

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7607642号
(P7607642)

(45)発行日 令和6年12月27日(2024.12.27)

(24)登録日 令和6年12月19日(2024.12.19)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 213/73 (2006.01)

C 0 7 D 213/73

C 0 7 D 213/82 (2006.01)

C 0 7 D 213/82

C S P

C 0 7 C 255/30 (2006.01)

C 0 7 C 255/30

C 0 7 C 255/17 (2006.01)

C 0 7 C 255/17

請求項の数 23 (全18頁)

(21)出願番号 特願2022-513928(P2022-513928)

(86)(22)出願日 令和2年9月10日(2020.9.10)

(65)公表番号 特表2022-547007(P2022-547007
A)

(43)公表日 令和4年11月10日(2022.11.10)

(86)国際出願番号 PCT/CN2020/114560

(87)国際公開番号 WO2021/047603

(87)国際公開日 令和3年3月18日(2021.3.18)

審査請求日 令和5年8月14日(2023.8.14)

(31)優先権主張番号 201910858876.2

(32)優先日 令和1年9月11日(2019.9.11)

(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)

(73)特許権者 522077694

キラル クエスト (スーチョウ) カン
パニー、リミテッドCHIRAL QUEST (SUZHO
U) CO., LTD.中華人民共和国 215123 チアンス
ー、スーチョウ、スーチョウ インダス
トリアル パーク、パイオベイ、ノース
ビルディング A1, E402

(73)特許権者 522077708

ジャンシー ロングライフ パイオ - ファ
ーマスーティカル カンパニー、リミテ
ッドJIANGXI LONGLIFE BI
O - PHARMACEUTICAL C

最終頁に続く

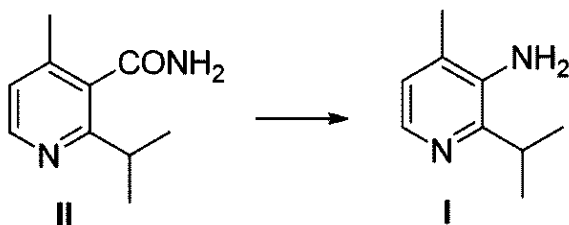
(54)【発明の名称】 K R A S 阻害剤である複素環式中間体に適用される合成方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式IIの化合物から式Iの化合物を調製する方法であって、ホフマン転位反応により、
前記式IIの化合物からアミド基をアミノ基に変換して前記式Iの化合物を作製すること：

【化1】



を含む、方法。

【請求項2】

前記ホフマン転位反応の条件が、NaOBrと水との混合系を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記NaOBrが、NaOBrの水溶液の形態である、請求項2に記載の方法。

【請求項4】

前記NaOBrは、NaOHと水との混合物にBr₂を加えて前記NaOBrの水溶液

を得る工程によって調製され； NaOH と Br_2 との質量比を $0.9:1$ とし；前記 NaOH と水の混合物中における NaOH と水との質量比を $0.3:1$ とし；前記式ⅠⅠの化合物と Br_2 との質量比を $1:1$ とし；前記式ⅠⅠの化合物と NaOBr とのモル比は、 $(0.8 \sim 1.2):1$ である

請求項 2 に記載の方法。

【請求項 5】

前記NaOBrと水との混合系は、NaOBrを前記式ⅠⅠの化合物と水との混合物に添加する工程で得られ；前記添加は滴下であり；前記添加は-10～10の温度で行われ；前記式ⅠⅠの化合物と水との混合物において、前記式ⅠⅠの化合物と前記水との質量比は、0.5：1である

請求項 2 に記載の方法。

【請求項 6】

前記混合系において、水の総量と前記式 I I の化合物との質量比は 7 : 1 である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 7】

前記ホフマン転位反応は10～100の温度で行われる、請求項1に記載の方法。

【請求項 8】

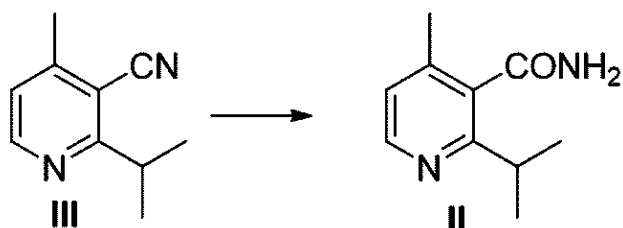
前記方法は、ワークアップのプロセスをさらに含み、前記ワークアップのプロセスは、前記ホフマン転位反応が完了し反応混合物をもたらした後、抽出のために前記反応混合物に有機溶媒を添加し有機相を得て、前記有機相を洗浄、濃縮、分離、及び精製する工程を含み；前記有機溶媒は酢酸エチルであり；前記洗浄は、洗浄溶媒として飽和ブラインを用いて行われ；前記分離及び精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィーで行われる

請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

式 I I I の化合物を酸で加水分解して前記式 I I の化合物を得る工程：

【化 2】



をさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

前記酸が硫酸であり、前記酸と前記式ⅠⅠⅠの化合物との質量比は 2.25 : 1 であり、及び、前記加水分解は、105℃で行われる、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 1 1】

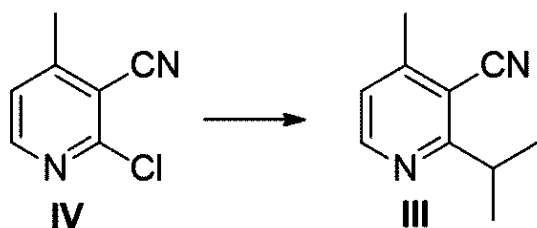
前記加水分解後、前記加水分解で得られた加水分解反応混合物に水を添加してpHを10～11に調整し；濾過し、乾燥して前記式Iの化合物を得る工程をさらに含み；50%水酸化ナトリウム水溶液を添加することによって前記pHを調整し；前記式Iの化合物を前記ホフマン転位反応に直接使用する

請求項 9 に記載の方法。

【請求項 1 2】

N - メチルピロリドン及び鉄触媒の存在下で、有機溶媒中で式 I V の化合物とイソプロピルグリニャール試薬との熊田カップリング反応を行い、前記式 I I I の化合物を得る工程：

【化 3】



を含む、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 13】

前記有機溶媒はエーテル溶媒であり；前記式ⅠⅤの化合物と前記有機溶媒との質量・体積比は0.03～0.04 g/mLであり；前記N-メチルピロリドンと前記式ⅠⅤの化合物との体積対質量比は9.5：1であり；前記鉄触媒は鉄トリアセチルアセトナートであり；前記イソプロピルグリニャール試薬はエーテル溶媒中のイソプロピルマグネシウムクロリド溶液であり；前記イソプロピルグリニャール試薬と前記式ⅠⅤの化合物との体積対質量比は、(2.6～4.4)：1であり；及び、前記熊田カップリング反応は0～10で行われる。

請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 14】

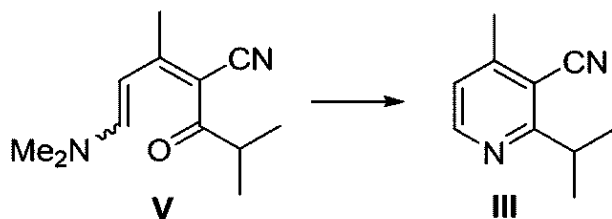
前記熊田カップリング反応の完了後、前記熊田カップリング反応から得られる熊田カップリング反応混合物に、クエン酸水溶液、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、及び有機溶媒を順に添加して有機相を得て；前記有機相を抽出、濃縮、分離、及び精製して前記式ⅠⅠⅠの化合物を得ることをさらに含み；抽出のための前記有機溶媒は、エステル溶媒であり；前記分離及び精製は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで行われる

請求項 9 に記載の方法。

【請求項 15】

式 V の化合物に環化反応を施して前記式 I I I の化合物を得ること：

【化 4】



をさらに含む、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 16】

前記環化反応が、前記式Ⅴの化合物とアンモニア源とを反応させ、次いで分子内置換反応を行って前記式ⅠⅠⅠの化合物を形成することを含む、請求項１５に記載の方法。

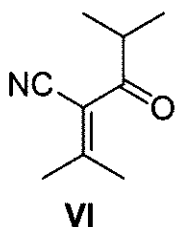
【請求項 17】

前記アンモニア源は、アンモニアガス、酢酸アンモニウム、及び塩化アンモニウムからなる群から選択される、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

式 V I の化合物：

【化 5】



に縮合反応を施して前記式 V の化合物を得ることをさらに含む、請求項 15 に記載の方法。

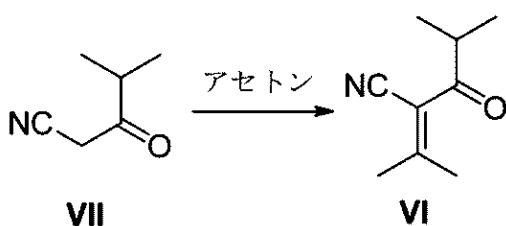
【請求項 19】

前記縮合反応は、反応物として N, N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (DMF - DMA) または N, N - ジメチルホルムアミドジメチルサルフェート付加物 (DMF - DMS) の存在下で行われる、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

式 V I I の化合物にアセトンとの前記縮合反応を施して式 V I の化合物を得ること：

【化 6】



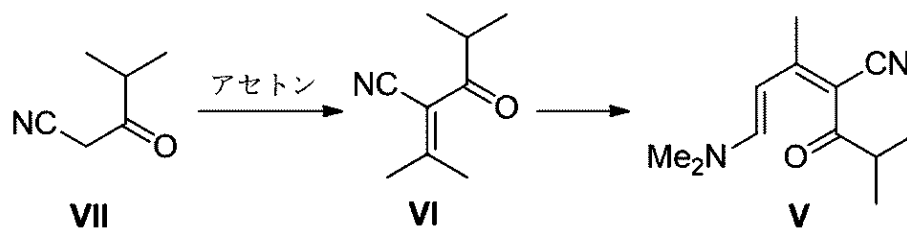
をさらに含む、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

工程 (1)：有機溶媒中、塩基性アルミナの存在下で、式 V I I の化合物をアセトンと縮合反応させて式 V I の化合物を得ること；

工程 (2)：有機溶媒中、無水酢酸及びトリエチルアミンの存在下で、前記式 V I の化合物を N, N - ジメチルホルムアミドジメチルサルフェート縮合物と縮合反応させて、前記式 V の化合物を得ること；

【化 7】



をさらに含む、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 22】

工程 (1)における前記有機溶媒が芳香族溶媒であり；

及び/または、工程 (1)において、前記式 V I I の化合物と前記有機溶媒との質量 - 体積比は、0.10 ~ 0.20 g / mL であり；

及び/または、工程 (1)において、前記塩基性アルミナと前記式 V I I の化合物との質量比は、(2 ~ 4) : 1 であり；

及び/又は、工程 (1)において、前記縮合反応の温度は 0 ~ 50 であり；

及び/または、工程 (1)はまた、ワークアッププロセスを含み、前記ワークアッププロセスは、前記縮合反応が完了したとき、濾過し、前記濾過したケーキを前記有機溶媒で洗浄し、得られた濾液を合わせて工程 (2) で直接使用する工程を含み；

及び／または、工程（２）において、前記有機溶媒は芳香族溶媒であり；

及び／または、工程（２）において、前記 N，N - ジメチルホルムアミドジメチルサルフェート縮合物と前記式 V I I の化合物との質量比は、（２ - ４）：１であり；

及び／または、工程（２）において、前記無水酢酸と前記式 V I I の化合物との質量比は、（０．１～０．４）：１であり；

及び／または、工程（２）において、前記トリエチルアミンと前記式 V I I の化合物との質量対体積比は、１～２ mL / g であり；

及び／または、工程（２）において、前記縮合反応の温度は ０～５０ であり；

及び／または、工程（２）は、工程（１）で得られた前記式 V I の化合物に無水酢酸及びトリエチルアミンを順次加えて、物質の混合物中で N，N - ジメチルホルムアミドジメチルサルフェートと縮合させ、前記縮合反応を行う工程であり；無水酢酸を添加する温度は ０～１０ であり；トリエチルアミンを添加する温度は ２０～３０ であり；

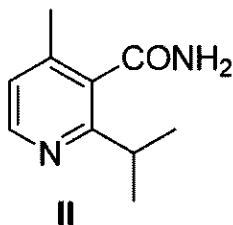
及び／または、工程（２）はまた、ワークアッププロセスを含み、前記ワークアッププロセスは、縮合反応が完了したとき、水を添加して攪拌し、層を分離し、有機溶媒で水相を抽出し、前記有機相を合わせて濃縮し、分離し、精製して、前記式 V の化合物を得る工程を含み；抽出のための前記有機溶媒は、ジクロロメタンであることができ；前記分離及び精製は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーであることができる

請求項 １７に記載の方法。

【請求項 ２３】

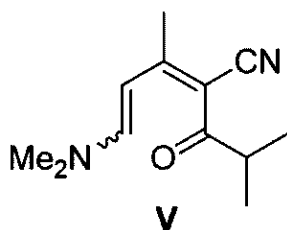
式 I I :

【化 ８】



式 V :

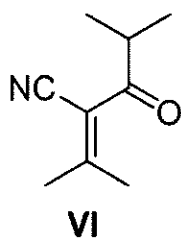
【化 ９】



、若しくは

式 V I :

【化 １０】



、または

それらの塩

を有する化合物であって、

式Ⅴ中、ジメチルアミノ基に結合する二重結合は、Z、E、またはZとEとの混合物の形態である、化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本願は、2019年9月11日に出願した中国特許出願第2019108588762号の優先権を主張する。本願は、上記中国特許出願の全文を参照する。

【0002】

本願は、医薬合成分野、特に、KRAS阻害剤の複素環式中間体に適用される合成方法に関する。

【背景技術】

【0003】

KRAS突然変異は、ヒト癌において非常に一般的である（約30％）。これは、最も一般的な腫瘍駆動遺伝子の1つであり、肺癌、結腸癌、及び膵臓癌において高い発生率を有する。しかしながら、KRAS突然変異タンパク質の薬剤結合ポケットがないため、KRAS阻害剤を設計することは困難である。

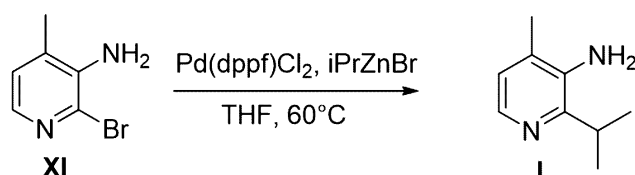
【0004】

Amgenは、2019年ASCO年次総会において、小分子KRAS阻害剤AMG510の第Ⅰ相臨床結果を発表し、歴史的ブレークスルーを達成した。次いで、AMG510の必須断片としての2-イソプロピル-3-アミノ-4-メチルピリジン（化合物Ⅰ）の重要性も強調されている。

【0005】

これまでのところ、関連特許はほとんど報告されていない。特許における主な合成経路は、イノベーターであるAmgen（WO2018217651）の合成経路：

【化1】

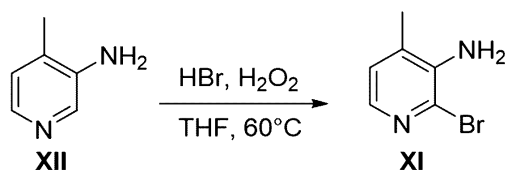


である。

【0006】

WO2018217651（235頁）の例40では、カップリング反応において、高い触媒担持量と高価なパラジウム触媒と亜鉛試薬が用いられている。一方、化合物XIは市販されていない。その合成は、Journal fuer Praktische Chemie (Leipzig) paper (331 (1989), 369-374)に収率46%で報告されている。

【化2】



【0007】

化合物Ⅰの合成を改良するために、合成経路は、高価な遷移金属触媒クロスカップリング反応を変更するために、特に、クロスカップリング触媒の活性を害する基質中のアミノ基を回避するために、再設計される必要がある。さらに、クロスカップリング反応を無く

10

20

30

40

50

すことができれば、この医薬中間体の原料コストを効果的に低減することができる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本願の第1の目的は、式II、V及びVIの化合物、それらの調製方法、及びKRAS阻害剤の中間体への適用を提供することである。

【0009】

本願の別の目的は、式Iの化合物の調製方法を提供することである。

【0010】

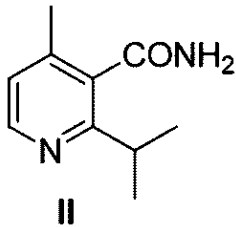
本願は、上記課題を解決するために、以下の技術的スキームを提供する。

10

【0011】

一態様では、本願は、式II：

【化3】

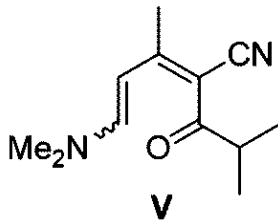


20

、

式V：

【化4】

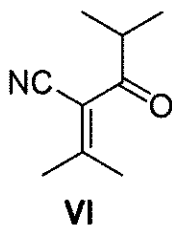


30

、及び

式VI：

【化5】



40

の化合物を提供する。

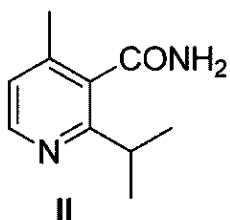
【0012】

式Vにおいて、ジメチルアミン基の二重結合は、Z構成、E構成、またはZ構成とE構成との混合物である。

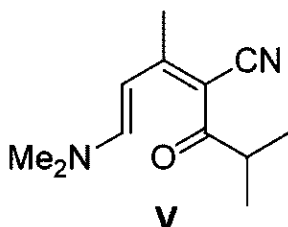
【0013】

本願は、KRAS阻害剤の中間体としての化合物を提供し、その構造は、式II：

【化 6】

、
式 V :

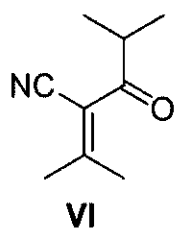
【化 7】



、及び

式 V I :

【化 8】

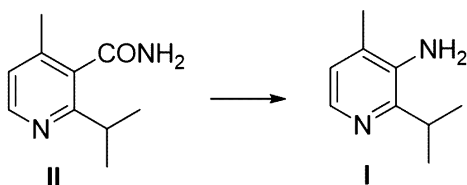


に示される。

【 0 0 1 4】

別の態様では、本願は、式 I I の化合物から式 I の化合物を合成するための方法であって、転位反応による式 I I の化合物の脱カルボキシル化を含む方法：

【化 9】



を提供する。

【 0 0 1 5】

本願における 1 つのスキームにおいて、式 I の化合物の合成は、次の工程を含む：

化合物 I I はホフマン転位反応条件下で反応して化合物 I を生成する。ホフマン転位反応条件は Na O B r と水との混合系を含む。

【 0 0 1 6】

ここで、Na O B r は、Na O H と水との混合物に B r ₂ を加えて調製される Na O B r 水溶液の形態で用いることができる。Na O H と B r ₂ との質量比は 0 . 9 : 1 であり、Na O H と水との混合物中の Na O H と水との質量比は 0 . 3 : 1 である。

【 0 0 1 7】

化合物 I I と Na O B r とのモル比は、(0 . 8 ~ 1 . 2) : 1 であり、例えば、(0

10

20

30

40

50

． 9 ～ 1 ． 1) : 1 である。上記の工程で調製される N a O B r 水溶液を用いる場合、化合物 I I と B r ₂ との質量比は 1 : 1 である。

【 0 0 1 8 】

混合系は、化合物 I I と水との混合物に N a O B r を添加することにより得ることができる。添加方法は滴下である。添加温度は - 1 0 ～ 1 0 であり、0 等である。化合物 I I と水との混合物において、化合物 I I と水との質量比は 0 . 5 : 1 である。

【 0 0 1 9 】

混合系において、水の総量 (N a O B r 水溶液を用いる場合は、N a O B r 水溶液中の水を含む) と化合物 I I との質量比は 7 : 1 である。

【 0 0 2 0 】

転位反応の反応温度は 1 0 ～ 1 0 0 、例えば室温 (1 0 ～ 3 0) ～ 8 0 である。

【 0 0 2 1 】

転位反応の進行は、当技術分野における従来の試験方法 (例えば、T L C、H P L C、または N M R) でモニターすることができ、化合物 I I が消失するか、またはそれ以上反応が起こらなくなると、反応は終点に達する。反応時間は 1 ～ 5 時間である。

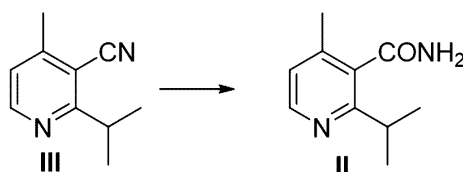
【 0 0 2 2 】

ワークアップが本合成方法に含まれ、ワークアップには以下の工程が含まれる：転位反応が完了した後、反応混合物を有機溶媒で抽出する。次いで、得られた有機相をリンスし、濃縮し、単離し、そして精製する。抽出用有機溶媒は酢酸エチルである。リンス溶液は飽和ブラインである。単離及び精製方法は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーであり、例えば、溶離液として酢酸エチル及び n - ヘプタン (体積比 1 : 2) を用いるカラムクロマトグラフィーである。

【 0 0 2 3 】

本願における 1 つの溶液において、式 I I の化合物の合成は、酸中で化合物 I I I を加水分解して化合物 I I を得る工程：

【 化 1 0 】



を含む。

【 0 0 2 4 】

加水分解反応の条件及び操作は、当該技術分野におけるそのような反応における従来の条件及び操作であることができ、本願においては、以下が好ましい：

酸は濃硫酸であり、例えば 9 8 % 濃硫酸である。

酸と化合物 I I I との質量比は 2 . 2 5 : 1 である。

加水分解温度は 1 0 5 である。

【 0 0 2 5 】

加水分解反応の進行は、当技術分野における従来の試験方法 (例えば、T L C、H P L C、または N M R) でモニターすることができ、化合物 I I I が消失するか、またはそれ以上反応が起こらなくなると、反応は終点に達する。反応時間は 1 ～ 5 時間である。

【 0 0 2 6 】

ワークアップが本合成方法に含まれ、加水分解反応が完了した後、水を添加し、p H を 1 0 ～ 1 1 に調整し、濾過し、乾燥して、化合物 I I を得る工程が含まれる。5 0 % 水酸化ナトリウム水溶液を用いて p H を調整する。化合物 I I の生成物は、転位反応に直接用いることができる。

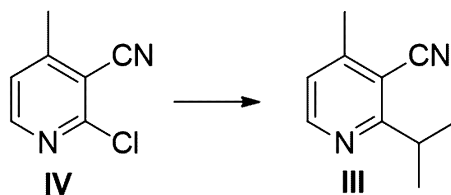
【 0 0 2 7 】

本願における 1 つの解決手段において、本合成方法は、スキーム 1 及び 2 を含む。

【 0 0 2 8 】

スキーム 1 は、N - メチル - ピロリドン及び鉄触媒の存在下、有機溶媒中での化合物 I V とイソプロピルグリニャール試薬との熊田カップリング反応の工程：

【 化 1 1 】



10

を含む。

【 0 0 2 9 】

熊田カップリング反応の条件及び操作は、当該技術分野におけるそのような反応における従来の条件及び操作であることができ、本願においては、以下が好ましい：

有機溶媒は、テトラヒドロフラン等のエーテル溶媒である。

有機溶媒の量は、反応に影響を与えない限り、制限する必要はない。例えば、化合物 I V の有機溶媒に対する質量対体積比は、0 . 0 3 ~ 0 . 0 4 g / m L である。

N - メチル - ピロリドンと化合物 I V との質量比は 9 . 5 : 1 である。

鉄触媒は、鉄 (I I I) アセチルアセトネートである。鉄触媒と化合物 I V との質量比は 1 : (2 ~ 2 . 2) である。

20

イソプロピルグリニャール試薬はイソプロピルマグネシウムクロリドである。イソプロピルグリニャール試薬は、溶液形態で使うことができる。溶液の溶媒は、エーテル溶媒等の有機溶媒である。例えば、1 . 0 ~ 2 . 5 m o l / L テトラヒドロフラン溶液である。

イソプロピルグリニャール試薬と化合物 I V との体積対質量比は、(2 . 6 ~ 4 . 4) : 1 である。

熊田カップリングの反応温度は 0 ~ 1 0 である。

【 0 0 3 0 】

熊田カップリングの進行は、当技術分野における従来の試験方法 (例えば、T L C、H P L C、または N M R) によってモニターすることができ、化合物 I V が消失するかまたはそれ以上反応が起こらなくなると、反応は終点に達する。反応時間は 0 . 2 ~ 5 時間であることができる。

30

【 0 0 3 1 】

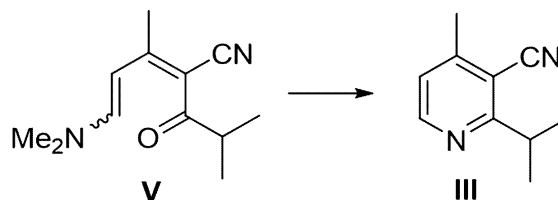
ワークアップが本合成方法に含まれ、熊田カップリング反応が完了した後、反応混合物にクエン酸水溶液及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液を添加し、有機溶媒で抽出する工程が含まれる。次いで、有機相を洗浄、濃縮、単離、及び精製する。抽出用有機溶媒は、酢酸エチル等のエステル溶媒である。単離及び精製方法は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーであり、例えば、溶離液として酢酸エチル及び n - ヘプタン (体積比 1 : 6) を用いるカラムクロマトグラフィーである。化合物 I I I の生成物は、加水分解反応に直接使用することができる。

40

【 0 0 3 2 】

スキーム 2 は、有機溶媒中で、化合物 V をアンモニア源で環化させ、化合物 I I I を得る工程：

【化 1 2】



を含む。

【0033】

スキーム 2 において、環化反応は、化合物 V とアンモニア源との反応であり、次いで分子内置換反応で化合物 III を生成する。

【0034】

環化反応の条件及び操作は、当該技術分野におけるそのような反応における従来の条件及び操作であることができ、本願においては、以下が好ましい：

有機溶媒は、メタノール等のアルコール溶媒である。

有機溶媒の量は、反応に影響を与えない限り、制限する必要はない。例えば、化合物 V と有機溶媒との質量対体積比は、0.03 ~ 0.04 g/mL である。

アンモニア源は、アンモニア、酢酸アンモニウム、塩化アンモニウムであることができ；例えば、アンモニア源が酢酸アンモニウムである場合、酢酸アンモニウムと化合物 V との質量比は、(3 ~ 4) : 1 であり、例えば、3.67 : 1 である。

環化反応の反応温度は 0 ~ 50 °C であり、例えば 20 ~ 30 °C である。

【0035】

環化反応の進行は、当該技術分野における従来の試験方法（例えば、TLC、HPLC、または NMR）によってモニターすることができ、化合物 V が消失するかまたはそれ以上反応が起こらなくなると、反応は終点に達する。反応時間は 1 ~ 10 日、例えば 5 日である。

【0036】

ワークアップが本合成方法に含まれ、ワークアップには以下の工程が含まれる：環化反応が完了した後、反応混合物を濃縮し、単離し、そして精製して、化合物 III の生成物を得る。単離及び精製方法は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーであり、例えば、溶離液として酢酸エチル及び n - ヘプタン（体積比 1 : 6）を用いるカラムクロマトグラフィーである。化合物 III の生成物は、加水分解反応に直接使用することができる。

【0037】

本願の別の解決手段では、スキーム 2 は、次の工程を含む。

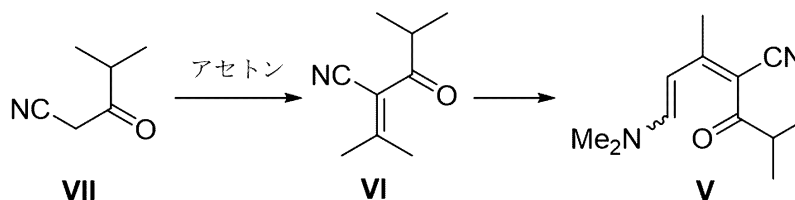
【0038】

工程（1）において、有機溶媒中、アルカリ性酸化アルミニウムの存在下で、化合物 V をアセトンと縮合させ、化合物 VI を得る。

【0039】

工程（2）において、有機溶媒中、無水酢酸及びトリエチルアミンの存在下で、化合物 VI を N, N - ジメチルホルムアミドジメチルスルフェート縮合物（DMF - DMS）と縮合させて化合物 V を得る。

【化 1 3】



10

20

30

40

50

【 0 0 4 0 】

工程（１）及び（２）の縮合反応の条件及び操作は、当該技術分野におけるそのような反応における従来の条件及び操作であることができ、本願においては、以下のものが好ましい：

【 0 0 4 1 】

工程（１）で用いる有機溶媒は、トルエン等の芳香族溶媒である。

工程（１）における有機溶媒の量は、反応に影響を与えない限り、制限する必要はない。例えば、化合物ⅤⅠⅠと有機溶媒との質量対体積比は、 $0.10 \sim 0.20 \text{ g/mL}$ であることができる。

工程（１）において、アルカリ性酸化アルミニウムと化合物ⅤⅠⅠとの質量比は、（ $2 \sim 4$ ）：１であり、例えば $2.3 : 1$ である。

10

工程（１）における縮合反応の反応温度は、 $0 \sim 50$ 、例えば $20 \sim 30$ である。

【 0 0 4 2 】

工程（１）において、縮合反応の進行は、当該技術分野における従来の試験方法（例えば、ＴＬＣ、ＨＰＬＣ、またはＮＭＲ）によって監視することができ、化合物ⅤⅠⅠが消失するかまたはそれ以上反応が起こらなくなると、反応は終点に達する。反応時間は $0.5 \sim 2$ 日、例えば１日である。

【 0 0 4 3 】

工程（１）のワークアップは本合成方法に含まれ、ワークアップには以下の工程が含まれる；縮合反応が完了した後、反応混合物を濾過し、濾過ケーキを有機溶媒でリンスし、濾液を合わせ、工程（２）で直接使用する。

20

【 0 0 4 4 】

工程（２）で用いる有機溶媒は、トルエン等の芳香族溶媒である。

工程（２）において、 N, N -ジメチルホルムアミドジメチルサルフェート縮合物（ DMF-DMS ）と化合物ⅤⅠⅠとの質量比は、（ $2 \sim 4$ ）：１であり、例えば $3 : 1$ である。

工程（２）において、無水酢酸と化合物ⅤⅠⅠとの質量比は、（ $0.1 \sim 0.4$ ）：１であり、例えば $0.18 : 1$ である。

工程（２）において、トリエチルアミンと化合物ⅤⅠⅠとの体積対質量比は、 $1 \sim 2 \text{ mL/g}$ であり、例えば 1.5 mL/g である。

30

工程（２）における縮合反応の反応温度は、 $0 \sim 50$ 、例えば $0 \sim 10$ から $20 \sim 30$ である。

【 0 0 4 5 】

１つのスキームにおいて、工程（２）は、工程（１）で得られた化合物ⅤⅠと N, N -ジメチルホルムアミドジメチルサルフェート縮合物との混合物に、無水酢酸及びトリエチルアミンを連続的に添加して縮合反応させる工程を含む。添加温度は、無水酢酸については $0 \sim 10$ 、及びトリエチルアミンについては $20 \sim 30$ である。

【 0 0 4 6 】

工程（２）における縮合反応の進行は、当該技術分野における従来の試験方法（例えば、ＴＬＣ、ＨＰＬＣ、またはＮＭＲ）でモニターすることができ、化合物ⅤⅠが消失するか、またはそれ以上反応が起こらなくなると、反応は終点に達する。反応時間は $5 \sim 24$ 時間、例えば 20 時間である。

40

【 0 0 4 7 】

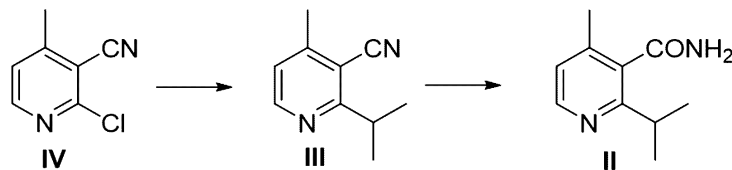
ワークアップが工程（２）の手順に含まれ、縮合反応終了後、反応混合物に水を加え、 5 時間攪拌し、層を分離し、水相を有機溶媒で抽出し、有機相を合わせ、凝縮し、精製して化合物Ⅴの生成物を得る。抽出用有機溶媒はジクロロメタンである。単離及び精製方法は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーであり、例えば、溶離液として酢酸エチル及び n -ヘプタン（体積比 $1 : 6$ ）を用いるカラムクロマトグラフィーである。化合物Ⅴの生成物は、環化反応に直接使用することができる。

【 0 0 4 8 】

50

他の態様において、本願は、化合物ⅠⅤをカップリング反応させて化合物ⅠⅠⅠを生成し、次いで化合物ⅠⅠⅠを加水分解することを含む、化合物ⅠⅠの合成方法を提供する。この方法は、次の工程：

【化１４】



10

を含む。

【００４９】

カップリング反応及び加水分解反応の条件及び操作は、上記の対応する反応の条件及び操作であることができる。

【００５０】

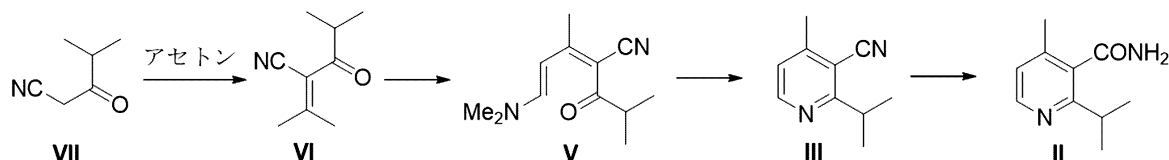
化合物ⅠⅠⅠを合成するための特定のカップリング反応の実施形態では、鉄触媒が熊田カップリングで使用され、化合物ⅠⅤおよびイソプロピルグリニャール試薬が反応体である。

【００５１】

別のスキームにおいて、本願は、化合物ⅠⅠの合成方法を提供する。この方法は、次の工程：

20

【化１５】



を含み、化合物ⅤⅠⅠとアセトンとの縮合反応により化合物ⅤⅠを作製すること、縮合反応により化合物ⅤⅠから化合物Ⅴを生成すること、次いで、化合物Ⅴのリード化合物ⅠⅠⅠへの環化反応、最後に化合物ⅠⅠⅠの加水分解反応により化合物ⅠⅠを生成することを含む。

30

【００５２】

縮合、環化、及び加水分解反応の条件及び操作は、上記の対応する反応の条件及び操作であることができる。

【００５３】

化合物ⅤⅠの縮合による化合物Ⅴの合成の特定の実施形態において、化合物ⅤⅠ及びN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(DMF-DMA)またはN,N-ジメチルホルムアミドジメチルサルフェート縮合物(DMF-DMS)が、縮合反応の反応物として用いられる。化合物Ⅴを介する化合物ⅠⅠⅠの合成において、環化反応は、化合物Ⅴとアンモニア源との反応、次いで分子内置換反応により化合物ⅠⅠⅠを生成することを含む。より好ましくは、アンモニア源は、アンモニア、酢酸アンモニウム、及び塩化アンモニウムから選択される。

40

【００５４】

従来技術と比較して、本願における式Ⅰの化合物の合成方法は、次の利点を有する：

- １．原材料が容易に入手でき、安価である。
- ２．操作が単純であり、プロセスがスケールアップ及び工業生産に容易である。
- ３．より安全で環境にやさしい。

【発明を実施するための形態】

【００５５】

50

以下の実施形態は、本願の実施を説明し、当業者は、これらの具体的な実施形態は、本願の目的を達成するために選択された実施技術的解決手段を示すに過ぎず、技術的解決手段を制限するものではないことを認識すべきである。本願の教示によれば、従来技術と組み合わせた本願の技術的解決手段の改良は明らかであり、それらは全て本願の保護範囲内に属するものである。

【0056】

実施形態で採用する実施条件は、特定の要件に応じてさらに調整することができ、未定義の実施条件は、通常、従来の実験における条件である。

【0057】

中でも、以下の実施形態で用いる既知の化学試薬は、全て市販の化学試薬である。

10

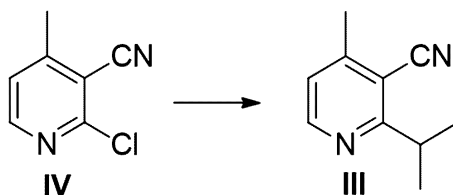
【0058】

本開示の例示的な実施において、当業者はまた、合成経路に変更を加えることができ、例えば、必要に応じて、特定の反応条件を変更したり、または合成経路の所定の工程もしくはいくつかの工程を調整することができる。本願の要旨から逸脱しない範囲で行われる変更は、本願の保護範囲内である。

【0059】

実施例 1

【化 16】



20

【0060】

500 mL の三口フラスコに、化合物 IV (6.0 g)、THF (150 mL)、NMP (57 mL)、及び Fe(acac)₃ (2.77 g) を添加した。反応混合物に窒素を 3 回再充填し、0 ~ 10 °C に冷却した。THF (39 mL) 中の ⁱPrMgCl を反応混合物に 0 ~ 10 °C で滴下した。30 分間攪拌した後、クエン酸水溶液 (60 mL、0.5 mol/L) で反応をクエンチさせ、次いで、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (60 mL) 及び EtOAc (60 mL) を加えた。層を分離した。水層を EtOAc (60 mL) で抽出した。有機相を合わせ、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー精製 (EtOAc : n-ヘプタン = 1 : 6) により、化合物 3 (3.59 g) を収率 57% の油性液体として得た。

30

【0061】

化合物 III の ¹H NMR :

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.63 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 5.0, 0.8 Hz, 1H), 3.41 (m, J = 6.8 Hz, 1H), 2.50 (s, J = 0.6 Hz, 3H), 1.27 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

40

【0062】

化合物 III についての MS : [M + H]⁺ = 161.1。

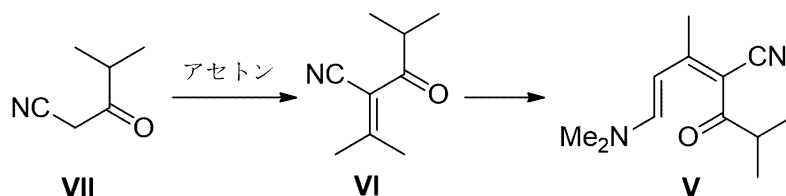
【0063】

実施例 2

50

【 0 0 7 1 】

実施例 4 :
【化 19】



【0072】

100 mL 丸底フラスコ A 中の化合物 VII (5.0 g) とアセトン (6.7 mL) との混合物に、塩基性 Al_2O_3 (11.5 g) 及びトルエン (30 mL) を加えた。反応物を 20 ~ 30 で 24 時間撹拌した。反応終了後、混合物を濾過した。ケーキをトルエン (20 mL) でリンスし、濾液を 250 mL 丸底フラスコ B に移し、N, N - ジメチルホルムアミドジメチルサルフェート付加物 (DMF - DMS) (15.4 g)、無水酢酸 (0.92 g) を加えた。混合物を 0 ~ 10 に冷却し、次いでトリエチルアミン (7.5 mL) を滴下して添加した。反応物を 20 ~ 30 で 15 時間撹拌した。水 (40 mL) を加えた。混合物をさらに 5 時間撹拌した。層を分離した。水相を DCM (3 x 30 mL) で抽出した。合わせた有機相を濃縮した。粗物質をカラムクロマトグラフィー (EtOAc : n - ヘプタン = 1 : 10) で精製して、化合物 V (3.0 g、32%) を淡黄色固体として得た。

【0073】

化合物 V の ^1H NMR :

^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) 7.96 (d, $J = 12.8$ Hz, 1 H), 7.55 (d, $J = 12.8$ Hz, 1 H), 3.31 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 3.25 (s, 3 H), 3.13 (m, 1 H), 2.97 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 1.01 (dd, $J = 6.8, 3.6$ Hz, 7 H)。

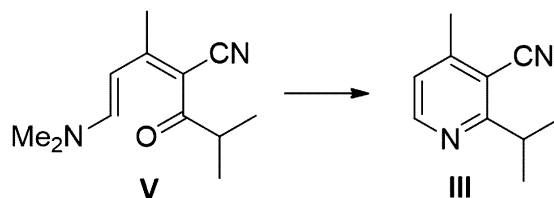
【0074】

化合物 V の MS : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 207.1$ 。

【0075】

実施例 5 :

【化 20】



【0076】

10 mL 丸底フラスコ中の化合物 V (60 mg)、メタノール (1.8 mL)、及び酢酸アンモニウム (0.22 g) の混合物を 20 ~ 30 で 5 日間撹拌した。反応終了後、反応混合物を減圧濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (EtOAc : N - ヘプタン = 1 : 6) で精製して、化合物 III (23 mg、収率 50%) を油性液体として得た。

【0077】

化合物 III の ^1H NMR :

^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) 8.63 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H), 7.35 (dd, $J = 5.0, 0.8$ Hz, 1 H), 3.41 (m, 1 H), 2.50 (s, $J = 0.6$ Hz, 3 H), 1.27 (d, $J = 6.8$ Hz, 6 H)。

【0078】

化合物ⅠⅠⅠについてのMS： $[M+H]^+ = 161.1$ 。
【0079】

本願は、上記実施形態を含むが、これらに限定されるものではない。本願の精神の原則の下でなされる同等の代替または部分的な改良は、本願の保護範囲内であるとみなされる。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

- O. , L T D .
中華人民共和国 3 3 1 7 0 0 ジャンシー , ナンチャン , ジンシェン インダストリアル パーク
, インダストリアル アベニュー 1 9 8
- (74)代理人

100160543
弁理士 河野上 正晴
- (74)代理人

100170874
弁理士 塩川 和哉
- (72)発明者

ウー , シオンウェン
中華人民共和国 2 1 5 1 2 3 チアンスー , スーチョウ , スーチョウ インダストリアル パーク
, バイオベイ , ノース ビルディング A 1 , E 4 0 2
- (72)発明者

リー , ウェンゲ
中華人民共和国 2 1 5 1 2 3 チアンスー , スーチョウ , スーチョウ インダストリアル パーク
, バイオベイ , ノース ビルディング A 1 , E 4 0 2
- (72)発明者

チョウ , ポン
中華人民共和国 2 1 5 1 2 3 チアンスー , スーチョウ , スーチョウ インダストリアル パーク
, バイオベイ , ノース ビルディング A 1 , E 4 0 2
- 審査官

早川 裕之
- (56)参考文献

特開 2 0 1 9 - 0 3 1 4 7 6 (J P , A)
Sakamoto, Takao et al. , Condensed heteroaromatic ring systems. VI. Synthesis of indoles
and pyrrolopyridines from o-nitroarylacetylenes , Chemical & Pharmaceutical Bulletin , 19
86年 , 34(6) , 2362-8
- (58)調査した分野

(Int.Cl. , D B 名)
C 0 7 D
C 0 7 C
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)