

【書類名】明細書

【発明の名称】光学活性化合物の製造法

【技術分野】

【0001】

本発明は、光学活性なピリミジンアミド誘導体の製造に有用な光学活性なアミン化合物の製造方法、および当該光学活性なアミン化合物を用いた光学活性なピリミジンアミド誘導体の製造方法に関する。

【0002】

(発明の背景)

後述の式(V)で表されるピリミジンアミド誘導体は、Rafプロテインキナーゼ阻害剤および癌等の治療薬として有用であることが知られている。

【0003】

その光学活性体の製造方法としては、以下の方法が知られている。

特許文献1には、後述の式(III)で表されるアミン化合物の光学活性体を、対応するケトン化合物をオキシム化し、還元し、次いで、ジパートルオイル(D)－酒石酸を用いて光学分割することにより製造し、これを用いて目的とする後述の式(V)で表されるピリミジンアミド誘導体の光学活性体を製造することが開示されている。

光学活性なアミン化合物の製造方法として、非特許文献1には、イリジウム錯体を触媒として用いた、アリールアセトンのベンズヒドリルアミンとの還元的不斉アミノ化反応が開示され、非特許文献2には、ジフェニルメチルイミノ基を有する化合物の不斉還元反応が開示されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】WO 2009/006389

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Huang et al., Angew. Chem. int. Ed. (2016), 55, 5309-5317

【非特許文献2】Jiang Xiao-bin et al., Org. Lett. (2003), 5, 1503

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明の目的は、工業的規模で製造可能な光学活性なピリミジンアミド誘導体の製造方法を提供することである。

後述の(V)で表されるピリミジンアミド誘導体の光学活性体の製造に必要なとされる、後述の式(III)で表されるアミン化合物の光学活性体を、対応するイミノ化合物の不斉還元によって製造するには、イミノ化合物に適切な保護基を導入することとその不斉還元反応を開発することが重要である。

保護基としてのジフェニルメチル基は、これまでほとんど知られておらず、非特許文献1では、還元的不斉アミノ化反応の生成物としてジフェニルメチル

アミノ基を有する光学活性な化合物が得られるが、後述の式 (I I) で表されるアミン化合物の光学活性体とは大きく構造が異なる。非特許文献 2 には、ジフェニルメチルイミノ基を有する化合物の不斉還元反応が開示されているが、非常に低収率でエナンチオ選択性も低い。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、後述の式 (I) で表される、適切な保護基を有するイミノ化合物またはその塩を不斉還元反応に付した後、脱保護することにより、鍵中間体である後述の式 (I I I) で表されるアミン化合物の光学活性体またはその塩を、良好な光学純度でかつ収率よく製造することができ、よって、目的とする後述の式 (V) で表されるピリミジンアミド誘導体の光学活性体を工業的規模で製造できることを見出し、本発明を完成した。

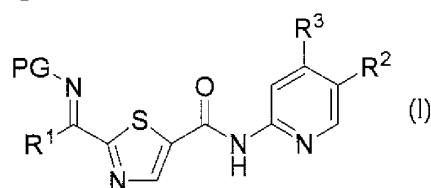
【0008】

すなわち、本発明は、以下の通りである。

[1] 下式 (I) :

【0009】

【化1】



【0010】

[式中、

R¹は、C₁₋₆アルキル基を；

R²は、水素原子またはハロゲン原子を；

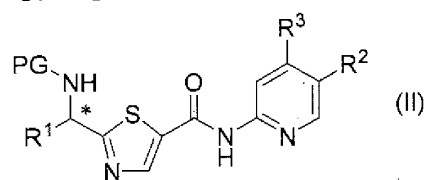
R³は、水素原子またはハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基を；

PGは、保護基を示す。]

で表される化合物（以下、化合物 (I) ともいう）またはその塩を不斉還元反応に付すことを特徴とする、下式 (I I) :

【0011】

【化2】



【0012】

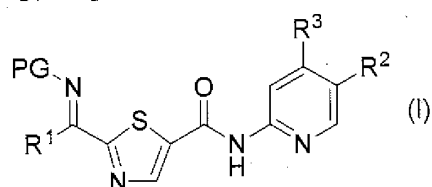
[式中、*が付された炭素原子は不斉炭素原子を示し、その他の記号は前記と同義を示す。]

で表される化合物の光学活性体（以下、化合物（I I）ともいう）またはその塩の製造法。

〔2〕 下式（I）；

【0013】

【化3】



【0014】

〔式中、

R¹は、C₁₋₆アルキル基を；

R²は、水素原子またはハロゲン原子を；

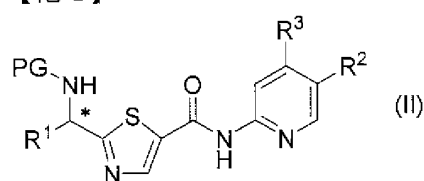
R³は、水素原子またはハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基を；

PGは、保護基を示す。〕

で表される化合物またはその塩を不斉還元反応に付して、下式（I I）；

【0015】

【化4】



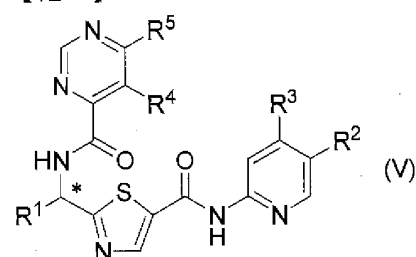
【0016】

〔式中、*が付された炭素原子は不斉炭素原子を示し、その他の記号は前記と同義を示す。〕

で表される化合物の光学活性体またはその塩を得る工程を含む、下式（V）：

【0017】

【化5】



【0018】

〔式中、R⁴およびR⁵は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、アシル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイ

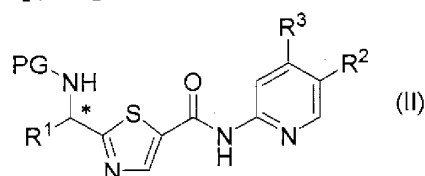
ル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいスルファニル (SH) 基、または置換されていてもよいシリル基を示し、その他の記号は前記と同義を示す。]

で表される化合物の光学活性体 (以下、化合物 (V) ともいう) またはその塩の製造法。

[3] 請求項2に記載の製造法であって、さらに、下式 (II) ;

【0019】

【化6】



【0020】

[式中、

R¹は、C₁₋₆アルキル基を；

R²は、水素原子またはハロゲン原子を；

R³は、水素原子またはハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基を；

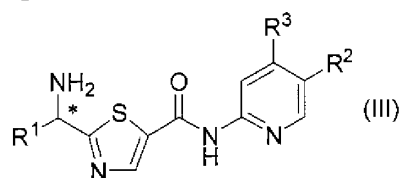
PGは、保護基を示し、

*が付された炭素原子は不斉炭素原子を示す。]

で表される化合物の光学活性体またはその塩を脱保護反応に付する工程、および、得られる下式 (III) ;

【0021】

【化7】



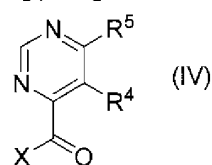
【0022】

[式中の各記号は前記と同義を示す。]

で表される化合物の光学活性体 (以下、化合物 (III) ともいう) またはその塩を、下式 (IV) ;

【0023】

【化8】



【0024】

[式中、

Xは脱離基を；

R⁴およびR⁵は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、アシル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいスルファニル(SH)基、または置換されていてもよいシリル基を示す。]

で表される化合物(以下、化合物(IV))ともいう)またはその塩と反応させる工程を含む、上記[2]に記載の製造法。

[4] 式(III)で表される化合物の光学活性体またはその塩が、式(III)で表される化合物の光学活性体とマンデル酸との塩である、上記[3]に記載の製造法。

[5] Xがヒドロキシ基である、上記[3]または[4]に記載の製造法。

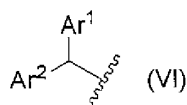
[6] 不斉還元反応が、遷移金属錯体の存在下の不斉水素化反応である、上記[1]から[5]のいずれか一項に記載の製造法。

[7] 遷移金属錯体がイリジウム錯体である、上記[6]に記載の製造法。

[8] PGが、下式(VI)：

【0025】

【化9】



【0026】

[式中、

Ar¹は、水素原子または置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基を；

Ar²は、置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基を示す。]

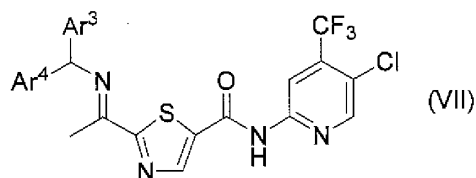
で表される、上記[1]から[7]のいずれか一項に記載の製造法。

[9] Ar¹およびAr²が、各々独立して置換されていてもよいフェニル基である、上記[8]に記載の製造法。

[10] 下式(VII)：

【0027】

【化10】



【0028】

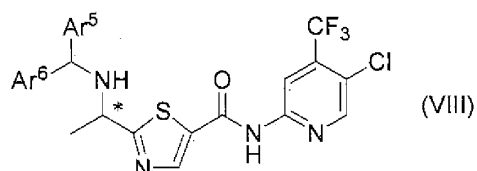
[式中、Ar³およびAr⁴は、各々独立して置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基を示す。]

で表される化合物（以下、化合物（V I I）ともいう）またはその塩。

[11] 下式（V I I I）：

【0029】

【化11】



【0030】

[式中、

Ar^5 および Ar^6 は、各々独立して置換されていてもよい C_{6-14} アリール基を示し、

*が付された炭素原子は不斉炭素原子を示す。]

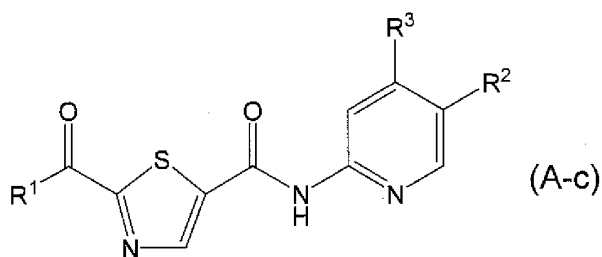
で表される化合物の光学活性体（以下、化合物（V I I I）ともいう）またはその塩。

【0031】

[12] 下式（A-c）

【0032】

【化12】



【0033】

[式中、

R^1 は、 C_{1-6} アルキル基を；

R^2 は、水素原子またはハロゲン原子を；

R^3 は、水素原子またはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。]

で表される化合物（以下、化合物（A-c）ともいう）またはその塩を不斉還元のアミノ化反応に付することを特徴とする、式（I I I）で表される化合物の光学活性体またはその塩の製造法。

【0000】

[13] 不斉還元のアミノ化反応が、式（A-c）で表される化合物またはその塩を有機金属錯体の存在下で、アミン源および還元剤と反応させることにより行われる、上記[12]の製造法。

【発明の効果】

【0034】

本発明によれば、化合物（I）またはその塩を不斉還元反応に付した後、脱保護することにより、鍵中間体である化合物（III）またはその塩を良好な光学純度でかつ収率よく製造することができる。特に、脱保護後、光学活性なジブートルオイル酒石酸または光学活性なマンデル酸とのジアステレオマー塩の晶析により、化合物（III）の塩をより良好な光学純度で得ることができる。従って、目的とする化合物（V）またはその塩を工業的規模で製造することが可能となる。

【0035】

（発明の詳細な説明）

以下に、本発明を詳細に説明する。

【0036】

以下、本明細書中で用いられる各置換基の定義について詳述する。特記しない限り各置換基は以下の定義を有する。

本明細書中、「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

本明細書中、「 C_{1-6} アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチルが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよい C_{1-6} アルキル基が挙げられる。具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、テトラフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、2, 2-ジフルオロプロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{2-6} アルケニル基」としては、例えば、エチニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、5-ヘキセニルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{2-6} アルキニル基」としては、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル、4-メチル-2-ペンチニルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{3-10} シクロアルキル基」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シク

ロオクチル、ビスクロ [2, 2, 1] ヘプチル、ビスクロ [2, 2, 2] オクチル、ビスクロ [3, 2, 1] オクチル、アダマンチルが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル基が挙げられる。具体例としては、シクロプロピル、2, 2-ジフルオロシクロプロピル、2, 3-ジフルオロシクロプロピル、シクロブチル、ジフルオロシクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルが挙げられる。

本明細書中、「C₃₋₁₀シクロアルケニル基」としては、例えば、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニルが挙げられる。

本明細書中、「C₆₋₁₄アリール基」としては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、9-アントリルが挙げられる。

本明細書中、「C₇₋₁₆アラルキル基」としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル、フェニルプロピルが挙げられる。

【0037】

本明細書中、「C₁₋₆アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ基が挙げられる。具体例としては、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシが挙げられる。

本明細書中、「C₃₋₁₀シクロアルキルオキシ基」としては、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、シクロオクチルオキシが挙げられる。

本明細書中、「C₁₋₆アルキルチオ基」としては、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよいC₁₋₆アルキルチオ基が挙げられる。具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオが挙げられる。

本明細書中、「C₁₋₆アルキルカルボニル基」としては、例えば、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、2-メチルプロパノイル、ペンタノイル、3

ーメチルブタノイル、2ーメチルブタノイル、2, 2ージメチルプロパノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイルが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルーカルボニル基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよい C_{1-6} アルキルーカルボニル基が挙げられる。具体例としては、アセチル、クロロアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{1-6} アルコキシーカルボニル基」としては、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{6-14} アリールーカルボニル基」としては、例えば、ベンゾイル、1ーナフトイル、2ーナフトイルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{7-16} アラルキルーカルボニル基」としては、例えば、フェニルアセチル、フェニルプロピオニルが挙げられる。

本明細書中、「5ないし14員芳香族複素環カルボニル基」としては、例えば、ニコチノイル、イソニコチノイル、テノイル、フロイルが挙げられる。

本明細書中、「3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基」としては、例えば、モルホリニルカルボニル、ピペリジニルカルボニル、ピロリジニルカルボニルが挙げられる。

【0038】

本明細書中、「モノーまたはジー C_{1-6} アルキルーカルバモイル基」としては、例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、N-エチルーN-メチルカルバモイルが挙げられる。

本明細書中、「モノーまたはジー C_{7-16} アラルキルーカルバモイル基」としては、例えば、ベンジルカルバモイル、フェネチルカルバモイルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{1-6} アルキルスルホニル基」としては、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニルが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基が挙げられる。具体例としては、メチルスルホニル、ジフルオロメチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、4, 4, 4-トリフルオロブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{6-14} アリールスルホニル基」としては、例えば、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニルが挙げられる。

【0039】

本明細書中、「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、アシル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいスルファニル (SH) 基、置換されていてもよいシリル基が挙げられる。

本明細書中、「炭化水素基」（「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」を含む）としては、例えば、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基が挙げられる。

【0040】

本明細書中、「置換されていてもよい炭化水素基」としては、例えば、下記の置換基群Aから選ばれる置換基を有していてもよい炭化水素基が挙げられる。

[置換基群A]

- (1) ハロゲン原子、
- (2) ニトロ基、
- (3) シアノ基、
- (4) オキシ基、
- (5) ヒドロキシ基、
- (6) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、
- (7) C_{6-14} アリールオキシ基（例、フェノキシ、ナフトキシ）、
- (8) C_{7-16} アラルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ）、
- (9) 5ないし14員芳香族複素環オキシ基（例、ピリジルオキシ）、
- (10) 3ないし14員非芳香族複素環オキシ基（例、モルホリニルオキシ、ピペリジニルオキシ）、
- (11) C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基（例、アセトキシ、プロパノイルオキシ）、
- (12) C_{6-14} アリールカルボニルオキシ基（例、ベンゾイルオキシ、1-ナフトイルオキシ、2-ナフトイルオキシ）、
- (13) C_{1-6} アルコキシカルボニルオキシ基（例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ）、
- (14) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルカルバモイルオキシ基（例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ）、
- (15) C_{6-14} アリールカルバモイルオキシ基（例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシ）、
- (16) 5ないし14員芳香族複素環カルボニルオキシ基（例、ニコチノイルオキシ）、
- (17) 3ないし14員非芳香族複素環カルボニルオキシ基（例、モルホリニルカルボニルオキシ、ピペリジニルカルボニルオキシ）、

- (18) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基 (例、メチルスルホニルオキシ、トリフルオロメチルスルホニルオキシ)、
- (19) C₁₋₆アルキル基で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリールスルホニルオキシ基 (例、フェニルスルホニルオキシ、トルエンスルホニルオキシ)、
- (20) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基、
- (21) 5ないし14員芳香族複素環基、
- (22) 3ないし14員非芳香族複素環基、
- (23) ホルミル基、
- (24) カルボキシ基、
- (25) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル基、
- (26) C₆₋₁₄アリール-カルボニル基、
- (27) 5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、
- (28) 3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、
- (29) C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、
- (30) C₆₋₁₄アリールオキシ-カルボニル基 (例、フェニルオキシカルボニル、1-ナフチルオキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニル)、
- (31) C₇₋₁₆アラルキルオキシ-カルボニル基 (例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル)、
- (32) カルバモイル基、
- (33) チオカルバモイル基、
- (34) モノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル基、
- (35) C₆₋₁₄アリール-カルバモイル基 (例、フェニルカルバモイル)、
- (36) 5ないし14員芳香族複素環カルバモイル基 (例、ピリジルカルバモイル、チエニルカルバモイル)、
- (37) 3ないし14員非芳香族複素環カルバモイル基 (例、モルホリニルカルバモイル、ピペリジニルカルバモイル)、
- (38) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基、
- (39) C₆₋₁₄アリールスルホニル基、
- (40) 5ないし14員芳香族複素環スルホニル基 (例、ピリジルスルホニル、チエニルスルホニル)、
- (41) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルフィニル基、
- (42) C₆₋₁₄アリールスルフィニル基 (例、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニル)、
- (43) 5ないし14員芳香族複素環スルフィニル基 (例、ピリジルスルフィニル、チエニルスルフィニル)、
- (44) アミノ基、
- (45) モノ-またはジ-C₁₋₆アルキルアミノ基 (例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ)、
- (46) モノ-またはジ-C₆₋₁₄アリールアミノ基 (例、フェニルアミノ)、
- (47) 5ないし14員芳香族複素環アミノ基 (例、ピリジルアミノ)、

- (48) C_{7-16} アラルキルアミノ基 (例、ベンジルアミノ)、
- (49) ホルミルアミノ基、
- (50) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基 (例、アセチルアミノ、プロパノイルアミノ、ブタノイルアミノ)、
- (51) (C_{1-6} アルキル) (C_{1-6} アルキル-カルボニル) アミノ基 (例、N-アセチル-N-メチルアミノ)、
- (52) C_{6-14} アリール-カルボニルアミノ基 (例、フェニルカルボニルアミノ、ナフチルカルボニルアミノ)、
- (53) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ基 (例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ)、
- (54) C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニルアミノ基 (例、ベンジルオキシカルボニルアミノ)、
- (55) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基 (例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ)、
- (56) C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニルアミノ基 (例、フェニルスルホニルアミノ、トルエンスルホニルアミノ)、
- (57) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
- (58) C_{2-6} アルケニル基、
- (59) C_{2-6} アルキニル基、
- (60) C_{3-10} シクロアルキル基、
- (61) C_{3-10} シクロアルケニル基、及び
- (62) C_{6-14} アリール基。

【0041】

「置換されていてもよい炭化水素基」における上記置換基の数は、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

本明細書中、「複素環基」(「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」を含む)としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子をそれぞれ含有する、(i)芳香族複素環基、(ii)非芳香族複素環基および(iii)7ないし10員複素架橋環基が挙げられる。

【0042】

本明細書中、「芳香族複素環基」(「5ないし14員芳香族複素環基」を含む)としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する5ないし14員(好ましくは5ないし10員)の芳香族複素環基が挙げられる。

該「芳香族複素環基」の好適な例としては、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 4-チ

アジアゾリル、1, 3, 4-チアアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニルなどの5ないし6員単環式芳香族複素環基；
 ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジニル、チエノピリジニル、フロピリジニル、ピロロピリジニル、ピラゾロピリジニル、オキサゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、イミダゾピラジニル、イミダゾピリミジニル、チエノピリミジニル、フロピリミジニル、ピロロピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、オキサゾロピリミジニル、チアゾロピリミジニル、ピラゾロトリアジニル、ナフト[2, 3-b]チエニル、フェノキサチニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、プリニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニルなどの8ないし14員縮合多環式（好ましくは2または3環式）芳香族複素環基が挙げられる。

【0043】

本明細書中、「非芳香族複素環基」（「3ないし14員非芳香族複素環基」を含む）としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する3ないし14員（好ましくは4ないし10員）の非芳香族複素環基が挙げられる。

該「非芳香族複素環基」の好適な例としては、アジリジニル、オキシラニル、チイラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロフラニル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、テトラヒドロイソチアゾリル、テトラヒドロオキサゾリル、テトラヒドロイソオキサゾリル、ペペリジニル、ペペラジニル、テトラヒドロピリジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロチオピラニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロピリダジニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、アゼパニル、ジアゼパニル、アゼピニル、オキセパニル、アゾカニル、ジアゾカニルなどの3ないし8員単環式非芳香族複素環基；
 ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロベンゾチアゾリル、ジヒドロベンゾイソチアゾリル、ジヒドロナフト[2, 3-b]チエニル、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロキノリル、4H-キノリジニル、インドリニル、イソインドリニル、テトラヒドロチエノ[2, 3-c]ピリジニル、テトラヒドロベンゾアゼピニル、テトラヒドロキノキサリニル、テトラヒドロフェナントリジニル、ヘキサヒドロフェノチアジニル、ヘキサヒドロフェノキサジニル、テトラヒドロフタラジニル、テトラヒドロナフチリジニル、テトラヒドロキナゾリニル、テトラヒドロシンノリニル、テトラヒドロカルバゾリル、テトラヒドロ β -カルボリニル、テトラヒドロアクリジニル、テトラヒドロフェナジニル、テトラヒドロチオキ

サンテンニル、オクタヒドロイソキノリルなどの9ないし14員縮合多環式（好ましくは2または3環式）非芳香族複素環基が挙げられる。

【0044】

本明細書中、「7ないし10員複素架橋環基」の好適な例としては、キヌクリジニル、7-アザビシクロ[2, 2, 1]ヘプタニルが挙げられる。

本明細書中、「含窒素複素環基」としては、「複素環基」のうち、環構成原子として少なくとも1個以上の窒素原子を含有するものが挙げられる。

本明細書中、「置換されていてもよい複素環基」としては、例えば、前記した置換基群Aから選ばれる置換基を有していてもよい複素環基が挙げられる。

「置換されていてもよい複素環基」における置換基の数は、例えば、1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0045】

本明細書中、「アシル基」としては、例えば、「ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基およびカルバモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、5ないし14員芳香族複素環基および3ないし14員非芳香族複素環基から選ばれる1または2個の置換基」をそれぞれ有していてもよい、ホルミル基、カルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、スルフィノ基、スルホ基、スルファモイル基、ホスホノ基が挙げられる。

また、「アシル基」としては、炭化水素-スルホニル基、複素環-スルホニル基、炭化水素-スルフィニル基、複素環-スルフィニル基も挙げられる。

ここで、炭化水素-スルホニル基とは、炭化水素基が結合したスルホニル基を、複素環-スルホニル基とは、複素環基が結合したスルホニル基を、炭化水素-スルフィニル基とは、炭化水素基が結合したスルフィニル基を、複素環-スルフィニル基とは、複素環基が結合したスルフィニル基を、それぞれ意味する。

「アシル基」の好適な例としては、ホルミル基、カルボキシ基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{2-6} アルケニル-カルボニル基（例、クロトノイル）、 C_{3-10} シクロアルキル-カルボニル基（例、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル）、 C_{3-10} シクロアルケニル-カルボニル基（例、2-シクロヘキセンカルボニル）、 C_{6-14} アリール-カルボニル基、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル基（例、フェニルオキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル）、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル基（例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル）、カルバモイル基、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、モノ-またはジ- C_{2-6} アルケニル-カルバモイル基（例、ジアリルカルバモイル）、モノ-またはジ- C_{3-10} シクロアルキル-カ

ルバモイル基（例、シクロプロピルカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基（例、フェニルカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-カルバモイル基、5ないし14員芳香族複素環カルバモイル基（例、ピリジルカルバモイル）、チオカルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル基（例、メチルチオカルバモイル、N-エチル-N-メチルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{2-6} アルケニル-チオカルバモイル基（例、ジアリルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{3-10} シクロアルキル-チオカルバモイル基（例、シクロプロピルチオカルバモイル、シクロヘキシルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{6-14} アリール-チオカルバモイル基（例、フェニルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-チオカルバモイル基（例、ベンジルチオカルバモイル、フェネチルチオカルバモイル）、5ないし14員芳香族複素環チオカルバモイル基（例、ピリジルチオカルバモイル）、スルフィノ基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基（例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル）、スルホ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{6-14} アリールスルホニル基、ホスホ基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルホスホ基（例、ジメチルホスホ、ジエチルホスホ、ジイソプロピルホスホ、ジブチルホスホ）が挙げられる。

【0046】

本明細書中、「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{6-14} アリール-カルボニル基、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-カルバモイル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基および C_{6-14} アリールスルホニル基から選ばれる1または2個の置換基」を有していてもよいアミノ基が挙げられる。

置換されていてもよいアミノ基の好適な例としては、アミノ基、モノーまたはジ-（ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル）アミノ基（例、メチルアミノ、トリフルオロメチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、プロピルアミノ、ジブチルアミノ）、モノーまたはジ- C_{2-6} アルケニルアミノ基（例、ジアリルアミノ）、モノーまたはジ- C_{3-10} シクロアルキルアミノ基（例、シクロプロピルアミノ、シクロヘキシルアミノ）、モノーまたはジ- C_{6-14} アリールアミノ基（例、フェニルアミノ）、モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキルアミノ基（例、ベンジルアミノ、ジベンジルアミノ）、モノーまたはジ-（ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル）-カルボニルアミノ基（例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ）、モノーまたはジ- C_{6-14} アリール-カルボニルアミノ基（例、ベンゾイルアミノ）、モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-カルボニルアミノ基（例、ベンジルカルボニルアミノ）、モノーまたはジ-5ないし14員芳香族複素環カルボニルアミノ基（例、

ニコチノイルアミノ、イソニコチノイルアミノ)、モノーまたはジ-3ないし14員非芳香族複素環カルボニルアミノ基(例、ピペリジニルカルボニルアミノ)、モノーまたはジ- C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基(例、tert-ブトキシカルボニルアミノ)、5ないし14員芳香族複素環アミノ基(例、ピリジルアミノ)、カルバモイルアミノ基、(モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル)アミノ基(例、メチルカルバモイルアミノ)、(モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-カルバモイル)アミノ基(例、ベンジルカルバモイルアミノ)、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基(例、メチルスルホニルアミノ)、エチルスルホニルアミノ)、 C_{6-14} アリールスルホニルアミノ基(例、フェニルスルホニルアミノ)、(C_{1-6} アルキル)(C_{1-6} アルキル-カルボニル)アミノ基(例、N-アセチル-N-メチルアミノ)、(C_{1-6} アルキル)(C_{6-14} アリール-カルボニル)アミノ基(例、N-ベンゾイル-N-メチルアミノ)が挙げられる。

【0047】

本明細書中、「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{6-14} アリール-カルボニル基、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基およびモノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-カルバモイル基から選ばれる1または2個の置換基」を有していてもよいカルバモイル基が挙げられる。

置換されていてもよいカルバモイル基の好適な例としては、カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{2-6} アルケニル-カルバモイル基(例、ジアリルカルバモイル)、モノーまたはジ- C_{3-10} シクロアルキル-カルバモイル基(例、シクロプロピルカルバモイル、シクロヘキシルカルバモイル)、モノーまたはジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基(例、フェニルカルバモイル)、モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルボニル-カルバモイル基(例、アセチルカルバモイル、プロピオニルカルバモイル)、モノーまたはジ- C_{6-14} アリール-カルボニル-カルバモイル基(例、ベンゾイルカルバモイル)、5ないし14員芳香族複素環カルバモイル基(例、ピリジルカルバモイル)が挙げられる。

【0048】

本明細書中、「置換されていてもよいチオカルバモイル基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{6-14} アリール-カルボニル基、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、

C₁₋₆アルコキシカルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノーまたはジ- C₁₋₆アルキルカルバモイル基およびモノーまたはジ- C₇₋₁₆アラルキルカルバモイル基から選ばれる1または2個の置換基」を有していてもよいチオカルバモイル基が挙げられる。

置換されていてもよいチオカルバモイル基の好適な例としては、チオカルバモイル基、モノーまたはジ- C₁₋₆アルキルチオカルバモイル基（例、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイル、ジメチルチオカルバモイル、ジエチルチオカルバモイル、N-エチル-N-メチルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- C₂₋₆アルケニルチオカルバモイル基（例、ジアリルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- C₃₋₁₀シクロアルキルチオカルバモイル基（例、シクロプロピルチオカルバモイル、シクロヘキシルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- C₆₋₁₄アリールチオカルバモイル基（例、フェニルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- C₇₋₁₆アラルキルチオカルバモイル基（例、ベンジルチオカルバモイル、フェネチルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- C₁₋₆アルキルカルボニルチオカルバモイル基（例、アセチルチオカルバモイル、プロピオニルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- C₆₋₁₄アリールカルボニルチオカルバモイル基（例、ベンゾイルチオカルバモイル）、5ないし14員芳香族複素環チオカルバモイル基（例、ピリジルチオカルバモイル）が挙げられる。

【0049】

本明細書中、「置換されていてもよいスルファモイル基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、C₆₋₁₄アリール基、C₇₋₁₆アラルキル基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、C₆₋₁₄アリールカルボニル基、C₇₋₁₆アラルキルカルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノーまたはジ- C₁₋₆アルキルカルバモイル基およびモノーまたはジ- C₇₋₁₆アラルキルカルバモイル基から選ばれる1または2個の置換基」を有していてもよいスルファモイル基が挙げられる。

置換されていてもよいスルファモイル基の好適な例としては、スルファモイル基、モノーまたはジ- C₁₋₆アルキルスルファモイル基（例、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイル、N-エチル-N-メチルスルファモイル）、モノーまたはジ- C₂₋₆アルケニルスルファモイル基（例、ジアリルスルファモイル）、モノーまたはジ- C₃₋₁₀シクロアルキルスルファモイル基（例、シクロプロピルスルファモイル、シクロヘキシルスルファモイル）、モノーまたはジ- C₆₋₁₄アリールスルファモイル基（例、フェニルスルファモイル）、モノーまたはジ- C₇₋₁₆アラルキルスルファモイル基（例、ベンジルスルファモイル、フェネチルスルファモイル）、モノーまたはジ- C₁₋₆アルキルカルボニルスルファモイル基（例、アセチルスルファモイル、プロピオニルスルファモイル）、モノーまたはジ- C₆₋₁₄アリールカルボニルスルファモイル基（例、

ベンゾイルスルファモイル)、5ないし14員芳香族複素環スルファモイル基(例、ピリジルスルファモイル)が挙げられる。

【0050】

本明細書中、「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{6-14} アリール-カルボニル基、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、モノ-またはジ- C_{7-16} アラルキル-カルバモイル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基および C_{6-14} アリールスルホニル基から選ばれる置換基」を有していてもよいヒドロキシ基が挙げられる。

置換されていてもよいヒドロキシ基の好適な例としては、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基(例、アリルオキシ、2-ブテニルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ヘキセニルオキシ)、 C_{3-10} シクロアルキルオキシ基(例、シクロヘキシルオキシ)、 C_{6-14} アリールオキシ基(例、フェノキシ、ナフチルオキシ)、 C_{7-16} アラルキルオキシ基(例、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ)、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基(例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、ピバロイルオキシ)、 C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ基(例、ベンゾイルオキシ)、 C_{7-16} アラルキル-カルボニルオキシ基(例、ベンジルカルボニルオキシ)、5ないし14員芳香族複素環カルボニルオキシ基(例、ニコチノイルオキシ)、3ないし14員非芳香族複素環カルボニルオキシ基(例、ピペリジニルカルボニルオキシ)、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ基(例、tert-ブトキシカルボニルオキシ)、5ないし14員芳香族複素環オキシ基(例、ピリジルオキシ)、カルバモイルオキシ基、 C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ基(例、メチルカルバモイルオキシ)、 C_{7-16} アラルキル-カルバモイルオキシ基(例、ベンジルカルバモイルオキシ)、 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基(例、メチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシ)、 C_{6-14} アリールスルホニルオキシ基(例、フェニルスルホニルオキシ)が挙げられる。

【0051】

本明細書中、「置換されていてもよいスルファニル基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{6-14} アリール-カルボニル基および5ないし14員芳香族複素環基から選ばれる置換基」を有していてもよいスルファニル基、ハロゲン化されたスルファニル基が挙げられる。

置換されていてもよいスルファニル基の好適な例としては、スルファニル(−SH)基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{2-6} アルケニルチオ基(例、アリルチオ、2-ブテニルチオ、2-ペンテニルチオ、3-ヘキセニルチオ)、 C_{3-10} シクロアルキルチオ基(例、シクロヘキシルチオ)、 C_{6-14} アリールチオ基(例、フェニルチオ、ナフチルチオ)、 C_{7-16} アラルキルチオ基(例、ベンジルチオ、フェネチルチオ)、 C_{1-6} アルキル-カルボニルチオ基(例、アセチルチオ、プロピオニルチオ、ブチリルチオ、イソブチリルチオ、ピバロイルチオ)、 C_{6-14} アリール-カルボニルチオ基(例、ベンゾイルチオ)、5ないし14員芳香族複素環チオ基(例、ピリジルチオ)、ハロゲン化チオ基(例、ペンタフルオロチオ)が挙げられる。

【0052】

本明細書中、「置換されていてもよいシリル基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基および C_{7-16} アラルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基」を有していてもよいシリル基が挙げられる。

置換されていてもよいシリル基の好適な例としては、トリ- C_{1-6} アルキルシリル基(例、トリメチルシリル、tert-ブチル(ジメチル)シリル)が挙げられる。

【0053】

以下に、式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VII)および式(VIII)中の各記号の定義および化合物について詳述する。

R^1 は、 C_{1-6} アルキル基を示し、好ましくはメチルである。

R^2 は、水素原子またはハロゲン原子を示し、好ましくは塩素原子である。

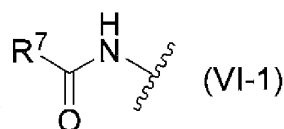
R^3 は、水素原子またはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、好ましくはフッ素化された C_{1-6} アルキル基であり、特に好ましくはトリフルオロメチルである。

【0054】

PGは、保護基を示す。該「保護基」としては、式(VI-1)：

【0055】

【化13】



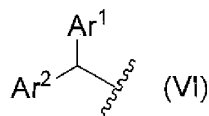
【0056】

[式中、 R^7 は、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基または置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基を示す。]

で表される基、および式(VI)：

【0057】

【化14】



【0058】

〔式中、

Ar^1 は、水素原子または置換されていてもよい C_{6-14} アリール基を；

Ar^2 は、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基を示す。〕

で表される基が挙げられる。

【0059】

R^7 で表される「置換されていてもよい C_{6-14} アリール基」の該「置換基」としては、例えば、前記した「置換基」が挙げられる。 R^7 で表される「置換されていてもよい C_{6-14} アリール基」における置換基の数は、例えば、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

R^7 で表される「置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基」の該「置換基」としては、例えば、前記した「置換基」が挙げられる。 R^7 で表される「置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基」における置換基の数は、例えば、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

R^7 は、好ましくは、置換基を有さない C_{6-14} アリール基または置換基を有さない C_{1-6} アルコキシ基であり、より好ましくは、フェニルまたはtert-ブトキシであり、特に好ましくはフェニルである。

【0060】

Ar^1 または Ar^2 で表される「置換されていてもよい C_{6-14} アリール基」の置換基および置換基数としては、前記 R^7 で表される「置換されていてもよい C_{6-14} アリール基」と同様の「置換基」と「置換基数」が挙げられ、好適なものは C_{1-6} アルコキシ基であり、特に好適なものはメトキシである。

【0061】

PGは、好ましくは、式(VI)で表される基である。ここで、 Ar^1 および Ar^2 は、好ましくは各々独立して置換されていてもよい C_{6-14} アリール基であり、より好ましくは各々独立して置換されていてもよいフェニルであり、さらに好ましくは各々独立して C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよいフェニルであり、特に好ましくはともにフェニルである。

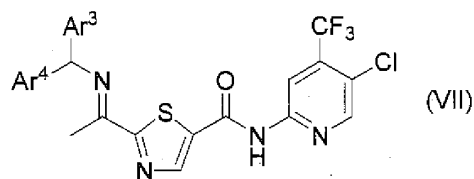
【0062】

好ましい実施態様では、

式(I)で表される化合物が、式(VII)：

【0063】

【化15】



【0064】

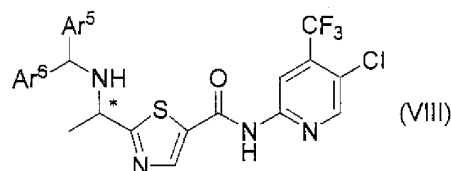
[式中、 Ar^3 および Ar^4 は、各々独立して置換されていてもよい C_{6-14} アリール基を示す。]

で表される化合物であり、かつ

式 (I I) で表される化合物の光学活性体が、式 (V I I I) :

【0065】

【化16】



【0066】

[式中、 Ar^5 および Ar^6 は、各々独立して置換されていてもよい C_{6-14} アリール基を示し、*が付された炭素原子は不斉炭素原子を示す。]

で表される化合物の光学活性体である。

Ar^3 、 Ar^4 、 Ar^5 または Ar^6 で表される「置換されていてもよい C_{6-14} アリール基」の置換基および置換基数としては、前記 R^7 で表される「置換されていてもよい C_{6-14} アリール基」と同様の「置換基」と「置換基数」が挙げられ、好適なものは C_{1-6} アルコキシ基であり、特に好適なものはメトキシである。

Ar^3 および Ar^4 は、好ましくは各々独立して置換されていてもよいフェニルであり、より好ましくは各々独立して C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよいフェニルであり、特に好ましくはともにフェニルである。

【0067】

Ar^5 および Ar^6 は、好ましくは各々独立して置換されていてもよいフェニルであり、より好ましくは各々独立して C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよいフェニルであり、特に好ましくはともにフェニルである。

最も好ましい実施態様では、

式 (I) で表される化合物が、(E)-2-(1-(ベンズヒドリルイミノ)エチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミドであり；かつ

式 (I I) で表される化合物の光学活性体が、2-((1R)-1-(ベンズヒドリルアミノ)エチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミドである。

【0068】

R⁴およびR⁵は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、アシル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいスルファニル (SH) 基、または置換されていてもよいシリル基を示す。

R⁴またはR⁵で表される「置換されていてもよい炭化水素基」としては例えば、前記した「置換されていてもよい炭化水素基」として例示したものが挙げられる。

R⁴またはR⁵で表される「置換されていてもよい複素環基」としては例えば、前記した「置換されていてもよい複素環基」として例示したものが挙げられる。

R⁴またはR⁵で表される「アシル基」としては例えば、前記した「アシル基」として例示したものが挙げられる。

R⁴またはR⁵で表される「置換されていてもよいアミノ基」としては例えば、前記した「置換されていてもよいアミノ基」として例示したものが挙げられる。

R⁴またはR⁵で表される「置換されていてもよいカルバモイル基」としては例えば、前記した「置換されていてもよいカルバモイル基」として例示したものが挙げられる。

R⁴またはR⁵で表される「置換されていてもよいチオカルバモイル基」としては例えば、前記した「置換されていてもよいチオカルバモイル基」として例示したものが挙げられる。

R⁴またはR⁵で表される「置換されていてもよいスルファモイル基」としては例えば、前記した「置換されていてもよいスルファモイル基」として例示したものが挙げられる。

R⁴またはR⁵で表される「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては例えば、前記した「置換されていてもよいヒドロキシ基」として例示したものが挙げられる。

R⁴またはR⁵で表される「置換されていてもよいスルファニル (SH) 基」としては例えば、前記した「置換されていてもよいスルファニル (SH) 基」として例示したものが挙げられる。

R⁴またはR⁵で表される「置換されていてもよいシリル基」としては例えば、前記した「置換されていてもよいシリル基」として例示したものが挙げられる。

【0069】

R⁴は、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換されていてもよい炭化水素基、アシル基、または置換されていてもよいヒドロキシ基であり、より好ましくは、水素原子またはハロゲン原子であり、特に好ましくは、塩素原子である。

【0070】

R⁵は、好ましくは、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、アシル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、または置換されていてもよいスルファニル (SH) 基であり、より好ましくは、水素

原子、または置換されていてもよいアミノ基であり、特に好ましくは、アミノ基である。

【0071】

Xで表される脱離基としては、例えば、ハロゲン原子、置換されていてもよいヒドロキシ基、アジド基、および置換されていてもよいイミダゾリル基が挙げられる。

Xで表される「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては例えば、前記した「置換されていてもよいヒドロキシ基」として例示したものが挙げられる。

Xで表される「置換されていてもよいイミダゾリル基」の置換基としては例えば、 C_{1-6} アルキル基が挙げられ、中でもメチルが好適である。

Xは、好ましくは、ヒドロキシ基である。

【0072】

最も好ましい実施態様では、

式 (IV) で表される化合物が、6-アミノ-5-クロロピリミジン-4-カルボン酸であり；かつ

式 (V) で表される化合物の光学活性体が、6-アミノ-5-クロロ-N-((1R)-1-(5-((5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-1,3-チアゾール-2-イル)エチル)ピリミジン-4-カルボキサミドである。

【0073】

式 (I)、(II)、(IV)、(V)、(VII) または (VIII) で表される化合物は、塩であってもよい。

式 (I)、(II)、(IV)、(V)、(VII) または (VIII) で表される化合物の塩としては、例えば、金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性又は酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

金属塩の好適な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩などが挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2,6-ピリジンジール、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

無機酸との塩の好適な例としては、フッ化水素酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、亜硫酸、リン酸、亜リン酸、炭酸、重炭酸などとの塩が挙げられる。

有機酸との塩の好適な例としては、カルボン酸（即ち、1個以上のカルボキシ基を有する有機化合物；具体例としては、ギ酸、酢酸、安息香酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、酒石酸誘導体、マンデル酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、前記の塩基性又は酸性アミノ酸のアミノ基が保護された化合物など）；スルホン酸（即ち、1個以上のスルホ基を有する有機化合物；具体例としては、メタンスルホン酸、トリフルオ

ロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸など）との塩が挙げられる。

酒石酸誘導体との塩の好適な例としては、ジp-トルオイル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジp-アニソイル酒石酸などとの塩が挙げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

塩基性又は酸性アミノ酸のアミノ基が保護された化合物の保護基としては、tert-ブトキシカルボニル、アセチルなどが挙げられる。

【0074】

式（III）で表される化合物の光学活性体は塩であることが望ましい。

式（III）で表される化合物の光学活性体の塩としては、例えば、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性又は酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

式（III）で表される化合物の光学活性体の無機酸との塩の好適な例としては式（I）、（II）、（IV）、（V）、（VII）または（VIII）で表される化合物の無機酸との塩の好適な例と同様のものが挙げられる。

式（III）で表される化合物の光学活性体の有機酸との塩の好適な例としては、式（I）、（II）、（IV）、（V）、（VII）または（VIII）で表される化合物の有機酸との塩の好適な例と同様のものが挙げられる。

式（III）で表される化合物の光学活性体の塩基性又は酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、式（I）、（II）、（IV）、（V）、（VII）または（VIII）で表される化合物の塩基性又は酸性アミノ酸との塩の好適な例と同様のものが挙げられる。

式（III）で表される化合物の光学活性体は、好ましくは、塩であり、より好ましくは、光学活性な有機酸との塩あるいは光学活性な塩基性又は酸性アミノ酸との塩であり、さらに好ましくは、光学活性なジp-トルオイル酒石酸（式（III）で表される化合物の光学活性体が（R）体の場合は、好ましくは、ジp-トルオイル（D）-酒石酸）との塩または光学活性なマンデル酸（式（III）で表される化合物の光学活性体が（R）体の場合は、好ましくは、（S）-マンデル酸）その塩であり、特に好ましくは、光学活性なマンデル酸（式（III）で表される化合物の光学活性体が（R）体の場合は、好ましくは、（S）-マンデル酸）との塩である。

【0075】

最も好ましい実施態様では、

式（III）で表される化合物の光学活性体が、2-((1R)-1-アミノエチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミドであり；かつ

式（V）で表される化合物の光学活性体が、6-アミノ-5-クロロ-N-((1R)-1-(5-((5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-1,3-チアゾール-2-イル)エチル)ピリミジン-4-カルボキサミドである。

最も好ましい実施態様における式（III）で表される化合物の光学活性体の塩は、（S）-マンデル酸との塩である。

【0076】

式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)または(VII)で表される化合物またはその塩は、それぞれ、溶媒和物(例、水和物、エタノール和物等)であっても、無溶媒和物(例、非水和物等)であってもよく、いずれも式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)または(VII)で表される化合物またはその塩に包含される。

同位元素等で標識された化合物またはその塩も、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)または(VII)で表される化合物またはその塩に包含される。

^1H を ^2H (D)に変換した重水素変換体も、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)または(VII)で表される化合物またはその塩に包含される。

【0077】

以下、化合物(III)またはその塩の製造法(製造法(A))、並びに製造法(A)で得られた化合物(III)またはその塩を用いる、化合物(V)またはその塩の製造法(製造法(B))について詳述する。

【0078】

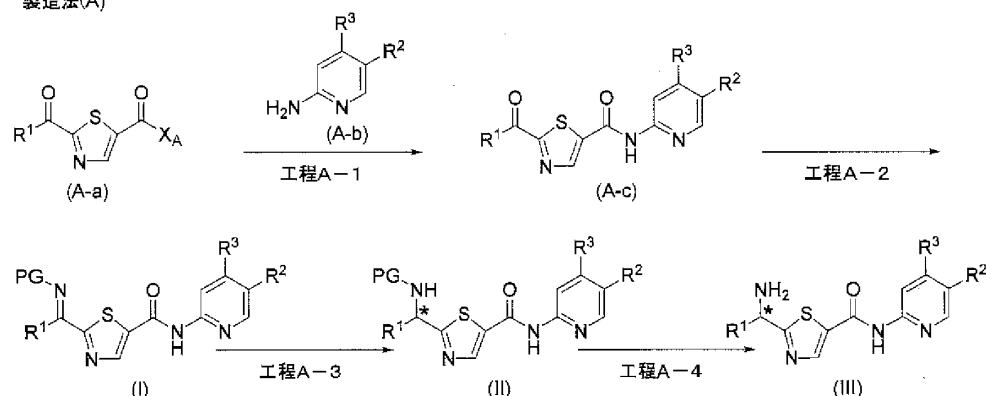
[製造法(A)]

化合物(III)またはその塩は、下記の反応式に示す製造法(A)によって製造することができる。

【0079】

[化17]

製造法(A)



【0080】

[式中、 X_A は、脱離基を示し、その他の記号は前記と同義を示す。]

該 X_A で表される脱離基としては、例えば、前記したXで表される脱離基が挙げられる。

X_A は、好ましくは、ヒドロキシ基または塩素原子である。

以下に製造法(A)に用いる試薬や条件について工程ごとに詳述する。

【0081】

[工程A-1]

工程A-1は、式(A-a)で表される化合物(以下、化合物(A-a)ともいう)またはその塩と、式(A-b)で表される化合物(以下、化合物(A-b)ともいう)またはその塩から、アミド結合を形成する方法により、式(A-c)で表される化合物(以下、化合物(A-c)ともいう)またはその塩を製造する工程である。

化合物(A-a)またはその塩は、市販品を用いることができる。

化合物(A-a)の塩としては、例えば、金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、塩基性アミノ酸との塩などが挙げられる。

化合物(A-a)の金属塩の好適な例としては、化合物(I)、(II)、(IV)、(V)、(VII)または(VIII)の金属塩の好適な例と同様のものが挙げられる。

化合物(A-a)の有機塩基との塩の好適な例としては、化合物(I)、(II)、(IV)、(V)、(VII)または(VIII)の有機塩基との塩の好適な例と同様のものが挙げられる。

化合物(A-a)の塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、化合物(I)、(II)、(IV)、(V)、(VII)または(VIII)の塩基性アミノ酸との塩の好適な例と同様のものが挙げられる。

化合物(A-b)は、例えば国際公開WO2009-006389号パンフレットに記載の方法で製造することができる。

化合物(A-b)の塩としては、例えば、無機酸との塩、有機酸との塩、酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

化合物(A-b)の無機酸との塩の好適な例としては、化合物(I)、(II)、(IV)、(V)、(VII)または(VIII)の無機酸との塩の好適な例と同様のものが挙げられる。

化合物(A-b)の有機酸との塩の好適な例としては、化合物(I)、(II)、(IV)、(V)、(VII)または(VIII)の有機酸との塩の好適な例と同様のものが挙げられる。

化合物(A-b)の酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、化合物(I)、(II)、(IV)、(V)、(VII)または(VIII)の酸性アミノ酸との塩の好適な例と同様のものが挙げられる。

化合物(A-b)の塩として特に好適なものは、塩酸塩である。

【0082】

上記した「アミド結合を形成する」方法としては、例えば、テトラヘドロン(Tetrahedron)、第61巻、10827頁、2005年に記載の方法のように、自体公知の方法を用いることができる。

該「アミド結合を形成する」方法として好適なものは、 X_A がハロゲン原子である化合物(A-a)(酸ハライド)と化合物(A-b)またはその塩を縮合させて化合物(A-c)またはその塩を製造する方法である。中でも、 X_A が塩素原子である化合物(A-a)(酸クロライド)を用いる方法が特に好適である。

該酸クロライドを調製するためには、 X_A をヒドロキシ基から塩素原子に変換するが、その方法としては、チオニルクロライド、オキサリルクロライド、

オキシ塩化リン、三塩化リン、五塩化リンなどの塩化剤を作用させる方法が挙げられる。

該「塩化剤」としては、チオニルクロライド、オキサリルクロライドまたはオキシ塩化リンが好適であり、オキサリルクロライドが特に好適である。

該「塩化剤」としてオキサリルクロライドを用いる場合は、N，N-ジメチルホルムアミドを共存させることが望ましい。N，N-ジメチルホルムアミドの添加量は触媒量で十分であり、好適な添加量としては、オキサリルクロライド1モルに対して0.0001～0.1モルであり、さらに好適には0.001～0.01モルである。

オキサリルクロライドの使用量は、溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、基質である化合物(A-a)またはその塩1モルに対して、通常、0.1～10モルであり、0.8～1.2モルが好適である。

該「塩化剤」としてオキサリルクロライドを用いて酸クロライドを調製する反応は、無溶媒で行うこともできるが、通常、溶媒中で行われる。このような溶媒は、反応を阻害することなく、原料化合物及び添加物を可溶化するものであれば特に制限されないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4-ジオキサン、メチルテトラヒドロフラン、1，2-ジメトキシエタン、1，1-ジエトキシプロパン、1，1-ジメトキシメタン、2，2-ジメトキシプロパン、アニソールなどのエーテル類；ベンゼン、トルエン、キシレン、クメン、クロロベンゼンなどの芳香族炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン、ペンタン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、イソオクタン、石油エーテルなどの飽和炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、1，2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；ジメチルスルホン、スルホランなどのスルホン類；アセトン、エチルメチルケトン、メチルイソプロピルケトン、メチルブチルケトンなどのケトン類；ニトロメタンなどが用いられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。上記した「塩化剤」としてオキサリルクロライドを用いて酸クロライドを調製する反応で使用する溶媒として好適なものは、エーテル類であり、1，2-ジメトキシエタンが特に好適である。

該溶媒の使用量は、基質である化合物(A-a)またはその塩の溶解度などにより適宜決定される。例えば、溶媒としてエーテル類（好ましくは、1，2-ジメトキシエタン）を用いる場合、無溶媒に近い状態から、基質である化合物(A-a)またはその塩の100重量倍以下の溶媒中で反応を行うことができるが、基質である化合物(A-a)またはその塩に対して1～10重量倍の溶媒を用いることが好ましい。

「塩化剤」としてオキサリルクロライドを用いて酸クロライドを調製する反応の温度は、通常は-10～80℃であり、0～40℃が好適である。反応時間は、通常は0.1～12時間であり、0.5～4時間が好適である。

得られた化合物 (A-a) の酸クロライドは、自体公知の手段 (濃縮による溶媒等の低沸分の除去、蒸留等) により精製してもよいが、反応液をそのまま化合物 (A-b) またはその塩との縮合反応に用いることが好ましい。

【0083】

化合物 (A-a) の酸クロライドとの縮合反応に付する化合物 (A-b) またはその塩の使用量は、溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、化合物 (A-a) またはその塩 1 モルに対して、通常、0.1~10 モルであり、0.8~1.2 モルが好適である。

化合物 (A-b) の塩を用いる場合は、化合物 (A-a) の酸クロライドとの縮合反応に用いる前に予め、塩基を作用させてフリー体として用いるのが望ましい。該塩基としては、無機塩基および有機塩基が挙げられる。

無機塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化セシウムなどの水酸化アルカリ金属；リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、リチウムエトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシド、リチウムプロポキシド、ナトリウムプロポキシド、カリウムプロポキシド、リチウムイソプロポキシド、ナトリウムイソプロポキシド、カリウムイソプロポキシド、カリウム *tert*-ブトキシドなどの炭素数 1 ないし 6 のアルカリ金属アルコキシド；ナトリウムチオメトキシドなどの炭素数 1 ないし 6 のアルカリ金属チオアルコキシド；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸塩；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸水素塩；酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等の酢酸塩；リン酸三カリウム、リン酸ナトリウム等のリン酸塩；およびリン酸一水素カリウム、リン酸一水素ナトリウム等のリン酸一水素塩が挙げられる。

有機塩基としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、*N*-メチルモルホリン、*N*, *N*-ジイソプロピルエチルアミン、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミン、シクロヘキシルアミン、エチレンジアミン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデセン等の脂肪族アミン；ピリジン、ピコリン、*N*, *N*-ジメチルアニリン等の芳香族アミン類；およびアルギニン、リジン、オルニチン等の塩基性アミノ酸が挙げられる。これらの塩基は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

化合物 (A-b) の塩をフリー体にするのに特に好適な塩基は、ピリジンである。

塩基の使用量は、溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、基質である化合物 (A-b) の塩 1 モルに対して、通常、0.1~100 モルであり、0.5~20 モルが好適であり、0.8~5 モルがより好適である。塩基が液体の場合は溶媒として用いることもできる。

【0084】

該化合物 (A-b) の塩をフリー体にする反応は、無溶媒で行うこともできるが、通常、溶媒中で行われる。このような溶媒は、反応を阻害することなく、原料化合物及び添加物を可溶化するものであれば特に制限されないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、メチル

テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 1-ジエトキシプロパン、1, 1-ジメトキシメタン、2, 2-ジメトキシプロパン、アニソールなどのエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、2-プロパノール、*n*-ブタノール、2-ブタノール、*t*-ブチルアルコール、3-メチル-1-ブタノール、2-メチル-1-プロパノール、1-ペンタノール、ベンジルアルコール、2-メトキシエタノール、2-エトキシエタノール、エチレングリコールなどのアルコール類；ベンゼン、トルエン、キシレン、クメン、クロロベンゼンなどの芳香族炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン、ペンタン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、イソオクタン、石油エーテルなどの飽和炭化水素類；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ホルムアミド、ヘキサメチルホスホルアミド、N-メチルピロリドン、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノンなどのアミド類；クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；ジメチルスルホン、スルホランなどのスルホン類；アセトン、エチルメチルケトン、メチルイソプロピルケトン、メチルブチルケトンなどのケトン類；酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸*n*-プロピル、酢酸*n*-ブチル、酢酸イソブチル、酢酸メチル、ギ酸エチルなどのエステル類；ニトロメタン；水などが用いられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。上記した該化合物（A-b）の塩をフリー体にする反応に使用する溶媒として好適なものは、ニトリル類であり、アセトニトリルが特に好適である。

該溶媒の使用量は、基質である化合物（A-b）の塩の溶解度などにより適宜決定される。例えば、溶媒としてニトリル類（好ましくはアセトニトリル）を用いる場合、無溶媒に近い状態から、基質である化合物（A-b）の塩の100重量倍以下の溶媒中で反応を行うことができるが、基質である化合物（A-b）の塩に対して1～10重量倍の溶媒を用いることが好ましい。

フリー体にする反応の温度は、通常は-20～40℃であり、-10～20℃が好適である。反応時間は、通常は0.01～2時間であり、0.1～1時間が好適である。

フリー体にする反応で得られた化合物（A-b）は、自体公知の手段（濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶析、再結晶、転溶、クロマトグラフィー等）により単離精製することもできるが、フリー体にする反応液をそのまま、化合物（A-a）の酸クロライドとの縮合反応に用いてもよい。

【0085】

該「縮合反応」は、通常、溶媒中で行われる。このような溶媒は、反応を阻害することなく、原料化合物及び添加物を可溶化するものであれば特に制限されないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、メチルテトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 1-ジエトキシプロパン、1, 1-ジメトキシメタン、2, 2-ジメトキシプロパン、アニソールなどのエーテル類；ベンゼン、トルエン、キシレン、クメン、

クロロベンゼンなどの芳香族炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン、ペンタン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、イソオクタン、石油エーテルなどの飽和炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；ジメチルスルホン、スルホランなどのスルホン類；アセトン、エチルメチルケトン、メチルイソプロピルケトン、メチルブチルケトンなどのケトン類；ニトロメタンなどが用いられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。上記した「縮合反応」で使用する溶媒として好適なものは、エーテル類であり、1, 2-ジメトキシエタンが特に好適である。

該溶媒の使用量は、基質である化合物（A-a）の酸クロライドおよび化合物（A-b）またはその塩の溶解度などにより適宜決定される。例えば、溶媒としてエーテル類（好ましくは、1, 2-ジメトキシエタン）を用いる場合、無溶媒に近い状態から、基質である化合物（A-a）の酸クロライドの100重量倍以下の溶媒中で反応を行うことができるが、基質である化合物（A-a）の酸クロライドに対して1～10重量倍の溶媒を用いることが好ましい。

縮合反応の温度は、通常は0～120℃であり、10～70℃が好適である。反応時間は、通常は、0.1～12時間であり、0.5～6時間が好適である。

縮合反応で得られる化合物（A-c）またはその塩は、自体公知の手段（濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶析、再結晶、転溶、クロマトグラフィー等）により単離精製してもよい。化合物（A-c）またはその塩を晶析により単離精製するのが好適であり、水を添加することによって晶析することが特に好適である。

【0086】

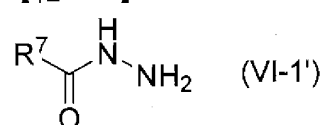
[工程A-2]

工程A-2は、化合物（A-c）またはその塩をイミノ化して、不斉還元基質である化合物（I）またはその塩を製造する工程である。

PGが式（VI-1）で表される基の場合は、化合物（A-c）またはその塩と式（VI-1'）：

【0087】

【化18】



【0088】

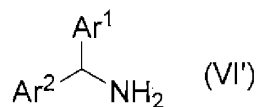
[式中の各記号は前記と同義を示す。]

で表される化合物（以下、化合物（VI-1'）ともいう）またはその塩を反応させる。

PGが式（VI）で表される基の場合は、化合物（A-c）またはその塩と式（VI'）：

【0089】

【化19】



【0090】

〔式中の各記号は前記と同義を示す。〕

で表される化合物（以下、化合物（VI'）ともいう）またはその塩を反応させる。

化合物（VI-1'）または化合物（VI'）の塩としては、例えば、無機酸との塩、有機酸との塩、酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

化合物（VI-1'）または化合物（VI'）の無機酸との塩の好適な例としては、化合物（I）、（II）、（IV）、（V）、（VII）または（VIII）の無機酸との塩の好適な例と同様のものが挙げられる。

化合物（VI-1'）または化合物（VI'）の有機酸との塩の好適な例としては、化合物（I）、（II）、（IV）、（V）、（VII）または（VIII）の有機酸との塩の好適な例と同様のものが挙げられる。

化合物（VI-1'）または化合物（VI'）の酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、化合物（I）、（II）、（IV）、（V）、（VII）または（VIII）の酸性アミノ酸との塩の好適な例と同様のものが挙げられる。

化合物（VI-1'）またはその塩、あるいは化合物（VI'）またはその塩の使用量は、溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、化合物（Ac）またはその塩1モルに対して、通常、0.1～100モルであり、0.5～20モルが好適であり、0.8～5モルがより好適である。化合物（VI-1'）または化合物（VI'）が液体の場合は溶媒として用いることもできる。

化合物（VI-1'）または化合物（VI'）の塩を用いる場合は、予め、塩基または酸を作用させフリー体としてから用いるのが望ましい。

【0091】

工程A-2の反応には、必要に応じて、塩基、酸、塩などの添加剤を加えて実施してもよい。また、添加剤は2種以上を混合して用いても良い。添加剤は反応を開始する前に反応容器に添加してもよいが、反応の途中で添加してもよい。

【0092】

工程A-2の反応に添加してもよい塩基としては、無機塩基および有機塩基が挙げられる。

無機塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化セシウムなどの水酸化アルカリ金属；リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、リチウムエトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシド、リチウムプロポキシド、ナトリウムプロポキシド、カリウムプロポキシド、リチウムイソプロポキシド、ナトリウムイソプロポキシド、カリウムイソプロポキシド、カリウムtert-ブトキシドなどの炭素数1ないし6のアルカリ金属アルコキシド；ナトリウムチオメトキシドなどの炭素数1ないし6のアルカリ金属チオアルコキシド；炭酸ナトリウム、

炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸塩；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸水素塩；酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等の酢酸塩；リン酸三カリウム、リン酸ナトリウム等のリン酸塩；およびリン酸一水素カリウム、リン酸一水素ナトリウム等のリン酸一水素塩が挙げられる。

有機塩基としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミン、シクロヘキシルアミン、エチレンジアミン等の脂肪族アミン；ピリジン、ピコリン、N, N-ジメチルアニリン等の芳香族アミン類；およびアルギニン、リジン、オルニチン等の塩基性アミノ酸が挙げられる。

塩基の使用量は、溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、通常、基質である化合物（A-c）またはその塩1モルに対して、約0.01モル以上であり、溶媒として用いることもできる。

【0093】

工程A-2の反応に添加してもよい酸としては、例えば、鉱酸（具体的には、フッ化水素酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、亜硫酸、リン酸、亜リン酸、炭酸、重炭酸など）；カルボン酸（即ち、1個以上のカルボキシ基を有する化合物；具体的には、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、安息香酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸など）；酸性アミノ酸（具体的には、アスパラギン酸、グルタミン酸など）；スルホン酸（即ち、1個以上のスルホ基を有する化合物；具体的には、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸など）；およびルイス酸類（具体的には、塩化アルミニウム、塩化スズ、塩化亜鉛、臭化亜鉛、四塩化チタン、ボロントリフルオリド・エチルエーテル コンプレックスなど）が挙げられ、必要に応じて2種以上を混合して用いても良い。

酸の使用量は、溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、通常、基質である化合物（A-c）またはその塩1モルに対して、約0.01モル以上であり、溶媒として用いることもできる。

【0094】

工程A-2の反応に添加してもよい塩としては、上記の「無機塩基」で例示した塩に加え、上記の「酸」を酸成分とする塩が挙げられる。

塩の使用量は、溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、通常、基質である化合物（A-c）またはその塩1モルに対して、約0.01～100モルである。

【0095】

工程A-2の反応で使用する添加剤として好適なものは酸であり、より好適なものは酢酸、p-トルエンスルホン酸（一水和物として用いてもよい。）または塩化亜鉛であり；酢酸が特に好適である。

【0096】

工程A-2の反応は、無溶媒で行うこともできるが、通常、溶媒中で行われる。このような溶媒は、反応を阻害することなく、原料化合物及び添加物を可溶化するものであれば特に制限されないが、例えば、例えば、ジエチルエーテ

ル、ジイソプロピルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、メチルテトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 1-ジエトキシプロパン、1, 1-ジメトキシメタン、2, 2-ジメトキシプロパン、アニソールなどのエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、2-プロパノール、*n*-ブタノール、2-ブタノール、*t*-ブチルアルコール、3-メチル-1-ブタノール、2-メチル-1-プロパノール、1-ペンタノール、ベンジルアルコール、2-メトキシエタノール、2-エトキシエタノール、エチレングリコールなどのアルコール類；ベンゼン、トルエン、キシレン、クメン、クロロベンゼンなどの芳香族炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン、ペンタン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、イソオクタン、石油エーテルなどの飽和炭化水素類；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ホルムアミド、ヘキサメチルホスホルアミド、N-メチルピロリドン、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノンなどのアミド類；クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；ジメチルスルホン、スルホランなどのスルホン類；酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸*n*-プロピル、酢酸*n*-ブチル、酢酸イソブチル、酢酸メチル、ギ酸エチルなどのエステル類；ニトロメタン；水などが用いられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

工程A-2の反応で使用する溶媒として好適なものは、エーテル類、アルコール類、芳香族炭化水素類であり、中でもテトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、トルエンが好適であり、エタノールが特に好適である。

該溶媒の使用量は、化合物(A-c)またはその塩、化合物(VI-1')またはその塩、または化合物(VI')またはその塩の溶解度などにより適宜決定される。例えば、溶媒としてエーテル類（好ましくは、テトラヒドロフラン）、アルコール類（好ましくは、メタノール、エタノール）、芳香族炭化水素類（好ましくはトルエン）を用いる場合、無溶媒に近い状態から、基質である化合物(A-c)またはその塩の100重量倍以下の溶媒中で反応を行うことができるが、基質である化合物(A-c)またはその塩に対して1~10重量倍の溶媒を用いることが好ましい。

工程A-2の反応の温度は、通常は0~180℃であり、20~120℃が好適である。反応時間は、通常は、0.1~24時間であり、0.5~12時間が好適である。

工程A-2の反応の進行に伴って水が生成するが、反応液へのモレキュラーシーブスの添加またはディーンスタークトラップを用いるなどして反応中に脱水操作を行ってもよい。

工程A-2の反応で得られる化合物(I)またはその塩は、自体公知の手段（濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶析、再結晶、転溶、クロマトグラフィー等）により単離精製してもよい。

【0097】

[工程A-3]

工程A-3は、化合物(I)またはその塩を不斉還元反応に付することにより、化合物(II)またはその塩を製造する工程である。

該「不斉還元反応」としては、化合物(I)またはその塩を有機金属錯体の存在下で水素化反応に付することが好適である。

「有機金属錯体」としては、「遷移金属錯体(有機遷移金属錯体)」に加えて、ホウ素錯体、アルミニウム錯体、ガリウム錯体などの典型金属錯体が挙げられる。

「有機金属錯体」として好適なものは、「遷移金属錯体(有機遷移金属錯体)」である。

「遷移金属錯体」としては、「遷移金属」に「配位子」(好ましくは光学活性な「配位子」)を配位させた、不斉水素化反応の触媒能を有する化合物が挙げられる。「配位子」としては、モノホスフィン配位子、ジホスフィン配位子、アミン配位子、ジアミン配位子、ホスフィンアミン配位子等が挙げられ、本明細書中に示される具体例およびその光学異性体を含む。「遷移金属」は、例えば、0~6価、好ましくは、0~4価であり、特に好ましくは、0~3価である。

【0098】

「遷移金属錯体」として好ましくは、ロジウム錯体、ルテニウム錯体、イリジウム錯体、パラジウム錯体、ニッケル錯体、銅錯体、オスミウム錯体、白金錯体、鉄錯体、金錯体、銀錯体、亜鉛錯体、チタン錯体、コバルト錯体、ジルコニウム錯体、サマリウム錯体などであり；より好ましくは、ロジウム錯体、ルテニウム錯体、イリジウム錯体、パラジウム錯体、ニッケル錯体および銅錯体であり；さらに好ましくは、ロジウム錯体、ルテニウム錯体、パラジウム錯体およびイリジウム錯体であり；さらにより好ましくはロジウム錯体およびイリジウム錯体であり；特に好ましくはイリジウム錯体である。

「遷移金属錯体」のうち、ロジウム錯体、ルテニウム錯体、イリジウム錯体、パラジウム錯体、ニッケル錯体及び銅錯体の具体例を以下に示す(以下の遷移金属錯体の式中、Lはジホスフィン配位子、PN配位子、または2個のホスフィン配位子(2個のモノホスフィン配位子、各モノホスフィン配位子は同一であっても異なってもよい)、Arは置換基を有していてもよいベンゼン(置換基としてはC₁₋₆アルキル基が好ましい)、Cp*はペンタメチルシクロペンタジエニル、Cpはシクロペンタジエニル、codは1,5-シクロオクタジエン、Tfはトリフルオロメタンスルホニル、nbdはノルボルナジエン、Phはフェニル、Acはアセチル、Etはエチル、dmfはN,N-ジメチルホルムアミド、2-methylallylは η^3 -2-メチルアリル、enはエチレンジアミン、dpenは1,2-ジフェニルエチレンジアミン、daipenは1,1-ジ(4-アニル)-2-イソプロピル-1,2-エチレンジアミン、nは1以上の整数を示す。1,2-ジフェニルエチレンジアミンおよび1,1-ジ(4-アニル)-2-イソプロピル-1,2-エチレンジアミンは、(R)体、(S)体および(R)体と(S)体の混合物(両者の比率は限定しない)が含まれるが、光学活性体であるものが好ましい。))。

【0099】

ロジウム錯体: $[\text{RhCl}(\text{L})]_2$ 、 $[\text{RhBr}(\text{L})]_2$ 、 $[\text{RhI}(\text{L})]_2$ 、 $[\text{RhCp}^*(\text{L})]_2$ 、 $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{L})]\text{OTf}$ 、 $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{L})]\text{BF}_4$ 、 $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{L})]\text{ClO}_4$ 、 $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{L})]\text{PF}_6$ 、 $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{L})]\text{SbF}_6$ 、 $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{L})]\text{BPh}_4$ 、 $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{L})]\text{B}\{3, 5-(\text{CF}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3\}_4$ 、 $[\text{Rh}(\text{nbd})(\text{L})]\text{OTf}$ 、 $[\text{Rh}(\text{nbd})(\text{L})]\text{BF}_4$ 、 $[\text{Rh}(\text{nbd})(\text{L})]\text{ClO}_4$ 、 $[\text{Rh}(\text{nbd})(\text{L})]\text{PF}_6$ 、 $[\text{Rh}(\text{nbd})(\text{L})]\text{SbF}_6$ 、 $[\text{Rh}(\text{nbd})(\text{L})]\text{BPh}_4$ 、 $[\text{Rh}(\text{nbd})(\text{L})]\text{B}\{3, 5-(\text{CF}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3\}_4$ 、 $[\text{Rh}(\text{L})(\text{CH}_3\text{OH})_2]\text{OTf}$ 、 $[\text{Rh}(\text{L})(\text{CH}_3\text{OH})_2]\text{BF}_4$ 、 $[\text{Rh}(\text{L})(\text{CH}_3\text{OH})_2]\text{ClO}_4$ 、 $[\text{Rh}(\text{L})(\text{CH}_3\text{OH})_2]\text{PF}_6$ 、 $[\text{Rh}(\text{L})(\text{CH}_3\text{OH})_2]\text{BPh}_4$;

【0100】

ルテニウム錯体: $[\text{RuCl}_2(\text{L})]_n$ 、 $[\text{RuBr}_2(\text{L})]_n$ 、 $[\text{RuI}_2(\text{L})]_n$ 、 $[\text{Ru}(\text{OAc})_2(\text{L})]$ 、 $[\text{Ru}(\text{OCOCF}_3)_2(\text{L})]$ 、 $(\text{NH}_2\text{Me}_2)[\{\text{RuCl}(\text{L})\}_2(\mu\text{-Cl})_3]$ 、 $(\text{NH}_2\text{Et}_2)[\{\text{RuCl}(\text{L})\}_2(\mu\text{-Cl})_3]$ 、 $(\text{NH}_2\text{Me}_2)[\{\text{RuBr}(\text{L})\}_2(\mu\text{-Br})_3]$ 、 $(\text{NH}_2\text{Et}_2)[\{\text{RuBr}(\text{L})\}_2(\mu\text{-Br})_3]$ 、 $(\text{NH}_2\text{Me}_2)[\{\text{RuI}(\text{L})\}_2(\mu\text{-I})_3]$ 、 $(\text{NH}_2\text{Et}_2)[\{\text{RuI}(\text{L})\}_2(\mu\text{-I})_3]$ 、 $[\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{L})_2(\text{NEt}_3)]$ 、 $[\text{RuCl}_2(\text{L})(\text{dmf})_n]$ 、 $[\text{Ru}(2\text{-methylallyl})_2(\text{L})]$ 、 $[\text{RuCl}(\text{Ar})(\text{L})]\text{Cl}$ 、 $[\text{RuCl}(\text{Ar})(\text{L})]\text{Br}$ 、 $[\text{RuCl}(\text{Ar})(\text{L})]\text{I}$ 、 $[\text{RuCl}(\text{Ar})(\text{L})]\text{OTf}$ 、 $[\text{RuCl}(\text{Ar})(\text{L})]\text{ClO}_4$ 、 $[\text{RuCl}(\text{Ar})(\text{L})]\text{PF}_6$ 、 $[\text{RuCl}(\text{Ar})(\text{L})]\text{BF}_4$ 、 $[\text{RuCl}(\text{Ar})(\text{L})]\text{BPh}_4$ 、 $[\text{RuBr}(\text{Ar})(\text{L})]\text{Cl}$ 、 $[\text{RuBr}(\text{Ar})(\text{L})]\text{Br}$ 、 $[\text{RuBr}(\text{Ar})(\text{L})]\text{I}$ 、 $[\text{RuI}(\text{Ar})(\text{L})]\text{Cl}$ 、 $[\text{RuI}(\text{Ar})(\text{L})]\text{Br}$ 、 $[\text{RuI}(\text{Ar})(\text{L})]\text{I}$ 、 $[\text{Ru}(\text{L})](\text{OTf})_2$ 、 $[\text{Ru}(\text{L})](\text{BF}_4)_2$ 、 $[\text{Ru}(\text{L})](\text{ClO}_4)_2$ 、 $[\text{Ru}(\text{L})](\text{PF}_6)_2$ 、 $[\text{Ru}(\text{L})](\text{BPh}_4)_2$ 、 $[\text{RuH}(\text{L})_2]\text{Cl}$ 、 $[\text{RuH}(\text{L})_2]\text{OTf}$ 、 $[\text{RuH}(\text{L})_2]\text{BF}_4$ 、 $[\text{RuH}(\text{L})_2]\text{ClO}_4$ 、 $[\text{RuH}(\text{L})_2]\text{PF}_6$ 、 $[\text{RuH}(\text{L})_2]\text{BPh}_4$ 、 $[\text{RuH}(\text{CH}_3\text{CN})(\text{L})]\text{Cl}$ 、 $[\text{RuH}(\text{CH}_3\text{CN})(\text{L})]\text{OTf}$ 、 $[\text{RuH}(\text{CH}_3\text{CN})(\text{L})]\text{BF}_4$ 、 $[\text{RuH}(\text{CH}_3\text{CN})(\text{L})]\text{ClO}_4$ 、 $[\text{RuH}(\text{CH}_3\text{CN})(\text{L})]\text{PF}_6$ 、 $[\text{RuH}(\text{CH}_3\text{CN})(\text{L})]\text{BPh}_4$ 、 $[\text{RuCl}(\text{L})]\text{OTf}$ 、 $[\text{RuCl}(\text{L})]\text{BF}_4$ 、 $[\text{RuCl}(\text{L})]\text{ClO}_4$ 、 $[\text{RuCl}(\text{L})]\text{PF}_6$ 、 $[\text{RuCl}(\text{L})]\text{BPh}_4$ 、 $[\text{RuBr}(\text{L})]\text{OTf}$ 、 $[\text{RuBr}(\text{L})]\text{BF}_4$ 、 $[\text{RuBr}(\text{L})]\text{ClO}_4$ 、 $[\text{RuBr}(\text{L})]\text{PF}_6$ 、 $[\text{RuBr}(\text{L})]\text{BPh}_4$ 、 $[\text{RuI}(\text{L})]\text{OTf}$ 、 $[\text{RuI}(\text{L})]\text{BF}_4$ 、 $[\text{RuI}(\text{L})]\text{ClO}_4$ 、 $[\text{RuI}(\text{L})]\text{PF}_6$ 、 $[\text{RuI}(\text{L})]\text{BPh}_4$ 、 $[\text{RuCl}_2(\text{L})(\text{en})]$ 、 $[\text{RuCl}_2(\text{L})(\text{dpen})]$ 、 $[\text{RuCl}_2(\text{L})(\text{daipen})]$ 、 $[\text{RuH}$

(η^1 -BH₄) (L) (en)]、[RuH(η^1 -BH₄) (L) (daipen)]、[RuH(η^1 -BH₄) (L) (dp en)]

(前記の[RuCl₂ (L) (en)]、[RuCl₂ (L) (dp en)]および[RuCl₂ (L) (daipen)]中のジアミン配位子であるen、dp enおよびdaipenに相当するジアミン配位子の例として、これらの他にも、1, 2-シクロヘキサンジアミン、1, 2-シクロヘプタンジアミン、2, 3-ジメチルブタンジアミン、1-メチル-2, 2-ジフェニル-1, 2-エチレンジアミン、1-イソブチル-2, 2-ジフェニル-1, 2-エチレンジアミン、1-イソプロピル-2, 2-ジフェニル-1, 2-エチレンジアミン、1, 1-ジ(4-アニル)-2-メチル-1, 2-エチレンジアミン、1, 1-ジ(4-アニル)-2-イソブチル-1, 2-エチレンジアミン、1, 1-ジ(4-アニル)-2-ベンジル-1, 2-エチレンジアミン、1-メチル-2, 2-ジナフチル-1, 2-エチレンジアミン、1-イソブチル-2, 2-ジナフチル-1, 2-エチレンジアミン、1-イソプロピル-2, 2-ジナフチル-1, 2-エチレンジアミン、プロパンジアミン、ブタンジアミン、フェレンジアミンなどが挙げられる。)；

【0101】

イリジウム錯体：[IrCl (L)]₂、[IrBr (L)]₂、[IrI (L)]₂、[IrCp* (L)]₂、[Ir(cod) (L)]OTf、[Ir(cod) (L)]BF₄、[Ir(cod) (L)]ClO₄、[Ir(cod) (L)]PF₆、[Ir(cod) (L)]SbF₆、[Ir(cod) (L)]BPh₄、[Ir(nbd) (L)]B{3, 5-(CF₃)₂C₆H₃}₄、[Ir(nbd) (L)]OTf、[Ir(nbd) (L)]BF₄、[Ir(nbd) (L)]ClO₄、[Ir(nbd) (L)]PF₆、[Ir(nbd) (L)]SbF₆、[Ir(nbd) (L)]BPh₄、[Ir(nbd) (L)]B{3, 5-(CF₃)₂C₆H₃}₄、[Ir(π -allyl) (L)]((C, O)-置換-benzoate)]；

【0102】

パラジウム錯体：[PdCl₂ (L)]、[PdBr₂ (L)]、[PdI₂ (L)]、[Pd(π -allyl) (L)]Cl、[Pd(π -allyl) (L)]OTf、[Pd(π -allyl) (L)]BF₄、[Pd(π -allyl) (L)]ClO₄、[Pd(π -allyl) (L)]PF₆、[Pd(π -allyl) (L)]BPh₄、[Pd(L)](OTf)₂、[Pd(L)](BF₄)₂、[Pd(L)](ClO₄)₂、[Pd(L)](PF₆)₂、[Pd(L)](BPh₄)₂、[Pd(L)₂]、[Pd(L)₂](OAc)₂、[Pd(L)(H₂O)₂](OTf)₂、[Pd(L)(H₂O)₂](BF₄)₂、[Pd(L)(H₂O)₂](ClO₄)₂、[Pd(L)(H₂O)₂](PF₆)₂、[Pd(L)(H₂O)₂](BPh₄)₂、[{Pd(L)}₂(μ -OH)₂](OTf)₂、[{Pd(L)}₂(μ -OH)₂](BF₄)₂、[{Pd(L)}₂(μ -OH)₂](ClO₄)₂、[{Pd(L)}₂(μ -OH)₂](PF₆)₂、[{Pd(L)}₂(μ -OH)₂](BPh₄)₂；

【0103】

ニッケル錯体: $[\text{NiCl}_2(\text{L})]$ 、 $[\text{NiBr}_2(\text{L})]$ 、 $[\text{NiI}_2(\text{L})]$ 、 $[\text{Ni}(\pi\text{-allyl})(\text{L})]\text{Cl}$ 、 $[\text{Ni}(\text{cod})(\text{L})]$ 、 $[\text{Ni}(\text{nbd})(\text{L})]$;

銅錯体: $[\text{CuCl}(\text{L})]$ 、 $[\text{CuBr}(\text{L})]$ 、 $[\text{CuI}(\text{L})]$ 、 $[\text{CuH}(\text{L})]$ 、 $[\text{Cu}(\eta^1\text{-BH}_4)(\text{L})]$ 、 $[\text{Cu}(\text{Cp})(\text{L})]$ 、 $[\text{Cu}(\text{Cp}^*)(\text{L})]$ 、 $[\text{Cu}(\text{L})(\text{CH}_3\text{CN})_2]\text{OTf}$ 、 $[\text{Cu}(\text{L})(\text{CH}_3\text{CN})_2]\text{BF}_4$ 、 $[\text{Cu}(\text{L})(\text{CH}_3\text{CN})_2]\text{ClO}_4$ 、 $[\text{Cu}(\text{L})(\text{CH}_3\text{CN})_2]\text{PF}_6$ 、 $[\text{Cu}(\text{L})(\text{CH}_3\text{CN})_2]\text{BPh}_4$

【0104】

上記Lで表されるジホスフィン配位子としては、例えば、

2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル(以下、BINAPと略記することがある);

BINAPのナフチル環に C_{1-6} アルキル基や C_{6-14} アリール基等の置換基をもつBINAP誘導体、例えば、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-6, 6'-ジメチル-1, 1'-ビナフチル;

BINAPのナフチル環が部分的に水素化されたBINAP誘導体、例えば、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-5, 6, 7, 8, 5', 6', 7', 8'-オクタヒドロ-1, 1'-ビナフチル(H8BINAP);

BINAPのリン原子上のベンゼン環に C_{1-6} アルキル基、ハロゲン原子、モノ又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルコキシ基、ピロリジニル基などの置換基を1ないし5個有するBINAP誘導体、例えば、2, 2'-ビス[ビス(4-クロロフェニル)ホスフィノ]-1, 1'-ビナフチル、2, 2'-ビス(ジ-p-トリルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル(tol-BINAP)、2, 2'-ビス[ビス(3, 5-ジメチルフェニル)ホスフィノ]-1, 1'-ビナフチル(xyl-BINAP)、2, 2'-ビス[ビス(3, 5-ジエチルフェニル)ホスフィノ]-1, 1'-ビナフチル、2, 2'-ビス[ビス(3, 5-ジイソプロピルフェニル)ホスフィノ]-1, 1'-ビナフチル、2, 2'-ビス[ビス(3, 5-ジ-tert-ブチルフェニル)ホスフィノ]-1, 1'-ビナフチル、2, 2'-ビス[ビス(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィノ]-1, 1'-ビナフチル、2, 2'-ビス[ビス(4-ジメチルアミノ-3, 5-ジメチルフェニル)ホスフィノ]-1, 1'-ビナフチル、2, 2'-ビス[ビス(4-ジメチルアミノ-3, 5-ジエチルフェニル)ホスフィノ]-1, 1'-ビナフチル、2, 2'-ビス[ビス(4-ジメチルアミノ-3, 5-ジイソプロピルフェニル)ホスフィノ]-1, 1'-ビナフチル、2, 2'-ビス[ビス(4-ジエチルアミノフェニル)ホスフィノ]-1, 1'-ビナフチル、2, 2'-ビス[ビス[4-(ピロリジン-1-イル)フェニル]ホスフィノ]-1, 1'-ビナフチル、2, 2'-ビス(ジ-p-メトキシフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル、2, 2'-ビス[ビス(3, 5-ジメチル-4-メトキシフェニル)ホスフィノ]-1, 1'-ビナフチル、2, 2'-ビス[ビス(3, 5-ジ-tert

ert-ブチル-4-メトキシフェニル)ホスフィノ]-1, 1'-ビナフチル (DTBM-BINAP) ;

2, 2'-ビス (ジシクロヘキシルホスフィノ) -6, 6'-ジメチル-1, 1'-ビフェニル (BICHEP)、2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -6, 6'-ジメトキシビフェニル (MeO-BIPHEP)、2, 3-ビス (ジフェニルホスフィノ) ブタン (CHIRAPHOS)、1-シクロヘキシル-1, 2-ビス (ジフェニルホスフィノ) エタン (CYCPHOS)、1, 2-ビス [(2-メトキシフェニル) フェニルホスフィノ] エタン (DIPAMP)、1, 2-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン (PROPHOS)、2, 4-ビス (ジフェニルホスフィノ) ペンタン (SKEWPHOS)、SKEWPHOSのリン原子上のベンゼン環にC₁₋₆アルキル基などの置換基を1ないし5個有するSKEWPHOS誘導体、1-[1', 2-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセニル] エチレンジアミン (BPPFA)、1-置換-3, 4-ビス (ジフェニルホスフィノ) ピロリジン (DEGPHOS)、2, 3-O-イソプロピリデン-2, 3-ジヒドロキシ-1, 4-ビス (ジフェニルホスフィノ) ブタン (DIOP)、置換-1, 2-ビスホスホラノベンゼン (DuPHOS)、置換-1, 2-ビスホスホラノエタン (BPE)、5, 6-ビス (ジフェニルホスフィノ) -2-ノルボルネン (NORPHOS)、N, N'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -N, N'-ビス (1-フェニルエチル) エチレンジアミン (PNNP)、2, 2'-ジフェニルホスフィノ-1, 1'-ビスシクロペンチル (BICP)、4, 12-ビス (ジフェニルホスフィノ) -[2, 2]-パラシクロファン (PhanePHOS)、N-置換-N-ジフェニルホスフィノ-1-[2-(ジフェニルホスフィノ) フェロセニル] エチルアミン (BoPhoz)、1-[2-(ジ置換ホスフィノ) フェロセニル] エチル-ジ置換ホスフィン (Josiphos)、1-[2-(2'-ジ置換ホスフィノフェニル) フェロセニル] エチル-ジ置換ホスフィン (Walphos)、2, 2'-ビス (α -N, N-ジメチルアミノフェニルメチル)-1, 1'-ビス (ジ置換ホスフィノ) フェロセン (Mandyphos)、ジ置換ホスフィノ-2-[α -(N, N-ジメチルアミノ)-o-ジ置換ホスフィノフェニル-メチル] フェロセン (Taniaphos)、1, 1'-ビス (ジ置換-ホスホタノ) フェロセン (FerroTANE)、7, 7'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -3, 3', 4, 4'-テトラヒドロ-4, 4'-ジメチル-8, 8'-ビ (2H-1, 4-ベンゾオキサジン) (Solphos)、置換-1, 1'-ビスホスホラノフェロセン (Ferrocene) などが挙げられる。

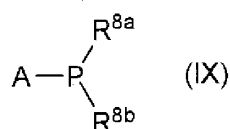
上記のジホスフィン配位子は光学活性体であることが好ましい。

【0105】

上記Lで表される2個のホスフィン配位子 (2個のモノホスフィン配位子、各モノホスフィン配位子は同一であっても異なってもよい) としては、式 (IX) :

【0106】

【化20】



【0107】

[式中、

Aは光学活性な骨格を；

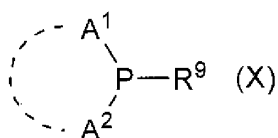
R^{8a}およびR^{8b}は各々独立して、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、または置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基を示す。]

で表される化合物；

式(X)：

【0108】

【化21】



【0109】

[式中、

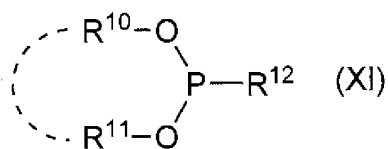
A¹およびA²は各々独立して、光学活性な炭素骨格を；R⁹は、水素原子、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒドロキシ基、フェロセニル、またはフェロセニルメチルを示し；A¹およびA²は一緒になって隣接する原子とともに4ないし8員環を形成してもよい。]

で表される化合物；

式(XI)：

【0110】

【化22】



【0111】

[式中、

R¹⁰およびR¹¹は各々独立して、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、または置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基を；R¹²は、水素原子、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基、置換されていてもよいヒドロキシ基、または置換されていてもよいフェロセニルを示し；

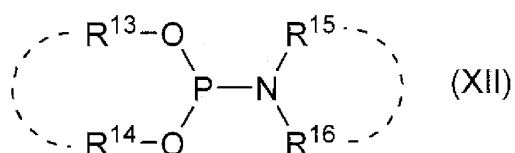
R^{10} および R^{11} は一緒になって隣接する原子とともに4ないし8員環を形成してもよい。]

で表される化合物；および

式(XII)：

【0112】

【化23】



【0113】

[式中、

R^{13} および R^{14} は各々独立して、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、または置換されていてもよい C_{6-14} アリール基を；

R^{15} および R^{16} は各々独立して、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、または置換されていてもよい C_{6-14} アリール基を示し；

R^{13} および R^{14} は一緒になって隣接する原子とともに4ないし8員環を形成してもよく；

R^{15} および R^{16} は一緒になって隣接する原子とともに4ないし8員環を形成してもよい。]

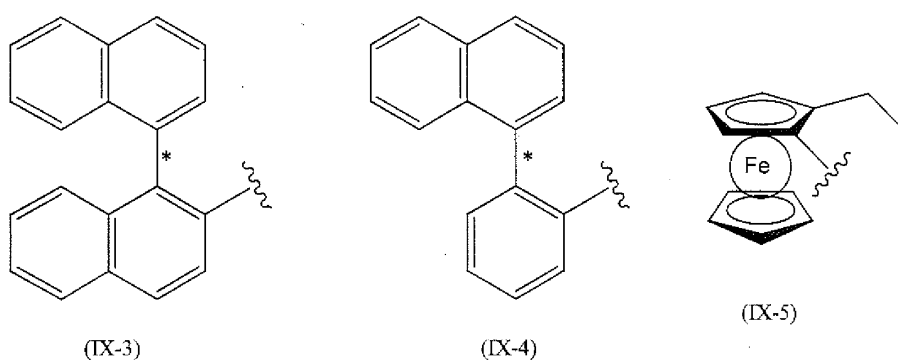
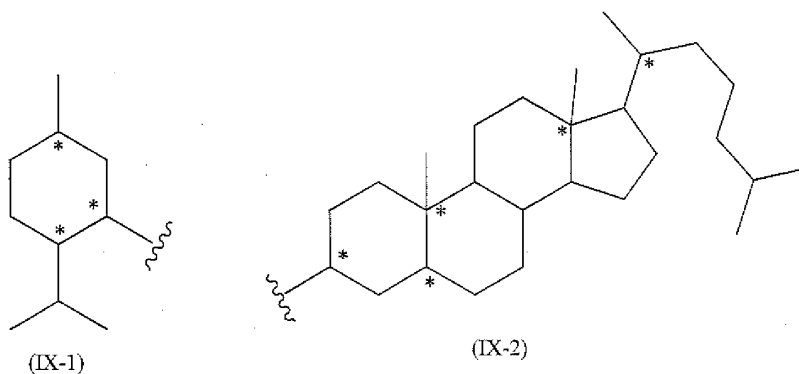
で表される化合物が挙げられる。

【0114】

上記Aで表される光学活性な骨格としては、下式に示すものが挙げられる。

【0115】

【化24】



【0116】

〔式中、

*が付された炭素原子は不斉炭素原子を；

*が付された結合軸は不斉軸を示す。〕

【0117】

R^{8a} または R^{8b} で表される「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」の該「置換基」としては、例えば、前記した「置換基」が挙げられる。 R^{8a} または R^{8b} で表される「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」における置換基の数は、例えば、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

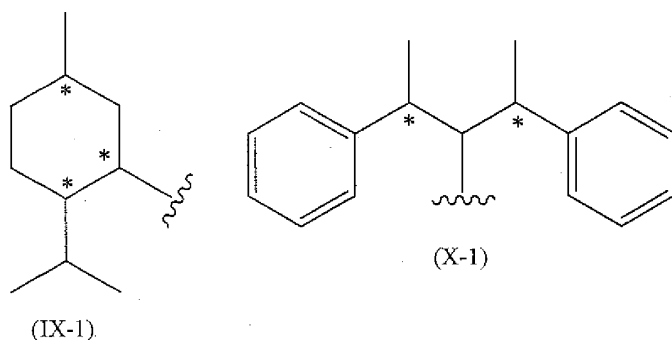
R^{8a} または R^{8b} で表される「置換されていてもよい C_{6-14} アリール基」の置換基および置換基数としては、前記 R^7 で表される「置換されていてもよい C_{6-14} アリール基」と同様の「置換基」と「置換基数」が挙げられる。

【0118】

A^1 または A^2 で表される光学活性な骨格としては、下式に示すものが挙げられる。

【0119】

【化25】



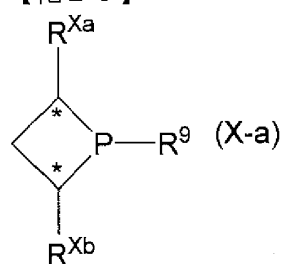
【0120】

[式中の記号は前記と同義を示す。]

前記したA¹およびA²が一緒になって隣接する原子とともに4ないし8員環を形成するとき、化合物(X)としては、例えば、
式(X-a)：

【0121】

【化26】



【0122】

[式中、

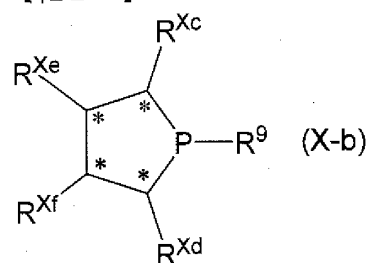
R^{Xa}およびR^{Xb}は各々独立して、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基、C₇₋₁₆アラルキル基、置換されていてもよいフェロセニル、またはフェロセニルメチルを示し、
その他の記号は前記と同義を示す。]

で表される化合物；

式(X-b)：

【0123】

【化27】



【0124】

[式中、

R^{Xc} および R^{Xd} は各々独立して水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、または C_{7-16} アラルキル基を；

R^{Xe} および R^{Xf} は各々独立して水素原子、または置換されていてもよいヒドロキシ基を示し、

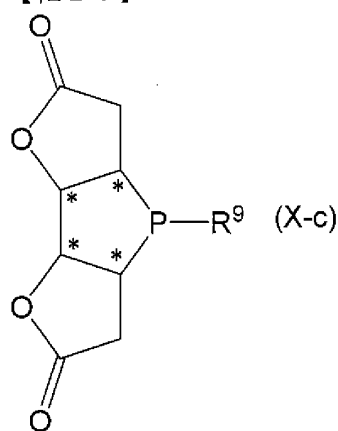
その他の記号は前記と同義を示す。]

で表される化合物；

式 (X-c)：

【0125】

【化28】



【0126】

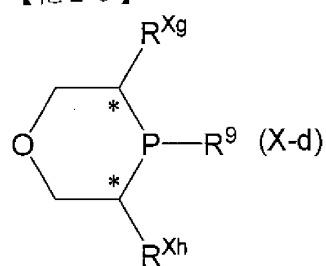
[式中の記号は前記と同義を示す。]

で表される化合物；

式 (X-d)：

【0127】

【化29】



【0128】

[式中、

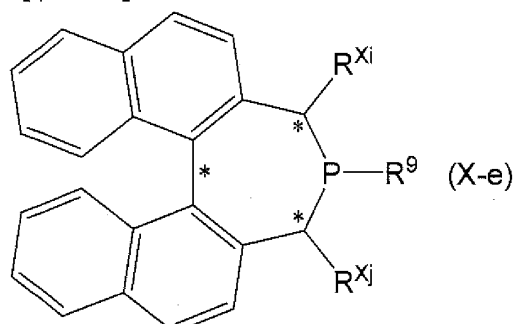
R^{Xg} および R^{Xh} は各々独立して、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、または C_{7-16} アラルキル基を示し、

その他の記号は前記と同義を示す。]

で表される化合物；および
式 (X-e)：

【0129】

【化30】



【0130】

[式中、

R^{Xi} および R^{Xj} は各々独立して水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、または C_{7-16} アラルキル基を示し、

その他の記号は前記と同義を示す。]

で表される化合物が挙げられる。

【0131】

R^{Xa} 、 R^{Xb} 、 R^{Xc} 、 R^{Xd} 、 R^{Xe} 、 R^{Xf} 、 R^{Xi} または R^{Xj} で表される「置換されていてもよい C_{6-14} アリール基」の好適な置換基としては、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基が挙げられる。

R^{Xa} または R^{Xb} で表される「置換されていてもよいフェロセニル」の好適な置換基としては、 C_{1-6} アルキル基が挙げられる。

R^{Xc} または R^{Xf} で表される「置換されていてもよいヒドロキシ基」の好適な置換基としては、 C_{1-6} アルキル基および C_{7-16} アラルキル基が挙げられる。

【0132】

R^9 は、好ましくは、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、置換されていてもよいアミノ基、または置換されていてもよいヒドロキシ基である。

該「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」の好適な置換基としては、 C_{6-14} アリール基が挙げられる。

該「置換されていてもよい C_{6-14} アリール基」の好適な置換基としては、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基が挙げられる。

該「置換されていてもよいアミノ基」の好適な置換基としては、

- (1) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルコキシ基または C_{1-6} アルキル基を有していてもよい C_{6-14} アリール基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、および
 - (2) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルコキシ基または C_{1-6} アルキル基を有していてもよい C_{6-14} アリール基
- が挙げられる。

該「置換されていてもよいヒドロキシ基」の好適な置換基としては、
 (1) 1ないし3個の C_{1-6} アルコキシ基または C_{1-6} アルキル基を有していてもよい C_{6-14} アリール基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、および
 (2) 1ないし3個の C_{1-6} アルコキシ基または C_{1-6} アルキル基を有していてもよい C_{6-14} アリール基
 が挙げられる。

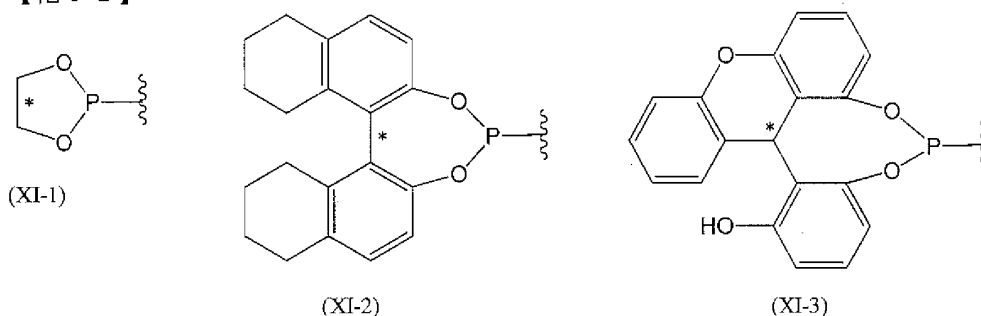
【0133】

化合物(XI)において R^{10} および R^{11} が一緒になって隣接する原子とともに4ないし8員環を形成する場合、および化合物(XII)において R^{13} および R^{14} が一緒になって隣接する原子とともに4ないし8員環を形成する場合の環状構造部位としては、例えば、

式(XI-1)、(XI-2)または(XI-3)：

【0134】

【化31】



【0135】

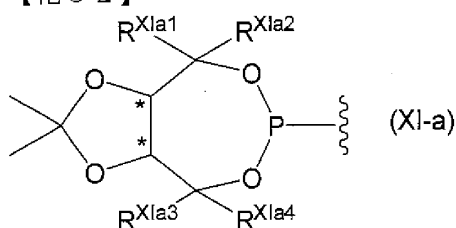
[式中の記号は前記と同義を示す。]

で表される環状構造部位；

式(XI-a)：

【0136】

【化32】



【0137】

[式中、

R^{X1a1} 、 R^{X1a2} 、 R^{X1a3} および R^{X1a4} は各々独立して、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基を示し、

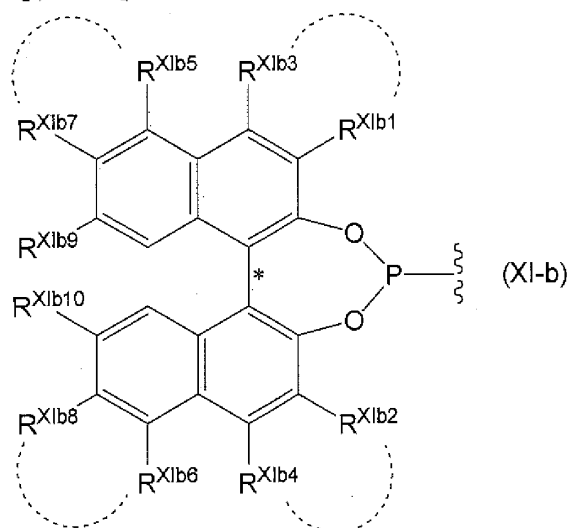
その他の記号は前記と同義を示す。]

で表される環状構造部位；

式(XI-b)：

【0138】

【化33】



【0139】

〔式中、

R^{XIb1}、R^{XIb2}、R^{XIb3}、R^{XIb4}、R^{XIb5}、R^{XIb6}、R^{XIb7}、R^{XIb8}、R^{XIb9}およびR^{XIb10}は各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基、またはC₁₋₆アルコキシ基を示し；

R^{XIb1}およびR^{XIb3}は一緒になって隣接する原子とともに4ないし8員環を形成してもよく；

R^{XIb2}およびR^{XIb4}は一緒になって隣接する原子とともに4ないし8員環を形成してもよく；

R^{XIb5}およびR^{XIb7}は一緒になって隣接する原子とともに4ないし8員環を形成してもよく；

R^{XIb6}およびR^{XIb8}は一緒になって隣接する原子とともに4ないし8員環を形成してもよく；

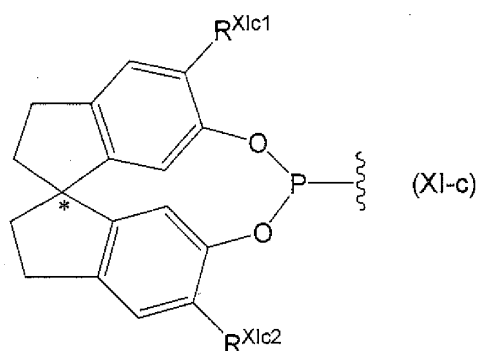
その他の記号は前記と同義を示す。〕

で表される環状構造部位；

式(XI-c)：

【0140】

【化34】



【0141】

[式中、

R^{Xlc1} および R^{Xlc2} は各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、または C_{1-6} アルコキシ基を示し；

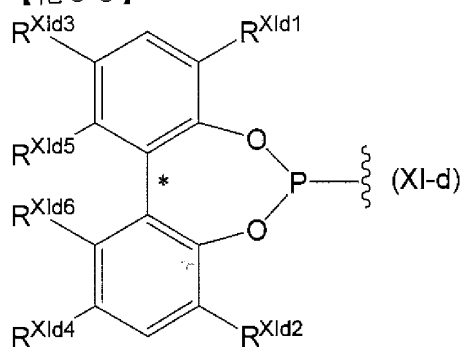
その他の記号は前記と同義を示す。]

で表される環状構造部位；

式 (XI-d)：

【0142】

【化35】



【0143】

[式中、 R^{Xld1} 、 R^{Xld2} 、 R^{Xld3} 、 R^{Xld4} 、 R^{Xld5} および R^{Xld6} は各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、または C_{1-6} アルコキシ基を示し；

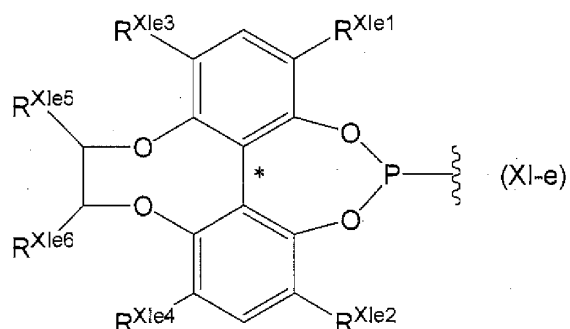
その他の記号は前記と同義を示す。]

で表される環状構造部位；

式 (XI-e)：

【0144】

【化36】



【0145】

〔式中、

R^{XIe1} 、 R^{XIe2} 、 R^{XIe3} および R^{XIe4} は各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、または C_{1-6} アルコキシ基を；

R^{XIe5} および R^{XIe6} は各々独立して、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、または置換されていてもよい C_{6-14} アリール基を示し；

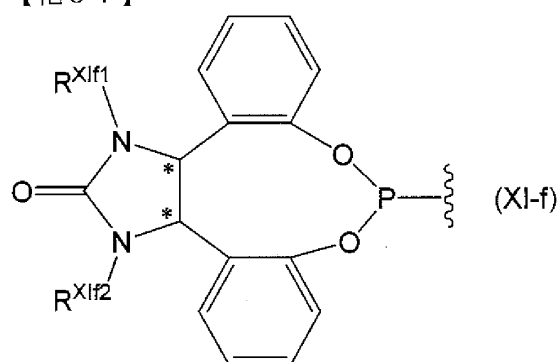
その他の記号は前記と同義を示す。〕

で表される環状構造部位；および

式(XI-f)：

【0146】

【化37】



【0147】

〔式中、

R^{XIIf1} 、および R^{XIIf2} は各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、または C_{1-6} アルキル基を示し；

その他の記号は前記と同義を示す。〕

で表される環状構造部位が挙げられる。

【0148】

R^{XIa1} 、 R^{XIa2} 、 R^{XIa3} 、 R^{XIa4} 、 R^{XIb1} 、 R^{XIb2} 、 R^{XIb3} 、 R^{XIb4} 、 R^{XIb5} 、 R^{XIb6} 、 R^{XIb7} 、 R^{XIb8} 、 R^{XIb9} 、 R^{XIb10} 、 R^{XIc1} 、 R^{XIc2} 、 R^{XIId1} 、 R^{XIId2} 、 R^{XIId3} 、 R^{XIId4} 、 R^{XIId5} 、 R^{XIId6} 、 R^{XIe1} 、 R^{XIe2} 、 R^{XIe3} 、 R^{XIe4} 、 R^{XIe5} または R^{XIe6} で表される「置換されていてもよいC

「 C_{6-14} アリール基」の置換基として好適なものは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基である。

R^{10} および R^{11} は一緒になって隣接する原子とともに4ないし8員環を形成することが好ましく、環状構造部位として好ましくは、式(XI-1)で表される構造である。

R^{13} および R^{14} は一緒になって隣接する原子とともに4ないし8員環を形成することが好ましく、環状構造部位として好ましくは、式(XI-1)で表される構造である。

【0149】

R^{12} は、好ましくは、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、または置換されていてもよいヒドロキシ基である。

該「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」の好適な置換基としては、 C_{6-14} アリール基が挙げられる。

該「置換されていてもよい C_{6-14} アリール基」の好適な置換基としては、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基が挙げられる。

該「置換されていてもよいヒドロキシ基」の好適な置換基としては、

- (1) (a) 1ないし3個の C_{1-6} アルコキシ基または C_{1-6} アルキル基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、または、
- (b) 1ないし2個の C_{1-6} アルキル基を有していてもよいアミノ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
- (2) 1ないし3個の C_{1-6} アルコキシ基または C_{1-6} アルキル基を有していてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、および、
- (3) 1ないし3個の C_{1-6} アルコキシ基または C_{1-6} アルキル基を有していてもよい C_{6-14} アリール基が挙げられる。

【0150】

R^{15} および R^{16} は、好ましくは、各々独立して、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基である。

該「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」の置換基における置換基の数は、例えば、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

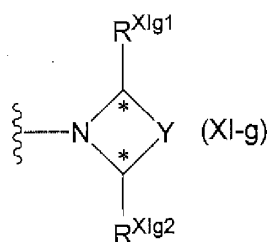
該「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」の好適な置換基としては、1ないし3個の C_{1-6} アルコキシ基または C_{1-6} アルキル基を有していてもよい C_{6-14} アリール基が挙げられる。

【0151】

化合物(XII)において、 R^{15} および R^{16} が一緒になって隣接する原子とともに4ないし8員環を形成する場合の環状構造部位としては、例えば、式(XI-g)：

【0152】

【化38】



【0153】

[式中、

R^{Xlg1} および R^{Xlg2} は各々独立して、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、または置換されていてもよい C_{6-14} アリール基を；

Yは、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ または $-CH_2-O-CH_2-$ を示し；

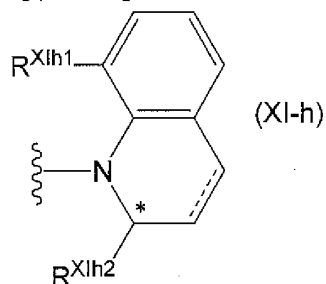
その他の記号は前記と同義を示す。]

で表される環状構造部位；および

式(XI-h)：

【0154】

【化39】



【0155】

[式中、

R^{Xlh1} は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、または C_{1-6} アルコキシ基を；

R^{Xlh2} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、または置換されていてもよい C_{6-14} アリール基を示し；

その他の記号は前記と同義を示す。]

で表される環状構造部位が挙げられる。

【0156】

R^{Xlg1} または R^{Xlg2} で表される「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」の「置換基」としては、例えば、前記した「置換基」が挙げられる。該「置換基」の数は、例えば、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

R^{X1g1} または R^{X1g2} で表される「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」の好適な「置換基」としては、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル基および C_{6-14} アリール基が挙げられる。

R^{X1g1} または R^{X1g2} で表される「置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基」の「置換基」と「置換基数」としては、 R^{X1g1} または R^{X1g2} で表される「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」の置換基と同様の「置換基」と「置換基数」が挙げられ、「置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基」の好適な「置換基」としては、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル基および C_{6-14} アリール基が挙げられる。

R^{X1g1} または R^{X1g2} で表される「置換されていてもよい C_{6-14} アリール基」の「置換基」と「置換基数」としては、 R^{X1g1} または R^{X1g2} で表される「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」の置換基と同様の「置換基」と「置換基数」が挙げられ、好適な「置換基」としては、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル基および C_{6-14} アリール基が挙げられる。

【0157】

R^{X1h1} で表される「置換されていてもよい C_{6-14} アリール基」の好適な「置換基」としては、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル基および C_{6-14} アリール基が挙げられる。

R^{X1h1} は、好ましくは、水素原子またはハロゲン原子である。

R^{X1h2} で表される「置換されていてもよい C_{6-14} アリール基」の好適な「置換基」としては、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル基および C_{6-14} アリール基が挙げられる。

R^{X1h2} は、好ましくは、水素原子または C_{1-6} アルキル基である。

【0158】

前記したLで表される2個のホスフィン配位子（2個のモノホスフィン配位子、各モノホスフィン配位子は同一であっても異なってもよい）の具体例としては、例えば、

(3, 5-ジオキサ-4-ホスファシクロヘプタ [2, 1-a; 3, 4-a'] ジナフタレン-4-イル) ジメチルアミン (Mono Phos)、
 (3, 5-ジオキサ-4-ホスファシクロヘプタ [2, 1-a; 3, 4-a'] ジナフタレン-4-イル) ベンジル (メチル) アミン、
 (3, 5-ジオキサ-4-ホスファシクロヘプタ [2, 1-a; 3, 4-a'] ジナフタレン-4-イル) - (1-フェニルエチル) アミン、
 (3, 5-ジオキサ-4-ホスファシクロヘプタ [2, 1-a; 3, 4-a'] ジナフタレン-4-イル) ビス (1-フェニルエチル) アミン、
 (3, 5-ジオキサ-4-ホスファシクロヘプタ [2, 1-a; 3, 4-a'] ジナフタレン-4-イル) - 2, 5-ジフェニルピロリジン、
 (3, 5-ジオキサ-4-ホスファシクロヘプタ [2, 1-a; 3, 4-a'] ジナフタレン-4-イル) モルホリン (Mor phos)、
 (3, 5-ジオキサ-4-ホスファシクロヘプタ [2, 1-a; 3, 4-a'] ジナフタレン-4-イル) ピペリジン (Pip Phos)、

2- (ジフェニルホスフィノ) - 2' - メトキシ - 1, 1' - ビナフトイル (MOP)、
 1- (2-ジフェニルホスフィノ-1-ナフチル) イソキノリン (QUINAP)、
 N-ジメチル- [1, 1-スピロビインダン-7, 7'-ジイル] ホスホラミダイト (SIPHOS)、
 N-ジ [(1-フェニルエチル) - [1, 1-スピロビインダン-7, 7'-ジイル] ホスホラミダイト (SIPHOS-PE)、
 (3aR, 8aR) - (-) - (2, 2-ジメチル-4, 4, 8, 8-テトラフェニル-テトラヒドロ- [1, 3] ジオキソロ [4, 5-e] [1, 3, 2] ジオキサホスフェピン-6-イル) ジメチルアミン、
 (3aS, 8aS) - (-) - (2, 2-ジメチル-4, 4, 8, 8-テトラフェニル-テトラヒドロ- [1, 3] ジオキソロ [4, 5-e] [1, 3, 2] ジオキサホスフェピン-6-イル) ジメチルアミン、
 5- [(3aR, 8aR) - テトラヒドロ-2, 2-ジメチル-4, 4, 8, 8-テトラフェニル-1, 3-ジオキソロ [4, 5-e] [1, 3, 2] ジオキサホスフェピン-6-イル] - 5H-ジベンゾ [b, f] アゼピン、
 5- [(3aS, 8aS) - テトラヒドロ-2, 2-ジメチル-4, 4, 8, 8-テトラフェニル-1, 3-ジオキソロ [4, 5-e] [1, 3, 2] ジオキサホスフェピン-6-イル] - 5H-ジベンゾ [b, f] アゼピン、
 N- [(2S, 5S) - 4, 4-ジフェニル-3-オキサ-1-アザ-2-ホスファビシクロ [3. 3. 0] オクタン-2-イル] ジベンゾ [b, f] アゼピン

等が挙げられる。

Lで表される2個のホスフィン配位子 (2個のモノホスフィン配位子、各モノホスフィン配位子は同一であっても異なってもよい) は光学活性体であることが好ましい。

【0159】

Lで表されるPN配位子の具体例としては、例えば、

2- [(6- (ジフェニルホスフィノ) スピロ [4. 4] ノナ-1, 6-ジエン-1-イル) - 4, 5-ジヒドロ-4-ベンジルオキサゾール (Bn-SpinPHOX)、
 2- (2- (ジフェニルホスフィノ) フェニル) - 4-イソプロピル-4, 5-ジヒドロオキサゾール (iPr-Phox)

等が挙げられる。

Lで表されるPN配位子は光学活性体であることが好ましい。

【0160】

「遷移金属錯体」に用いる「配位子」として光学活性な配位子を使用することが好ましい。

【0161】

「遷移金属錯体」は、「配位子」及び遷移金属源となる他の錯体から、公知の手段 (ロジウム錯体の製造; ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカ

ル・ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.)、第94巻、6429頁、1972年、オーガニック・シンセシス (Org. Synth.)、第67巻、33頁、1989年：ルテニウム錯体の製造；ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.)、第57巻、4053頁、1992年、テトラヘドロン・アシンメトリー (Tetrahedron Asym.)、第2巻、43頁、1991年、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.)、第59巻、3064頁、1994年、アングバンテ・ヘミー・インターナショナル・エディション (Angew. Chem. Int. Ed.)、第37巻、1703頁、1998年：イリジウム錯体の製造；ジャーナル・オブ・オルガノメタリック・ケミストリー (J. Organomet. Chem.)、第428巻、213頁、1992年：パラジウム錯体の製造；オルガノメタリックス (Organometallics)、第12巻、4188頁、1993年、ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.)、第121巻、5450頁、1999年：ニッケル錯体の製造；日本化学会編 (丸善)「第5版実験化学講座」第21巻、有機遷移金属化合物、超分子錯体、293-294頁 (2004年)：銅錯体の製造；日本化学会編 (丸善)「第5版実験化学講座」第21巻、有機遷移金属化合物、超分子錯体、357頁 (2004年)、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.)、第63巻、6090頁、1998年)により製造した後、公知の手段 (例、濃縮、溶媒抽出、分留、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー)により単離または精製したものを用いることができる。

【0162】

Lで表される「ジホスフィン配位子」のうち、SKEWPHOSのリン原子上の1個のベンゼン環にC₁₋₆アルキル基などの置換基を1ないし5個有するSKEWPHOS誘導体は、特許文献WO2013/146987に記載する方法で合成することができる。

【0163】

Lで表される2個のホスフィン配位子 (2個のモノホスフィン配位子、各モノホスフィン配位子は同一であっても異なってもよい) は、公知の手段 (ワイリー (Wiley)、ホスホラス・リガンド・イン・アシンメトリック・カタリシス (Phosphorus Ligands in Asymmetric Catalysis)、第1巻、5頁-69頁、(2008年))により製造した後、公知の手段 (例、濃縮、溶媒抽出、分留、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー)により単離または精製したものを用いることができる。

【0164】

「遷移金属錯体」は、反応系に、「配位子」および遷移金属源となる他の錯体を添加することにより調製することもできる。「遷移金属錯体」は、それ自体を反応容器に加えてもよいが、前記「遷移金属源」および「配位子」を容器に添加して調製してもよい。「遷移金属源」および「配位子」を反応容器に添加して「遷移金属錯体」を調製する場合には、「遷移金属錯体」を構成するの

に必要な理論量に対して1～100倍のモルの「配位子」を添加する。好ましくは1～5倍、さらに好ましくは1.01～2.02倍用いる。

【0165】

「遷移金属錯体」の使用量は、反応容器、反応の形式などによっても異なるが、基質である化合物(I)またはその塩1モルに対して、例えば、約1.0～約0.00001モルである。

工程A-3における「水素化反応」には、水素ガス、金属水素化物、イソプロピルアルコール、ギ酸、ベンゾチアゾリン、ハンチュ(Hantzsch)エステルなどを水素供与体として用いることができ、中でも、水素ガスを用いることが好ましい。

水素ガスを用いる場合は、バッチ式又は連続式のいずれの反応によっても実施することができる。また、該水素化を水素ガスの存在下で行う場合には、水素圧は、例えば、0.001～200気圧、好ましくは0.1～15気圧である。

【0166】

工程A-3における「水素化反応」には、必要に応じて、塩基、酸、塩などの添加剤を加えて実施してもよい。また、添加剤は2種以上を混合して用いてもよい。添加剤は「水素化反応」を開始する前に反応容器に添加してもよいが、「水素化反応」の途中で添加してもよい。

工程A-3における「水素化反応」に添加してもよい塩基としては、無機塩基または有機塩基を使用することができる。

無機塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化セシウムなどの水酸化アルカリ金属；リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、リチウムエトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシド、リチウムプロポキシド、ナトリウムプロポキシド、カリウムプロポキシド、リチウムイソプロポキシド、ナトリウムイソプロポキシド、カリウムイソプロポキシド、カリウムtert-ブトキシドなどの炭素数1ないし6のアルカリ金属アルコキシド；ナトリウムチオメトキシドなどの炭素数1ないし6のアルカリ金属チオアルコキシド；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸塩；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸水素塩；酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等の酢酸塩；リン酸三カリウム、リン酸ナトリウム等のリン酸塩；およびリン酸一水素カリウム、リン酸一水素ナトリウム等のリン酸一水素塩が挙げられる。

有機塩基としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミン、シクロヘキシルアミン、エチレンジアミン等の脂肪族アミン；ピリジン、ピコリン、N,N-ジメチルアニリン等の芳香族アミン類；およびアルギニン、リジン、オルニチン等の塩基性アミノ酸が挙げられる。

塩基の使用量は、溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、通常、基質である化合物(I)またはその塩1モルに対して、約0.01モル以上であり、溶媒として用いることもできる。

【0167】

工程A-3における「水素化反応」に添加してもよい酸としては、例えば、鉍酸（具体的には、フッ化水素酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、亜硫酸、リン酸、亜リン酸、炭酸、重炭酸など）；カルボン酸（即ち、1個以上のカルボキシ基を有する化合物；具体的には、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、安息香酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸など）；酸性アミノ酸（具体的には、アスパラギン酸、グルタミン酸など）；およびスルホン酸（即ち、1個以上のスルホ基を有する化合物；具体的には、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸など）が挙げられ、必要に応じて2種以上を混合して用いても良い。

酸の使用量は、溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、通常、基質である化合物（I）またはその塩1モルに対して、約0.01モル以上であり、溶媒として用いることもできる。

【0168】

工程A-3における「水素化反応」に添加してもよい塩としては、上記の「無機塩基」で例示した塩に加え、上記の「酸」を酸成分とする塩が挙げられる。

塩の使用量は、溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、通常、基質である化合物（I）またはその塩1モルに対して、約0.01～100モルである。

【0169】

工程A-3における「水素化反応」は、通常溶媒中で行われる。このような溶媒は、反応を阻害することなく、原料化合物、有機金属錯体及び添加物を可溶化するものであれば特に制限されないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、メチルテトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,1-ジエトキシプロパン、1,1-ジメトキシメタン、2,2-ジメトキシプロパン、アニソールなどのエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロピルアルコール、n-ブタノール、2-ブタノール、t-ブチルアルコール、3-メチル-1-ブタノール、2-メチル-1-プロパノール、1-ペンタノール、ベンジルアルコール、2-メトキシエタノール、2-エトキシエタノール、エチレングリコールなどのアルコール類；ベンゼン、トルエン、キシレン、クメン、クロロベンゼンなどの芳香族炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン、ペンタン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、イソオクタン、石油エーテルなどの飽和炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ホルムアミド、ヘキサメチルホスホルアミド、N-メチルピロリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノンなどのアミド類；クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；ジメチルスルホン、スルホランなどのスルホン類；アセトン、エチルメチルケトン、メチルイソプロピルケトン、メチルブチルケトンなどのケトン

類；酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸*n*-プロピル、酢酸*n*-ブチル、酢酸イソブチル、酢酸メチル、ギ酸エチルなどのエステル類；ニトロメタン；水などが用いられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

該溶媒の使用量は、基質である化合物（I）またはその塩の溶解度などにより適宜決定される。無溶媒に近い状態から、基質である化合物（I）またはその塩の100重量倍以下の溶媒中で反応を行うことができるが、基質である化合物（I）またはその塩に対して約2～約100重量倍の溶媒を用いることが好ましい。

【0170】

工程A-3の「水素化反応」において、反応温度は、通常-30～160℃、好ましくは0～120℃、より好ましくは10～80℃である。反応時間は、通常0.1～120時間、好ましくは1～72時間である。

「水素化反応」によって得られる化合物（II）またはその塩は、公知の手段（例、分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー塩法）により、精製してもよい。

もしくは、「水素化反応」によって得られる化合物（II）またはその塩を単離することなく、必要に応じて公知の手段（例、濃縮、溶媒抽出、クロマトグラフィー）による処理を行って、溶液のまま次の工程A-4で用いてもよい。

【0171】

[工程A-4]

工程A-4は、化合物（II）またはその塩を脱保護反応に付することにより、化合物（III）またはその塩を製造する工程である。

PGが式（VI-1）で表される基の場合は、公知の方法（例えば、シンセティック・コミュニケーションズ（*Synthetic Communications*）、第10巻、253頁、1980年；テトラヘドロン（*Tetrahedron*）、第50巻、4399頁、1994年に記載の方法）で脱保護反応に付することができる。

PGが式（VI）で表される基の場合は、公知の方法（例えば、プロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス（*Protective Group in Organic Synthesis*）、第3版、579頁～583頁、1999年に記載の方法）で脱保護反応に付することができる。

【0172】

以下、好ましい実施態様である化合物（I）またはその塩が、化合物（VII）またはその塩であり；かつ化合物（II）またはその塩が、化合物（VIII）またはその塩である場合の、化合物（III）またはその塩の製造法における工程A-3および工程A-4について詳述する。

【0173】

好ましい実施態様における工程A-3の「水素化反応」に用いる「遷移金属錯体」としては、イリジウム錯体が特に好適である。

該「イリジウム錯体」の配位子としては、モノホスフィン配位子が好適であり、式（XI）で表される化合物または式（XII）で表される化合物がより好適であり、式（XII）で表される化合物がさらに好適であり、中でも式

(XI-b) で表される環状構造部位を有する化合物が特に好適である。具体例としては、

(3, 5-ジオキサ-4-ホスファシクロヘプタ [2, 1-a; 3, 4-a'] ジナフタレン-4-イル) ジメチルアミン (MonoPhos) ;
 (3, 5-ジオキサ-4-ホスファシクロヘプタ [2, 1-a; 3, 4-a'] ジナフタレン-4-イル) ベンジル (メチル) アミン ;
 (3, 5-ジオキサ-4-ホスファシクロヘプタ [2, 1-a; 3, 4-a'] ジナフタレン-4-イル) - (1-フェニルエチル) アミン ;
 (3, 5-ジオキサ-4-ホスファシクロヘプタ [2, 1-a; 3, 4-a'] ジナフタレン-4-イル) ビス (1-フェニルエチル) アミン ;
 (3, 5-ジオキサ-4-ホスファシクロヘプタ [2, 1-a; 3, 4-a'] ジナフタレン-4-イル) - 2, 5-ジフェニルピロリジン ;
 (3, 5-ジオキサ-4-ホスファシクロヘプタ [2, 1-a; 3, 4-a'] ジナフタレン-4-イル) モルホリン (Morphos) ;
 (3, 5-ジオキサ-4-ホスファシクロヘプタ [2, 1-a; 3, 4-a'] ジナフタレン-4-イル) ピペリジン (PipPhos) が挙げられる。
 中でも、

(3, 5-ジオキサ-4-ホスファシクロヘプタ [2, 1-a; 3, 4-a'] ジナフタレン-4-イル) ジメチルアミン (MonoPhos) ;
 (3, 5-ジオキサ-4-ホスファシクロヘプタ [2, 1-a; 3, 4-a'] ジナフタレン-4-イル) モルホリン (Morphos) ;
 (3, 5-ジオキサ-4-ホスファシクロヘプタ [2, 1-a; 3, 4-a'] ジナフタレン-4-イル) ピペリジン (PipPhos) が好適であり、特に好適なものは、

(3, 5-ジオキサ-4-ホスファシクロヘプタ [2, 1-a; 3, 4-a'] ジナフタレン-4-イル) ジメチルアミン (MonoPhos) である。

【0174】

前記「イリジウム錯体」は、反応系に、「配位子」およびイリジウム金属源となる他のイリジウム錯体を添加することによって調製することが好ましい。

該「イリジウム金属源となる他のイリジウム錯体」としては、ビス (シクロオクタジエン) イリジウム (I) テトラキス (3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル) ボレートが特に好適である。

該「水素化反応」に用いる溶媒として好適なものは、トルエンおよびジクロロメタンであり、特に好適なものはジクロロメタンである。

【0175】

前記した好ましい実施態様における工程A-4の「脱保護反応」は、公知の方法 (例えば、シンセシス (Synthesis)、第4巻、570頁、2003年; オーガニック・レターズ (Organic Letters)、第1巻、1395頁、1999年; テトラヘドロン (Tetrahedron)、第52巻、10685頁、1996年; テトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Letters)、第32巻、5865頁、1991年に記載の方法) で行うことができる。

【0176】

該「脱保護反応」の好適な方法として、酸の共存下に、化合物(VIII)またはその塩に、トリエチルシランを作用させる方法が挙げられる。

該「酸」としては、例えば、鉱酸(具体的には、フッ化水素酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、亜硫酸、リン酸、亜リン酸、炭酸、重炭酸など)；カルボン酸(即ち、1個以上のカルボキシ基を有する化合物；具体的には、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、安息香酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸など)；酸性アミノ酸(具体的には、アスパラギン酸、グルタミン酸など)；スルホン酸(即ち、1個以上のスルホ基を有する化合物；具体的には、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸など)；およびルイス酸類(具体的には、塩化アルミニウム、塩化スズ、塩化亜鉛、臭化亜鉛、四塩化チタン、ボロントリフルオリド・エチルエーテル・コンプレックスなど)が挙げられ、必要に応じて2種以上を混合して用いても良い。トリフルオロ酢酸およびルイス酸が好適であり、中でもルイス酸がより好適であり、塩化アルミニウムが特に好適である。

該「トリエチルシランを作用させる方法」に用いるトリエチルシランの使用量は、溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、基質である化合物(VIII)またはその塩1モルに対して、通常、0.1～30モルであり、1.5～10モルが好適である。

該「トリエチルシランを作用させる方法」に用いる酸の使用量は、溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、基質である化合物(VIII)またはその塩1モルに対して、通常、0.1～30モルであり、1.5～10モルが好適である。

【0177】

該「トリエチルシランを作用させる方法」は、無溶媒で行うこともできるが、通常、溶媒中で行われる。このような溶媒は、反応を阻害することなく、原料化合物及び添加物を可溶化するものであれば特に制限されないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、メチルテトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,1-ジエトキシプロパン、1,1-ジメトキシメタン、2,2-ジメトキシプロパン、アニソールなどのエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、2-プロパノール、n-ブタノール、2-ブタノール、tert-ブチルアルコール、3-メチル-1-ブタノール、2-メチル-1-プロパノール、1-ペンタノール、ベンジルアルコール、2-メトキシエタノール、2-エトキシエタノール、エチレングリコールなどのアルコール類；ベンゼン、トルエン、キシレン、クメン、クロロベンゼンなどの芳香族炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン、ペンタン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、イソオクタン、石油エーテルなどの飽和炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ホルムアミド、ヘキサメチルホスホルアミド、N-メチルピロリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノンなどのアミド類；クロロホルム、ジクロロメ

タン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；ジメチルスルホン、スルホランなどのスルホン類；アセトン、エチルメチルケトン、メチルイソプロピルケトン、メチルブチルケトンなどのケトン類；酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸n-プロピル、酢酸n-ブチル、酢酸イソブチル、酢酸メチル、ギ酸エチルなどのエステル類；ニトロメタン；水などが用いられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。上記した「トリエチルシランを作用させる方法」で使用する溶媒として好適なものは、ハロゲン化炭化水素類および芳香族炭化水素類であり、中でもトルエン、ジクロロメタンおよび1, 2-ジクロロエタンがより好適であり、1, 2-ジクロロエタンが特に好適である。

該溶媒の使用量は、基質である化合物(V I I I)またはその塩の溶解度などにより適宜決定される。例えば、溶媒としてハロゲン化炭化水素類(好ましくは、1, 2-ジクロロエタン)を用いる場合、無溶媒に近い状態から、基質である化合物(V I I I)またはその塩の100重量倍以下の溶媒中で反応を行うことができるが、基質である化合物(V I I I)またはその塩に対して1～30重量倍の溶媒を用いることが好ましい。

【0178】

上記した「トリエチルシランを作用させる方法」における反応の温度は、通常は10～180℃であり、30～120℃が好適である。反応時間は、通常は0.1～96時間であり、0.5～48時間が好適である。

上記した「トリエチルシランを作用させる方法」によって得られる、R²が塩素原子であり、R³がトリフルオロメチルである化合物(I I I)またはその塩は、公知の手段(例、分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー塩法)により、精製してもよい。

光学純度の高い上記化合物(I I I)またはその塩を得るために、分別再結晶法またはジアステレオマー塩法で精製することが好ましく、中でも光学活性なジp-トルオイル酒石酸(上記化合物(I I I)が(R)体の場合は、好ましくは、ジp-トルオイル(D)-酒石酸)または光学活性なマンデル酸(上記化合物(I I I)が(R)体の場合は、好ましくは、(S)-マンデル酸)とのジアステレオマー塩の晶析が好適であり、光学活性なマンデル酸(上記化合物(I I I)が(R)体の場合は、好ましくは、(S)-マンデル酸)が特に好適である。

【0179】

該「脱保護反応」の好適な方法として、化合物(V I I I)またはその塩に酸化剤を作用させる方法も挙げられる。

該「酸化剤」として好適なものに、N-ブロモスクシンイミド、N-クロロスクシンイミドが挙げられ、N-ブロモスクシンイミドが特に好適である。

該「酸化剤」の使用量は、酸化剤の種類、溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、基質である化合物(V I I I)またはその塩1モルに対して、通常、0.8～30モルであり、0.9～2モルが好適である。

前記の「酸化剤を作用させる方法」の反応には添加剤を用いることが好適である。該「添加剤」としては、水または酸が好適である。

該「酸」としては、例えば、鉱酸（具体的には、フッ化水素酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、亜硫酸、リン酸、亜リン酸、炭酸、重炭酸など）；カルボン酸（即ち、1個以上のカルボキシ基を有する化合物；具体的には、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、安息香酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸など）；酸性アミノ酸（具体的には、アスパラギン酸、グルタミン酸など）；およびスルホン酸（即ち、1個以上のスルホ基を有する化合物；具体的には、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸など）が挙げられ、必要に応じて2種以上を混合して用いても良い。

前記の「酸化剤を作用させる方法」の反応には添加剤として好適なものは、水、酢酸、クエン酸、塩酸が好適であり、水が特に好適である。

該「添加剤」の使用量は、添加剤の種類、溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、基質である化合物(VIII)またはその塩1モルに対して、通常、0.8～100モルであり、5～50モルが好適である。

【0180】

前記の「酸化剤を作用させる方法」の反応は、無溶媒で行うこともできるが、通常、溶媒中で行われる。このような溶媒は、反応を阻害することなく、原料化合物及び添加物を可溶化するものであれば特に制限されないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、メチルテトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,1-ジエトキシプロパン、1,1-ジメトキシメタン、2,2-ジメトキシプロパン、アニソールなどのエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、2-プロパノール、n-ブタノール、2-ブタノール、t-ブチルアルコール、3-メチル-1-ブタノール、2-メチル-1-プロパノール、1-ペンタノール、ベンジルアルコール、2-メトキシエタノール、2-エトキシエタノール、エチレングリコールなどのアルコール類；ベンゼン、トルエン、キシレン、クメン、クロロベンゼンなどの芳香族炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン、ペンタン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、イソオクタン、石油エーテルなどの飽和炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ホルムアミド、ヘキサメチルホスホルアミド、N-メチルピロリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノンなどのアミド類；クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；ジメチルスルホン、スルホランなどのスルホン類；アセトン、エチルメチルケトン、メチルイソプロピルケトン、メチルブチルケトンなどのケトン類；酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸n-プロピル、酢酸n-ブチル、酢酸イソブチル、酢酸メチル、ギ酸エチルなどのエステル類；ニトロメタン；水などが用いられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用い

てもよい。前記の「酸化剤を作用させる方法」の反応で使用する溶媒として好適なものは、アセトニトリルである。

該溶媒の使用量は、基質である化合物(V I I I)またはその塩の溶解度などにより適宜決定される。例えば、添加剤として水を溶媒としてアセトニトリルを用いる場合、無溶媒に近い状態から、基質である化合物(V I I I)またはその塩の100重量倍以下の溶媒中で反応を行うことができるが、基質である化合物(V I I I)またはその塩に対して1~20重量倍の溶媒を用いることが好ましい。

【0181】

上記した「酸化剤を作用させる方法」における反応の温度は、通常は-10~120℃であり、0~60℃が好適である。反応時間は、通常は0.1~96時間であり、0.5~48時間が好適である。

上記した「酸化剤を作用させる方法」によって得られる、R²が塩素原子であり、R³がトリフルオロメチルである化合物(I I I)またはその塩は、公知の手段(例、分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー塩法)により、精製してもよい。

光学純度の高い上記化合物(I I I)またはその塩を得るために、分別再結晶法またはジアステレオマー塩法で精製することが好ましい。

分別再結晶法により、不要のエナンチオマーを結晶として除去することもできるが、光学活性なジp-トルオイル酒石酸(上記化合物(I I I)が(R)体の場合は、好ましくは、ジp-トルオイル(D)-酒石酸)および光学活性なマンデル酸(上記化合物(I I I)が(R)体の場合は、好ましくは、

(S)-マンデル酸)とのジアステレオマー塩の晶析による精製が好適であり、光学活性なマンデル酸(上記化合物(I I I)が(R)体の場合は、好ましくは、(S)-マンデル酸)とのジアステレオマー塩の晶析による精製が特に好適である。

【0182】

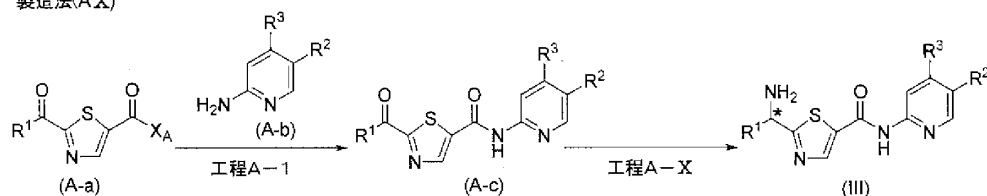
[製造法(A X)]

化合物(I I I)またはその塩は、下記の反応式に示す製造法(A X)のように、化合物(A-c)またはその塩を不斉還元的アミノ化反応に付することによって直接合成することもできる。

【0183】

[化40]

製造法(A X)



【0184】

[式中、記号は前記と同義を示す。]

以下に工程A-Xに用いる試薬や条件について詳述する。

[工程 (A-X)]

工程 A-X は、化合物 (A-c) またはその塩を不斉還元的アミノ化反応に付することにより、化合物 (I I I) またはその塩を製造する工程である。

該「不斉還元的アミノ化反応」としては、化合物 (A-c) またはその塩を有機金属錯体の存在下で、アミン源および還元剤と反応させることが好適である。

該「還元剤」としては、水素供与体を用いる。水素供与体としては、水素ガス、金属水素化物、イソプロピルアルコール、ギ酸、ベンゾチアゾリン、ハンチュ (Hantzsch) エステルなどを用いることができ、中でも、水素ガスを用いることが好ましい。

水素ガスを用いる場合は、バッチ式又は連続式のいずれの反応によっても実施することができる。また、該「不斉還元的アミノ化反応」を水素ガスの存在下で行う場合には、水素圧は、例えば、0.001~200気圧、好ましくは0.1~80気圧である。

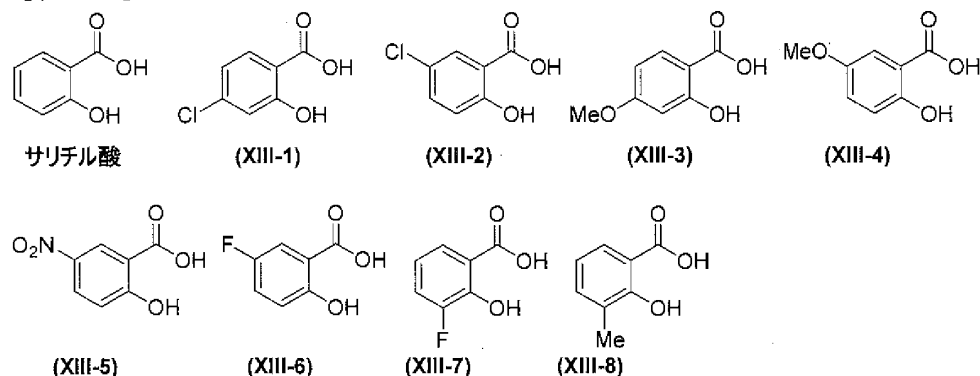
該「アミン源」としては、アンモニウム塩が好適である。アンモニウム塩を形成する酸として好適な例としては、置換されていてもよいサリチル酸、置換されていてもよいニコチン酸、炭酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、安息香酸が挙げられる。

置換されていてもよいサリチル酸の置換基としては、前記した「置換基」が挙げられ、置換基の数は、例えば、置換可能な位置に1ないし4個、好ましくは1個である。

置換されていてもよいサリチル酸の好ましい例としては、下記に示すものが挙げられる。

【0185】

【化41】



【0186】

置換されていてもよいニコチン酸の置換基としては、前記した「置換基」が挙げられ、置換基の数は、例えば、置換可能な位置に1ないし4個、好ましくは1個である。

【0187】

該「有機金属錯体」としては、前記「工程（A-3）」で用いる「有機金属錯体」と同様のものが挙げられる。

「有機金属錯体」として好適なものは、「遷移金属錯体（有機遷移金属錯体）」である。

「遷移金属錯体」としては、「遷移金属」に「配位子」（好ましくは光学活性な「配位子」）を配位させた、不斉水素化反応の触媒能を有する化合物が挙げられる。「配位子」としては、モノホスフィン配位子、ジホスフィン配位子、アミン配位子、ジアミン配位子、ホスフィンアミン配位子等が挙げられ、本明細書中に示される具体例およびその光学異性体を含む。「遷移金属」は、例えば、0～6価、好ましくは、0～4価であり、特に好ましくは、0～3価である。

「遷移金属錯体」として好ましくは、ロジウム錯体、ルテニウム錯体、イリジウム錯体、パラジウム錯体、ニッケル錯体、銅錯体、オスミウム錯体、白金錯体、鉄錯体、金錯体、銀錯体、亜鉛錯体、チタン錯体、コバルト錯体、ジルコニウム錯体、サマリウム錯体などであり；より好ましくは、ロジウム錯体、ルテニウム錯体、イリジウム錯体、パラジウム錯体、ニッケル錯体および銅錯体であり；さらに好ましくは、ロジウム錯体、ルテニウム錯体、パラジウム錯体およびイリジウム錯体であり；さらにより好ましくはロジウム錯体およびイリジウム錯体であり；特に好ましくはイリジウム錯体である。

「遷移金属錯体」のうち、ロジウム錯体、ルテニウム錯体、イリジウム錯体、パラジウム錯体、ニッケル錯体及び銅錯体の具体例としては、前記「工程（A-3）」で用いる「有機金属錯体」の具体例と同様のものが挙げられる。

【0188】

「遷移金属錯体」は、反応系に、「配位子」および遷移金属源となる他の錯体を添加することにより調製することもできる。「遷移金属錯体」は、それ自体を反応容器に加えてもよいが、前記「遷移金属源」および「配位子」を容器に添加して調製してもよい。「遷移金属源」および「配位子」を反応容器に添加して「遷移金属錯体」を調製する場合には、「遷移金属錯体」を構成するのに必要な理論量に対して1～100倍のモルの「配位子」を添加する。好ましくは1～5倍、さらに好ましくは1.01～2.02倍用いる。

「遷移金属錯体」の使用量は、反応容器、反応の形式などによっても異なるが、基質である化合物（I）またはその塩1モルに対して、例えば、約1.0～約0.00001モルである。

【0189】

工程A-Xにおける「不斉還元的アミノ化反応」には、必要に応じて、塩基、酸、塩などの添加剤を加えて実施してもよい。また、添加剤は2種以上を混合して用いても良い。添加剤は「不斉還元的アミノ化反応」を開始する前に反応容器に添加してもよいが、「不斉還元的アミノ化反応」の途中で添加してもよい。

【0190】

工程A-Xにおける「不斉還元的アミノ化反応」に添加してもよい塩基としては、無機塩基または有機塩基を使用することができる。

無機塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化セシウムなどの水酸化アルカリ金属；リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、リチウムエトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシド、リチウムプロポキシド、ナトリウムプロポキシド、カリウムプロポキシド、リチウムイソプロポキシド、ナトリウムイソプロポキシド、カリウムイソプロポキシド、カリウム *tert*-ブトキシドなどの炭素数1ないし6のアルカリ金属アルコキシド；ナトリウムチオメトキシドなどの炭素数1ないし6のアルカリ金属チオアルコキシド；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸塩；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸水素塩；酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等の酢酸塩；リン酸三カリウム、リン酸ナトリウム等のリン酸塩；およびリン酸一水素カリウム、リン酸一水素ナトリウム等のリン酸一水素塩が挙げられる。

有機塩基としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、*N*-メチルモルホリン、*N*, *N*-ジイソプロピルエチルアミン、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミン、シクロヘキシルアミン、エチレンジアミン等の脂肪族アミン；ピリジン、ピコリン、*N*, *N*-ジメチルアニリン等の芳香族アミン類；およびアルギニン、リジン、オルニチン等の塩基性アミノ酸が挙げられる。

塩基の使用量は、溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、通常、基質である化合物（A-c）またはその塩1モルに対して、約0.01モル以上であり、溶媒として用いることもできる。

【0191】

工程A-Xにおける「不斉還元的アミノ化反応」に添加してもよい酸としては、例えば、鉱酸（具体的には、フッ化水素酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、亜硫酸、リン酸、亜リン酸、炭酸、重炭酸など）；カルボン酸（即ち、1個以上のカルボキシ基を有する化合物；具体的には、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、安息香酸、サリチル酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸など）；酸性アミノ酸（具体的には、アスパラギン酸、グルタミン酸など）；およびスルホン酸（即ち、1個以上のスルホ基を有する化合物；具体的には、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸など）が挙げられ、必要に応じて2種以上を混合して用いても良い。

酸の使用量は、溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、通常、基質である化合物（A-c）またはその塩1モルに対して、約0.01モル以上であり、溶媒として用いることもできる。

【0192】

工程A-Xにおける「不斉還元的アミノ化反応」に添加してもよい塩としては、上記の「無機塩基」で例示した塩に加え、上記の「酸」を酸成分とする塩が挙げられる。

塩の使用量は、溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、通常、基質である化合物（A-c）またはその塩1モルに対して、約0.01～100モルである。

【0193】

工程A-Xにおける「不斉還元的アミノ化反応」は、通常溶媒中で行われる。このような溶媒は、反応を阻害することなく、原料化合物、有機金属錯体及び添加物を可溶化するものであれば特に制限されないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、メチルテトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,1-ジエトキシプロパン、1,1-ジメトキシメタン、2,2-ジメトキシプロパン、アニソールなどのエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロピルアルコール、n-ブタノール、2-ブタノール、t-ブチルアルコール、3-メチル-1-ブタノール、2-メチル-1-プロパノール、1-ペンタノール、ベンジルアルコール、2-メトキシエタノール、2-エトキシエタノール、エチレングリコールなどのアルコール類；ベンゼン、トルエン、キシレン、クメン、クロロベンゼンなどの芳香族炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン、ペンタン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、イソオクタン、石油エーテルなどの飽和炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ホルムアミド、ヘキサメチルホスホルアミド、N-メチルピロリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノンなどのアミド類；クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；ジメチルスルホン、スルホランなどのスルホン類；アセトン、エチルメチルケトン、メチルイソプロピルケトン、メチルブチルケトンなどのケトン類；酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸n-プロピル、酢酸n-ブチル、酢酸イソブチル、酢酸メチル、ギ酸エチルなどのエステル類；ニトロメタン；水などが用いられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

該溶媒の使用量は、基質である化合物(A-c)またはその塩の溶解度などにより適宜決定される。無溶媒に近い状態から、基質である化合物(A-c)またはその塩の100重量倍以下の溶媒中で反応を行うことができるが、基質である化合物(A-c)またはその塩に対して約2～約100重量倍の溶媒を用いることが好ましい。

【0194】

工程A-Xの「不斉還元的アミノ化反応」において、反応温度は、通常-30～160℃、好ましくは0～120℃、より好ましくは10～80℃である。反応時間は、通常0.1～120時間、好ましくは1～72時間である。

「不斉還元的アミノ化反応」によって得られる化合物(III)またはその塩は、公知の手段(例、分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー塩法)により、精製してもよい。

【0195】

最も好ましい実施態様では、

式 (A-c) で表される化合物が、2-アセチル-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1, 3-チアゾール-5-カルボキサミドであり；かつ

式 (III) で表される化合物の光学活性体が、2-((1R)-1-アミノエチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1, 3-チアゾール-5-カルボキサミドである。

【0196】

以下、最も好ましい実施態様での製造法 (AX) における工程 A-X について詳述する。

最も好ましい実施態様における工程 A-X の「不斉還元的アミノ化反応」に触媒として用いる「遷移金属錯体」としては、イリジウム錯体が特に好適である。

該「イリジウム錯体」の配位子としては、ジホスフィン配位子が好適であり；より好ましくは2, 4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ペンタン (SKEWPHOS)、SKEWPHOSのリン原子上のベンゼン環にC₁₋₆アルキル基などの置換基を1ないし5個有するSKEWPHOS誘導体、4, 12-ビス(ジフェニルホスフィノ)-[2, 2]-パラシクロファン (PhanePHOS)、置換-1, 1'-ビスホスホラノフェロセン (Ferrocene)、1-[2-(ジ置換ホスフィノ)フェロセニル]エチルジ置換ホスフィン (Josiphos) であり；さらにより好ましくは2, 4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ペンタン (SKEWPHOS)、SKEWPHOSのリン原子上のベンゼン環にC₁₋₆アルキル基などの置換基を1ないし5個有するSKEWPHOS誘導体であり；特に好ましくペンタン-2, 4-ジイルビス(ビス(4-(tert-ブチル)フェニル)ホスフィン)であり、その光学活性体である(R, R)-ペンタン-2, 4-ジイルビス(ビス(4-(tert-ブチル)フェニル)ホスフィン)が、最も好ましい実施態様の光学活性体(化合物(III))が(R)体を与える。

【0197】

前記「イリジウム錯体」は、水素ガスを添加する前に、「配位子」およびイリジウム金属源となる他のイリジウム錯体を溶液中で混合して用時調製することが好ましい。用時調製時には、あわせて基質である化合物(A-c)またはその塩とアミン源であるアンモニウム塩が共存していることが好ましい。用時調製時に用いる溶媒は、その後の「不斉還元的アミノ化反応」に用いる溶媒と同一であることが好ましい。「イリジウム錯体」を用時調製する温度は、通常は10~80℃であり；より好ましくは30~60℃であり；特に好ましくは35~55℃である。「イリジウム錯体」の用時調製の時間は、通常は30~360分であり；より好ましくは60~120分である。用時調製の操作は、アルゴンまたは窒素の不活性ガスの雰囲気下で実施するのが好適である。

該「イリジウム金属源となる他のイリジウム錯体」としては、ビス(1, 5-シクロオクタジエン)イリジウム(I)テトラフルオロボレート、クロロ(1, 5-シクロオクタジエン)イリジウム(I)(ダイマー)、ビス(1, 5-シクロオクタジエン)イリジウム(I)テトラキス(3, 5-ビス(トリ

フルオロメチル) フェニル) ボレート、ヨード (1, 5-シクロオクタジエン) イリジウム (I) (ダイマー)、(1, 5-シクロオクタジエン) (メトキシ) イリジウム (I) (ダイマー)、(アセチルアセトナト) (1, 5-シクロオクタジエン) イリジウム (I) が好ましく; 特に好ましくはクロロ (1, 5-シクロオクタジエン) イリジウム (I) (ダイマー) である。

【0198】

該「不斉還元的アミノ化反応」に用いるアンモニウム塩を形成する酸としては、置換されていてもよいサリチル酸が好適である。最も好適なアンモニウム塩はサリチル酸アンモニウムである。該「不斉還元的アミノ化反応」に添加するサリチル酸アンモニウムの量は、基質である化合物 (A-c) またはその塩に対して1. 1~5当量が好適であり; 2~4当量がより好適である。

該「不斉還元的アミノ化反応」に用いる溶媒として好適なものは、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、メタノール、イソプロピルアルコール、2-メチルー2-ブタノール、トルエンが好適であり、特にテトラヒドロフランが好適である。

【0199】

該「不斉還元的アミノ化反応」に添加剤を加えてもよく、好適な添加剤としては、水、塩化亜鉛、塩化リチウム、テルピリジンであり、特に水が好適である。

該「不斉還元的アミノ化反応」に水を添加する場合は少量に留めて、反応液中の水分濃度を4000 ppm以下にする必要があり、1000~3000 ppmが好適であり; 1500~2500 ppmが最も好適である。

【0200】

該「不斉還元的アミノ化反応」において、好適な水素の圧力は、8~80気圧であり、好ましくは4~80気圧である。

該「不斉還元的アミノ化反応」において、好適な反応温度は、好ましくは30~60℃、より好ましくは35~55℃である。

該「不斉還元的アミノ化反応」において、反応時間は、好ましくは12~50時間であり; より好ましくは20~30時間である。

【0201】

最も好ましい実施態様の化合物 (III) またはその塩は、公知の手段 (例、分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー塩法) により、精製してもよい。

光学純度の高い上記化合物 (III) またはその塩を得るために、分別再結晶法またはジアステレオマー塩法で精製することが好ましく、中でも光学活性なジ-p-トルオイル酒石酸 (上記化合物 (III) が (R) 体の場合は、好ましくは、ジ-p-トルオイル (D)-酒石酸) または光学活性なマンデル酸 (上記化合物 (III) が (R) 体の場合は、好ましくは、(S)-マンデル酸) とのジアステレオマー塩の晶析が好適であり、光学活性なマンデル酸 (上記化合物 (III) が (R) 体の場合は、好ましくは、(S)-マンデル酸) が特に好適である。

【0202】

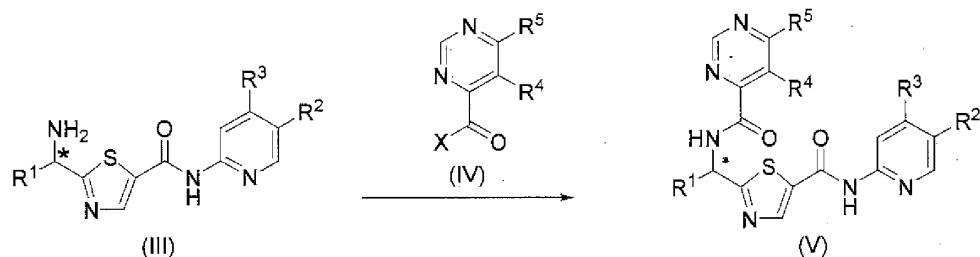
【製造法 (B)】

化合物 (V) またはその塩は、下記の反応式に示す製造法 (B) のように、製造法 (A) で得られた化合物 (III) またはその塩と化合物 (IV) またはその塩と反応させ、アミド結合を形成させることによって製造できる。

【0203】

【化42】

製造法(B)



【0204】

【式中の各記号は前記と同義を示す。】

化合物 (IV) またはその塩は、例えば国際公開WO2009-006389号パンフレットに記載の方法で製造することができる。

上記製造法 (B) における「アミド結合を形成する」方法における化合物 (IV) またはその塩の使用量は、反応条件により異なるが、化合物 (III) またはその塩1モルに対して、通常、0.5～30モルであり、0.9～2モルが好適である。

【0205】

上記製造法 (B) において、製造法 (A) で得られた化合物 (III) の塩をそのまま縮合反応に使用することもできるが、塩基を作用させてフリー体として用いるのが望ましい。該塩基としては、無機塩基および有機塩基が挙げられる。

無機塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化セシウムなどの水酸化アルカリ金属；リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、リチウムエトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシド、リチウムプロポキシド、ナトリウムプロポキシド、カリウムプロポキシド、リチウムイソプロポキシド、ナトリウムイソプロポキシド、カリウムイソプロポキシド、カリウムtert-ブトキシドなどの炭素数1ないし6のアルカリ金属アルコキシド；ナトリウムチオメトキシドなどの炭素数1ないし6のアルカリ金属チオアルコキシド；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸塩；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸水素塩；酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等の酢酸塩；リン酸三カリウム、リン酸ナトリウム等のリン酸塩；およびリン酸一水素カリウム、リン酸一水素ナトリウム等のリン酸一水素塩が挙げられる。

有機塩基としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ジエチルアミン、ジ

イソプロピルアミン、シクロヘキシルアミン、エチレンジアミン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデセン等の脂肪族アミン；ピリジン、ピコリン、N, N-ジメチルアニリン等の芳香族アミン類；およびアルギニン、リジン、オルニチン等の塩基性アミノ酸が挙げられる。これらの塩基は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

化合物 (I I I) の塩をフリー体にする反応に特に好適な塩基は、炭酸水素ナトリウムである。

塩基の使用量は、溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、基質である化合物 (I I I) の塩 1 モルに対して、通常、0. 5 ~ 100 モルであり、1. 0 ~ 10 モルが好適であり、1. 5 ~ 4 モルが特に好適である。塩基が液体の場合は溶媒として用いることもできる。

【0206】

該化合物 (I I I) の塩をフリー体にする反応は、無溶媒で行うこともできるが、通常、溶媒中で行われる。このような溶媒は、反応を阻害することなく、原料化合物及び添加物を可溶化するものであれば特に制限されないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、メチルテトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 1-ジエトキシプロパン、1, 1-ジメトキシメタン、2, 2-ジメトキシプロパン、アニソールなどのエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、2-プロパノール、n-ブタノール、2-ブタノール、t-ブチルアルコール、3-メチル-1-ブタノール、2-メチル-1-プロパノール、1-ペンタノール、ベンジルアルコール、2-メトキシエタノール、2-エトキシエタノール、エチレングリコールなどのアルコール類；ベンゼン、トルエン、キシレン、クメン、クロロベンゼンなどの芳香族炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン、ペンタン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、イソオクタン、石油エーテルなどの飽和炭化水素類；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ホルムアミド、ヘキサメチルホスホルアミド、N-メチルピロリドン、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノンなどのアミド類；クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；ジメチルスルホン、スルホランなどのスルホン類；アセトン、エチルメチルケトン、メチルイソプロピルケトン、メチルブチルケトンなどのケトン類；酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸n-プロピル、酢酸n-ブチル、酢酸イソブチル、酢酸メチル、ギ酸エチルなどのエステル類；ニトロメタン；水などが用いられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。上記した該化合物 (I I I) の塩をフリー体にする反応に使用する溶媒として好適なものは、エーテル類、アルコール類およびニトリル類であり、アセトニトリルが特に好適である。

該溶媒は、混合溶媒として用いるのが好適である。該溶媒としてニトリル類（好ましくはアセトニトリル）を用いる場合は、水との混合溶媒が特に好適である。

該溶媒の使用量は、基質である化合物（I I I）の塩の溶解度などにより適宜決定される。例えば、化合物（I I I）がマンデル酸との塩であり、溶媒としてニトリル類（好ましくはアセトニトリル）を用いる場合、無溶媒に近い状態から、基質である化合物（I I I）の塩の100重量倍以下の溶媒中で反応を行うことができるが、基質である化合物（I I I）の塩に対して5～30重量倍の溶媒を用いることが好ましい。

フリー体にする反応の温度は、通常は-10～80℃であり、0～40℃が好適である。反応時間は、通常は0.01～2時間であり、0.1～1時間が好適である。

フリー体にする反応で得られた化合物（I I I）は、自体公知の手段（濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶析、再結晶、転溶、クロマトグラフィー等）により単離精製することもできるが、フリー体にする反応液をそのまま、化合物（I V）またはその塩との縮合反応に用いてもよい。

【0207】

上記した製造法（B）における「アミド結合を形成する」方法としては、例えば、テトラヘドロン（Tetrahedron）、第61巻、10827頁、2005年に記載の方法のように、自体公知の方法を用いることができる。

該「アミド結合を形成する」方法として好適なものは、Xがヒドロキシ基である化合物（I V）と縮合剤を使用する方法である。

該「縮合剤」としては、

カルボジイミド系縮合剤（1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド；

1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩

N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド；

N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド）；

イミダゾール系縮合剤（N, N'-カルボニルジイミダゾール；

1, 1'-カルボニルジ（1, 2, 4-トリアゾール））；

トリアジン系縮合剤（4-（4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル）-4-メチルモルホリニウム クロリド_n水和物；

トリフルオロメタンスルホン酸（4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル）-（2-オクトキシ-2-オキシエチル）ジメチルアンモニウム）；

ホスホニウム系縮合剤（1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩；

1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩；

（7-アザベンゾトリアゾール-1-イルオキシ）トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩；

クロロトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩；

プロモトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩；

3-（ジエトキシホスホリルオキシ）-1, 2, 3-ベンゾトリアジン-4（3H）-オン）；

ウロニウム系縮合剤（O—（ベンゾトリアゾール—1—イル）—N, N, N', N'—テトラメチルウロニウムヘキサフルオロりん酸塩；

O—（7—アザベンゾトリアゾール—1—イル）—N, N, N', N'—テトラメチルウロニウムヘキサフルオロりん酸塩；

O—（N—スクシンイミジル）—N, N, N', N'—テトラメチルウロニウムテトラフルオロほう酸塩；

O—（N—スクシンイミジル）—N, N, N', N'—テトラメチルウロニウムヘキサフルオロりん酸塩；

O—（3, 4—ジヒドロ—4—オキソ—1, 2, 3—ベンゾトリアジン—3—イル）—N, N, N', N'—テトラメチルウロニウムテトラフルオロほう酸塩；

S—（1—オキシド—2—ピリジル）—N, N, N', N'—テトラメチルウロニウムテトラフルオロほう酸塩；

O—〔2—オキソ—1（2H）—ピリジル〕—N, N, N', N'—テトラメチルウロニウムテトラフルオロほう酸塩；

{ { [（1—シアノ—2—エトキシ—2—オキソエチリデン）アミノ] オキシ } —4—モルホリノメチレン } ジメチルアンモニウムヘキサフルオロりん酸塩）；および

ハロウロニウム系縮合剤（2—クロロ—1, 3—ジメチルイミダゾリニウムヘキサフルオロりん酸塩；

1—（クロロ—1—ピロリジニルメチレン）ピロリジニウムヘキサフルオロりん酸塩；

2—フルオロ—1, 3—ジメチルイミダゾリニウムヘキサフルオロりん酸塩；

フルオロ—N, N, N', N'—テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロりん酸）が挙げられる。

該「縮合剤」として好適なものは、カルボジイミド系縮合剤であり、中でも1—エチル—3—（3—ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩；

およびN, N'—ジシクロヘキシルカルボジイミドが好適であり、

N, N'—ジシクロヘキシルカルボジイミドが特に好適である。

該「縮合剤」の使用量は、縮合剤の種類、溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、化合物（IV）またはその塩1モルに対して、通常、0.8～1.0モルであり、0.9～2モルが好適である。

【0208】

製造法（B）における「アミド結合を形成する」方法の反応には、添加剤の使用が好適である。

該「添加剤」としては、1—ヒドロキシベンゾトリアゾール、1—ヒドロキシ—7—アザベンゾトリアゾール、N—ヒドロキシこはく酸イミドおよび炭酸N, N'—ジスクシンイミジルが挙げられ、中でも1—ヒドロキシベンゾトリアゾールが好適である。

該「添加剤」の使用量は、添加剤の種類、縮合剤の種類、溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、化合物（IV）またはその塩1モルに対して、通常、0.01～1.0モルであり、0.05～0.5モルが好適である。

製造法 (B) における「アミド結合を形成する」方法の反応は、無溶媒に近い状態で行うこともできるが、通常、溶媒中で行われる。このような溶媒は、反応を阻害することなく、原料化合物及び添加物を可溶化するものであれば特に制限されないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、*t* ert-ブチルメチルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、メチルテトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 1-ジエトキシプロパン、1, 1-ジメトキシメタン、2, 2-ジメトキシプロパン、アニソールなどのエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、2-プロパノール、*n*-ブタノール、2-ブタノール、*t*-ブチルアルコール、3-メチル-1-ブタノール、2-メチル-1-プロパノール、1-ペンタノール、ベンジルアルコール、2-メトキシエタノール、2-エトキシエタノール、エチレングリコールなどのアルコール類；ベンゼン、トルエン、キシレン、クメン、クロロベンゼンなどの芳香族炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン、ペンタン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、イソオクタン、石油エーテルなどの飽和炭化水素類；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ホルムアミド、ヘキサメチルホスホルアミド、N-メチルピロリドン、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノンなどのアミド類；クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；ジメチルスルホン、スルホランなどのスルホン類；アセトン、エチルメチルケトン、メチルイソプロピルケトン、メチルブチルケトンなどのケトン類；酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸*n*-プロピル、酢酸*n*-ブチル、酢酸イソブチル、酢酸メチル、ギ酸エチルなどのエステル類；ニトロメタン；水などが用いられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。製造法 (B) における「アミド結合を形成する」方法の反応で使用する溶媒として好適なものはアミド類であり、中でもN, N-ジメチルアセトアミドがさらに好適である。

該溶媒の使用量は、化合物 (I I I) またはその塩、および化合物 (I V) またはその塩の溶解度などにより適宜決定される。例えば、溶媒としてN, N-ジメチルアセトアミドを用いる場合、無溶媒に近い状態から、化合物 (I I I) またはその塩の100重量倍以下の溶媒中で反応を行うことができるが、基質である化合物 (I I I) またはその塩に対して1~20重量倍の溶媒を用いることが好ましい。

上記した「アミド結合を形成する」方法における反応の温度は、通常は-10~120℃であり、0~60℃が好適である。反応時間は、通常は0.1~48時間であり、0.5~16時間が好適である。

上記した製造法 (B) における「アミド結合を形成する」方法の反応で得られる化合物 (V) またはその塩は、自体公知の手段（濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶析、再結晶、転溶、クロマトグラフィー等）により単離精製してもよい。

該「単離精製」の手段としては、晶析による方法が好適であり、*n*-ブタノールおよび水の混合溶媒からの晶析が特に好適である。

単離精製された化合物 (V) またはその塩は、さらに再結晶することによって、さらに高純度に精製するのが好ましい。該「再結晶」の溶媒としては、ジメチルスルホキシド、2-プロパノール、またはそれらの水の混合溶媒が特に好適である。

【0209】

[製造法 (C)]

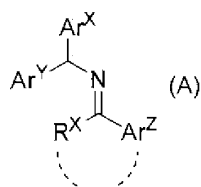
本発明における遷移金属錯体の存在下の不斉水素化反応は、化合物 (I I) またはその塩の製造以外にも、光学活性アミン化合物の製造にも適用することが可能である。

以下に、光学活性アミン化合物の好適な製造例を示す。

式 (A) :

【0210】

【化43】



【0211】

[式中、 Ar^X および Ar^Y は、それぞれ独立して、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基を；

Ar^Z は、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、または置換されていてもよい複素環基を；

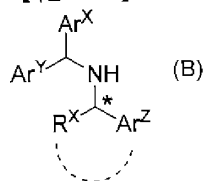
R^X は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示し；

R^X と Ar^Z は一緒になって隣接する原子とともに置換されていてもよい8-14員の縮合多環を形成してもよい。]

で表される化合物またはその塩を、3価のホスフィン配位子を有する遷移金属錯体の存在下で、不斉水素化反応に付することにより、式 (B) :

【0212】

【化44】



【0213】

[式中、*が付された炭素原子は不斉炭素原子を示し、その他の記号は前記と同義を示す。]

で表される化合物またはその塩を得ることができる。

【実施例】

【0214】

本発明は、更に以下の参考例及び実施例によって詳しく説明されるが、これらの例は単なる実施であって、本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の参考例、実施例中の「室温」は通常約 10 °C ないし約 35 °C を示す。

反応式中、s/c とは基質触媒比 (substrate(mol)/catalyst(mol)) を意味し、s/s とは基質溶媒比 (solvent (ml)/substrate(g)) を意味する。

化学収率は、単離収率 (mol/mol%) または高速液体クロマトグラフィーで得られた収率である。光学活性体の光学純度 (不斉収率) は、鏡像体過剰率 (% e. e.) で評価した。該鏡像体過剰率は、次式により求めた。

鏡像体過剰率 (% e. e.) = $100 \times [(R)-(S)] / [(R)+(S)]$ または $100 \times [(S)-(R)] / [(R)+(S)]$ (式中、(R) および (S) は各鏡像体の高速液体クロマトグラフィーにおける面積を示す。)

また、クロマトグラフィーで用いられる溶媒は体積%を、その他は重量%を示す。

鏡像体の絶対配置がわかっているものについては R と S の表記を記載したが、絶対配置がわかっていないものについては、高速液体クロマトグラフィー (光学純度) の測定結果から鏡像体過剰率 (% e. e.) = $100 \times [(front\ peak)-(back\ peak)] / [(front\ peak)+(back\ peak)]$ で算出した。

プロトン NMR スペクトルで、OH や NH プロトンなどブロードで確認できないものについては、データに記載していない。

その他の本文中で用いられている略号は、下記の意味または下記に示される構造を示す。

s: シングレット (singlet)

d: ダブルレット (doublet)

t: トリプレット (triplet)

q: クアルテット (quartet)

m: マルチプレット (multiplet)

br: ブロード (broad)

J: カップリング定数 (coupling constant)

Hz: ヘルツ (Hertz)

CDCl₃: 重クロロホルム

DMSO-d₆: 重ジメチルスルホキシド

CD₃OD: 重メタノール

¹H NMR: プロトン核磁気共鳴

¹³C NMR: ¹³C 核磁気共鳴

¹⁹F NMR: ¹⁹F 核磁気共鳴

³¹P NMR: ³¹P 核磁気共鳴

[RhCl(cod)]₂: クロロ (1, 5-シクロオクタジエン) ロジウム(I) ダイマー

[Rh(cod)₂]OTf: ビス (1, 5-シクロオクタジエン) ロジウム(I) トリフルオロメタンサルホネート

[Rh(cod)(R)-(S)-josiphos]OTf: (1,5-シクロオクタジエン) {(R)-(-)-1-[(S)-2-(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エチルジシクロヘキシルホスフィン} ロジウム(I)トリフルオロメタンスルホネート

[Rh(nbd)(R)-(S)-josiphos]BF₄: {(R)-(-)-1-[(S)-2-(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エチルジシクロヘキシルホスフィン} (ノルボルナジエン) ロジウム(I)テトラフルオロボレート

[Rh(cod)(S,S)-skewphos]OTf: {(2S,4S)-(-)-2,4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ペンタン} (1,5-シクロオクタジエン) ロジウム(I)トリフルオロメタンスルホネート

[Rh(nbd)(S,S)-bisP*]BF₄: {(S,S)-1,2-ビス-(t-ブチル(メチル)ホスフィノ)エタン} (ノルボルナジエン) ロジウム(I)テトラフルオロボレート

[Rh(cod)(R,R)-dipamp]BF₄: (R,R)-1,2-ビス[(2-メトキシフェニル)フェニルホスフィノ]エタン(1,5-シクロオクタジエン) ロジウム(I)テトラフルオロボレート

[Rh(cod)(S)-xyl-binap]OTf: {(S)-(-)-2,2'-ビス[ジ(3,5-キシリル)ホスフィノ]-1,1'-ビナフチル} (1,5-シクロオクタジエン) ロジウム(I)トリフルオロメタンスルホネート

RuCl₂{(R)-binap}: ジクロロ[(R)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル]ルテニウム(II)

RuCl₂{(R)-binap}{R,R-dpen}: ジクロロ[(R)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル]{(1R,2R)-(+)-1,2-ジフェニルメタンジアミン} ルテニウム(II)

RuCl₂{(R)-binap}{R,R-dach}: ジクロロ[(R)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル]{(1R,2R)-(+)-1,2-ジアミノシクロヘキサン} ルテニウム(II)

RuCl₂{(R)-binap}{R-daipen}: ジクロロ{(R)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル}[(2R)-(-)-1,1-ビス(4-メトキシフェニル)-3-メチル-1,2-ブタンジアミン]ルテニウム(II)

RuCl₂{(R)-xyl-binap}{R,R-dpen}: ジクロロ{(R)-(+)-2,2'-ビス[ジ(3,5-キシリル)ホスフィノ]-1,1'-ビナフチル}{(1R,2R)-(+)-1,2-ジフェニルメタンジアミン} ルテニウム(II)

RuCl₂{(R)-xyl-binap}{R,R-dach}: ジクロロ{(R)-(+)-2,2'-ビス[ジ(3,5-キシリル)ホスフィノ]-1,1'-ビナフチル}{(1R,2R)-(+)-1,2-ジアミノシクロヘキサン} ルテニウム(II)

RuCl₂{(R)-xyl-binap}{R-daipen}: ジクロロ{(R)-(+)-2,2'-ビス[ジ(3,5-キシリル)ホスフィノ]-1,1'-ビナフチル}[(2R)-(-)-1,1-ビス(4-メトキシフェニル)-3-メチル-1,2-ブタンジアミン]ルテニウム(II)

[Ir(cod)₂]BARF: ビス(1,5-シクロオクタジエン)イリジウム(I)テトラキス[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ボレート

[Ir(cod)₂]BF₄: ビス(1,5-シクロオクタジエン)イリジウム(I)テトラフルオロボレート

[IrCl(cod)]₂: クロロ(1,5-シクロオクタジエン)イリジウム(I)ダイマー

[IrOMe(cod)]₂: (1,5-シクロオクタジエン) メトキシイリジウム(I)のダイマー

Ir(acac)(cod): (アセチルアセトナト) (I, 5シクロオクタジエン) イリジウム (I)

Pd(OCOCF₃)₂: ジ (トリフルオロ酢酸) パラジウム

Pd(OAc)₂: 酢酸パラジウム (II)

(R)-(S)-Josiphos (SL-J001-1): (R)-(-)-1-[(S)-2-(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エチルジシクロヘキシルホスフィン

SL-M001-1: (αR, αR)-2,2'-ビス(α-N,N-ジメチルアミノフェニルメチル)-(S,S)-1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン

SL-W001-1: (R)-1-[(R)-2-(2'-ジフェニルホスフィノフェニル)フェロセニル]エチルジ(ビス-3,5-トリフルオロメチルフェニル)ホスフィン

SL-W002-1: (R)-1-[(R)-2-(2'-ジフェニルホスフィノフェニル)フェロセニル]エチルジフェニルホスフィン

SL-W003-1: (R)-1-[(R)-2-(2'-ジフェニルホスフィノフェニル)フェロセニル]エチルジシクロヘキシルホスフィン

SL-T001-1: (S)-1-ジフェニルホスフィノ-2-[(R)-α-(N,N-ジメチルアミノ)-o-ジフェニルホスフィノフェニル-メチル]フェロセン

SL-T002-1: (S)-1-ジシクロヘキシルホスフィノ-2-[(R)-α-(N,N-ジメチルアミノ)-o-ジシクロヘキシルホスフィノフェニル-メチル]フェロセン

SL-J004-1: (R)-1-[(1S)-2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)フェロセニル]エチルジフェニルホスフィン

(S)(R)-SL-J002-02: (S)-1-[(R)-2-(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エチルジ-*tert*-ブチルホスフィン

(R)(S)-SL-J502-1: (R)-1-[(S)-2-(ジ-*tert*-ブチルホスフィノ)フェロセニル]エチルジフェニルホスフィン

(R)(S)-SL-J009-1: (R)-1-[(S)-2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)フェロセニル]エチルジ-*tert*-ブチルホスフィン

(R)(S)-SL-J005-1: (R)-1-[(S)-2-(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エチルジ 3, 5-キシリルホスフィン

(R)(S)-SL-J011-1: (R)-1-[(S)-2-[ジ-(4-トリフルオロメチルフェニル)ホスフィノ]フェロセニル]エチルジ-*tert*-ブチルホスフィン

(R)(S)-SL-J013-1: (R)-1-[(S)-2-[ジ-(3, 5-ジメチル-4-メトキシフェニル)ホスフィノ]フェロセニル]エチルジ-*tert*-ブチルホスフィン

(R)(S)-SL-J014-1: (R)-1-[(S)-2-[ジ-(4-フルオロフェニル)ホスフィノ]フェロセニル]エチルジ-*tert*-ブチルホスフィン

(R)(S)-SL-J212-1: (R)-1-[(S)-2-(ジ-2-フリルホスフィノ)フェロセニル]エチルジ-*tert*-ブチルホスフィン

(R)(S)-SL-J216-1: (R)-1-[(S)-2-(ジ-1-ナフチルホスフィノ)フェロセニル]エチルジ-*tert*-ブチルホスフィン

(R)(S)-SL-J202-1: (R)-1-[(S)-2-[ジ-(4-メトキシフェニル)ホスフィノ]フェロセニル]エチルジ-*tert*-ブチルホスフィン

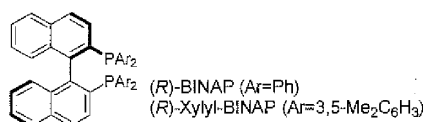
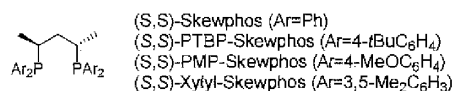
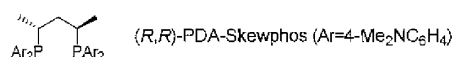
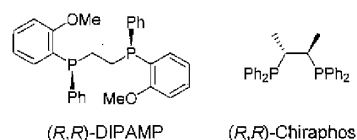
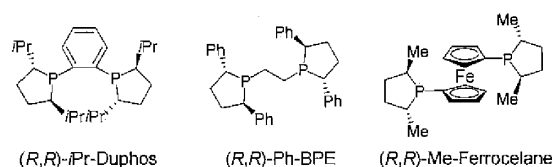
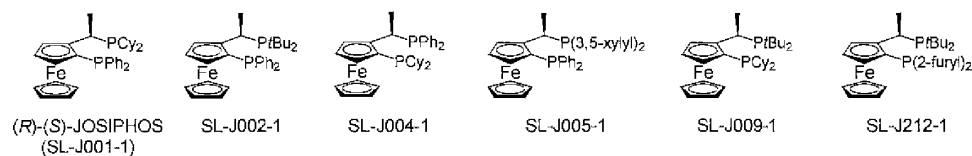
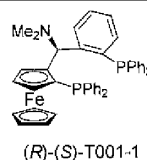
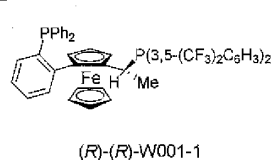
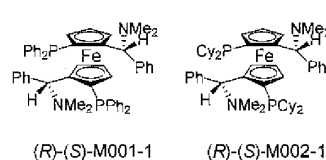
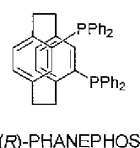
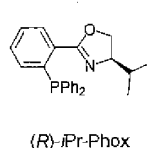
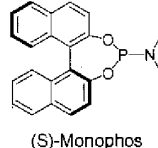
(R) (S)-SL-J203-1: (R)-1-[(S)-2-[ジ-(3, 5-ジ-t-ブチル-4-メトキシフェニル) ホスフィノ]フェロセニル]エチルジ-t-ブチルホスフィン
 (R) (S)-SL-J210-1: (R)-1-[(S)-2-[ジ-(3, 5-ジ-トリフルオロメチルフェニル) ホスフィノ]フェロセニル]エチルジ-t-ブチルホスフィン
 (S) (R)-SL-J210-2: (S)-1-[(R)-2-[ジ-(3, 5-ジ-トリフルオロメチルフェニル) ホスフィノ]フェロセニル]エチルジ-t-ブチルホスフィン
 (R, R)-Skewphos: (2R, 4R)-(+)-2, 4-ビス(ジフェニルホスフィノ)-ペンタン
 (R)-BINAP: (R)-2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル
 (R)-xylyl-BINAP: (R)-(+)-2, 2'-ビス[ジ(3, 5-キシリル)ホスフィノ]-1, 1'-ビナフチル
 (S)-H8-BINAP: (S)-(-)-2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-5, 5', 6, 6', 7, 7', 8, 8'-オクタヒドロ-1, 1'-ビナフチル
 (R, R)-Me-Duphos: (-)-1, 2-ビス[(2R, 5R)-2, 5-ジメチルホスホラノ]ベンゼン
 (R, R)-Et-Duphos: (-)-1, 2-ビス[(2R, 5R)-2, 5-ジエチルホスホラノ]ベンゼン
 (R, R)-iPr-Duphos: (-)-1, 2-ビス[(2R, 5R)-2, 5-ジイソプロピルホスホラノ]ベンゼン
 (R, R)-Ph-BPE: (-)-1, 2-ビス((2R, 5R)-2, 5-ジフェニルホスホラノ)エタン
 (R)-Phanephos: (R)-(-)-4, 12-ビス(ジフェニルホスフィノ)-[2, 2]-パラシクロファン
 (S)-xyl-Phanephos: (S)-(+)-4, 12-ビス[ジ(3, 5-キシリル)ホスフィノ]-[2, 2]-パラシクロファン
 (S, S)-Et-Ferrotane: (-)-1, 1'-ビス[(2S, 4S)-2, 4-ジエチルホスホタノ]フェロセン
 (R, R)-DIPAMP: (R, R)-1, 2-ビス[(2-メトキシフェニル)フェニルホスフィノ]エタン
 (R, R)-Quinox-P*: (R, R)-(-)-2, 3-ビス(t-ブチルメチルホスフィノ)キノキサリン
 (S)-DTBM-Segphos: (S)-(+)-5, 5'-ビス[ジ(3, 5-ジ-t-ブチル-4-メトキシフェニル)ホスフィノ]-4, 4'-ビ-1, 3-ベンゾジオキサール
 (R)-C3-Tunephos: (R)-(-)-1, 13-ビス(ジフェニルホスフィノ)-7, 8-ジヒドロ-6H-ジベンゾ[f, h][1, 5]ジオキサニン
 (S)-MeO-BIPHEP: (S)-(-)-2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-6, 6'-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル
 (S)-ShiP: フェニル-[(S)-1, 1-スピロビインダン-7, 7-ジイル]ホスファイト
 (S)-MOP: (S)-(-)-2-ジフェニルホスフィノ-2'-メトキシ-1, 1'-ビナフチル
 (R)-QuINAP: (R)-1-[2-(ジフェニルホスフィノ)-1-ナフチル]イソキノリン
 (S)-Monophos: (S)-(+)-(3, 5-ジオキサ-4-ホスファ-シクロヘプタ[2, 1-a; 3, 4-a']ジナフタレン-4-イル)ジメチルアミン

(S)-Me-Monophos : (S)-(+)-(2,6-ジメチル-3,5-ジオキサ-4-ホスファ-シクロヘプタ[2,1-a;3,4-a']ジナフタレン-4-イル)ジメチルアミン
 (R,R)-Taddol-type : (3aR,8aR)-(-)-(2,2-ジメチル-4,4,8,8-テトラフェニル-テトラヒドロ-[1,3]ジオキサロ[4,5-e][1,3,2]ジオキサホスフェピン-6-イル)ジメチルアミン
 (S)-BnMe : (S)-(+)-(3,5-ジオキサ-4-ホスファ-シクロヘプタ[2,1-a;3,4-a']ジナフタレン-4-イル)ベンジル(メチル)アミン
 (S,R,R)-alpha-phenethyl : (S)-(+)-(3,5-ジオキサ-4-ホスファ-シクロヘプタ[2,1-a;3,4-a']ジナフタレン-4-イル)ビス[(1R)-1-フェニルエチル]アミン
 (S)-Et-Monophos : (S)-(+)-(2,6-ジメチル-3,5-ジオキサ-4-ホスファ-シクロヘプタ[2,1-a;3,4-a']ジナフタレン-4-イル)ジエチルアミン
 (S)-Morphos : (S)-(+)-(3,5-ジオキサ-4-ホスファシクロヘプタ[2,1-a;3,4-a']ジナフタレン-4-イル)モルホリン
 (S)-alpha-phenethylH : (S)-(+)-(3,5-ジオキサ-4-ホスファ-シクロヘプタ[2,1-a;3,4-a']ジナフタレン-4-イル)[(1R)-1-フェニルエチル]アミン
 (S)-Pipphos : (S)-(+)-(3,5-ジオキサ-4-ホスファシクロヘプタ[2,1-a;3,4-a']ジナフタレン-4-イル)ピペリジン
 (S)-H8-Monophos : (S)-(+)-(8,9,10,11,12,13,14,15-オクタヒドロ-3,5-ジオキサ-4-ホスファ-シクロヘプタ[2,1-a;3,4-a']ジナフタレン-4-イル)ジメチルアミン
 (R,R)-cataciumM(R) : (-)-2,3-ビス[(2R,5R)-2,5-ジメチルホスホラノ]マレイン酸無水物
 cataASium T3 : (+)-{4-[(1R,4S)-3-(ジフェニルホスフィノ)-1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプテン hept-2-en-2-イル]-2,5-ジメチル-3-チエニル}ビス(3,5-ジメチルフェニル)ホスフィン
 (R,R)-Norphos : (2R,3R)-(-)-2,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン
 (R)-iPr-PHOX : (R)-(+)-2-[2-(ジフェニルホスフィノ)フェニル]-4-イソプロピル-2-オキサゾリン
 DMF : N,N-ジメチルホルムアミド
 CPME : シクロペンチルメチルエーテル
 DME : ジメチルエーテル
 MeCN : アセトニトリル
 AcOH : 酢酸
 EtOH : エタノール
 NBS : N-ブロモスクシンイミド
 Et₃N : トリエチルアミン
 EDC : 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩
 HOBT : 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール
 DMAc : N,N-ジメチルアセトアミド
 1-BuOH : n-ブタノール

IPA : 2-プロパノール
DMSO : ジメチルスルホキシド
THF : テトラヒドロフラン
DCM : ジクロロメタン
MeOH : メタノール
p-TsOH : p-トルエンスルホン酸
TMSCl : クロロトリメチルシラン
DCE : 1, 2-ジクロロエタン
Et₃SiH : トリエチルシラン
(S)-MA : (S)-マンデル酸
MS4A : モレキュラーシーブス 4A
TMEDA : テトラメチルエチレンジアミン
AHN : アンモニウム 2-ヒドロキシニコチネート
APC : アンモニウムピコリネート
ATFA : アンモニウムトリフルオロアセテート
(-)-CSA : (-)-10-カンファースルホン酸

【0215】

【化45】

BINAP-type ligands**Skewphos-type (dppp-type) ligands****Dppe-type ligands****Phosphorane-type ligands****Josiphos Ligands****Taniaphos Ligands****Walphos Ligands****Mandyphos Ligands****other bisphosphine****P,N-ligand****Phosphoramidite**

【 0 2 1 6 】

以下の参考例および実施例において、核磁気共鳴スペクトル(NMR)は以下の条件により測定した。

¹H 核磁気共鳴スペクトル (¹H NMR) : ブルカー社製 BRUKER AVANCE 500 (500MHz)、内部標準物質 : テトラメチルシラン

^{13}C 核磁気共鳴スペクトル (^{13}C NMR) : ブルカー社製 BRUKER AVANCE 500 (125MHz)、内部標準物質: CDCl_3

^{19}F 核磁気共鳴スペクトル (^{19}F NMR) : ブルカー社製 BRUKER AVANCE 500 (202MHz)、外部標準物質: トリフルオロ酢酸

^{31}P 核磁気共鳴スペクトル (^{31}P NMR) : ブルカー社製 BRUKER AVANCE 500 (471MHz)、外部標準物質: 85% H_3PO_4 水溶液

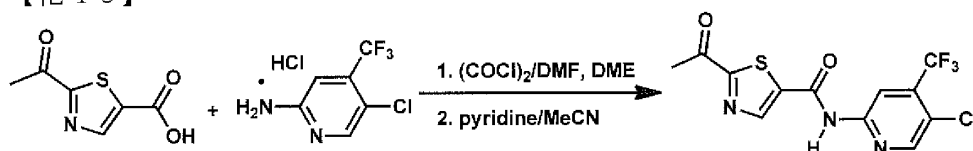
【0217】

参考例 1

2-アセチル-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミドの合成

【0218】

【化46】



【0219】

100mL 4つ口ナスフラスコに、2-アセチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸 (24.7 g)、1,2-ジメトキシエタン (43 mL)、N,N-ジメチルホルムアミド (0.047 g)、オキサリルクロライド (17.8 g) を加え、室温で 2 時間攪拌した (反応液 1)。500mL 4つ口ナスフラスコに、5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン塩酸塩 (30.0 g)、アセトニトリル (96 mL)、ピリジン (30.8 g) を加え、5°C 付近に冷却した (反応液 2)。35°C 以下で反応液 1 を反応液 2 へ添加したのち、1,2-ジメトキシエタン (15 mL) を加えた。室温で 1 時間攪拌した後、50°C 付近に昇温して 1 時間攪拌した。50°C 付近で水 (210 mL) を加えた後、室温に冷却して 30 分間攪拌した。晶析物をろ別し、アセトニトリル (22.5 mL) と水 (67.5 mL) の混合溶液で洗浄した後、水 (180 mL) で洗浄した。50°C で減圧乾燥して標題化合物を取得した。淡褐色粉末、43.4 g、収率 96%、純度 99.0% (HPLC)。

【0220】

高速液体クロマトグラフィー分析条件 (面積百分率)

カラム: Inertsil ODS-3 5 μm 、4.6 mm i.d. $\times$ 150 mm

UV 検出波長: 254 nm

カラム温度: 25°C

移動相:

【0221】

【表1】

	アセトニトリル/0.025 mol/L リン酸二水素カリウム水溶液 (6:4)	アセトニトリル/0.025 mol/L リン酸二水素カリウム水溶液 (8:2)
0.00 min.	100%	0%
5.00 min.	100%	0%
10.00 min.	0%	100%
50.00 min.	0%	100%

【0222】

流速：1.0 mL/min

保持時間：8.9 min (標題化合物)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.67(s, 3H), 8.58(s, 1H), 8.80(s, 1H), 9.00(s, 1H), 12.00(s, 1H). HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₉ClF₃N₃O₂S [(M+H)⁺] 349.9972, found 349.9977. m. p. 165°C.

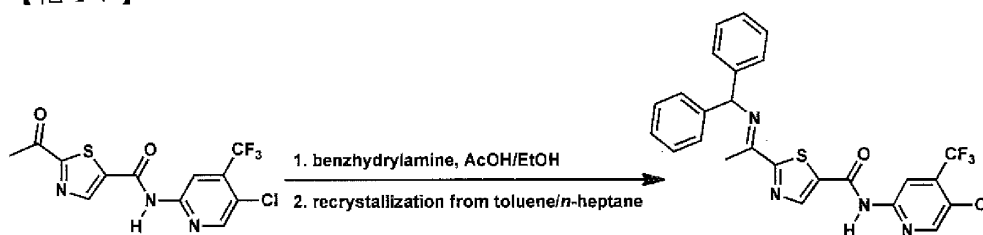
【0223】

参考例 2

(E)-2-(1-(ベンズヒドリルイミノ)エチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミドの合成

【0224】

【化47】



【0225】

ディーンスタークトラップを取り付けた 300mL 4つ口ナスフラスコに、2-アセチル-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド(40.0 g)、エタノール(200 mL)、ベンズヒドリルアミン(23.1 g)、酢酸(1.96 mL)を加え、6.5 時間加熱還流した。室温に冷却した後、1 時間攪拌した。晶析物をろ別し、エタノール(100 mL)で洗浄した後、50°Cで減圧乾燥して結晶を取得した。2L 4つ口ナスフラスコに、取得した結晶全量(59.4 g)、トルエン(300 mL)を加え、60 mL の溶媒を留去するまで加熱還流した。残渣にトルエン(60 mL)を加えた後、60 mL の溶媒を留去するまで加熱還流する操作を合計 3 回行った。80 °C付近でN-ヘプタン(900 mL)を加えた後、室温に冷却して1 時間攪拌した。晶析物をろ別し、トルエン(40 mL)とN-ヘプタン(200 mL)の混合溶液で洗浄した。60°Cで減圧乾燥して標題化合物を取得した。白色粉末、51.4 g、収率 87%、純度 99.7%(HPLC)。

【0226】

高速液体クロマトグラフィー分析条件(面積百分率)

カラム: Inertsil C8-4、HP 3 μ m、4.6 mm i.d. $\times$ 150 mm

UV 検出波長: 254 nm

カラム温度: 25°C

移動相:

【0227】

【表2】

	0.005 mol/L リン酸二水素カリウム水溶液 /0.005 mol/L リン酸水素二カリウム水溶液 (1:1)	アセトニトリル
0.00 min.	45%	55%
2.00 min.	45%	55%
25.00 min.	20%	80%
30.00 min.	20%	80%

【0228】

流速: 1.0 mL/min

保持時間: 20.8 min (標題化合物)

 ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.46(s, 3H), 5.90(s, 1H), 7.24(m, 2H), 7.33(m, 4H), 7.45(m, 4H), 8.36(s, 1H), 8.43(brs, 1H), 8.44(s, 1H), 8.69(s, 1H).HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{OS}$ [(M+H) $^+$] 515.0915, found 515.0914.

m. p. 175°C.

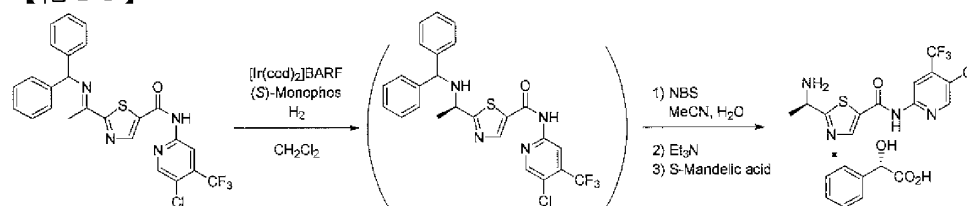
【0229】

実施例1

2-((1R)-1-アミノエチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド (S)-マンデル酸塩の合成

【0230】

【化48】



【0231】

1L オートクレープに、(E)-2-(1-(ベンズヒドリルイミノ)エチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド(45.0 g)、 $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}$ (0.167 g)、(S)-Monophos(0.104 g)を加えた。オートクレープ内を減圧にした後にアルゴン置換し、脱水ジクロロメタン(500 mL)を加えた。室温で10分間攪拌後、水素を0.65MPaまで加圧した。50°C付近に加熱し、水素を0.80MPaまで加圧して24時間攪拌した。室温まで冷却後に、水素を解圧し、アルゴンに置換した。減圧濃縮後、アセトニトリル(135 mL)を加えた後に減圧濃縮した。アセトニトリル(135 mL)、水(22.5 mL)を加えた後、

N-ブロモスクシンイミド(17.1 g)を室温で加えて18時間攪拌した。トリエチルアミン(9.73 g)、アセトニトリル(900 mL)を室温で加えた後、アセトニトリル(270 mL)に溶解した(S)-マンデル酸(16.0 g)を室温で滴下した。晶析物をろ別し、アセトニトリル(180 mL)で洗浄した。50°Cで減圧乾燥して標題化合物を取得した。白色粉末、32.9 g、収率75%、純度99.9%(HPLC)、光学純度98.6%_{de}(キラルHPLC)。

【0232】

高速液体クロマトグラフィー分析条件(面積百分率)

カラム: L-column2 ODS、S-5 μ m、4.6 mm i.d. $\times$ 250 mm

UV 検出波長: 220 nm

カラム温度: 25°C

移動相:

【0233】

【表3】

	0.1v/v% リン酸水溶液	アセトニトリル
0.00 min.	90%	10%
2.00 min.	90%	10%
30.00 min.	10%	90%
40.00 min.	10%	90%

【0234】

流速: 1.0 mL/min

保持時間: 14.9 min (標題化合物)

高速液体クロマトグラフィー分析条件(光学純度)

カラム: CROWNPAK CR-I(+), S-5 μ m、3.0 mm i.d. $\times$ 150 mm

UV 検出波長: 305 nm

カラム温度: 25°C

移動相:

【0235】

【表4】

	0.5 % 過塩素酸水溶液	アセトニトリル
0.00 min.	60%	40%
2.00 min.	60%	40%
15.00 min.	40%	60%
16.00 min.	10%	90%
20.00 min.	10%	90%

【0236】

流速: 0.5 mL/min

保持時間: 5.2 min (R), 8.1 min (S)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.43(d, J = 6.5 Hz, 3H), 4.33(m, 1H), 4.91(s, 1H), 7.25(m, 1H), 7.32(m, 1H), 7.40(m, 1H), 8.59(s, 1H), 8.73(s, 1H), 8.77(s, 1H), 11.66(brs, 1H). m.p. 152°C.

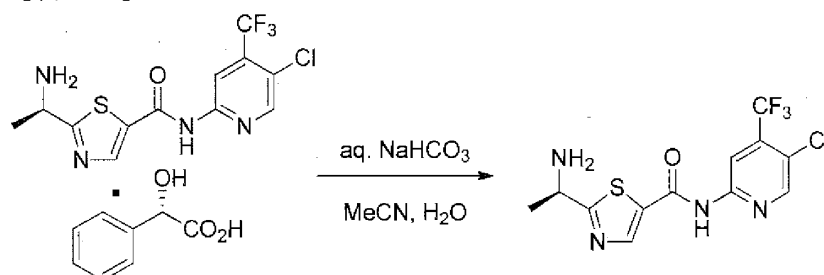
【0237】

実施例 2

2-((1R)-1-アミノエチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミドの合成

【0238】

【化49】



【0239】

500mL 4つ口ナスフラスコに、水(145 mL)、炭酸水素ナトリウム(8.35 g)、アセトニトリル(145 mL)、2-((1R)-1-アミノエチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド(S)-マンデル酸塩(25.0 g)を加え、室温で15分間攪拌した。活性炭素白鷺A(2.5 g)を加えて室温で15分間攪拌した。活性炭素をろ別した後、アセトニトリル(12.5 mL)と水(12.5 mL)の混合溶液で洗浄した。ろ洗液に室温で水(250 mL)を加えた後、室温で1時間攪拌した。晶析物をろ別し、水(300 mL)で洗浄した。50°Cで減圧乾燥して標題化合物を取得した。白色粉末、15.1 g、収率87%、純度99.9%(HPLC)。光学純度98.6%ee(キラルHPLC)。

【0240】

高速液体クロマトグラフィー分析条件(面積百分率)

カラム：L-column2 ODS、S-5 μ m、4.6 mm i.d. $\times$ 250 mm

UV 検出波長：220 nm

カラム温度：25°C

移動相：

【0241】

【表5】

	0.1v/v% リン酸水溶液	アセトニトリル
0.00 min.	90%	10%
2.00 min.	90%	10%
30.00 min.	10%	90%
40.00 min.	10%	90%

【0242】

流速：1.0 mL/min

保持時間：14.9 min (標題化合物)

高速液体クロマトグラフィー分析条件(光学純度)

カラム：CROWNPAK CR-I(+), S-5 μ m、3.0 mm i.d. $\times$ 150 mm

UV 検出波長：305 nm

カラム温度：25℃

移動相：

【0243】

【表6】

	0.5 % 過塩素酸水溶液	アセトニトリル
0.00 min.	60%	40%
2.00 min.	60%	40%
15.00 min.	40%	60%
16.00 min.	10%	90%
20.00 min.	10%	90%

【0244】

流速：0.5 mL/min

保持時間：5.2 min (R), 8.1 min (S)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.39(d, J = 7.0 Hz, 3H), 4.21(q, J = 7.0 Hz, 1H), 8.59(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.76(s, 1H), 11.59(brs, 1H). HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₁ClF₃N₄OS [(M+H)⁺] 351.0289, found 351.0290. m. p. 154℃.

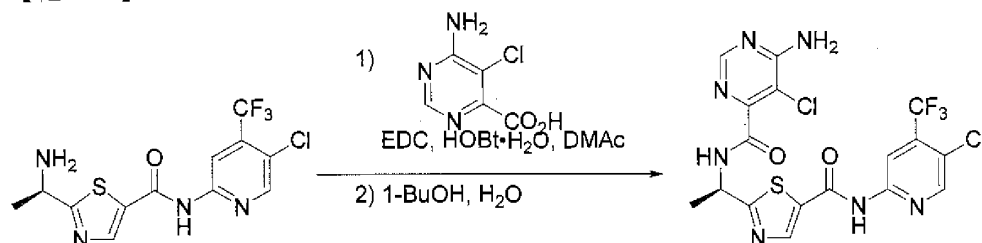
【0245】

実施例3

6-アミノ-5-クロロ-N-((1R)-1-(5-((5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-1,3-チアゾール-2-イル)エチル)ピリミジン-4-カルボキサミドの合成

【0246】

【化50】



【0247】

500mL 4つ口ナスフラスコに、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (1.31 g)、6-アミノ-5-クロロピリミジン-4-カルボン酸 (8.16 g)、2-((1R)-1-アミノエチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド (15.0 g)、N,N-ジメチルアセトアミド (75 mL) を加えた後、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (8.61 g) を加えて室温で4時間攪拌した。室温でn-ブタノール (75 mL) を加え 55℃付近に加熱した後、水 (180 mL) を加えて40分間攪拌した。55℃付近で水 (45 mL) を加えた後に室温に冷却して30分間攪拌した。晶析物をろ別し、水 (150 mL) で洗浄した。60℃で減圧乾燥して標題化合物を取得した。白色粉末、19.1 g、収率88%、純度99.9%(HPLC)。光学純度96.1%ee(キラルHPLC)。

【0248】

高速液体クロマトグラフィー分析条件(面積百分率)

カラム: Waters XTerra RP18、5 μ m、3.9×150 mm

UV 検出波長: 254 nm

カラム温度: 30℃

移動相:

【0249】

【表7】

	0.1v/v% ギ酸水溶液	0.1v/v% ギ酸含有アセトニトリル
0.00 min.	80%	20%
1.00 min.	80%	20%
26.00 min.	15%	85%
31.00 min.	15%	85%

【0250】

流速: 0.6 mL/min

保持時間: 16.0 min (標題化合物)

高速液体クロマトグラフィー分析条件(光学純度)

カラム: CHIRALPAK IC-3、3 μ m、4.6×150 mm

UV 検出波長: 277 nm

カラム温度: 40℃

移動相: ギ酸水溶液(pH 2.0)/アセトニトリル=6/4

流速: 1.0 mL/min

保持時間: 14.1 min (R), 16.7 min (S)

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.59(d, J = 7.0 Hz, 3H), 5.35(m, 1H), 7.41(brs, 1H), 7.81(brs, 1H), 8.37(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.76(s, 1H), 8.78(s, 1H), 9.51(d, J = 8.0 Hz, 3H), 11.76(s, 1H). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$ [(M+H) $^+$] 506.0175, found 506.0175. m.p. 206℃.

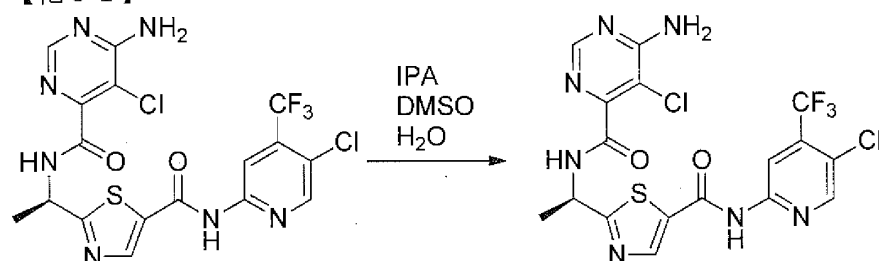
【0251】

実施例4

6-アミノ-5-クロロ-N-((1R)-1-(5-((5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-1,3-チアゾール-2-イル)エチル)ピリジン-4-カルボキサミドの精製

【0252】

【化51】



【0253】

200mL 4つ口ナスフラスコに、6-アミノ-5-クロロ-N-((1R)-1-(5-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-1,3-チアゾール-2-イル)エチル)ピリミジン-4-カルボキサミド(15.0 g)、ジメチルスルホキシド(25.5 mL)、2-プロパノール(102 mL)を加え、75°C付近に加熱した。除塵ろ過後にジメチルスルホキシド(4.5 mL)と2-プロパノール(18 mL)の混合溶液で洗浄した。75°C付近でろ洗液に水(45 mL)を加えた後、6-アミノ-5-クロロ-N-((1R)-1-(5-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-1,3-チアゾール-2-イル)エチル)ピリミジン-4-カルボキサミド種晶(15.0 mg)を添加して30分間攪拌した。45°C付近に冷却した後、1時間攪拌した。75°C付近に加熱した後に水(90 mL)を加え、室温に冷却して1時間攪拌した。晶析物をろ別し、2-プロパノール(150 mL)で洗浄した。60°Cで減圧乾燥して標題化合物を取得した。白色粉末、13.8 g、収率91%、純度99.9%(HPLC)。光学純度97.5%ee(キラルHPLC)。

【0254】

高速液体クロマトグラフィー分析条件(面積百分率)

カラム: Waters XTerra RP18、5 μ m、3.9×150 mm

UV 検出波長: 254 nm

カラム温度: 30°C

移動相:

【0255】

【表8】

	0.1v/v% ギ酸水溶液	0.1v/v% ギ酸含有アセトニトリル
0.00 min.	80%	20%
1.00 min.	80%	20%
26.00 min.	15%	85%
31.00 min.	15%	85%

【0256】

流速: 0.6 mL/min

保持時間: 16.0 min (標題化合物)

高速液体クロマトグラフィー分析条件(光学純度)

カラム: CHIRALPAK IC-3、3 μ m、4.6×150 mm

UV 検出波長: 277 nm

カラム温度: 40°C

移動相: ギ酸水溶液(pH 2.0)/アセトニトリル=6/4

流速: 1.0 mL/min

保持時間: 14.1 min (R), 16.7 min (S)

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.59(d, J = 7.0 Hz, 3H), 5.35(m, 1H), 7.41(brs, 1H), 7.81(brs, 1H), 8.37(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.76(s, 1H), 8.78(s, 1H), 9.51(d, J = 8.0 Hz, 3H), 11.76(s, 1H). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$ [(M+H) $^+$] 506.0175, found 506.0175. m. p. 206°C.

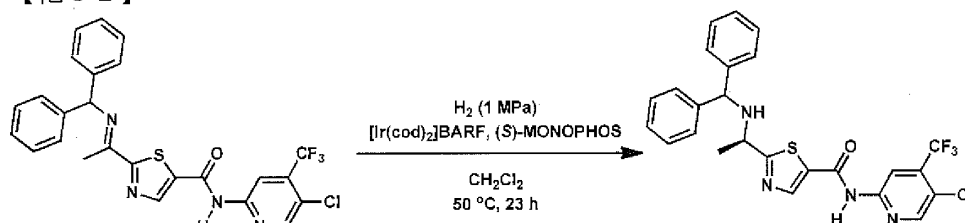
【0257】

実施例 5

2-((1R)-1-(ベンズヒドリルアミノ)エチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミドの合成

【0258】

【化52】



【0259】

10Lオートクレーブに、(E)-2-(1-(ベンズヒドリルイミノ)エチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド(290.66 g)、[Ir(cod)₂]BARF (1.44 g)、(S)-MONOPHOS (0.89 g)を加えた。オートクレーブ内を-0.90 MPa以下の減圧にしアルゴンで0.1 MPa程度に復圧した。この操作を合計7回行った。オートクレーブ内を常圧にした後、有機合成用脱水ジクロロメタン(3 L)をアルゴン圧送にて加えた。10分間攪拌し、攪拌を停止後、水素を0.1 MPa加圧し常圧に放圧した。この操作を合計10回行った。水素を0.90 MPaまで加圧後、内温50℃で23時間攪拌した。内温約20℃付近まで冷却後に水素を解圧し、アルゴンに置換後、反応液を取り出した。反応液を減圧下で濃縮後に標題化合物を取得した。褐色油状物、304.77 g、収率104.5%、HPLC面積百分率99.3%、光学純度89.9% ee。

【0260】

高速液体クロマトグラフィー分析条件(面積百分率)

カラム：YMC-Pack ODS-A (株式会社ワイエムシー社製)、4.6*150 mm

UV 検出波長：254 nm

移動相：高速液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/0.025 mol/L リン酸二水素カリウム水溶液=8/2

流速：1.0 mL/min

保持時間：6.9 min (標題化合物), 9.3 min (基質)

高速液体クロマトグラフィー分析条件(光学純度)

カラム：CHIRALCEL OJ-RH(ダイセル化学工業株式会社製)、4.6*150 mm

UV 検出波長：254 nm

移動相：高速液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/0.025 mol/L リン酸二水素カリウム水溶液=8/2

流速：1.0 mL/min

保持時間：8.8 min (S), 14.3 min (R)

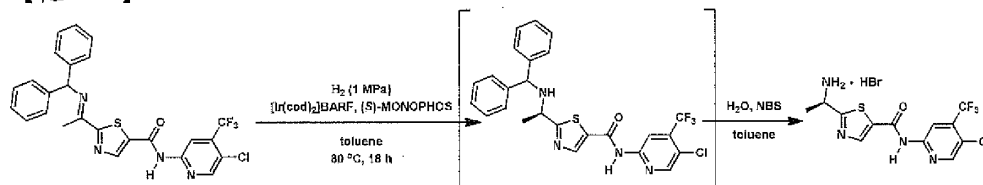
【0261】

実施例 6

2-((1R)-1-アミノエチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド 臭化水素酸塩の合成

【0262】

【化53】



【0263】

120mL オートクレーブに、(E)-2-(1-(ベンズヒドリルイミノ)エチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド(5.00 g)、 $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}$ (0.0247 g)、(S)-MONOPHOS (0.0154 g)を加えた。オートクレーブ内を減圧にしアルゴンで復圧した。この操作を合計7回行った。オートクレーブ内を常圧にした後、有機合成用脱水トルエン(50 mL)をアルゴン圧送にて加えた。水素を0.1 MPa 加圧し常圧に放圧した。この操作を合計10回行った。水素を1.20 MPa まで加圧後、内温80°Cで18時間攪拌した。内温約20°C付近まで冷却後に水素を解圧し、アルゴンに置換した。室温付近で反応液を2時間攪拌した後、不溶物をろ別した。不溶物をトルエン(10 mL)で洗浄した。ろ洗液に水(0.874 mL)及びN-ブロモスクシンイミド(1.73 g)を室温付近で加え、19時間攪拌した。晶析物をろ別しトルエン(30 mL)で洗浄した。60°Cで減圧乾燥後に標題化合物を取得した。黄色粉末、3.86 g、収率92.1%、純度74.4%、光学純度98.5% ee。

【0264】

高速液体クロマトグラフィー分析条件(純度)

カラム：YMC-Pack ODS-A (株式会社ワイエムシイ社製)、4.6*150 mm

UV 検出波長：254 nm

移動相：高速液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/0.025 mol/L リン酸二水素カリウム水溶液=8/2

流速：1.0 mL/min

保持時間：2.6 min (標題化合物), 9.3 min (原料)

高速液体クロマトグラフィー分析条件(光学純度)

カラム：CHIRALPAK IA(ダイセル化学工業株式会社製)、4.6*250 mm

UV 検出波長：254 nm

移動相：高速液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/高速液体クロマトグラフィー用メタノール/高速液体クロマトグラフィー用蒸留水=80/15/5

流速：2.0 mL/min

保持時間：10.2 min (R), 14.4 min (S)

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.67 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 5.01 (brs, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.75 (brs, 3H), 8.80 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 11.88 (s, 1H).

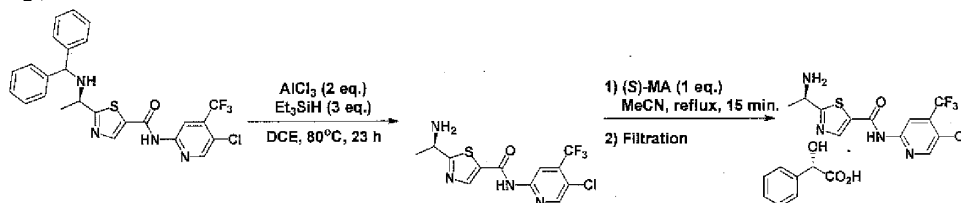
【0265】

実施例7

2-((1R)-1-アミノエチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド (S)-マンデル酸塩の合成

【0266】

【化54】



【0267】

50 mL シュレンクフラスコに、2-((1R)-1-((ベンズヒドリルアミノ)エチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド (1.00 g) ならびに三塩化アルミニウム (0.516 g) を加えた。シュレンク内を減圧にし、アルゴンで復圧した。この操作を3回行った。アルゴン雰囲気下、ジクロロメタン (20 mL) とトリエチルシラン (0.924 mL) を加え、反応混合物を 80°C で 23 時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、30wt% の水酸化ナトリウム水溶液 (20 mL) で反応を停止した。混合物に THF を加え、抽出操作を3回行った。得られた有機層をまとめ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥し、減圧濃縮することで淡黄色固体を得た。これをアセトニトリル (13.5 mL) に懸濁させ、50°C に加熱した。(S)-マンデル酸 (0.294 g) を 50°C にて加え、15 分間加熱還流した。混合物を室温まで冷却し、同温にて 1.5 時間撹拌した。析出物をガラスフィルターでろ過したのち、得られた白色固体をアセトニトリル (3.5 mL) で洗浄し、50°C で 2 時間減圧乾燥することで、標題化合物 0.655 g を得た。収率 68%。HPLC 面積百分率 100%。99.3% de。

【0268】

高速液体クロマトグラフィー分析条件 (HPLC 面積百分率)

カラム：YMC-Pack ODS-A (株式会社ワイエムシイ社製)、4.6*150 mm

UV 検出波長：254 nm

移動相：高速液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/0.025 mol/L リン酸二水素カリウム水溶液=8/2

流速：1.4 mL/min

保持時間：1.6 min. (標題化合物)；5.5 min. (原料)

高速液体クロマトグラフィー分析条件 (光学純度)

カラム：IA (ダイセル化学工業株式会社製)、4.6*250 mm

UV 検出波長：254 nm

移動相：高速液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/メタノール/水=80/15/5

流速：2.0 mL/min

カラム内温度：40°C

保持時間：11.4 min. (R 体)；16.4 min. (S 体)

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.40 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 4.26 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 7.18–7.22 (m, 1H), 7.25–7.29 (m, 2H), 7.36–7.40 (m, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.77 (s, 1H).

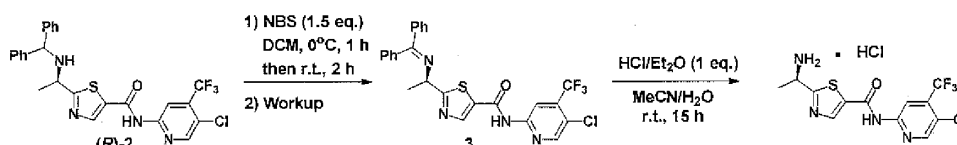
【0269】

実施例 8

2-((1R)-1-アミノエチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド 塩酸塩の合成

【0270】

【化55】



【0271】

50 mL シュレンクフラスコに、2-((1R)-1-((ベンズヒドリルアミノ)エチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド (0.80 g)を加え、シュレンク内を減圧にし、アルゴンで復圧した。この操作を3回行った。アルゴン雰囲気下、ジクロロメタン(16 mL)を加えた。この溶液を氷浴で冷却し、N-ブロモスクシンイミド (0.414 g)を加えた。反応混合物を0°Cで1時間、次いで室温で2時間攪拌したのち、15wt%の水酸化ナトリウム水溶液(40 mL)で反応を停止した。混合物をジクロロメタンで3回抽出した。得られた有機相をブラインで洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮することで淡黄色固体を得た。これをアセトニトリル(6 mL)中に加え、0°Cで30分間攪拌した後、生じた固体をろ別することで、0.524 gのイミン体を収率66%で得た。このものをアセトニトリル/水=20/1 (3.78 mL)に懸濁させ、室温にて1 mol/L 塩化水素-エーテル溶液(1.02 mL)を加えた。混合物を室温にて15時間攪拌した後、桐山ロートでろ過することで白色固体を得た。このものをアセトニトリル (2 mL)で洗浄し、50°Cで8時間減圧乾燥することで、標題化合物を2段階収率63%で得た。このものにはベンゾフェノン2%の残存が ^1H NMRによる分析で確認された。

【0272】

高速液体クロマトグラフィー分析条件(HPLC 面積百分率)

カラム：YMC-Pack ODS-A (株式会社ワイエムシー社製)、4.6*150 mm

UV 検出波長：254 nm

移動相：高速液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/0.025 mol/L リン酸二水素カリウム水溶液=8/2

流速：1.4 mL/min

保持時間：1.6 min. (標題化合物)；2.3 min. (ベンゾフェノン)；5.5 min.

(原料)

高速液体クロマトグラフィー分析条件(光学純度)

カラム：IA (ダイセル化学工業株式会社製)、4.6*250 mm

UV 検出波長：254 nm

移動相：高速液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/メタノール/水
=80/15/5

流速：2.0 mL/min

カラム内温度：40°C

保持時間：11.4 min. (R 体)；16.4 min. (S 体)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.65 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 4.92 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.91 (br, 3H), 11.89 (s, 1H).

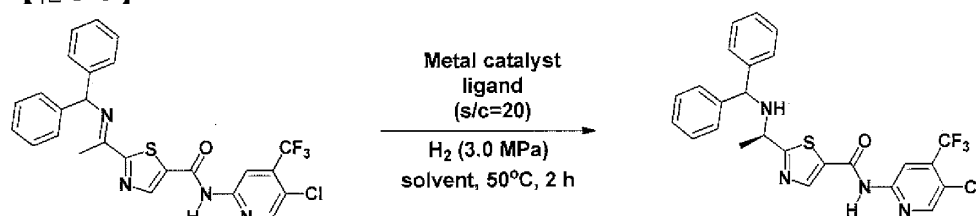
【0273】

実施例 9-54

2-((1R)-1-((ベンズヒドリルアミノ)エチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミドの合成

【0274】

【化56】



【0275】

試験管に、(E)-2-(1-(ベンズヒドリルイミノ)エチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド (0.0386 g)、触媒 (s/c=20 相当)、配位子 (イリジウム触媒に対して 1.1 もしくは 2.2 当量) を加えた。試験管をオートクレーブにセットし、オートクレーブ内を減圧にし窒素で復圧した。この操作を合計 3 回行った。オートクレーブ内を常圧にした後、溶媒 (0.75 mL) を加えた。水素を 0.1 MPa 加圧し常圧に放圧した。この操作を合計 10 回行った。水素を 3.0 MPa まで加圧後、内温 50°C で 2 時間攪拌した。内温約 20°C 付近まで冷却後に水素を解圧し、HPLC にて転換率ならびにエナンチオマー過剰率を測定した。結果を表 9 に示す。

なお、転換率 (本明細書の表中では変換率ともいう) は以下の式にて算出できる。

転換率 = $100 \times \frac{\text{目的化合物}}{\text{目的化合物} + \text{原料}}$

(式中、目的化合物および原料は、それぞれの高速液体クロマトグラフィーにおける面積を示す。)

【0276】

高速液体クロマトグラフィー分析条件 (HPLC 面積百分率)

カラム：YMC-Pack ODS-A (株式会社ワイエムシー社製)、4.6*150 mm

UV 検出波長：254 nm

移動相：高速液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/0.025 mol/L リン酸二水素カリウム水溶液=8/2

流速：1.4 mL/min

保持時間：5.5 min. (標題化合物)、7.2 min. (原料)。

高速液体クロマトグラフィー分析条件(光学純度)

カラム：OJ-RH (ダイセル化学工業株式会社製)、 4.6*150 mm

UV 検出波長：254 nm

移動相：高速液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/0.025 mol/L リン酸
二水素カリウム水溶液=8/2

流速：1.2 mL/min

保持時間：8.3 min. (S 体), 13.6 min. (R 体).

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.56 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 2.19 (s, 1H), 4.05 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 7.19–7.24 (m, 1H), 7.27–7.32 (m, 3H), 7.33–7.44 (m, 6H), 8.26 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.69 (s, 1H).

【0277】

【表9-1】

実施例	触媒もしくは金属源	配位子	溶媒	変換率 (%)	% ee	stereo
9	[Rh(cod)(R)-(S)-Josiphos]OTf	-	THF	4.9	21.8	R
10	[Rh(cod)(R)-(S)-Josiphos]OTf	-	DCM	3.8	23.1	SR
11	Ir(cod) ₂ (BAR ^F ₄)	(R)-(S)-Josiphos	MeOH	11.6	26.1	S
12	Ir(cod) ₂ (BAR ^F ₄)	(R)-(S)-Josiphos	DCM	59.7	28.9	S
13	Ir(cod) ₂ (BAR ^F ₄)	(R)-BINAP	Toluene	27.939.1	39.1	S
14	Ir(cod) ₂ (BAR ^F ₄)	(R,R)-iPr-Duphos	Toluene	97.1	10.5	R
15	Ir(cod) ₂ (BAR ^F ₄)	(R)-(S)-Josiphos	Toluene	69.4	38.8	S
16	Ir(cod) ₂ (BAR ^F ₄)	(R)-Phanephos	Toluene	79.3	52.5	R
17	Ir(cod) ₂ (BAR ^F ₄)	(R)-xylyl-BINAP	Toluene	47.2	62.9	S
18	Ir(cod) ₂ (BAR ^F ₄)	(R,R)-DIPAMP	Toluene	9.8	26.6	S
19	Ir(cod) ₂ (BAR ^F ₄)	(R,R)-Quinox-P*	Toluene	76.4	51.7	S
20	Pd(OCOCF ₃) ₂	(R)-BINAP	MeOH	10.0	11.7	S
21	Pd(OCOCF ₃) ₂	(R)-BINAP	DCM	2.1	33.7	S
22	Pd(OCOCF ₃) ₂	(R)-BINAP	Toluene	1.6	28.1	S
23	RuCl ₂ {(R)-binap}	-	Toluene	6.0	21.0	R
24	RuCl ₂ {(R)-binap}{R,R-dpen}	-	Toluene	17.2	100.0	S
25	(R,R)-Me-Duphos	(R,R)-Me-Duphos	Toluene	7.2	43.9	S
26	Ir(cod) ₂ (BAR ^F ₄)	(R,R)-Ph-BPE	Toluene	7.4	48.1	R
27	Ir(cod) ₂ (BAR ^F ₄)	(S,S)-Et-Ferrotne	Toluene	4.0	33.4	R
28	Ir(cod) ₂ (BAR ^F ₄)	(S)-H8-BINAP	Toluene	62.8	18.0	R
29	Ir(cod) ₂ (BAR ^F ₄)	(S)-DTBM-Segphos	Toluene	8.5	23.0	R
30	Ir(cod) ₂ (BAR ^F ₄)	(R)-C3-Tunephos	Toluene	15.4	26.2	S

【0278】

【表9-2】

実施例	触媒もしくは金属源	配位子	溶媒	変換率 (%)	% ee	stereo
31	Ir(cod) ₂ (BAR ^F ₄)	(S)-MeO-BIPHEP	Toluene	16.1	19.5	S
32	Ir(cod) ₂ (BAR ^F ₄)	SL-W001-1	Toluene	12.1	40.1	R
33	Ir(cod) ₂ (BAR ^F ₄)	SL-J004-1	Toluene	43.3	11.1	S
34	Ir(cod) ₂ (BAR ^F ₄)	(S)-ShiP	Toluene	57.2	8.0	R
35	Ir(cod) ₂ (BAR ^F ₄)	(S)-MOP	Toluene	28.8	51.9	S
36	Ir(cod) ₂ (BAR ^F ₄)	(R)-QuINAP	Toluene	0.8	46.0	R
37	Ir(cod) ₂ (BAR ^F ₄)	(R)-iPr-PHOX	Toluene	6.3	0.9	R
38	Ir(cod) ₂ (BAR ^F ₄)	(S)-Monophos	Toluene	97.3	86.4	R
39	Ir(cod) ₂ (BAR ^F ₄)	(S)-Me-Monophos	Toluene	7.4	33.3	R
40	Ir(cod) ₂ (BAR ^F ₄)	(R,R)-Taddol-type	Toluene	30.3	16.2	R
41	Ir(cod) ₂ (BAR ^F ₄)	(S)-BnMe	Toluene	22.6	57.5	R
42	Ir(cod) ₂ (BAR ^F ₄)	(S,R,R)-alpha-phenethyl	Toluene	2.9	37.1	R
43	Ir(cod) ₂ (BAR ^F ₄)	(S)-Et-Monophos	Toluene	4.1	56.2	R
44	Ir(cod) ₂ (BAR ^F ₄)	(S)-Morphos	Toluene	52.6	92.9	R
45	Ir(cod) ₂ (BAR ^F ₄)	(S)-alpha-phenethylH	Toluene	1.7	27.1	R
46	Ir(cod) ₂ (BAR ^F ₄)	(S)-Pipphos	Toluene	98.1	62.5	R
47	Ir(cod) ₂ (BAR ^F ₄)	(S)-H8-Monophos	Toluene	20.2	12.4	R
48	[Ir(cod) ₂]BF ₄	(S)-Monophos	DCM	15.6	70.9	R
49	[Ir(cod) ₂]BF ₄	(S)-Morphos	DCM	3.3	43.5	R
50	[Ir(cod) ₂]BF ₄	(S)-Pipphos	DCM	5.8	62.0	R

【0279】

【表9-3】

実施例	触媒もしくは金属源	配位子	溶媒	変換率 (%)	% ee	stereo
51	$[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$	(R)-Phanephos	DCM	82.7	47.1	R
52	$\text{Ir}(\text{cod})_2(\text{BAR}^F_4)$	(S)-Monophos	DCM	98.7	89.4	R
53	$\text{Ir}(\text{cod})_2(\text{BAR}^F_4)$	(S)-Morphos	DCM	89.6	92.6	R
54	$\text{Ir}(\text{cod})_2(\text{BAR}^F_4)$	(S)-Pippophos	DCM	72.2	83.4	R

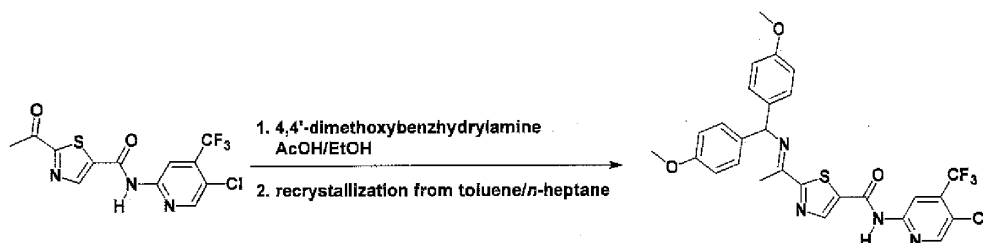
【0280】

参考例3

(E)-2-(1-(ビス(4-メトキシフェニル)メチル)エチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミドの合成

【0281】

【化57】



【0282】

200mL4つ口ナスフラスコに、2-アセチル-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド(13.00 g)、4,4'-ジメトキシベンズヒドラリルアミン(10.00 g)、エタノール(65 mL)、ならびに酢酸(0.642 mL)を加え、窒素雰囲気、加熱還流下で8時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、エタノール10 mLを加えてろ過した。残留した白色固体をエタノール30 mLで洗浄し、洗液を併せて減圧濃縮し、固形物を得た。このものにトルエン80 mLを加え、99°Cに加熱した。ヘキサン190 mLを73~99°Cで滴下した後、73°C(還流温度)でさらに10分間攪拌した後、室温まで冷却し、生成した結晶を室温にて熟成した。結晶をろ過し、ヘキサンとトルエンの1:3混合溶媒60 mLで洗浄した後、60°Cにて減圧乾燥することで、標題化合物(16.57 g、収率77%)を淡褐色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.45 (s, 3H), 3.78 (s, 6H), 5.82 (s, 1H), 6.86 (d, J = 9.0 Hz, 4H), 7.33 (d, J = 9.0 Hz, 4H), 8.36 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.57 (bs, 1H), 8.69 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14.62, 55.26, 67.42, 111.89 (q, J = 5.4 Hz), 114.01, 121.45 (q, J = 275.2 Hz), 124.06, 128.30, 135.16, 135.91, 137.81 (q, J = 32.7 Hz), 145.41, 149.48, 149.92, 158.68, 158.81, 159.67, 176.60.

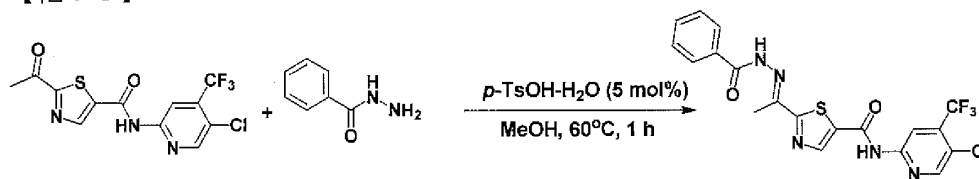
【0283】

参考例4

(E)-2-(1-(2-ベンゾイルヒドラゾノ)エチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミドの合成

【0284】

【化58】



【0285】

50 mL4つ口ナスフラスコに、2-アセチル-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド(1.00 g)、ベンゾイルヒドラジン(0.408 g)、ならびに p-トルエンスルホン酸一水和物(0.0272 g)を加えた。窒素雰囲気下、メタノール(15 mL)を加え、60°C.にて1時間攪拌した。反応混合物を水浴にて冷却し、析出物をガラスフィルターにてろ過

した。生成した白色固体をメタノール(5 mL)で洗浄し、50℃にて減圧乾燥し、1.21 gの標題化合物を得た。収率91%、HPLC面積百分率99.3%。E/Z異性体比11/1。

【0286】

高速液体クロマトグラフィー分析条件(面積百分率)

カラム：YMC-Pack ODS-A (株式会社ワイエムシー社製)、4.6*150 mm

UV 検出波長：254 nm

移動相：高速液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/0.025 mol/L リン酸二水素カリウム水溶液=8/2

流速：1.0 mL/min

保持時間：1.47 min. (ベンゾイルヒドラジン), 4.36 min. (標題化合物), 4.48 min. (原料)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.48 (s, 3H), 7.50-7.57 (m, 2H), 7.58-7.65 (m, 1H), 7.81-7.94 (m, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 11.22 (bs, 1H), 11.81 (bs, 1H).

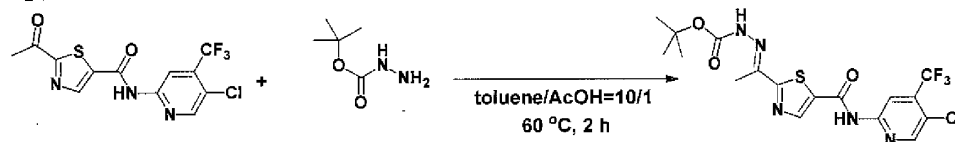
【0287】

参考例5

(E)-(S)-tert-ブチル 2-(1-(5-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-1,3-チアゾール-2-イル)エチリデン)ヒドラジンカルボキシレート

【0288】

【化59】



【0289】

100mL4つ口ナスフラスコに、2-アセチル-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド (6.00 g)を加え、容器内を減圧し窒素で復圧した。この操作を3回行った。窒素雰囲気下、トルエン (18 mL)、酢酸 (3.6 mL)ならびにtert-ブトキシカルボニルヒドラジン (0.408 g)を加え、60℃にて2時間攪拌した。反応混合物を水浴にて冷却すると、目的物が析出した。混合物を室温にてさらに1時間熟成したのち、析出物をガラスフィルターにてろ過した。生成した白色固体をトルエン/ヘキサン=1/1 (50 mL)で洗浄し、50℃にて減圧乾燥し、7.18 gの標題化合物を得た。収率89%、HPLC面積百分率93.9%。

【0290】

高速液体クロマトグラフィー分析条件(面積百分率)

カラム：YMC-Pack ODS-A (株式会社ワイエムシー社製)、4.6*150 mm

UV 検出波長：254 nm

移動相：高速液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/0.025 mol/L リン酸二水素カリウム水溶液=7/3

流速：1.0 mL/min

保持時間：4.48 min. (原料)；5.66 min. (標題化合物)

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.51 (s, 9H), 2.31 (s, 3H), 8.58 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 11.74 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 12.59, 27.95, 80.33, 111.81 (q, $J = 5.4$ Hz), 121.58 (q, $J = 274.3$ Hz), 121.62, 134.85, 135.32 (q, $J = 31.8$ Hz), 145.51, 149.70, 151.33, 152.23, 159.69, 172.44; ^{19}F NMR (DMSO- d_6) δ -63.81.

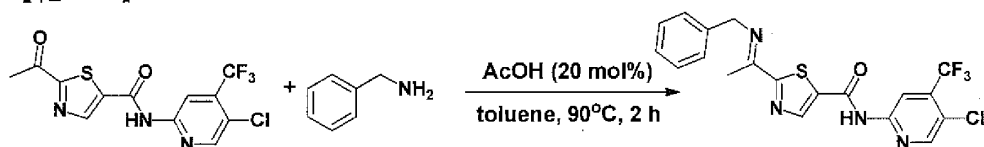
【0291】

参考例 6

(E)-2-(1-(ベンジルイミノ)エチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミドの合成

【0292】

【化60】



【0293】

100 mL 4 つロナスフラスコに、2-アセチル-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド (6.00 g)を加えた。窒素雰囲気下、トルエン (30 mL)、ベンジルアルコール (1.97 mL)ならびに酢酸 (0.196 mL)を加え、90°C にて 2 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下濃縮した。粗目的物をヘキサン/酢酸エチル=9/1 (60 mL)に懸濁させ、90°C にて加熱溶解させ、0°C まで冷却して結晶を析出させた。0°C にて 30 分間熟成後、析出物をガラスフィルターにてろ過した。生成した淡いオレンジ色固体をヘキサン/酢酸エチル=9/1 (30 mL)で洗浄し、50°C にて減圧乾燥し、6.83 g の標題化合物を得た。収率 91%、HPLC 面積百分率 84.7%。

【0294】

高速液体クロマトグラフィー分析条件(面積百分率)

カラム：YMC-Pack ODS-A (株式会社ワイエムシイ社製)、4.6*150 mm

UV 検出波長：254 nm

移動相：高速液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/0.025 mol/L リン酸二水素カリウム水溶液=8/2

流速：1.0 mL/min

保持時間：4.48 min. (原料)、16.4 min. (標題化合物)

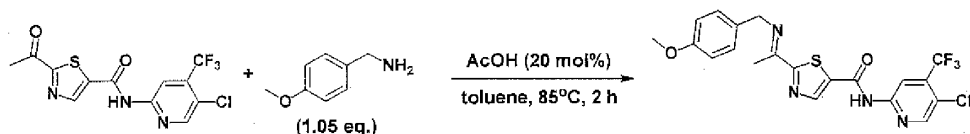
【0295】

参考例 7

(E)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2-(1-((4-メトキシベンジル)イミノ)エチル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミドの合成

【0296】

【化61】



【0297】

100 mL 4 つロナスフラスコに、2-アセチル-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド (6.00 g)を加えた。窒素雰囲気下、トルエン (30 mL)、4-メトキシベンジルアミン (2.35 mL)ならびに酢酸 (0.196 mL)を加え、85°C にて 2 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下濃縮した。粗目的物をエタノール (48 mL)に懸濁させ、70°C にて加熱溶解させ、室温まで冷却して結晶を析出させた。析出物をガラスフィルターにてろ過し、エタノール (20 mL)で洗浄し、60°C にて減圧乾燥することで、5.64 g の標題化合物を単一の異性体として得た。淡オレンジ色固体、収率 70%、HPLC 面積百分率 99.4%。

【0298】

高速液体クロマトグラフィー分析条件 (HPLC 面積百分率)

カラム：YMC-Pack ODS-A (株式会社ワイエムシィ社製)、4.6*150 mm

UV 検出波長：254 nm

移動相：高速液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/0.025 mol/L リン酸二水素カリウム水溶液=7/3

流速：1.0 mL/min

保持時間：4.7 min (原料)；11.2 min. (標題化合物)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.47 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.74 (s, 2H), 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.67 (s, 1H)。

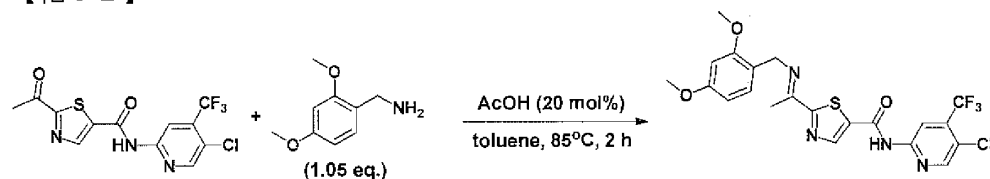
【0299】

参考例 8

(E)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2-(1-((2,4-ジメトキシベンジル)イミノ)エチル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミドの合成

【0300】

【化62】



【0301】

参考例 7 と同様の手法にて、6.81 g の標題化合物を単一の異性体として得た。黄色固体、収率 75%、HPLC 面積百分率 96.2%。

【0302】

高速液体クロマトグラフィー分析条件 (HPLC 面積百分率)

カラム：YMC-Pack ODS-A (株式会社ワイエムシィ社製)、4.6*150 mm

UV 検出波長: 254 nm

移動相: 高速液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/0.025 mol/L リン酸
二水素カリウム水溶液=7/3

流速: 1.0 mL/min

保持時間: 4.7 min (原料); 12.1 min. (標題化合物).

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.47 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.70 (s, 2H), 6.49 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.52 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.68 (s, 1H).

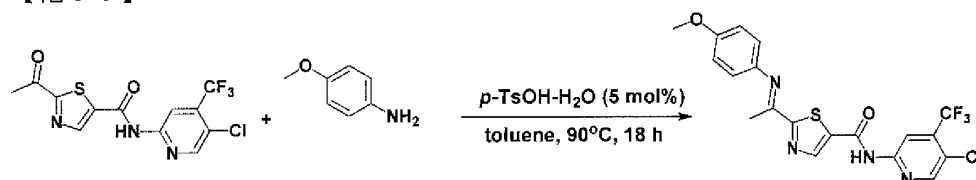
【0303】

参考例 9

(E)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2-(1-((4-メトキシフェニル)イミノ)エチル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミドの合成

【0304】

【化63】



【0305】

50 mL4 つ口ナスフラスコに、2-アセチル-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド (1.00 g)、p-トルエンスルホン酸一水和物 (0.0272 g) ならびに p-アニシジン (0.369 g) を加えた。窒素雰囲気下、トルエン (6 mL) を加え、90°C にて 18 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下濃縮した。粗目的物をエタノール (10 mL) に懸濁させ、65°C にて加熱溶解させた。水 (10 mL) を同温度にて滴下し、室温まで冷却した。得られた赤褐色懸濁液を、室温にて 30 分攪拌後、析出物をガラスフィルターにてろ過し、エタノール/水=1/1 (10 mL) で洗浄し、50°C にて減圧乾燥することで、1.08 g の標題化合物を単一の異性体として得た。褐色固体、収率 83%、HPLC 面積百分率 91.7%。

【0306】

高速液体クロマトグラフィー分析条件(HPLC 面積百分率)

カラム: YMC-Pack ODS-A (株式会社ワイエムシイ社製)、4.6*150 mm

UV 検出波長: 254 nm

移動相: 高速液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/0.025 mol/L リン酸
二水素カリウム水溶液=7/3

流速: 1.0 mL/min

保持時間: 4.7 min. (原料); 28.0 min. (標題化合物).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.37 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 6.86-7.05 (m, 4H), 8.59 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 11.85 (s, 1H); ^{13}C NMR δ 16.18, 55.22, 111.89, 114.19, 122.08 (q, $J = 274.28$ Hz), 121.79,

122.00, 135.36 (q, $J = 32.7$ Hz), 136.93, 141.46, 146.01, 149.74, 151.27, 156.78, 159.61, 160.61, 174.22; ^{19}F NMR δ -63.81.

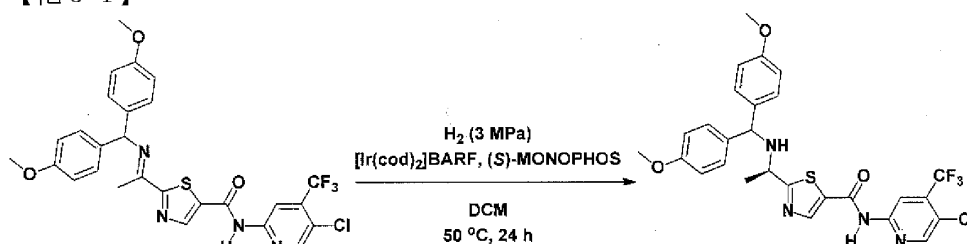
【0307】

実施例 55

2-((1R)-1-((ビス(4-メトキシフェニル)メチル)アミノ)エチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミドの合成

【0308】

【化64】



【0309】

120mL オートクレーブに、(E)-2-(1-((ビス(4-メトキシフェニル)メチル)イミノ)エチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド (3.00 g)、 $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}$ (0.0664 g)、(S)-MONOPHOS (0.0412 g)を加えた。オートクレーブ内を減圧にしアルゴンで復圧した。この操作を合計5回行った。オートクレーブ内を常圧にした後、有機合成用脱水ジクロロメタン(30 mL)をアルゴン圧送にて加えた。水素を0.1 MPa加圧し常圧に放圧した。この操作を合計10回行った。水素を1.0 MPaまで加圧後、内温50℃で24時間攪拌した。内温約20℃付近まで冷却後に水素を解圧し、アルゴンに置換した(転換率73.7%、光学純度93.7% ee)。減圧下で反応液を濃縮後にシリカゲルカラムにて精製し、標題化合物を取得した。淡褐色固体、1.54 g、収率50%、HPLC 面積百分率96.2%。

【0310】

高速液体クロマトグラフィー分析条件(面積百分率)

カラム：YMC-Pack ODS-A (株式会社ワイエムシー社製)、4.6*150 mm

UV 検出波長：254 nm

移動相：高速液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/0.025 mol/L リン酸二水素カリウム水溶液=8/2

流速：1.0 mL/min

保持時間：2.4 min (標題化合物)

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.54 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 4.42 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 24.66, 49.65, 118.36, 142.38, 178.38.

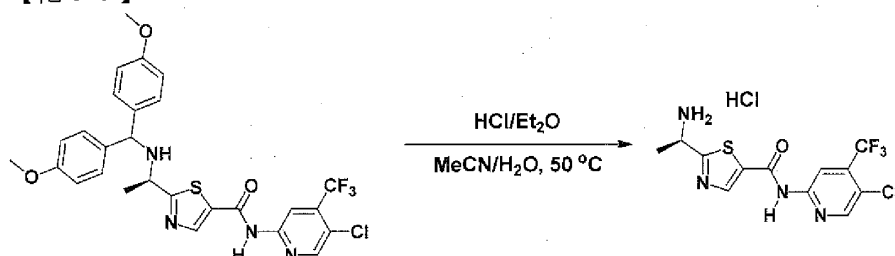
【0311】

実施例 56

2-((1R)-1-アミノエチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド 塩酸塩の合成

【0312】

【化65】



【0313】

2-((1R)-1-((ビス(4-メトキシフェニル)メチル)アミノ)エチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド (0.150 g)をアセトニトリル水9:1(3.0 mL)の混合溶媒に溶解させ、これに1 mol/L 塩化水素-ジエチルエーテル溶液 (0.312 mL)を滴下した。混合物を50°Cに昇温し、同温にて終夜攪拌した。室温まで冷却後、生成した結晶をろ過し標題化合物を取得した。無色固体、0.0776 g、収率77%。

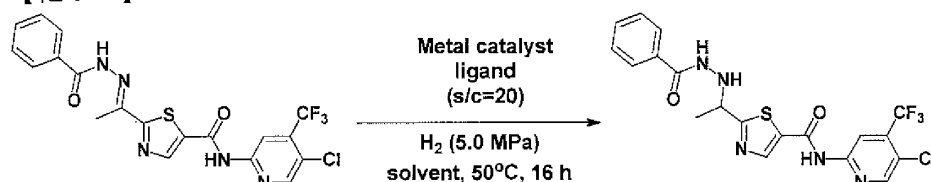
【0314】

実施例 57-101

2-((1R)-1-(2-ベンゾイルヒドラジニル)エチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミドの合成

【0315】

【化66】



【0316】

試験管に、(E)-2-(1-(2-ベンゾイルヒドラゾノ)エチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド (0.0702 g)、触媒(s/c=20 相当)、配位子(触媒に対して1.1または2当量)、添加剤(実施例 57-62 については、カリウムブトキシドを基質に対して1当量、実施例 63-101 には加えなかった)を加えた。窒素雰囲気下、溶媒(1 mL)を加え、試験管をオートクレーブにセットした後、系内を水素でパージした。水素ガスを加えて5.0 MPaに加圧し、50°Cにて16時間攪拌した。反応液をHPLCにて分析し、標題化合物の生成を確認した。結果を表10に示す。

【0317】

高速液体クロマトグラフィー分析条件(光学純度)

カラム：OJ-RH (ダイセル化学工業株式会社製)、4.6*150 mm

UV 検出波長：254 nm

移動相：高速液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/0.025 mol/L リン酸
二水素カリウム水溶液=1/1

流速：1.0 mL/min

保持時間：5.4 min. (S 体)； 6.1 min. (R 体)； 7.6 min. (原料)

【 0 3 1 8 】

【 表 1 0 - 1 】

実施例	触媒もしくは金属源	配位子	溶媒	変換率(%)	% ee	stereo
57	$\text{RuCl}_2\{(\text{R})\text{-binap}\}\{(\text{R}, \text{R-dpen})\}$	-	IPA	25.9	75.1	S
58	$\text{RuCl}_2\{(\text{R})\text{-binap}\}\{(\text{R}, \text{R-dach})\}$	-	IPA	51.4	71.2	S
59	$\text{RuCl}_2\{(\text{R})\text{-binap}\}\{(\text{R}, \text{R-daipen})\}$	-	IPA	41.5	85.3	S
60	$\text{RuCl}_2\{(\text{R})\text{-xyl-binap}\}\{(\text{R}, \text{R-dpen})\}$	-	IPA	30.5	40.5	S
61	$\text{RuCl}_2\{(\text{R})\text{-xyl-binap}\}\{(\text{R}, \text{R-dach})\}$	-	IPA	28.9	38.3	R
62	$\text{RuCl}_2\{(\text{R})\text{-xyl-binap}\}\{(\text{R}, \text{R-daipen})\}$	-	IPA	28.0	62.6	S
63	$[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$	(R, R)-iPr-Duphos	DCM	9.8	7.2	R
64	$[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$	(R, R)-iPr-Duphos	MeOH	77.0	69.1	R
65	$[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$	(R)-(S)-Josiphos	MeOH	98.5	17.1	S
66	$[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$	(R)-Phanephos	MeOH	99.3	43.9	R
67	$[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$	(R, R)-Quinox-P*	MeOH	24.5	13.9	R
68	$[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{OTf}$	(R)-BINAP	MeOH	19.8	31.1	S
69	$[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{OTf}$	(R, R)-iPr-Duphos	MeOH	89.9	70.2	R
70	$[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{OTf}$	(R)-Phanephos	MeOH	98.8	45.4	R
71	$[\text{Rh}(\text{cod})(\text{S})\text{-skewphos}]\text{OTf}$	-	MeOH	57.1	68.1	S
72	$[\text{Rh}(\text{nbd})(\text{R})\text{-(S)-josiphos}]\text{BF}_4$	-	MeOH	58.9	16.4	S
73	$[\text{Rh}(\text{nbd})(\text{S}, \text{S})\text{-bisP*}]\text{BF}_4$	-	MeOH	45.0	61.4	S
74	$[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{OTf}$	(R, R)-iPr-Duphos	MeOH	14.6	68.2	S
75	$[\text{Rh}(\text{cod})\{(\text{R}, \text{R})\text{-Et-duphos}\}]\text{OTf}$	-	MeOH	31.4	79.8	S
76	$[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{OTf}$	(R, R)-Ph-BPE	MeOH	23.0	50.3	R
77	$[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{OTf}$	(R, R)-catadiumM(R)	MeOH	27.3	54.8	S
78	$[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{OTf}$	(S, S)-Et-Ferrotne	MeOH	99.4	26.4	S

【0319】

【表10-2】

実施例	触媒もしくは金属源	配位子	溶媒	変換率(%)	% ee	stereo
79	[Rh(cod){ (S, S)-ptbp-skewphos }]OTf	-	MeOH	48.4	70.5	S
80	[Rh(cod) ₂]OTf	(R, R)-Norphos	MeOH	29.3	72.4	S
81	[Rh(cod) ₂]OTf	(S)-xy1-Phanephos	MeOH	98.5	50.9	S
82	[Rh(cod) ₂]OTf	cataASium T3	MeOH	25.1	47.0	R
83	[Rh(cod) ₂]OTf	SL-J004-1	MeOH	57.6	25.1	R
84	[Rh(cod) ₂]OTf	(S) (R)-SL-J002-02	MeOH	99.2	81.9	S
85	[Rh(cod) ₂]OTf	(R) (S)-SL-J502-1	MeOH	98.7	58.5	R
86	[Rh(cod) ₂]OTf	(R) (S)-SL-J009-1	MeOH	99.6	16.0	R
87	[Rh(cod) ₂]OTf	(R) (S)-SL-J005-1	MeOH	38.6	8.6	R
88	[Rh(cod) ₂]OTf	(R) (S)-SL-J011-1	MeOH	99.2	90.7	R
89	[Rh(cod) ₂]OTf	(R) (S)-SL-J013-1	MeOH	98.7	86.0	R
90	[Rh(cod) ₂]OTf	(R) (S)-SL-J212-1	MeOH	99.2	67.1	R
91	[Rh(cod) ₂]OTf	(R) (S)-SL-J216-1	MeOH	24.5	49.5	R
92	[Rh(cod) ₂]OTf	(R) (S)-SL-J014-1	MeOH	98.8	87.8	R
93	[Rh(cod) ₂]OTf	(R) (S)-SL-J202-1	MeOH	99.2	82.7	R
94	[Rh(cod) ₂]OTf	(R) (S)-SL-J203-2	MeOH	99.6	67.6	S
95	[Rh(cod) ₂]OTf	(R) (S)-SL-J210-1	MeOH	98.9	91.8	R
96	[Rh(cod) ₂]OTf	SL-M001-1	MeOH	65.4	6.0	R
97	[Rh(cod) ₂]OTf	SL-W001-1	MeOH	98.5	37.0	R
98	[Rh(cod) ₂]OTf	SL-W002-1	MeOH	81.9	47.0	R
99	[Rh(cod) ₂]OTf	SL-W003-1	MeOH	99.4	22.6	R
100	[Rh(cod) ₂]OTf	SL-T001-1	MeOH	97.0	72.2	S
101	[Rh(cod) ₂]OTf	SL-T002-1	MeOH	23.2	62.9	S

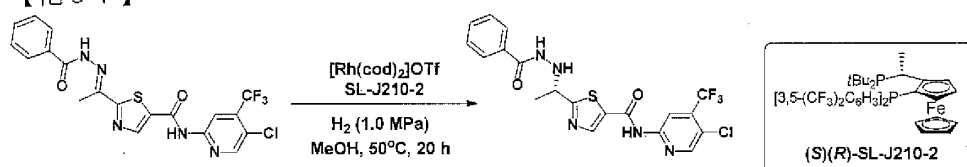
【0320】

実施例 102

2-((1S)-1-(2-ベンゾイルヒドラジニル)エチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミドの合成

【0321】

【化67】



【0322】

20 mL シュレンクフラスコに $[Rh(cod)_2]OTf$ (0.0020 g) ならびに (S)(R)-SL-J210-2 (0.0037 g) を加え、容器内を減圧にしアルゴンで復圧した。この操作を合計 5 回行った。容器内を常圧にした後、有機合成用脱水メタノール (20 mL) を加え、室温にて 1 時間撹拌した。一方、(E)-2-(1-(2-ベンゾイルヒドラゾノ)エチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド (2.00 g) をオートクレーブに加えた。容器内を減圧にしアルゴンで復圧した。この操作を合計 7 回行った。容器内を常圧にした後、先に調製したロジウム触媒のメタノール溶液をアルゴン圧送にて加えた。シュレンク容器内をメタノール (20 mL) で洗浄し、洗液もアルゴン圧送にて加えた。水素を 1.0 MPa まで加圧後、内温 50°C で 20 時間撹拌した。内温約 20°C 付近まで冷却後に水素を解圧し、反応液を HPLC にて分析したところ、標題化合物が転換率 99% 以上、90% ee にて生成していた。反応混合物を濃縮し、黄色固体を得た。このものをアセトニトリル (4 mL) / ジイソプロピルエーテル (16 mL) に懸濁させ、60°C にて 1 時間撹拌したのち、室温に冷却し終夜撹拌した。析出物をガラスフィルターにてろ過し、アセトニトリル (2 mL) / ジイソプロピルエーテル (8 mL) で洗浄した。得られた固体を 60°C にて減圧乾燥し、標題化合物を収率 86%、91% ee にて取得した。HPLC 面積百分率 98.3%。

【0323】

高速液体クロマトグラフィー分析条件(光学純度)

カラム：OJ-RH (ダイセル化学工業株式会社製)、4.6*150 mm

UV 検出波長：254 nm

移動相：高速液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/0.025 mol/L リン酸二水素カリウム水溶液=1/1

流速：1.0 mL/min

保持時間：5.4 min. (S 体); 6.1 min. (R 体); 7.6 min. (原料)

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.62 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 4.64 (qd, J = 6.5, 2.0 Hz, 1H), 5.31 (dd, 1H), 7.43 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.53 (tt, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.67 (s, 2H); ^{19}F NMR ($CDCl_3$) δ -64.77; ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 20.43, 59.12, 111.96 (q, J = 5.4 Hz), 121.4 (q, J = 275.2

Hz), 123.97, 126.96, 128.78, 132.16, 132.37, 133.55, 137.79 (q, J = 33.6 Hz), 144.67, 149.42, 150.04, 158.94, 168.02, 180.68.

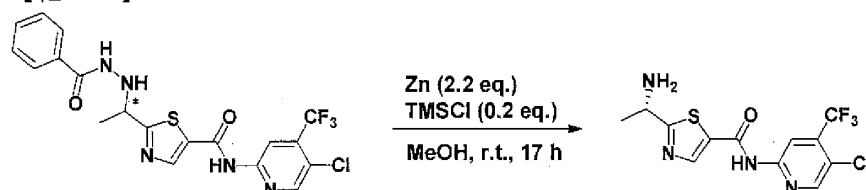
【0324】

実施例 103

2-((1S)-1-アミノエチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド 塩酸塩の合成

【0325】

【化68】



【0326】

10 mL シュレンクフラスコに、2-((1S)-1-(2-ベンゾイルヒドラジニル)エチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド (0.0500 g) ならびに亜鉛粉末 (0.0152 g) を加え、容器内を減圧にしアルゴンで復圧した。この操作を合計 3 回行った。メタノール (2.0 mL) とクロロトリメチルシラン (0.002 mL) を室温にて加えた。反応液が灰色に着色したのを確認後、安息香酸 (0.029 g) を加え、反応混合物を室温にて 17 時間攪拌した。HPLC にて標題化合物が 55.8% ee にて生成していることを確認した。

【0327】

高速液体クロマトグラフィー分析条件(光学純度)

カラム：OJ-H (ダイセル化学工業株式会社製)、4.6*150 mm

UV 検出波長：270 nm

移動相：高速液体クロマトグラフィー用ヘキサン/イソプロピルアルコール/メタノール/ジエチルアミン=80/15/5/0.1

流速：1.0 mL/min

保持時間：5.7 min. (S 体)；8.6 min. (R 体)

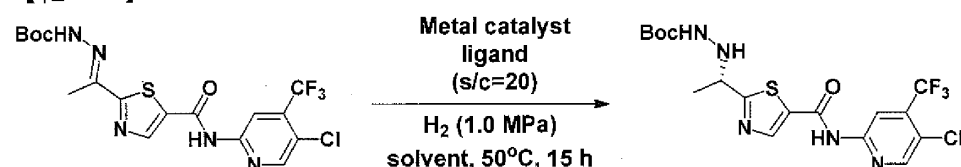
【0328】

実施例 104-111

tert-ブチル 2-((1S)-1-(5-((5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-1,3-チアゾール-2-イル)エチル)ヒドラジンカルボキシレート の合成

【0329】

【化69】



【0330】

試験管に、tert-ブチル 2-(1-(5-((5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-1,3-チアゾール-2-イル)エチリデン)ヒドラジンカルボキシレート (0.0696 g)、触媒(s/c=20 相当)、配位子(触媒に対して 1.1 当量)を加えた。窒素雰囲気下、溶媒(1.5 mL)を加え、試験管をオートクレーブにセットした後、系内を水素でパージした。水素ガスを加えて 1.0 MPa に加圧し、50°C にて 15 時間攪拌した。反応液を HPLC にて分析し、標題化合物の生成を確認した。結果を表 11 に示す。

【0331】

高速液体クロマトグラフィー分析条件(光学純度)

カラム: OJ-RH (ダイセル化学工業株式会社製)、4.6*150 mm

UV 検出波長: 254 nm

移動相: 高速液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/0.025 mol/L リン酸二水素カリウム水溶液=1/1

流速: 0.5 mL/min

保持時間: 12.8 min. (enantiomer-A); 14.6 min. (原料); 16.1 min. (enantiomer-B)

【0332】

【表 11】

実施例	触媒もしくは金属源	配位子	溶媒	変換率(%)	% ee
104	[Rh(cod) ₂]OTf	(S, S)-Et-Ferrotne	IPA	77.2	61.0
105	[Rh(cod) ₂]OTf	(R, R)-iPr-Duphos	IPA	20.7	-66.3
106	[Rh(cod) ₂]OTf	(S)-xyl-Phanephos	IPA	78.5	94.9
107	[Rh(cod) ₂]OTf	SL-T001-1	IPA	27.2	46.7
108	[Rh(cod) ₂]OTf	(S) (R)-SL-J002-02	IPA	98.9	11.0
109	[Rh(cod) ₂]OTf	(R) (S)-SL-J011-1	IPA	97.5	37.2
110	[Rh(cod) ₂]OTf	(R) (S)-SL-J014-1	DCM	98.9	3.3
111	[RhCl(cod)] ₂	(R) (S)-SL-J210-2	MeOH	85.5	-24.6

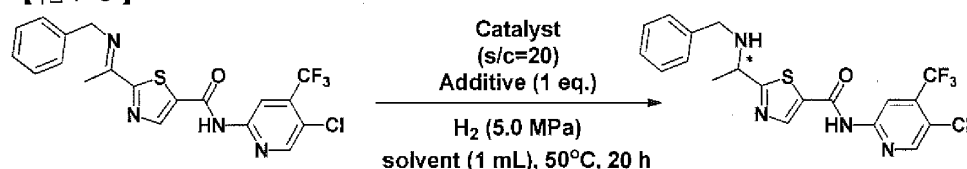
【0333】

実施例 112-149

2-(1-(ベンジルアミノ)エチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミドの合成

【0334】

【化 70】



【0335】

試験管に、(E)-2-(1-(ベンジレイミノ)エチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド (0.0658 g)、

触媒(s/c=20 相当)、配位子(触媒に対して 1.1 または 2 当量)、添加剤(実施例 113-118 については、カリウムブトキシドを基質に対して 1 当量、実施例 119-149 には加えなかった)を加えた。窒素雰囲気下、溶媒(1 mL)を加え、試験管をオートクレーブにセットした後、系内を水素でパージした。水素ガスを加えて 5.0MPa に加圧し、50℃にて 20 時間攪拌した。反応液を HPLC にて分析し、標題化合物の生成を確認した。結果を表 1 2 に示す。

【0336】

高速液体クロマトグラフィー分析条件(HPLC 面積百分率)

カラム：YMC-Pack ODS-A (株式会社ワイエムシイ社製)、4.6*150 mm

UV 検出波長：254 nm

移動相：高速液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/0.025 mol/L リン酸二水素カリウム水溶液=7/3

流速：1.4 mL/min

保持時間：7.2 min. (標題化合物)；12.0 min. (原料)。

高速液体クロマトグラフィー分析条件(光学純度)

カラム：OJ-RH (ダイセル化学工業株式会社製)、4.6*150 mm

UV 検出波長：254 nm

移動相：高速液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/0.025 mol/L リン酸二水素カリウム水溶液=7/3

流速：1.0 mL/min

保持時間：4.8 min. (標題化合物)；7.2 min. (原料)；11.9 min. (標題化合物)

【0337】

【表12】

実施例	触媒もしくは金属源	配位子	溶媒	変換率(%)	% ee
112	$\text{RuCl}_2\{(\text{R})\text{-binap}\}$	-	IPA	47.9	-6.2
113	$\text{RuCl}_2\{(\text{R})\text{-binap}\}(\text{R}, \text{R}\text{-dpen})$	-	IPA	20.7	-8.8
114	$\text{RuCl}_2\{(\text{R})\text{-binap}\}(\text{R}, \text{R}\text{-dach})$	-	IPA	22.7	2.9
115	$\text{RuCl}_2\{(\text{R})\text{-binap}\}(\text{R}, \text{R}\text{-daipen})$	-	IPA	35.9	8.1
116	$\text{RuCl}_2\{(\text{R})\text{-xyl-binap}\}(\text{R}, \text{R}\text{-dpen})$	-	IPA	23.1	-9.0
117	$\text{RuCl}_2\{(\text{R})\text{-xyl-binap}\}(\text{R}, \text{R}\text{-dach})$	-	IPA	8.8	17.6
118	$\text{RuCl}_2\{(\text{R})\text{-xyl-binap}\}(\text{R}, \text{R}\text{-daipen})$	-	IPA	19.7	-14.9
119	$[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$	(R)-BINAP	Toluene	55.7	4.0
120	$[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$	(R, R)-iPr-Duphos	Toluene	57.5	1.4
121	$[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$	(R, R)-Skewphos	Toluene	28.7	3.6
122	$[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$	(R)-(S)-Josiphos	Toluene	59.7	6.8
123	$[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$	(R)-Phanephos	Toluene	65.0	4.0
124	$[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$	(R)-iPr-PHOX	Toluene	61.5	2.2
125	$\text{Ir}(\text{cod})_2(\text{BAR}^{\text{F}}_4)$	(R)-(S)-Josiphos	Toluene	42.8	22.2
126	$\text{Ir}(\text{cod})_2(\text{BAR}^{\text{F}}_4)$	(R)-Phanephos	Toluene	23.5	-6.6
127	$\text{Ir}(\text{cod})\{(\text{S}, \text{S})\text{-Ph}_2\text{PThrePHOX}\}(\text{BAR}^{\text{F}}_4)$	-	Toluene	5.0	33.1
128	$\text{Ir}(\text{cod})\{(\text{S}, \text{S})\text{-Cy}_2\text{PThrePHOX}\}(\text{BAR}^{\text{F}}_4)$	-	Toluene	26.7	2.0
129	$[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$	(R)-BINAP	MeOH	21.9	10.1
130	$[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$	(R, R)-iPr-Duphos	MeOH	39.5	7.3
131	$[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$	(R, R)-Skewphos	MeOH	78.8	3.5
132	$[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$	(R)-(S)-Josiphos	MeOH	75.8	-0.1
133	$[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$	(R)-Phanephos	MeOH	62.1	-9.0
134	$[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$	(R, R)-DIPAMP	MeOH	66.9	5.4
135	$[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$	(R, R)-Quinox-P*	MeOH	89.9	12.1
136	$[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{OTf}$	(R)-BINAP	MeOH	36.0	7.3
137	$[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{OTf}$	(R, R)-iPr-Duphos	MeOH	71.4	2.6
138	$[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{OTf}$	(R)-Phanephos	MeOH	60.0	-10.2
139	$[\text{Rh}(\text{cod})(\text{S})\text{-skewphos}]\text{OTf}$	-	MeOH	87.8	3.3
140	$[\text{Rh}(\text{nbd})(\text{R})\text{-(S)-josiphos}]\text{BF}_4$	-	MeOH	93.9	2.4
141	$[\text{Rh}(\text{nbd})(\text{S}, \text{S})\text{-bisP*}]\text{BF}_4$	-	MeOH	92.1	2.1
142	$[\text{Rh}(\text{cod})(\text{R}, \text{R})\text{-dipamp}]\text{BF}_4$	-	MeOH	68.0	3.3
143	$[\text{Rh}(\text{cod})(\text{S})\text{-xyl-binap}]\text{OTf}$	-	MeOH	77.1	2.9
144	$[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$	(R)-(S)-Josiphos	DCM	99.4	3.7
145	$[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$	(R)-iPr-PHOX	DCM	98.9	3.2
146	$\text{Ir}(\text{cod})_2(\text{BAR}^{\text{F}}_4)$	(R)-(S)-Josiphos	DCM	34.9	9.5
147	$\text{Ir}(\text{cod})_2(\text{BAR}^{\text{F}}_4)$	(R)-iPr-PHOX	MeOH	30.7	-5.6
148	$\text{Ir}(\text{cod})_2(\text{BAR}^{\text{F}}_4)$	(R)-iPr-PHOX	DCM	51.2	2.6
149	$\text{Ir}(\text{cod})_2(\text{BAR}^{\text{F}}_4)$	(S)-Monophos	Toluene	57.6	-78.8

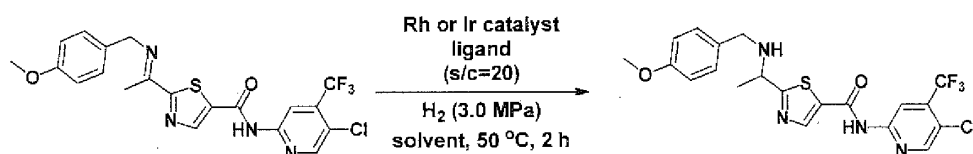
【0338】

実施例 150-156

N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2-(1-((4-メトキシベンジル)アミノ)エチル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミドの合成

【0339】

【化71】



【0340】

試験管に、N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2-(1-((4-メトキシベンジル)イミノ)エチル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド (0.0351 g)、触媒(s/c=20 相当)、配位子(触媒に対して 1.1 または 2 当量)を加えた。窒素雰囲気下、溶媒(0.75 mL)を加え、試験管をオートクレーブにセットした後、系内を水素でバージした。水素ガスを加えて 3.0MPa に加圧し、50℃にて 2 時間攪拌した。反応液を HPLC にて分析し、標題化合物の生成を確認した。結果を表 13 に示す。

【0341】

高速液体クロマトグラフィー分析条件(HPLC 面積百分率)

カラム：YMC-Pack ODS-A (株式会社ワイエムシイ社製)、4.6*150 mm

UV 検出波長：254 nm

移動相：高速液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/0.025 mol/L リン酸

二水素カリウム水溶液=7/3

流速：1.0 mL/min

保持時間：6.9 min. (標題化合物)；11.2 min. (原料)。

高速液体クロマトグラフィー分析条件(光学純度)

カラム：OJ-RH (ダイセル化学工業株式会社製)、4.6*150 mm

UV 検出波長：254 nm

移動相：高速液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/0.025 mol/L リン酸

二水素カリウム水溶液=7/3

流速：1.0 mL/min

保持時間：5.0 min. (標題化合物)；6.0 min. (標題化合物)；7.4 min. (原料)

【0342】

【表 13】

実施例	触媒もしくは金属源	配位子	溶媒	変換率(%)	% ee
150	[Rh(cod)(R)-(S)-josiphos]OTf	-	MeOH	14.0	-9.7
151	[Rh(cod)(R)-(S)-josiphos]OTf	-	THF	5.4	-22.1
152	Ir(cod) ₂ (BAR ^F ₄)	(R)-(S)-Josiphos	MeOH	31.4	17.2
153	Ir(cod) ₂ (BAR ^F ₄)	(R)-(S)-Josiphos	THF	26.8	24.4
154	Ir(cod) ₂ (BAR ^F ₄)	(R)-(S)-Josiphos	DCM	99.4	17.1
155	Ir(cod) ₂ (BAR ^F ₄)	(R)-(S)-Josiphos	Toluene	65.2	21.6
156	Ir(cod) ₂ (BAR ^F ₄)	(S)-Monophos	Toluene	74.6	-74.0

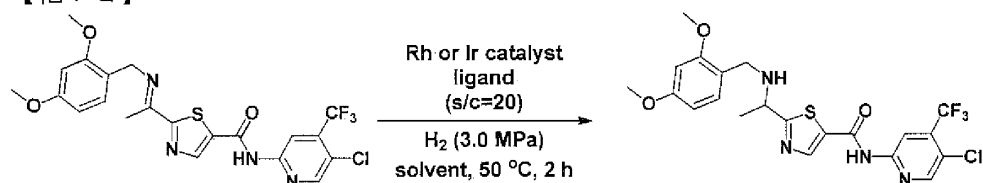
【0343】

実施例 157-162

N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2-(1-((2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)エチル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミドの合成

【0344】

【化72】



【0345】

試験管に、N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2-(1-(2,4-ジメトキシベンジル)イミノ)エチル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド (0.0351 g)、触媒(s/c=20 相当)、配位子(触媒に対して1.1または2当量)を加えた。窒素雰囲気下、溶媒(0.75 mL)を加え、試験管をオートクレーブにセットした後、系内を水素でパージした。水素ガスを加えて 3.0MPa に加圧し、50℃にて2時間攪拌した。反応液をHPLCにて分析し、標題化合物の生成を確認した。結果を表15に示す。

【0346】

高速液体クロマトグラフィー分析条件(HPLC 面積百分率)

カラム：YMC-Pack ODS-A (株式会社ワイエムシィ社製)、4.6*150 mm

UV 検出波長：254 nm

移動相：高速液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/0.025 mol/L リン酸二水素カリウム水溶液=7/3

流速：1.0 mL/min

保持時間：6.3 min. (標題化合物)；12.1 min. (原料)。

高速液体クロマトグラフィー分析条件(光学純度)

カラム：OJ-RH (ダイセル化学工業株式会社製)、4.6*150 mm

UV 検出波長：254 nm

【0347】

【表14】

移動相：

	高速液体クロマトグラフィー用アセトニトリル	0.025 mol/L リン酸二水素カリウム水溶液
0.0-10.0 min.	40%	60%
10.1-20.0 min.	80%	20%

高速液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/0.025 mol/L リン酸二水素カリウム水溶液=4/6, 10min

【0348】

流速：1.2 mL/min

保持時間：6.0 min. (標題化合物)；6.5 min. (標題化合物)；10.8 min. (原料)

【0349】

【表15】

実施例	触媒もしくは金属源	配位子	溶媒	変換率(%)	% ee
157	[Rh(cod)(R)-(S)-josiphos]OTf	-	THF	1.3	-10.5
158	[Rh(cod)(R)-(S)-josiphos]OTf	-	DCM	4.4	-
159	Ir(cod) ₂ (BARF ₄)	(R)-(S)-Josiphos	THF	24.1	17.5
160	Ir(cod) ₂ (BARF ₄)	(R)-(S)-Josiphos	DCM	68.6	11.5
161	Ir(cod) ₂ (BARF ₄)	(R)-(S)-Josiphos	Toluene	93.1	18.5
162	Ir(cod) ₂ (BARF ₄)	(S)-Monophos	Toluene	45.6	-80.0

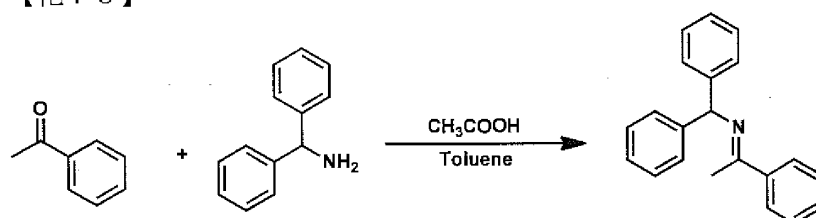
【0350】

参考例10

(E)-1,1-ジフェニル-N-(1-フェニルエチリデン)メタンアミンの合成

【0351】

【化73】



【0352】

ディーンスタークトラップを取り付けた100mL4つ口ナスフラスコに、アセトフェノン(4.92 g)、トルエン(50 mL)、ベンズヒドリルアミン(7.88 g)、ならびに酢酸(0.5 mL)を加え、外温135℃で6時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後減圧濃縮し、油状物を得た。このものにノルマルヘキサンを加え、0℃で2時間攪拌した。生じた固体をろ過し、ノルマルヘキサン(20 mL)で洗浄し、50℃にて減圧乾燥することで、標題化合物(4.13 g、収率35%)を白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.26 (s, 3H), 5.84 (s, 1H), 7.12–7.21 (m, 2H), 7.24–7.30 (m, 4H), 7.33–7.39 (m, 3H), 7.42–7.50 (m, 4H), 7.88–7.96 (m, 2H);
¹³C NMR (CDCl₃) δ 16.03, 68.52, 126.81, 127.08, 127.70, 128.25, 128.52, 129.73, 141.33, 144.97, 164.51.

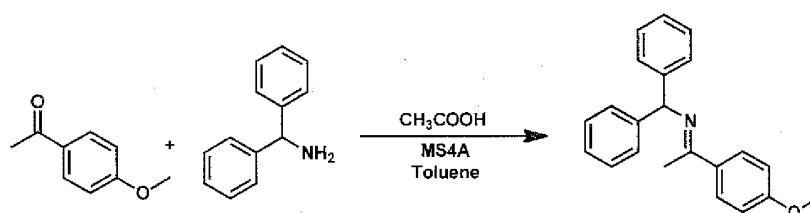
【0353】

参考例11

(E)-N-(1-(4-メトキシフェニル)エチリデン)-1,1-ジフェニルメタンアミンの合成

【0354】

【化74】



【0355】

100mL4 つロナスフラスコに、モレキュラーシーブス 4A (5.00 g) を入れ、100℃で 30 分間減圧乾燥したのち、系内を窒素置換した。フラスコを室温まで冷却した後、トルエン (30 mL)、4'-メトキシアセトフェノン (5.00 g)、ベンズヒドリルアミン (6.03 mL)、ならびに酢酸 (0.38 mL) を加え、内温 90℃で 22 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後桐山ロートでろ過し、減圧濃縮して油状物を得た。このものにノルマルヘキサン (30 mL) を加え、90℃で溶解させた後、室温まで冷却し、1 時間攪拌した。生じた固体をろ過し、ノルマルヘキサン (20 mL) で洗浄し、40℃にて減圧乾燥した。得られた白色固体 (5.55 g) を再度ノルマルヘキサン (20 mL) 中 90℃にて加熱溶解させ、室温まで冷却し、室温にて一晩攪拌した。生じた固体をろ過、ノルマルヘキサン (10 mL) で洗浄したのち 40℃で減圧乾燥し、標題化合物 (4.81 g, 収率 46%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.27 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 5.83 (s, 1H), 6.90 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 4H), 7.92 (d, J = 9.0 Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 15.60, 55.31, 68.23, 113.40, 126.60, 127.56, 128.35, 128.44, 133.98, 145.08, 160.92, 163.47.

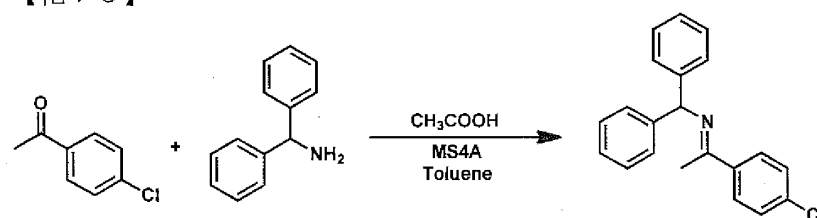
【0356】

参考例 12

(E)-N-(1-(4-クロロフェニル)エチリデン)-1,1-ジフェニルメタンアミンの合成

【0357】

【化75】



【0358】

100mL4 つロナスフラスコに、モレキュラーシーブス 4A (5.00 g) を入れ、100℃で 30 分間減圧乾燥したのち、系内を窒素置換した。フラスコを室温まで冷却した後、トルエン (30 mL)、4'-クロロアセトフェノン (5.00 mL)、ベンズヒドリルアミン (7.97 mL)、ならびに酢酸 (0.44 mL) を加え、内温 100℃で 25 時間攪拌した。なお、攪拌開始から 7 時間後、ベンズヒドリルアミン (1.3 mL)

を追加した。反応混合物を室温まで冷却した後桐山ロートでろ過し、減圧濃縮して白色固体を得た。このものにノルマルヘキサン(50 mL)を加え、20 分間加熱還流した後、0℃まで冷却し、同温で 1 時間攪拌した。生じた固体をろ過し、0℃のノルマルヘキサン(30 mL)で洗浄したのち 40℃で減圧乾燥し、標題化合物(8.25 g, 収率 67%)を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.29 (s, 3H), 5.85 (s, 1H), 7.20 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.30 (t, $J = 7.5$ Hz, 4H), 7.35 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 7.5$ Hz, 4H), 7.88 (d, $J = 8.5$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 15.75, 68.50, 126.79, 127.51, 128.31, 128.45, 135.75, 139.52, 144.64, 163.16 (下線部のピークのうち一つは二つのピークが重なっている。).

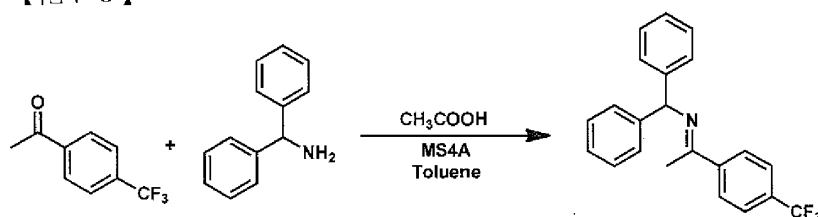
【0359】

参考例 13

(E)-1, 1-ジフェニル-N-(1-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチリデン)メタンアミンの合成

【0360】

【化76】



【0361】

100mL4 つ口ナスフラスコに、モレキュラーシーブス 4A (5.00 g)を入れ、100℃で 30 分間減圧乾燥したのち、系内を窒素置換した。フラスコを室温まで冷却した後、トルエン(30 mL)、4'-トリフルオロメチルアセトフェノン(5.00 g)、ベンズヒドリルアミン(5.72 mL)、ならびに酢酸(0.31 mL)を加え、内温 100℃で 16 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後桐山ロートでろ過し、減圧濃縮して白色個体を得た。このものにノルマルヘキサン(30 mL)を加え、90℃で攪拌した後、0℃まで冷却し、同温で 1 時間攪拌した。生じた固体をろ過し、0℃のノルマルヘキサン(20 mL)で洗浄したのち 40℃で減圧乾燥し、標題化合物(4.68g, 収率 50%)を白色固体として得た。さらに、残ったろ液を減圧濃縮し、ノルマルヘキサン(15 mL)から-20℃で再結晶を行い、標題化合物(1.45 g, 収率 15%)を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.33 (s, 3H), 5.88 (s, 1H), 7.21 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 7.5$ Hz, 4H), 7.45 (d, $J = 7.5$ Hz, 4H), 7.64 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 8.03 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H); ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -62.65; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 15.99, 68.67, 124.13 (q, $J = 272.4$ Hz), 125.13 (q, $J = 4.5$ Hz), 126.89, 127.28, 127.49, 128.51, 131.41 (q, $J = 31.8$ Hz), 144.30, 144.43, 163.23.

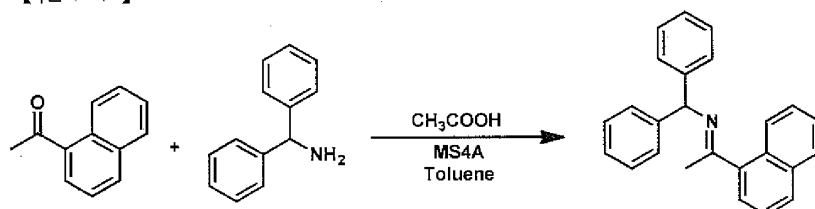
【0362】

参考例 14

(E)-N-(1-(ナフタレン-1-イル)エチリデン)-1,1-ジフェニルメタンアミンの合成

【0363】

【化77】



【0364】

100mL4 つロナスフラスコに、モレキュラーシーブス 4A (5.00 g) を入れ、100℃で 30 分間減圧乾燥したのち、系内を窒素置換した。フラスコを室温まで冷却した後、トルエン(25 mL)、1-アセトナフトン (5.00 mL)、ベンズヒドリルアミン(5.95 mL)、ならびに酢酸(0.38 mL)を加え、内温 100℃で 28 時間攪拌した。反応混合物を 90℃まで冷却した後桐山ロートでろ過し、減圧濃縮して褐色固体を得た。このものにノルマルヘキサン(60 mL)を加え、10 分間加熱還流し、-20℃まで冷却した後、同温で 1 時間攪拌した。生じた固体をろ過し、-20℃のノルマルヘキサン(40 mL)で洗浄したのち 40℃で減圧乾燥し、標題化合物(7.82 g, 収率 71%)を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.50 (s, 3H), 5.22 (s, 1H), 7.02–7.05 (m, 1H), 7.06–7.11 (m, 2H), 7.13–7.21 (m, 6H), 7.22–7.27 (m, 2H), 7.30–7.36 (m, 1H), 7.40–7.44 (m, 1H), 7.46–7.51 (m, 2H), 7.82–7.86 (m, 1H), 7.87–7.90 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 29.61, 70.19, 123.13, 125.12, 125.20, 126.31, 126.47, 126.56, 126.59, 127.52, 127.74, 128.00, 128.09, 128.22, 128.45, 129.09, 133.43, 137.91, 144.04, 144.48, 168.46.

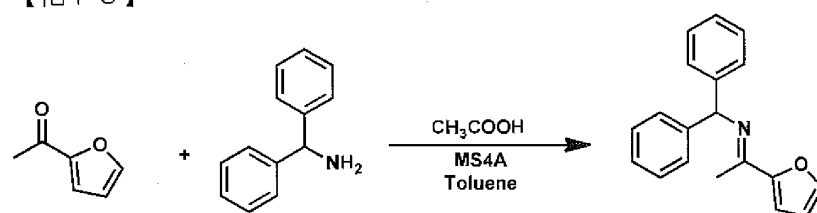
【0365】

参考例 15

(E)-N-(1-(フラン-2-イル)エチリデン)-1,1-ジフェニルメタンアミンの合成

【0366】

【化78】



【0367】

100mL4 つロナスフラスコに、モレキュラーシーブス 4A (4.00 g) を入れ、100℃で 30 分間減圧乾燥したのち、系内を窒素置換した。フラスコを室温まで冷却した後、トルエン(20 mL)、2-アセチルフラン (3.44 mL)、ベンズヒドリルアミン(6.20 mL)、ならびに酢酸(0.39 mL)を加え、内温 90℃で 4 時間攪拌し

た。反応混合物を 60℃まで冷却した後桐山ロートでろ過し、減圧濃縮して褐色液体と白色固体の混合物を得た。残渣にトルエン(20 mL)を加え、90℃に加熱し、0℃まで冷却した後、同温で 1 時間攪拌した。生じた固体をろ過し、0℃のトルエン(20 mL)で洗浄した。得られたろ液を減圧濃縮し、トルエン(10 mL)を加えて 90℃に加熱した後冷却し、-20℃で 1 時間攪拌した。生じた固体をろ過し、-20℃のトルエン(8 mL)で洗浄した後、40℃にて減圧乾燥し、標題化合物(1.50 g, 収率 16%)を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.24 (s, 3H), 5.83 (s, 1H), 6.45 (dd, $J = 3.5, 2.0$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.29 (t, $J = 7.0$ Hz, 4H), 7.41 (d, $J = 7.0$ Hz, 4H), 7.50 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 15.22, 67.91, 111.13, 111.45, 126.75, 127.68, 128.42, 143.90, 144.43, 156.22 (下線部のピークのうち一つは二つのピークが重なっている。).

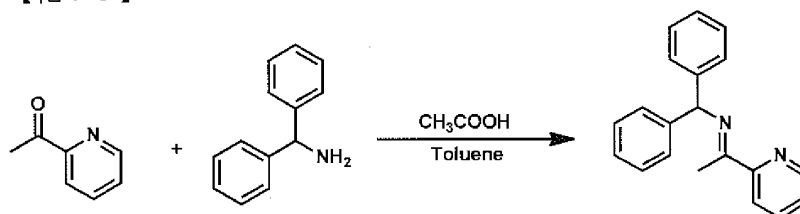
【0368】

参考例 16

(E)-1,1-ジフェニル-N-(1-(ピリジン-2-イル)エチリデン)メタンアミンの合成

【0369】

【化79】



【0370】

窒素置換した 100mL4 つ口ナスフラスコに、トルエン(50 mL)、2-アセチルピリジン (5.00 mL)、ベンズヒドリルアミン(8.07 mL)、ならびに酢酸(0.51 mL)を加え、内温 80℃で 4 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧濃縮して油状物を得た。残渣にノルマルヘキサン(50 mL)を加え、85℃で 15 分間攪拌し、室温まで冷却した後、同温で 1.5 時間攪拌した。生じた固体をろ過し、ノルマルヘキサン(20 mL)で洗浄した。得られたろ液を液量が 40 mL 程度になるまで減圧濃縮し、冷凍庫内で-5℃にて 1 時間静置した。生じた固体を-5℃のノルマルヘキサン(40 mL)で洗浄した後、50℃で減圧乾燥し、標題化合物(7.22 g, 収率 57%)を淡褐色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.46 (s, 3H), 5.93 (s, 1H), 7.21 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.26-7.33 (m, 5H), 7.46 (d, $J = 7.5$ Hz, 4H), 7.73 (td, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.56-8.60 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14.38, 68.72, 121.39, 124.19, 126.80, 127.57, 128.43, 136.17, 144.46, 148.14, 157.83, 166.06.

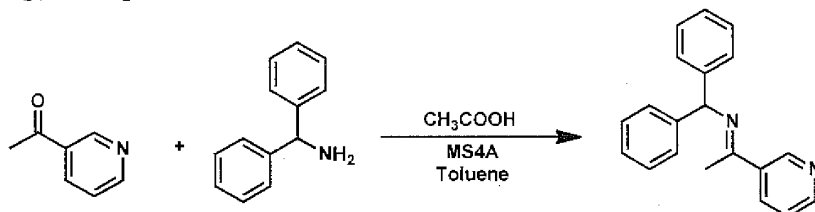
【0371】

参考例 17

(E)-1,1-ジフェニル-N-(1-(ピリジン-3-イル)エチリデン)メタンアミンの合成

【0372】

【化80】



【0373】

100mL4 つロナスフラスコに、モレキュラーシーブス 4A (5.00 g) を入れ、100℃で 30 分間減圧乾燥したのち、系内を窒素置換した。フラスコを室温まで冷却した後、トルエン(25 mL)、3-アセチルピリジン (5.00 mL)、ベンズヒドрилアミン(8.72 mL)、ならびに酢酸(0.52 mL)を加え、内温 100℃で 2 時間撹拌した。反応混合物を 80℃まで冷却した後桐山ロートでろ過し、減圧濃縮して油状物を得た。残渣にトルエン(20 mL)を加え、100℃で 10 分間撹拌し、-20℃まで冷却した後、同温で 1 時間撹拌した。生じた固体をろ過し、-20℃のトルエン(20 mL)で洗浄した。得られたろ液を減圧濃縮し、ノルマルヘキサンを加えて溶媒置換した。残渣をノルマルヘキサン：トルエン=1：2 の混合溶媒(15 mL)に溶解させ、-78℃に冷却して 5 時間撹拌した。生じた固体をろ過し、-78℃のノルマルヘキサン：トルエン=10：1 の混合溶媒(15 mL)で洗浄した後、40℃で減圧乾燥し、標題化合物(4.85 g、収率 37%)を白色固体として得た。
¹H NMR (CDCl₃) δ 2.33 (s, 3H), 5.88 (s, 1H), 7.21 (tt, J = 7.5, 1.5 Hz, 2H), 7.28-7.33 (m, 5H), 7.46 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 4H), 8.26 (dt, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.62 (dd, J = 4.5, 2.0 Hz, 1H), 9.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 5.72, 68.49, 123.07, 126.87, 127.46, 128.49, 134.27, 136.26, 144.39, 148.56, 150.58, 162.23.

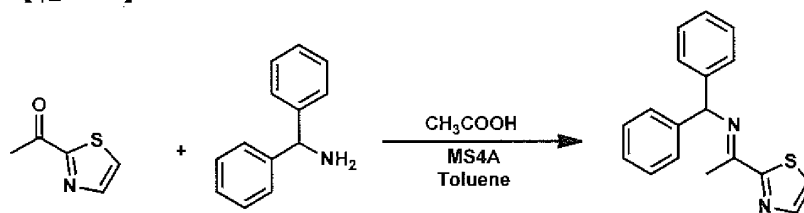
【0374】

参考例 18

(E)-1,1-ジフェニル-N-(1-(チアゾール-2-イル)エチリデン)メタンアミンの合成

【0375】

【化81】



【0376】

100mL4 つロナスフラスコに、モレキュラーシーブス 4A (5.00 g) を入れ、100℃で 30 分間減圧乾燥したのち、系内を窒素置換した。フラスコを室温まで冷却した後、トルエン(25 mL)、2-アセチルチアゾール (5.00 mL)、ベンズヒ

ドリルアミン(8.72 mL)、ならびに酢酸(0.55 mL)を加え、内温 100 °C で 4 時間攪拌した。反応混合物を 70°C まで冷却した後桐山ロートでろ過し、減圧濃縮して油状物を得た。残渣にノルマルヘキサン(50 mL)を加え、50°C で 10 分間攪拌し、-11°C まで冷却した後、同温で 30 分間攪拌した。生じた固体をろ過し、-11°C のノルマルヘキサン(40 mL)で洗浄した後、40°C で減圧乾燥し、標題化合物(10.64 g、収率 75%)を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.46 (s, 3H), 5.89 (s, 1H), 7.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J = 7.0$ Hz, 4H), 7.38 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 7.0$ Hz, 4H), 7.84 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 15.08, 68.29, 122.39, 126.97, 127.43, 128.52, 143.29, 143.95, 160.62, 172.10.

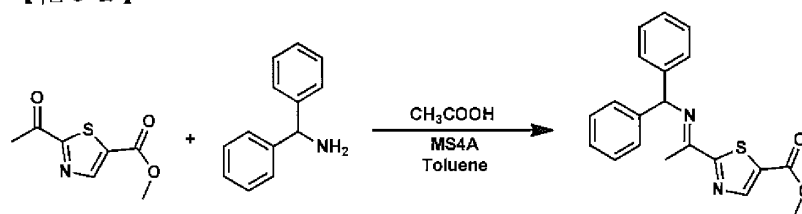
【0377】

参考例 19

(E)-メチル 2-((1-ベンズヒドリルイミノ)エチル)-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート

【0378】

【化82】



【0379】

100mL4 つロナスフラスコに、モレキュラーシーブス 4A (5.00 g) を入れ、100°C で 30 分間減圧乾燥したのち、系内を窒素置換した。フラスコを室温まで冷却した後、トルエン(30 mL)、メチル 2-アセチル-5-チアゾールカルボキシレート(5.00 g)、ベンズヒドリルアミン(4.90 mL)、ならびに酢酸(0.31 mL)を加え、内温 100 °C で 22 時間攪拌した。なお、攪拌開始から 4 時間後に、ベンズヒドリルアミン(0.70 mL)を追加した。反応混合物を 70°C まで冷却した後桐山ロートでろ過し、減圧濃縮して油状物を得た。残渣にノルマルヘキサン：トルエン=2：1 の混合溶媒(30 mL)を加え、-78°C まで冷却した後、-20°C に昇温して 1 時間攪拌した。生じた固体をろ過し、-20°C のノルマルヘキサン：トルエン=2：1 の混合溶媒(20 mL)で洗浄した後、40°C で減圧乾燥し、標題化合物(4.78 g、収率 51%)を淡褐色固体として得た。さらに、ろ液を減圧濃縮した後、ノルマルヘキサン：トルエン=6：1(14 mL)の混合溶媒から 0°C で再結晶を行った。生じた固体をろ過、0°C のノルマルヘキサン：トルエン=10：1 の混合溶媒で洗浄し、40°C で減圧乾燥し、標題化合物(2.51 g、収率 26%)を淡褐色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.44 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 5.88 (s, 1H), 7.23 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 4H), 7.44 (d, $J = 7.5$ Hz, 4H), 8.39 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14.73, 52.49, 68.59, 127.14, 127.35, 128.60, 131.41, 143.55, 148.62, 160.55, 161.94, 176.52.

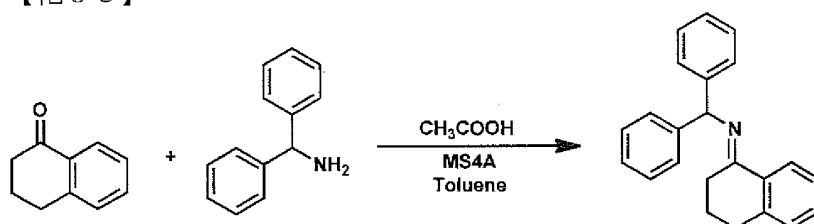
【0380】

参考例 20

(E)-N-(3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-イリデン)-1,1-ジフェニルメタンアミンの合成

【0381】

【化83】



【0382】

100mL 4つ口ナスフラスコに、モレキュラーシーブス 4A (5.00 g) を入れ、100℃で 30 分間減圧乾燥したのち、系内を窒素置換した。フラスコを室温まで冷却した後、トルエン (30 mL)、 α -テトラロン (5.00 mL)、ベンズヒドリルアミン (8.10 mL)、ならびに酢酸 (0.43 mL) を加え、内温 100℃で 18 時間撹拌した。反応混合物を 70℃まで冷却した後桐山ロータでろ過し、減圧濃縮して褐色油状物を得た。残渣にノルマルヘキサン (30 mL) を加え、加熱還流後、0℃に冷却して 2.5 時間撹拌した。生じた固体をろ過し、0℃のノルマルヘキサン (35 mL) で洗浄した後、40℃で減圧乾燥し、標題化合物 (5.90 g、収率 50%) を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.90 (quint, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.64 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.78 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 5.88 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.25–7.32 (m, 6H), 7.47 (d, $J = 7.5$ Hz, 4H), 8.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 22.65, 28.28, 29.77, 67.05, 126.27, 126.34, 126.61, 127.56, 128.27, 128.35, 129.72, 135.10, 140.59, 145.11, 163.73.

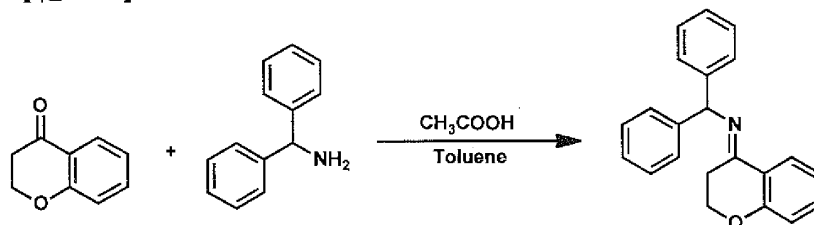
【0383】

参考例 21

(E)-N-(クロマン-4-イリデン)-1,1-ジフェニルメタンアミンの合成

【0384】

【化84】



【0385】

ディーンスタークトラップを取り付けた 100mL4 つロナスフラスコを窒素置換した後、トルエン(30 mL)、4-クロマノン(5.00 g)、ベンズヒドリルアミン(7.27 mL)、ならびに酢酸(0.39 mL)を加え、外温 140 °Cで 16 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後減圧濃縮し、エタノールを加えて溶媒置換し、油状物を得た。残渣にエタノール(30 mL)を加え、50°Cで攪拌した後、室温に冷却し、同温で 1 時間攪拌した。生じた固体をろ過し、エタノール(50 mL)で洗浄し、50°Cにて減圧乾燥することで、標題化合物(3.71 g、収率 35%)を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.79 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.26 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 5.81 (s, 1H), 6.85–6.90 (m, 1H), 6.97–7.03 (m, 1H), 7.17–7.22 (m, 2H), 7.26–7.32 (m, 5H), 7.42–7.48 (m, 4H), 8.34–8.79 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 27.75, 65.68, 67.09, 117.27, 121.22, 122.92, 126.36, 126.78, 127.47, 128.44, 131.85, 144.66, 158.09, 158.13.

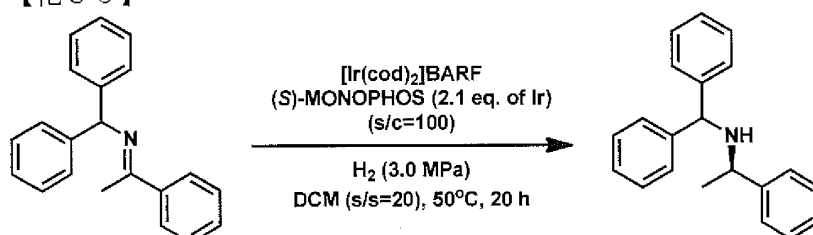
【0386】

参考例 22

N-ベンズヒドリル-(1R)-1-フェニルエタンアミンの合成

【0387】

【化 8 5】



【0388】

24 穴オートクレーブ用サンプル管に、(E)-1,1-ジフェニル-N-(1-フェニルエチリデン)メタンアミン (0.075 g)、 $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}$ (0.0033 g)、(S)-MONOPHOS (0.0020 g)を加え、オートクレーブにセットした。オートクレーブをグローブボックス内に入れ、窒素雰囲気下、ジクロロメタン(1.5 mL)を加えた。オートクレーブを密封し、グローブボックスから取り出し、系内を水素で 10 回パージした。水素を 3.0 MPa まで加圧し、50°Cで 20 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後解圧し、反応液を高速液体クロマトグラフィーならびに ^1H NMR で分析したところ、標題化合物が転換率 100%、79.4% ee で生成していた。

【0389】

高速液体クロマトグラフィー分析条件

カラム：CHIRALCEL OJ-RH(ダイセル化学工業株式会社製)、4.6*150 mm

UV 検出波長：254 nm

移動相：高速液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/0.025 mol/L リン酸

二水素カリウム水溶液=8/2

流速：1.0 mL/min

保持時間：5.1 min (enantiomer-A), 5.9 min (enantiomer-B)

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.36 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 3.67 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.22-7.29 (m, 8H), 7.31-7.36 (m, 6H) (NH 由来のプロトン未検出).

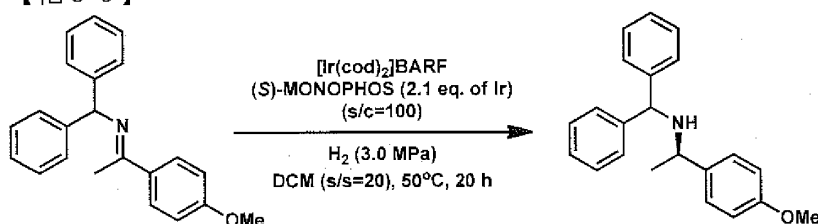
【0390】

参考例 23

N-ベンズヒドリル-(1R)-1-(4-メトキシフェニル)エタンアミンの合成

【0391】

【化86】



【0392】

24 穴オートクレーブ用サンプル管に、(E)-N-(1-(4-メトキシフェニル)エチリデン)-1,1-ジフェニルメタンアミン(0.075 g)、 $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}$ (0.0030 g)、(S)-MONOPHOS (0.0018 g)を加え、オートクレーブにセットした。オートクレーブをグローブボックス内に入れ、窒素雰囲気下、ジクロロメタン(1.5 mL)を加えた。オートクレーブを密封し、グローブボックスから取り出し、系内を水素で10回パージした。水素を3.0 MPaまで加圧し、50°Cで20時間撹拌した。反応液を室温まで冷却後解圧し、反応液を高速液体クロマトグラフィーならびに ^1H NMRで分析したところ、標題化合物が転換率100%、87.9% eeで生成していた。

【0393】

高速液体クロマトグラフィー分析条件

カラム：CHIRALCEL OJ-RH(ダイセル化学工業株式会社製)、4.6*150 mm

UV 検出波長：254 nm

移動相：高速液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/0.025 mol/L リン酸二水素カリウム水溶液=8/2

流速：1.2 mL/min

保持時間：4.7 min (enantiomer-A), 5.5 min (enantiomer-B)

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.34 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 3.63 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.62 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.14-7.19 (m, 3H), 7.21-7.29 (m, 5H), 7.30-7.34 (m, 4H) (NH 由来のプロトン未検出).

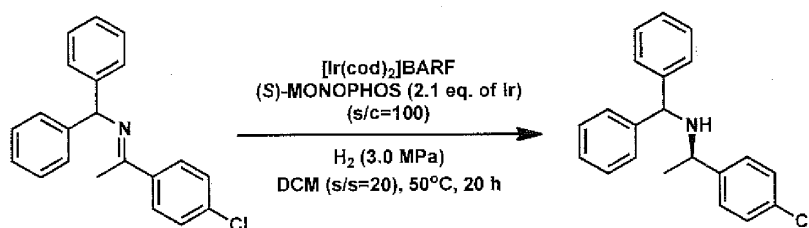
【0394】

参考例 24

N-ベンズヒドリル-(1R)-1-(4-クロロフェニル)エタンアミンの合成

【0395】

【化87】



【0396】

24 穴オートクレーブ用サンプル管に、(E)-N-(1-(4-クロロフェニル)エチリデン)-1,1-ジフェニルメタンアミン (0.075 g)、 $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}$ (0.0030 g)、(S)-MONOPHOS (0.0018 g)を加え、オートクレーブにセットした。オートクレーブをグローブボックス内に入れ、窒素雰囲気下、ジクロロメタン(1.5 mL)を加えた。オートクレーブを密封し、グローブボックスから取り出し、系内を水素で10回パーージした。水素を3.0 MPaまで加圧し、50°Cで20時間撹拌した。反応液を室温まで冷却後解圧し、反応液を高速液体クロマトグラフィーならびに ^1H NMRで分析したところ、標題化合物が転換率100%、96.0% eeで生成していた。

【0397】

高速液体クロマトグラフィー分析条件

カラム：CHIRALCEL 0J-RH(ダイセル化学工業株式会社製)、4.6*150 mm

UV 検出波長：254 nm

移動相：高速液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/0.025 mol/L リン酸二水素カリウム水溶液=8/2

流速：1.2 mL/min

保持時間：7.6 min. (enantiomer-A), 8.8 min. (enantiomer-B)

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.34 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 3.66 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 7.16-7.21 (m, 3H), 7.22-7.35 (m, 11H) (NH由来のプロトン未検出)。

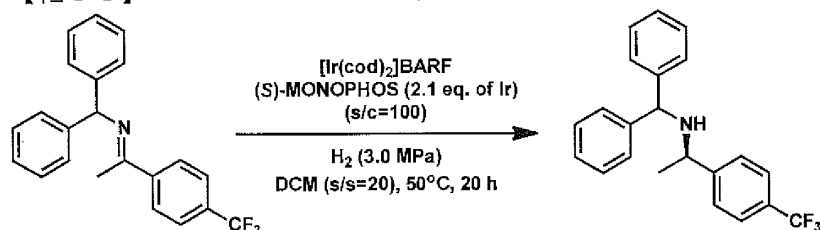
【0398】

参考例 25

N-ベンズヒドリル-(1R)-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)エタンアミンの合成

【0399】

【化88】



【0400】

24 穴オートクレーブ用サンプル管に、(E)-1,1-ジフェニル-N-(1-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチリデン)メタンアミン (0.075 g)、 $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}$ (0.0027 g)、(S)-MONOPHOS (0.0016 g)を加え、オートクレーブにセットした。オートクレーブをグローブボックス内に入れ、窒素雰囲気下、ジクロロメタン (1.5 mL)を加えた。オートクレーブを密封し、グローブボックスから取り出し、系内を水素で 10 回パージした。水素を 3.0 MPa まで加圧し、50°C で 20 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後解圧し、反応液を高速液体クロマトグラフィーならびに ^1H NMR で分析したところ、標題化合物が転換率 100%、95.5% ee で生成していた。

【0401】

高速液体クロマトグラフィー分析条件

カラム：CHIRALCEL OJ-RH(ダイセル化学工業株式会社製)、4.6*150 mm

UV 検出波長：254 nm

移動相：高速液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/0.025 mol/L リン酸二水素カリウム水溶液=8/2

流速：1.2 mL/min

保持時間：4.0 min (enantiomer-A), 5.4 min (enantiomer-B)

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.36 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 3.75 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 7.18 (tt, $J = 7.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.22-7.35 (m, 9H), 7.38 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H) (NH 由来のプロトン未検出)。

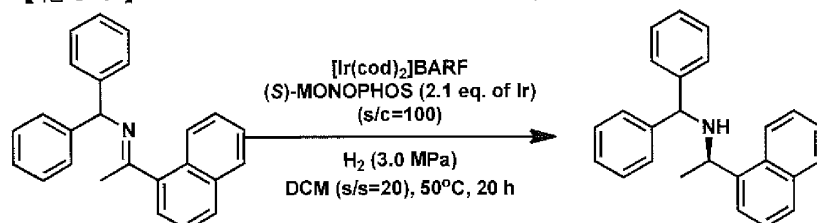
【0402】

参考例 26

N-ベンズヒドリル-(1R)-1-(ナフタレン-1-イル)エタンアミンの合成

【0403】

【化89】



【0404】

24 穴オートクレーブ用サンプル管に、(E)-N-(1-(ナフタレン-1-イル)エチリデン)-1,1-ジフェニルメタンアミン (0.075 g)、 $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}$ (0.0028 g)、(S)-MONOPHOS (0.0017 g)を加え、オートクレーブにセットした。オートクレーブをグローブボックス内に入れ、窒素雰囲気下、ジクロロメタン (1.5 mL)を加えた。オートクレーブを密封し、グローブボックスから取り出し、系内を水素で 10 回パージした。水素を 3.0 MPa まで加圧し、50°C で 20 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後解圧し、反応液を高速液体クロマトグラフィーならびに ^1H NMR で分析したところ、標題化合物が転換率 100%、70.1% ee で生成していた。

【0405】

高速液体クロマトグラフィー分析条件

カラム：CHIRALCEL OJ-RH(ダイセル化学工業株式会社製)、4.6*150 mm

UV 検出波長：254 nm

移動相：高速液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/0.025 mol/L リン酸
二水素カリウム水溶液=8/2

流速：1.0 mL/min

保持時間：7.4 min (enantiomer-A), 9.0 min (enantiomer-B)

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.49 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 4.56 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H),
4.74 (s, 1H), 7.16–7.35 (m, 10H), 7.36–7.41 (m, 1H), 7.42–7.47 (m, 1H),
7.47–7.52 (m, 1H), 7.66–7.70 (m, 1H), 7.74–7.78 (m, 1H), 7.84–7.91 (m,
2H) (NH 由来のプロトン未検出).

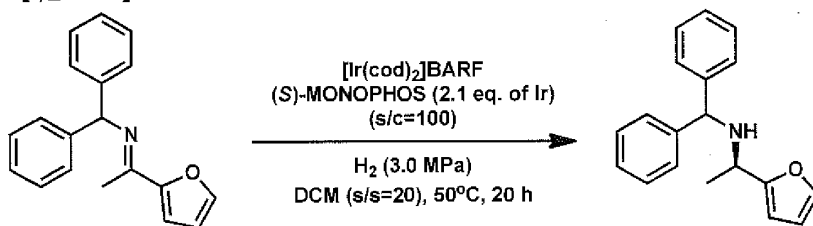
【0406】

参考例 27

N-ベンズヒドリル-(1R)-1-(フラン-2-イル)エタンアミンの合成

【0407】

【化90】



【0408】

24 穴オートクレープ用サンプル管に、(E)-N-(1-(フラン-2-イル)エチリデン)-1,1-ジフェニルメタンアミン (0.075 g)、 $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}$ (0.0035 g)、(S)-MONOPHOS (0.0021 g)を加え、オートクレープにセットした。オートクレープをグローブボックス内に入れ、窒素雰囲気下、ジクロロメタン(1.5 mL)を加えた。オートクレープを密封し、グローブボックスから取り出し、系内を水素で10回パージした。水素を3.0 MPaまで加圧し、50°Cで20時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後解圧し、反応液を高速液体クロマトグラフィーならびに ^1H NMRで分析したところ、標題化合物が転換率100%、70.0% eeで生成していた。

【0409】

高速液体クロマトグラフィー分析条件

カラム：CHIRALCEL OJ-RH(ダイセル化学工業株式会社製)、4.6*150 mm

UV 検出波長：254 nm

移動相：高速液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/0.025 mol/L リン酸
二水素カリウム水溶液=7/3

流速：1.0 mL/min

保持時間：5.6 min (enantiomer-A), 6.5 min (enantiomer-B)

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.42 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 3.73 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H),
4.75 (s, 1H), 6.06 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.31 (dd, $J = 3.5, 1.5$ Hz, 1H),

7.15-7.19 (m, 1H), 7.20-7.27 (m, 3H), 7.29-7.33 (m, 4H), 7.36 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.40-7.44 (m, 2H) (NH 由来のプロトン未検出).

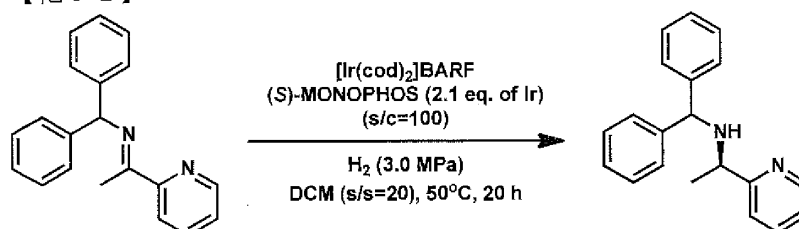
【0410】

参考例 28

N-ベンズヒドリル-(1R)-1-(ピリジン-2-イル)エタンアミンの合成

【0411】

【化91】



【0412】

24 穴オートクレーブ用サンプル管に、(E)-1,1-ジフェニル-N-(1-(ピリジン-2-イル)エチリデン)メタンアミン(0.075 g)、[Ir(cod)₂]BARF (0.0033 g)、(S)-MONOPHOS (0.0020 g)を加え、オートクレーブにセットした。オートクレーブをグローブボックス内に入れ、窒素雰囲気下、ジクロロメタン(1.5 mL)を加えた。オートクレーブを密封し、グローブボックスから取り出し、系内を水素で10回パージした。水素を3.0 MPaまで加圧し、50°Cで20時間撹拌した。反応液を室温まで冷却後解圧し、反応液を高速液体クロマトグラフィーならびに¹H NMRで分析したところ、標題化合物が転換率55%、76.7% eeで生成していた。

【0413】

高速液体クロマトグラフィー分析条件

カラム：CHIRALCEL OJ-RH(ダイセル化学工業株式会社製)、4.6*150 mm

UV 検出波長：254 nm

移動相：高速液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/0.025 mol/L リン酸二水素カリウム水溶液=1/1

流速：1.0 mL/min

保持時間：6.5 min (enantiomer-A), 8.0 min (enantiomer-B)

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.39 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 3.78 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 7.13-7.18 (m, 3H), 7.20-7.33 (m, 7H), 7.38 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.61 (td, J = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 8.57-8.60 (m, 1H) (NH 由来のプロトン未検出).

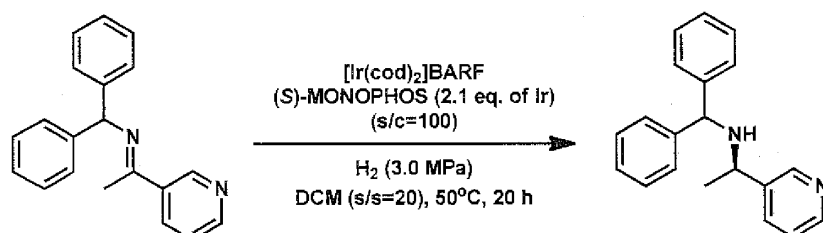
【0414】

参考例 29

N-ベンズヒドリル-(1R)-1-(ピリジン-3-イル)エタンアミンの合成

【0415】

【化92】



【0416】

24穴オートクレーブ用サンプル管に、(E)-1,1-ジフェニル-N-(1-(ピリジン-3-イル)エチリデン)メタンアミン (0.075 g)、 $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}$ (0.0033 g)、(S)-MONOPHOS (0.0020 g)を加え、オートクレーブにセットした。オートクレーブをグローブボックス内に入れ、窒素雰囲気下、ジクロロメタン (1.5 mL)を加えた。オートクレーブを密封し、グローブボックスから取り出し、系内を水素で10回パーージした。水素を3.0 MPaまで加圧し、50°Cで20時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後解圧し、反応液を高速液体クロマトグラフィーならびに ^1H NMRで分析したところ、転換率は0%であった。

【0417】

高速液体クロマトグラフィー分析条件

カラム：CHIRALCEL OD-RH(ダイセル化学工業株式会社製)、4.6*150 mm

UV 検出波長：254 nm

移動相：高速液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/0.025 mol/L リン酸二水素カリウム水溶液=3/7, 35 min→高速液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/0.025 mol/L リン酸二水素カリウム水溶液=8/2, 10 min

流速：1.2 mL/min

保持時間：25.1 min (enantiomer-A), 27.6 min (enantiomer-B)

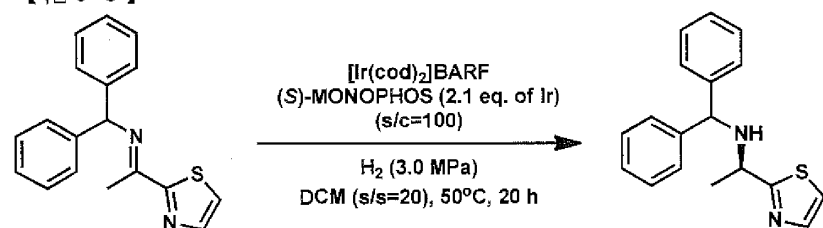
【0418】

参考例 30

N-ベンズヒドリル-(1R)-1-(チアゾール-2-イル)エタンアミンの合成

【0419】

【化93】



【0420】

24穴オートクレーブ用サンプル管に、(E)-1,1-ジフェニル-N-(1-(チアゾール-2-イル)エチリデン)メタンアミン (0.075 g)、 $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}$ (0.0033 g)、(S)-MONOPHOS (0.0019 g)を加え、オートクレーブにセットした。オートクレーブをグローブボックス内に入れ、窒素雰囲気下、ジクロロメタン (1.5 mL)を加えた。オートクレーブを密封し、グローブボックスから取り出し、系内を水

素で10回パーージした。水素を3.0 MPaまで加圧し、50°Cで20時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後解圧し、反応液を高速液体クロマトグラフィーならびに¹H NMRで分析したところ、標題化合物が転換率100%、82.8% eeで生成していた。

【0421】

高速液体クロマトグラフィー分析条件

カラム：CHIRALCEL OD-RH(ダイセル化学工業株式会社製)、4.6*150 mm

UV 検出波長：254 nm

移動相：高速液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/0.025 mol/L リン酸二水素カリウム水溶液=4/6, 35 min→高速液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/0.025 mol/L リン酸二水素カリウム水溶液=8/2, 10 min

流速：1.2 mL/min

保持時間：31.3 min (enantiomer-A), 33.2 min (enantiomer-B)

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.53 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 4.07 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 7.17-7.21 (m, 1H), 7.23-7.29 (m, 4H), 7.33 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.36-7.40 (m, 4H), 7.73 (d, J = 2.5 Hz, 1H) (NH由来のプロトン未検出)。

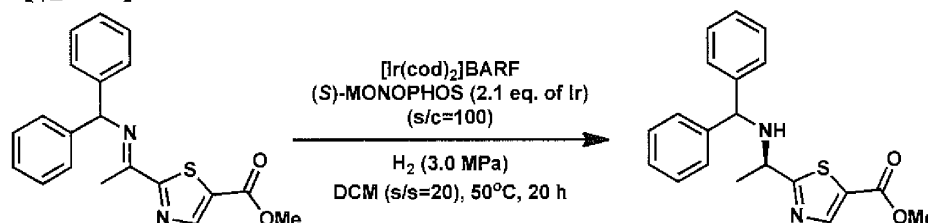
【0422】

参考例 31

メチル 2-((1R)-1-(ベンズヒドリルアミノ)エチル)-1,3-チアゾール-5-カルボキシレートの合成

【0423】

【化94】



【0424】

24穴オートクレーブ用サンプル管に、(E)-メチル 2-((1-ベンズヒドリルイミノ)エチル)-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート(0.075 g)、[Ir(cod)₂]BARF(0.0027 g)、(S)-MONOPHOS(0.0016 g)を加え、オートクレーブにセットした。オートクレーブをグローブボックス内に入れ、窒素雰囲気下、ジクロロメタン(1.5 mL)を加えた。オートクレーブを密封し、グローブボックスから取り出し、系内を水素で10回パーージした。水素を3.0 MPaまで加圧し、50°Cで20時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後解圧し、反応液を高速液体クロマトグラフィーならびに¹H NMRで分析したところ、標題化合物が転換率100%、79.7% eeで生成していた。

【0425】

高速液体クロマトグラフィー分析条件

カラム：CHIRALCEL OJ-RH(ダイセル化学工業株式会社製)、4.6*150 mm

UV 検出波長：254 nm

移動相：高速液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/0.025 mol/L リン酸
二水素カリウム水溶液=8/2

流速：1.0 mL/min

保持時間：4.4 min (enantiomer-A), 5.1 min (enantiomer-B)

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.53 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.01 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.23-7.30 (m, 3H), 7.32-7.36 (m, 2H), 7.36-7.42 (m, 4H), 8.31 (s, 1H) (NH 由来のプロトン未検出).

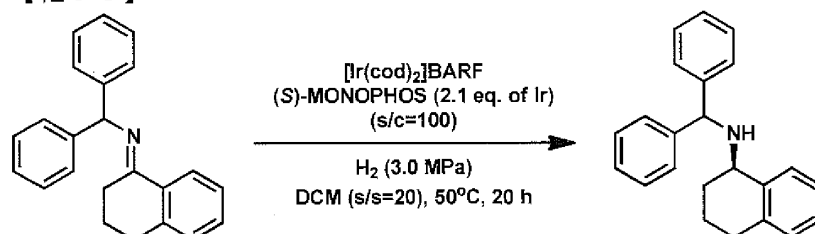
【0426】

参考例 32

N-ベンズヒドリル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-(1R)-1-アミンの合成

【0427】

【化95】



【0428】

24 穴オートクレープ用サンプル管に、(E)-N-(3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-イリデン)-1,1-ジフェニルメタンアミン (0.075 g)、 $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}$ (0.0031 g)、(S)-MONOPHOS (0.0018 g)を加え、オートクレープにセットした。オートクレープをグローブボックス内に入れ、窒素雰囲気下、ジクロロメタン (1.5 mL)を加えた。オートクレープを密封し、グローブボックスから取り出し、系内を水素で10回パージした。水素を3.0 MPaまで加圧し、50°Cで20時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後解圧し、反応液を高速液体クロマトグラフィーならびに ^1H NMRで分析したところ、標題化合物が転換率100%、23.0% eeで生成していた。

【0429】

高速液体クロマトグラフィー分析条件

カラム：CHIRALCEL OJ-RH(ダイセル化学工業株式会社製)、4.6*150 mm

UV 検出波長：254 nm

移動相：高速液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/0.025 mol/L リン酸
二水素カリウム水溶液=8/2

流速：1.2 mL/min

保持時間：5.5 min (enantiomer-A), 8.1 min (enantiomer-B)

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.66-1.75 (m, 1H), 1.81-2.01 (m, 3H), 2.66-2.74 (m, 1H), 2.77-2.84 (m, 1H), 3.67-3.72 (m, 1H), 5.11 (s, 1H), 7.03-7.08 (m, 1H), 7.11-7.24 (m, 4H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.43-7.49 (m, 3H), 7.49-7.53 (m, 2H) (NH 由来のプロトン未検出).

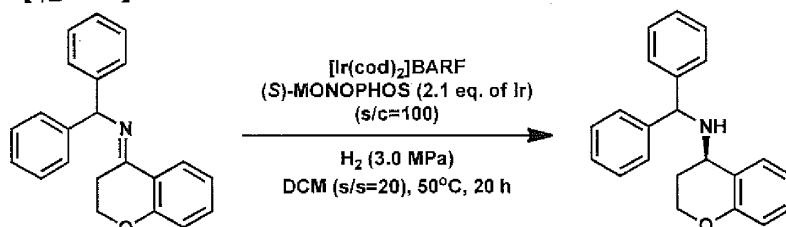
【0430】

参考例 33

N-ベンズヒドリクロマン-(4R)-4-アミンの合成

【0431】

【化96】



【0432】

24 穴オートクレーブ用サンプル管に、(E)-N-(クロマン-4-イリデン)-1,1-ジフェニルメタンアミン (0.075 g)、 $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}$ (0.0031 g)、(S)-MONOPHOS (0.0018 g)を加え、オートクレーブにセットした。オートクレーブをグローブボックス内に入れ、窒素雰囲気下、ジクロロメタン(1.5 mL)を加えた。オートクレーブを密封し、グローブボックスから取り出し、系内を水素で10回パージした。水素を3.0 MPaまで加圧し、50°Cで20時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後解圧し、反応液を高速液体クロマトグラフィーならびに ^1H NMRで分析したところ、標題化合物が転換率100%、16.1% eeで生成していた。

【0433】

高速液体クロマトグラフィー分析条件

カラム：CHIRALCEL OJ-RH(ダイセル化学工業株式会社製)、4.6*150 mm

UV 検出波長：254 nm

移動相：高速液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/0.025 mol/L リン酸二水素カリウム水溶液=8/2

流速：1.2 mL/min

保持時間：4.0 min (enantiomer-A), 4.8 min (enantiomer-B)

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.90-1.98 (m, 1H), 2.00-2.09 (m, 1H), 3.76 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.15-4.21 (m, 1H), 4.36 (td, $J = 10.5, 3.0$ Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 6.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.87 (td, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.13 (td, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.18-7.32 (m, 5H), 7.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.42-7.50 (m, 4H) (NH由来のプロトン未検出)。

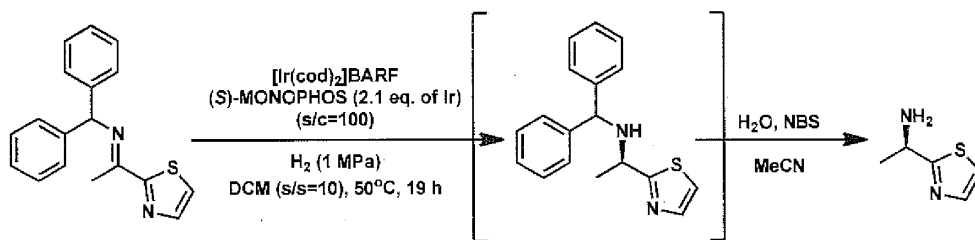
【0434】

参考例 34

(1R)-1-(チアゾール-2-イル)エタンアミンの合成

【0435】

【化97】



【0436】

120mL オートクレープに、(E)-1,1-ジフェニル-N-(1-(チアゾール-2-イル)エチリデン)メタンアミン (2.00 g)、 $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}$ (0.0870 g)、(S)-MONOPHOS (0.0540 g)を加えた。オートクレープ内を減圧にしアルゴンで復圧した。この操作を合計7回行った。オートクレープ内を常圧にした後、有機合成用脱水ジクロロメタン(20 mL)をアルゴン圧送にて加えた。水素を0.1 MPa 加圧し常圧に放圧した。この操作を合計10回行った。水素を1.10 MPa まで加圧後、内温50°Cで19時間攪拌した。内温約20°C付近まで冷却後に水素を解圧し、アルゴンに置換した(転換率100%、光学純度82.7% ee)。減圧下で反応液を濃縮後にアセトニトリル(18 mL)および水(2 mL)を加え、室温付近でN-ブロモスクシンイミド(1.83 g)を加え7時間攪拌した。減圧下で濃縮後に1 mol/L 塩酸(10 mL)及び酢酸エチル(20 mL)を加えて分液した(有機層(1)および水層(1))。水層(1)に5 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加えてpHを5に調整した(約3 mL 使用)。酢酸エチル(20 mL)を加えて分液した(有機層(2)および水層(2))。水層(2)に5 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液(1 mL)および酢酸エチル(20 mL)を加えて分液した(有機層(3)および水層(3))。有機層(3)に飽和食塩水(10 mL)を加えて洗浄した(有機層(4)および水層(4))。有機層(1)に飽和食塩水(10 mL)を加えて洗浄した(有機層(5)および水層(5))。水層(4)および水層(5)を合わせて酢酸エチル(30 mL)で抽出した(有機層(6)および水層(6))。有機層(4)、有機層(5)および有機層(6)を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ別後にろ液を減圧下で濃縮し標題化合物を取得した。褐色油状物、0.61 g、収率70.1%、HPLC 面積百分率89.7%。

【0437】

高速液体クロマトグラフィー分析条件(面積百分率)

カラム：YMC-Pack ODS-A (株式会社ワイエムシイ社製)、4.6*150 mm

UV 検出波長：254 nm

移動相：高速液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/0.025 mol/L リン酸二水素カリウム水溶液=8/2

流速：1.0 mL/min

保持時間：2.4 min (標題化合物)

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.54 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 4.42 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 24.66, 49.65, 118.36, 142.38, 178.38.

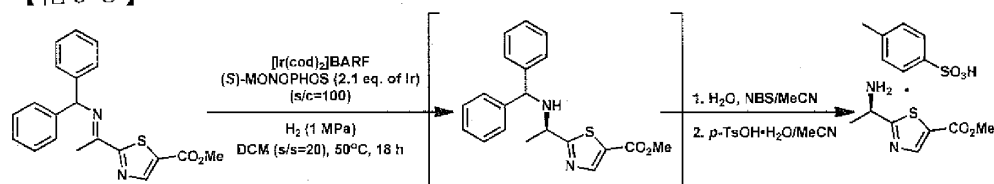
【0438】

参考例 35

(R)-メチル-2-(1-アミノエチル)-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート p-トル
エンスルホン酸塩の合成

【0439】

【化98】



【0440】

120mL オートクレープに、(E)-メチル 2-((1-ベンズヒドリイミノ)エチル)-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート (1.00 g)、 $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}$ (0.0363 g)、(S)-MONOPHOS (0.0226 g)を加えた。オートクレープ内を減圧にしアルゴンで復圧した。この操作を合計 7 回行った。オートクレープ内を常圧にした後、有機合成用脱水ジクロロメタン(20 mL)をアルゴン圧送にて加えた。水素を 0.1 MPa 加圧し常圧に放圧した。この操作を合計 10 回行った。水素を 1.0 MPa まで加圧後、内温 50°C で 18 時間撹拌した。内温約 20°C 付近まで冷却後に水素を解圧し、アルゴンに置換した(転換率 100%、光学純度 80.1% ee)。反応液を減圧下で濃縮後、アセトニトリル(9 mL)、水(1 mL)及び N-ブロモスクシンイミド(0.61 g)を室温付近で加え、23 時間撹拌した。減圧下で濃縮後、水(3 mL)および酢酸エチル(10 mL)を加え分液した(有機層(1)および水層(1))。水層(1)に 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液(3 mL)および酢酸エチル(15 mL)を加えて分液した(有機層(2)および水層(2))。水層(2)に 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液(1 mL)および酢酸エチル(10 mL)を加えて分液した(有機層(3)および水層(3))。有機層(2)および有機層(3)を合わせた溶液に p-トルエンスルホン酸 1 水和物(0.56 g)を加えた。減圧下で濃縮後、アセトニトリル(10 mL)を加えて室温付近の温度で 1 時間撹拌した。晶析物をろ別しアセトニトリルで洗浄した。50°C で減圧乾燥後に標題化合物を取得した。淡黄色粉末、0.6412 g、収率 62.7%、HPLC 面積百分率 100%、光学純度 80.3% ee。

【0441】

高速液体クロマトグラフィー分析条件(HPLC 面積百分率)

カラム：YMC-Pack ODS-A (株式会社ワイエムシー社製)、4.6*150 mm

UV 検出波長：254 nm

移動相：高速液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/0.025 mol/L リン酸二水素カリウム水溶液=8/2

流速：1.0 mL/min

保持時間：2.2 min (標題化合物)

高速液体クロマトグラフィー分析条件(光学純度)

カラム：CHIRALPAK IA(ダイセル化学工業株式会社製)、4.6*250 mm

UV 検出波長：254 nm

移動相：高速液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/高速液体クロマトグラフィー用メタノール/高速液体クロマトグラフィー用蒸留水=80/15/5

流速：1.0 mL/min

保持時間：4.5 min (enantiomer-A), 5.7 min (enantiomer-B)

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.61 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.95 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.64 (brs, 3H).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 19.76, 20.74, 47.62, 52.79, 125.45, 128.04, 130.01, 137.73, 145.44, 147.56, 160.80, 172.89.

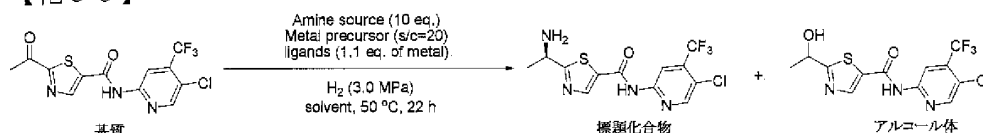
【0442】

実施例 163-368

2-((1R)-1-アミノエチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミドの合成

【0443】

【化99】



【0444】

基質の 2-アセチル-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミドを 0.0350 g、アミン源であるアンモニウム塩を基質に対して 10 当量、金属源を基質に対して 0.05 当量、配位子を金属源に対して 1.1 当量それぞれ量りとり、24 穴オートクレーブ用試験管に加えた。窒素雰囲気下、溶媒 (1.5 mL) を加えたのち、オートクレーブ内を水素でパージした。水素ガスを 3.0 MPa まで加圧し、50 °C で、22 時間攪拌した。反応後、オートクレーブを冷却し、水素ガスを解圧した。HPLC により標題化合物 (R 体と S 体を含む) への選択率と標題化合物 (R 体) のエナンチオマー過剰率 (ee) を算出した。結果を表 16-表 20 に示す。また、用いた配位子の構造は前記の通りである。なお、実施例 348-355, 359-361 では、添加剤として、(-)-CSA を基質に対して 0.1 当量使用した。

【0445】

高速液体クロマトグラフィー分析条件(面積百分率)

カラム：YMC-Pack ODS-A (株式会社ワイエムシー社製)、4.6*150 mm

UV 検出波長：254 nm

移動相：高速液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/0.025 mol/L リン酸二水素カリウム水溶液=8/2

流速：1.0 mL/min

保持時間：2.3 min. (標題化合物 (R 体と S 体を含む)), 2.9 min. (アルコール体), 4.8 min. (基質)

高速液体クロマトグラフィー分析条件(光学純度)

カラム：IA (ダイセル化学工業株式会社製)、4.6*250 mm

UV 検出波長：254 nm

移動相：高速液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/メタノール/水
=80/15/5

流速：1.0 mL/min

カラム温度：40 °C

保持時間：4.6 min. (基質), 5.8 min. (アルコール体), 11.6 min. (アルコール体), 16.2 min. (標題化合物 (R 体)), 24.2 min. (標題化合物のエナントオマー (S 体)).

【0446】

【表16-1】

実施例	金属源	配位子	アミン源	溶媒	標題化合物 (%)*	アルコール体 (%)	%ee	Stereo	選択率 (%)**
163	[Rh(cod) ₂]OTf	(R)-BINAP	Ammonium acetate	MeOH	42.1	26.1	5.4	S	92.1
164	[Rh(cod) ₂]OTf	(R)-Xylyl- BINAP	Ammonium acetate	MeOH	49.7	20.5	4.2	S	94.5
165	[Rh(cod) ₂]OTf	(R, R)-DIPAMP	Ammonium acetate	MeOH	16.3	31.5	3.3	S	49.8
166	[Rh(cod) ₂]OTf	(R, R)- Skewphos	Ammonium acetate	MeOH	63.7	25.1	1.0	S	76.1
167	[Rh(cod) ₂]OTf	(S, S)-P(TBP)- SKEWPHOS	Ammonium acetate	MeOH	56.4	33.4	1.0	S	64.5
168	[Rh(cod) ₂]OTf	(R) (S)- JOSIPHOS	Ammonium acetate	MeOH	70.0	17.5	1.4	S	90.8
169	[Rh(cod) ₂]OTf	(R, R)-iPr- DUPHOS	Ammonium acetate	MeOH	21.8	32.8	0.6	S	55.2
170	[Rh(cod) ₂]OTf	(R)-PHANEPHOS	Ammonium acetate	MeOH	73.7	17.7	1.2	R	86.5
171	[Rh(cod) ₂]OTf	(R, R)-Me- Ferrocene	Ammonium acetate	MeOH	45.4	48.0	10.4	S	49.4
172	[RhCl(cod)] ₂	(R)-BINAP	Ammonium acetate	MeOH	41.7	19.7	4.2	S	94.2
173	[RhCl(cod)] ₂	(R)-Xylyl- BINAP	Ammonium acetate	MeOH	52.6	20.1	3.8	S	95.1
174	[RhCl(cod)] ₂	(R, R)-DIPAMP	Ammonium acetate	MeOH	23.4	30.8	4.1	S	62.6
175	[RhCl(cod)] ₂	(R, R)- Skewphos	Ammonium acetate	MeOH	62.3	26.5	0.6	S	74.3

【0447】

【表16-2】

実施例	金属源	配位子	アミン源	溶媒	標置化合物 (%)*	アルコール体 (%)	%ee	Stereo	選択率 (%)**
176	[RhCl(cod)] ₂	(S, S)-PTBP- SKEWPHOS	Ammonium acetate	MeOH	54.6	34.2	4.6	S	63.6
177	[RhCl(cod)] ₂	(R) (S)- JOSIPHOS	Ammonium acetate	MeOH	53.7	21.7	6.2	S	87.2
178	[RhCl(cod)] ₂	(R, R)-iPr- DUPHOS	Ammonium acetate	MeOH	14.5	29.9	3.0	R	43.3
179	[RhCl(cod)] ₂	(R)-PHANEPHOS	Ammonium acetate	MeOH	72.0	18.7	0.8	R	85.4
180	[RhCl(cod)] ₂	(R, R)-Me- Ferrocene	Ammonium acetate	MeOH	59.7	31.4	9.5	S	69.1
181	[Rh(cod) ₂]OTf	(R)-Xylyl- BINAP	Ammonium salicylate	MeOH	9.4	6.6	11.1	S	nd
182	[Rh(cod) ₂]OTf	(R, R)- CHIRAPHOS	Ammonium salicylate	MeOH	35.4	21.4	1.5	S	58.0
183	[Rh(cod) ₂]OTf	(R, R)-DIPAMP	Ammonium salicylate	MeOH	24.1	26.5	8.2	S	39.3
184	[Rh(cod) ₂]OTf	(R, R)- Skewphos	Ammonium salicylate	MeOH	54.4	15.1	6.3	R	76.6
185	[Rh(cod) ₂]OTf	(S, S)-PTBP- SKEWPHOS	Ammonium salicylate	MeOH	55.0	17.5	10.7	S	74.4
186	[Rh(cod) ₂]OTf	(R) (S)- JOSIPHOS	Ammonium salicylate	MeOH	41.3	8.7	9.2	S	86.4
187	[Rh(cod) ₂]OTf	(R, R)-iPr- DUPHOS	Ammonium salicylate	MeOH	14.9	24.4	10.3	S	28.6
188	[Rh(cod) ₂]OTf	(R)-PHANEPHOS	Ammonium salicylate	MeOH	65.4	4.5	3.2	R	96.0
189	[Rh(cod) ₂]OTf	(R, R)-Me- Ferrocene	Ammonium salicylate	MeOH	32.8	34.8	11.5	S	41.0

【0448】

【表16-3】

実施例	金属源	配位子	アミン源	溶媒	標題化合物 (%)*	アルコール体 (%)	%ee	Stereo	選択率 (%)**
190	[RhCl(cod)] ₂	(R)-Xylyl- BINAP	Ammonium salicylate	MeOH	11.6	6.5	25.7	S	nd
191	[RhCl(cod)] ₂	(R, R)- CHIRAPHOS	Ammonium salicylate	MeOH	27.3	28.7	9.3	S	40.1
192	[RhCl(cod)] ₂	(R, R)-DIPAMP	Ammonium salicylate	MeOH	26.0	24.9	8.4	S	43.0
193	[RhCl(cod)] ₂	(R, R)- Skewphos	Ammonium salicylate	MeOH	55.5	16.1	8.3	R	74.7
194	[RhCl(cod)] ₂	(S, S)-PTBP- SKEWPHOS	Ammonium salicylate	MeOH	54.1	18.7	21.6	S	71.3
195	[RhCl(cod)] ₂	(R) (S)- JOSIPHOS	Ammonium salicylate	MeOH	42.3	11.8	4.3	S	77.6
196	[RhCl(cod)] ₂	(R, R)-Ph-BPE	Ammonium salicylate	MeOH	20.9	4.0	10.7	S	nd
197	[RhCl(cod)] ₂	(R, R)-iPr- DUPHOS	Ammonium salicylate	MeOH	16.9	25.5	9.7	S	30.4
198	[RhCl(cod)] ₂	(R)-PHANEPHOS	Ammonium salicylate	MeOH	67.0	4.6	7.5	R	95.9
199	[RhCl(cod)] ₂	(R, R)-Me- Ferrocene	Ammonium salicylate	MeOH	37.6	15.5	9.2	S	69.4
200	[Rh(cod) ₂]OTf	(R, R)- Skewphos	Ammonium salicylate	IPA	57.2	9.6	23.7	R	85.6
201	[Rh(cod) ₂]OTf	(R) (S)- JOSIPHOS	Ammonium salicylate	IPA	45.2	4.2	8.2	S	93.9
202	[Rh(cod) ₂]OTf	(R)-PHANEPHOS	Ammonium salicylate	IPA	59.3	6.0	3.1	R	90.2
203	[Rh(cod) ₂]OTf	(R, R)-Me- Ferrocene	Ammonium salicylate	IPA	21.1	9.9	10.6	S	63.5

【0449】

【表16-4】

実施例	金属源	配位子	アミン源	溶媒	標題化合物 (%)*	アルコール体 (%)	%ee	Stereo	選択率 (%)**
204	[Rh(cod) ₂]OTf	(R, R)- Skewphos	Ammonium salicylate	TFE	7.0	3.5	6.9	R	78.7
205	[Rh(cod) ₂]OTf	(R) (S)- JOSIPHOS	Ammonium salicylate	TFE	6.4	20.7	4.4	S	19.1
206	[Rh(cod) ₂]OTf	(R)-PHANEPHOS	Ammonium salicylate	TFE	5.2	2.8	0.4	R	60.2
207	[Rh(cod) ₂]OTf	(R, R)- Skewphos	Ammonium salicylate	THF	72.8	2.2	8.0	S	97.4
208	[Rh(cod) ₂]OTf	(R) (S)- JOSIPHOS	Ammonium salicylate	THF	64.1	2.3	19.0	S	98.6
209	[Rh(cod) ₂]OTf	(R)-PHANEPHOS	Ammonium salicylate	THF	75.4	1.2	13.9	S	100.0
210	[Rh(cod) ₂]OTf	(R, R)-Me- Ferrocene	Ammonium salicylate	THF	72.3	4.1	22.6	S	97.0
211	[Rh(cod) ₂]OTf	(R, R)- Skewphos	Ammonium salicylate	EtOAc	52.0	9.7	5.2	S	82.7
212	[Rh(cod) ₂]OTf	(R) (S)- JOSIPHOS	Ammonium salicylate	EtOAc	37.8	9.9	23.6	S	76.6
213	[Rh(cod) ₂]OTf	(R)-PHANEPHOS	Ammonium salicylate	EtOAc	58.2	4.8	11.8	S	91.8
214	[Rh(cod) ₂]OTf	(R, R)-Me- Ferrocene	Ammonium salicylate	EtOAc	34.4	31.5	18.6	S	45.4
215	[Rh(cod) ₂]OTf	(R)-PHANEPHOS	Ammonium salicylate	DCM	11.7	12.4	9.7	S	37.9
216	[Rh(cod) ₂]OTf	(R, R)-Me- Ferrocene	Ammonium salicylate	DCM	2.6	72.3	6.8	S	2.2
217	[Rh(cod) ₂]OTf	(R, R)- Skewphos	Ammonium salicylate	Toluene	5.0	4.2	17.2	R	47.9

【0450】
【表16-5】

実施例	金属源	配位子	アミン源	溶媒	標題化合物 (%)*	アルコール体 (%)	%ee	Stereo	選択率 (%)**
218	[Rh(cod) ₂]OTf	(R) (S)- JOSIPHOS	Ammonium salicylate	Toluene	4.7	19.7	38.0	S	4.3
219	[Rh(cod) ₂]OTf	(R)-PHANEPHOS	Ammonium salicylate	Toluene	5.6	5.7	30.8	R	31.9
220	[Rh(cod) ₂]OTf	(R, R)-Me- Ferrocene	Ammonium salicylate	Toluene	3.6	25.9	17.3	S	9.8
221	[Rh(cod) ₂]OTf	(S, S)-PTBP- SKEWPHOS	Ammonium salicylate	IPA	50.3	9.3	8.2	S	84.5
222	[Rh(cod) ₂]OTf	(S, S)-Xylyl- Skewphos	Ammonium salicylate	MeOH	50.2	21.5	1.1	S	70.0
224	[Rh(cod) ₂]OTf	SL-J002-1	Ammonium salicylate	MeOH	40.4	11.8	0.3	S	82.3
225	[Rh(cod) ₂]OTf	SL-J004-1	Ammonium salicylate	MeOH	42.3	10.9	0.3	S	81.3
226	[Rh(cod) ₂]OTf	SL-J005-1	Ammonium salicylate	MeOH	49.7	6.5	0.8	S	91.4
227	[Rh(cod) ₂]OTf	SL-J009-1	Ammonium salicylate	MeOH	26.3	49.3	18.2	R	33.9
228	[Rh(cod) ₂]OTf	SL-J212-1	Ammonium salicylate	MeOH	44.5	5.9	1.7	S	93.2
229	[Rh(cod) ₂]OTf	SL-T001-1	Ammonium salicylate	MeOH	54.1	13.9	2.5	R	81.8
230	[Rh(cod) ₂]OTf	SL-W001-1	Ammonium salicylate	MeOH	58.7	6.6	17.0	S	97.2
231	[Rh(cod) ₂]OTf	SL-M001-1	Ammonium salicylate	MeOH	59.3	5.5	38.3	S	91.6
232	[Rh(cod) ₂]OTf	SL-M002-1	Ammonium salicylate	MeOH	40.7	17.3	9.8	S	71.6

【0451】

【表16-6】

実施例	金属源	配位子	アミン源	溶媒	標題化合物 (%)*	アルコール体 (%)	%ee	Stereo	選択率 (%)**
233	[Rh(cod) ₂]OTf	(S,S)-PTBP-SKEWPHOS	Ammonium salicylate	THF	73.1	3.0	9.3	S	95.5
234	[Rh(cod) ₂]OTf	(S,S)-Xylyl-Skewphos	Ammonium salicylate	THF	57.2	16.3	16.2	S	81.7
236	[Rh(cod) ₂]OTf	SL-J002-1	Ammonium salicylate	THF	72.1	2.8	44.5	S	92.4
237	[Rh(cod) ₂]OTf	SL-J004-1	Ammonium salicylate	THF	32.1	1.9	65.6	S	100.0
238	[Rh(cod) ₂]OTf	SL-J005-1	Ammonium salicylate	THF	57.8	1.5	4.7	S	96.9
239	[Rh(cod) ₂]OTf	SL-J009-1	Ammonium salicylate	THF	53.3	19.7	47.9	S	69.6
240	[Rh(cod) ₂]OTf	SL-J212-1	Ammonium salicylate	THF	65.6	1.3	15.5	S	100.0
241	[Rh(cod) ₂]OTf	SL-T001-1	Ammonium salicylate	THF	73.2	1.3	4.0	S	100.0
242	[Rh(cod) ₂]OTf	SL-W001-1	Ammonium salicylate	THF	73.1	3.9	13.3	S	100.0
243	[Rh(cod) ₂]OTf	SL-M001-1	Ammonium salicylate	THF	73.9	0.7	7.7	S	100.0
244	[Rh(cod) ₂]OTf	SL-M002-1	Ammonium salicylate	THF	62.2	3.3	22.3	S	96.0

*標題化合物(R体とS体を含む)

**選択率(%)=100 X 標題化合物(R体+S体)/(アルコール体+標題化合物(R体+S体))

【 0 4 5 2 】

【 表 1 7 - 1 】

実施例	金属源	配位子	アミン源	溶媒	標置化合物 (%) *	アルコール体 (%)	%ee	Stereo	選択率 (%) **
245	[Ir(cod) ₂] ₂ BARF	(R)-BINAP	Ammonium acetate	MeOH	20.1	71.4	3.9	S	23.1
246	[Ir(cod) ₂] ₂ BARF	(R)-Xylyl- BINAP	Ammonium acetate	MeOH	56.0	31.5	0.7	S	70.1
247	[Ir(cod) ₂] ₂ BARF	(R, R)- CHIRAPHOS	Ammonium acetate	MeOH	10.8	24.9	0.4	S	47.8
248	[Ir(cod) ₂] ₂ BARF	(R, R)-Skewphos	Ammonium acetate	MeOH	46.6	43.9	1.7	R	55.1
249	[Ir(cod) ₂] ₂ BARF	(S, S)-PTBP- SKEWPHOS	Ammonium acetate	MeOH	57.8	35.5	1.0	S	68.3
250	[Ir(cod) ₂] ₂ BARF	(R) (S)- JOSIPHOS	Ammonium acetate	MeOH	44.4	45.6	0.5	R	54.1
251	[Ir(cod) ₂] ₂ BARF	(R, R)-iPr- DUPHOS	Ammonium acetate	MeOH	27.0	47.1	0.7	R	43.3
252	[Ir(cod) ₂] ₂ BARF	(R)-PHANEPHOS	Ammonium acetate	MeOH	5.7	59.0	14.4	S	5.0
253	[Ir(cod) ₂] ₂ BARF	(R, R)-Me- Ferrocelane	Ammonium acetate	MeOH	36.1	51.6	2.5	R	45.6
254	[IrCl(cod)] ₂	(R)-BINAP	Ammonium acetate	MeOH	20.2	66.0	6.9	S	24.0
255	[IrCl(cod)] ₂	(R)-Xylyl- BINAP	Ammonium acetate	MeOH	29.8	44.1	4.0	S	45.2
256	[IrCl(cod)] ₂	(R, R)- CHIRAPHOS	Ammonium acetate	MeOH	30.7	52.4	1.7	R	37.5

【 0 4 5 3 】

【 表 1 7 - 2 】

実施例	金属源	配位子	アミン源	溶媒	標題化合物 (%)*	アルコール体 (%)	%ee	Stereo	選択率 (%)**
257	[IrCl(cod)] ₂	(R, R)-DIPAMP	Ammonium acetate	MeOH	52.0	35.1	1.0	R	64.0
258	[IrCl(cod)] ₂	(R, R)-Skewphos	Ammonium acetate	MeOH	49.2	41.6	1.8	R	57.4
259	[IrCl(cod)] ₂	(S, S)-PTBP- SKEWPHOS	Ammonium acetate	MeOH	60.2	32.2	2.6	S	71.7
260	[IrCl(cod)] ₂	(R) (S)- JOSIPHOS	Ammonium acetate	MeOH	28.8	58.6	1.3	R	34.7
261	[IrCl(cod)] ₂	(R)-iPr-PHOX	Ammonium acetate	MeOH	3.8	48.9	2.4	S	3.1
262	[IrCl(cod)] ₂	(R, R)-iPr- DUPHOS	Ammonium acetate	MeOH	32.8	44.5	1.4	R	51.2
263	[IrCl(cod)] ₂	(R)-PHANEPHOS	Ammonium acetate	MeOH	27.3	64.5	2.0	S	29.2
264	[IrCl(cod)] ₂	(R, R)-Me- Ferrocene	Ammonium acetate	MeOH	39.1	49.3	0.2	S	46.2
265	[IrCl(cod)] ₂	(R)-MONOPHOS	Ammonium acetate	MeOH	3.5	55.5	0.9	S	2.3
266	[Ir(cod) ₂]BARF	(R)-BINAP	Ammonium salicylate	MeOH	25.4	35.3	0.4	S	39.5
267	[Ir(cod) ₂]BARF	(R)-Xyllyl- BINAP	Ammonium salicylate	MeOH	35.1	24.4	0.2	R	58.7
268	[Ir(cod) ₂]BARF	(R, R)- CHIRAPHOS	Ammonium salicylate	MeOH	29.2	33.2	1.4	R	45.7
269	[Ir(cod) ₂]BARF	(R, R)-DIPAMP	Ammonium salicylate	MeOH	38.5	13.1	1.1	R	75.9
270	[Ir(cod) ₂]BARF	(R, R)-Skewphos	Ammonium salicylate	MeOH	36.0	15.5	0.1	S	70.2

【0454】

【表17-3】

実施例	金属源	配位子	アミン源	溶媒	標題化合物 (%)*	アルコール体 (%)	%ee	Stereo	選択率 (%)**
271	[Ir(cod) ₂]BARF	(S, S)-PTBP-SKEWPHOS	Ammonium salicylate	MeOH	36.2	16.8	0.6	S	68.0
272	[Ir(cod) ₂]BARF	(R) (S)-JOSIPHOS	Ammonium salicylate	MeOH	51.9	13.8	1.1	R	81.3
273	[Ir(cod) ₂]BARF	(R)-iPr-PHOX	Ammonium salicylate	MeOH	4.3	9.0	1.4	R	23.9
274	[Ir(cod) ₂]BARF	(R, R)-iPr-DUPHOS	Ammonium salicylate	MeOH	25.1	35.2	1.0	S	41.0
275	[Ir(cod) ₂]BARF	(R)-PHANEPHOS	Ammonium salicylate	MeOH	14.6	24.0	0.8	S	36.6
276	[Ir(cod) ₂]BARF	(R, R)-Me-Ferrocene	Ammonium salicylate	MeOH	38.0	19.7	0.4	S	69.2
277	[Ir(cod) ₂]BARF	(R)-MONOPHOS	Ammonium salicylate	MeOH	38.0	18.1	0.5	S	68.4
278	[IrCl(cod)] ₂	(R)-BINAP	Ammonium salicylate	MeOH	49.7	15.5	8.2	S	78.0
279	[IrCl(cod)] ₂	(R)-Xylol-BINAP	Ammonium salicylate	MeOH	20.4	40.7	0.9	S	29.8
280	[IrCl(cod)] ₂	(R, R)-CHIRAPHOS	Ammonium salicylate	MeOH	11.8	16.8	3.0	S	41.2
281	[IrCl(cod)] ₂	(R, R)-DIPAMP	Ammonium salicylate	MeOH	20.0	13.4	2.4	S	60.9
282	[IrCl(cod)] ₂	(R, R)-Skewphos	Ammonium salicylate	MeOH	64.5	9.6	22.6	R	89.1
283	[IrCl(cod)] ₂	(S, S)-PTBP-SKEWPHOS	Ammonium salicylate	MeOH	62.6	10.7	32.1	S	87.0
284	[IrCl(cod)] ₂	(R) (S)-JOSIPHOS	Ammonium salicylate	MeOH	36.3	28.8	2.0	S	55.2

【0455】

【表17-4】

実施例	金属源	配位子	アミン源	溶媒	標題化合物 (%)*	アルコール体 (%)	%ee	Stereo	選択率 (%)**
285	[IrCl(cod)] ₂	(R)-iPr-PHOX	Ammonium salicylate	MeOH	36.4	10.6	4.4	S	72.1
286	[IrCl(cod)] ₂	(R,R)-iPr- DUPHOS	Ammonium salicylate	MeOH	21.6	27.0	9.5	S	44.6
287	[IrCl(cod)] ₂	(R)-PHANEPHOS	Ammonium salicylate	MeOH	18.5	11.9	8.9	S	64.3
288	[IrCl(cod)] ₂	(R,R)-Me- Ferrocene	Ammonium salicylate	MeOH	39.9	12.2	2.3	S	82.4
289	[IrCl(cod)] ₂	(R)-MONOPHOS	Ammonium salicylate	MeOH	8.3	13.0	9.9	S	37.4
290	[IrCl(cod)] ₂	(R,R)-Skewphos	Ammonium salicylate	MeOH	51.0	14.9	0.1	R	76.6
291	[IrCl(cod)] ₂	(S,S)-PTBP- SKEWPHOS	Ammonium salicylate	MeOH	63.6	10.9	16.1	S	86.5
292	[IrCl(cod)] ₂	(S,S)-Xyl- Skewphos	Ammonium salicylate	MeOH	61.4	10.7	3.1	S	86.2
293	[IrCl(cod)] ₂	(R,R)-Skewphos	Ammonium salicylate	IPA	66.4	5.4	74.6	R	92.6
294	[IrCl(cod)] ₂	(S,S)-PTBP- SKEWPHOS	Ammonium salicylate	IPA	67.9	2.8	87.4	S	96.3
295	[IrCl(cod)] ₂	(S,S)-Xyl- Skewphos	Ammonium salicylate	IPA	64.3	3.9	27.0	S	94.7
296	[IrCl(cod)] ₂	(R,R)-Skewphos	Ammonium salicylate	THF	70.8	4.4	35.4	R	93.8
297	[IrCl(cod)] ₂	(S,S)-PTBP- SKEWPHOS	Ammonium salicylate	THF	73.6	3.6	59.9	S	96.0
298	[IrCl(cod)] ₂	(S,S)-Xyl- Skewphos	Ammonium salicylate	THF	53.0	7.2	19.2	S	86.7

【0456】
【表17-5】

実施例	金属源	配位子	アミン源	溶媒	標題化合物 (%)*	アルコール体 (%)	%ee	Stereo	選択率 (%)**
299	[IrCl(cod)] ₂	(R, R)-Skewphos	Ammonium salicylate	DCM/MeOH =2/1	70.3	5.9	7.0	R	93.3
300	[IrCl(cod)] ₂	(S, S)-PTBP- SKEWPHOS	Ammonium salicylate	DCM/MeOH =2/1	61.7	5.5	14.9	S	92.2
301	[IrCl(cod)] ₂	(S, S)-Xylyl- Skewphos	Ammonium salicylate	DCM/MeOH =2/1	46.1	7.8	1.0	S	84.7
302	[IrCl(cod)] ₂	(R, R)-Skewphos	Ammonium salicylate	Toluene/ MeOH=2/1	33.1	3.0	23.9	R	nd
303	[IrCl(cod)] ₂	(S, S)-PTBP- SKEWPHOS	Ammonium salicylate	Toluene/ MeOH=2/1	35.0	1.8	43.5	S	96.0
304	[IrCl(cod)] ₂	(S, S)-Xylyl- Skewphos	Ammonium salicylate	Toluene/ MeOH=2/1	31.3	4.0	6.2	S	88.2
305	[IrCl(cod)] ₂	(R, R)-Skewphos	Ammonium salicylate	TFE	11.0	26.5	6.4	S	26.6
306	[IrCl(cod)] ₂	(S, S)-PTBP- SKEWPHOS	Ammonium salicylate	TFE	6.5	38.1	4.5	S	11.6
307	[IrCl(cod)] ₂	(S, S)-PTBP- SKEWPHOS	Ammonium salicylate	IPA	70.0	2.0	75.9	S	97.8
308	[IrCl(cod)] ₂	(S, S)-PMP- SKEWPHOS	Ammonium salicylate	IPA	63.9	1.9	71.6	S	96.8
309	[IrCl(cod)] ₂	(R, R)-PDA- Skewphos	Ammonium salicylate	IPA	43.8	5.2	35.0	R	89.1
310	[IrCl(cod)] ₂	(S, S)-PTBP- SKEWPHOS	Ammonium salicylate	IPA	68.1	1.9	78.3	S	98.1
311	[IrCl(cod)] ₂	(S, S)-PMP- SKEWPHOS	Ammonium salicylate	IPA	62.1	1.8	73.0	S	96.9
312	[IrCl(cod)] ₂	(R, R)-PDA- Skewphos	Ammonium salicylate	IPA	32.0	5.5	29.9	R	84.2

【0457】

【表17-6】

実施例	金属源	配位子	アミン源	溶媒	標題化合物 (%)*	アルコール体 (%)	%ee	Stereo	選択率 (%)**
313	[IrCl(cod)] ₂	SL-J002-1	Ammonium salicylate	IPA	6.6	7.7	11.6	R	39.1
314	[IrCl(cod)] ₂	SL-J003-1	Ammonium salicylate	IPA	6.6	7.9	2.1	R	36.5
315	[IrCl(cod)] ₂	SL-J004-1	Ammonium salicylate	IPA	37.5	3.9	3.7	R	90.3
316	[IrCl(cod)] ₂	SL-J009-1	Ammonium salicylate	IPA	9.2	11.1	0.0	R	61.3
317	[IrCl(cod)] ₂	SL-J502-1	Ammonium salicylate	IPA	3.6	14.0	0.0	R	8.3
318	[IrCl(cod)] ₂	SL-J005-1	Ammonium salicylate	IPA	52.8	3.3	39.6	R	94.7
319	[IrCl(cod)] ₂	SL-J006-1	Ammonium salicylate	IPA	9.7	4.9	0.6	R	60.7
320	[IrCl(cod)] ₂	SL-J007-1	Ammonium salicylate	IPA	26.1	5.5	0.2	R	82.2
321	[IrCl(cod)] ₂	SL-J011-1	Ammonium salicylate	IPA	5.5	8.2	0.3	S	31.7
322	[IrCl(cod)] ₂	SL-J212-1	Ammonium salicylate	IPA	4.6	9.0	2.0	S	26.4
323	[IrCl(cod)] ₂	SL-J202-1	Ammonium salicylate	IPA	8.7	6.1	0.8	S	69.6
324	[IrCl(cod)] ₂	SL-J013-1	Ammonium salicylate	IPA	7.9	7.9	1.8	S	47.0
325	[IrCl(cod)] ₂	SL-J216-1	Ammonium salicylate	IPA	37.4	3.9	1.4	S	90.5
326	[IrCl(cod)] ₂	SL-J210-1	Ammonium salicylate	IPA	2.2	7.8	3.9	S	21.7

【0 4 5 8】

【表 1 7 - 7】

実施例	金属源	配位子	アミン源	溶媒	標題化合物 (%)*	アルコール体 (%)	%ee	Stereo	選択率 (%)**
327	[IrCl(cod)] ₂	SL-J203-2	Ammonium salicylate	IPA	9.0	8.1	2.2	S	37.5
328	[IrCl(cod)] ₂	R-Bophoz	Ammonium salicylate	IPA	36.1	5.1	2.7	S	89.0

*標題化合物(R体とS体を含む)

**選択率(%)=100 X 標題化合物(R体+S体)/(アルコール体+標題化合物(R体+S体))

【0459】

【表18-1】

実施例	金属源	配位子	アミン源	溶媒	標題化合物 (%)*	アルコール体 (%)	%ee	Stereo	選択率 (%)**
329	$[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}$	(R, R)-Skewphos	Ammonium salicylate	IPA	42.5	11.4	2.6	R	78.2
330	$[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}$	(S, S)-PTBP- SKEWPHOS	Ammonium salicylate	IPA	0.3	55.0	4.3	S	83.2
331	$[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$	(R, R)-Skewphos	Ammonium salicylate	IPA	0.3	63.8	67.8	R	94.7
332	$[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$	(S, S)-PTBP- SKEWPHOS	Ammonium salicylate	IPA	0.3	70.8	80.1	S	97.9
333	$[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$	(R, R)-Skewphos	Ammonium salicylate	IPA	0.3	8.7	5.5	S	58.1
334	$[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$	(S, S)-PTBP- SKEWPHOS	Ammonium salicylate	IPA	0.5	71.0	32.7	S	83.4
335	$[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{OTf}$	(R, R)-Skewphos	Ammonium salicylate	IPA	0.2	49.2	4.7	R	88.6
336	$[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{OTf}$	(S, S)-PTBP- SKEWPHOS	Ammonium salicylate	IPA	0.3	58.1	24.7	S	81.3
337	$[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}$	(R, R)-Skewphos	Ammonium salicylate	THF	0.2	73.8	35.1	R	93.4
338	$[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BARF}$	(S, S)-PTBP- SKEWPHOS	Ammonium salicylate	THF	0.2	76.8	38.9	S	95.9
339	$[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$	(R, R)-Skewphos	Ammonium salicylate	THF	0.2	74.1	35.4	R	92.3

【0460】

【表18-2】

実施例	金属源	配位子	アミン源	溶媒	標題化合物 (%)*	アルコール体 (%)	%ee	Stereo	選択率 (%)**
340	[IrCl(cod)] ₂	(S, S)-PTBP- SKEWPHOS	Ammonium salicylate	THF	0.2	77.0	62.1	S	95.6
341	[RhCl(cod)] ₂	(R, R)-Skewphos	Ammonium salicylate	THF	0.1	72.4	7.4	S	96.1
342	[RhCl(cod)] ₂	(S, S)-PTBP- SKEWPHOS	Ammonium salicylate	THF	0.2	77.0	22.0	S	96.8
343	[Rh(cod) ₂]OTf	(R, R)-Skewphos	Ammonium salicylate	THF	0.2	75.4	1.6	S	96.7
344	[Rh(cod) ₂]OTf	(S, S)-PTBP- SKEWPHOS	Ammonium salicylate	THF	0.2	76.7	2.4	S	96.2

*標題化合物(R体とS体を含む)

**選択率(%)=100 X 標題化合物(R体+S体)/(アルコール体+標題化合物(R体+S体))

【0461】

【表19-1】

実施例	金属源	配位子	アミン源	溶媒	Additive	標題化合物 (%)*	アルコール体 (%)	%ee	Stereo	選択率 (%)**
345	Pd(OAc) ₂	(R)-BINAP	Ammonium salicylate	MeOH	-	52.6	2.8	4.0	R	96.5
346	Pd(OAc) ₂	(R, R)-Skewphos	Ammonium salicylate	MeOH	-	11.9	3.7	1.1	S	nd
347	Pd(OAc) ₂	(R) (S)- JOSIPHOS	Ammonium salicylate	MeOH	-	28.5	2.6	1.2	S	97.1
348	Pd(OAc) ₂	(R)-BINAP	Ammonium salicylate	MeOH	(-)-CSA 0.1 eq.	50.3	2.2	10.8	S	nd
349	Pd(OAc) ₂	(R, R)-Skewphos	Ammonium salicylate	MeOH	(-)-CSA 0.1 eq.	12.9	4.3	25.2	S	nd
350	Pd(OAc) ₂	(R) (S)- JOSIPHOS	Ammonium salicylate	MeOH	(-)-CSA 0.1 eq.	20.7	3.7	18.4	S	nd
351	Pd(OAc) ₂	(R)-PHANEPHOS	Ammonium salicylate	MeOH	(-)-CSA 0.1 eq.	8.7	3.8	10.4	R	nd
352	Pd(OAc) ₂	(R)-BINAP	Ammonium salicylate	MeOH	(-)-CSA 1.0 eq.	41.5	1.8	12.5	R	nd
353	Pd(OAc) ₂	(R, R)-Skewphos	Ammonium salicylate	MeOH	(-)-CSA 1.0 eq.	40.7	2.5	9.5	R	nd
354	Pd(OAc) ₂	(R) (S)- JOSIPHOS	Ammonium salicylate	MeOH	(-)-CSA 1.0 eq.	10.8	2.8	15.2	R	nd
355	Pd(OAc) ₂	(R)-PHANEPHOS	Ammonium salicylate	MeOH	(-)-CSA 1.0 eq.	44.3	1.8	12.7	R	nd

【0462】

【表19-2】

実施例	金属源	配位子	アミン源	溶媒	Additive	標題化合物 (%)*	アルコール体 (%)	%ee	Stereo	選択率 (%)**
356	Pd(OAc) ₂	(R)-BINAP	Ammonium salicylate	THF	-	16.0	0.4	7.1	S	nd
357	Pd(OAc) ₂	(R,R)-Skewphos	Ammonium salicylate	THF	-	3.9	0.7	2.8	S	nd
358	Pd(OAc) ₂	(R)-PHANEPHOS	Ammonium salicylate	THF	-	19.7	0.3	2.4	S	nd
359	Pd(OAc) ₂	(R)-BINAP	Ammonium salicylate	THF	(-)-CSA 0.1 eq.	27.9	0.4	22.5	S	nd
360	Pd(OAc) ₂	(R)-PHANEPHOS	Ammonium salicylate	THF	(-)-CSA 0.1 eq.	38.7	0.2	22.9	S	nd
361	Pd(OAc) ₂	(R)-PHANEPHOS	Ammonium salicylate	THF	(-)-CSA 0.1 eq.	13.8	0.3	34.5	R	nd

*標題化合物(R体とS体を含む)

**選択率(%)=100 X 標題化合物(R体+S体)/(アルコール体+標題化合物(R体+S体))

【 0 4 6 3 】

【 表 2 0 】

実施例	金属源	配位子	アミン源	溶媒	標題化合物 (%) *	アルコール体 (%)	%ee	Stereo	選択率 (%) **
362	[IrCl(cod)] ₂	(R, R)-PTBP-SKEWPHOS	Ammonium salicylate	IPA	68.1	2.5	77.5	R	98.2
363	[IrCl(cod)] ₂	(R, R)-PTBP-SKEWPHOS	Ammonium carbonate	IPA	40.5	45.3	32.5	R	44.7
364	[IrCl(cod)] ₂	(R, R)-PTBP-SKEWPHOS	Ammonium formate	IPA	27.0	71.5	6.8	R	25.9
365	[IrCl(cod)] ₂	(R, R)-PTBP-SKEWPHOS	Ammonium trifluoroacetate	IPA	20.4	45.6	26.8	R	27.8
366	[IrCl(cod)] ₂	(R, R)-PTBP-SKEWPHOS	Ammonium benzoate	IPA	31.0	34.7	63.3	R	41.8
367	[IrCl(cod)] ₂	(R, R)-PTBP-SKEWPHOS	Ammonium MeO-salicylate	IPA	21.9	26.6	43.3	R	42.0
368	[IrCl(cod)] ₂	(R, R)-PTBP-SKEWPHOS	Ammonium nicotinate	IPA	36.0	10.4	22.2	R	76.0

*標題化合物(R体とS体を含む)

**選択率(%)=100 X 標題化合物(R体+S体)/(アルコール体+標題化合物(R体+S体))

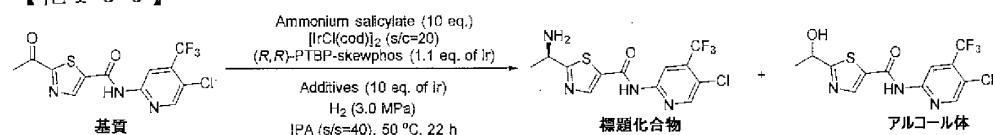
【0464】

実施例 369-380

2-((1R)-1-アミノエチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミドの合成

【0465】

【化100】



【0466】

実施例 163-368 と同様の方法で、ただし、アミン源としてサリチル酸アンモニウム (0.155g)、金属源として $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ (0.0017 g)、配位子として (R,R)-PTBP-Skewphos (0.0037 g)、溶媒として IPA (1.4 mL) を用い、さらに Additive (添加剤, イリジウム触媒に対して 10 当量) を 24 穴オートクレーブ用試験管に加えて反応を行ない、実施例 163-368 と同条件の HPLC で標題化合物 (R 体と S 体を含む) への選択率と標題化合物 (R 体) のエナンチオマー過剰率を算出した。結果を表 21 に示す。

【0467】
【表21】

実施例	Additive	標題化合物 (%) *	アルコール体 (%)	%ee	選択率 (%) **
369	NH ₄ Cl	65.3	1.8	65.1	98.2
370	NH ₄ Br	67.4	1.6	64.2	97.9
371	BnEt ₃ NCI	66.6	1.6	66.2	98.4
372	Et ₄ NBr	66.9	1.8	61.0	97.7
373	Et ₄ NI	63.9	1.6	64.5	98.1
374	LiCl	66.2	1.8	62.3	98.2
375	LiBr · H ₂ O	68.6	1.9	58.0	97.5
376	LiI	66.3	1.9	65.5	97.8
377	NaBr	66.0	1.7	60.8	98.0
378	NaI	63.3	2.1	61.1	96.5
379	KCl	66.3	2.0	63.2	97.9
380	KBr	66.3	1.7	65.2	98.3

*標題化合物 (R 体と S 体を含む)

**選択率 (%) = 100 × 標題化合物 (R 体 + S 体) / (アルコール体 + 標題化合物 (R 体 + S 体))

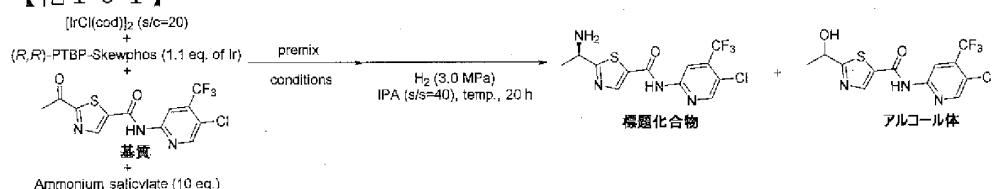
【0468】

実施例 381-385

2-((1R)-1-アミノエチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミドの合成

【0469】

【化101】



【0470】

基質の 2-アセチル-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミドを 0.100 g、サリチル酸アンモニウム (0.444 g)、 $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ (0.0048 g)、(R,R)-PTBP-Skewphos (0.0105 g) を量りとり、120 mL オートクレープに加えた。オートクレープ内を減圧し、アルゴン雰囲気下複圧する操作を 5 回行った。アルゴン雰囲気下、脱水イソプロピルアルコール (4.0 mL) をシリンジにて加えたのち、定められたプレミックス条件 (温度、時間) で攪拌した。攪拌終了後、オートクレープ内を水素でパージした。水素ガスを 3.0 MPa まで加圧し、水素加圧下、定められた温度で、20 時間攪拌した。反応後、オートクレープを冷却し、水素ガスを解圧した。HPLC により標題化合物 (R 体) のエナンチオマー過剰率を算出した。結果を表 2 2 に示す。HPLC 条件は実施例 163-368 と同様である。

【 0 4 7 1 】

【 表 2 2 】

実施例	premixing conditions	hydrogenation temperature	HPLC area%		% ee
			標題化合物 (%) *	アルコール体 (%)	
381	50°C, 5 h	50°C	55.5	9.6	71.3
382	50°C, 1 h	50°C	68.3	6.7	64.9
383	50°C, 2 h	50°C	60.1	7.7	82.1
384	30°C, 5 h	50°C	71.3	3.5	36.8
385	30°C, 5 h	30°C	27.5	2.0	24.3

*標題化合物 (R 体と S 体を含む)

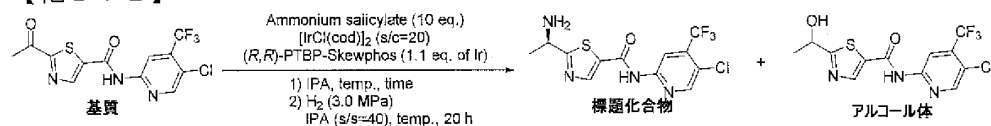
【0472】

実施例 386-400

2-((1R)-1-アミノエチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミドの合成

【0473】

【化102】



【0474】

反応剤は、それぞれ以下の量を用いた。2-アセチル-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド (0.100 g)、サリチル酸アンモニウム (0.444 g)、 $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ (0.0048 g)、(R,R)-PTBP-Skewphos (0.0105 g)。表23中の○のついた反応剤を10 mL シュレンク管に、◎のついた反応剤がある場合はそれらを別の10mL シュレンク管に、それぞれ加え、反応剤の入ったシュレンク管をアルゴン雰囲気下、イソプロピルアルコールを加えて規定の温度、時間攪拌し反応液を準備した。表中で○ないし◎のついていない反応剤をあらかじめ120 mL オートクレープに入れ、オートクレープ内をアルゴン置換したのち、先に加熱攪拌した反応液を送液した。オートクレープ内を水素でパージしたのち、水素ガスを3.0 MPa まで加圧し、水素加圧下、定められた温度で、20 時間攪拌した。反応後、オートクレープを冷却し、水素ガスを解圧した。HPLC により標題化合物(R 体)のエナンチオマー過剰率を算出した。結果を表23に示す。HPLC 条件は実施例163-368 と同様である。特別な操作に関しては、表23の注釈に記載した。

【0475】

【表23-1】

実施例	Premix					hydrogenation temp.	HPLC area%		% ee
	基質	Ammonium Salicylate (AS)	[IrCl(cod)] ₂	配位子	temp., time		標題化合物*	アルコール体	
386	○	○			50 °C, 5h	50 °C	60.6	4.0	22.0
387	○		○	○	50 °C, 5h	50 °C	59.9	3.3	17.8
388		○	○	○	50 °C, 5h	50 °C	69.0	3.6	39.4
389	○	○	○	○	50 °C, 5h	50 °C	55.5	9.6	71.3
390	○	○	○	○	50 °C, 1h	50 °C	68.3	6.7	64.9
391	○	○	○	○	50 °C, 2h	50 °C	60.1	7.7	82.1
392	○	○	○	○	50 °C, 2h	50 °C	61.3	9.5	63.7
393	○	○	○	○	50 °C, 2h	50 °C	54.5	9.2	77.5
394 ¹⁾			○	○ (+ AS10eq)	50 °C, 2h	50 °C	68.3	3.4	20.2
395 ²⁾			○	(+ 基質 (2 eq.)), AS (10 eq.)	50 °C, 2h	50 °C	60.7	3.5	23.1

【0476】

【表23-2】

実施例	Premix					hydrogenation temp.	HPLC area%		% ee
	基質	Ammonium Salicylate (AS)	[IrCl(cod)] ₂	配位子	temp., time				
396 ³⁾	○	○	◎	◎(+基質 (2 eq.), AS (10 eq.))	50 °C, 2h	50 °C	55.0	2.8	47.2
397 ⁴⁾	○	○	◎	◎(rt)	50 °C, 2h	50 °C	58.2	3.9	48.0
398	○	○	○	○	30 °C, 5h	50 °C	71.3	3.5	36.8
399	○	○	○	○	50 °C, 2h	30 °C	49.6	16.7	81.9
400	○	○	○	○	30 °C, 5h	30 °C	27.5	2.0	24.3

*標題化合物(R体とS体を含む)

1) サリチル酸アンモニウム (イリジウム触媒に対して10当量)を、[IrCl(cod)]₂と(R,R)-PTBP-Skewphos (イリジウム触媒に対して1.1当量)と共に撹拌した。2) 基質(イリジウム触媒に対して2当量)とサリチル酸アンモニウム (イリジウム触媒に対して10当量)を、[IrCl(cod)]₂と(R,R)-PTBP-Skewphosと共に撹拌した。3) 基質とサリチル酸アンモニウムのイソプロピルアルコール溶液、ならびに[IrCl(cod)]₂、(R,R)-PTBP-Skewphos、基質(イリジウム触媒に対して2当量)とサリチル酸アンモニウム (イリジウム触媒に対して10当量)のイソプロピルアルコール溶液をそれぞれ別のシュレンク管に加えた後、それぞれ50°Cで2時間撹拌した。4) 基質とサリチル酸アンモニウムのイソプロピルアルコール溶液を50°Cで2時間撹拌し、[IrCl(cod)]₂と(R,R)-PTBP-Skewphosは室温で2時間撹拌した。

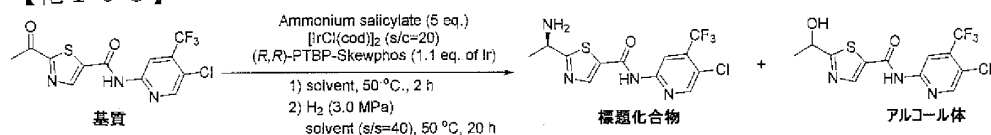
【0477】

実施例 401-412

2-((1R)-1-アミノエチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミドの合成

【0478】

【化103】



【0479】

実施例 381-385 と同様の方法・条件で、ただし、サリチル酸アンモニウムを基質に対して 5 当量の 0.222g とし、アルゴン雰囲気下複圧操作後の脱水溶媒を表 24 に示す溶媒とし、反応を行なった。HPLC により標題化合物 (R 体と S 体を含む) への選択率と標題化合物 (R 体) のエナンチオマー過剰率を算出した。結果を表 24 に示す。

【0480】

【表24】

実施例	溶媒	assay yield (%)		選択率**	%ee
		標題化合物*	アルコール体		
401	IPA (10 eq. of AS)	56	10	85.0	68.9
402	IPA (5 eq. of AS)	51	28	65.0	79.6
403	IPA (2 eq. of AS)	39	49	44.0	52.4
404	THF	74	10	88.0	74.4
405	MeOH	44	23	66.0	10.7
406	EtOH	60	16	79.0	27.9
407	IPA/toluene=10/1	46	27	63.0	74.9
408	IPA/toluene=1/1	56	20	74.0	84.4
409	THF/toluene=10/1	71	9	89.0	73.3
410	THF/toluene=1/1	69	19	78.0	45.9
411	IPA/H ₂ O=10/1	7	31	18.0	13.1
412	THF/H ₂ O=10/1	11	32	26.0	9.7

*標題化合物(R体とS体を含む)

**選択率(%)=100 X 標題化合物(R体+S体)/(アルコール体+標題化合物(R体+S体))

AS: Ammonium salicylate

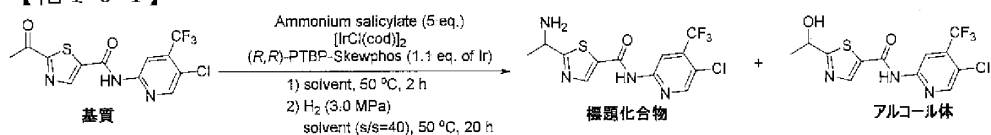
【0481】

実施例 413-415

2-((1R)-1-アミノエチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミドの合成

【0482】

【化104】



【0483】

実施例 401-412 と同様にして、ただし $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ を S/C=50 または 100 として反応を行なった。結果を表 25 に示す。

【0484】

【表25】

実施例	溶媒	[IrCl(cod)] ₂ s/c	assay yield (%)		Amine Ratio**	%ee
			標題化合物*	アルコール体		
413	IPA	50	64	9	0.88	37.4
414	THF	50	74	9	0.89	71.2
415 ¹⁾	THF	100	80	5	0.94	67.1

1) 基質 (0.300 g)、サリチル酸アンモニウム (0.600 g) を用いた。
*標題化合物 (R 体と S 体を含む)
**Amine ratio= 標題化合物 (R 体+S 体) / (アルコール体+標題化合物 (R 体+S 体))

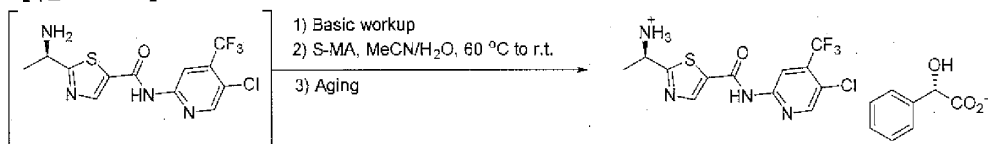
【0485】

実施例 416

2-((1R)-1-アミノエチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド (S)-マンデル酸塩の合成

【0486】

【化105】



【0487】

2-((1R)-1-アミノエチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド (2.82 mmol, 59.6% ee) を含む水素化反応液を減圧濃縮し、トルエン/酢酸エチル=1/1 混合液 (30 mL) とトリエチルアミン水溶液 (5.26 mL のトリエチルアミンを水 (40 mL) で薄める) を加え、分液した。有機層を分取し、水層をトルエン/酢酸エチル=1/1 混合液 (30 mL) で 2 回洗浄した。3 つの有機層を混合し、トリエチルアミン水溶液 (0.478 mL のトリエチルアミンを水 (40 mL) で薄めた) で洗浄した。有機層を分取し、硫酸ナトリウムで乾燥したのち、減圧濃縮した。アセトニトリルに溶媒置換した後、残渣にアセトニトリル (27.8 mL) と水 (0.96 mL) を加え、60 °C にて加熱溶解した。(S)-マンデル酸 (0.399 g) を 60 °C で加えたのち、室温に冷却した。生成した結晶を室温にて 3 時間熟成した。生成した結晶を桐山ロートにてろ過し、アセトニトリル (4.0 mL) で洗浄したのち、50 °C で一晩減圧乾燥したところ、2-((1R)-1-アミノエチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド (S)-マンデル酸塩が 93.4 HPLCarea % and 98.9% de で取得できた。得られた湿結晶にアセトニトリル (72 mL) を加え、30 分間加熱還流したのち、再度室温に冷却した。生成した結晶を桐山ロートにてろ過し、アセトニトリル (18 mL) で洗浄したのち、50 °C で一晩減圧乾燥し、1.01 g の 2-((1R)-1-アミノエチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド (S)-マンデル酸塩を取得した。収率 77 %、94.4% de。

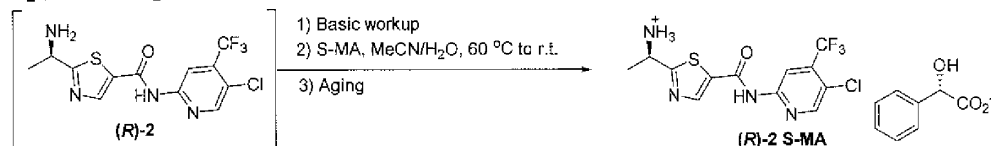
【0488】

実施例 417

2-((1R)-1-アミノエチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド (S)-マンデル酸塩の合成

【0489】

【化106】



【0490】

2-((1R)-1-アミノエチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド(2.21 mmol, 80.5% ee)を含む水素化反応液を減圧濃縮し、トルエン/酢酸エチル=1/1 混合液(30 mL)とトリエチルアミン水溶液(5.38 mLのトリエチルアミンを水(40 mL)で薄めた)を加え、分液した。有機層を分取し、水層をトルエン/酢酸エチル=1/1 混合液(30 mL)で2回洗浄した。3つの有機層を混合し、硫酸ナトリウムで乾燥したのち、減圧濃縮した。アセトニトリルに溶媒置換した後、残渣にアセトニトリル(22.1 mL)と水(0.76 mL)を加え、60 °Cにて加熱溶解した。(S)-マンデル酸

(0.361 g)を60 °Cで加えたのち、室温に冷却した。生成した結晶を室温にて3時間熟成した。生成した結晶を桐山ロートにてろ過し、アセトニトリル

(4.0 mL)で洗浄したのち、50 °Cで一晩減圧乾燥したところ、(R)-2-(1-アミノエチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)チアゾール-5-カルボキサミド (S)-マンデル酸塩が 93.4 HPLCarea % and 98.9% deで取得できた。得られた湿結晶にアセトニトリル(72 mL)を加え、30分間加熱還流したのち、再度室温に冷却した。生成した結晶を桐山ロートにてろ過し、アセトニトリル(18 mL)で洗浄したのち、50 °Cで一晩減圧乾燥し、0.87 gの2-((1R)-1-アミノエチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド (S)-マンデル酸塩を取得した。収率 79 %、97.1% de。

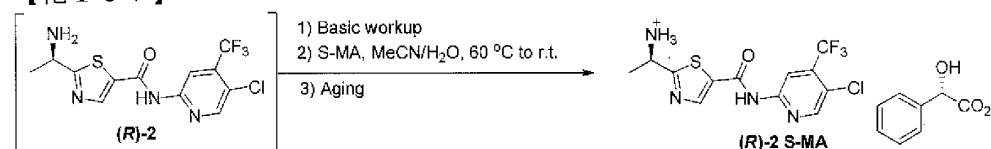
【0491】

実施例 418

2-((1R)-1-アミノエチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド (S)-マンデル酸塩の合成

【0492】

【化107】



【0493】

2-((1R)-1-アミノエチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド(2.79 mmol, 63.6% ee)を含む水素化反応液を減圧濃縮し、トルエン/酢酸エチル=1/1 混合液(30 mL)と1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液(40 mL)を加え、分液した。有機層を分取し、水層をトルエン/酢酸エチル=1/1 混合液(30 mL)で2回洗浄した。3つの有機層を混合し、0.1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液(40 mL)で洗浄した。3つの有機層を混合し、硫酸ナトリウムで乾燥したのち、減圧濃縮した。アセトニトリルに溶媒置換した後、残渣にアセトニトリル(22.2 mL)と水(0.77 mL)を加え、60 °Cにて加熱溶解した。(S)-マンデル酸(0.327 g)を60 °Cで加えたのち、室温に冷却した。生成した結晶を室温にて一晩熟成した。生成した結晶を桐山ロートにてろ過し、アセトニトリル(4.0 mL)で洗浄したのち、50 °Cで一晩減圧乾燥し、0.81 gの2-((1R)-1-アミノエチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフル

オロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド (S)-マンデル酸塩を取得した。収率 57 %、96.0% de。

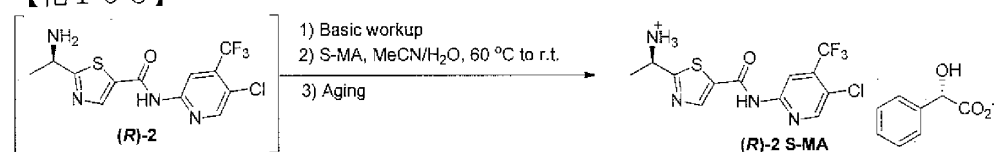
【0494】

実施例 419

2-((1R)-1-アミノエチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド (S)-マンデル酸塩の合成

【0495】

【化108】



【0496】

2-((1R)-1-アミノエチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド (2.94 mmol, 64.6% ee) を含む水素化反応液を減圧濃縮し、トルエン/酢酸エチル=1/1 混合液 (30 mL) と 0.5 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (80 mL) を加え、分液した。有機層を分取し、水層をトルエン/酢酸エチル=1/1 混合液 (30 mL) で 2 回洗浄した。3 つの有機層を混合し、0.05 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (80 mL) で洗浄した。3 つの有機層を混合し、硫酸ナトリウムで乾燥したのち、減圧濃縮した。アセトニトリルに溶媒置換した後、残渣にアセトニトリル (27.9 mL) と水 (0.96 mL) を加え、60 °C にて加熱溶解した。(S)-マンデル酸 (0.415 g) を 60 °C で加えたのち、室温に冷却した。生成した結晶を室温にて一晩熟成した。生成した結晶を桐山ロートにてろ過し、アセトニトリル (4.0 mL) で洗浄したのち、50 °C で一晩減圧乾燥し、1.04 g の 2-((1R)-1-アミノエチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド (S)-マンデル酸塩を取得した。収率 70 %、95.3% de。

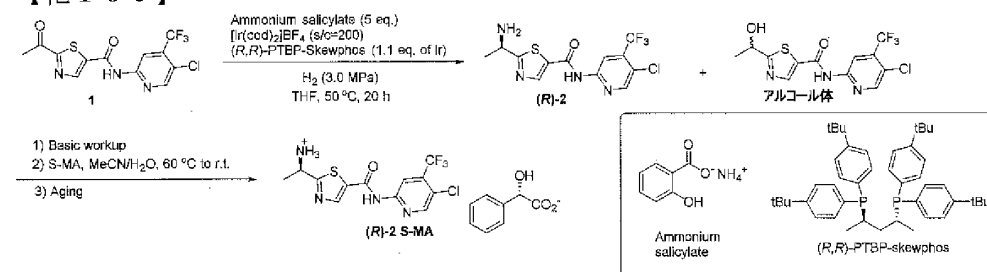
【0497】

実施例 420

2-((1R)-1-アミノエチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド (S)-マンデル酸塩の合成

【0498】

【化109】



【0499】

2-アセチル-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド (3.50 g)、サリチル酸アンモニウム (7.76 g)、 $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ (0.0248 g) ならびに (R,R)-PTBP-skewphos (0.0366 g) を 200 mL シュレンク管に加えた。シュレンク管内を減圧し、アルゴン雰囲気下複圧する操作を 5 回行った。アルゴン雰囲気下、超脱水 THF (120 mL) を加え、50 °C で 2 時間攪拌した。攪拌終了後、アルゴン雰囲気下、反応液を 300 mL オートクレープに送液した。シュレンク管内を THF (20 mL) で洗浄し、洗液もオートクレープに送液した。オートクレープ内を水素でパージした。水素ガスを 3.0 MPa まで加圧し、水素加圧下、50 °C で、20 時間攪拌した。反応後、オートクレープを冷却し、水素ガスを解圧した。HPLC により 2-((1R)-1-アミノエチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミドとアルコール体の収率と、2-((1R)-1-アミノエチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミドのエナンチオマー過剰率を算出したところ、2-((1R)-1-アミノエチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミドが収率 81%、85% ee で、アルコール体が 2% 生成していた。トルエン (10 mL) を加え、反応混合物を減圧濃縮した。トルエン/酢酸エチル=1/1 混合液 (80 mL) とアンモニア水溶液 (7.49 g の 25% アンモニア水溶液を水で薄めて 80 mL の溶液とする) を残渣に加え、室温にて 10 分間攪拌した。有機層を分取し、水層をトルエン/酢酸エチル=1/1 混合液 (20 mL) で 2 回洗浄した。3 つの有機層を混合し、アンモニア水溶液 (0.68 g の 25% アンモニア水溶液を水で薄めて 80 mL の溶液とした) で洗浄した。有機層を分取し、硫酸ナトリウムで乾燥したのち、減圧濃縮した。アセトニトリルに溶媒置換した後、残渣にアセトニトリル (84 mL) と水 (2.9 mL) を加え、60 °C にて加熱溶解した。(S)-マンデル酸 (1.39 g) を 60 °C で加えたのち、室温に冷却した。生成した結晶を室温にて一晩熟成した。生成した結晶を桐山ロートにてろ過し、アセトニトリル (11.6 mL) で洗浄したのち、50 °C で 3 時間減圧乾燥したところ、(R)-2-(1-アミノエチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)チアゾール-5-カルボキサミド (S)-マンデル酸塩が 93.4 HPLC area %、98.9% de で取得できた。得られた湿結晶にアセトニトリル (72 mL) を加え、30 分間加熱還流したのち、再度室温に冷却した。生成した結晶を桐山ロートにてろ過し、アセトニトリル (18 mL) で洗浄したのち、50 °C で一晩減圧乾燥し、3.46 g の 2-((1R)-1-アミノエチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド (S)-マンデル酸塩を取得した。収率 69%、99.8% de。

【0500】

高速液体クロマトグラフィー分析条件(面積百分率)

カラム：YMC-Pack ODS-A (株式会社ワイエムシー社製)、4.6*150 mm

UV 検出波長：254 nm

移動相：高速液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/0.025 mol/L リン酸二水素カリウム水溶液=8/2

流速：1.0 mL/min

保持時間：2.3 min. (標題化合物 (R 体と S 体を含む)), 2.9 min. (アルコール体), 4.8 min. (基質)

高速液体クロマトグラフィー分析条件(光学純度)

カラム：IA (ダイセル化学工業株式会社製)、4.6*250 mm

UV 検出波長：254 nm

移動相：高速液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/メタノール/水=80/15/5

流速：1.0 mL/min

カラム温度：40 °C

保持時間：4.6 min. (基質), 5.8 min. (アルコール体), 11.6 min. (アルコール体), 16.2 min. (標題化合物 (R 体)), 24.2 min. (標題化合物のエナントオマー(S 体)).

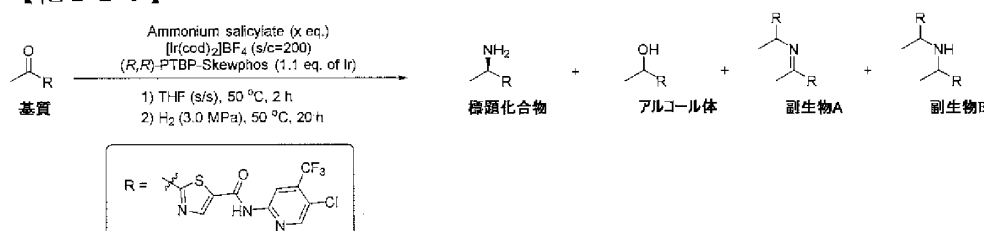
【0501】

実施例 421-428

2-((1R)-1-アミノエチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミドの合成

【0502】

【化110】



【0503】

2-アセチル-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド(0.400 g)、サリチル酸アンモニウム、[Ir(cod)₂]BF₄ (0.0028 g)、(R,R)-PTBP-Skewphos (0.0042 g) をエンデバー(登録商標)用試験管に量りとした。試験管を装置にセットし、装置内を減圧し、アルゴン雰囲気下複圧する操作を5回行った。アルゴン雰囲気下、超脱水 THF をシリンジにて加えたのち、50 °Cで、2時間攪拌した。攪拌終了後、装置内を水素でパージした。水素ガスを3.0 MPaまで加圧し、水素加圧下、50 °Cで、20時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水素ガスを解圧した。HPLCにより各生成物の収率と標題化合物のエナントオマー過剰率を算出した。結果を表27に示す。

【0504】

高速液体クロマトグラフィー分析条件(面積百分率)

カラム：YMC-Pack ODS-A (株式会社ワイエムシィ社製)、4.6*150 mm

UV 検出波長：254 nm

移動相 A：高速液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/0.010 mol/L リン酸
二水素カリウム水溶液=6/4

移動相 B：高速液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/0.010 mol/L リン酸
二水素カリウム水溶液=8/2

流速：1.0 mL/min

グラジエントプログラム：

【0505】

【表26】

	Mobile phase A	Mobile phase B
0.00 min	100 %	0 %
8.00 min	100 %	0 %
10.00 min	0 %	100 %
25.00 min	0 %	100 %
25.01 min	100 %	0 %
35.00 min	100 %	0 %

【0506】

保持時間：2.2 min. (標題化合物 (R体とS体を含む)), 3.6 min. (アルコール体), 7.0 min. (基質), 19.8 min. (副生物B)

高速液体クロマトグラフィー分析条件(光学純度)

カラム：IA (ダイセル化学工業株式会社製)、4.6*250 mm

UV検出波長：254 nm

移動相：高速液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/メタノール/水
=80/15/5

流速：1.0 mL/min

カラム温度：40 °C

保持時間：4.6 min. (基質), 5.8 min. (アルコール体), 11.6 min. (アルコール体), 16.2 min. (標題化合物 (R体)), 24.2 min. (標題化合物のエナンチオマー(S体)).

【0507】

【表27】

実施例	amount of AS	s/s	HPLC assay (%)						total yield	Amine ratio*
			標題化合物		アルコール体 yield	基質 yield	副生物 B yield	副生物 A yield		
			yield	% ee						
421	1.2	20	67	83.6	12	1	0	8	96	0.85
422	2.0	20	80	73.6	7	0	0	4	95	0.92
423	3.0	20	83	81.9	5	0	0	2	92	0.94
424	4.0	20	84	87.2	4	0	0	1	90	0.95
425	1.2	10	66	77.9	14	1	0	4	89	0.83
426	2.0	10	71	80.9	9	1	0	2	85	0.89
427	3.0	10	74	80.7	6	1	0	1	83	0.93
428	4.0	10	71	76.7	4	1	0	3	82	0.95

*Amine ratio= 標題化合物 (R体+S体) / (アルコール体+標題化合物 (R体+S体))

AS: Ammonium salicylate

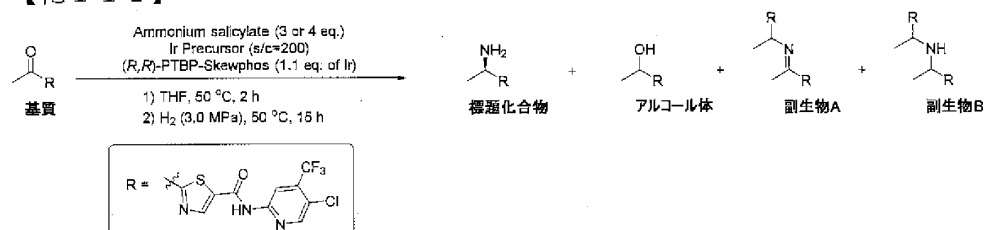
【0508】

実施例 429-442

2-((1R)-1-アミノエチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミドの合成

【0509】

【化111】



【0510】

基質の2-アセチル-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミドを0.400 g、サリチル酸アンモニウム、イリジウム前駆体（基質に対して0.005当量）、(R,R)-PTBP-Skewphos (0.0042 g)をエンデバー（登録商標）用試験管に量りとった。試験管を装置にセットし、装置内を減圧し、アルゴン雰囲気下複圧する操作を5回行った。アルゴン雰囲気下、超脱水THF (8.0 mL)をシリンジにて加えたのち、50℃で、2時間攪拌した。攪拌終了後、装置内を水素でパージした。水素ガスを3.0 MPaまで加圧し、水素加圧下、50℃で、15時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水素ガスを解圧した。HPLCにより各生成物の収率と標題化合物のエナンチオマー過剰率を算出した。結果を表28に示す。HPLC条件は実施例421-428と同様である。

【0511】

【表28】

実施例	Ir precursor	amount of AS	HPLC assay (%)						total yield	Amine ratio*
			標題化合物		γ-ルコ-ル体		基質			
			yield	% ee	yield	yield	yield	yield		
429	[Ir(cod) ₂]BF ₄	3.0	57	83.7	3	4	0	15	94	0.95
430	[Ir(cod) ₂]BF ₄	4.0	55	85.1	3	5	0	15	93	0.95
431	[IrCl(cod)] ₂	3.0	68	85.2	4	2	0	11	96	0.94
432	[IrCl(cod)] ₂	4.0	73	85.8	4	2	0	8	95	0.95
433	[IrCl(cod)] ₂ +NaBF ₄	3.0	66	84.8	4	3	0	11	95	0.94
434	[IrCl(cod)] ₂ +NaBF ₄	4.0	65	84.5	3	3	0	11	93	0.96
435	[Ir(cod) ₂]BARF	3.0	73	86.4	5	1	0	8	95	0.94
436	[Ir(cod) ₂]BARF	4.0	67	67.9	4	2	0	9	91	0.94
437	[IrI(cod)] ₂	3.0	37	84.7	3	10	0	22	94	0.93
438	[IrI(cod)] ₂	4.0	38	84.4	3	10	0	20	91	0.93
439	[IrOMe(cod)] ₂	3.0	74	86.5	5	2	0	7	95	0.94
440	[IrOMe(cod)] ₂	4.0	71	85.5	4	2	0	8	93	0.95
441	Ir(acac)(cod)	3.0	75	87.2	5	1	0	6	93	0.94
442	Ir(acac)(cod)	4.0	77	86.9	4	1	0	6	94	0.95

*Amine ratio= 標題化合物(R体+S体)/(アルコ-ル体+標題化合物(R体+S体))

AS: Ammonium salicylate

实施例 443-450

【0 5 1 3】

基質

1) THF, 50 °C, 2 h
 2) H₂ (X MPa), temp, 20 h

標題化合物

アルコール体

副生物A

副生物B

R =

2-アセチル-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド (0.400 g)、サリチル酸アンモニウム (0.532 g)、 $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ (0.0019 g)、(R,R)-PTBP-Skewphos (0.0042 g) をエンデバー(登録商標)用試験管に量りとった。実施例 421-428 と同様に反応させ、HPLC により各生成物の収率と標題化合物のエナンチオマー過剰率を算出した。結果を表 29 に示す。

【0515】

【表29】

実施例	H ₂ pressure	temperature	HPLC assay (%)						total yield	Amine ratio*
			標題化合物		γ-ir- body	基質	副生物 B	副生物 A		
			yield	% ee						
443	3.0	30	23	95.4	2	15	0	26	92	0.92
444	3.0	50	73	81.0	3	1	0	7	91	0.96
445	3.0	80	91	37.3	2	0	0	0	93	0.98
446	3.0	100	81	2.6	3	0	0	0	84	0.96
447	1.0	30	6	94.8	1	36	0	22	87	0.86
448	1.0	50	34	78.7	1	8	0	23	89	0.97
449	1.0	80	76	16.5	2	0	0	5	88	0.97
450	1.0	100	54	2.3	3	5	1	13	90	0.95

*Amine ratio= 標題化合物(R体+S体)/(アルコール体+標題化合物(R体+S体))

實施例 451-457

【0 5 1 7】

基質

1) THF, 50 °C, 2 h
 2) H₂ (3.0 MPa), 50 °C, 20 h

副生物A

副生物B

R =

2-アセチル-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド (0.400 g)、サリチル酸アンモニウム (0.532 g)、 $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ (0.0019 g)、(R,R)-PTBP-Skewphos をエンデバー(登録商標)用試験管に量りとった。実施例 421-428 と同様に反応させ、HPLC により各生成物の収率と標題化合物のエナンチオマー過剰率を算出した。結果を表 30 に示す。

【0519】

【表30】

実施例	配位子/Ir	HPLC assay (%)								total yield	Amine ratio*		
		標題化合物		アルコール体		基質		副生物 B				副生物 A	
		yield	% ee	yield	% ee	yield	% ee	yield	% ee			yield	% ee
		yield	% ee	yield	% ee	yield	% ee	yield	% ee			yield	% ee
451	0.20	37	78.0	1	7	0		23		91	0.97		
452	0.40	72	80.7	2	1	0		10		95	0.97		
453	0.50	77	83.3	3	1	0		7		95	0.96		
454	0.80	89	86.5	5	0	0		2		98	0.95		
455	1.10	88	87.1	5	0	0		1		95	0.95		
456	2.00	88	85.3	4	0	0		2		96	0.96		
457	3.00	88	87.3	5	0	0		1		95	0.95		

*Amine ratio= 標題化合物 (R体+S体) / (アルコール体+標題化合物 (R体+S体))

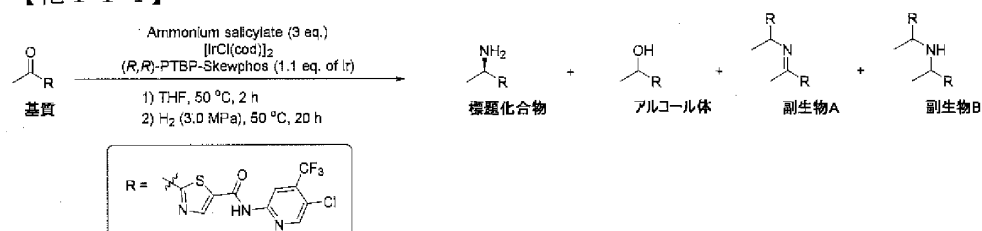
【0520】

実施例 458-464

2-((1R)-1-アミノエチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミドの合成

【0521】

【化114】



【0522】

2-アセチル-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド (0.400 g)、サリチル酸アンモニウム (0.532 g)、[IrCl(cod)]₂、(R,R)-PTBP-Skewphos をエンデバー(登録商標)用試験管に量りとった。実施例 421-428 と同様に反応させ、HPLC により各生成物の収率と標題化合物のエナンチオマー過剰率を算出した。結果を表 31 に示す。

【0523】

【表31】

実施例	s/c (initial)	HPLC assay (%)							total yield	Amine ratio*
		標題化合物		アルコール体	基質	副生物 B	副生物 A			
		yield	% ee				yield	yield		
458	5	63	74.3	16	0	0	0	79	0.80	
459	10	73	84.3	13	0	0	0	86	0.85	
460	50	82	89.0	9	0	0	1	93	0.90	
461	100	83	89.2	8	0	0	0	91	0.91	
462	200	85	86.7	5	0	0	1	92	0.94	
463	400	66	78.8	3	2	0	10	91	0.96	
464	600	33	78.2	1	9	0	23	89	0.97	

*Amine ratio= 標題化合物 (R 体+S 体) / (アルコール体+標題化合物 (R 体+S 体))

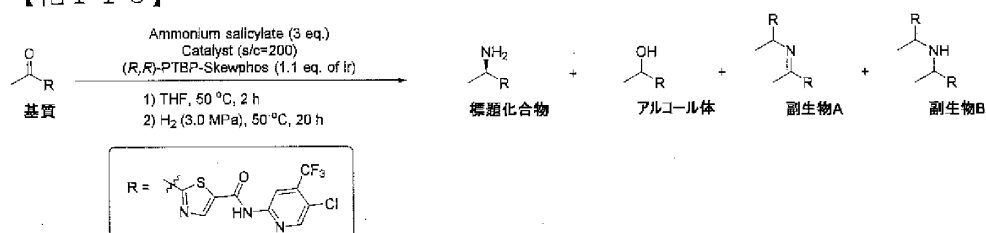
【0524】

実施例 465-472

2-((1R)-1-アミノエチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミドの合成

【0525】

【化115】



【0526】

シュレンク管に 触媒 A ($[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ (0.0019 g)、(R,R)-PTBP-Skewphos (0.0042 g) もしくは触媒 B ($[\text{IrCl}(\text{cod})] \{(\text{R,R})\text{-PTBP-skewphos}\}$ (0.0057 g)、ならびに表で○がついた反応剤 (2-アセチル-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド (0.400 g)、サリチル酸アンモニウム (0.532 g) を量りとった。シュレンク管内を減圧し、アルゴン雰囲気下複圧する操作を 5 回行った。アルゴン雰囲気下、超脱水 THF (8.0 mL) をシリンジにて加えたのち、50 °C、2 時間攪拌した。別に残りの反応剤 (表中○のついていないもの) をエンデバー(登録商標)用試験管に量りとり、装置内をアルゴン雰囲気に置換した。攪拌終了後、反応液をエンデバーに送液し、装置内を水素でパージした。水素ガスを 3.0 MPa まで加圧し、水素加圧下、50 °C で、20 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水素ガスを解圧した。HPLC により各生成物の収率と標題化合物のエナンチオマー過剰率を算出した。結果を表 3 2 に示す。HPLC 条件は実施例 421-428 と同様である。なお、実施例 467 においては、premix なしで、水素化反応を行った。

【0527】

【表32】

実施例	catalyst	基質	Ammonium salicylate	premix	HPLC assay (%)								total yield	Amine ratio*		
					標題化合物		70-80% 体		基質		副生物 B				副生物 A	
					yield	% ee	yield	% ee	yield	% ee	yield	% ee			yield	% ee
465	A	○	○	○	88	87.1	5	0	0	0	1	95	0.95			
466	B	○	○	○	84	84.7	4	0	0	0	2	92	0.95			
467	A	○	○		42	79.2	2	5	0	0	23	95	0.95			
468	B	○	○	○	41	80.2	2	5	0	0	23	94	0.95			
469	A	○		○	53	76.4	2	4	0	0	18	95	0.96			
470	B	○		○	48	77.1	1	4	0	0	20	93	0.98			
471	A		○	○	59	75.5	2	3	0	0	16	96	0.97			
472	B		○	○	50	77.0	1	5	0	0	19	94	0.98			

*Amine ratio= 標題化合物 (R 体+S 体) / (アルコール体+標題化合物 (R 体+S 体))

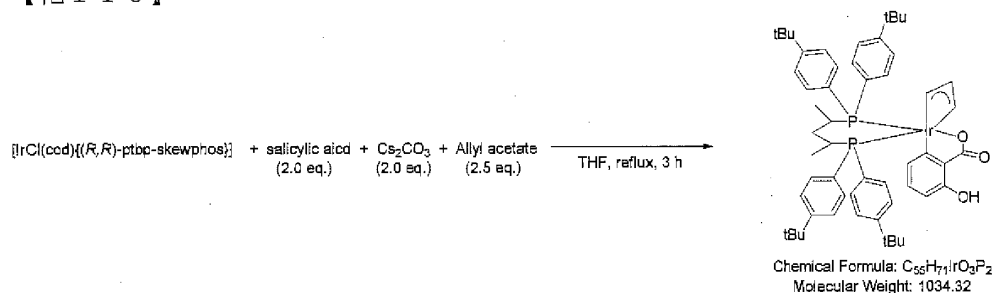
【0528】

参考例 36

イリジウム触媒の合成

【0529】

【化116】



【0530】

シュレンク管に、 $[\text{IrCl}(\text{cod})]\{(\text{R},\text{R})\text{-ptbp-skewphos}\}$ (0.600 g)、サリチル酸 (0.166 g)、炭酸セシウム (0.391 g) を量りとった。シュレンク管内を減圧し、アルゴン雰囲気下複圧する操作を5回行った。アルゴン雰囲気下、超脱水 THF (20.0 mL) と酢酸アリル (0.161 mL) をシリンジにて加えたのち、室温で10分、次いで加熱還流下3時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、ジクロロメタン (15 mL) を加え、セライト上にてろ過を行った。セライトをジクロロメタン (15 mL) で洗浄し、ろ液とあわせて減圧濃縮し、黄色個体を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=10/1) で生成し、0.65 g の黄色個体を得た。ヘキサン (15 mL) を加え、加熱還流した後、氷冷し、30分撹拌した。生じた固体をろ過し、氷冷したヘキサンで洗浄し、ろ液を減圧濃縮したところ、0.47 g の目的物が2種のジアステレオマー混合物として得られた。収率47%。

^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3) δ : -15.58 (d, $J = 32.3$ Hz, 1P), -14.80 (d, $J = 29.9$ Hz, 1P), -9.75 (d, $J = 32.3$ Hz, two peaks merge)

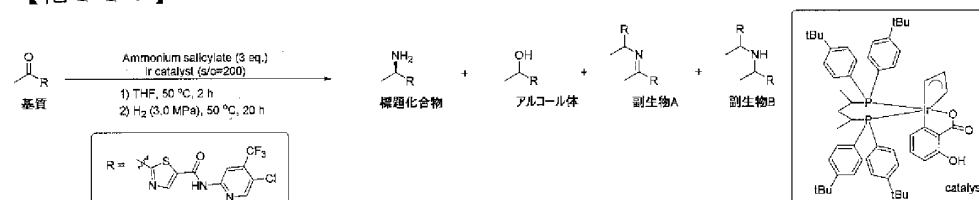
【0531】

実施例 473

2-((1R)-1-アミノエチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミドの合成

【0532】

【化117】



【0533】

2-アセチル-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド (0.400 g)、サリチル酸アンモニウム (0.532 g)、参考例 36 で合成したイリジウム触媒 (0.0059 g) をエンデバー(登録商標)用試験管に量りとった。試験管を装置にセットし、装置内を減圧し、アルゴン雰囲気下複圧する操作を 5 回行った。アルゴン雰囲気下、超脱水 THF (8.0 mL) をシリンジにて加えたのち、50 °C で、2 時間攪拌した。攪拌終了後、装置内を水素でパージした。水素ガスを 3.0 MPa まで加圧し、水素加圧下、50 °C で、20 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水素ガスを解圧した。HPLC により各生成物の収率と標題化合物のエナンチオマー過剰率を算出した。標題化合物 収率 84%、85.9% ee; アルコール体 収率 4%; 副生物 A 収率 0%; 副生物 B 収率 2%。

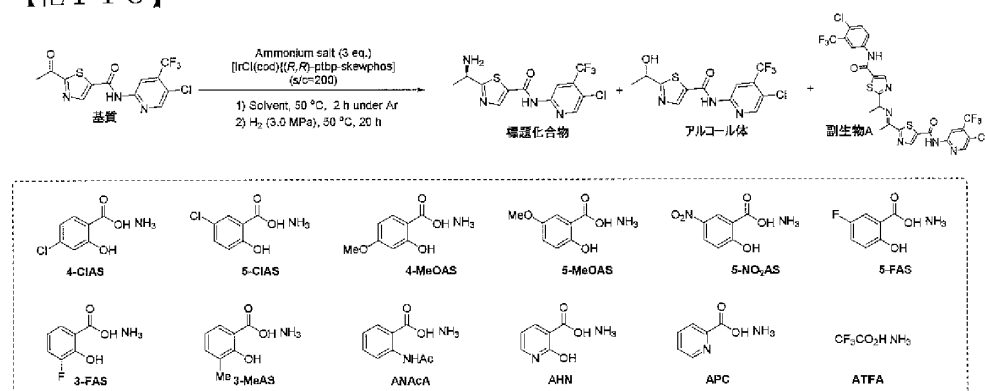
【0534】

実施例 474-499

2-((1R)-1-アミノエチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミドの合成

【0535】

【化118】



【0536】

基質の 2-アセチル-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド (0.400 g)、アミン源としてサリチル酸アンモニウム誘導体 (基質に対して 3 当量)、[IrCl(cod)]{(R,R)-ptbp-skewphos} (0.0057 g) をエンデバー(登録商標)用試験管に量りとった。実施例 421-428 と同様に反応させ、HPLC により各生成物の収率と標題化合物のエナンチオマー過剰率を算出した。結果を表 33 に示す。

【0537】

【表33-1】

実施例	アミン源	溶媒	HPLC assay (%)					total yield
			標題化合物		THF- body yield	基質 yield	副生物 A yield	
			yield	% ee				
474	AS	THF	85	83.1	5	0	1	92
475	AS	THF/MeOH=3/1	76	71.8	3	1	6	92
476	AS	THF/IPA=3/1	86	86.4	5	0	2	95
477	4-ClAS	THF	82	87.2	3	1	3	92
478	5-ClAS	THF	90	88.7	2	0	1	94
479	5-ClAS	IPA	22	23.5	2	28	24	100
480	5-ClAS	IPA/THF=3/1	77	68.4	3	2	7	96
481	5-ClAS	THF/IPA=3/1	87	86.9	3	1	3	97
482	5-ClAS	THF/MeOH=3/1	37	72.5	1	11	21	91
483	5-ClAS(1.2 eq.)	THF	58	86.2	3	5	14	94
484	5-NO ₂ AS	THF	3	61.4	1	72	11	98
485	5-NO ₂ AS	THF/MeOH=3/1	13	71.5	1	50	17	98
486	5-FAS	THF	77	86.1	2	1	4	88
487	3-FAS	THF	54	50.8	4	6	17	98
488	3-MeAS	THF	65	79.9	5	2	11	94

【0538】
【表33-2】

実施例	アミン源	溶媒	HPLC assay (%)						total yield
			標題化合物		アルコール体		基質		
			yield	% ee	yield	yield	yield	副生物 A yield	
489	3-MeAS	THF/MeOH=3/1	18	69.0	2	9	26	81	
490	Ammonium	THF	9	95.6	4	48	18	97	
491	N-acetyl anthranate	THF/MeOH=3/1	20	53.8	2	10	28	88	
492	4-MeOAS	THF	42	76.9	8	5	21	97	
493	5-MeOAS	THF	82	86.5	5	0	1	89	
494	5-MeOAS	THF/MeOH=3/1	74	73.9	4	1	4	87	
495	AHN	IPA	0.1	nd	1	79	0	80	
496	AHN	THF/IPA	0.1	nd	1	111	0	112	
497	APC	IPA	0.1	nd	1	98	0	99	
498	APC	THF/IPA	0.1	nd	0	97	0	97	
499	ATFA	THF	19	77.6	1	64	6	96	

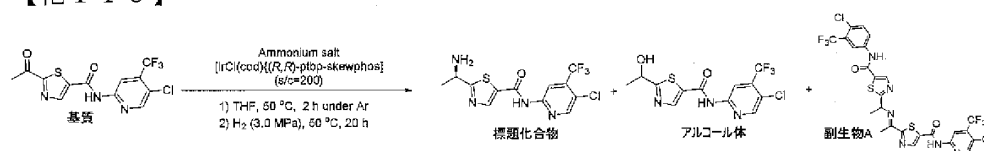
【0539】

実施例 500-508

2-((1R)-1-アミノエチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミドの合成

【0540】

【化119】



【0541】

2-アセチル-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド (0.400 g)、アミン源として、サリチル酸アンモニウムおよび／またはアンモニウム塩、[IrCl(cod){(R,R)-ptbp-Skewphos}] (0.0057 g)をエンデバー(登録商標)用試験管に量りとった。実施例 421-428と同様に反応させ、HPLCにより各生成物の収率と標題化合物のエナンチオマー過剰率を算出した。結果を表34に示す。

【0542】

【表34】

実施例	アミン源	Eq of ammonium salt	HPLC assay (%)						total yield
			標題化合物		7w- α - β 体	基質	副生物 A		
			yield	% ee			yield	yield	
500	Ammonium salicylate	1.2	67	83.6	12	1	8	96	
501	Ammonium salicylate	2.0	80	-	7	0	4	95	
502	Ammonium salicylate	3.0	85	83.1	5	0	1	92	
503	Ammonium salicylate/ Ammonium chloride	1.0/2.0	62	83.6	14	1	10	97	
504	Ammonium chloride	2.0/1.0	82	85.3	7	0	2	93	
505	Ammonium salicylate/ Ammonium acetate	1.0/2.0	58	65.4	1	2	17	95	
506	Ammonium acetate	2.0/1.0	71	62.4	1	1	9	91	
507	Ammonium salicylate/ Ammonium trifluoroacetate	1.0/2.0	77	88.2	11	1	3	95	
508	Ammonium trifluoroacetate	2.0/1.0	84	86.6	7	0	2	95	

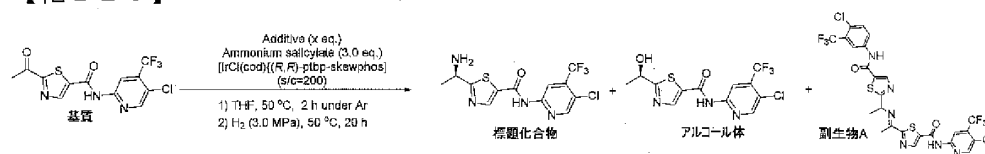
【0543】

実施例 509-523

2-((1R)-1-アミノエチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミドの合成

【0544】

【化120】



【0545】

2-アセチル-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド (0.400 g)、サリチル酸アンモニウム (0.532 g)、 $[\text{IrCl}(\text{cod})]\{(\text{R},\text{R})\text{-ptbp-Skewphos}\}$ (0.0057 g)、ならびに添加剤 (表35に示す量) を SUS316 製 120 mL オートクレーブに量りとった。オートクレーブ内を減圧し、アルゴン雰囲気下複圧する操作を5回行った。アルゴン雰囲気下、超脱水 THF (8.0 mL) をシリンジにて加えたのち、50 °Cで、2時間攪拌した。攪拌終了後、オートクレーブ内を水素でパージした。水素ガスを 3.0 MPa まで加圧し、水素加圧下、50 °Cで、20時間攪拌した。反応後、オートクレーブを冷却し、水素ガスを解圧した。HPLC により各生成物の収率と標題化合物のエナンチオマー過剰率を算出した。結果を表35に示す。HPLC 条件は実施例 421-428 と同様である。

【0546】

【表35】

実施例	Additive	eq.	HPLC assay (%)							total yield
			標題化合物		アロマト体		基質		副生物 A yield	
			yield	% ee	yield	yield	yield	yield		
509	(+)-ammonium ditaurate	0.2	84	26.3	3	0	0	1	89	
510	L-(+)-tauric acid	0.2	85	19.3	4	0	0	3	95	
511	citric acid	0.2	83	35.3	8	0	0	1	95	
512	18-crown-6	0.01	80	25.1	3	0	0	3	89	
513	Terpyridine	0.01	86	75.5	3	0	0	2	93	
514	Terpyridine	0.01	77	79.7	3	1	1	4	89	
515	Terpyridine	0.02	87	82.4	4	1	1	1	94	
516	2,2'-Bipyridine	0.02	74	15.9	2	1	1	6	89	
517	N,N,N',N'-TETRAMETHYL-1,8-NAPHTHALENEDIAMINE	0.02	84	27.7	4	0	0	2	92	
518	TMEDA	0.02	79	17.3	2	1	1	5	92	
519	N,N,N',N',N'-Pentamethyldiethylenetriamine	0.02	81	21.6	3	0	0	3	90	
520	N-Methyl-N,N-bis(2-pyridylmethyl)amine	0.02	83	62.1	3	0	0	2	90	
521	N-tert-Butyl-N,N-bis(2-pyridylmethyl)amine	0.02	87	32.3	3	0	0	1	92	
522	2,6-Bis(N,N-dimethylaminomethyl)pyridine	0.02	81	22.5	3	0	0	3	90	
523	N2,N2,N6,N6-Tetraethylpyridine-2,6-dicarboxamide	0.02	85	27.0	3	0	0	1	90	

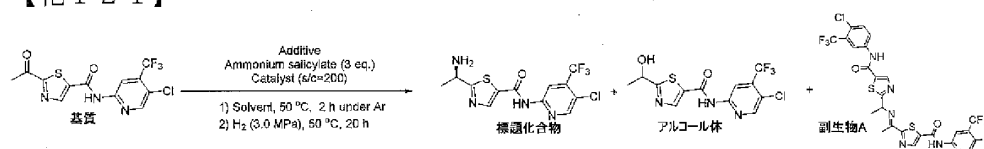
【0547】

実施例 524-542

2-((1R)-1-アミノエチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミドの合成

【0548】

【化121】



【0549】

以下の反応を標準とし、標準反応のうち添加物 (A)、溶媒 (S)、触媒 (C) をそれぞれ表 3 6 中の Change 欄に記載の通り変更して、反応を実施した。

2-アセチル-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド (0.400 g)、サリチル酸アンモニウム (0.532 g)、触媒として [IrCl(cod){(R,R)-ptbp-Skewphos}] (0.0057 g)、ならびに添加剤 (基質に対して 0.2 当量) をエンデバー(登録商標)用試験管に量りとった。試験管を装置にセットし、装置内を減圧し、アルゴン雰囲気下復圧する操作を 5 回行った。アルゴン雰囲気下、溶媒として超脱水 THF (8.0 mL) をシリンジにて加えたのち、50 °C で、2 時間攪拌した。攪拌終了後、装置内を水素でパージした。水素ガスを 3.0 MPa まで加圧し、水素加圧下、50 °C で、20 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水素ガスを解圧した実施例 421-428 と同様の HPLC 条件で、各生成物の収率と標題化合物のエナンチオマー過剰率を算出した。結果を表 3 6 に示す。

【0550】

【表36-1】

実施例	change A: Additive; S: Solvent; C: catalyst	HPLC assay (%)						total yield
		標題化合物		7%試液	基質	副生物 A		
		yield	% ee			yield	yield	
524	A: InCl ₃	76	12.5	4	2	9	100	
525	A: FeCl ₃	70	20.9	3	3	8	92	
526	A: ZnCl ₂	88	25.0	5	0	2	97	
527	A: LiCl	86	85.6	5	0	1	93	
528	A: Salicylic acid/Cs ₂ CO ₃	85	82.1	3	1	2	93	
529	A: Benzophenone	82	87.1	5	0	6	99	
530	A: Benzaldehyde	44	73.3	2	4	16	82	
531	A: Et ₃ N-salicylic acid	83	83.7	4	0	3	93	
532	A: Et ₂ NH-salicylic acid	85	84.9	4	0	2	93	
533	A: Pyridine- disalicylic acid	<89	87.5	6	0	1	97	
534	S: THF/Pyridine=9/1	<79	67.9	2	1	9	100	

【0551】

【表36-2】

実施例	change A: Additive; S: Solvent; C: catalyst	HPLC assay (%)						total yield
		標題化合物		アルコール体		基質	副生物 A	
		yield	% ee	yield	yield	yield	yield	
535	S: THF/Pyridine=3/1	<64	47.6	1	3	16		100
536	S: CPME	7	74.4	5	46	21		100
537	S: DME	73	79.4	6	2	8		97
538	S: 1,4-Dioxane	88	94.2	2	0	1		92
539	S: t-Amyl alcohol	58	81.3	3	2	14		91
540	S: THF/Dioxane=9/1	83	86.8	3	0	3		92
541	C: [IrOMe(cod)] ₂ (s/c=400)	64	75.1	2	2	12		92
542	C: Ir(acac)(cod) (s/c=400)	59	72.5	1	2	13		88

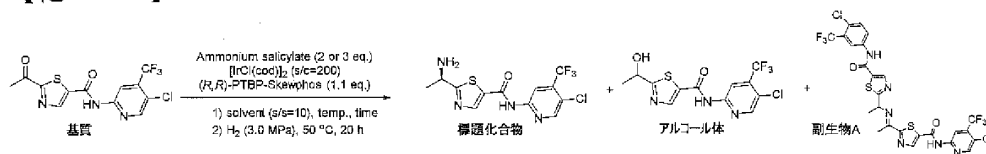
【0552】

実施例 543-565

2-((1R)-1-アミノエチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミドの合成

【0553】

【化122】



【0554】

2-アセチル-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド (0.400 g)、サリチル酸アンモニウム、 $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ (0.0019 g)、ならびに(R,R)-PTBP-Skewphos (0.0042 g)をエンデバー(登録商標)用試験管に量りとった。試験管を装置にセットし、装置内を減圧し、アルゴン雰囲気下複圧する操作を5回行った。アルゴン雰囲気下、超脱水溶媒 (4.0 mL) をシリンジにて加えたのち、規定の温度、時間で攪拌した。攪拌終了後、装置内を水素でパージした。水素ガスを 3.0 MPa まで加圧し、水素加圧下、50 °Cで、20 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水素ガスを解圧した。HPLC により各生成物の収率と標題化合物のエナンチオマー過剰率を算出した。結果を表 3 7 に示す。HPLC 条件は実施例 421-428 と同様である。

【0555】

【表37】

実施例	溶媒	Ammonium Salicylate (eq.)	premix		HPLC assay (%)					total yield
					標題化合物		副生物 A			
			temp.	time (min)	yield	% ee	yield	yield	yield	
543	THF	3.0	25	30	36	65.4	3	7	20	86
544	THF	3.0	40	30	69	70.3	4	1	10	94
545	THF	3.0	40	60	84	83.7	6	0	0	90
546	THF	3.0	40	90	85	84.7	6	0	0	91
547	THF	3.0	40	120	85	84.6	6	0	0	91
548	THF	3.0	40	180	80	85.6	7	0	0	87
549	THF	3.0	50	30	81	79.7	5	0	1	88
550	THF	3.0	50	45	76	86.6	7	0	0	83
551	THF	3.0	50	60	82	84.2	6	0	0	88
552	THF	3.0	50	75	82	85.5	6	0	0	88
553	THF	3.0	50	90	79	85.4	6	0	0	85
554	THF	3.0	50	120	74	80.7	6	1	1	83
555	THF	3.0	60	30	77	77.9	5	0	3	88
556	THF	3.0	60	60	76	80.8	5	0	1	83
557	dioxane	2.0	25	30	33	87.1	3	11	25	97
558	dioxane	2.0	40	30	26	87.2	3	16	28	101
559	dioxane	2.0	50	30	47	83.9	4	7	22	102
560	dioxane	2.0	50	60	77	88.1	5	1	7	97
561	dioxane	2.0	50	90	90	90.6	5	0	1	97
562	dioxane	2.0	50	120	91	90.7	6	0	1	99
563	dioxane	2.0	50	180	87	91.3	6	0	1	95
564	dioxane	2.0	60	30	90	92.0	7	0	0	97
565	dioxane	2.0	60	60	85	91.1	6	0	2	95

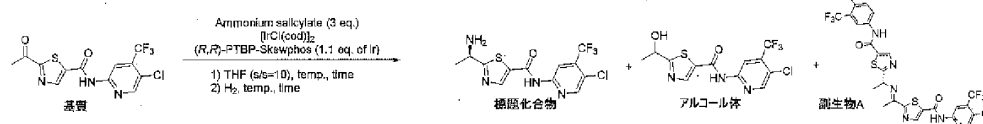
【0556】

実施例 566-576

2-((1R)-1-アミノエチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミドの合成

【0557】

【化123】



【0558】

〔IrCl(cod)]₂、(R,R)-PTBP-Skewphos、2-アセチル-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド (20.00 g)、ならびにサリチル酸アンモニウム (26.62 g)を1 Lオートクレーブに加えた。装置内を減圧し、アルゴン雰囲気下複圧する操作を7回行った。アルゴン雰囲気下、超脱水 THF (200 mL) をオートクレーブ内に送液し、規定の温度、時間で攪拌した。攪拌終了後、装置内を水素で10回パージした。水素ガスを加圧し、規定の水素圧、温度で、24時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水素ガスを解圧した。HPLCにより各生成物の収率と標題化合物のエナンチオマ一過剰率を算出した。結果を表38に示す。HPLC条件は実施例421-428と同様である。

【0559】

【表38】

実施例	s/c	premix		Hydrogenation			HPLC analysis					total yield	
							標題化合物		副生物 A	基質			
		temp	time (min.)	temp.	H ₂ press.	time (h)	yield	% ee			Yield of 光学活性体		yield
566	400	40	90	40	5	24	77	82.1	70	7	0	1	86
567	400	40	90	40	5	24	80	86.5	75	7	0	2	91
568	300	40	90	40	5	24	82	88.7	77	8	0	1	92
569	400	40	110	40	4	24	74	84.8	68	6	0	4	88
570	400	40	90	40	6	24	81	87.5	76	7	0	1	90
571	400	35	90	40	5	24	79	82.8	72	5	0	5	94
572	400	45	90	40	5	24	76	85.0	70	6	0	3	88
573	400	40	90	35	5	24	72	90.2	68	7	1	5	90
574	400	40	90	45	5	24	81	83.1	74	5	0	2	89
575	400	35	90	40	5	40	86	83.0	79	6	0	1	94
576	400	35	90	35	5	65	85	84.7	79	7	0	1	94

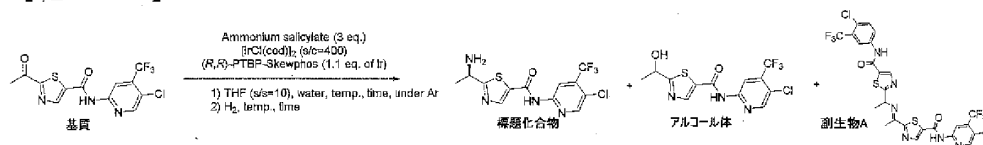
【0560】

実施例 577-587

2-((1R)-1-アミノエチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミドの合成

【0561】

【化124】



【0562】

[IrCl(cod)]₂ (0.0480 g)、(R,R)-PTBP-Skewphos (0.1046 g)、2-アセチル-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド (20.00 g)、ならびにサリチル酸アンモニウム (26.62 g) を 1 L オートクレープに加えた。装置内を減圧し、アルゴン雰囲気下複圧する操作を 7 回行った。アルゴン雰囲気下、超脱水 THF (200 mL)、超純水 (規定の ppm 量) をオートクレープ内に送液し、規定の温度、時間で攪拌した。攪拌終了後、装置内を水素で 10 回パージした。水素ガスを加圧し、規定の水素圧、温度で、24 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水素ガスを解圧した。HPLC により各生成物の収率と標題化合物のエナンチオマー過剰率を算出した。結果を表 39 に示す。HPLC 条件は実施例 421-428 と同様である。

【0563】

【表39】

実施例	water (ppm)	premix		Hydrogenation			HPLC analysis				total yield
							標題化合物		光学活性体	基質	
		temp	time (min.)	temp.	H ₂ press.	time (h)	yield	% ee	yield of 光学活性体	yield	yield
577	100	40	90	40	5	24	80	86.4	75	7	2
578	1000	40	90	40	5	24	83	86.1	77	7	2
579	2000	40	90	40	5	24	84	86.2	78	7	3
580	3000	40	90	40	5	24	83	83.2	76	7	4
581	4000	40	90	40	5	24	78	82.0	71	6	7
582	8000	40	90	40	5	24	54	73.3	47	6	18
583	2000	rt	10	40	5	24	12	nd	nd	2	29
584	2000	40	90	40	5	40	89	83.7	82	8	1
585	2000	40	90	40	5	30	86	85.9	80	7	1
586	2000	40	90	40	5	40	89	84.2	82	7	1
587	2000	rt	10	40	5	24	82	86.4	76	7	2

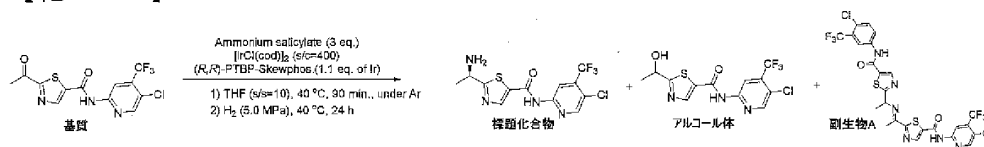
【0564】

実施例 588

2-((1R)-1-アミノエチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミドの合成

【0565】

【化125】



【0566】

[IrCl(cod)]₂ (0.0480 g)、(R,R)-PTBP-Skewphos (0.1046 g)、2-アセチル-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド (20.00 g)、ならびにサリチル酸アンモニウム (26.62 g) を 1 L オートクレープに加えた。装置内を減圧し、アルゴン雰囲気下複圧する操作を 7 回行った。アルゴン雰囲気下、脱酸素 THF (200 mL) をオートクレープ内に送液し、40 °C で、90 分間攪拌した。攪拌終了後、装置内を水素で 10 回パージした。水素ガスを加圧し、5.0 MPa、40 °C で、24 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水素ガスを解圧した。HPLC により各生成物の収率と標題化合物のエナンチオマー過剰率を算出した。標題化合物 収率 81%、87.1% ee；アルコール体 収率 7%；副生物 A 収率 2%。

【0567】

高速液体クロマトグラフィー分析条件(面積百分率)

カラム：YMC-Pack ODS-A (株式会社ワイエムシー社製)、4.6*150 mm

UV 検出波長：254 nm

移動相 A：高速液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/0.010 mol/L リン酸二水素カリウム水溶液=6/4

移動相 B：高速液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/0.010 mol/L リン酸二水素カリウム水溶液=8/2

流速：1.0 mL/min

グラジエントプログラム：

【0568】

【表40】

	Mobile phase A	Mobile phase B
0.00 min	100 %	0 %
8.00 min	100 %	0 %
10.00 min	0 %	100 %
25.00 min	0 %	100 %
25.01 min	100 %	0 %
35.00 min	100 %	0 %

【0569】

保持時間：2.2 min. (標題化合物 (R 体と S 体を含む)), 3.6 min. (アルコール体), 7.0 min. (基質), 19.8 min. (副生物 B)

高速液体クロマトグラフィー分析条件(光学純度)

カラム：IA (ダイセル化学工業株式会社製)、4.6*250 mm

UV 検出波長：254 nm

移動相：高速液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/メタノール/水
=80/15/5

流速：1.0 mL/min

カラム温度：40 °C

保持時間：4.6 min. (基質), 5.8 min. (アルコール体), 11.6 min. (アルコール体), 16.2 min. (標題化合物 (R 体)), 24.2 min. (標題化合物のエナンチオマー(S 体)).

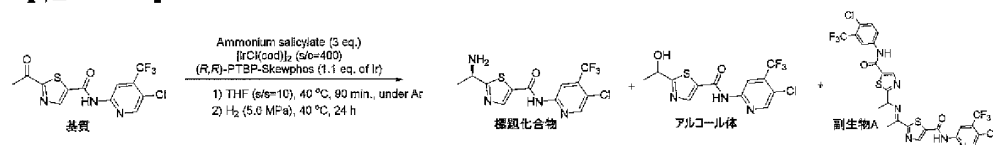
【0570】

実施例 589

2-((1R)-1-アミノエチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミドの合成

【0571】

【化126】



【0572】

[IrCl(cod)]₂ (0.0480 g)、(R,R)-PTBP-Skewphos (0.1046 g)、2-アセチル-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド (20.00 g)、ならびにサリチル酸アンモニウム (26.62 g) を 1 L オートクレープに加えた。装置内を減圧し、アルゴン雰囲気下複圧する操作を 7 回行った。アルゴン雰囲気下、空気飽和した THF (200 mL) をオートクレープ

ブ内に送液し、40 °Cで、90 分間攪拌した。攪拌終了後、装置内を水素で 10 回パーージした。水素ガスを加圧し、5.0 MPa、40 °Cで、24 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水素ガスを解圧した。HPLC により各生成物の収率と標題化合物のエナンチオマー過剰率を算出した。標題化合物 収率 72%、82.2% ee；アルコール体 収率 5%；副生物 A 収率 7%。

HPLC 条件は、実施例 588 と同様である。

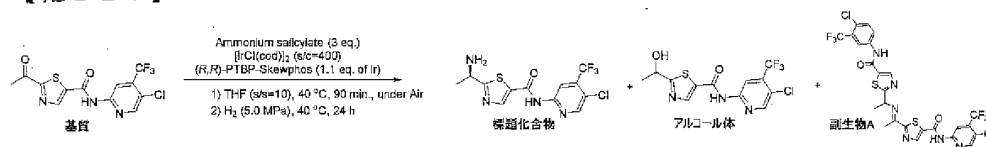
【0573】

実施例 590

2-((1R)-1-アミノエチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミドの合成

【0574】

【化127】



【0575】

[IrCl(cod)]₂ (0.0480 g)、(R,R)-PTBP-Skewphos (0.1046 g)、2-アセチル-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド (20.00 g)、ならびにサリチル酸アンモニウム (26.62 g) を 1 L オートクレープに加えた。装置内を減圧し、乾燥空気下複圧する操作を 7 回行った。乾燥空気下、超脱水 THF (200 mL) をオートクレープ内に送液したのち、40 °Cで、90 分間攪拌した。攪拌終了後、装置内を水素で 10 回パーージした。水素ガスを加圧し、5.0 MPa、40 °Cで、24 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水素ガスを解圧した。HPLC により各生成物の収率と標題化合物のエナンチオマー過剰率を算出した。標題化合物 収率 6%；アルコール体 収率 1%；副生物 A 収率 23%。

HPLC 条件は、実施例 588 と同様である。

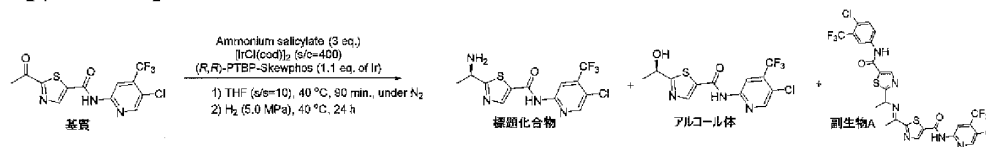
【0576】

実施例 591

2-((1R)-1-アミノエチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミドの合成

【0577】

【化128】



【0578】

[IrCl(cod)]₂ (0.0480 g)、(R,R)-PTBP-Skewphos (0.1046 g)、2-アセチル-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド (20.00 g)、ならびにサリチル酸アンモニウム (26.62 g) を 1 L

オートクレーブに加えた。装置内を窒素でパージする操作を10回行った。窒素雰囲気下、超脱水 THF (200 mL) をオートクレーブ内に送液し、40 °Cで、90 分間撹拌した。撹拌終了後、装置内を水素で10回パージした。水素ガスを加圧し、5.0 MPa、40 °Cで、24 時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、水素ガスを解圧した。HPLC により各生成物の収率と標題化合物のエナンチオマー過剰率を算出した。標題化合物 収率 78%、85.3% ee; アルコール体 収率 6%; 副生物 A 収率 3%。

HPLC 条件は、実施例 588 と同様である。

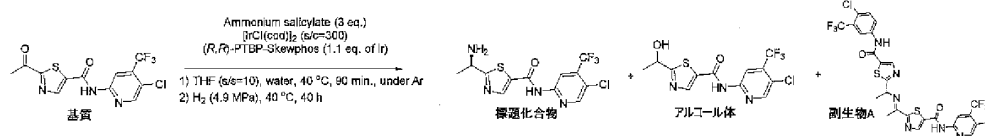
【0579】

実施例 592

2-((1R)-1-アミノエチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミドの合成

【0580】

【化129】



【0581】

[IrCl(cod)]₂ (0.1985 g)、(R,R)-PTBP-Skewphos (0.4322 g)、2-アセチル-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド (62.00 g)、ならびにサリチル酸アンモニウム (82.52 g) を1L オートクレーブに加えた。装置内を減圧し、アルゴン雰囲気下複圧する操作を7回行った。アルゴン雰囲気下、超脱水 THF (620 mL)、超純水 (1.10 mL) をオートクレーブ内に送液し、40 °Cで、90 分間撹拌した。撹拌終了後、装置内を水素で10回パージした。水素ガスを加圧し、4.9 MPa、40 °Cで、40 時間撹拌した。40 時間後、水素圧は 3.0 MPa まで減少した。反応液を室温まで冷却し、水素ガスを解圧した。HPLC により各生成物の収率と標題化合物のエナンチオマー過剰率を算出した。標題化合物 収率 87%、82.2% ee; アルコール体 収率 7%; 副生物 A 収率 1%。

HPLC 条件は、実施例 588 と同様である。

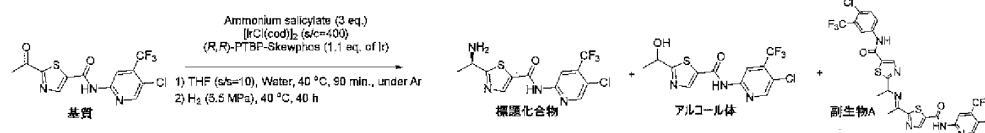
【0582】

実施例 593

2-((1R)-1-アミノエチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミドの合成

【0583】

【化130】



【0584】

$[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ (0.1489 g)、(R,R)-PTBP-Skewphos (0.3242 g)、2-アセチル-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド (62.00 g)、ならびにサリチル酸アンモニウム (82.52 g) を 1 L オートクレープに加えた。装置内を減圧し、アルゴン雰囲気下複圧する操作を 7 回行った。アルゴン雰囲気下、超脱水 THF (620 mL)、超純水 (1.10 mL) をオートクレープ内に送液し、40 °C で、90 分間攪拌した。攪拌終了後、装置内を水素で 10 回パージした。水素ガスを加圧し、5.5 MPa の一定圧、40 °C で、40 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水素ガスを解圧した。HPLC により各生成物の収率と標題化合物のエナンチオマー過剰率を算出した。標題化合物 収率 86%、85.2% ee; アルコール体 収率 7%; 副生物 A 収率 1%。HPLC 条件は、実施例 588 と同様である。

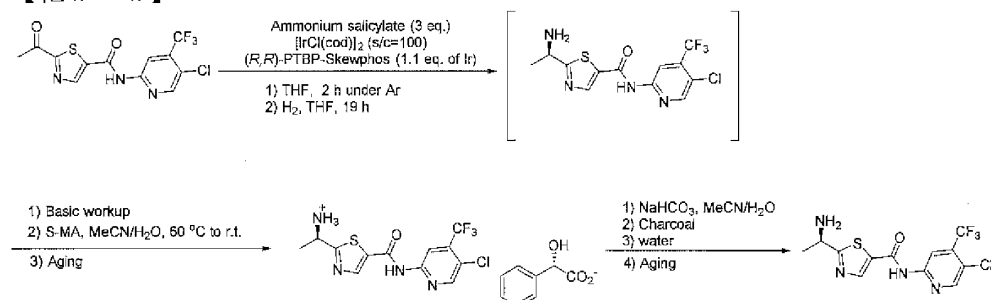
【0585】

実施例 594

2-((1R)-1-アミノエチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミドの合成

【0586】

【化131】



【0587】

2-アセチル-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド (200.00 g)、サリチル酸アンモニウム (266.18 g)、 $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ (1.92 g) ならびに (R,R)-PTBP-skewphos (4.18 g) を 10 L オートクレープに加えた。オートクレープ内を減圧し、アルゴン雰囲気下複圧する操作を 7 回行った。アルゴン雰囲気下、超脱水 THF (4.00 L) を加え、45-52 °C で 2 時間攪拌した。攪拌終了後、オートクレープ内を水素でパージ 10 回した。水素ガスを 1.02 MPa まで加圧し、水素加圧下、52-55 °C で、19 時間攪拌した。反応後、オートクレープを 31 °C まで冷却し、水素ガスを解圧した。HPLC により標題化合物の収率とエナンチオマー過剰率を算出したところ、標題化合物が収率 86%、84.4% ee で生成していた。反応混合物を 1.0 L まで減圧濃縮したのち、トルエン (8.0 L) を加え、反応混合物を 1.6 L まで減圧濃縮した。酢酸エチル (4.0 L) とアンモニア水溶液 (260 g の 25% アンモニア水溶液を水で薄めて 1.6 L の溶液とした) を残渣に加え、室温にて 10 分間攪拌した。水層を除

去したのち、有機層にアンモニア水溶液（40 g の 25%アンモニア水溶液を水で薄めて 1.6 L の溶液とした）を加え、室温にて 10 分間攪拌した。水層を除去したのち、有機層を 1.0 L になるまで減圧濃縮した。アセトニトリル 1.0 L を加え、1.0 L になるまで減圧濃縮する操作を 2 回行った。残渣を 10 L の反応容器に移し、アセトニトリル（4.8 L）と水（0.2 L）を加えた。混合物を 60 °C に加熱したのち、(S)-マンデル酸（87.01 g）を 60 °C で加えたのち、3 時間かけて室温に冷却した。生成した結晶をガラスフィルターにてろ過し、アセトニトリル（1.6 L）で洗浄した。50 °C で恒量になるまで減圧乾燥し、193.93 g の 2-((1R)-1-アミノエチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド (S)-マンデル酸塩を、収率 67.4% で取得した。得られた結晶 190 g と炭酸水素ナトリウム（63.45 g）を 3 L 反応容器に加えた。水（1.44 L）ならびにアセトニトリル（1.44 L）を加え、11-22 °C で 2 時間攪拌した。活性炭（5.70 g）を加え、室温にて 10 分間攪拌した。反応混合物をメンブランフィルター（45 μm）でろ過し、フィルターをアセトニトリル/水=1/1 混合液（190 mL）で洗浄した。ろ液と洗液を併せて 10 L の反応容器に移し、水（3.23 L）を 13-18 °C で滴下した。生じた結晶を室温にて 3 時間熟成した。結晶を桐山ロートでろ過、水（1.9 L）で洗浄した。得られた結晶を 50 °C にて恒量になるまで減圧乾燥し、128.24 g の 2-((1R)-1-アミノエチル)-N-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド を収率 97% で取得した。HPLC 96.8 area%、98.3% ee。HPLC 条件は、実施例 588 と同様である。

【産業上の利用可能性】

【0588】

本発明によれば、化合物（I）またはその塩を不斉還元反応に付した後、脱保護することにより、鍵中間体である化合物（III）またはその塩を良好な光学純度でかつ収率よく製造することができる。特に、脱保護後、光学活性なジプロトルオイル酒石酸または光学活性なマンデル酸とのジアステレオマー塩の晶析により、化合物（III）の塩をより良好な光学純度で得ることができる。従って、目的とする化合物（V）またはその塩を工業的規模で製造することが可能となる。

【0589】

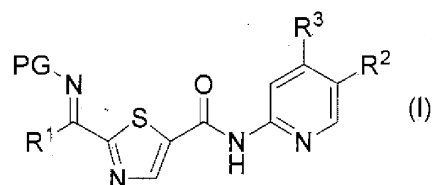
本出願は、日本で 2017 年 5 月 30 日に出願された特願 2017-106280 号を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含される。

【書類名】請求の範囲

【請求項1】

下式 (I) :

【化1】



[式中、

R¹は、C₁₋₆アルキル基を；

R²は、水素原子またはハロゲン原子を；

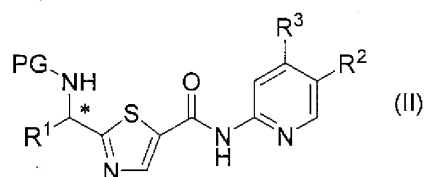
R³は、水素原子またはハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基を；

PGは、保護基を示す。]

で表される化合物またはその塩を不斉還元反応に付すことを特徴とする、下式

(I I) :

【化2】



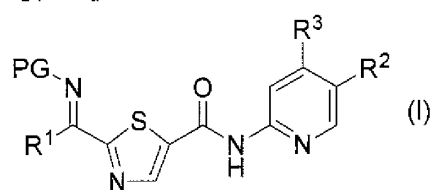
[式中、*が付された炭素原子は不斉炭素原子を示し、その他の記号は前記と同義を示す。]

で表される化合物の光学活性体またはその塩の製造法。

【請求項2】

下式 (I) ;

【化3】



[式中、

R¹は、C₁₋₆アルキル基を；

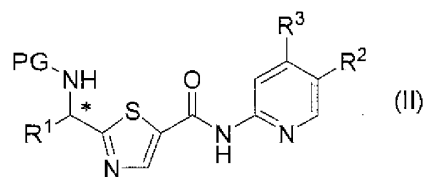
R²は、水素原子またはハロゲン原子を；

R³は、水素原子またはハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基を；

PGは、保護基を示す。]

で表される化合物またはその塩を不斉還元反応に付して、下式 (I I) ;

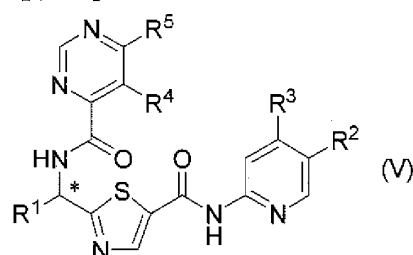
【化4】



[式中、*が付された炭素原子は不斉炭素原子を示し、その他の記号は前記と同義を示す。]

で表される化合物の光学活性体またはその塩を得る工程を含む、下式 (V) :

【化5】



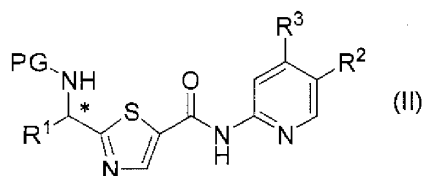
[式中、 R^4 および R^5 は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、アシル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいスルファニル (SH) 基、または置換されていてもよいシリル基を示し、その他の記号は前記と同義を示す。]

で表される化合物の光学活性体またはその塩の製造法。

【請求項3】

請求項2に記載の製造法であって、さらに、
下式 (II) ;

【化6】



[式中、

R^1 は、 C_{1-6} アルキル基を；

R^2 は、水素原子またはハロゲン原子を；

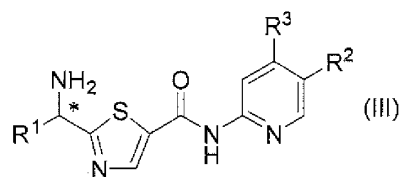
R^3 は、水素原子またはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基を；

PGは、保護基を示し、

*が付された炭素原子は不斉炭素原子を示す。]

で表される化合物の光学活性体またはその塩を脱保護反応に付する工程、および、得られる下式 (III) ;

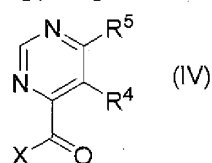
【化7】



[式中の各記号は前記と同義を示す。]

で表される化合物の光学活性体またはその塩を、下式 (IV) ;

【化8】



[式中、

Xは脱離基を；

R⁴およびR⁵は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、アシル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいスルファニル (SH) 基、または置換されていてもよいシリル基を示す。]

で表される化合物またはその塩と反応させる工程を含む、請求項2に記載の製造法。

【請求項4】

式 (III) で表される化合物の光学活性体またはその塩が、式 (III) で表される化合物の光学活性体とマンデル酸との塩である、請求項3に記載の製造法。

【請求項5】

Xがヒドロキシ基である、請求項3または4に記載の製造法。

【請求項6】

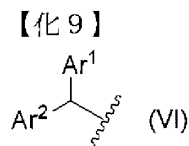
不斉還元反応が、遷移金属錯体の存在下の不斉水素化反応である、請求項1から5のいずれか一項に記載の製造法。

【請求項7】

遷移金属錯体がイリジウム錯体である、請求項6に記載の製造法。

【請求項8】

PGが、下式 (VI) :



[式中、

Ar¹は、水素原子または置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基を；

Ar²は、置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基を示す。]
で表される、請求項1から7のいずれか一項に記載の製造法。

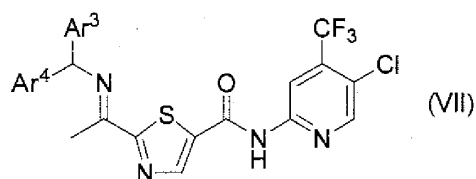
【請求項9】

Ar¹およびAr²が、各々独立して置換されていてもよいフェニル基である、請求項8に記載の製造法。

【請求項10】

下式(VII)：

【化10】



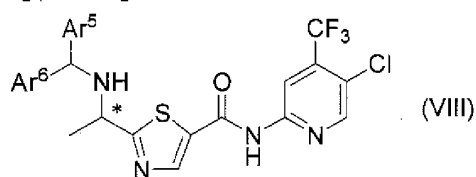
[式中、Ar³およびAr⁴は、各々独立して置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基を示す。]

で表される化合物またはその塩。

【請求項11】

下式(VIII)：

【化11】



[式中、

Ar⁵およびAr⁶は、各々独立して置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基を示し、

*が付された炭素原子は不斉炭素原子を示す。]

で表される化合物の光学活性体またはその塩。