

オザニモドの合成中間体のアミノインダン誘導体の塩形成挙動と

結晶構造

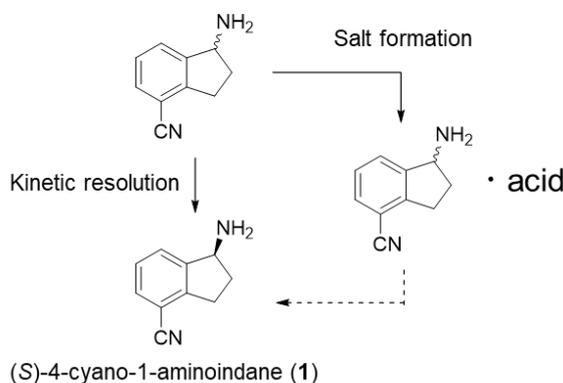
(阪大基礎工¹・阪大院基礎工²) ○塩原康希¹・桶谷 龍成²・久木 一朗²

Salt formation and crystal structures of key intermediate of Ozanimod (¹*School of Engineering Science, Osaka University*, ²*Graduate School of Engineering Science, Osaka University*) ○Koki Shiohara¹, Ryusei Oketani², Ichiro Hisaki²

Ozanimod is an active pharmaceutical ingredient approved by the U.S. Food and Drug Administration in 2020 as an antineoplastic agent. The chiral amine, aminoindane derivative (*S*)-4-cyano-1-aminoindane **1**, has been reported as a key intermediate, and diastereoselective synthesis via Ellman's sulfinamide and enzymatic synthesis have been reported as stereoselective methods for the synthesis of **1**.^{1,2} In this study, we attempted to form salts of aminoindane derivative **1** with various acids to investigate the possibility of chiral resolution by crystallization. We will report in detail of the salt formation behavior and the crystal structures of salts.

Keywords : Crystal engineering, Chirality, Crystal growth, Amines, Hydrogen bonds

オザニモドは抗悪性腫瘍薬として 2020 年に米国食品医薬品局に承認された医薬品原薬であり、キラルアミンであるアミノインダン誘導体(*S*)-4-cyano-1-aminoindane (**1**)を鍵中間体とした合成が報告されている。**1** の立体選択的な合成法として、Ellman のスルフィンアミンを経由した不斉合成法や、酵素を用いた合成法が報告がされている。^[1,2] 一方で、**1** のラセミ体を光学分割する方法は報告されていない。結晶化による光学分割法が達成されれば、大スケール化が容易となるため効率的な生産が可能となる。本研究では、このアミノインダン誘導体 **1** の結晶化による光学分割法の可能性を検討するため、種々の酸との塩形成を試みた。例えば 4-ブromo安息香酸との塩では、ラセミ化合物を形成するものの、ホモキラルなシート構造が重なった構造となっていた。また、アジピン酸との塩はヘテロキラルなシート構造が重なった結晶構造となっていた。これらは対となる酸によってエナンチオマー間の集積様式を調整できることを示唆している。本講演ではそれらの塩形成挙動と結晶構造について詳細に報告する。



[1] Martinborough, E.; BoehmAdam, M. F.; Yeager, R.; Tamiya, J.; Huang, L.; Brahmachary, E.; Moorjani, M.; Timony, G. A.; Brooks, J. L.; Peach, R.; Scott, F. L.; Hanson, M. A. WO2015066515A1, May 7, 2015.

[2] Uthoff, F.; Löwe, J.; Harms, C.; Donsbach, K.; Gröger, H. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 4856–4866.