

明 細 書

発明の名称：

光学分割されたトロロックス中間体およびその製造方法

技術分野

[0001] 本出願は、トロロックスのキラル分割のための方法を提供する。本出願はまた、アミド系溶媒を含む、化合物を光学分割するための組成物および方法を提供する。

背景技術

[0002] 国際公開第2009/061744号は、ミトコンドリア障害およびある特定の広汎性発達障害を処置および／または抑制するのに有用である、ラセミ2-ヒドロキシ-2-メチル-4-(2, 4, 5-トリメチル-3, 6-ジオキソシクロヘキサ-1, 4-ジエニル)ブタンアミドをラセミ体のトロロックス(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸)から合成することについて記載している。

[0003] キラル分割剤はエナンチオマーを分離するのに有用となり得る。例えば、キラル分割剤は、一方のエナンチオマーと固体塩を形成することができるが、他方のエナンチオマーと固体塩を形成することができない(溶液中にまたは油として残存する)。よって、これら2つのエナンチオマーは、固体を濾過することによって分離することができる。しかし、すべての分割剤が特定の化合物のエナンチオマーを分離するのに有用なわけではない。さらに、分割剤は、例えば、より良い分割、より高い収率、より簡単なスケールアップ、および／または改善された使いやすさを提供するそれらの能力が異なる。

[0004] ラセミ体のトロロックスは、これまで α -メチルベンジルアミン(MBA)およびR-(+)-N-ベンジル- α -フェニルエチルアミン分割剤を用いてその(R)および(S)-異性体に分割されてきた。例えば、米国特許第3,947,473号、第4,003,919号、および第4,026,907号、ならびに米国特許出願公開第2011/0251407号を参照

されたい。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：国際公開第2009/061744号

特許文献2：米国特許第3,947,473号明細書

特許文献3：米国特許第4,003,919号明細書

特許文献4：米国特許第4,026,907号明細書

特許文献5：米国特許出願公開第2011/0251407号明細書

発明の概要

課題を解決するための手段

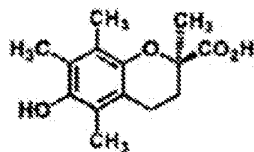
[0006] 本発明者らは、鋭意検討を行った結果、トロロックスを安定して光学分割する方法を見出し、本開示を完成した。本出願はまた、アミド系溶媒が、化合物を光学分割するのに有用であることを見出した。

[0007] 例えば、本開示は、以下の項目を提供する。

(項目1)

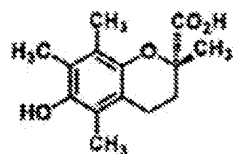
式Iの化合物の固体塩を製造する方法であって、式Iの化合物を含み、式IIの化合物を含むと推測される試料に、光学分割剤の存在下でアミド系溶媒を添加することを含む方法：

[化11]



式I：(R)-6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸（以下、Rトロロックス）

[化12]



式ⅠⅠ：(S)－6－ヒドロキシ－2，5，7，8－テトラメチルクロマン－2－カルボン酸（以下、Sトロロックス）。

（項目2）

前記光学分割剤が、RトロロックスおよびSトロロックスと塩を形成し得る部分と不斉炭素とを少なくとも含む、項目1に記載の方法。

（項目3）

前記光学分割剤を前記試料に添加することを含む、項目1または2に記載の方法。

（項目4）

前記アミド系溶媒の添加は、前記試料に前記光学分割剤と前記アミド系溶媒との混合物を添加することを含む、項目1～3のいずれか1項に記載の方法。

（項目5）

前記試料が、光学分割剤との複合体を含む、項目1～4のいずれか1項に記載の方法。

（項目6）

前記試料が、式Ⅰの化合物及び式ⅠⅠの化合物の混合物を含む、項目1～5のいずれか1項に記載の方法。

（項目7）

前記光学分割剤が、フェニルエチルアミン、N－メチルグルカミン、アルギニン、リシン、プソイドエフェドリン、ロイシノール、アミノフェニルプロパノールから選ばれる、項目1～6のいずれか1項に記載の方法。

（項目8）

前記光学分割剤がフェニルエチルアミンである、項目 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 9)

前記アミド系溶媒が、N-メチルピロリドン (NMP)、ジメチルアセトアミド (DMA)、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N, N-ジエチルホルムアミド (DEF)、テトラメチル尿素 (TMU) 又はヘキサメチルリン酸トリアミド (HMPA) から選ばれる一種以上の溶媒である項目 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 10)

前記アミド系溶媒が、N-メチルピロリドンである項目 9 に記載の方法。

(項目 11)

前記アミド系溶媒が、ジメチルアセトアミドである項目 9 に記載の方法。

(項目 12)

前記アミド系溶媒が、N, N-ジメチルホルムアミドである項目 9 に記載の方法。

(項目 13)

前記フェニルエチルアミンが、(R)-フェニルエチルアミンである項目 7 ～ 12 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 14)

前記固体塩が、R-フェニルエチルアミン塩である項目 1 ～ 13 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 15)

前記固体塩が、アミド系溶媒和物である項目 1 ～ 14 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 16)

前記アミド系溶媒が、N-メチルピロリドン (NMP)、ジメチルアセトアミド (DMA) 又は N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) から選ばれる一種以上の溶媒である項目 15 に記載の方法。

(項目 17)

前記アミド系溶媒が、N-メチルピロリドンである項目 16 に記載の方法。

(項目 18)

前記アミド系溶媒が、ジメチルアセトアミドである項目 16 に記載の方法。

(項目 19)

前記アミド系溶媒が、N, N-ジメチルホルムアミドである項目 16 に記載の方法。

(項目 20)

製造された式 I の化合物の固体塩のエナンチオマー過剰率が少なくとも 98%以上である項目 1～19 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 21)

製造された式 I の化合物の固体塩のエナンチオマー過剰率が少なくとも 99%以上である項目 1～20 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 22)

さらに、前記フェニルエチルアミンをトルエンに溶解させるステップを含む、項目 1～21 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 23)

貧溶媒を前記試料に加えるステップを含む、項目 1～22 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 24)

前記貧溶媒がトルエンまたは酢酸エチルである、項目 23 に記載の方法。

(項目 25)

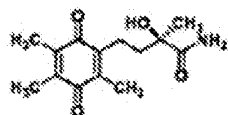
さらに前記アミド系溶媒を除去するステップを含む、項目 1～24 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 26)

式 I 1 a に記載の化合物を製造する方法であって、項目 1～25 のい

れか一項に記載の方法により製造された式Ⅰの化合物の固体塩を、式ⅠⅠⅠ a に記載の化合物に変換することを含む方法：

[化13]

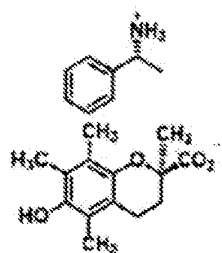


式ⅠⅠⅠ a：(R)－2－ヒドロキシ－2－メチル－4－(2,4,5－トリメチル－3,6－ジオキソシクロヘキサ－1,4－ジエニル)ブタンアミド。

(項目27)

式ⅠⅤ a に記載の化合物：

[化14]



式ⅠⅤ a

またはその溶媒和物。

(項目28)

アミド系溶媒和物である項目27に記載の化合物。

(項目29)

アミド系溶媒が、NMP (N－メチルピロリドン)、DMA (ジメチルアセトアミド) 又はDMF (N, N－ジメチルホルムアミド) から選択される1以上の溶媒である項目27～28のいずれか一項に記載の溶媒和物。

(項目30)

アミド系溶媒が、N－メチルピロリドンである項目29に記載の溶媒和物

。

(項目 3 1)

アミド系溶媒が、ジメチルアセトアミドである項目 2 9 に記載の溶媒和物

。

(項目 3 2)

アミド系溶媒が、N, N-ジメチルホルムアミドである項目 2 9 に記載の溶媒和物。

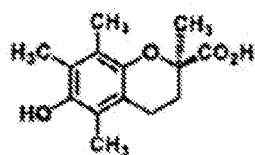
(項目 3 3)

項目 2 7 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載の化合物または溶媒和物を含む医薬原料。

(項目 3 4)

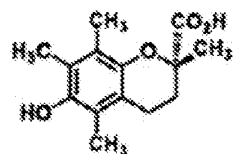
式 I I の化合物の固体塩を製造する方法であって、式 I I の化合物を含み、式 I の化合物を含むと推測される試料に、光学分割剤の存在下でアミド系溶媒を添加することを含む方法：

[化15]



式 I : (R) - 6 - ヒドロキシ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチルクロマン - 2 - カルボン酸 (以下、R トロロックス)

[化16]



式 I I : (S) - 6 - ヒドロキシ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチルクロマン - 2 - カルボン酸 (以下、S トロロックス)。

(項目 3 5)

前記光学分割剤が、R トロロックスおよびS トロロックスと塩を形成し得る部分と不斉炭素とを少なくとも含む、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 3 6)

前記光学分割剤を前記試料添加することを含む、項目 3 4 または 3 5 に記載の方法。

(項目 3 7)

前記アミド系溶媒の添加は、前記試料に前記光学分割剤と前記アミド系溶媒との混合物を添加することを含む、項目 3 4 ～ 3 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 8)

前記試料が、光学分割剤との複合体を含む、項目 3 4 ～ 3 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 9)

前記試料が、式 I の化合物及び式 I' の化合物の混合物を含む、項目 3 4 ～ 3 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 4 0)

前記光学分割剤が、フェニルエチルアミン、N-メチルグルカミン、アルギニン、リシン、プソイドエフェドリン、ロイシノール、アミノフェニルプロパノールから選ばれる、項目 3 4 ～ 3 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 4 1)

前記光学分割剤が、フェニルエチルアミンである、項目 3 4 ～ 4 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 4 2)

前記アミド系溶媒が、N-メチルピロリドン (NMP)、ジメチルアセトアミド (DMA) 又は N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) から選ばれる一種以上の溶媒である項目 3 4 ～ 4 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 4 3)

前記アミド系溶媒が、N-メチルピロリドンである項目42に記載の方法。

(項目44)

前記アミド系溶媒が、ジメチルアセトアミドである項目42に記載の方法。

(項目45)

前記アミド系溶媒が、N, N-ジメチルホルムアミドである項目42に記載の方法。

(項目46)

前記フェニルエチルアミンが、(R)-フェニルエチルアミンである項目40～45のいずれか一項に記載の方法。

(項目47)

前記固体塩が、S-フェニルエチルアミン塩である項目34～46のいずれか一項に記載の方法。

(項目48)

前記固体塩が、アミド系溶媒和物である項目34～47のいずれか一項に記載の方法。

(項目49)

前記アミド系溶媒が、N-メチルピロリドン(NMP)、ジメチルアセトアミド(DMA)又はN, N-ジメチルホルムアミド(DMF)から選ばれる一種以上の溶媒である項目34～48のいずれか1項に記載の方法。

(項目50)

前記アミド系溶媒が、N-メチルピロリドンである項目49に記載の方法。

(項目51)

前記アミド系溶媒が、ジメチルアセトアミドである項目49に記載の方法。

(項目52)

前記アミド系溶媒が、N，N－ジメチルホルムアミドである項目49に記載の方法。

(項目53)

製造された式ⅠⅠの化合物の固体塩のエナンチオマー過剰率が少なくとも98%以上である項目34～52のいずれか一項に記載の方法。

(項目54)

製造された式ⅠⅠの化合物の固体塩のエナンチオマー過剰率が少なくとも99%以上である項目34～53のいずれか一項に記載の方法。

(項目55)

さらに、前記フェニルエチルアミンをトルエンに溶解させるステップを含む、項目34～54のいずれか一項に記載の方法。

(項目56)

貧溶媒を前記試料に加えるステップを含む、項目34～55のいずれか一項に記載の方法。

(項目57)

前記貧溶媒がトルエンまたは酢酸エチルである、項目56に記載の方法。

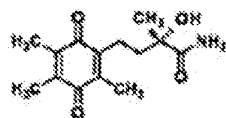
(項目58)

さらに前記アミド系溶媒を除去するステップを含む、項目34～57のいずれか一項に記載の方法。

(項目59)

式ⅠⅠⅠbに記載の化合物を製造する方法であって、項目34～58のいずれか一項に記載の方法により製造された式ⅠⅠの化合物の固体塩を、式ⅠⅠⅠbに記載の化合物に変換することを含む方法：

[化17]



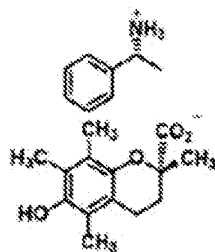
式ⅠⅠⅠb：(S)－2－ヒドロキシ－2－メチル－4－(2，4，5－ト

リメチル-3, 6-ジオキソシクロヘキサ-1, 4-ジエニル) ブタンアミド。

(項目 6 0)

式 I V b に記載の化合物：

[化18]



式 I V b

またはその溶媒和物。

(項目 6 1)

アミド系溶媒和物である項目 6 0 に記載の化合物。

(項目 6 2)

アミド系溶媒が、NMP (N-メチルピロリドン)、DMA (ジメチルアセトアミド) 又は DMF (N, N-ジメチルホルムアミド) から選択される 1 以上の溶媒である項目 6 0 ~ 6 1 のいずれか一項に記載の溶媒和物。

(項目 6 3)

アミド系溶媒が、N-メチルピロリドンである項目 6 2 に記載の溶媒和物

。

(項目 6 4)

アミド系溶媒が、ジメチルアセトアミドである項目 6 2 に記載の溶媒和物

。

(項目 6 5)

アミド系溶媒が、N, N-ジメチルホルムアミドである項目 6 2 に記載の溶媒和物。

(項目 6 6)

項目 6 0 ～ 6 5 のいずれか 1 項に記載の化合物または溶媒和物を含む医薬原料。

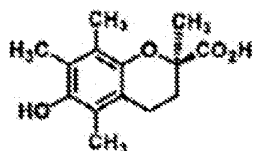
(項目 6 7)

アミド系溶媒を含む、化合物を光学分割するための組成物。

(項目 6 8)

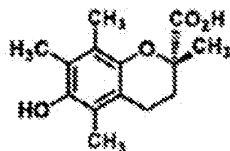
前記化合物が、式 I の化合物及び式 II の化合物の混合物：

[化19]



式 I : (R) - 6 - ヒドロキシ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチルクロマン - 2 - カルボン酸 (以下、R トロロックス)

[化20]



式 II : (S) - 6 - ヒドロキシ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチルクロマン - 2 - カルボン酸 (以下、S トロロックス)

である、項目 6 7 に記載の組成物。

(項目 6 9)

前記組成物が、他の光学分割剤とともに使用される、項目 6 7 または 6 8 に記載の組成物。

(項目 7 0)

前記他の光学分割剤は、それ自体が光学活性を有する、項目 6 9 に記載の組成物。

(項目 7 1)

前記アミド系溶媒が、N-メチルピロリドン（NMP）、ジメチルアセトアミド（DMA）又はN，N-ジメチルホルムアミド（DMF）から選ばれる一種以上の溶媒である項目67～70のいずれか一項に記載の組成物。

（項目72）

前記アミド系溶媒が、N-メチルピロリドンである項目71に記載の組成物。

（項目73）

前記アミド系溶媒が、ジメチルアセトアミドである項目71に記載の組成物。

（項目74）

前記アミド系溶媒が、N，N-ジメチルホルムアミドである項目71に記載の組成物。

（項目74A）

項目1～74のいずれか一項または複数の項に記載の特徴をさらに含む、項目67に記載の方法。

（項目75）

化合物を光学分割するための方法であって、該化合物にアミド系溶媒を添加することを含む、方法。

（項目75A）

項目1～74のいずれか一項または複数の項に記載の特徴をさらに含む、項目75に記載の方法。

（項目76）

化合物を光学分割するためのアミド系溶媒の使用。

（項目76A）

項目1～75のいずれか一項または複数の項に記載の特徴をさらに含む、項目76に記載の使用。

[0008] 本開示において、上記1または複数の特徴は、明示された組み合わせに加え、さらに組み合わせて提供され得ることが意図される。本開示のなおさら

なる実施形態および利点は、必要に応じて以下の詳細な説明を読んで理解すれば、当業者に認識される。

発明の効果

[0009] 本出願は、トロロックスを高い光学純度で安定的にキラル分割する方法を提供する。

図面の簡単な説明

[0010] [図1]図1は、RS-Trolox・R-PEA（ラセミ体：R-Trolox・R-PEA・S-Trolox・R-PEA）の単結晶X線構造を示す。

[図2]図2は、R-Trolox・R-PEA・NMPの単結晶X線構造を示す。

[図3]図3は、RS-Trolox・R-PEA（ラセミ体）、R-Trolox・R-PEA、及びR-Trolox・R-PEA・NMP（溶媒和物）の粉末X線回折（XRPD）の結果を示す。なお、図3の横軸における左端の値は「5」である。

発明を実施するための形態

[0011] 以下、本開示につき、さらに詳しく説明する。本明細書の全体にわたり、単数形の表現は、特に言及しない限り、その複数形の概念をも含むことが理解されるべきである。従って、単数形の冠詞（例えば、英語の場合は「a」、「an」、「the」など）は、特に言及しない限り、その複数形の概念をも含むことが理解されるべきである。また、本明細書において使用される用語は、特に言及しない限り、当該分野で通常用いられる意味で用いられることが理解されるべきである。したがって、他に定義されない限り、本明細書中で使用される全ての専門用語及び科学技術用語は、本開示の属する分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。矛盾する場合、本明細書（定義を含めて）が優先する。

[0012] 以下、本開示につき、さらに詳しく説明する。

[0013] 本明細書で使用している略語は、特に明記しない限り、当該分野の範囲内

でこれらの従来の意味を有する。

- [0014] 本明細書の値またはパラメーターについての「約」の言及は、値またはパラメーター自体を対象とするばらつきを含む。他に特に言及しない限り、例えば、「約X」とは、「X」自体の他、その±10%の誤差を許容する値を含む。
- [0015] 本明細書において、「トロロックス (Trolox)」は、6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸を示す。R体をRトロロックスとよび、S体をSトロロックスとよぶ。トロロックスは、当業者に周知の合成法、例えば、米国特許第3, 947, 473号明細書、米国特許第4, 003, 919号明細書、および米国特許第4, 026, 907号明細書に記載される方法により作製することができる。
- [0016] 本明細書において、「光学分割剤」とは、ラセミ体をおのおのの鏡像異性体、すなわち光学活性体に分離するのに有用な光学活性な試薬をいう。本開示において、光学分割剤は、RトロロックスおよびSトロロックスと塩を形成し得る部分と不斉炭素とを少なくとも含み得る。本開示において、光学分割剤は、塩基部分を含み得る。塩基部分は、アミン部分を含み得る。光学分割剤としては、フェニルエチルアミン、N-メチルグルカミン、アルギニン、リシン、プソイドエフェドリン、ロイシノール、アミノフェニルプロパノールなどの光学活性体が挙げられる。
- [0017] 本明細書において、「RトロロックスおよびSトロロックスと塩を形成し得る部分」とは、RトロロックスおよびSトロロックスに含まれる官能基と塩を形成し得る官能基を含む部分をいう。例えば、トロロックスは、カルボキシル基を含んでいるので、「RトロロックスおよびSトロロックスと塩を形成し得る部分」は、カルボキシル基と塩を形成し得る塩基を含む部分であり得る。光学分割剤における「RトロロックスおよびSトロロックスと塩を形成し得る部分」は、光学分割剤中の不斉炭素と重複していても、していなくてもよい。重複する場合、光学分割剤が、RトロロックスおよびSトロロックスと塩を形成するときまたは塩を形成した後に不斉炭素が有効に機能す

る（他の立体配置の不斉炭素とは異なる挙動を示す）ことを条件とする。「RトロックスおよびSトロックスと塩を形成し得る部分」としては、アミノ基、イミノ基、グアニジル基、複素環式基（ピリジン、イミダゾール、インドール、プリンなどの窒素含有複素環基）などを含む部分が挙げられる。不斉炭素を含む化合物としては、酒石酸、フェニルエチルアミン、N-メチルグルカミン、アミノ酸（アルギニン、リシンなど）、プソイドエフェドリン、ロイシノール、アミノフェニルプロパノールなどが挙げられ、このような化合物と同じ骨格を有する不斉炭素が使用され得る。

[0018] 本明細書において、「アミド系溶媒」とは、アミド基（酸アミド基）を含む化合物の溶媒をいう。アミド基としては、カルボン酸アミド、リン酸アミド基などが挙げられる。アミド系溶媒としては、N-メチルピロリドン（NMP）、ジメチルアセトアミド（DMA）、N, N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N, N-ジエチルホルムアミド（DEF）、テトラメチル尿素（TMU）およびヘキサメチルリン酸トリアミド（HMPA）が挙げられる。

[0019] 本明細書において、「貧溶媒」とは、溶質（目的物質）を溶かす能力はあるが、溶解度に限界がある溶媒（溶質を溶かす能力の小さい溶媒）をいう。本開示における貧溶媒としては、酢酸エチル、トルエンなどが挙げられる。

[0020] 本明細書において、「塩」とは、酸と塩基との中和反応によって生じる化合物で、酸の陰性成分と塩基の陽性成分とからなるものを示す。トロックスは、カルボン酸基を有しており、塩基性物質と塩を形成し得る。

[0021] 本明細書において、「固体塩」とは、物質の三態（気・液・固）の1つである固態（solid state）の状態にある塩を示す。

[0022] 本明細書において、「推測（suspect）」とは、確認はされていないが、その事柄が十分に予測されることを示す。実際に確認した後にその事柄が存在していなくてもよい。例えば、「式Ⅰの化合物を含み、式Ⅱの化合物を含むと推測される試料」とは、式Ⅰの化合物を含み、式Ⅱの化合物を含むことは確認されていないが、式Ⅰの化合物を含み、式Ⅱの化合物を

含むことが十分に予測される試料をいう。

[0023] 本明細書において、「混合物」とは、2種類以上のものが混合しているものを示す。混合の割合は任意でよい。例えば、2種類のものの混合物である場合、50 : 50、45 : 55、40 : 60、35 : 65、30 : 70、25 : 75、20 : 80、15 : 85、10 : 90、5 : 95、1 : 99、0.1 : 99.9などでもよい。

[0024] 本明細書において、「エナンチオマー過剰率」とは、右形鏡像体と左形鏡像体の混合割合を表す尺度を示し、 e_e と略される。右形鏡像体と左形鏡像体の試料中に占める割合を、それぞれRおよびSとすると次式で求められる。

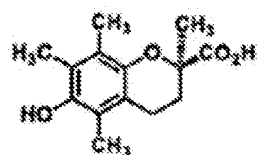
$$e_e (\%) = (R - S) / (R + S) \times 100, \text{または} (S - R) / (R + S) \times 100$$

例えば、R体のエナンチオマー過剰率は、 $R : S = 90 : 10$ の比率であれば、 $(90 - 10) / (90 + 10) \times 100 = 80\% e_e$ である。

[0025] (好ましい実施形態)

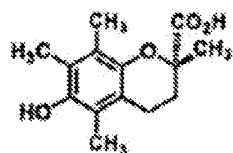
本開示の1つの実施形態において、式Iの化合物の固体塩を製造する方法であって、式Iの化合物を含み、式IIの化合物を含むと推測される試料に、光学分割剤の存在下で、アミド系溶媒を添加することを含む方法が提供される：

[化21]



式I：(R)-6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸（以下、Rトロロックス）

[化22]

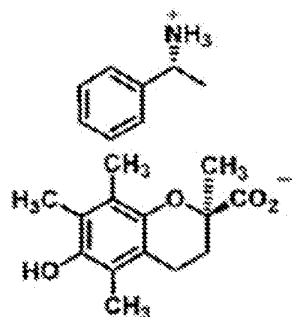


式 11 : (S) - 6 - ヒドロキシ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチルクロマン - 2 - カルボン酸 (以下、S トロロックス)。本開示の方法により、R トロロックスの光学分割が安定して行うことができる。本方法は、スケールアップがより簡単であり、攪拌がより簡単であり、容易に濾過できる固体を提供し、所望の生成物のより良い分割および／または純度を提供する。

[0026] 式 1 の化合物の固体塩は、式 1 の化合物と光学分割剤との塩であり得る。
式 1 の化合物の固体塩は、式 1 の化合物と光学分割剤との塩と、アミド系溶媒との溶媒和物であり得る。

[0027] 本開示において、前記光学分割剤が、R トロロックスおよび S トロロックスと塩を形成し得る部分と不斉炭素とを少なくとも含み得る。トロロックスは、カルボン酸部分を含むため、光学分割剤は、カルボン酸と塩を形成する塩基部分を含み得る。塩基部分は、アミンであり得る。例えば、光学分割剤が R - フェニルエチルアミンである場合、R トロロックスと R - フェニルエチルアミンとは、以下

[化23]

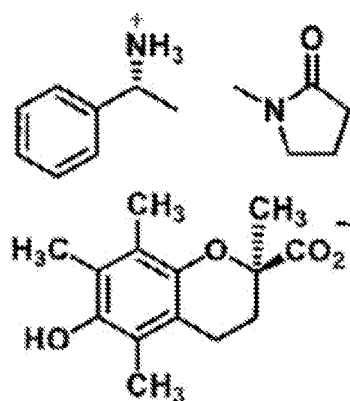


R-Trolox · R-PEA

のような塩を形成し得る。R トロロックスと R - フェニルエチルアミンとの

塩がN-メチルピロリドンで溶媒和された場合、以下

[化24]



R-Trolox · R-PEA · NMP

のような溶媒和物となり得る。光学分割剤が、N-メチルグルカミン、アルギニン、リシン、プソイドエフェドリン、ロイシノール、アミノフェニルプロパノールなどのアミン部分を含む場合、アミン部分がアンモニウムとなった塩を形成し得る。

[0028] 本開示の方法において、光学分割剤を前記試料に添加することを含み得る。

[0029] 前記アミド系溶媒の添加は、前記試料に前記光学分割剤と前記アミド系溶媒との混合物を添加することによって達成されてもよい。アミド系溶媒を添加するとき、既に試料中に光学分割剤および／またはアミド系溶媒が存在していてもよい（それゆえ、新たなアミド系溶媒の添加はあってもなくてもよい）。光学分割剤の添加とアミド系溶媒の添加を行う場合、同時であっても別々であってもよい。

[0030] 本開示において、前記試料が、光学分割剤との複合体を含み得る。

[0031] 本開示において、前記試料が、式Ⅰの化合物及び式ⅠⅠの化合物の混合物を含み得る。

[0032] 本開示において、前記光学分割剤が、フェニルエチルアミン、N-メチルグルカミン、アルギニン、リシン、プソイドエフェドリン、ロイシノール、

アミノフェニルプロパノールから選ばれ得る。光学分割剤は、R-フェニルエチルアミン、S-フェニルエチルアミン、N-メチル-D-グルカミン、N-メチル-L-グルカミン、D-アルギニン、L-アルギニン、D-リシン、L-リシン、(1S, 2S) - (+) - プソイドエフェドリン、(1R, 2R) - (-) - プソイドエフェドリン、(R) - (-) - ロイシノール、(S) - (+) - ロイシノール、(S) - (-) - 2-アミノ-3-フェニル-1-プロパノール、(R) - (+) - 2-アミノ-3-フェニル-1-プロパノールであり得る。

[0033] 本開示において、前記光学分割剤が、フェニルエチルアミンであり得る。

[0034] 本開示において、前記アミド系溶媒が、N-メチルピロリドン (NMP)、ジメチルアセトアミド (DMA)、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N, N-ジエチルホルムアミド (DEF)、テトラメチル尿素 (TMU) 又はヘキサメチルリン酸トリアミド (HMPA) から選ばれる一種以上の溶媒であり得る。

[0035] 本開示において、前記アミド系溶媒が、N-メチルピロリドンであり得る。

[0036] 本開示において、前記アミド系溶媒が、ジメチルアセトアミドであり得る。

[0037] 本開示において、前記アミド系溶媒が、N, N-ジメチルホルムアミドであり得る。

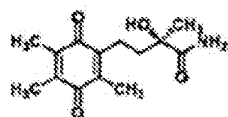
[0038] 本開示において、前記フェニルエチルアミンが、(R)-フェニルエチルアミンであり得る。

[0039] 本開示において、前記固体塩が、R-フェニルエチルアミン塩であり得る。

[0040] 本開示において、前記固体塩が、アミド系溶媒和物であり得る。

[0041] 本開示において、前記アミド系溶媒が、N-メチルピロリドン (NMP)、ジメチルアセトアミド (DMA) 又は N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) から選ばれる一種以上の溶媒であり得る。

- [0042] 本開示において、前記アミド系溶媒が、N-メチルピロリドンであり得る。
- [0043] 本開示において、前記アミド系溶媒が、ジメチルアセトアミドであり得る。
- [0044] 本開示において、前記アミド系溶媒が、N, N-ジメチルホルムアミドであり得る。
- [0045] 本開示において、製造された式Ⅰの化合物の固体塩のエナンチオマー過剰率が少なくとも98%以上であり得る。
- [0046] 本開示において、製造された式Ⅰの化合物の固体塩のエナンチオマー過剰率が少なくとも99%以上であり得る。
- [0047] 本開示において、さらに、前記フェニルエチルアミンをトルエンに溶解させるステップを含み得る。
- [0048] 本開示において、貧溶媒を前記試料に加えるステップを含み得る。貧溶媒を使用することのメリットとしては、ろ過性を向上させることが挙げられる。貧溶媒の添加によって、アミド系溶媒の粘性を下げ、実用性を改善することができるが、本開示はこれに限定されるものではない。貧溶媒を加えることで光学純度も若干向上し得る。
- [0049] 本開示において、前記貧溶媒がトルエンまたは酢酸エチルであり得る。
- [0050] 本開示において、さらに前記アミド系溶媒を除去するステップを含み得る。
- [0051] 本開示の1つの実施形態において、式Ⅲaに記載の化合物を製造する方法であって、上記方法により製造された式Ⅰの化合物の固体塩を、式Ⅲaに記載の化合物に変換することを含む方法が提供される：
- [化25]

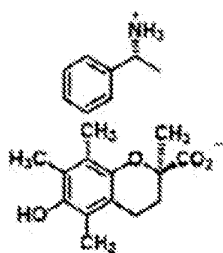


式Ⅲa：(R)-2-ヒドロキシー-2-メチル-4-(2,4,5-トリ

リメチル-3, 6-ジオキソシクロヘキサ-1, 4-ジエニル) ブタンアミド。

[0052] 本開示の1つの実施形態において、式ⅠⅤaに記載の化合物：

[化26]



式ⅠⅤa

またはその溶媒和物が提供される。

[0053] 本開示において、前記化合物は、アミド系溶媒和物であり得る。

[0054] 本開示において、アミド系溶媒が、NMP (N-メチルピロリドン)、DMA (ジメチルアセトアミド) 又はDMF (N, N-ジメチルホルムアミド) から選択される1以上の溶媒であり得る。

[0055] 本開示において、アミド系溶媒が、N-メチルピロリドンであり得る。

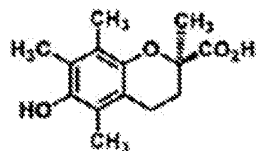
[0056] 本開示において、アミド系溶媒が、ジメチルアセトアミドであり得る。

[0057] 本開示において、アミド系溶媒が、N, N-ジメチルホルムアミドであり得る。

[0058] 本開示において、上記化合物または溶媒和物を含む医薬原料が提供され得る。

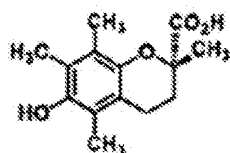
[0059] 本開示の1つの実施形態において、式ⅠⅠの化合物の固体塩を製造する方法であって、式ⅠⅠの化合物を含み、式Ⅰの化合物を含むと推測される試料に、光学分割剤の存在下で、アミド系溶媒を添加することを含む方法が提供される：

[化27]



式 I : (R) - 6 - ヒドロキシ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチルクロマン - 2 - カルボン酸 (以下、R トロロックス)

[化28]



式 II : (S) - 6 - ヒドロキシ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチルクロマン - 2 - カルボン酸 (以下、S トロロックス)。本開示の方法により、トロロックスの光学分割が安定して行うことができる。本方法は、スケールアップがより簡単であり、攪拌がより簡単であり、容易に濾過できる固体を提供し、所望の生成物のより良い分割および／または純度を提供する。

[0060] 式 II の化合物の固体塩は、式 II の化合物と光学分割剤との塩であり得る。式 II の化合物の固体塩は、式 II の化合物と光学分割剤との塩と、アミド系溶媒との溶媒和物であり得る。

[0061] 本開示において、前記光学分割剤が、R トロロックスおよび S トロロックスと塩を形成し得る部分と不斉炭素とを少なくとも含み得る。トロロックスは、カルボン酸部分を含むため、光学分割剤は、カルボン酸と塩を形成する塩基部分を含み得る。塩基部分は、アミンであり得る。例えば、光学分割剤が S - フェニルエチルアミンである場合、S トロロックスと S - フェニルエチルアミンとは、上記 R 体と鏡像関係にある塩を形成し得る。

[0062] 本開示の方法において、光学分割剤を前記試料に添加することを含み得る。

[0063] 前記アミド系溶媒の添加は、前記試料に前記光学分割剤と前記アミド系溶

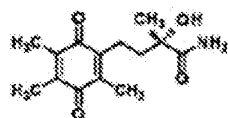
媒との混合物を添加することによって達成されてもよい。アミド系溶媒を添加するとき、既に試料中に光学分割剤および／またはアミド系溶媒が存在していてもよい（それゆえ、新たなアミド系溶媒の添加はあってもなくてもよい）。光学分割剤の添加とアミド系溶媒の添加を行う場合、同時であっても別々であってもよい。

- [0064] 本開示において、前記試料が、光学分割剤との複合体を含む得る。
- [0065] 本開示において、前記試料が、式Ⅰの化合物及び式ⅠⅠの化合物の混合物を含み得る。
- [0066] 本開示において、前記光学分割剤が、フェニルエチルアミン、N-メチルグルカミン、アルギニン、リシン、プソイドエフェドリン、ロイシノール、アミノフェニルプロパノールから選ばれ得る。光学分割剤は、R-フェニルエチルアミン、S-フェニルエチルアミン、N-メチル-D-グルカミン、N-メチル-L-グルカミン、D-アルギニン、L-アルギニン、D-リシン、L-リシン、(1S, 2S)-(+)-プソイドエフェドリン、(1R, 2R)-(-)-プソイドエフェドリン、(R)-(-)-ロイシノール、(S)-(+)-ロイシノール、(S)-(-)-2-アミノ-3-フェニル-1-プロパノール、(R)-(+)-2-アミノ-3-フェニル-1-プロパノールであり得る。
- [0067] 本開示において、前記光学分割剤が、フェニルエチルアミンであり得る
- [0068] 本開示において、前記アミド系溶媒が、N-メチルピロリドン(NMP)、ジメチルアセトアミド(DMA)又はN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)から選ばれる一種以上の溶媒であり得る。
- [0069] 本開示において、前記アミド系溶媒が、N-メチルピロリドンであり得る。
- [0070] 本開示において、前記アミド系溶媒が、ジメチルアセトアミドであり得る。
- [0071] 本開示において、前記アミド系溶媒が、N,N-ジメチルホルムアミドであり得る。

- [0072] 本開示において、前記フェニルエチルアミンが、（R）-フェニルエチルアミンであり得る。
- [0073] 本開示において、前記固体塩が、S-フェニルエチルアミン塩であり得る。
- [0074] 本開示において、前記固体塩が、アミド系溶媒和物であり得る。
- [0075] 本開示において、前記アミド系溶媒が、N-メチルピロリドン（NMP）、ジメチルアセトアミド（DMA）又はN，N-ジメチルホルムアミド（DMF）から選ばれる一種以上の溶媒であり得る。
- [0076] 本開示において、前記アミド系溶媒が、N-メチルピロリドンであり得る。
- [0077] 本開示において、前記アミド系溶媒が、ジメチルアセトアミドであり得る。
- [0078] 本開示において、前記アミド系溶媒が、N，N-ジメチルホルムアミドであり得る。
- [0079] 本開示において、製造された式Ⅰの化合物の固体塩のエナンチオマー過剰率が少なくとも98%以上であり得る。
- [0080] 本開示において、製造された式Ⅰの化合物の固体塩のエナンチオマー過剰率が少なくとも99%以上であり得る。
- [0081] 本開示において、さらに、前記フェニルエチルアミンをトルエンに溶解させるステップを含み得る。
- [0082] 本開示において、貧溶媒を前記試料に加えるステップを含み得る。貧溶媒を使用することのメリットとしては、ろ過性を向上させることが挙げられる。貧溶媒の添加によって、アミド系溶媒の粘性を下げ、実用性を改善することができるが、本開示はこれに限定されるものではない。貧溶媒を加えることで光学純度も若干向上し得る。
- [0083] 本開示において、前記貧溶媒がトルエンまたは酢酸エチルであり得る。
- [0084] 本開示において、さらに前記アミド系溶媒を除去するステップを含み得る。

[0085] 本開示の1つの実施形態において、式ⅠⅠⅠbに記載の化合物を製造する方法であって、上記方法により製造された式ⅠⅠの化合物の固体塩を、式ⅠⅠⅠbに記載の化合物に変換することを含む方法が提供される：

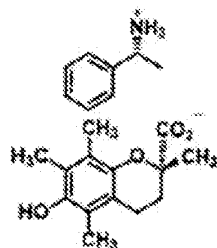
[化29]



式ⅠⅠⅠb：(S)－2－ヒドロキシ－2－メチル－4－(2,4,5－トリメチル－3,6－ジオキソシクロヘキサ－1,4－ジエニル)ブタンアミド。

[0086] 本開示の1つの実施形態において、式ⅠⅤbに記載の化合物：

[化30]



式ⅠⅤb

またはその溶媒和物が提供される。

[0087] 本開示において、アミド系溶媒和物であり得る。

[0088] 本開示において、アミド系溶媒が、NMP（N－メチルピロリドン）、DMA（ジメチルアセトアミド）又はDMF（N，N－ジメチルホルムアミド）から選択される1以上の溶媒であり得る。

[0089] 本開示において、アミド系溶媒が、N－メチルピロリドンであり得る。

[0090] 本開示において、アミド系溶媒が、ジメチルアセトアミドであり得る。

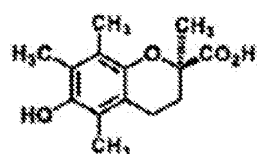
[0091] 本開示において、アミド系溶媒が、N，N－ジメチルホルムアミドであり得る。

[0092] 本開示において、上記化合物または溶媒和物を含む医薬原料が提供され得る。

[0093] 本開示の1つの実施形態において、アミド系溶媒を含む、化合物を光学分割するための組成物が提供される。

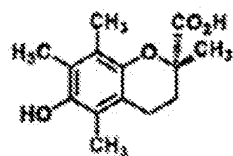
[0094] 本開示において、前記化合物が、式Ⅰの化合物及び式ⅠⅠの化合物の混合物：

[化31]



式Ⅰ：(R)－6－ヒドロキシ－2，5，7，8－テトラメチルクロマン－2－カルボン酸（以下、Rトロロックス）

[化32]



式ⅠⅠ：(S)－6－ヒドロキシ－2，5，7，8－テトラメチルクロマン－2－カルボン酸（以下、Sトロロックス）

であり得る。

[0095] 本開示において、前記組成物が、他の光学分割剤とともに使用され得る。

[0096] 本開示において、前記他の光学分割剤は、それ自体が光学活性を有し得る。

[0097] 本開示において、前記アミド系溶媒が、N－メチルピロリドン（NMP）、ジメチルアセトアミド（DMA）又はN，N－ジメチルホルムアミド（DMF）から選ばれる一種以上の溶媒であり得る。

[0098] 本開示において、前記アミド系溶媒が、N－メチルピロリドンであり得る。

- 。
- [0099] 本開示において、前記アミド系溶媒が、ジメチルアセトアミドであり得る。
- 。
- [0100] 本開示において、前記アミド系溶媒が、N, N-ジメチルホルムアミドであり得る。
- [0101] 本開示の1つの実施形態において、化合物を光学分割するための方法であって、該化合物にアミド系溶媒を添加することを含む、方法が提供される。
- [0102] 本開示の1つの実施形態において、化合物を光学分割するためのアミド系溶媒の使用が提供される。
- [0103] 本開示の1つの実施形態において、RS-Trolox・R-PEA（ラセミ体）の粉末X線回折（XRPD）は、 8.54° 、 12.55° 、 13.45° 、 15.41° 、 17.11° 、 18.87° 、 21.00° 、 22.19° 、 23.83° に 2θ のピークを示すが、これに限定されず、表6に記載される Gross Intensity が大きいものから選択される適宜の数（1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個またはそれ以上の任意の整数値）のピークを有していてもよい。なお、本開示において、粉末X線回折（XRPD）の帰属に関して、 2θ は、示された値に対して $\pm 0.2^{\circ}$ の範囲の誤差を有し得る。
- 。
- [0104] 本開示の1つの実施形態において、R-Trolox・R-PEAの粉末X線回折（XRPD）は、 6.75° 、 7.19° 、 9.86° 、 13.49° 、 14.37° 、 14.67° 、 15.29° 、 21.51° 、 22.71° 、 23.31° 、 27.10° 、 28.03° に 2θ のピークを示すが、これに限定されず、表6に記載される Gross Intensity が大きいものから選択される適宜の数（1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個またはそれ以上の任意の整数値）のピークを有していてもよい。
- [0105] 本開示の1つの実施形態において、R-Trolox・R-PEA・NMP（溶媒和物）の粉末X線回折（XRPD）における特徴的な 2θ としては、 5.30° 、 7.69° 、 8.94° 、 10.55° 、 12.78° 、 14.41° 、 15.04° 、 15.35°

、 15.83° 、 17.86° 、 19.56° 、 22.34° 、 25.43° 、 26.48° 、 27.47° に 2θ のピークを示すが、これに限定されず、表6に記載される Gross Intensity が大きいものから選択される適宜の数（1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個またはそれ以上の任意の整数値）のピークを有していてもよい。

[0106] 結晶は、晶析条件に依存してさまざまな構造、形状、大きさ、凝集状態などを示す。結晶中に溶媒が取り込まれた溶媒和物は、厳密な意味での結晶多形と区別するため疑似結晶多形と称されることもある。この場合、結晶の物理化学的性質は、溶媒の結晶格子形成への寄与や結晶化される分子との相互作用に大きく支配され得る。結晶化条件にかかわる溶媒の特性、過飽和度、温度などのさまざまな因子が、結晶の特性を決定し得る。本開示は、光学分割剤および溶媒を適切に選択することにより、トロロックスを高い光学純度で安定的にキラル分割することが可能である。

[0107] トロロックスの光学分割において、非アミド系溶媒中、フェネチルアミンを光学分割剤として用いると、光学分割ができなくなることが見られたが、アミド系溶媒を用いることにより、トロロックスの光学分割が安定して行えるようになった。

[0108] 本開示の方法は、(R) - および (S) - トロロックスエナンチオマーを分離するために光学分割剤を利用し、この分割剤は、(R) - トロロックスおよび (S) - トロロックスのうち的一方と固体塩を形成し、特定の反応条件下で他方と固体塩を実質的に形成しない。一部の実施形態では、分割剤がトロロックスエナンチオマーと固体塩を形成する場合、そのトロロックスエナンチオマーの少なくとも約50%は、特定の反応条件下でこの分割剤と固体塩を形成する。様々な実施形態では、分割剤がトロロックスエナンチオマーと固体塩を形成する場合、そのトロロックスエナンチオマーの少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、または少なくとも約99%が、特定の

反応条件下で分割剤と固体塩を形成する。「固体塩を実質的に形成しない」とは、（非固体塩形成性）トロロックスエナンチオマーの約10%未満が特定の反応条件下で分割剤と固体塩を形成することを示す。様々な実施形態では、「固体塩を実質的に形成しない」とは、（非固体塩形成性）トロロックスエナンチオマーの約9%未満、約8%未満、約7%未満、約6%未満、約5%未満、約4%未満、約3%未満、約2%未満、約1%未満、約0.5%未満、または約0.1%未満が特定の反応条件下で分割剤と固体塩を形成することを示す。固体塩は、アミド系溶媒との溶媒和物であり得る。

[0109] 「収率」は、出発物質の量に対して得られるトロロックスエナンチオマーの%を示す。例えば、（R）／（S）-トロロックスの50／50ラセミ混合物100gが分割され、50gの（S）-トロロックスが回収された場合、収率は50%である。30gの（S）-トロロックスが回収された場合、収率は30%である。トロロックス塩の回収に関して、収率は、塩対イオンではなく、トロロックスのみが存在するものとして計算される。例えば、（R）／（S）-トロロックスの50／50ラセミ混合物100gが分割され、40gの（S）-トロロックス塩が回収され、その塩内に含有されている（S）-トロロックスの理論的重量が30gである場合、収率は30%である。（R）-トロロックスと（S）-トロロックスの両方が分割されてそれぞれ50gずつ回収された場合、収率は100%である。

[0110] 本明細書に記載されている化合物は中性（非塩）化合物として生じ、使用することができる一方で、本記載は本明細書に記載されている化合物のすべての塩、ならびに化合物のこのような塩を使用する方法を包含することを意図する。一実施形態では、化合物の塩は薬学的に許容される塩を含む。薬学的に許容される塩は、ヒトおよび／または動物に薬物または医薬品として投与することができ、投与の際に、遊離化合物（中性化合物または非塩化合物）の生物学的活性の少なくともいくつかを保持する塩である。塩基性化合物の所望の塩は、化合物を酸で処理することにより、当業者に公知の方法で調製することができる。無機酸の例として、これらに限定されないが、塩酸、

臭化水素酸、硫酸、硝酸、およびリン酸が挙げられる。有機酸の例として、これらに限定されないが、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイヒ酸、マンデル酸、スルホン酸、およびサリチル酸が挙げられる。アミノ酸との塩基性化合物の塩、例えば、アスパラギン酸塩およびグルタメート塩などもまた調製することができる。酸性化合物の所望の塩は、化合物を塩基で処理することによって、当業者に公知の方法で調製することができる。酸化合物の無機塩の例として、これらに限定されないが、アルカリ金属およびアルカリ土類塩、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、およびカルシウム塩など；アンモニウム塩；ならびにアルミニウム塩が挙げられる。酸化合物の有機塩の例として、これらに限定されないが、プロカイン、ジベンジルアミン、N-エチルピペリジン、N, N-ジベンジリエチレンジアミン、およびトリエチルアミンの塩が挙げられる。酸性化合物のアミノ酸との塩、例えば、リシン塩などもまた調製することができる。特に薬学的調製物に対して有用な追加の塩は、Berge S.M.ら、「Pharmaceutical salts」、1. Pharm. Sci., 1977年1月；66巻（1号）：1～19頁に記載されている。

[0111] 用途

本開示の方法により製造される化合物は、医薬原料として有用である。光学活性な医薬を作製する中間体として使用され得る。

[0112] 合成反応パラメーター

本開示の化合物および組成物の合成に利用される溶媒として、例えば、水、アセトニトリル（「ACN」）、ジエチルエーテル、2-メチルテトラヒドロフラン（「2-MeTHF」）、酢酸エチル（「EtOAc」）、エタノール（「EtOH」）、イソプロピルアルコール（「IPA」）、酢酸イソプロピル（「IPAc」）、メタノール（MeOH）など、ならびにこれらの混合物が挙げられる。

[0113] 「q. s.（適量）」という用語は、述べられている機能を達成するのに

、例えば、溶液を所望の容量にする（すなわち、100%）のに十分な量を加えることを意味する。

[0114] 本明細書の化合物および組成物を合成するのに有用な技術は、本明細書に記載されている教示を考慮して、当業者にとって容易に明らかであり、利用しやすいものである。以下の考察は、本明細書の化合物および組成物の構築における使用に利用可能な多様な方法のうちのある特定のものを例示するために提供されている。しかし、この考察は、本明細書の化合物および組成物を調製するのに有用な反応または反応の順序の範囲を定義することを意図するものではない。

[0115] 本開示の化合物および組成物を生成するための他の方法は、本明細書の教示を考慮して当業者に明らかである。

実施例

[0116] 明細書の記載を簡略化するために実施例及び実施例中の表において以下に示すような略号を用いることもある。

T r o l o x : トロロックス、6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸

R-T r o l o x : R-トロロックス、R-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸

S-T r o l o x : S-トロロックス、S-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸

R S-T r o l o x : R S-トロロックス、R S-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸（ラセミ体）

P E A : 1-フェニルエチルアミン

R-P E A : R-1-フェニルエチルアミン

S-P E A : S-1-フェニルエチルアミン

E t O A c : 酢酸エチル

i P r O A c : 酢酸イソプロピル

N M P : N-メチルピロリドン

DMA : ジメチルアセトアミド

DMF : N, N-ジメチルホルムアミド

DMP : N, N-ジメチルプロピオンアミド

MTBE : メチルターシャリーブチルエーテル

DME : 1, 2-ジメトキシエタン、

2-MeTHF : 2-メチルテトラヒドロフラン、

MEK : メチルエチルケトン

DMSO : ジメチルスルホキシド

CDCl₃ : 重水素化クロロホルム

MeOH : メタノール

MeCN : アセトニトリル

IPA : 2-プロパノール

CDI : カルボニルジイミダゾール

NMRに用いられる記号としては、 δ は化学シフト値、sは一重線、dは二重線、tは三重線、qは四重線、mは多重線、及びJはスピン結合定数を意味する。

[0117] 実施例において使用されるS-Troloxは、Sigma-Aldrich社から購入した。実施例において使用されるRS-Troloxは、D-STONE社から購入した。種晶を使用して本開示の化合物を製造する方法は、初めてその化合物を作製する場合には、種晶を使用しないで少量生成した生成物を次回の種晶として利用することにより、行われ得る。

[0118] (光学純度の測定方法)

光学純度の測定は、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により、各ピーク面積を比較することで算出している。測定条件は、以下の通りであり、保持時間をR_t(分)で示す。

[0119] 光学純度

カラム : Chiralpak AD-3 3 μ m (250 $\times$ 4.6mm)

移動相 : ヘキサン/2-プロパノール/トリフルオロ酢酸 : 900/100

／ 1

流速：1.0 mL/min

カラム温度：35℃

波長：205 nm

[0120] 上記測定条件にて測定した、各化合物のR_tを、下表に示す。

[表1]

R _t	化合物
11.3	R-Trolox
13.4	S-Trolox

[0121] (実施例1)

溶媒検討（アミド系以外）

室温にてR-Trolox・R-PEA（1.0 g）にS-Trolox（0.67 g）、R-PEA（0.11 g）および溶媒を加えてリスラリーする。30℃で3時間保温した後に、5℃まで冷却し終夜攪拌した。5℃終夜攪拌後、結晶をろ別し結晶の光学純度を測定した。

[表2]

溶媒	光学純度	生成物の得量
EtOAc	-0.2%ee	1.18g
2wt% H_2O /EtOAc	-0.2%ee	1.10g
IPAc	-1.0%ee	1.27g
MEK	-0.1%ee	1.07g
MeCN	-0.9%ee	1.33g
IPA	94.7%ee	0.72g
2-MeTHF	98.3%ee	0.55g
DME	50.1%ee	0.60g
CPME	66.1%ee	0.74g
トルエン	36.0%ee	1.07g
キシレン	27.3%ee	1.23g
クロロベンゼン	99.2%ee	0.53g

[0122] 非アミド系溶媒である2-MeTHFについては光学分割ができているこ

とが示されているが、その後、これらの溶媒についても光学分割ができなくなった。2-MeTHFおよびクロロベンゼンでは、高い光学純度であるものの、原料であるR-Trolox・R-PEA (1.0 g) は、半分程度（それぞれ、0.55 gおよび0.53 g）に減少している。

[0123] (実施例2)

アミド系溶媒 (NMP 或いはDMA) の検討

室温にて、Trolox (10.0 g) に対し、NMP (70.0 g) 或いはDMA (70.0 g)、R-PEAを加えて50℃に昇温し、ごみ取りろ過にNMP (20.0 g) で洗浄した。この溶液を25℃に冷却した後、R-Trolox・R-PEA (0.01 g) 種晶を接種して3時間保温した。10℃まで冷却して終夜保温した後、析出物をろ取した。該析出物をNMP或いはDMA (15.0 g) で洗浄、IPAc (15.0 g) で2回洗浄した後、乾燥させて、R-Trolox・R-PEAのアミド溶媒和物として得た。

[表3]

溶媒	NMP	DMA
収率	34.3%	27.8%
光学純度	98.3%ee	98.6%ee
溶媒含量	21.3%	16.7%

[0124] (実施例3)

RS-Trolox・R-PEA (ラセミ体) からR-Trolox・R-PEA・NMP (溶媒和物) を得る方法 (NMP/DMA混合溶媒)

室温にて、NMP (10.0 g)、DMA (10.0 g)、RS-Trolox (2.00 g) を加えて50℃に昇温した後、25℃に冷却し、R-Trolox・R-PEA (0.01 g) 種晶を接種して1時間保温した。10℃まで冷却して終夜保温した後、析出物をろ取した。該析出物をNMP/DMA混合溶媒 (1.5 g/1.5 g) で洗浄、IPAc (3.0 g) で2回洗浄した後、乾燥させて、R-Trolox・R-PEAのNMP溶媒

和物として得た（収量：0.76 g、収率30.1%、光学純度：98.3% ee）。

[0125] （実施例4）

RS-Trolox・R-PEA（ラセミ体）からR-Trolox・R-PEA・NMP（溶媒和物）を得る方法（NMP溶媒）

RS-Trolox・R-PEA（100mg）をNMP（1mL）に溶解させ、3時間攪拌し、析出してきた結晶を濾別した（光学純度：98.7% ee）。

[0126] （実施例5）

RS-Trolox・R-PEA、R-Trolox・R-PEA、S-Trolox・R-PEAの酢酸エチル溶媒に対する溶解度

各結晶に酢酸エチルを加えリスラリーした。各温度で各反応液の上澄み溶液の含量分析から、溶解度を算出した。

[0127] [表4]

温度 [°C]	rac-Trolox	R-Trolox	S-Trolox
0	0.02%	0.07%	2.6%
15	0.02%	0.09%	9.9%
30	0.07%	0.10%	14.2%
45	0.38%	0.40%	
60	1.08%	0.78%	
75	2.82%	0.83%	

[0128] （実施例6）

R-Trolox・R-PEA、S-Trolox・R-PEA、S-TroloxのNMP及びDMAに対する溶解度

各結晶にアミド溶媒（NMP、DMA）を加えリスラリーした。各温度で各反応液の上澄み溶液の含量分析から、溶解度を算出した。

[0129]

[表5]

温度[℃]	溶解度 [%]					
	R-TroloxPEA		S-TroloxPEA		S-Trolox (Free)	
	NMP	DMA	NMP	DMA	NMP	DMA
20	0.5	0.4	≥10%		≥10%	

[0130] (実施例7)

光学純度を改善するためのNMP溶媒を用いる2回晶析（第一工程：光学分割、第二工程：再晶析）

室温にて、Trolox（70.0g）に対し、NMP（490.4g）、R-PEA（28.90g）を加えて50℃に昇温し、ごみ取りろ過にNMP（140.59g）で洗浄した。この溶液を25℃に冷却した後、R-Trolox・R-PEA（0.693g）種晶を接種して3時間保温した。10℃まで冷却して終夜保温した後、析出物をろ取した。該析出物をNMP（105.0g）で洗浄、IPA（105.0g）で2回洗浄した後、乾燥させて、R-Trolox・R-PEAのアミド溶媒和物として得た（収量：43.57g、収率33.1%、光学純度：97.2% ee）。

上記で得た結晶（10g）に対し、NMP（47.87g）を加えて60℃に昇温し、40℃に冷却してから、R-Trolox・R-PEA（0.1g）種晶を接種して2時間保温した。10℃まで冷却して1.5時間保温した後、析出物をろ取した。該析出物をNMP（16g）で洗浄、酢酸イソプロピル（8g）で2回洗浄した後、乾燥させて、R-Trolox・R-PEAのアミド溶媒和物として得た（収量：7.61g、収率76.1%、光学純度：99.8% ee）

[0131] (実施例8)

光学純度及びろ過性を改善するためのNMP／トルエン混合溶媒を用いる2回晶析（第一工程：光学分割、第二工程：再晶析）

室温にて、Trolox（800g）に対し、NMP（1440g）、ト

ルエン（5760g）を加えて50℃に昇温し、ごみ取りろ過にNMP／トルエン混合溶媒（160g／640g）で洗浄した。50℃にて、R-PEA（232g）を加え、45℃に冷却した後、R-Trolox・R-PEA（0.8g）種晶を接種して2時間保温した。R-PEA（97g）を1時間かけて滴下した後、30分保温した。0℃まで冷却して終夜保温した後、析出物をろ取した。該析出物をNMP／トルエン混合溶媒（320g／1280g）で2回洗浄、トルエン（1600g）で洗浄した後、乾燥させて、R-Trolox・R-PEAのアミド溶媒和物として得た（収量：624g、収率41.5%、光学純度：96.8%ee）。

[0132] 上記で得た結晶（550g）に対し、NMP（1650g）、トルエン（4950g）を加えて70℃に昇温して30分保温した後、60℃に冷却してR-Trolox・R-PEA（0.6g）種晶を接種して30分保温した。0℃まで冷却して終夜保温した後、析出物をろ取した。該析出物をNMP／トルエン混合溶媒（206g／619g）で洗浄、トルエン（825g）で洗浄した後、乾燥させて、R-Trolox・R-PEAのアミド溶媒和物として得た（収量：514g、収率93.4%、光学純度：>99.9%ee）。

[0133] （実施例9）

光学純度及びろ過性を改善するためのNMP／酢酸エチル混合溶媒を用いる2回晶析（第一工程：光学分割、第二工程：再晶析）

[0134] 室温にて、Trolox（6.00kg）に対し、NMP（10.80kg）、酢酸エチル（43.20kg）を加えて50℃に昇温し、ごみ取りろ過後、NMP／酢酸エチル混合溶媒（1.20kg／4.80kg）で洗浄した。50℃にて、R-PEA（1.74kg）を加えてから、R-Trolox・R-PEA・NMP（6.04g）を種晶として接種し、2時間保温した。R-PEA（0.73kg）を1時間かけて滴下した後、30分保温した。5℃まで冷却して終夜保温した後、析出物をろ取した。該析出物をNMP／酢酸エチル混合溶媒（2.40kg／9.60kg）で2回洗浄、

トルエン（12.00kg）で2回洗浄した後、乾燥させて、R-Trolox・R-PEAのNMP溶媒和物として得た（収量：4.53kg、収率40.2%、光学純度：96.6%ee）。

[0135] 上記で得た結晶（3.00kg）に対し、NMP（9.00kg）、酢酸エチル（27.00kg）を加えて68℃に昇温し、60℃に冷却してからR-Trolox・R-PEA・NMP（3.02g）を種晶として接種し、1時間保温した。5℃まで冷却して終夜保温した後、析出物をろ取した。該析出物をNMP／酢酸エチル混合溶媒（1.13kg／3.38kg）で2回洗浄、酢酸エチル（4.50kg）で2回洗浄した後、乾燥させて、R-Trolox・R-PEAのNMP溶媒和物として得た（収量：2.71g、収率90.3%、光学純度：>99.9%ee）。

[0136] （実施例10）

RS-Trolox・R-PEA（ラセミ体）及びR-Trolox・R-PEA・NMP（溶媒和物）の単結晶X線構造解析

RS-Trolox・R-PEA（ラセミ体）及びR-Trolox・R-PEA・NMP（溶媒和物）の単結晶X線構造解析を行った。図1および図2に示す。測定装置：リガク社製単結晶X線回折装置（型番：VariMax RAPID RA-Micro7）。測定温度：-170℃。解析プログラム：CrystalStructure crystallographic software package。

[0137] RS-Trolox・R-PEA（ラセミ体）については、具体的には、以下のように測定した。

（データ収集）

0.200 x 0.110 x 0.090 mmのおよその寸法を有するC₂₂H₂₉NO₄の無色プリズム結晶を、ガラス繊維に載せた。すべての測定を、多層膜鏡モノクロメーターMo-K α 放射線を使用するRigaku RAXIS RAPID回折計で行った。

[0138] 結晶と検出器との距離は、127.40mmであった。

[0139] データ収集のセル定数および回転マトリクスは、次元を有する単純三斜晶

単位胞に対応した：

[数1]

$$\begin{aligned} a &= 9.04561(19) \text{ \AA} & \alpha &= 91.615(7)^\circ \\ b &= 10.3133(2) \text{ \AA} & \beta &= 93.663(7)^\circ \\ c &= 10.3424(2) \text{ \AA} & \gamma &= 94.236(7)^\circ \\ V &= 959.72(4) \text{ \AA}^3 \end{aligned}$$

[0140] $Z = 2$ および式量 = 371.48 について、計算密度は、 1.285 g/cm^3 である。強度分布の統計分析、ならびに構造の首尾よい解析および精密化に基づくと、空間群は、

$P1$ (#1)

であると決定された。

[0141] データを、 $-170^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ の温度で、 55.0° の最大 2θ 値まで収集した。合計 192 個のオシレーション画像を収集した。データの掃引は、 $\chi = 45.0^\circ$ および $\phi = 0.0^\circ$ において、 2.00° ステップで $130.0^\circ \sim 190^\circ$ まで ω スキャンを使用して行った。曝露速度は、 80.0 [秒/ $^\circ$] であった。第 2 の掃引は、 $\chi = 45.0^\circ$ および $\phi = 180.0^\circ$ において、 2.00° ステップで $0.0^\circ \sim 162.0^\circ$ まで ω スキャンを使用して行った。曝露速度は、 80.0 [秒/ $^\circ$] であった。別の掃引は、 $\chi = 45.0^\circ$ および $\phi = 90.0^\circ$ において、 2.00° ステップで $0.0^\circ \sim 162.0^\circ$ まで ω スキャンを使用して行った。曝露速度は、 80.0 [秒/ $^\circ$] であった。結晶と検出器との距離は、 127.40 mm であった。読み取りは、 0.100 mm ピクセルモードで行った。

[0142] (データ削減)

収集した 0 反射のうち、0 がユニーク ($R_{int} = 0.0115$) である場合、等しい反射を併合した。

[0143] $\text{Mo-K}\alpha$ について線吸収係数 μ は、 0.875 cm^{-1} である。 $0.958 \sim 0.992$ の範囲の透過率を生じる経験的吸収補正を適用した。ローレ

ンツおよび偏光効果についてデータを補正した。

[0144] (構造解析および精密化)

直接法 (SHELXT Version 2014/5: Sheldrick, G. M. (2014). *Acta Cryst.* A70, C1437) によって構造を解析し、フーリエ技術を使用して拡張した。非水素原子を異方的に精密化した。騎乗モデルを使用して水素原子を精密化した。F²についての完全行列最小二乗精密化の最終サイクルは、8184の観察された反射および501の変数パラメーターに基づき、重みづけしていないおよび重みづけした以下の一致因子を用いて収束した (最も大きなパラメーターシフトは、そのe s dの0.00倍であった) :

[数2]

$$R1 = \sum [|Fo| - |Fc|] / \sum |Fo| = 0.0285$$

$$wR2 = [\sum (w(Fo^2 - Fc^2)^2) / \sum w(Fo^2)^2]^{1/2} = 0.0736$$

最小二乗関数最小化 : (SHELXL Version 2017/1)

$\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2$ ここで、w = 最小二乗重みづけ。

[0145] 適合度は、1.06であった。適合度は、以下のように規定される :

$$[\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 / (No - Nv)]^{1/2}$$

ここで: No = 観察数

Nv = 変数の数

単位重みを使用した。最終差分フーリエマップの最大および最小ピークは、それぞれ0.31および-0.20 e⁻/Å³に対応した。最終Flackパラメーター (Parsons,

S. and Flack, H. (2004), *Acta Cryst.* A60, s61) は、0.11(11)で

あり、存在する絶対構造は正しいことを示す (Flack, H.D. and Bernardinelli (2000), *J. Appl. Cryst.* 33, 114-1148)。

[0146] 中性原子散乱因子は、Crystallography (IT), Vol. C, Table 6.1.1.

4のInternational Tableからとった (International Tables for Crystallography, Vol.C (1992). Ed. A.J.C. Wilson, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Netherlands, Table 6.1.1.4, pp. 572)。異常分散効果はF c a l cに含めた (Ibers, J. A. & Hamilton, W. C.; Acta Crystallogr., 17, 781 (1964)) ; $\Delta f'$ および $\Delta f''$ の値は、CreaghおよびMcAuleyのものであった (Creagh, D. C. & McAuley, W.J. ; " International Tables for Crystallography" , Vol C, (A.J.C. Wilson, ed.), Kluwer Academic Publishers, Boston, Table 4.2.6.8, pages 219-222 (1992))。質量減衰係数の値は、CreaghおよびHubbellのものである (Creagh, D. C. & Hubbell, J.H.; " International Tables for Crystallography" , Vol C, (A.J.C. Wilson, ed.), Kluwer Academic Publishers, Boston, Table 4.2.4.3, pages 200-206 (1992).)。すべての計算は、SHELXL Version 2017/1 (SHELXL Version 2017/1: Sheldrick, G. M. (2008). Acta Cryst. A64, 112-122) を使用して行った精密化を除いて、CrystalStructure (CrystalStructure 4.3: Crystal Structure Analysis Package, Rigaku Corporation (2000-2018). Tokyo 196-8666, Japan) 結晶学ソフトウェアパッケージを使用して行った。

[0147] 結晶データは、以下であった。

[数3]

Empirical Formula	C ₂₂ H ₂₉ NO ₄
Formula Weight	371.48
Crystal Color, Habit	colorless, prism
Crystal Dimensions	0.200 X 0.110 X 0.090 mm
Crystal System	triclinic
Lattice Type	Primitive
Lattice Parameters	a = 9.04561(19) Å b = 10.3133(2) Å c = 10.3424(2) Å α = 91.615(7) ° β = 93.663(7) ° γ = 94.236(7) ° V = 959.72(4) Å ³
Space Group	P1 (#1)
Z value	2
D _{calc}	1.285 g/cm ³
F ₀₀₀	400.00
μ(MoKα)	0.875 cm ⁻¹

強度測定は以下であった。

[数4]

Diffractometer	R-Axis RAPID
Radiation	MoK α (λ = 0.71075 Å) multi-layer mirror monochromated
Voltage, Current	50kV, 24mA
Temperature	-170.0°C
Detector Aperture	460.0 x 256.0 mm
Data Images	192 exposures
ω oscillation Range (χ =45.0, ϕ =0.0)	130.0 - 190.0°
Exposure Rate	80.0 sec./°
ω oscillation Range (χ =45.0, ϕ =180.0)	0.0 - 162.0°
Exposure Rate	80.0 sec./°
ω oscillation Range (χ =45.0, ϕ =90.0)	0.0 - 162.0°
Exposure Rate	80.0 sec./°
Detector Position	127.40 mm
Pixel Size	0.100 mm
$2\theta_{\max}$	55.0°
No. of Reflections Measured	Total: 16466 Unique: 8184 (R_{int} = 0.0115) Parsons quotients (Flack x parameter):
3584	
Corrections	Lorentz-polarization Absorption (trans. factors: 0.958 - 0.992)

構造解析および精密化は以下である。

[数5]

Structure Solution 2014/5)	Direct Methods (SHELXT Version
Refinement	Full-matrix least-squares on F ²
Function Minimized	$\sum w (F_o^2 - F_c^2)^2$
Least Squares Weights	$w = 1 / [\sigma^2(F_o^2) + (0.0446 \cdot P)^2 + 0.1771 \cdot P]$ where $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2F_c^2) / 3$
2 θ_{max} cutoff	55.0°
Anomalous Dispersion	All non-hydrogen atoms
No. Observations (All reflections)	8184
No. Variables	501
Reflection/Parameter Ratio	16.34
Residuals: R1 (I>2.00 σ (I))	0.0285
Residuals: R (All reflections)	0.0293
Residuals: wR2 (All reflections)	0.0736
Goodness of Fit Indicator	1.060
Flack parameter (Parsons' quotients = 3584)	0.11(11)
Max Shift/Error in Final Cycle	0.000
Maximum peak in Final Diff. Map	0.31 e-/Å ³
Minimum peak in Final Diff. Map	-0.20 e-/Å ³

[0148] (実施例 1 1)

RS-Trolox・R-PEA (ラセミ体)、R-Trolox・R-PEA、及びR-Trolox・R-PEA・NMP (溶媒和物) の粉末X線回折 (XRPD)

RS-Trolox・R-PEA (ラセミ体)、R-Trolox・R-PEA、及びR-Trolox・R-PEA・NMP (溶媒和物) の粉末X線回折 (XRPD) を行った。図3および表6に結果を示す。粉末X線回折 (

XRPD) は、B r u k e r A X S製D

8 A D V A N C Eを用いて回折角度 2θ 5度～40度の範囲でCu K α 線、
X線管電流40ミリアンペア、電圧40キロボルトステップ0.015度、測
定時間48秒／ステップの条件にて室温で測定した。

[表6-1]

RS-Trolox・R-PEA			R-Trolox・R-PEA			R-Trolox・R-PEA・NMP		
2θ	d Value	Gross Intensity	2θ	d Value	Gross Intensity	2θ	d Value	Gross Intensity
8.54	10.35	1964	6.75	13.05	17059	5.30	16.65	16540
10.89	8.12	153	7.19	12.29	2153	7.69	11.49	2385
11.87	7.45	647	9.86	8.97	3892	8.94	9.89	11334
12.31	7.18	694	13.49	6.56	1462	10.55	8.38	4723
12.55	7.05	1791	14.37	6.16	7065	11.51	7.68	215
13.45	6.58	9565	14.67	6.03	2080	12.78	6.92	1939
15.41	5.75	1980	15.29	5.79	3941	14.41	6.14	3846
17.11	5.18	2378	16.34	5.42	686	14.64	6.04	797
18.87	4.70	4647	17.51	5.06	1286	15.04	5.89	6968
19.67	4.51	594	18.94	4.85	701	15.35	5.77	5169
20.36	4.36	463	19.73	4.59	984	15.83	5.60	7505
21.00	4.23	4405	20.88	4.31	891	16.44	5.39	394
21.56	4.12	511	21.51	4.13	5716	17.44	5.08	396
22.19	4.00	2603	22.14	4.01	1027	17.75	4.99	944
22.57	3.94	1247	22.71	3.91	2054	17.86	4.96	2724
23.03	3.86	621	23.31	3.81	1610	19.07	4.65	471
23.83	3.73	1706	24.93	3.57	541	19.56	4.54	3794
24.69	3.60	615	25.49	3.49	1252	20.20	4.39	367
25.26	3.52	410	26.20	3.40	732	20.67	4.29	325
25.81	3.45	826	26.49	3.36	449	21.14	4.20	1131
26.43	3.37	532	27.10	3.29	1849	21.43	4.14	677
26.96	3.31	329	27.76	3.21	759	21.72	4.09	980
28.32	3.15	552	28.03	3.18	1726	22.34	3.98	10312
29.06	3.07	317	28.68	3.11	856	22.82	3.89	945
30.07	2.97	424	29.55	3.02	203	23.29	3.82	411
30.53	2.93	688	29.67	3.01	228	24.15	3.68	764

[表6-2]

31.07	2.88	224	31.16	2.87	292	24.38	3.65	447
31.53	2.84	447	31.36	2.85	495	25.43	3.50	2315
32.02	2.79	261	31.97	2.80	232	25.61	3.48	1363
32.39	2.76	455	32.59	2.75	227	26.48	3.36	3365
33.32	2.69	151	34.01	2.63	564	26.92	3.31	760
33.67	2.66	155	34.69	2.58	541	27.10	3.29	490
34.08	2.63	580	34.76	2.58	496	27.47	3.24	1720
34.54	2.59	205	35.45	2.53	423	28.01	3.18	514
35.41	2.53	250	36.19	2.48	263	28.69	3.11	517
35.85	2.50	175	36.73	2.45	339	29.16	3.06	359
36.28	2.47	220	36.97	2.43	241	29.47	3.03	336
37.33	2.41	446	38.85	2.32	172	30.20	2.96	361
38.23	2.36	236	39.37	2.29	238	30.99	2.88	364
39.26	2.29	265				31.38	2.85	421
						31.90	2.80	382
						32.46	2.76	263
						32.78	2.73	264
						33.22	2.69	309
						33.63	2.66	470
						34.11	2.63	236
						34.43	2.60	252
						35.06	2.56	306
						35.41	2.53	318
						35.79	2.51	349
						36.14	2.48	310
						37.40	2.40	494
						38.07	2.36	361
						38.86	2.32	389
						39.26	2.29	239

[0149] (実施例 1 2)

DMP／トルエン混合溶媒を用いる 2 回晶析（第一工程：光学分割、第二工程：再晶析）

室温にて、T r o l o x（25.00g）に対し、DMP（50.0g）、トルエン（200.0g）を加えて50℃に昇温し、R－P E A（7.26g）を加え、45℃に冷却した後、R－T r o l o x・R－P E A（0.

0.3 g) 種晶を接種して2時間保温した。R-PEA (3.03 g) を20分かけて滴下した後、40分保温した。5℃まで冷却した後、析出物をろ取した。該析出物をDMP/トルエン混合溶媒 (10.0 g/40.0 g) で2回洗浄、トルエン (50 g) で2回洗浄した後、乾燥させて、R-Trolox・R-PEAのDMP溶媒和物として得た (収量: 19.32 g、収率40.9%、光学純度: 94.7% ee)。

[0150] 上記で得た結晶 (18.00 g) に対し、DMP (54.0 g)、トルエン (162.0 g) を加えて80℃に昇温した後、70℃に冷却してR-Trolox・R-PEA (0.02 g) を接種して1時間保温した。5℃まで冷却した後、析出物をろ取した。該析出物をDMP/トルエン混合溶媒 (6.8 g/20.3 g) で洗浄、トルエン (27.0 g) で2回洗浄した後、乾燥させて、R-Trolox・R-PEAのDMP溶媒和物として得た (収量: 16.82 g、収率93.4%、光学純度: 99.9% ee)

[0151] (実施例13)

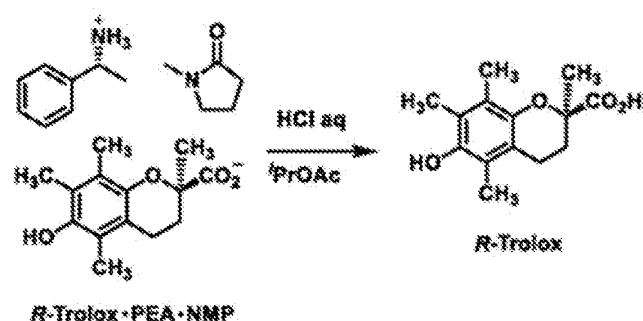
S-Trolox・S-PEA・NMPを得る光学分割

室温にて、Trolox (25.00 g) に対し、NMP (50.00 g)、トルエン (200.0 g) を加えて50℃に昇温し、S-PEA (7.26 g) を加え、45℃に冷却した後、S-Trolox・S-PEA (0.03 g) を種晶を接種して2時間保温した。S-PEA (3.03 g) を30分かけて滴下した後、2時間保温した。0℃まで冷却して終夜保温した後、析出物をろ取した。該析出物をNMP/トルエン混合溶媒 (10.0 g/40.0 g) で2回洗浄、トルエン (50 g) で2回洗浄した後、乾燥させて、S-Trolox・S-PEAのNMP溶媒和物として得た (収量: 19.32 g、収率41.1%、光学純度: 97.0% ee)。

[0152] (実施例14A)

(R)-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸の調製

[化33]



[0153] *R*-Trolox·PEA·NMP (10.00 kg, 21.25 mol) に酢酸イソプロピル (110 kg) および水 (10.99 kg) を加えた後、35%塩酸 (3.80 kg、36.55 mol) を滴下し、 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ で20分攪拌した。静置、分液後、有機層を水で2回 (15.80 kg、15.83 kg) 洗浄し、 45°C 以下で減圧濃縮した (留出量: 92.0 kg)。酢酸イソプロピル (8.38 kg) を加えて、*R*-Troloxの酢酸イソプロピル溶液 (16.7%、31.9 kg) を調整し、次のステップに使用した (収率100%と仮定)。

[0154] (実施例14B)

(*R*)-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミドの調製

[化34]

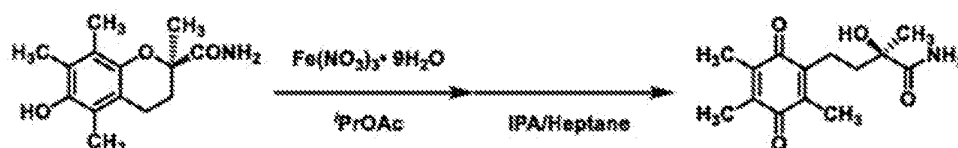


[0155] CDI (保土谷化学) (8.61 kg、52.12 mol) に酢酸イソプロピル (26.6 kg) を加えたスラリーに対し、*R*-Troloxの酢酸イソプロピル溶液 (16.7%、31.8 kg、21.25 mol (仮定)) を $20 \pm 5^\circ\text{C}$ で1時間かけて滴下し、酢酸イソプロピル (2.94 kg)

で洗い込み、2時間保温した。温度を $15 \pm 5^\circ\text{C}$ 未満に維持しながら、この酢酸イソプロピル溶液を、 $15 \pm 5^\circ\text{C}$ に予冷した28%アンモニア水（ナカライクス、16.15kg、265.61mol）に1時間かけて滴下し、酢酸イソプロピル（1.33kg）で洗い込んだ。1.5時間攪拌した後、酢酸イソプロピル（43.5kg）および水（21.27kg）を加え、水（10.64kg）および85%リン酸（19.60kg）を混合したリン酸水溶液を、 $10 \sim 60^\circ\text{C}$ で滴下し、水（1.06kg）で洗い込んだ。分液して、標記化合物の酢酸イソプロピル溶液（109.09kg）を得て、次のステップに使用した（収率100%と仮定）。

[0156] （実施例14C）

（R）-2-ヒドロキシ-2-メチル-4-（2,4,5-トリメチル-3,6-ジオキソシクロヘキサ-1,4-ジエニル）ブタンアミドの調製
[化35]



[0157] （R）-6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミドの酢酸イソプロピル溶液（109.58kg、21.25mol（仮定））に対し、 30°C 以下で、33.9%硝酸鉄水溶液（国産化学）（33.64kg、48.66mol）を1時間かけて滴下し、 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ で2.5時間保温した後、食塩（3.71kg）を加え、15分攪拌し、静置した。分液後、 $40 \pm 5^\circ\text{C}$ まで昇温し、12.1%クエン酸水溶液（13.52kg）を加えて、洗浄した。更に10%炭酸ナトリウム水溶液（13.24kg）を加えて洗浄した後、水（10.60kg）で洗浄した。分液して得られた有機層を 45°C 以下で減圧濃縮した（留出量：52.7kg）。 $80 \pm 5^\circ\text{C}$ まで昇温して1時間保温した後、種晶（0.003kg）を加えて1時間保温した。冷却速度 $10^\circ\text{C}/\text{h}$ で 0°C まで冷却して11時間保

温した後、析出物をろ取し、予冷した酢酸イソプロピルで2回洗浄した（13.24kg×2）。45℃以下の窒素で通気乾燥し、粗結晶を得た（収量：4.47kg、3ステップの収率：79.3%、品質：100.00%、光学純度：>99.9%ee）。

[0158] 得られた粗結晶（4.01kg）をイソプロパノール／ヘプタン混合溶媒で再結晶し、標記化合物を得た（3.77kg、再結晶の収率：94.0%、品質：100.00%、光学純度：>99.9%ee）。

[0159] 以上のように、本開示の好ましい実施形態を用いて本開示を例示してきたが、本開示は、特許請求の範囲によってのみその範囲が解釈されるべきであることが理解される。本願は、日本国出願である特願2020-28614（2020年2月21日出願）に対して優先権を主張するものであり、その内容はその全体が本明細書において参考として援用される。本明細書において引用した特許、特許出願および他の文献は、その内容自体が具体的に本明細書に記載されているのと同様にその内容が本明細書に対する参考として援用されるべきであることが理解される。

産業上の利用可能性

[0160] 本開示は、光学活性な医薬の製造に有用である。