40

50

$1 \sim 7$  アルコキシカルボニル、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシスルホニル、 $(\text{CH}_2)_t - \text{OH}$  及び  $(\text{CH}_2)_t - \text{NH}_2$  からなる群から独立して選択される  $1 \sim 7$  個の置換基で任意に置換された  $\text{C}_{1 \sim 7}$  アルキル、 $\text{C}_{3 \sim 8}$  シクロアルキル、フェニル、ナフチルまたはヘテロアリールであり、式中  $t$  は  $1 \sim 6$  の整数であり、

$\text{R}^{16}$  は、 $\text{C}_{1 \sim 7}$  アルキルであり、

$\text{R}^{17}$  は、 $\text{C}_{1 \sim 7}$  アルキルであり、かつ

$\text{R}^{18}$  は独立して、アリール、ヘテロアリール、 $\text{C}_{3 \sim 8}$  シクロアルキルまたは  $\text{C}_{1 \sim 7}$  アルキルである。

【0103】

本発明の特定の実施形態において、キラルホスフィンリガンド(D)は、式(D1)の化合物から選択され、式中、 $\text{R}^{11} \sim \text{R}^{15}$  は、本明細書に説明するとおりである。

10

【0104】

本発明の特定の実施形態において、キラルホスフィンリガンド(D)は、(R)-3,5-Xyl-BINAP、(R)-BINAP、(S)-2-フリル-MeOBIPHEP、(S)-BINAP、(S)-BINAPHANE、(S)-BIPHEMP、(S)-MeOBIPHEP、(S)-pTol-BINAP)、(S)-TMBTTP及び(S,S)-iPr-DUPHOSから選択される。

【0105】

本発明の特定の実施形態において、キラルホスフィンリガンド(D)は、(S)-BIPHEMP、(S)-BINAP、及び(S)-MeOBIPHEPから選択される。

20

【0106】

本発明の特定の実施形態において、キラルホスフィンリガンド(D)は、(S)-BINAPである。

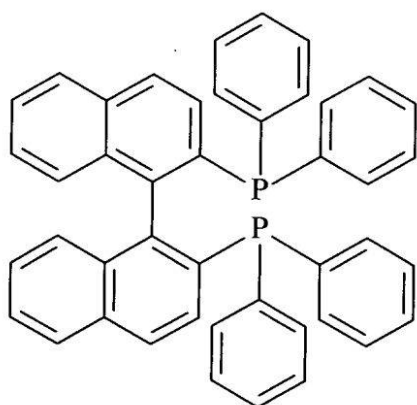
【0107】

本発明の特定の実施形態において、キラルホスフィンリガンド(D)は、(S)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ピナフチルである。

【0108】

本発明の特定の実施形態において、キラルホスフィンリガンド(D)は、

【化14】



30

である。

【0109】

本発明の特定の実施形態において、ルテニウム錯体触媒は、

$\text{Ru}(\text{TFA})_2((\text{R})-3,5\text{-Xyl-BINAP})$ 、

$\text{Ru}(\text{OAc})_2((\text{S})-2\text{-フリル-MeOBIPHEP})$ 、

$\text{Ru}(\text{OAc})_2((\text{S})-BINAP)$ 、

$[\text{Ru}(\text{OAc})_2((\text{S})-BINAP)]\text{AlCl}_3$ 、

$\text{Ru}(\text{TFA})_2((\text{S})-BINAP)$ 、

$\text{Ru}(\text{TFA})_2((\text{S})-BINAPHANE)$ 、

$\text{Ru}(\text{TFA})_2((\text{S})-BIPHEMP)$ 、

50

$\text{Ru}(\text{OAc})_2((\text{S})\text{-MeOBIPHEP})$ 、  
 $\text{Ru}(\text{TFA})_2((\text{S})\text{-TMBTP})$ 、  
 $\text{Ru}(\text{TFA})_2((\text{S}, \text{S})\text{-iPr-DUPHOS})$ 、  
 $[\text{Ru}((\text{R})\text{-BINAP})(\text{pCym})(\text{AN})](\text{BF}_4)_2$ 、  
 $[\text{RuBr}((\text{S})\text{-BINAP})(\text{C}_6\text{H}_6)]\text{Br}$ 、  
 $[\text{RuCl}((\text{S})\text{-BINAP})(\text{C}_6\text{H}_6)]\text{BF}_4$ 、  
 $[\text{RuCl}((\text{S})\text{-BINAP})(\text{C}_6\text{H}_6)]\text{Cl}$ 、  
 $[\text{RuI}((\text{S})\text{-BINAP})(\text{C}_6\text{H}_6)]\text{I}$ 、  
 $[\text{Ru}((\text{S})\text{-BINAP})(\text{AN})]_4(\text{BF}_4)_2$ 、及び  
 $\text{RuCl}_2((\text{S})\text{-pTol-BINAP})(\text{S}, \text{S-DPEN})$

10

の群から選択される。

【0110】

本発明の特定の実施形態において、ルテニウム錯体触媒は、

$\text{Ru}(\text{TFA})_2((\text{R})\text{-3,5-Xyl-BINAP})$ 、  
 $\text{Ru}(\text{OAc})_2((\text{S})\text{-2-フリル-MeOBIPHEP})$ 、  
 $\text{Ru}(\text{OAc})_2((\text{S})\text{-BINAP})$ 、  
 $[\text{Ru}(\text{OAc})_2((\text{S})\text{-BINAP})]\text{AlCl}_3$ 、  
 $\text{Ru}(\text{TFA})_2((\text{S})\text{-BINAP})$ 、  
 $\text{Ru}(\text{TFA})_2((\text{S})\text{-BINAPHANE})$ 、  
 $\text{Ru}(\text{TFA})_2((\text{S})\text{-BIPHEMP})$ 、  
 $\text{Ru}(\text{OAc})_2((\text{S})\text{-MeOBIPHEP})$ 、  
 $\text{Ru}(\text{TFA})_2((\text{S})\text{-TMBTP})$ 、  
 $\text{Ru}(\text{TFA})_2((\text{S}, \text{S})\text{-iPr-DUPHOS})$ 、  
 $[\text{Ru}((\text{R})\text{-BINAP})(\text{pCym})(\text{AN})](\text{BF}_4)_2$ 、  
 $[\text{RuBr}((\text{S})\text{-BINAP})(\text{C}_6\text{H}_6)]\text{Br}$ 、  
 $[\text{RuCl}((\text{S})\text{-BINAP})(\text{C}_6\text{H}_6)]\text{BF}_4$ 、  
 $[\text{RuI}((\text{S})\text{-BINAP})(\text{C}_6\text{H}_6)]\text{I}$ 、  
 $[\text{Ru}((\text{S})\text{-BINAP})(\text{AN})]_4(\text{BF}_4)_2$ 、及び  
 $\text{RuCl}_2((\text{S})\text{-pTol-BINAP})(\text{S}, \text{S-DPEN})$

20

の群から選択される。

30

【0111】

本発明の特定の実施形態において、ルテニウム錯体触媒は、

$\text{Ru}(\text{TFA})_2((\text{R})\text{-3,5-Xyl-BINAP})$ 、  
 $\text{Ru}(\text{OAc})_2((\text{S})\text{-2-フリル-MeOBIPHEP})$ 、  
 $\text{Ru}(\text{OAc})_2((\text{S})\text{-BINAP})$ 、  
 $[\text{Ru}(\text{OAc})_2((\text{S})\text{-BINAP})]\text{AlCl}_3$ 、  
 $\text{Ru}(\text{TFA})_2((\text{S})\text{-BINAP})$ 、  
 $\text{Ru}(\text{TFA})_2((\text{S})\text{-BINAPHANE})$ 、  
 $\text{Ru}(\text{TFA})_2((\text{S})\text{-BIPHEMP})$ 、  
 $\text{Ru}(\text{OAc})_2((\text{S})\text{-MeOBIPHEP})$ 、  
 $\text{Ru}(\text{TFA})_2((\text{S})\text{-TMBTP})$ 、及び  
 $\text{Ru}(\text{TFA})_2((\text{S}, \text{S})\text{-iPr-DUPHOS})$

40

の群から選択される式(C1)の化合物である。

【0112】

本発明の特定の実施形態において、ルテニウム錯体触媒は、

$[\text{Ru}((\text{R})\text{-BINAP})(\text{pCym})(\text{AN})](\text{BF}_4)_2$ 、  
 $[\text{RuBr}((\text{S})\text{-BINAP})(\text{C}_6\text{H}_6)]\text{Br}$ 、  
 $[\text{RuCl}((\text{S})\text{-BINAP})(\text{C}_6\text{H}_6)]\text{BF}_4$ 、  
 $[\text{RuCl}((\text{S})\text{-BINAP})(\text{C}_6\text{H}_6)]\text{Cl}$ 、  
 $[\text{RuI}((\text{S})\text{-BINAP})(\text{C}_6\text{H}_6)]\text{I}$ 、及び

50

$[Ru((S)-BINAP)(AN)_4](BF_4)_2$   
の群から選択される式(C2)の化合物である。

## 【0113】

本発明の特定の実施形態において、ルテニウム錯体触媒は、式(C3)の化合物、特に  $RuCl_2((S)-pTol-BINAP)(S,S-DPEN)$  である。

## 【0114】

本発明の特定の実施形態において、ルテニウム錯体触媒は、 $Ru(TFA)_2((S)-BINAP)$  である。

## 【0115】

本発明の特定の実施形態において、ルテニウム錯体触媒は、 $[RuCl(S-BINAP)(C_6H_6)]Cl$  である。 10

## 【0116】

本発明の特定の実施形態において、ルテニウム錯体触媒は、 $[RuCl(S-BINAP)(C_6H_6)]Cl$  ではない。

## 【0117】

本発明の特定の実施形態において、式(IV)の化合物の非対称性水素化は、アルコール、炭化水素、塩化炭化水素、フッ化およびポリフッ化脂肪族または芳香族炭化水素、超臨界または液体二酸化炭素、THF、水あるいはこれらの混合物から選択される溶媒中で実施される。

## 【0118】

非対称性水素化のための特定の溶媒は、アルコール、塩化炭化水素及びTHFである。 20

## 【0119】

非対称性水素化のための特定の溶媒は、MeOH、EtOH、i-PrOH、EtOH/シクロペンチルメチルエーテル、EtOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、EtOH/EtOAc、EtOH/THF、EtOH/H<sub>2</sub>O、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>及びTHFのリストから選択される。

## 【0120】

非対称性水素化のための最も特定の溶媒は、エタノール(EtOH)である。

## 【0121】

当該溶媒は、単独でまたは先に記載の溶媒の混合物として使用することができる。

## 【0122】

本発明の特定の実施形態において、式(IV)の化合物の非対称性水素化は、1~50重量%、特に5重量%、10重量%、20重量%または30重量%の式(IV)の化合物の濃度で実施される。 30

## 【0123】

本発明の特定の実施形態において、式(IV)の化合物の非対称性水素化は、10~25重量%の式(IV)の化合物の濃度で実施される。

## 【0124】

特別な場合、ある添加剤の添加は、式(IV)の化合物の非対称性水素化を改良することが驚くべきことに発見された。ルテニウム触媒の活性及び安定性は実質的に改良され、それゆえ必要とされる触媒の量が減少するという仮説が立てられる。採用される触媒量がより少量であると結果的に、作業は簡素化し、経費は削減される。 40

## 【0125】

本発明の特定の実施形態において、式(IV)の化合物の非対称性水素化は、LiBF<sub>4</sub>、LiPF<sub>6</sub>、LiO<sub>3</sub>SCF<sub>3</sub>、NaCl、NaBr、NaI、KCl、KBr、KI、LiCl、LiBr、LiI、HBF<sub>4</sub>、HCl、HBr、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、及びCH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>Hのリストから選択される1つ以上の添加剤をさらに含む。

## 【0126】

本発明の特定の実施形態において、式(IV)の化合物の非対称性水素化は、LiBF<sub>4</sub>、LiPF<sub>6</sub>またはLiO<sub>3</sub>SCF<sub>3</sub>を添加剤として含まない。これらの非常に腐食性のある特徴の点で、このようなフッ化物含有添加剤は、取り扱うのが困難であり、したが 50

って好ましくない。

【0127】

本発明の特定の実施形態において、式(IV)の化合物の非対称性水素化はさらに、NaCl、NaBr、KCl、KBr、HCl及びHBrのリストから選択される1つ以上の添加剤を含む。

【0128】

本発明の特定の実施形態において、式(IV)の化合物の非対称性水素化はさらに、LiBF<sub>4</sub>、HBF<sub>4</sub>、HCl、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、及びCH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>Hのリストから選択される1つ以上の添加剤を含む。

【0129】

本発明の特定の実施形態において、式(IV)の化合物の非対称性水素化はさらに、LiBF<sub>4</sub>、NaCl、NaBr、LiCl、LiBr、LiI、HBF<sub>4</sub>、HCl、HBr、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、及びCH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>Hのリストから選択される1つ以上の添加剤を含む。

【0130】

本発明の特定の実施形態において、式(IV)の化合物の非対称性水素化は、水素を水素源として用いて実施される。

【0131】

本発明の特定の実施形態において、式(IV)の化合物の非対称性水素化は、1~150バール、特に10~30バール、最も特に17~21バールの水素圧下で実施される。

【0132】

本発明の特定の実施形態において、式(IV)の化合物の非対称性水素化は、10~120、特に20~90の温度で実施される。

【0133】

本発明の特定の実施形態において、式(IV)の化合物の非対称性水素化は、5~30時間、特に6~25時間、より特に6~23時間の時間で実施される。

【0134】

本発明の特定の実施形態において、式(IV)の化合物の非対称性水素化は、5~100'000、特に100~15'000、最も特に100~10'000の基質/触媒比(S/C)で実施される。

【0135】

本発明の特定の実施形態において、式(IV)の化合物の非対称性水素化は、バッチ式で実施される。

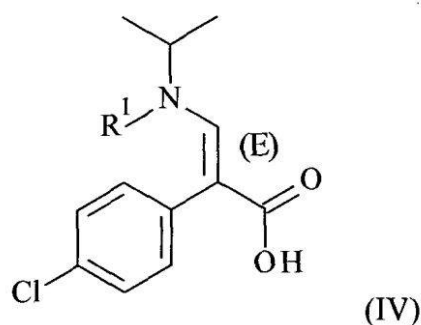
【0136】

本発明の特定の実施形態において、式(IV)の化合物の非対称性水素化は、連続的な様式で実施される。

【0137】

本発明の一態様は、金属錯体触媒(C)を用いた式(IV)

【化15】



の化合物の非対称性水素化の後に、式C<sub>1</sub>~<sub>7</sub>アルキル-OMの金属アルコキシドのアルコール溶液を当該水素化反応混合物へ添加することによって塩を形成することを含む、式(II)

10

20

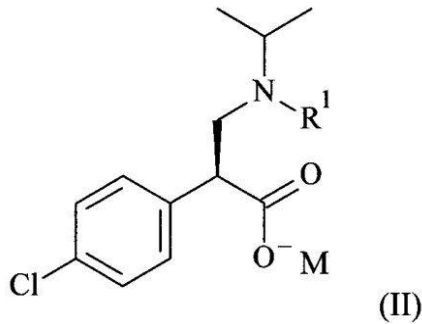
30

40

50



## 【化16】



10

の化合物の製造方法に関し、式中、 $R^1$  及び  $M$  は本明細書に定義するとおりである。

## 【0138】

本発明の一態様は、金属錯体触媒 (C) を用いた式 (IV) の化合物の非対称性水素化の後に、式  $C_{1-7}$  アルキル - OM の金属アルコキシドのアルコール溶液を当該水素化反応混合物へ、酸中間体の先行の単離または精製なしで添加することによって塩を形成することを含む、式 (II) の化合物の製造方法に関し、式中、 $R^1$  及び  $M$  は、本明細書に定義するとおりである。

## 【0139】

本発明の特定の実施形態において、塩形成工程において採用する金属アルコキシドは、 $MeOM$ 、 $EtOM$ 、 $iPrOM$ 、 $nPrOM$ 、 $nBuOM$ 、 $iBuOM$  または  $tBuOM$ 、最も特に  $EtOM$  である。

20

## 【0140】

本発明の特定の実施形態において、塩形成工程において溶媒として使用するアルコールは、 $C_{1-7}$  アルキル - OH、より特に  $MeOH$ 、 $EtOH$ 、 $iPrOH$ 、 $nPrOH$ 、 $nBuOH$ 、 $iBuOH$  または  $tBuOH$ 、最も特に  $EtOH$  である。

## 【0141】

本発明の一態様は、金属錯体触媒 (C) を用いた式 (IV) の化合物の非対称性水素化の後に、ナトリウムエトキシドのエタノール溶液を当該水素化反応混合物へ添加することによって塩を形成することを含む。式 (II) の化合物の製造方法に関する。

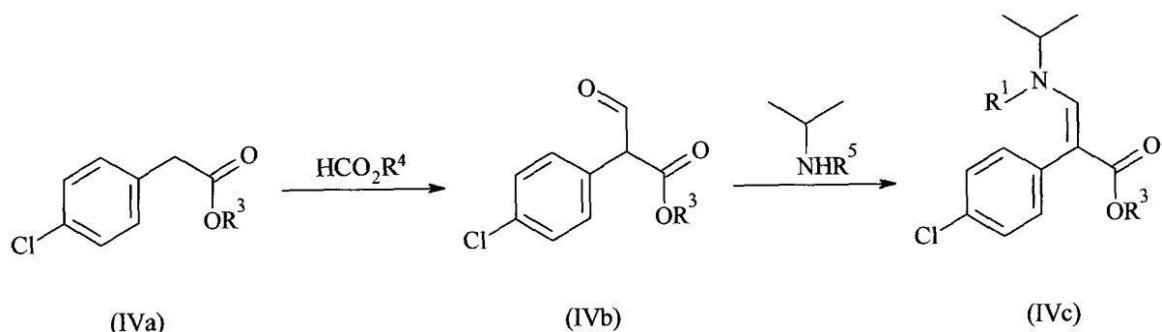
## 【0142】

式 (IV) の化合物は、当業者に公知の方法によって調製することができる。式 (IV) の化合物の調製に関する特定の一般的な方法は、スキーム 2 において示されている。個々の反応工程に関するより特定の説明については、後述の実施例の節を参照されたい。

30

(スキーム 2)

## 【化17】



40

## 【0143】

式 (IVa) の化合物 (式中、 $R^3$  は、任意に置換された  $C_{1-7}$  アルキル、特にエチルである) は、化合物  $HCO_2R^4$  (式中、 $R^4$  は、任意に置換された  $C_{1-7}$  アルキル、特にエチルである) を用いた塩基性条件下で濃縮され、式 (IVb) の化合物を形成する。アミン  $HN$  (イソプロピル)  $R^5$  (式中、 $R^5$  は、水素、 $C_{1-7}$  アルキルまたはアミノ保護基である) を用いた式 (IVb) の化合物のさらなる濃縮は、式 (IVc) の化

50

合物を形成する。R<sup>5</sup>が式(IVc)の化合物において水素である場合、当該アミンの追加の保護は、式(IVc)の保護された化合物を形成するために実施することができる(例えば、R<sup>5</sup>がBocなどのアミノ保護基である場合)。化合物(IVc)のエステルの加水分解は、式(IV)の化合物を提供する。

【0144】

本発明のルテニウム錯体触媒は、原理上、それ自体公知の様式で調製することができる。当該触媒は、例えば、B. Heiserら, *Tetrahedron: Asymmetry* 1991, 2, 51、またはN. Feikenら, *Organometallics* 1997, 16, 537、またはJ. - P. Genet, *Acc. Chem. Res.* 2003, 36, 908、またはK. Mashimaら, *J. Org. Chem.* 1994, 53, 3064、*Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, 37, 1703~1707、またはM. P. Flemingら, 米国特許第6,545,165 B1号及びこれらに引用されている参考文献、ならびにフェロセン系Ru錯体について具体的には有機反応の触媒作用(Catalysis of Organic Reactions), CRC Press, ボカラトン市, 2009におけるO. Brielらにより単離または直接使用する(その場調製)ことができ、これらの文献すべての開示は全体として、すべての目的のために参照により本明細書に組み込まれる。

10

【0145】

[Ru(TFA)<sub>2</sub>((S)-BINAP)]の合成は、B. Heiserら, *Tetrahedron: Asymmetry* 1991, 2, 51に開示されている。

20

【0146】

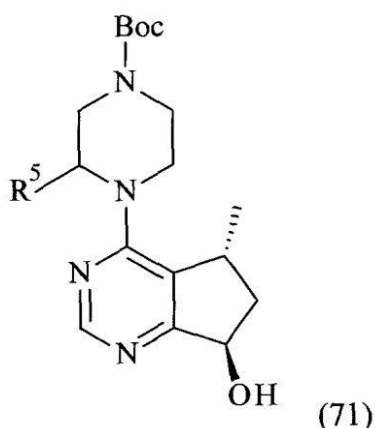
ルテニウム錯体触媒は、その場で、すなわち使用直前に単離なしで調製することができる。このような触媒が調製される溶液はすでに、鏡像選択的水素化のための基質を含有することができ、または当該溶液は、水素化反応を開始する直前に基質と混合することができる。

【0147】

WO2008/006040は、式(71)の5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-7-オール及びその製造方法を開示しており、式中、R<sup>5</sup>は、種々の代替物を有することができる。

【化18】

30



40

【0148】

特に、WO2008/006040は、水素の存在下でのキラル触媒、コーリー・バクシ・柴田(CBS)触媒、キラルリガンドの存在下でのボロヒドリド還元剤、または非キラル還元剤(例えば、H<sub>2</sub>、Pd/C)を用いた、5-メチル-5,6-ジヒドロシクロペンタ[d]ピリミジン-7-オンから(R)または(S)-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-7-オールへの非対称性還元を開示している。

【0149】

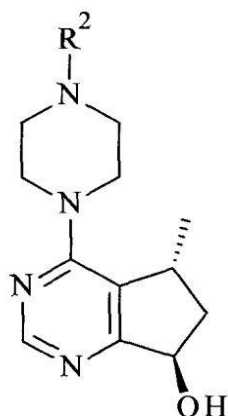
50

式(III)の化合物を製造するための、当該技術分野で公知の方法は、当該方法が激的な反応条件(例えば、高圧)、重金属及びキラル助剤の使用を必要とし、かつ得られたジアステレオ選択性が制限されているに過ぎず(すなわち、88% de)、したがって追加の精製工程を必要とするという本質的な欠点を呈する。

【0150】

本発明者らは、式(III)(式中、R<sup>2</sup>は、本明細書に説明するとおりである)の化合物の製造についての新たな酵素方法を発見した。

【化19】



(III)

10

20

【0151】

本発明による式(III)の化合物の製造についてのこれらの新たな方法は、当該技術分野で公知の方法と比較していくつかの関連する利点を特長とする。当該酵素的還元の特長とは、その触媒の性質である、形成されるジアステレオマーのその後の分割に関する潜在的な必要性を回避する非常に高いジアステレオ選択性である。

【0152】

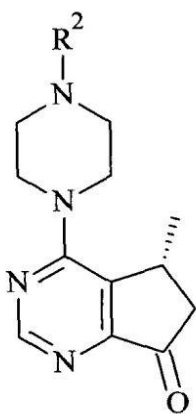
本発明の酵素的還元は、技術的な必要条件を簡素化し、成分の数及び量を減少させ、かつより高い時空間収率を可能にする。本発明の利点は、高い基質濃度(最高25%)、高い生成物濃度(最高25%)、低い補因子ローディング(式(V)の化合物の最低1/3000)及び2-プロパノールを最終還元剤として用いたより単純な補因子再生系など、改良された技術上の関連基準として具現化される。2-プロパノールを最終還元剤として用いた当該補因子再生系は、粘度を低下させ、酸化された補基質としてのグルコン酸の連続的な中和を回避し、形成されたアセトンの連続的な除去を可能にする。

30

【0153】

本発明の一態様は、酸化還元酵素によって触媒される式(V)

【化20】

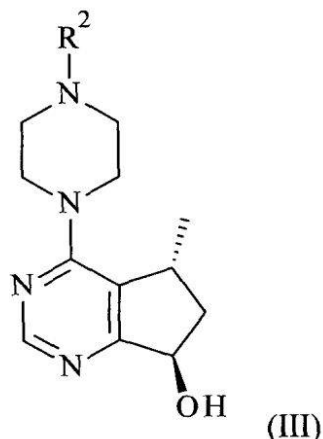


(V)

40

の化合物の非対称性還元を含む式(III)

## 【化 2 1】



10

の化合物の製造方法に関し、式中、 $R^2$  は、本明細書に定義するとおりである。

## 【0154】

本発明の一態様において、式(V)の化合物から式(III)の化合物への非対称性還元を触媒する酸化還元酵素は、ケト還元酵素である。

## 【0155】

本発明の一態様において、当該酸化還元酵素は、式(V)の化合物から式(III)の化合物への非対称性還元を、少なくとも95%のジアステレオマー過剰率(d e)のジアステレオ選択性で、特に少なくとも98%のd eのジアステレオ選択性で、より特に少なくとも99%のd eのジアステレオ選択性で触媒する。

20

## 【0156】

本発明の一態様において、式(V)の化合物から式(III)の化合物への非対称性還元は、補因子の存在下で酸化還元酵素によって触媒される。

## 【0157】

本発明の一態様において、式(V)の化合物から式(III)の化合物への非対称性還元において酸化される補因子は、NADHまたはNADPHである。

## 【0158】

本発明の一態様において、式(V)の化合物から式(III)の化合物への非対称性還元において酸化される補因子は、酵素とカップリングした補因子の再生(例えば、最終還元剤としてのグルコース、及びグルコース脱水素酵素を基にする)または基質とカップリングした再生(例えば、第二級アルコールを補基質として用いる)のいずれかを適用して、その場で再生される。

30

## 【0159】

本発明の一態様において、式(V)の化合物から式(III)の化合物への非対称性還元において酸化される補因子は、グルコース及びグルコース脱水素酵素を補基質として用いる、酵素とカップリングした補因子の再生によって、その場で再生される。

## 【0160】

本発明の一態様において、式(V)の化合物から式(III)の化合物への非対称性還元において酸化される補因子は、第二級アルコールを補基質として用いる、基質とカップリングした再生によって、その場で再生される。

40

## 【0161】

本発明の一態様において、基質とカップリングした再生のための補基質としての第二級アルコールは、2-プロパノール、2-ブタノール、ブタン-1,4-ジオール、2-ペンタノール、ペンタン-1,5-ジオール、4-メチル-2-ペンタノール、2-ヘキサノール、ヘキサノール-1,5-ジオール、2-ヘプタノール、または2-オクタノールから選択され、特に2-プロパノールである。

## 【0162】

2-プロパノールは、標的反応も触媒する同じ酵素における補因子の再生及び形成され

50

たアセトンの連続的な除去のために特に有用である。

【0163】

本発明の一態様において、式(V)の化合物から式(III)の化合物への非対称性還元を触媒する酸化還元酵素は、ジアステレオ選択的NADPH依存性酸化還元酵素である。

【0164】

本発明の一態様において、式(V)の化合物から式(III)の化合物への非対称性還元を触媒する酸化還元酵素は、

KRED-NADPH-111(Codexis社製、米国カリフォルニア州レッドウッドシティ)、

KRED-NADPH-112(Codexis社製、米国カリフォルニア州レッドウッドシティ)、

KRED-NADPH-113(Codexis社製、米国カリフォルニア州レッドウッドシティ)、

KRED-NADPH-114(Codexis社製、米国カリフォルニア州レッドウッドシティ)、

KRED-NADPH-115(Codexis社製、米国カリフォルニア州レッドウッドシティ)、

KRED-NADPH-121(Codexis社製、米国カリフォルニア州レッドウッドシティ)、

KRED-NADPH-123(Codexis社製、米国カリフォルニア州レッドウッドシティ)、

KRED-NADPH-145(Codexis社製、米国カリフォルニア州レッドウッドシティ)、

KRED-NADPH-155(Codexis社製、米国カリフォルニア州レッドウッドシティ)、

A231(Almac Group社製、英国クレイガボン地区)、及び

KRED-NADPH-136(EnzySource製、中国杭州市)

のリストから選択されるジアステレオ選択的NADPH依存性酸化還元酵素である。

【0165】

式(V)の化合物から式(III)の化合物への非対称性還元を触媒するさらなる適切な酸化還元酵素は、

PCT国際公開第WO2010/025238A2号において開示され、配列番号34において識別されるラクトバチルス・ケフィア(Lactobacillus kefir)由来の操作されたケト還元酵素であるKRED-X1、及び

PCT国際公開第WO2009/029554A2号において開示され、配列番号138として識別されるスポロボロミセス赤色酵母(Sporobolomyces salmonicolor)由来の操作されたケト還元酵素であるKRED-X2

のリストから選択されるジアステレオ選択的NADPH依存性酸化還元酵素である。

【0166】

式(V)の化合物から式(III)の化合物への非対称性還元を触媒するさらなる適切な酸化還元酵素は、市販のKRED-X1のパリアントである(Codexis社製、米国カリフォルニア州レッドウッドシティ)。

【0167】

特に有用なのは、Codexis KRED特殊プレート製品「KRED-X1-SPECIALTY-PLT」由来のKREDパリアント「P1B06」である操作されたケト還元酵素「KRED-X1-P1B06」である。

【0168】

式(V)の化合物から式(III)の化合物への非対称性還元を触媒するさらなる適切な酸化還元酵素は、市販のKRED-X1のパリアントである(Codexis社製、米

10

20

30

40

50

国カリフォルニア州レッドウッドシティ)。特に有用なのは、Codexis KRED 特殊プレート製品「KRED-X1.1-B06-SPECIALTY-PLT」由来の以下の操作されたケト還元酵素、すなわち

「KRED-X1.1-P1F01」(KREDバリエントP1F01)、  
「KRED-X1.1-P1H10」(KREDバリエントP1H10)、  
「KRED-X1.1-P1G11」(KREDバリエントP1G11)、  
「KRED-X1.1-P1C04」(KREDバリエントP1C04)、  
「KRED-X1.1-P1C11」(KREDバリエントP1C11)、及び  
「KRED-X1.1-P1C08」(KREDバリエントP1C08)

である。

10

【0169】

特に有用なのは、操作されたケト還元酵素「KRED-X1.1-P1C04」及び「KRED-X1.1-P1F01」である。最も特定のケト還元酵素は、操作されたケト還元酵素「KRED-X1.1-P1F01」である。

【0170】

PCT国際公開第WO2010/025085A2号及び第WO2009/029554A2は、それらが全体として、すべての目的のために参照により本明細書により組み込まれ、特に酸化還元酵素の調製及び使用に関連する当該PCT国際公開の態様がそうである。

【0171】

上記の酵素はすべて、補因子NADHと同様に使用し得る。

20

【0172】

本発明の1つの特定の態様において、式(V)の化合物から式(III)の化合物への非対称性還元を触媒する酸化還元酵素は、KRED-NADPH-111、KRED-NADPH-112、KRED-NADPH-113、KRED-NADPH-114、KRED-NADPH-115、KRED-NADPH-121、KRED-NADPH-123、KRED-NADPH-145、KRED-NADPH-155、A231、KRED-NADPH-136、KRED-X1、KRED-X2、KRED-X1-P1B06、KRED-X1.1-P1F01、KRED-X1.1-P1H10、KRED-X1.1-P1G11、KRED-X1.1-P1C04、KRED-X1.1-P1C11、及びKRED-X1.1-P1C08のリストから選択されるジアステレオ選択的NADPH依存性酸化還元酵素である。

30

【0173】

本発明の1つの特定の態様において、式(V)の化合物から式(III)の化合物への非対称性還元を触媒する酸化還元酵素は、KRED-X1、KRED-X2、KRED-X1-P1B06、KRED-X1.1-P1F01、KRED-X1.1-P1H10、KRED-X1.1-P1G11、KRED-X1.1-P1C04、KRED-X1.1-P1C11、及びKRED-X1.1-P1C08のリストから選択されるジアステレオ選択的NADPH依存性酸化還元酵素である。

【0174】

本発明の1つの特定の態様において、式(V)の化合物から式(III)の化合物への非対称性還元を触媒する酸化還元酵素は、KRED-X1、KRED-X2、KRED-X1-P1B06、KRED-X1.1-P1C04及びKRED-X1.1-P1F01のリストから選択されるジアステレオ選択的NADPH依存性酸化還元酵素である。

40

【0175】

本発明の1つの特定の態様において、式(V)の化合物から式(III)の化合物への非対称性還元を触媒する酸化還元酵素は、KRED-X1、KRED-X1-P1B06、KRED-X1.1-P1C04及びKRED-X1.1-P1F01のリストから選択されるジアステレオ選択的NADPH依存性酸化還元酵素である。

【0176】

50

本発明の1つの特定の態様において、式(V)の化合物から式(III)の化合物への非対称性還元を触媒する酸化還元酵素は、KRED-X1及びKRED-X2のリストから選択されるジアステレオ選択的NADPH依存性酸化還元酵素である。

【0177】

本発明の1つの特定の態様において、式(V)の化合物から式(III)の化合物への非対称性還元を触媒する酸化還元酵素は、KRED-X1及びKRED-X1-P1B06のリストから選択されるジアステレオ選択的NADPH依存性酸化還元酵素である。

【0178】

本発明の1つの特定の態様において、式(V)の化合物から式(III)の化合物への非対称性還元を触媒する酸化還元酵素は、KRED-X1.1-P1C04及びKRED-X1.1-P1F01のリストから選択されるジアステレオ選択的NADPH依存性酸化還元酵素である。

10

【0179】

本発明の1つの特定の態様において、式(V)の化合物から式(III)の化合物への非対称性還元を触媒する酸化還元酵素は、ジアステレオ選択的NADPH依存性酸化還元酵素KRED-X1.1-P1F01である。

【0180】

本発明の一態様において、式(V)の化合物から式(III)の化合物への非対称性還元は、1つ以上の有機補助溶媒の存在下で水性媒体中で実施される。

【0181】

20

本発明の一態様において、式(V)の化合物から式(III)の化合物への非対称性還元は、1つ以上の有機補助溶媒の存在下で水性媒体中で実施され、この中で、当該有機補助溶媒は、1~50容積%、特に4~40容積%の総濃度で存在する。

【0182】

本発明の一態様において、式(V)の化合物から式(III)の化合物への非対称性還元において存在する補助溶媒は、グリセロール、2-プロパノール、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、メチルテトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸ブチル、トルエン、ヘプタン、ヘキサン、シクロヘキセン及びこれらの混合物のリストから選択され、特に2-プロパノールである。

【0183】

30

2-プロパノールは、基質とカップリングした補因子再生のための最終還元剤として機能することができるので、補助溶媒として特に有用である。

【0184】

本発明の一態様において、式(V)の化合物から式(III)の化合物への非対称性還元は、1と50の間、特に20と45の間の反応温度で実施される。

【0185】

上位範囲にある温度は、反応速度を高め、アセトンの除去を容易にする。

【0186】

本発明の一態様において、式(V)の化合物から式(III)の化合物への非対称性還元は、5.5と8.5の間のpHで実施される。

40

【0187】

本発明の一態様において、式(V)の化合物から式(III)の化合物への非対称性還元は、水性緩衝液中で実施される。適切な緩衝液は、当業者に公知である。特定の緩衝液は、2-(N-モルホリノ)エタンスルホン酸(MES)またはリン酸二水素カリウム(PBS)である。

【0188】

至適pH範囲及びそれゆえ任意の適切な緩衝液は、採用される特定の酸化還元酵素による。

【0189】

本発明の一態様は、式(V)の化合物から式(III)の化合物への非対称性還元に関

50

し、この中で、式(V)の化合物は初期的に、1~25重量%、特に10~20重量%の濃度で存在する。

【0190】

本発明の一態様は、式(V)の化合物から式(III)の化合物への非対称性還元に関し、この中で、反応濃度(当該反応混合物中の式(V)のケトン及び式(III)のキラルアルコールの総濃度)は、1重量%と25重量%の間、特に10重量%と20重量%の間である。

【0191】

本発明の一態様は、酸化還元酵素によって触媒される式(V)の化合物の非対称性還元後の抽出によるまたは濾過による作業を含む、式(III)の化合物の製造方法に関する。

10

【0192】

本発明の一態様は、酸化還元酵素によって触媒される式(V)の化合物から式(III)の化合物への非対称性還元に関し、この中で、当該生成物は、抽出によってまたは濾過によって従来通り作業される。

【0193】

粗生成物の純度は、結晶化によってさらに高められ得、または式(I)の化合物の製造のためのその後の反応シーケンスにあるように使用され得る。

【0194】

本発明の一態様は、酸化還元酵素によって触媒される式(V)の化合物の非対称性還元後の抽出によるまたは濾過による及びさらに結晶化による作業を含む、式(III)の化合物の製造方法に関する。

20

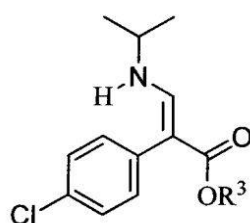
【0195】

本発明の一態様は、式(V)の化合物から式(III)の化合物への非対称性還元に関し、この中で、当該生成物は、抽出によってまたは濾過によって及びさらに結晶化によって従来通り作業される。

【0196】

本発明の一態様は、式(IVd)

【化22】

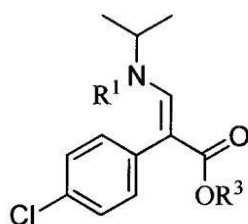


(IVd)

30

の化合物またはその塩を、式(IVc)

【化23】



(IVc)

40

(式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>3</sup>は本明細書に定義するとおりである)の化合物またはその塩を得るのに十分な条件下でR<sup>1</sup>-X(式中、Xは脱離基である)と接触させることを含む、式IVcの化合物またはその塩の製造方法に関する。

50



## 【0197】

－実施形態において、当該方法は、(E)-3-(tert-ブトキシカルボニル(イソプロピル)-アミノ)-2-(4-クロロフェニル)アクリル酸エチルを含み、式中、 $R^1$ は、BOC保護基であり、 $R^3$ は、エチルであり、かつ式中 $R^1-X$ は $(BOC)_2O$ である。

## 【0198】

1つの特定の実施形態において、当該方法は、式IVdの化合物またはその塩を、約50%超、特に約75%超の収率で、DMFを含む極性溶媒混合物中で式IVcの化合物またはその塩を得る条件下で、約8当量未満の $(BOC)_2O$ 、特に約4当量未満、より特に約3当量と接触させることを含む。

10

## 【0199】

1つのさらに特定の実施形態において、当該条件は、式IVdの化合物またはその塩を、DMFを含む極性溶媒混合物中で、約3当量の $(BOC)_2O$ ならびに各約2当量のトリブチルアミン及びジメチルアミノピリジン(DMAP)を含む塩基性混合物と接触させることを含む。ある実施形態において、当該方法はさらに、当該 $(BOC)_2O$ の添加中に真空下で当該反応混合物から液体の一部を除去することを含む。

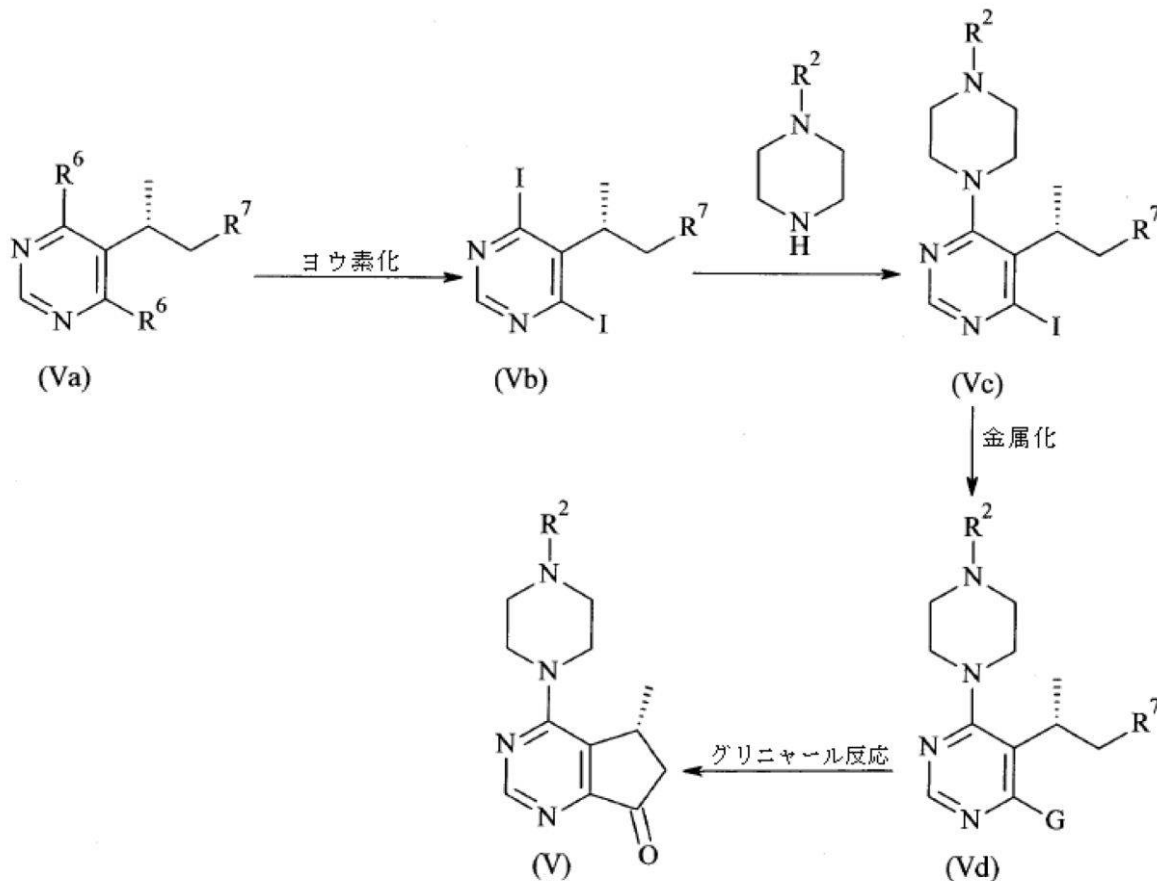
## 【0200】

式(V)の化合物は、当業者に公知の方法により調製することができる。式(V)の化合物の調製に関する特定の一般的な方法は、スキーム3に示す。個々の反応工程に関するより特定の説明については、後述の実施例の節を参照されたい。

20

(スキーム3)

## 【化24】



30

40

## 【0201】

式(Va)の化合物とヨウ素化剤(例えば、NaI及び任意に酸を有するなどのヨウ化塩)の反応は、式(Vb)のジヨードピリミジンを生じ、これはさらに単保護されたピペラジンと反応して、式(Vc)の化合物を生じることができる。式(Vc)の化合物は、

50

グリニヤール試薬（例えば、 $iPrMgCl$ などのハロゲン化 $C_{1-7}$ アルキルマグネシウム）などの金属化剤で金属化して式（Vd）の化合物を形成し、これがさらに環化して、式（V）のシクロペンチルケトンを形成し、式中、

$R^2$  は、本明細書に説明するとおりであり、

G は、Li または Mg であり、

$R^6$  は、Cl または OH であり、

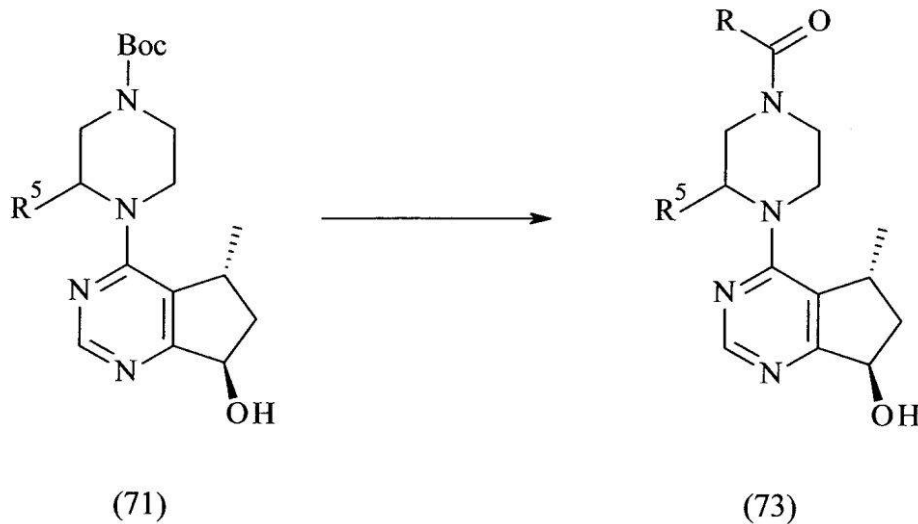
$R^7$  は、 $-CN$ 、 $-COOR^a$  または  $-CONR^aR^b$  であり、式中  $R^a$  及び  $R^b$  は独立して、水素、 $-OH$ 、 $C_{1-7}$ アルコキシ、 $C_{1-7}$ アルキル、 $C_{2-7}$ アルケニル、 $C_{2-7}$ アルキニル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、フェニルもしくは3~12員のヘテロシクロアルキルのリストから選択され、または  $R^a$  及び  $R^b$  は、これらの結合する窒素原子とともに、3~7員のヘテロシクロアルキルを形成する。

10

【0202】

WO2008/006040は、酸を用いた脱保護後の式（71）の化合物が適切なアミノ酸でアシル化した式（73）の化合物の製造方法を開示しており、式中、R及び $R^5$ は、種々の代替物を有することができる。

【化25】



20

30

【0203】

先行技術において説明されるようなアシル化反応は、以下の欠点を呈する。

- ・カップリング試薬としてHBTUを採用する方法は、大規模な商業的製造方法に適していない。HBTUは、アナフィラキシー及び職業的アレルギー性接触性皮膚炎の症例が文献で説明されているような重症の工業的な衛生上の懸念を起こさせる（Hannu Tら, Occup Med, 2006, 56(6), 430~433及びM. A. Allerら, Contact Dermatitis, 2010 62, 2123）。

- ・ジクロロメタンを溶媒として採用する方法は、ジクロロメタンが米国における有害空気汚染物（HAP）として分類されるので、大規模な商業的製造方法に適していない。さらに、ジクロロメタンは、日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）によってクラス2の溶媒として格付けされ、その本質的な毒性により、厳しい認可1日曝露量（PDE）が伴う。

40

- ・クロマトグラフィーを用いた生成物の精製は、その非常に多量の溶媒消費及び少量の処理量により、バルク規模の小分子製造のための許容され得る精製方法ではない。

- ・商業的なバルク規模の反応方法が混合物中に1つを超える溶媒を包含する場合、当該溶媒は、互いからの分離及び蒸留を用いた再生利用を可能にするために、互いに十分に離れた異なる沸点を必要とする。同じ工程に、混合物が分離できないので再生利用可能ではない4つの溶媒を包含する方法（例えば、シクロペンチルメチルエーテル（CPME）を有する）は、大規模な製造に適していない。

- ・濃縮された無機塩をすべてが有する多くの（例えば6回）水性抽出を必要とする生成

50

物の作業は結果的に、有意な量の汚染された廃棄水を生じる。このような加工条件は結果的に、環境上不利な製造方法を生じる。

【0204】

本発明者らは、塩、特にナトリウム塩である式(II)の化合物の式(III)の化合物へのカップリングを含む、式(I)の化合物の製造のための新たな改良された方法を発見した。塩、特にナトリウム塩としての式(II)の化合物の使用は、遊離アミノ酸の使用と比較して、このような方法を実質的に容易かつ簡素化する。

【0205】

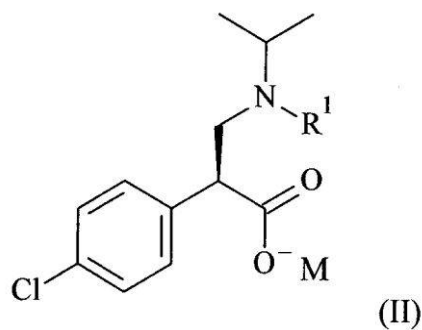
本発明による式(I)の化合物の製造方法は、当該技術分野で説明される方法と比較していくつかの関連する利点を特長とし、とりわけ、例えば、

- ・式(I)の化合物の作業はかなり改良されている。十分に分離可能な3つの溶媒のみ(イソプロパノール、トルエン及びヘプタン)を採用している。
- ・無水プロピルホスホン酸(T3P)は、アレルギー特性及び感作特性のない非毒性カップリング剤である。
- ・反応副産物は水溶性であり、それゆえ、例えば3倍水性抽出によって容易に除去することができる。

【0206】

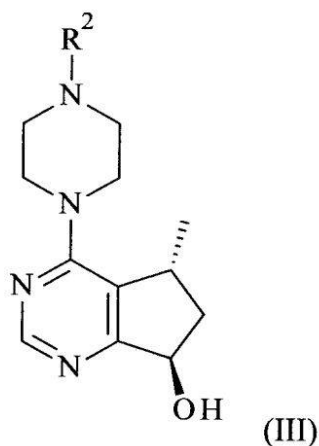
本発明の一態様は、式(II)

【化26】



の化合物の式(III)

【化27】



の化合物とのカップリング反応を含む、式(I)

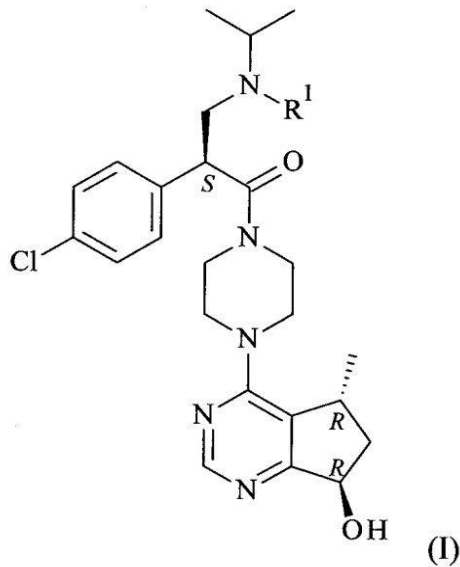
10

20

30

40

## 【化 28】



10

の化合物またはその塩の調製方法を提供し、式中、 $R^1$ 、 $R^2$  及び M は、本明細書に定義するとおりである。

## 【0207】

20

本発明の一態様は、式 (II) の化合物と式 (III) の化合物とのカップリング反応を含む、式 (I) の化合物またはその塩の調製方法を提供し、式中、 $R^1$ 、 $R^2$  及び M は、本明細書に定義するとおりであり、以下の反応工程を含む。

- 酸性条件下での溶媒中の式 (III) の化合物の脱保護、
- 塩基を用いたアルカリ性 pH への調整、
- 溶媒中に式 (I) の化合物を含む溶液の添加、
- 溶媒中にカップリング剤を含む溶液の添加。

## 【0208】

本発明の一態様において、工程 a) の脱保護は、塩化水素酸、硫酸、トリフルオロ酢酸または臭化水素酸を用いて実施される。

30

## 【0209】

本発明の特定の態様において、工程 a) における脱保護は、塩化水素酸を用いて実施される。

## 【0210】

本発明の一態様において、工程 a) における脱保護に使用する溶媒は、水、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、及び tert-ブタノールから選択される。

## 【0211】

本発明の特定の態様において、工程 a) における脱保護に使用する溶媒は、n-プロパノールまたはイソプロパノールから選択される。

40

## 【0212】

本発明の一態様において、工程 a) における脱保護は、50 ~ 100 の温度で、特に 80 で実施される。

## 【0213】

本発明の一態様において、工程 a) における脱保護は、0.1 ~ 24 時間の反応時間の間に、特に 1 ~ 2 時間の反応時間の間に実施される。

## 【0214】

本発明の一態様において、工程 b) における塩基は、N-エチルモルホリン (NEM)、トリエチルアミン (TEA)、トリ(n-プロピル)アミン (TPA)、ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA)、ピリジン及びルチジンから選択される液体塩基である。

50

## 【0215】

本発明の一態様において、工程 b ) における塩基は、N - エチルモルホリン ( N E M ) である。

## 【0216】

本発明の一態様において、工程 b ) において、4 ~ 8 当量の塩基は、式 ( I I I ) の化合物に関して、特に 6 ~ 7 当量の塩基、最も特に 6 . 5 当量の塩基が添加される。

## 【0217】

本発明の一態様において、工程 c ) で使用する溶媒は、工程 a ) で使用する溶媒と同一である。

## 【0218】

本発明の一態様において、工程 c ) において使用する溶媒は、水、メタノール、エタノール、n - プロパノール、イソプロパノール、n - ブタノール、及び t e r t - ブタノールから選択される。

## 【0219】

本発明の特定の態様において、工程 c ) における溶媒は、n - プロパノールまたはイソプロパノールから選択される。

## 【0220】

本発明の一態様において、工程 d ) において使用するカップリング剤は、無水プロピルホスホン酸 ( T 3 P ) である。

## 【0221】

本発明の一態様において、工程 d ) において使用する溶媒は、メタノール、エタノール、n - プロパノール、イソプロパノール、n - ブタノール、t e r t - ブタノール、トルエン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、N , N - ジメチルホルムアミド、クロロホルム、塩化メチレン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ジエチルエーテル、アセトン、メチルエチルケトン、ジメチルスルホキシド、N , N - ジメチルアセトアミド、N - メチルピロリジノン、ジオキサソ、テトラヒドロピラン、ピリジン、2 - プロパノン、2 - ブタノン、エチレングリコールジメチルエーテル、酢酸エチル、酢酸ブチル、酢酸イソプロピル、及び先の混合物から選択される。

## 【0222】

本発明の特定の態様において、工程 d ) において使用する溶媒は、n - プロパノール及びトルエンまたはイソプロパノール及びトルエンの混合物から選択され、最も特に、n - プロパノール及びトルエンの混合物である。

## 【0223】

本発明の一態様において、工程 d ) におけるカップリング反応は、- 1 0 ~ 5 0 、特に 0 ~ 2 5 の温度で実施される。

## 【0224】

本発明の一態様において、工程 d ) におけるカップリング反応は、0 . 1 ~ 2 4 時間の反応時間の間に、特に 1 ~ 4 時間の反応時間の間に実施される。

## 【0225】

本発明の一態様は、式 ( I I ) の化合物と式 ( I I I ) の化合物とのカップリング反応に関し、この中で、工程 d ) の後、当該生成物は水性抽出によって作業される。

## 【0226】

本発明の特定の態様において、工程 d ) 後の生成物の作業は、水を用いた 1 ~ 6 回の抽出、特に水を用いた 3 回の抽出を含む。

## 【0227】

本発明の一態様は、式 ( V I )

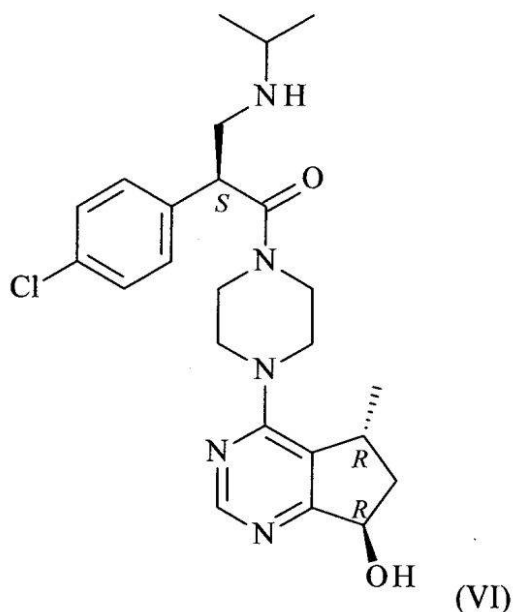
10

20

30

40

【化 2 9】

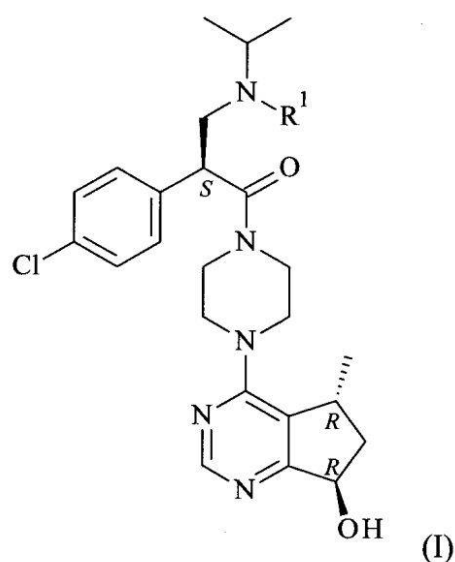


10

の化合物またはその医薬として許容され得る塩の製造方法に関し、この中で、式 ( I )

【化 3 0】

20



30

の化合物は脱保護され、式中、 $R^1$  は、本明細書に定義するとおりである。

【 0 2 2 8】

本発明の一態様は、式 ( V I ) の化合物またはその医薬として許容され得る塩の製造方法に関し ( この中で、式 ( I ) の化合物は脱保護され、式中、 $R^1$  は本明細書に定義するとおりである )、以下の反応工程を含む。

40

- i ) 酸性条件下での溶媒中での式 ( I ) の化合物の脱保護、
- ii ) 溶媒中で塩基を用いた pH の調整、
- iii ) 式 ( V I ) の化合物を任意に結晶化すること。

【 0 2 2 9】

本発明の一態様において、工程 i ) における脱保護は、塩化水素酸、硫酸、トリフルオロ酢酸または臭化水素酸を用いて実施される。

【 0 2 3 0】

本発明の特定の態様において、工程 i ) における脱保護は、塩化水素酸を用いて実施される。

【 0 2 3 1】

50

本発明の一態様において、工程 i ) における脱保護に使用する溶媒は、水、メタノール、エタノール、n - プロパノール、イソプロパノール、及び t e r t - ブタノールまたはこれらの混合物から選択される。

【 0 2 3 2 】

本発明の特定の態様において、工程 i ) における脱保護に使用する溶媒は、n - プロパノール、イソプロパノール及び n - プロパノール / 水の 1 : 1 の混合物から選択される。

【 0 2 3 3 】

本発明の一態様において、工程 i ) における脱保護は、30 ~ 100 の温度で、特に 80 で実施される。

【 0 2 3 4 】

本発明の一態様において、工程 i ) における脱保護は、1 ~ 24 時間の反応時間の間に、特に 1 ~ 4 時間の反応時間の間に実施される。

【 0 2 3 5 】

本発明の一態様において、工程 i i ) における塩基は、n - プロパノール / 水の 1 : 1 の混合物中の NaOH である。

【 0 2 3 6 】

本発明の一態様において、工程 i i ) における塩基は、アンモニアである。

【 0 2 3 7 】

本発明の一態様において、工程 i i ) で使用する溶媒は、工程 i ) で使用する溶媒と同一である。

【 0 2 3 8 】

本発明の一態様において、工程 i i ) において使用する溶媒は、水、メタノール、エタノール、n - プロパノール、イソプロパノール、n - ブタノール、及び t e r t - ブタノールまたはこれらの混合物から選択される。

【 0 2 3 9 】

本発明の特定の態様において、工程 i i ) における溶媒は、n - プロパノール、イソプロパノール及び n - プロパノール / 水の 1 : 1 の混合物から選択される。

【 0 2 4 0 】

本発明の特定の態様において、pH の調整は、イソプロパノール中のアンモニアの溶液 ( 2 ~ 4 重量%、特に 3 . 8 重量% ) の、または n - プロパノール / 水の 1 : 1 の混合物中の NaOH の溶液 ( 5 ~ 10 M、特に 7 M ) の滴下による添加によって実施される。

【 0 2 4 1 】

本発明の特定の態様において、工程 i i ) における調整後の最終 pH は、pH 6 を上回り、特に pH 6 と 7 の間である。

【 0 2 4 2 】

本発明の一態様において、工程 i i i ) における結晶化は、式 ( V I ) の化合物の結晶化に適した結晶化溶媒への溶媒の切り替えによって実施される。

【 0 2 4 3 】

本発明の特定の態様において、工程 i i i ) における結晶化溶媒は、トルエン、ヘプタン、テトラヒドロフラン、2 - プロパノン、2 - ブタノン、エチレングリコールジメチルエーテル、酢酸エチル、酢酸ブチル、酢酸イソプロピル及びこれらの混合物から選択される。

【 0 2 4 4 】

本発明の特定の態様において、工程 i i i ) における結晶化溶媒は、酢酸エチルである。

【 0 2 4 5 】

本発明の一態様は、本明細書に説明するいかなる方法によっても得ることのできる化合物に関する。

【 0 2 4 6 】

本発明の一態様は、本明細書に説明するいかなる方法によっても得ることのできる化合

10

20

30

40

50

物を含む医薬組成物に関する。

【0247】

本発明の一態様は、1ppbと100ppmの間の式(I)の化合物を含む、本明細書に説明する式(VI)の化合物に関し、式中、R<sup>1</sup>は本明細書に定義するとおりである。

【0248】

本発明の一態様は、1ppbと1ppmの間の式(I)の化合物を含む、本明細書に説明する式(VI)の化合物に関し、式中、R<sup>1</sup>は、本明細書に定義するとおりである。

【0249】

本発明の一態様は、本明細書に説明する式(VI)の化合物を含む医薬組成物に関する。

10

【0250】

本発明の一態様は、1ppbと100ppmの間の式(II)の化合物を含む、本明細書に説明する式(I)の化合物に関し、式中、R<sup>1</sup>及びMは、本明細書に定義するとおりである。

【0251】

本発明の一態様は、1ppbと1ppmの間の式(II)の化合物を含む、本明細書に説明する式(I)の化合物に関し、式中、R<sup>1</sup>及びMは、本明細書に定義するとおりである。

【0252】

本発明の一態様は、1ppbと100ppmの間の式(III)の化合物を含む、本明細書に説明する式(I)の化合物に関し、式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、本明細書に定義するとおりである。

20

【0253】

本発明の一態様は、1ppbと1ppmの間の式(III)の化合物を含む、本明細書に説明する式(I)の化合物に関し、式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、本明細書に定義するとおりである。

【0254】

本発明の一態様は、1ppbと100ppmの間の式(II)の化合物及び1ppbと100ppmの間の式(III)の化合物を含む、本明細書に説明する式(I)の化合物に関し、式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びMは、本明細書に定義するとおりである。

30

【0255】

本発明の一態様は、1ppbと1ppmの間の式(II)の化合物及び1ppbと1ppmの間の式(III)の化合物を含む、本明細書に説明する式(I)の化合物に関し、式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びMは、本明細書に定義するとおりである。

【実施例】

【0256】

以下の実施例1～15は、本発明の説明のために提供する。当該実施例は、本発明の範囲を制限するものとしてみなすべきではなく、単に本発明の代表であるとみなすべきである。

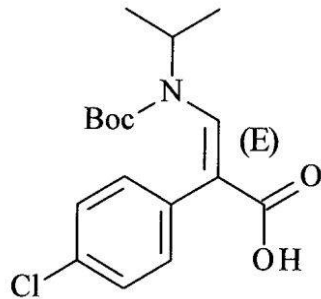
【0257】

(実施例1 (E)-3-(tert-ブトキシカルボニル(イソプロピル)アミノ)-2-(4-クロロフェニル)アクリル酸)

40



## 【化 3 1】



10

MTBE (189 L) 中のギ酸エチル (123.9 L、1538.9 mol) の溶液へ、4-クロロフェニル酢酸エチル (120 kg、604.1 mol) を添加した。この混合物を 15 ~ 30 で 30 分間攪拌した後、MTBE (1215.8 L) 中の t-BuOK (136.8 kg、1219.1 mol) の混合物を添加し、この間、内部温度を 5 未満に維持した。この混合物を 0 ~ 10 で 1.5 時間攪拌した。内部温度を 10 未満に維持しながら、この反応混合物を塩化水素酸の水溶液 (35%、560 L の H<sub>2</sub>O 中の 99.8 L) へ添加した。この混合物を 0 ~ 10 で、最終 pH = 2 が観察されるまで 30 分間攪拌した。この層を分離し、有機層を 25% NaCl 溶液 (496 L) で洗浄した。

## 【0258】

20

この混合物を -5 へ冷却した後、温度を 10 未満に維持しながら、イソプロピルアミン (107.2 L、1251.9 mol) 及び AcOH (70.5 L、1233.3 mol) を緩徐に添加した。この混合物を 0 ~ 10 で 3 時間攪拌した後、有機層を H<sub>2</sub>O (760 L)、15% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 (424 L)、次に 25% NaCl 水溶液 (650 L) で洗浄した。水層を分離し、DMF (443 L) 及び DMAc (14.4 kg、117.9 mol) を有機層へ添加した。次にこの混合物を 60 ~ 65 へ加熱した後、(Boc)<sub>2</sub>O (951.6 L、4142 mol)、DMF (228.6 L) 及びトリエチルアミン (263.0 L、1821.8 mol) を 24 時間かけて緩徐に添加した。約 6 時間攪拌した後、この混合物を室温へ冷却し、MTBE (1434 L)、水 (1010 L) 及び 10% クエン酸水溶液 (938 L) を添加した。水層を分離し、この混合物を 25% NaCl 水溶液 (984 L) によって洗浄した。次に、温度を 50 未満に維持しながら、蒸留を介して有機層を最低限の作業容積 (約 240 L) へ濃縮した。次に、有機層を 0 ~ 5 で 5 時間攪拌した後、濾過した。フィルタケーキをヘプタン (20.6 L) で洗浄し、乾燥させて、3-(tert-ブトキシカルボニル)(イソプロピル)アミノ)-2-(4-クロロフェニル)アクリル酸(E)-エチル (148.55 kg、3 工程にわたって 63% の収率) を白色の固体として得た。

30

## 【0259】

3-(tert-ブトキシカルボニル)(イソプロピル)アミノ)-2-(4-クロロフェニル)アクリル酸(E)-エチル (133.5 kg、362.9 mol) を、室温で攪拌した H<sub>2</sub>O (252 L)、NaOH (58.25 kg、1456 mol) 及び EtOH (383.5 L) の混合物へと添加した。この混合物を 40 ~ 45 へ 2.5 時間、透明な溶液を形成するまで加温した。温度を 50 未満に維持しながら、この混合物を最低限の作業容積へ濃縮した。この混合物を次に、10 ~ 25 へ冷却し、HCl の溶液を、最終 pH = 2 ~ 4 を得るまで添加した (842 L の 2N HCl 及び 11 L の 35% HCl)。水層を分離し、有機層を 25% NaCl 水溶液 (810 L) で洗浄した。蒸留しながら n-ヘプタンを添加し、懸濁液を形成した。この生成物を回収し、n-ヘプタンで洗浄し、40 ~ 45 で約 10 時間乾燥させて、HPLC によって 99.9% 純度を有する 110.7 kg (90.5% 収率) の (E)-3-(tert-ブトキシカルボニル(イソプロピル)アミノ)-2-(4-クロロフェニル)アクリル酸を得た。単結晶 X 線分析を用いて、E-立体配置を確認した。

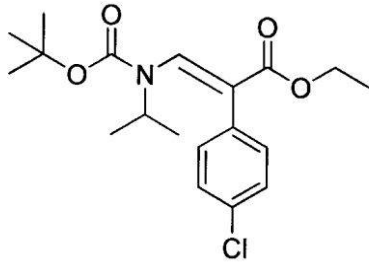
40

50

## 【0260】

(実施例1a 3 - (tert - ブトキシカルボニル) - (イソプロピル) アミノ) - 2 - (4 - クロロフェニル) アクリル酸 (E) - エチル)

## 【化32】



10

2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (イソプロピルアミノ) アクリル酸エチルの濃縮した溶液 (先のように実施例1において120kgの2 - (4 - クロロフェニル) アクリル酸エチル、0.604kmolから調製) へ、DMF (354kg) を添加し、このバッチを3容積まで濃縮した。DMA P (14.0kg、114.6mol) 及び n - Bu<sub>3</sub>N (224.21kg、1.21kmol) を添加し、この混合物を70 ~ 75 °C へ加熱し、DMF (169kg) 溶液中の (BOC)<sub>2</sub>O (330kg、1.51kmol) の溶液を70 ~ 75 °C で2時間かけて添加した。この添加が完了した後、約200LのDMFを真空下で75 °C 未満で3時間かけて除去した。DMF (32.4kg) 中の (BOC)<sub>2</sub>O (68.6kg、0.314kmol) の溶液の添加を70 ~ 75 °C で0.5時間かけて続行した。この添加が完了した後、バッチを75 °C 未満の温度で濃縮した後、約23.5 °C へ冷却した。MTBE (899.6kg) を入れた後、この混合物を約12.6 °C へ冷却した。水 (702kg) 中のクエン酸一水和物 (197.4kg) の溶液を10 ~ 20 °C で添加した。層を分離し、有機層を5% NaCl (582kg) 水溶液で洗浄した。層を分け、有機層を240 ~ 360Lへ50 °C 未満で濃縮した。n - ヘプタン (77kg) を入れた後、この混合物を240 ~ 360Lへ50 °C 未満で濃縮した。n - ヘプタン (70kg) を入れた後、この懸濁液を0 ~ 10 °C で4時間攪拌し、この生成物を遠心分離により回収した。このケーキをn - ヘプタン (28.2kg) で洗浄し、3 - (tert - ブトキシカルボニル) (イソプロピル) アミノ) - 2 - (4 - クロロフェニル) アクリル酸 (E) - エチルを得 (170.6kg、77%収率、99.8% HPLC)、これは、本実施例1において先のとおり使用して、(E) - 3 - (tert - ブトキシカルボニル (イソプロピル) アミノ) - 2 - (4 - クロロフェニル) アクリル酸を調製することができる。

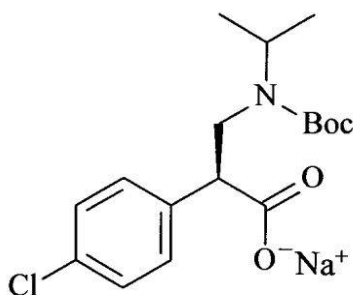
20

30

## 【0261】

(実施例2 (S) - 3 - (tert - ブトキシカルボニル (イソプロピル) アミノ) - 2 - (4 - クロロフェニル) プロパン酸ナトリウム

## 【化33】



40

グローブボックス (O<sub>2</sub> 含有量 2 ppm 以下) 中で、50ml のオートクレーブに 6.8g (20.0mmol) の (E) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシカルボニル - プロパン - 2 - イルアミノ] プロパ - 2 - エン

50

酸、34 mlのエタノール及び4.81 mg (0.0051 mmol、S/C 4'000)の[Ru(TFA)<sub>2</sub>((S)-BINAP)]を入れた。この非対称性水素化は、60で18バールの水素下で7時間実施した。室温へ冷却した後、圧力をオートクレーブから解放し、黄色の反応溶液の試料を分析して、99.3対0.7のS/R鏡像異性体比で、(S)-3-(tert-ブトキシカルボニル-イソプロピル-アミノ)-2-(4-クロロ-フェニル)-プロピオン酸への99%超の転換を示した。この水素化混合物を100 mlのtert-ブチルメチルエーテルの支援でアルゴン下で1 Lのガラス反応器へ移し、これは、6回の類似の水素化実験の粗反応混合物(合計47.9 gの(E)-2-(4-クロロフェニル)-3-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル-プロパン-2-イルアミノ]プロパ-2-エン酸)を含有しており、次に、ナトリウムエトキシドのエタノール溶液(52.3 ml、140 mmol)を50で攪拌の下で滴下して添加した。黄色みのある沈殿物が形成し、これを同じ温度で、次いで室温で一晩攪拌した。沈殿した生成物を濾過し、t-ブチルメチルエーテル/エタノールの4:1の混合物(300 ml)で、及びt-ブチルメチルエーテル(200 ml)で洗浄し、真空下で重量が安定するまで乾燥させて、(S)-3-(tert-ブトキシカルボニル(イソプロピル)アミノ)-2-(4-クロロフェニル)プロパン酸ナトリウムを96.3%の収率(49.03 g)で、99.9超対0.1%未満のS/R鏡像異性体比で、白色の結晶として生じた。<sup>1</sup>H-NMR(D<sub>2</sub>O): 7.32(d, 2H)、7.22(d, 2H), 3.65-3.85 2bs, アリール-CH及びN-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.55(m, 2H), 1.29(s, 9H), 1.00(d, 3H), 0.80(bs, 3H)

10

20

## 【0262】

鏡像異性体比は、Chiralpak-AD-3カラム、150 mm x 4.6 mmを用いるHPLCによって決定した。溶離剤:A)0.10%トリフルオロ酢酸含有n-ヘプタン、B)エタノール、流量:1.25 ml/分、25、5 µl注入容積、220 nm。保持時間:(S)-3-(tert-ブトキシカルボニル-イソプロピル-アミノ)-2-(4-クロロ-フェニル)-プロピオン酸2.48分、(R)-3-(tert-ブトキシカルボニル-イソプロピル-アミノ)-2-(4-クロロ-フェニル)-プロピオン酸2.77分、(E)-2-(4-クロロフェニル)-3-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル-プロパン-2-イルアミノ]プロパ-2-エン酸3.16分。

30

## 【0263】

(実施例3 (S)-3-(tert-ブトキシカルボニル(イソプロピル)アミノ)-2-(4-クロロフェニル)プロパン酸ナトリウム)  
グローブボックス(2 ppm以下のO<sub>2</sub>含有量)中で、185 mlのオートクレーブに17.0 g(50.0 mmol)の(E)-2-(4-クロロフェニル)-3-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル-プロパン-2-イルアミノ]プロパ-2-エン酸、70 mlのエタノール及び4.74 mg(0.005 mmol、S/C 10'000)の[Ru(TFA)<sub>2</sub>((S)-BINAP)]を入れた。非対称性水素化は、70で18バールの水素下で22時間実施した。室温へ冷却した後、圧力をオートクレーブから解放し、黄色の反応溶液の試料を分析して、98.2対1.8のS/R鏡像異性体比で(S)-3-(tert-ブトキシカルボニル-イソプロピル-アミノ)-2-(4-クロロ-フェニル)-プロピオン酸への99%超の転換を示した。この水素化混合物を200 mlのtert-ブチルメチルエーテルの支援で400 mlのガラス反応器へアルゴン下で移した後、ナトリウムエトキシドのエタノール溶液(18.7 ml、50 mmol)を50で攪拌下で滴下して添加した。黄色みのある沈殿物が形成し、これを同じ温度で、次いで室温で合計3.5時間攪拌した。この沈殿した生成物を濾過し、t-ブチルメチルエーテル/エタノールの4:1の混合物(80 ml)で、及びt-ブチルメチルエーテル(20 ml)で洗浄し、真空下で重量が一定になるまで乾燥させて、(S)-3-(tert-ブトキシカルボニル(イソプロピル)アミノ)-2-(4-クロロフェニル

40

50

) プロパン酸ナトリウムを94.6%の収率(17.35g)で、100対0%のS/R鏡像異性体比で白色の結晶として生じた。

【0264】

(実施例3a (S)-3-(tert-ブトキシカルボニル(イソプロピル)アミノ)-2-(4-クロロフェニル)プロパン酸ナトリウム)

グローブボックス(2ppm以下のO<sub>2</sub>含有量)中に、185mlのオートクレーブに10.0g(29.4mmol)の(E)-2-(4-クロロフェニル)-3-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル-プロパン-2-イルアミノ]プロパ-2-エン酸、125mlのエタノール、0.118mLのNaBr水溶液(1M)及び5.77mg(0.006mmol、S/C5'000)の[Ru(TFA)<sub>2</sub>((S)-BINAP)]を入れた。この非対称性水素化は、60 で18バールの水素下で22時間実施した。室温へ冷却した後、圧力をオートクレーブから解放し、黄色の反応溶液の試料を分析して、99%超の(S)-3-(tert-ブトキシカルボニル-イソプロピル-アミノ)-2-(4-クロロフェニル)-プロピオン酸への転換を、98対2のS/R鏡像異性体比で示した。この水素化混合物を10mLエタノールの支援で0.5Lの反応器へと移した。この反応混合物を45 で真空蒸発させて、残渣の容積を65mLにした。

10

【0265】

70mlのtert-ブチルメチルエーテルを45 で添加した。次に、ナトリウムエトキシドのエタノール溶液(11.4g、35mmol)を45 で攪拌しながら滴下して添加した。漏斗を1.3gのエタノールですすいだ。黄色みのある沈殿物が形成し、これを同じ温度で1時間、次いで室温で1時間攪拌した。沈殿した生成物を濾過し、1:1のt-ブチルメチルエーテル/エタノールの混合物(13.6g)を用いて、及びt-ブチルメチルエーテル(16g)を用いて洗浄し、真空下で重量が一定になるまで乾燥させて、(S)-3-(tert-ブトキシカルボニル(イソプロピル)アミノ)-2-(4-クロロフェニル)プロパン酸ナトリウムを89%の収率(9.52g)で、100対0%のS/R鏡像異性体比で、白色の結晶として生じた。

20

【0266】

(実施例3b (S)-3-(tert-ブトキシカルボニル(イソプロピル)アミノ)-2-(4-クロロフェニル)プロパン酸ナトリウム)

グローブボックス(2ppm以下のO<sub>2</sub>含有量)中に、185mlのオートクレーブに10.0g(29.4mmol)の(E)-2-(4-クロロフェニル)-3-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル-プロパン-2-イルアミノ]プロパ-2-エン酸、120mlのエタノール(Ar下で蒸留)、0.118mLのNaCl水溶液(1M)及び5.8mg(0.006mmol、S/C5000)の[Ru(TFA)<sub>2</sub>((S)-BINAP)]を入れた。非対称性水素化は、60 で18バールの水素下で12時間実施した。室温へ冷却後、圧力をオートクレーブから解放し、黄色の反応溶液の試料を分析して、99対1のS/R鏡像異性体比で(S)-3-(tert-ブトキシカルボニル-イソプロピル-アミノ)-2-(4-クロロフェニル)-プロピオン酸への99%超の転換を示した。この水素化混合物を10mLのエタノールの支援で0.5Lの反応器へ移した。この反応混合物を45 で65mLの残渣容積まで真空蒸発させた。

30

40

【0267】

70mlのtert-ブチルメチルエーテルを20 で添加した。次に、ナトリウムエトキシドのエタノール溶液(21%(m/m)、9.5g、29.4mmol)を45 で攪拌しながら滴下して添加した。漏斗を1.3gのエタノールですすいだ。沈殿物が形成し、これを同じ温度で1時間、次いで室温で1時間攪拌した。この沈殿した生成物を濾過し、t-ブチルメチルエーテル/エタノールの1:1の混合物(13.6g)で、及びt-ブチルメチルエーテル(16g)で洗浄し、真空下で重量が一定になるまで乾燥させて(S)-3-(tert-ブトキシカルボニル(イソプロピル)アミノ)-2-(4-クロロフェニル)プロパン酸ナトリウムを89%の収率(9.5g)で、100対0%のS/R鏡像異性体比で、白色の結晶として生じた。

50

## 【0268】

(実施例3c (S)-3-(tert-ブトキシカルボニル(イソプロピル)アミノ)-2-(4-クロロフェニル)-プロピオン酸)

グローブボックス(2ppm以下のO<sub>2</sub>含有量)中で、185mlのオートクレーブに17.1g(50.0mmol)の(E)-2-(4-クロロフェニル)-3-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル-プロパン-2-イルアミノ]プロパ-2-エン酸及び75mlのエタノールを入れた。分離フラスコ中で、4.79mg(0.005mmol、S/C10000)の[Ru(TFA)<sub>2</sub>((S)-BINAP)]及び8.3mlのエタノールの混合物を1.67ml(0.10mmol)の60ミリモル濃度のHCl水溶液で処理し、結果として生じる懸濁液を30分間攪拌した後、オートクレーブへ添加した。このオートクレーブを密封した後、非対称性水素化を18バールの水素下で60で12時間実施した。室温へ冷却した後、圧力をオートクレーブから解放し、黄色の反応溶液の試料を分析して、(S)-3-(tert-ブトキシカルボニル-イソプロピル-アミノ)-2-(4-クロロ-フェニル)-プロピオン酸への99.5%の転換を、98.7対1.3のS/R鏡像異性体比で示した。

10

## 【0269】

(実施例3d (S)-3-(tert-ブトキシカルボニル(イソプロピル)アミノ)-2-(4-クロロフェニル)-プロパン酸)

HBrを添加剤として用いて、実施例3cの手順を反復した。水素化は99.8%の転換で進行し、所望の(S)-酸は、98.7:1.3のS/R鏡像異性体比で、定量的な収率で単離した。

20

## 【0270】

(実施例3e (S)-3-(tert-ブトキシカルボニル(イソプロピル)アミノ)-2-(4-クロロフェニル)-プロピオン酸)

グローブボックス(2ppm以下のO<sub>2</sub>含有量)中で、185mlのオートクレーブに17.0g(50.0mmol)の(E)-2-(4-クロロフェニル)-3-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル-プロパン-2-イルアミノ]プロパ-2-エン酸及び75mlのエタノールを入れた。分離フラスコ中で、9.59mg(0.010mmol、S/C5000)の[Ru(TFA)<sub>2</sub>((S)-BINAP)]及び9.8mlのエタノールの混合物を0.20ml(0.20mmol)の1モル濃度のHCl水溶液で処理し、結果として生じる懸濁液を30分間攪拌した後、オートクレーブへ添加した。オートクレーブを密封した後、非対称性水素化を60で18バールの水素下で12時間実施した。室温へ冷却した後、圧力をオートクレーブから解放し、黄色の反応溶液の試料を分析して、99.7%の(S)-3-(tert-ブトキシカルボニル-イソプロピル-アミノ)-2-(4-クロロ-フェニル)-プロピオン酸への転換を、99.0対1.0のS/R鏡像異性体比で示した。

30

## 【0271】

(実施例3f (S)-3-(tert-ブトキシカルボニル(イソプロピル)アミノ)-2-(4-クロロフェニル)-プロピオン酸)

LiBrを添加剤として用いて、実施例3fの手順を反復した。水素化は98.9%の転換で進行し、所望の(S)-酸は、98.5:1.5のS/R鏡像異性体比で定量的な収率で単離した。

40

## 【0272】

(実施例4 (S)-3-(tert-ブトキシカルボニル(イソプロピル)アミノ)-2-(4-クロロフェニル)-プロピオン酸)

グローブボックス(2ppm以下のO<sub>2</sub>含有量)中で、ガラスインサート及び磁気攪拌棒を装備した35mlのオートクレーブに400mg(1.18mmol)の(E)-2-(4-クロロフェニル)-3-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル-プロパン-2-イルアミノ]プロパ-2-エン酸、5.92mg(0.00589mmol)の[Ru(TFA)<sub>2</sub>((S)-BINAP)](S/C200)及び4mlのエ

50

タノールを入れた。オートクレーブを密封し、20バールの水素で加圧し、非対称性水素化を60で14時間攪拌下で実施した。室温へ冷却した後、圧力をオートクレーブから解放し、エタノール溶液を真空蒸発させて、(S)-3-(tert-ブトキシカルボニル-イソプロピル-アミノ)-2-(4-クロロ-フェニル)-プロピオン酸を定量的な収率で、99:1のS/R鏡像異性体比で得た。この転換は、99.9%以上であった。

## 【0273】

(実施例5.1~5.17 (S)または(R)-3-(tert-ブトキシカルボニル(イソプロピル)アミノ)-2-(4-クロロフェニル)プロピオン酸)

実施例4の手順は、異なるキラルルテニウム触媒を用いて反復し、3-(tert-ブトキシカルボニル-イソプロピル-アミノ)-2-(4-クロロ-フェニル)-プロピオン酸の対応する(R)及び(S)異性体を生成した。本結果は表1に、触媒、%転換及びS/R鏡像異性体比とともに示す。反応規模は、すべての実験において(脚注に具体的に示さない限り)400mgとし、温度は60とし、水素圧はS/C比が200での20バールとし、反応時間は14時間とした。反応器は、35mlのオートクレーブとした。添加剤に関して示す量は、金属触媒の量に相対するよう企図する。

表1

## 【表1-1】

実施例	触媒	転換 (%)	S:R比
5.1	Ru(OAc) <sub>2</sub> ((S)-BINAP)	100	96.5:3.5
5.2	Ru(OAc) <sub>2</sub> ((S)-MeOBIPHEP)	100	94.0:6.0
5.3	Ru(TFA) <sub>2</sub> ((S)-BINAP)	100	99.0:1.0
5.4 a)	[Ru((S)-BINAP)(AN)] <sub>4</sub> (BF <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	99.6	98.4:1.6
5.5	Ru(OAc) <sub>2</sub> ((S)-2-フリル-MeOBIPHEP)	54	91.2:8.8
5.6 b)	RuCl <sub>2</sub> ((S)-pTol-BINAP)(S,S-DPEN)	61	99.0:1.0
5.7 b)	Ru(TFA) <sub>2</sub> ((S)-TMBTP)	100	98.4:1.6
5.8 b)	Ru(TFA)((S,S)-iPr-DUPHOS)	50	13.3:86.7
5.9 b)	Ru(TFA) <sub>2</sub> ((R)-3,5-Xyl-BINAP)	99.9	1.5:98.5

## 【表1-2】

実施例	触媒	転換 (%)	S:R比
5.10	Ru(TFA) <sub>2</sub> ((S)-BIPHEMP)	100	99.3:0.8
5.11	[Ru((R)-BINAP)(pCym)(AN)](BF <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	99.8	1.6:98.4
5.12 c)	[RuCl((S)-BINAP)(C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )]BF <sub>4</sub>	99.3	98.9:1.1
5.13	[RuI((S)-BINAP)(C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )]I	77	98.8:1.1
5.14	[RuBr((S)-BINAP)(C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )]Br	100	98.9:1.1
5.15	[Ru(OAc) <sub>2</sub> ((S)-BINAP)]AlCl <sub>3</sub>	100	98.5:1.5
5.16	[RuCl((S)-BINAP)(C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )]Cl	100	99.1:0.9
5.17 d)	Ru(TFA) <sub>2</sub> ((S)-BINAPHANE)	100	2.0:98.0

35mlのオートクレーブ、1.7gの規模、S/C250、22時間。b)1.7gの規模、S/C250、14時間、c)50mlのオートクレーブ中の6.8gの基質、S/C1500、5時間。d)3mlのエタノール中のグローブボックス中の2.56m

g の  $[Ru(COD)(TFA)_2]_2$  及び 2.2 モル当量のキラルジホスフィンを 50 で 3 時間攪拌することによってその場で触媒を調製。

## 【0274】

(実施例 6.1 ~ 6.8 (S) または (R) - 3 - (tert - ブトキシカルボニル (イソプロピル) アミノ) - 2 - (4 - クロロフェニル) プロピオン酸)

実施例 5.1 ~ 5.16 と類似の様式で、種々の基質を添加剤として使用して以下の水素化を実施して、表 2 に示す純度及び鏡像異性体純度で 3 - (tert - ブトキシカルボニル - イソプロピル - アミノ) - 2 - (4 - クロロ - フェニル) - プロピオン酸の (R) 異性体及び (S) 異性体を得た。反応規模は、すべての実験において (脚注に具体的に示さない限り) 400 mg とし、温度は 60 とし、水素圧は S / C 比が 200 で 18 ~ 20

10

表 2

## 【表 2 - 1】

実施例	触媒	添加剤 (量)	転換 (%)	S:R 比
6.1 a)	$Ru(OAc)_2((S)-BINAP)$	$LiBF_4$ (20)	100	98.1:1.9
6.2	$Ru(OAc)_2((S)-2-$ フリル -MeOBIPHEP)	$HBF_4$ (4)	26	92.8:7.2
6.3	$Ru(OAc)_2((S)-MeOBIPHEP)$	$HBF_4$ (2)	99.5	98.0:2.0
6.4	$Ru(OAc)_2((S)-BINAP)$	$HBF_4$ (2)	100	98.8:1.2
6.5	$Ru(TFA)_2((S)-BINAP)$	$HBF_4$ (1)	100	98.2:1.8
6.6	$Ru(OAc)_2((S)-BINAP)$	HCl (2)	100	98.6:1.4
6.7 b)	$Ru(TFA)_2((S)-BINAP)$	$H_2SO_4$ (1)	99.3	99.3:0.7

20

## 【表 2 - 2】

実施例	触媒	添加剤 (量)	転換 (%)	S:R 比
6.8 b)	$Ru(TFA)_2((S)-BINAP)$	$CH_3SO_3H$ (1)	99.5	99.4:0.6
6.9 c)	$Ru(TFA)_2((S)-BINAP)$	LiCl	>99	97.9:2.1
6.10 c)	$Ru(TFA)_2((S)-BINAP)$	LiBr	>99	98.6:1.4
6.11 c)	$Ru(TFA)_2((S)-BINAP)$	LiI	49.5	98.6:1.4

30

a) については、反応時間 14 時間、b) については、S / C 4000、18 時間、185 ml オートクレーブ中で 6.8 g の規模、c) については、S / C 200、14 時間、1.18 g の規模、30 ml オートクレーブ、20 パールの  $H_2$ 。

40

## 【0275】

(実施例 7.1 ~ 7.11 (S) または (R) - 3 - (tert - ブトキシカルボニル (イソプロピル) アミノ) - 2 - (4 - クロロフェニル) プロピオン酸)

実施例 5.1 ~ 5.16 の手順を反復したが、反応条件は水素圧、濃度及び溶媒の点で変化させて、3 - (tert - ブトキシカルボニル - イソプロピル - アミノ) - 2 - (4 - クロロ - フェニル) - プロピオン酸の対応する (R) 及び (S) 異性体を生成した。本結果は表 3 に示し、反応規模はすべての実験において (脚注に具体的に示さない限り)、4 ml の溶媒中で 400 mg とし、温度は S / C 比が 200 で 60 とし、反応時間は 14 時間とした。反応器は 35 ml オートクレーブとし、触媒は  $Ru(TFA)_2((S)-BINAP)$  とした。

50

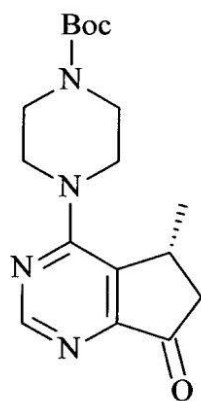
表 3  
【表 3】

実施例	H <sub>2</sub> 圧 (バー)ル)	溶媒	転換 (%)	S:R 比
7.1 a)	5	EtOH	99.8	98.8:1.2
7.2 a)	40	EtOH	99.8	99.3:0.7
7.3 a)	100	EtOH	99.8	98.5:1.5
7.4	20	EtOH/H <sub>2</sub> O 9:1	100	97.9:2.1
7.5	20	EtOH/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 1:1	99.8	98.8:1.2
7.6	20	EtOH/EtOAc 1:1	99.8	98.5:1.5
7.7	20	iPrOH	99.9	98.5:1.5
7.8	20	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	94.5	97.0:3.0
7.9 b)	20	EtOH	99.8	99.0:1.0
7.10 c)	20	EtOH	99.8	99.1:0.9
7.11 d)	20	EtOH	99.9	99.0:1.0

a) については、反応時間 4 時間、b) については 4 ml のエタノール中 200 mg の基質であり、c) については 2 ml のエタノール中 600 mg の基質であり、d) については 3 ml のエタノール中でグローブボックス中で 2.56 mg の [Ru(COD)(TF A)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> 及び 4.0 mg の (S)-BINAP を 50 で 3 時間攪拌することによ

ってその場で触媒を調製。

【0276】  
(実施例 8 4-(5-メチル-7-オキソ-5,6-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボン酸(R)-tert-ブチル)



(3-(4,6-ジクロロピリミジン-5-イル)ブタン酸(R)-メチル)  
3-(4,6-ジヒドロキシピリミジン-5-イル)ブタン酸(R)-メチル(1.00 kg、4.70 mol)、トルエン(4.00 L)、及び 2,6-ルチジン(0.550 L、4.70 mol)の混合物へ、オキシ塩化リン(0.960 L、10.6 mol)を 50 で緩徐に添加した。この混合物を 70 で 24 時間攪拌した。この溶液を 0 へ冷却した。内部温度を 30 未満に維持しながら、この混合物へ 20% の水酸化ナトリウム水溶液(約 40.0 mol、8.00 L の H<sub>2</sub>O 中の 1.60 kg)を添加して、最終 pH 値を 5 と 6 の間に得た。酢酸エチル(2.50 L)を添加し、0.5 時間攪拌した後、層を分離した。水相を酢酸エチルで抽出した(3 × 1.00 L)。有機相を組み合わせ、1 N の塩化水素酸(2 × 2.50 L)、及び 碱水(2.50 L)で洗浄した。有機層を組み合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ガラス繊維フィルタで濾過した。この溶液を約 3.00 mL/g へ濃縮し、アセトニトリルで約 7.00 mL/g へ希釈した。このシーケンスを 2 回反復して、残余の酢酸エチル及びトルエンを除去した(<sup>1</sup>H NMR 分析によって確認)。残余の粗溶液は、さらなる精製または単離なしで、次の工程に直接使用



した。

【0277】

(3-(4,6-ジヨードピリミジン-5-イル)ブタン酸(R)-メチル)  
アセトニトリル(540 mL)中の3-(4,6-ジクロロピリミジン-5-イル)ブタン酸(R)-メチル(36.0 g、145 mmol)の溶液へ、ヨウ化ナトリウム(152 g、1.02 mol)を添加した。この混合物を25℃で30分間攪拌した後、約5℃へ冷却した。メタンスルホン酸(9.41 mL、1.00当量)を5分間かけて添加した。この混合物を約5℃で3時間攪拌した。反応器を約5℃へ冷却し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(20.3 mL、116 mmol)を添加した。この混合物を20℃へ加温しながら、この混合物を1時間攪拌した。飽和亜硫酸ナトリウム溶液をさらなる色彩変化が観察されなくなるまで添加して、ヨウ化物を除去した。水(540 mL)を添加し、pHを約5と7の間に調整した。この二相性混合物を減圧下で40℃未満の温度で濃縮して、アセトニトリルを除去した。この水性懸濁液を濾過して、48.8 g(78%収率)のオフホワイト色の固体生成物を得た。

10

【0278】

(4-(6-ヨード-5-(4-メトキシ-4-オキソブタン-2-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボン酸(R)-tert-ブチル)  
3-(4,6-ジヨードピリミジン-5-イル)ブタン酸(R)-メチル(212 g、491 mmol)及びBoc-ピペラジン(101 g、540 mmol)のメタノール(424 mL)溶液へ、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(94.3 mL、540 mmol)を添加した。この混合物を60℃で24時間加熱した。メタノールを減圧下で40℃未満で蒸発させた。この混合物へ、318 mLのテトラヒドロフランを添加した。先の溶媒交換過程を2回反復した。この混合物へ、424 mLのテトラヒドロフラン、212 mLの飽和塩化アンモニウム水溶液、及び21.2 mLの水を添加した。有機層を212 mL(1.00容積)の飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄した。このテトラヒドロフラン溶液は、あらゆる精製なしで次の工程に使用した(91%重量アッセイ収率)。

20

【0279】

((R)-3-(4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-6-ヨード-ピリミジン-5-イル)ブタン酸)  
4-(6-ヨード-5-(4-メトキシ-4-オキソブタン-2-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボン酸(R)-tert-ブチル(219 g、0.447 mol)のテトラヒドロフラン(657 mL)溶液へ、25℃の329 mLの水中の水酸化リチウム-水和物(56.2 g、1.34 mol)の溶液を添加した。この混合物を25℃で5時間攪拌した。底の水層を廃棄した。この混合物を5%の1Nの塩酸で酸性化して、約1~2の最終pH値を得た。この層を分離した。次に、上層は、酢酸イソプロピルで抽出し(440 mL×3)、下層と組み合わせ、水(220 mL×2)で洗浄した。この溶媒を減圧下で50℃未満で蒸発させた。残渣の酢酸イソプロピルを減圧下で50℃未満でヘプタンと共沸させた。生成物は、徐々に沈殿し、濾過して、オフホワイト色~明黄色の粉末を得た(196 g、84%収率)。

30

【0280】

(4-(6-ヨード-5-(4-(メトキシ(メチル)アミノ)-4-オキソブタン-2-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボン酸(R)-tert-ブチル)  
テトラヒドロフラン(700 mL)中の(R)-3-(4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-6-ヨード-ピリミジン-5-イル)ブタン酸(100 g、210 mmol)の溶液へ、1,1'-カルボニルジイミダゾール(40.9 g、252 mmol)を少量ずつ添加した。この反応混合物を20℃で1時間攪拌し、5℃へ冷却した。N,O-ジメチルヒドロキシアミンヒドロクロリド(41.0 g、420 mmol)を少量ずつ添加した後、N-メチルモルホリン(6.94 mL、63.0 mmol)を添加した。この混合物を5℃で約1時間攪拌し、室温へと緩徐に加温し、24

40

50

時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液 (500 mL) 及び水 (150 mL) を添加して、透明な相の分離を得た。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (500 mL) 及び鹼水 (200 mL) で洗浄した。残余の水をテトラヒドロフランとの共蒸発によって 500 ppm 未満まで共沸した。テトラヒドロフラン中の溶液としてのこの生成物は、さらなる精製または単離なしで次の工程に使用した (重量アッセイ収率: 99% 超)。

【0281】

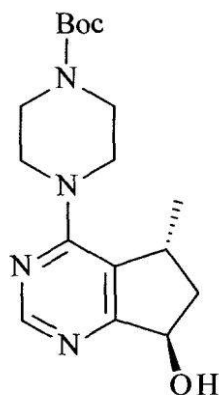
(4-(5-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボン酸(R)-tert-ブチル)

テトラヒドロフラン (600 mL) 中の 4-(6-ヨード-5-(4-(メトキシ(メチル)アミノ)-4-オキソブタン-2-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボン酸(R)-tert-ブチル (109 g, 210 mmol) の溶液を窒素で 30 分間パージした。イソプロピルマグネシウムクロリド溶液 (159 mL, 210 mmol, 1.32 M テトラヒドロフラン溶液) を -15 で滴下して添加した。この混合物を -10 で 1 時間攪拌し、内部温度を 10 未満に維持しながら、冷 20 重量% 塩化アンモニウム水溶液 (600 mL) 中へと攪拌しながら緩徐に移した。次に、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (500 mL) で洗浄した。テトラヒドロフランを減圧下で 40 未満で蒸発させた。内部温度を 35 と 40 の間に維持しながら、メチル tert-ブチルエーテル (350 mL) を緩徐に添加した後、ヘプタン (350 mL) を添加した。この混合物を 20 へ緩徐に冷却し、この処理の間に生成物は徐々に沈殿した。このスラリーを濾過し、このケーキを 40 で真空下で乾燥させて、灰色の固体を得た (52.3 g, 2 工程にわたって 75% 収率)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.73 (s, 1H), 3.92 - 3.83 (m, 2H), 3.73 - 3.49 (m, 7H), 2.96 (dd, J = 16.5, 7.2 Hz, 1H), 2.33 (dd, J = 16.5, 1.8 Hz, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.32 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。HRMS C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> についての計算値: 333.1921, 実測値 333.1924。

【0282】

(実施例 9 4-[(5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロシクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル)

【化 35】



21 mL の水性緩衝液 (100 mM の 2-(N-モルホリノ)エタンスルホン酸、pH 5.8) 中の 3 g の 4-[(5R)-5-メチル-7-オキソ-5,6-ジヒドロシクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル、6 mL の 2-プロパノール及び 3 mg の酸化した補因子 NADP [Roche] の色あせた黄色の懸濁液は、激しい攪拌下で形成した。この反応溶液を 40 へ加熱し、5 分間攪拌した後、還元を 30 mg の KRED-X1-P1B06 の添加によって開始した。pH は、5.6 ~ 5.8 に調整した。ほぼ完全な転換 (IPC: 抽出物の 0.6 面積%) に到達する 21.5 時間以内の 40 でのこの反応の時間経過の間、pH は 6.4 まで上昇した

。この反応物へ30 mlの酢酸イソプロピルを添加し、15分間激しく撹拌した。相分離は自発的に生じた。分離した水相を50 mlの酢酸イソプロピルで2回抽出し、合計100 mlの酢酸イソプロピルを用いた。組み合わせた有機相をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、真空下で50℃で蒸発させて、3.07 g (10.2%)の明赤色の発泡体を、約4%の酢酸イソプロピルを含有する表題化合物の粗生成物として得た。GC-EI-MS: 334.2 (M+H)<sup>+</sup>; キラルHPLC: 99.88% (R,R), 0.12% (R,S) [254 nm; Chiralpak IC-3; 150×4.6 mm, 3 μm, 流量0.8 ml/min, 30℃, A: 60% n-ヘプタン, B: 40% EtOH+0.1 DEA, 0~15分 100%B, 15~17分 100%B, 17.1分 40%B]; 化学的純度 HPLC: 99.2面積% (抽出物の0.6面積%を含有)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1.17-1.22 (m, 3H) 1.45-1.51 (m, 9H) 2.02 (s, 1H) 2.12-2.24 (m, 2H) 3.43-3.83 (m, 9H) 3.85-4.08 (m, 1H) 5.12 (t, J=7.2 Hz, 1H) 8.53 (s, 1H) (約4%の酢酸イソプロピルを含有)。

【0283】

(実施例10.1~10.6 4-[(5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロシクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル)

実施例9.1~9.6について、実施例9の手順を反復したが、補因子(NADP[Roche])比は、下記の表に示すように変化し、異なるケト還元酵素バリエーションを適用し、すなわち、KRED-X1を適用した。

表4

【表4】

実施例	NADP	反応時間	基質	生成物
9.1	100	16.5	0.8	2.8 : 96.4
9.2	200	21	0.7	1.9 : 97.4
9.3	400	22.5	0.6	1.7 : 97.7
9.4	1000	19.5	1.0	1.7 : 97.3
9.5	2000	16	3.0	1.5 : 95.5
9.6	3000	16	6.2	1.3 : 92.4

【0284】

(実施例11 4-[(5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロシクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル)

18 mlの水性緩衝液(100 mMの2-(N-モルホリノ)エタンスルホン酸、pH 5.8)中の6 gの4-[(5R)-5-メチル-7-オキソ-5,6-ジヒドロシクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル、6 mlの2-プロパノール及び6 mgの酸化した補因子NADP[Roche]の色あせた黄色の懸濁液は、激しい撹拌下で形成した。この反応溶液を40℃へ加熱し、5分間撹拌し、その後、60 mgのKRED-X1-P1B06の添加によって還元を開始した。pHは5.5~5.8に調整した。ほぼ完了した転換(IPC: 1日目1.3面積%の抽出物、2日目1.2面積%の抽出物)に到達する40℃での2日間以内の反応の時間経過の間、pHは6.0まで上昇した。この反応物へ、30 mlの酢酸イソプロピルを添加し、15分間激しく撹拌した。相分離は自発的に生じた。分離した水相を50 mlの酢酸イソプロピルで2回抽出し、合計100 mlの酢酸イソプロピルを用いた。組み合わせた有機相をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、真空下で50℃で蒸発させて、6.02 g (9.9

10

20

30

40

50

．7% )の明赤色の発泡体を、約4%の酢酸イソプロピルを含有する表題化合物の粗生成物として得た。GC-EI-MS: 334.2 (M+H)<sup>+</sup>; キラルHPLC: 99.88% (R,R), 0.12% (R,S) [254nm; Chirapak1 IC-3; 150×4.6mm, 3μm, 流量0.8ml, 30℃, A: 60% n-ヘプタン, B: 40% EtOH+0.1DEA, 0~15分 100%B, 15~17分 100%B, 17.1分 40%B]; 化学的純度 HPLC: 98.4面積% (1.3面積%抽出物を含有)。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1.2 (d, J=7.1Hz, 3H) 1.49 (s, 9H) 2.14-2.23 (m, 2H) 3.46-3.59 (m, 5H) 3.64 (ddd, J=13.1, 6.9, 3.3Hz, 2H) 3.78 (ddd, J=13.1, 7.2, 3.3Hz, 2H) 5.12 (t, J=7.2Hz, 1H) 8.53 (s, 1H) (約4%の酢酸イソプロピルを含有)。

10

## 【0285】

(実施例12 4-[ (5R, 7R) - 7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロシクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル)

21mlの水性緩衝液(100mMのリン酸二水素カリウム pH7.2、2mM塩化マグネシウム)中の3gの4-[ (5R) - 5-メチル-7-オキソ-5,6-ジヒドロシクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル、6mlの2-プロパノール及び3mgの酸化した補因子NADP [Roche]の色あせた黄色の懸濁液は、激しい攪拌下で形成した。この反応溶液を40℃へ加熱し、5分間攪拌した後、30mgのKRED-X1-P1B06の添加によって還元を開始した。pHは7.5~7.2へ調整した。ほぼ完了した転換(IPC: 0.8面積%の抽出物)に到達する18.5時間以内の40℃での反応の時間経過の間、pHは7.15へ低下した。この反応物へ、30mlの酢酸イソプロピルを添加し、15分間激しく攪拌した。相分離は自発的に生じた。分離した水相を50mlの酢酸イソプロピルで2回抽出し、合計100mlの酢酸イソプロピルを用いた。組み合わせた有機相をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、真空下で50℃で蒸発させて、3.06g(102%)の明赤色の発泡体を約4%の酢酸イソプロピルを含有する表題化合物の粗生成物として得た。GC-EI-MS: 334.2 (M+H)<sup>+</sup>; キラルHPLC: 99.76% (R,R), 0.24% (R,S) [254nm; Chirapak1 IC-3; 150×4.6mm, 3μm, 流量0.8ml, 30℃, A: 60% n-ヘプタン, B: 40% EtOH+0.1DEA, 0~15分 100%B, 15~17分 100%B, 17.1分 40%B]; 化学的純度HPLC: 98.9面積% (0.8面積%抽出物を含有)。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1.16-1.22 (m, 3H) 1.45-1.53 (m, 9H) 2.12-2.25 (m, 2H) 3.42-3.86 (m, 9H) 4.13 (br.s., 1H) 5.12 (t, J=7.2Hz, 1H) 8.44-8.59 (m, 1H) (約4%の酢酸イソプロピルを含有)。

20

30

## 【0286】

(実施例13 1~13.7 4-[ (5R, 7R) - 7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロシクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル)

40

50μlのDMSO及び50μlの2-プロパノールの混合物中に溶解した10mgの4-[ (5R) - 5-メチル-7-オキソ-5,6-ジヒドロシクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを、300μlの緩衝液(100mMのMES、2mMのMgCl<sub>2</sub>、pH5.8)、1mgのNADP及びKRED-X1のバリエーションを含有する深皿ウェルプレートの各ウェルへ添加した。室温で1.5時間振盪した後、各ウェルへ0.5mLのMeOHを添加し、HPLCによって分析した。最良のバリエーションの結果を以下の表に列挙する。

表5

【表 5】

実施例	ケト還元酵素バリエーション	生成物 (R, S) : (R, R)
13.1	KRED-X1.1-P1F01	0.00 : 85.96
13.2	KRED-X1.1-P1H10	0.00 : 81.87
13.3	KRED-X1.1-P1C08	0.00 : 78.20
13.4	KRED-X1.1-P1C04	0.03 : 94.83
13.5	KRED-X1.1-P1G11	0.03 : 94.06
13.6	KRED-X1.1-P1C11	0.04 : 86.69
13.7	KRED-X1-P1B06	0.08 : 79.80

10

## 【0287】

(実施例13a 4 - [(5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロシクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル)

100mlの水性緩衝液(100mMリン酸二水素カリウム、pH7.2)中の50g(150mmol)の4 - [(5R) - 5 - メチル - 7 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロシクロペンタ [d] - ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル、78gの2 - プロパノール及び50mgのNAD(75μmol)の懸濁液は、激しい攪拌で形成した。500mgのKRED - X1.1 - P1F01の添加によって還元を開始した。反応混合物を窒素でバージし、40℃へ22時間加熱する。反応完了後、174gの酢酸イソプロピルを添加し、攪拌し、相を分離し、水相を取り出した。水相は、174gの酢酸イソプロピルで再度抽出した。水相を取り出し、有機相を組み合わせ、35℃で真空下で115mLの最終容積まで濃縮した。同じ温度で、212gのヘプタンを1時間以内に添加し、懸濁液を1時間寝かし、10℃へと6時間以内に冷却する。この懸濁液を濾過し、68gのヘプタンを用いて洗浄する。フィルタケーキの50%での4時間の緩衝後、41.1g(82%収率、純度100%面積)の白色結晶を得る。

20

30

## 【0288】

(実施例13b 4 - [(5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロシクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル)

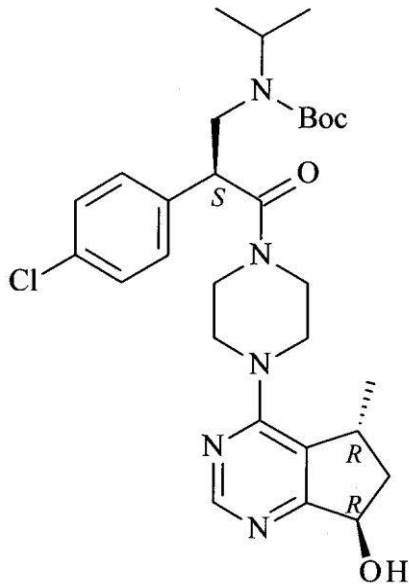
240mlの水性緩衝液(3.3gのKH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>及び8.4gのK<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>を含有)中の40g(150mmol)の4 - [(5R) - 5 - メチル - 7 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロシクロペンタ [d] - ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル、26gのグルコース及び40mgのNADの懸濁液は、激しい攪拌下で形成した。この還元物を35℃へ加温し、400mgのKRED - X1.1 - P1F01及び400mgのGDH - 101の添加によって開始した。反応の時間経過にわたって(26時間)、pHは、58.8mLのKOH水溶液(10%(m/m))を用いて7.0に維持する。反応完了後、290gの酢酸イソプロピル及び117gのNaSCNを添加し、攪拌し、相を分離し、水相を取り出した。有機相は200gの水で洗浄し、フィルタケーキを濾過し、水相を175gの酢酸イソプロピルで洗浄する。組み合わせた有機相を25℃で真空下で100mLの最終容積へと濃縮する。25℃で、383gのヘプタンを1時間以内に添加する。この懸濁液を0℃へ30分以内に冷却し、30分間寝かせた。この懸濁液を濾過し、91gのヘプタンを用いて洗浄する。フィルタケーキの50%で16時間の乾燥後、30.9g(76%の収率、純度100%面積)の白色結晶を得る。

40

## 【0289】

50

(実施例14 ((S)-2-(4-クロロフェニル)-3-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル)(イソプロピル)カルバミン酸tert-ブチル)  
【化36】



10

20

機械的攪拌機、窒素入り口、及び温度計を装備した三つ首の500 mLの反応器へ、4-[(5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(16.7 g、52.5 mmol)及び2-プロパノール(65 mL)を入れた。溶液を55 ℃へ加熱した。次に、2-プロパノール(24.6 g、140 mmol)中の20.8% (m/m)のHClを55 ℃で10分以内に添加した。この懸濁液を反応完了まで攪拌した。この反応混合物を10 ℃へ冷却し、4-メチルモルホリン(32.9 g、325 mmol)を添加した。この混合物を15 ℃で30分間攪拌した。(S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)(イソプロピル)アミノ)-2-(4-クロロフェニル)プロパン酸ナトリウム塩(19.1 g、52.5 mmol)及び2-プロパノール(73 g)を添加し、この反応混合物を5 ℃へ冷却した。プロパンホスホン酸無水物(T3P)(トルエン中の50重量%(m/m))(35 g、57.3 mmol)を5 ℃の温度を維持する速度で添加した。反応完了の際に、20 gの水を添加した。この溶液を45 ℃及び150ミリバールでの蒸留によって、最終容積が100 mLになるまで濃縮した。トルエン(260 g)を添加した。この溶液を45 ℃及び150ミリバールでの蒸留によって最終容積が300 mLになるまでさらに濃縮した。水(150 g)を添加し、この懸濁液を15分間攪拌した。相を15分間分離し、水相を取り出した。水(100 g)を添加し、懸濁液を15分間攪拌した。相を15分間分離し、水相を取り出した。さらに水(100 g)を添加し、懸濁液を15分間攪拌した。相を15分間分離し、水相を取り出した。この溶液を45 ℃及び150ミリバールでの蒸留によって、最終容積が100 mLになるまで濃縮した。n-ヘプタン(34 g)を添加し、この溶液を0 ℃へ1時間以内に冷却し、((S)-2-(4-クロロフェニル)-3-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル)(イソプロピル)カルバミン酸tert-ブチルを結晶化させた。さらなるn-ヘプタン(170 g)を添加した。この懸濁液を2時間寝かし、濾過し、トルエン(6.4 g)及びn-ヘプタン(29.2 g)の混合物を用いて洗浄した後、ヘプタン(各68.4 g)で2回洗浄した。このフィルタケーキを55 ℃以下で乾燥させ、((S)-2-(4-クロロフェニル)-3-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-

30

40

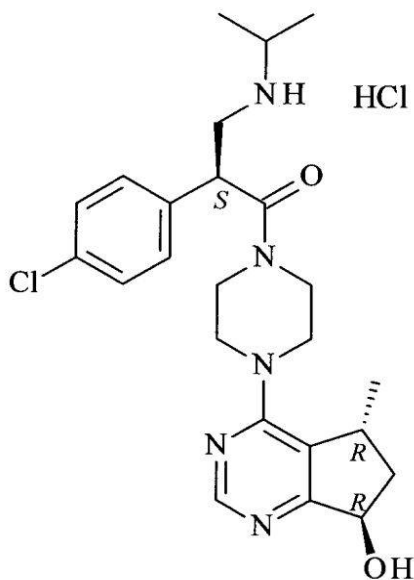
50

4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピル) (イソプロピル) カルバミン酸 tert - ブチルをオフホワイト色の固体として得、23.9 g、86% 収率を単離した。( <sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 0.68 (br. s., 3 H) 0.94 - 1.08 (m, 3 H) 1.14 (d, J = 7.0 Hz, 3 H) 1.47 (s, 10 H) 2.06 - 2.27 (m, 2 H) 3.30 (br. s., 1 H) 3.38 - 3.53 (m, 5 H) 3.56 - 3.73 (m, 4 H) 3.78 (br. s., 3 H) 4.62 (br. s., 1 H) 5.10 (t, J = 7.1 Hz, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 8.49 (s, 1 H)。

【0290】

(実施例 15 (S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロパン - 1 - オンモノヒドロクロリド)

【化 37】



機械的攪拌機、窒素入り口、温度計及び pH 計を装備した 500 mL の反応器へ、((S)) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピル) (イソプロピル) カルバミン酸 tert - ブチル (50 g) 及び 2 - プロパノール (128 g) を入れた。この溶液を 50 ℃ へ加熱した。2 - プロパノール中の HCl の溶液 (21 重量% (m/m)、46.7 g) を 50 ℃ で添加した。この溶液を 50 ℃ で反応完了まで維持し、この混合物を 25 ℃ へ冷却した。2 - プロパノール中のアンモニア溶液 (2 M、66.6 g、1.66 当量) をおよそ 1 時間以内に、pH 6.7 に到達するまで添加した。この懸濁液を 0 ℃ へ冷却し、濾過した。このケーキを 2 - プロパノール (39 g) で洗浄した。濾液を 50 ℃ 及び 150 ミリパー  
 ルでの蒸留によって、最終容積が 100 mL になるまで濃縮した。酢酸エチル (130 g) をこの溶液へ添加した。このスラリーを 40 ℃ で、酢酸エチル (670 g) を用いて定容積 (300 mL) で溶媒交換した。この懸濁液を 5 ℃ へ冷却し、スラリーを濾過した。このフィルタケーキを EtOAc (105 mL) で洗浄し、真空下で 100 ℃ で 16 時間乾燥させて、(S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロパン - 1 - オンモノヒドロクロリドをオフホワイト色の固体として得た (36.4 g、82% 収率)。( <sup>1</sup> H NMR (600 MHz, D<sub>2</sub>O) ppm 0.92 (d, J = 7.1 Hz, 3 H) 1.23 (t, J = 6.4 Hz, 6 H) 1.89 - 2.15 (m, 2 H) 2.85 - 3.0

10

20

30

40

50

6 (m, 1H) 3.17 - 3.59 (m, 10H) 3.83 (d, J = 10.5 Hz, 2H) 4.33 (dd, J = 8.5, 4.9 Hz, 1H) 4.98 (t, J = 7.0 Hz, 1H) 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 2H) 7.36 (d, J = 8.7 Hz, 2H) 8.10 - 8.35 (m, 1H)。LCMS [M+H]<sup>+</sup> 458.2)。

【0291】

(実施例16 (S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オンモノヒドロクロリド)

機械的攪拌機、窒素入り口、温度計及びpH計を装備した500mLの反応器へ、((S)-2-(4-クロロフェニル)-3-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル)(イソプロピル)カルバミン酸tert-ブチル(50g)及び1-プロパノール(131g)を入れた。この溶液を60℃へ加熱した。1-プロパノール中のHClの溶液(22重量%(m/m)、38.0g)を60℃で添加した。この溶液を50℃で反応完了まで維持し、この混合物を25℃へ冷却した。NaOH水溶液(28%)(16g)をpH6に到達するまで添加した。この懸濁液を60℃で、100mLの最終容積に到達するまで真空濃縮した。この懸濁液を20℃へ冷却し、90gの酢酸エチルを添加し、フィルトロックプレートで濾過する。反応器及びフィルタユニットを41gの1-プロパノール/酢酸エチルで洗浄する。この溶液を20℃でチャコールフィルタパッドで濾過する。この反応器及びフィルタを82gの1-プロパノール/酢酸エチルですすぐ。60℃で、この溶液を最終溶液が300mLになるまで真空濃縮する。蒸留を60℃で続行し、同時に1260gの酢酸エチルを、容積を一定に維持しながら添加する。

【0292】

この懸濁液を5℃へ冷却し、このスラリーを濾過した。このフィルタケーキをEtOAc(105mL)で洗浄し、60℃で16時間真空乾燥させて、(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オンモノヒドロクロリドをオフホワイト色の固体36.5gとして得た(81%収率、91.4%(m/m)純度、99.9%(面積)アッセイ)。



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 B 53/00	(2006.01)	C 0 7 B 53/00	B
C 0 7 B 61/00	(2006.01)	C 0 7 B 61/00	3 0 0

- (72)発明者 イディング, ハンス  
 スイス国 ツェハー - 4 3 1 0 ラインフェルデン, パベルンヴェーク 3 2
- (72)発明者 レーンツ, ラインハルト  
 スイス国 ツェハー - 4 1 4 2 ミュンヘンシュタイン, ドロツセルシュトラーセ 3
- (72)発明者 スカローネ, ミケランジェロ  
 スイス国 ツェハー - 4 1 2 7 ビルスフェルデン, パーゼルシュトラーセ 1 4
- (72)発明者 ゴセリン, フランシス  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 8 0 - 4 9 9 0, サウス サンフランシスコ, ディー  
 エヌエー ウェイ 1

審査官 三上 晶子

- (56)参考文献 特表2009-542723(JP,A)  
 特表2015-520165(JP,A)  
 特表2015-518715(JP,A)  
 Blake, James F.; Xu, Rui; Bencsik, Josef R.; Xiao, Dengming; Kallan, Nicholas C.; Schlachter, Stephen; Mitchell, Ian S.; Spencer, Keith L.; Banka, Anna L.; Wallace, Eli M.; Gloor, Susan L.; Martinson, Matthew; Woessner, Richard D.; Vigers, Guy P. A.; Brandhuber, Barbara J.; Liang, Jun; Safina, Brian S.; Li, Jun; Zhang, Birong; Chabot, Christine; Do, Steven; Lee, Leslie; Oeh, Jason; Sampath, Deepak; Lee, Brian B.; Lin, Kui; Liederer, Bianca M.; Skelton, Nicholas J., Discovery and Preclinical Pharmacology of a Selective ATP-Competitive Akt Inhibitor (GDC-0068) for the Treatment of Human Tumors, Journal of Medicinal Chemistry, 2012年, 55(18), 8110-8127  
 Elaridi, Jomana; Thaqi, Ali; Prosser, Andrew; Jackson, W. Roy; Robinson, Andrea J., An enantioselective synthesis of 2-amino acid derivatives, Tetrahedron: Asymmetry, 2005年, 16(7), 1309-1319

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 C 1 / 0 0 - 4 0 9 / 4 4  
 C 0 7 B 3 1 / 0 0 - 6 1 / 0 0  
 C 0 7 D 2 0 1 / 0 0 - 5 2 1 / 0 0  
 C 1 2 P 1 / 0 0 - 4 1 / 0 0  
 C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )