

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6917974号
(P6917974)

(45) 発行日 令和3年8月11日(2021.8.11)

(24) 登録日 令和3年7月26日(2021.7.26)

(51) Int.Cl.	F 1
C07D 498/16	(2006.01)
A61K 31/519	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01)
A61P 25/04	(2006.01)
A61P 25/00	(2006.01)

C07D	498/16	C S P
A61K	31/519	31/519
A61P	35/00	35/00
A61P	25/04	25/04
A61P	25/00	25/00

請求項の数 14 (全 64 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2018-500582 (P2018-500582)
(86) (22) 出願日	平成28年7月5日(2016.7.5)
(65) 公表番号	特表2018-529633 (P2018-529633A)
(43) 公表日	平成30年10月11日(2018.10.11)
(86) 國際出願番号	PCT/US2016/040972
(87) 國際公開番号	W02017/007759
(87) 國際公開日	平成29年1月12日(2017.1.12)
審査請求日	令和1年7月4日(2019.7.4)
(31) 優先権主張番号	62/188,846
(32) 優先日	平成27年7月6日(2015.7.6)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)
(31) 優先権主張番号	62/218,672
(32) 優先日	平成27年9月15日(2015.9.15)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)

(73) 特許権者	516221454
	ターニング・ポイント・セラピューティク
	ス・インコーポレイテッド
	Turning Point Therapeutic, Inc.
	アメリカ合衆国92121カリフォルニア
	州サンディエゴ、サイエンス・センター・
	ドライブ10628番、スウィート200
(74) 代理人	100101454
	弁理士 山田 阜二
(74) 代理人	100156144
	弁理士 落合 康

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ジアリール大環状多形

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

27.4±0.1の回折角(2°)におけるピークを含む粉末X線回折パターンを有する、(7S, 13R)-11-フルオロ-7, 13-ジメチル-6, 7, 13, 14-テトラヒドロ-1, 15-エテノピラゾロ[4, 3-f][1, 4, 8, 10]ベンゾオキサトリアザシクロトリデシン-4(5H)-オンの遊離塩基の結晶多形体。

【請求項 2】

前記結晶多形体が、9.4±0.1および27.4±0.1の回折角(2°)におけるピークを含む粉末X線回折パターンを有する、請求項1に記載の結晶多形体。

【請求項 3】

前記結晶多形体が、9.4±0.1、18.8±0.1、および27.4±0.1の回折角(2°)におけるピークを含む粉末X線回折パターンを有する、請求項1または2に記載の結晶多形体。

【請求項 4】

前記結晶多形体が、9.4±0.1、16.5±0.1、18.8±0.1、および27.4±0.1の回折角(2°)におけるピークを含む粉末X線回折パターンを有する、請求項1~3のいずれか一項に記載の結晶多形体。

【請求項 5】

前記結晶多形体が、9.4±0.1、16.5±0.1、18.8±0.1、22.8±0.1、および27.4±0.1の回折角(2°)におけるピークを含む粉末X線回折

10

20

パターンを有する、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の結晶多形体。

【請求項 6】

前記結晶多形体が、 9.4 ± 0.1 、 16.1 ± 0.1 、 16.5 ± 0.1 、 18.8 ± 0.1 、 22.8 ± 0.1 、および 27.4 ± 0.1 の回折角(2)におけるピークを含む粉末X線回折パターンを有する、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の結晶多形体。

【請求項 7】

前記結晶多形体が、 9.4 ± 0.1 、 16.1 ± 0.1 、 16.5 ± 0.1 、 18.8 ± 0.1 、 21.2 ± 0.1 、 22.8 ± 0.1 、および 27.4 ± 0.1 の回折角(2)におけるピークを含む粉末X線回折パターンを有する、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の結晶多形体。10

【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の結晶多形体を含む、医薬組成物。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の結晶多形体を有効成分として含む、哺乳動物における疾患を治療するための医薬組成物。

【請求項 10】

前記哺乳動物がヒトである、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

疾患が、癌、疼痛、神経疾患、自己免疫疾患、および炎症からなる群より選択される、20 請求項 9 または 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

疾患が癌である、請求項 9 ~ 11 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記癌は、肺癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、骨癌、膵癌、皮膚癌、頭頸部癌、肝細胞癌、皮膚または眼内黒色腫、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門部癌、胃癌、結腸癌、乳癌、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、膣癌、外陰癌、ホジキン病、胃・食道胃癌、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、軟部肉腫、尿道癌、陰茎癌、前立腺癌、慢性または急性白血病、未分化大細胞型リンパ腫などのリンパ球性リンパ腫、膀胱癌、腎臓または尿管癌、腎細胞癌、腎孟癌、中枢神経系新生物(CNS)、膠芽腫、原発性CNSリンパ腫、30 脊髄軸腫瘍、脳幹グリオーマ、下垂体腺腫、炎症性筋線維芽細胞腫瘍、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記癌は、非小細胞肺癌である、請求項 13 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は2015年7月6日に出願された米国仮特許出願第62/188,846号および2015年9月15日に出願された米国仮特許出願第62/218,672号の利益を主張し、その開示は参照により本明細書に組み込まれる。40

【0002】

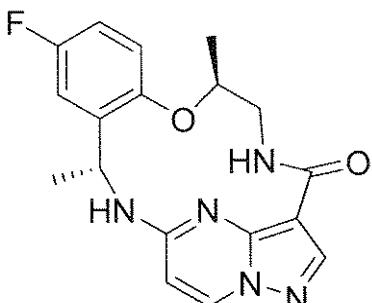
本開示は、哺乳動物における癌などの疾患の治療に役立つ、(7S, 13R)-11-フルオロ-7, 13-ジメチル-6, 7, 13, 14-テトラヒドロ-1, 15-エテノピラゾロ[4, 3-f][1, 4, 8, 10]ベンゾオキサトリアザシクロトリデシン-4(5H)-オンの多形に関する。本開示はまた、そのような多形を含む組成物、および哺乳動物、特にヒトにおける癌などの疾患の治療にこのような組成物を使用する方法に関する。

【背景技術】

【0003】

式 I で表される化合物 (7S, 13R) - 11 - フルオロ - 7, 13 - ジメチル - 6, 7, 13, 14 - テトラヒドロ - 1, 15 - エテノピラゾロ [4, 3 - f] [1, 4, 8, 10] ベンゾオキサトリアザシクロトリデシン - 4 (5H) - オン (本明細書において「化合物 I」とも称する) は、

【化 1】



10

I

【0004】

野生型および変異型 ALK (未分化リンパ腫キナーゼ)、野生型および変異型 ROS1 (ROS1癌原遺伝子受容体チロシンキナーゼ)、キナーゼのTRKファミリー (トロボミオシン関連受容体チロシンキナーゼ)、キナーゼのJanusファミリーのJAK2、SRC (プロテインチロシンキナーゼのSrcファミリー (SFK)) およびFAK (焦点接着キナーゼ) に対して活性を示す強力な低分子多標的キナーゼ阻害剤である。化合物 I は、抗腫瘍特性を含め、チロシンキナーゼ受容体の阻害を介して薬理学的に媒介される特性を有する。化合物 I は国際特許出願第PCT/US2015/012597号に開示されており、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0005】

プロテインキナーゼは、細胞の成長、増殖および生存にとって重要な調節因子である。癌、疼痛、神経疾患、自己免疫疾患、および炎症のような種々の疾患は、ALK、ROS1、TRK、JAK2、SRC および FAK のような受容体チロシンキナーゼによって媒介されることが示されている。例えば、遺伝的およびエピジェネティックな変化が癌細胞に蓄積し、悪性プロセスを引き起こすシグナル伝達経路の異常な活性化につながることがある。Manning, G. et al., Science 2002, 298, 1912-1934。これらのシグナル伝達経路の薬理学的阻害は、標的癌治療において有望な治療介入の機会を提供している。Sawyers, C., Nature 2004, 432, 294-297。

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

化合物 I は、ALK、ROS1、TRK、JAK2、SRC 及び FAK のような受容体チロシンキナーゼに関連する疾患を治療する用途があることを見出したが、化学的及び鏡像体の安定性を維持しながら、改良された結晶性、溶解特性及び / 又は吸湿性の低下のような改良された特性を有する多形体を有することが有利である。

30

【課題を解決するための手段】

【0007】

1つの態様において、本開示は、(7S, 13R) - 11 - フルオロ - 7, 13 - ジメチル - 6, 7, 13, 14 - テトラヒドロ - 1, 15 - エテノピラゾロ [4, 3 - f] [1, 4, 8, 10] ベンゾオキサトリアザシクロトリデシン - 4 (5H) - オンの結晶形態を提供する。

40

【0008】

別の実施形態において、(7S, 13R) - 11 - フルオロ - 7, 13 - ジメチル - 6, 7, 13, 14 - テトラヒドロ - 1, 15 - エテノピラゾロ [4, 3 - f] [1, 4,

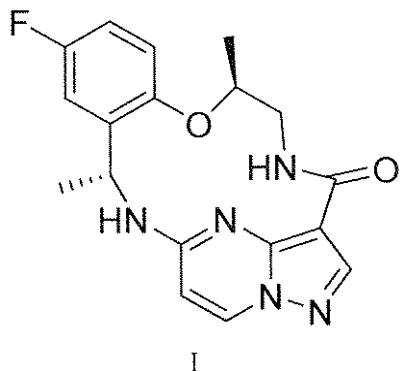
50

8, 10] ベンゾオキサ - トリアザシクロトリデシン - 4 (5H) - オンの結晶多形体は無水である。

【0009】

別の実施形態において、化合物Iの結晶多形体1は、下記式で表すことができる。

【化2】



10

I

【0010】

さらなる実施形態において、結晶多形体は、 27.4 ± 0.1 の回折角(2°)におけるピークを含む粉末X線回折パターンを有する。さらなる実施形態において、結晶多形体は、 9.4 ± 0.1 および 27.4 ± 0.1 の回折角(2°)におけるピークを含む粉末X線回折パターンを有する。さらなる実施形態において、結晶多形体は、 9.4 ± 0.1 、 18.8 ± 0.1 および 27.4 ± 0.1 の回折角(2°)におけるピークを含む粉末X線回折パターンを有する。さらなる実施形態において、結晶多形体は、 9.4 ± 0.1 、 16.5 ± 0.1 、 18.8 ± 0.1 、および 27.4 ± 0.1 の回折角(2°)におけるピークを含む粉末X線回折パターンを有する。さらなる実施形態において、結晶多形体は、 9.4 ± 0.1 、 16.5 ± 0.1 、 18.8 ± 0.1 、 22.8 ± 0.1 および 27.4 ± 0.1 の回折角(2°)におけるピークを含む粉末X線回折パターンを有する。さらなる実施形態において、結晶多形体は、 9.4 ± 0.1 、 16.1 ± 0.1 、 16.5 ± 0.1 、 18.8 ± 0.1 、 22.8 ± 0.1 および 27.4 ± 0.1 の回折角(2°)におけるピークを含む粉末X線回折パターンを有する。さらなる実施形態において、結晶多形体は、 9.4 ± 0.1 、 16.1 ± 0.1 、 16.5 ± 0.1 、 18.8 ± 0.1 、 22.8 ± 0.1 および 27.4 ± 0.1 の回折角(2°)におけるピークを含む粉末X線回折パターンを有する。さらなる実施形態において、結晶多形体は、 9.4 ± 0.1 、 16.1 ± 0.1 、 16.5 ± 0.1 、 18.8 ± 0.1 、 22.8 ± 0.1 および 27.4 ± 0.1 の回折角(2°)におけるピークを含む粉末X線回折パターンを有する。

20

【0011】

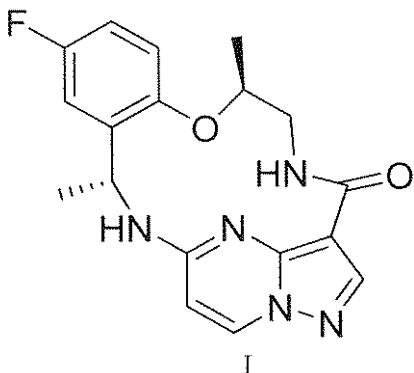
さらなる態様において、結晶形態は、図1に示されるのと本質的に同じ回折角(2°)におけるピークを含む粉末X線回折パターンを有する。

30

【0012】

本開示はさらに、下記式の化合物Iの多形体1を含む医薬組成物を提供する。

【化3】



40

【0013】

本開示はさらに、本明細書に記載される医薬組成物を含むカプセルを提供する。

50

【0014】

別の態様において、本開示は、ヒトを含む哺乳動物における疾患、とりわけ癌を治療する方法を提供し、該方法は、本明細書に記載するように、(7S, 13R)-11-フルオロ-7, 13-ジメチル-6, 7, 13, 14-テトラヒドロ-1, 15-エテノピラゾロ[4, 3-f][1, 4, 8, 10]ベンゾオキサ-トリアザシクロトリデシン-4(5H)-オンの治療有効量の多形体1、または本明細書に記載するように、(7S, 13R)-11-フルオロ-7, 13-ジメチル-6, 7, 13, 14-テトラヒドロ-1, 15-エテノピラゾロ[4, 3-f][1, 4, 8, 10]ベンゾオキサ-トリアザシクロトリデシン-4(5H)-オンの多形体1を含む医薬組成物を、哺乳動物に投与することを含む。

10

【0015】

1つの実施形態において、本開示は、このような治療を必要とする際に、ヒトを含む哺乳動物における異常な細胞増殖を治療する方法を提供し、該方法は、治療有効量の化合物Iの遊離塩基多形体1を該哺乳動物に投与することを含む。別の実施形態において、異常な細胞増殖は、少なくとも1つの遺伝子的に改変されたチロシンキナーゼによって媒介される。

【0016】

別の実施形態において、異常な細胞増殖は、ALK、ROS1、TRK、JAK2、SRC、FAKまたはそれらの組合せによって媒介される。別の実施形態において、異常な細胞増殖は、野生型の突然変異体ALKによって媒介される。別の実施形態において、異常な細胞増殖は、野生型の突然変異体ROS1によって媒介される。別の実施形態において、異常な細胞増殖は、野生型の突然変異体TRKによって媒介される。別の実施形態において、異常な細胞増殖は、野生型の突然変異体JAK2によって媒介される。別の実施形態において、異常な細胞増殖は、野生型変異体SRCにより媒介される。別の実施形態において、異常な細胞増殖は、野生型の突然変異体FAKによって媒介される。

20

【0017】

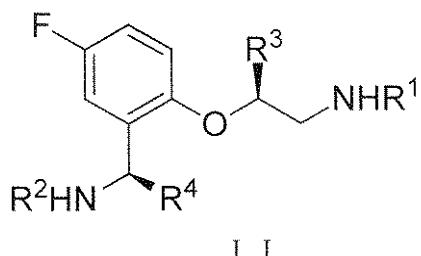
別の実施形態では、異常な細胞増殖は癌である。別の実施形態では、癌としては、肺癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、骨癌、膀胱癌、皮膚癌、頭頸部癌、肝細胞癌、皮膚または眼内黒色腫、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門部癌、胃癌、結腸癌、乳癌、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、腫瘍、外陰癌、ホジキン病、胃・食道胃癌、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、軟部肉腫、尿道癌、陰茎癌、前立腺癌、慢性または急性白血病、未分化大細胞型リンパ腫などのリンパ球性リンパ腫、膀胱癌、腎臓または尿管癌、腎細胞癌、腎盂癌、中枢神経系新生物(CNS)、膠芽腫、原発性CNSリンパ腫、脊髄軸腫瘍、脳幹グリオーマ、下垂体腺腫、炎症性筋線維芽細胞腫瘍、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される。

30

【0018】

別の態様では、本開示は、式IIの化合物を提供する。

【化4】



40

【0019】

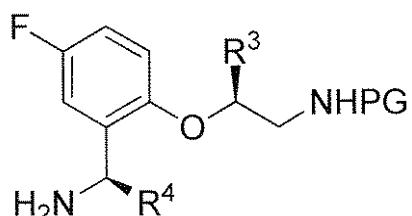
ここで、R¹およびR²は、それぞれ独立にHまたはPGであり、R³およびR⁴は、それぞれ独立にC₁-C₄アルキルである。

【0020】

50

別の態様では、本開示が式 B の化合物を調製する方法を提供する。

【化 5】



B

10

【0021】

本開示のさらなる実施形態、特徴、および利点は、以下の詳細な説明および開示の実践から明らかであろう。本開示の化合物は、以下の列挙された条項のいずれかにおいて、実施形態として記載することができる。本明細書に記載する実施形態のいずれも、実施形態が互いに矛盾しない限り、本明細書に記載する他の実施形態に結合させて使用できることが理解されるであろう。

【0022】

1. (7S, 13R)-11-フルオロ-7, 13-ジメチル-6, 7, 13, 14-テトラヒドロ-1, 15-エテノピラゾロ[4, 3-f][1, 4, 8, 10]ベンゾオキサトリアザシクロトリデシン-4(5H)-オンの結晶多形体。

20

【0023】

2. 前記結晶形態が、前記(7S, 13R)-11-フルオロ-7, 13-ジメチル-6, 7, 13, 14-テトラヒドロ-1, 15-エテノピラゾロ[4, 3-f][1, 4, 8, 10]ベンゾオキサトリアザシクロトリデシン-4(5H)-オンの遊離塩基の多形体である、第1項に記載の結晶多形体。

【0024】

3. 前記結晶多形体が、27.4±0.1の回折角(2°)におけるピークを含む粉末X線回折パターンを有する、第1項または第2項に記載の結晶多形体。

【0025】

4. 前記結晶多形体が、9.4±0.1および27.4±0.1の回折角(2°)におけるピークを含む粉末X線回折パターンを有する、第1項から第3項までのいずれか一項に記載の結晶多形体。

30

【0026】

5. 前記結晶多形体が、9.4±0.1、18.8±0.1および27.4±0.1の回折角(2°)におけるピークを含む粉末X線回折パターンを有する、第1項から第4項までのいずれか一項に記載の結晶多形体。

【0027】

6. 前記結晶多形体が、9.4±0.1、16.5±0.1、18.8±0.1および27.4±0.1の回折角(2°)におけるピークを含む粉末X線回折パターンを有する、第1項から第5項までのいずれか一項に記載の結晶多形体。

40

【0028】

7. 前記結晶多形体が、9.4±0.1、16.5±0.1、18.8±0.1、22.8±0.1および27.4±0.1の回折角(2°)におけるピークを含む粉末X線回折パターンを有する、第1項から第6項までのいずれか一項に記載の結晶多形体。

【0029】

8. 前記結晶多形体が、9.4±0.1、16.1±0.1、16.5±0.1、18.8±0.1、22.8±0.1および27.4±0.1の回折角(2°)におけるピークを含む粉末X線回折パターンを有する、第1項から第7項までのいずれか一項に記載の結晶多形体。

【0030】

50

9. 前記結晶多形体が、9.4±0.1、16.1±0.1、16.5±0.1、18.8±0.1、21.2±0.1、22.8±0.1および27.4±0.1の回折角(2)におけるピークを含む粉末X線回折パターンを有する、第1項から第8項までのいずれか一項に記載の結晶多形体。

【0031】

10. (7S, 13R)-11-フルオロ-7, 13-ジメチル-6, 7, 13, 14-テトラヒドロ-1, 15-エテノピラゾロ[4, 3-f][1, 4, 8, 10]ベンゾオキサトリアザシクロトリデシン-4(5H)-オンの結晶多形体であって、図1に示されるものと実質的に同じ粉末X線回折パターンを有する、結晶多形体。

【0032】

11. 前記請求項のいずれか一項に記載の結晶多形体を含む医薬組成物。

【0033】

12. 第1項～第10項までのいずれか一項に記載の結晶多形体を哺乳動物に治療有効量投与することを含む、哺乳動物における疾患を治療する方法。

【0034】

13. 哺乳動物がヒトである、第12項に記載の方法。

【0035】

14. 疾患が、癌、疼痛、神経疾患、自己免疫疾患、および炎症からなる群より選択される、第12項または第13項に記載の方法。

【0036】

15. 前記疾患が、癌である、第12項～第14項のいずれか一項に記載の方法。

【0037】

16. 前記癌は、肺癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、骨癌、膵癌、皮膚癌、頭頸部癌、肝細胞癌、皮膚または眼内黒色腫、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門部癌、胃癌、結腸癌、乳癌、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、腫瘍、外陰癌、ホジキン病、胃・食道胃癌、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、軟部肉腫、尿道癌、陰茎癌、前立腺癌、慢性または急性白血病、未分化大細胞型リンパ腫などのリンパ球性リンパ腫、膀胱癌、腎臓または尿管癌、腎細胞癌、腎孟癌、中枢神経系新生物(CNS)、膠芽腫、原発性CNSリンパ腫、脊髄軸腫瘍、脳幹グリオーマ、下垂体腺腫、炎症性筋線維芽細胞腫瘍、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される、第15項に記載の方法。

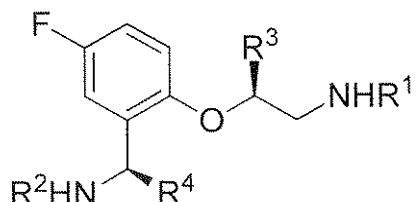
【0038】

17. 前記癌が非小細胞肺癌である、第16項に記載の方法。

【0039】

18. 式IIの化合物、

【化6】



【0040】

ここで、R¹およびR²は、それぞれ独立にHまたはPGであり、R³およびR⁴は、それぞれ独立にC₁-C₄アルキルである。

【0041】

19. R¹およびR²がPGである、第18項に記載の化合物。

【0042】

20. R²がHである、第18項に記載の化合物。

10

20

30

40

50

【0043】

21. R¹ が H である、第 18 項または第 19 項に記載の化合物。

【0044】

22. R¹ が PG である、第 18 項または第 20 項に記載の化合物。

【0045】

23. R² が PG である、第 18 項または第 21 項に記載の化合物。

【0046】

24. R³ および R⁴ がメチルである、第 18 項～第 23 項のいずれか一項に記載の化合物。

【0047】

25. PG が、Fmoc、Boc、Cbz、Ac、トリフルオロアセチル、フタルイミド、Bn、トリチル、ベンジリデン、および Ts からなる群より選択される、第 18 項～第 24 項のいずれか一項に記載の化合物。

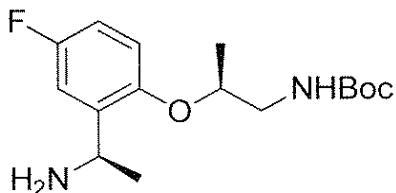
【0048】

26. PG が Boc である、第 18 項～第 25 項のいずれか一項に記載の化合物。

【0049】

27. 式 B - 14 の化合物。

【化7】

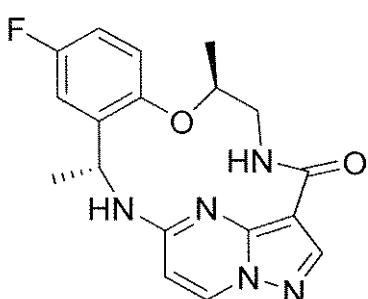


B - 1 4

【0050】

28. 式 I の化合物を調整するプロセスであって、

【化8】



【0051】

以下を含むものであり、

【0052】

a. 式 A の化合物を、

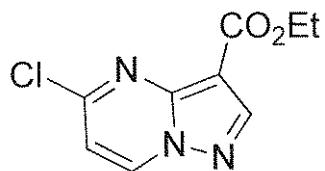
10

20

30

40

【化9】



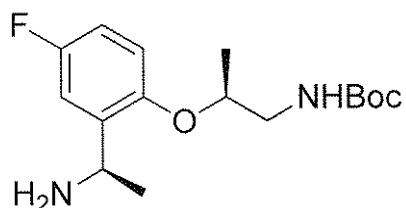
A

【0053】

10

式B-14の化合物と塩基の存在下で接触させて、

【化10】



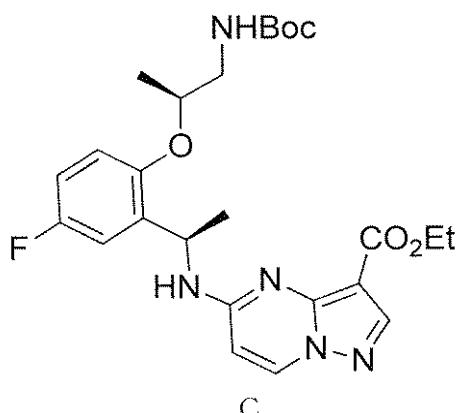
B-14

20

【0054】

式Cの化合物を得る、または

【化11】

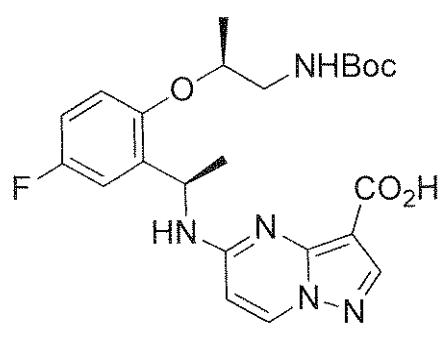


30

【0055】

b. 前記式Cの化合物を無機塩基と接触させて式Dの化合物を得る、または

【化12】



D

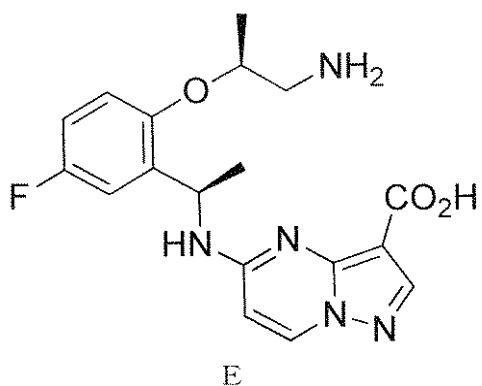
40

【0056】

50

c. 前記式Dの化合物を酸と接触させて式Eの化合物を得る、または

【化13】



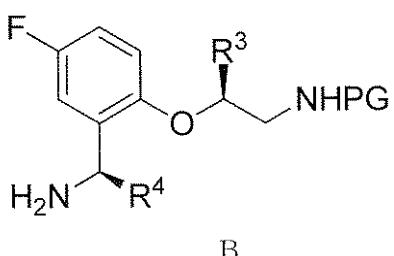
【0057】

d. 前記式Eの化合物をホスフィナート試薬の存在下で塩基と接触させて前記式Iの化合物を得る、プロセス。

【0058】

29. 式Bの化合物を調製するプロセスであって、

【化14】



【0059】

ここで、

【0060】

P GはF M O C、B o c、C b z、A c、トリフルオロアセチル、フタルイミド、B n、トリチル、ベンジリデン、およびT sからなる群より選択され、

【0061】

R³およびR⁴は、それぞれ独立してC₁-C₄アルキルであり、

30

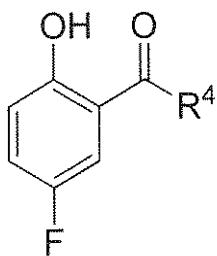
【0062】

以下を含むものであり、

【0063】

a. 式B-1の化合物を

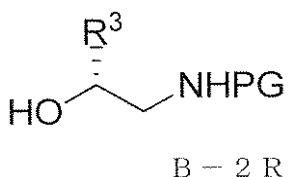
【化15】



【0064】

ここで、R⁴はC₁-C₄アルキルであり、式B-2Rの化合物と接触させて、

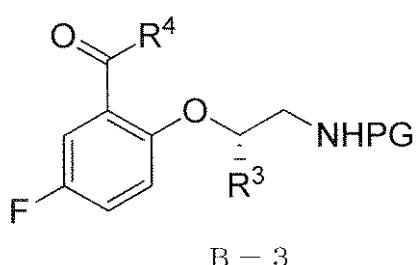
【化16】



【0065】

ここで、 R^3 は、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルであり、PG は F M O C、B o c、C b z、A c、トリフルオロアセチル、フタルイミド、B n、トリチル、ベンジリデン、およびT s からなる群より選択され、アゾジカルボン酸試薬およびホスフィン試薬の存在下で、式B-3 の化合物を得る。 10

【化17】



20

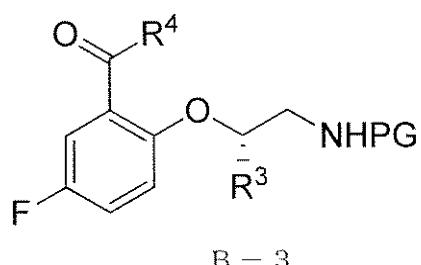
【0066】

ここで、PG は F M O C、B o c、C b z、A c、トリフルオロアセチル、フタルイミド、B n、トリチル、ベンジリデン、およびT s からなる群より選択され、 R^3 および R^4 はそれぞれ独立して $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルであり、または

【0067】

b. 式B-3 の化合物を、

【化18】

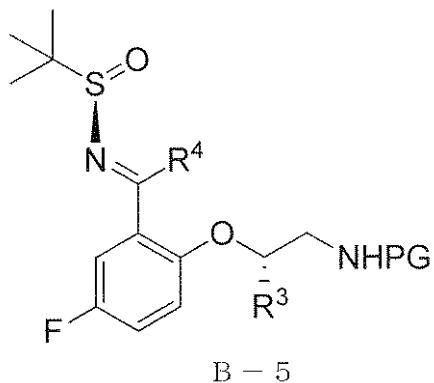


30

【0068】

ここで、PG は F M O C、B o c、C b z、A c、トリフルオロアセチル、フタルイミド、B n、トリチル、ベンジリデン、およびT s からなる群より選択され、 R^3 および R^4 はそれぞれ独立して $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルであり、(R)-2-メチル-2-プロパンスルフィンアミドと接触させて式B-5 の化合物を得る。 40

【化19】



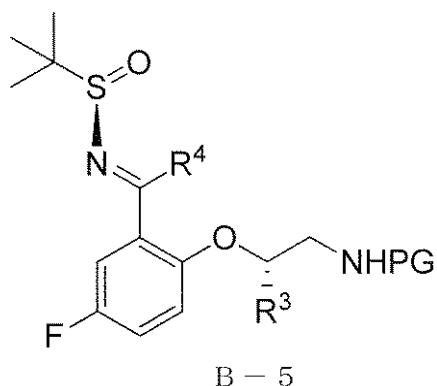
【0069】

ここで、PGはF M O C、B o c、C b z、A c、トリフルオロアセチル、フタルイミド、B n、トリチル、ベンジリデン、およびT sからなる群より選択され、R³およびR⁴はそれぞれ独立してC₁ - C₄アルキルである、または

【0070】

c. 式B-5の化合物を、

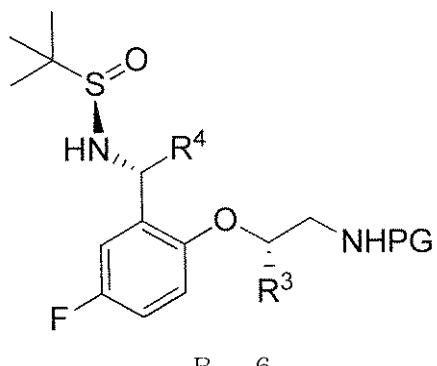
【化20】



【0071】

ここで、PGはF M O C、B o c、C b z、A c、トリフルオロアセチル、フタルイミド、B n、トリチル、ベンジリデン、およびT sからなる群より選択され、R³およびR⁴はそれぞれ独立してC₁ - C₄アルキルであり、還元剤と接触させて式B-6の化合物を得る、

【化21】



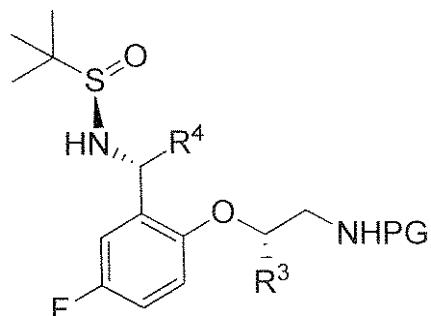
【0072】

ここで、PGはF M O C、B o c、C b z、A c、トリフルオロアセチル、フタルイミド、B n、トリチル、ベンジリデン、およびT sからなる群より選択され、R³およびR⁴はそれぞれ独立してC₁ - C₄アルキルである、または

【0073】

50

d. 式 B - 6 の化合物を、
【化 2 2】



B - 6

10

【0074】

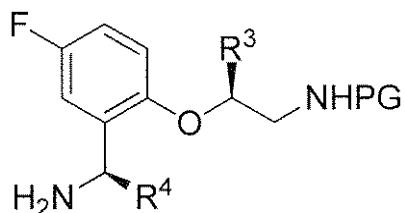
ここで、PGはFMOC、Boc、Cbz、Ac、トリフルオロアセチル、フタルイミド、Bn、トリチル、ベンジリデン、およびTsからなる群より選択され、R³およびR⁴はそれぞれ独立してC₁ - C₄アルキルであり、ヨウ素試薬と接触させて式Bの化合物を得る、プロセス。

【0075】

30. 式Bの化合物を調製するプロセスであって、

20

【化 2 3】



B

【0076】

ここで、

30

【0077】

PGはFMOC、Boc、Cbz、Ac、トリフルオロアセチル、フタルイミド、Bn、トリチル、ベンジリデン、およびTsからなる群より選択され、

【0078】

R³およびR⁴は、それぞれ独立してC₁ - C₄アルキルであり、

【0079】

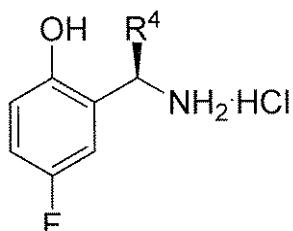
以下を含むものであり、

【0080】

a. 式B - 7 の化合物を、

【化 2 4】

40



B - 7

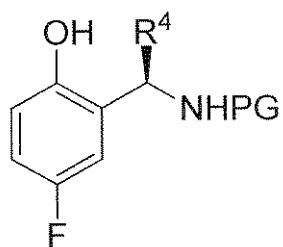
【0081】

ここで、R⁴がC₁ - C₄アルキルであり、式B - 8 の化合物を調製するのに適した条

50

件下で反応させる、

【化25】



B - 8

10

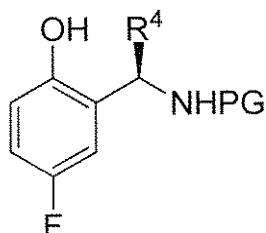
【0082】

ここで、R⁴は、C₁ - C₄アルキルであり、PGは、F M O C、B o c、C b z、A c、トリフルオロアセチル、フタルイミド、B n、トリチル、ベンジリデン、およびT s からなる群より選択され、または

【0083】

b. 式B-8の化合物を、

【化26】



B - 8

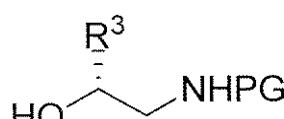
20

【0084】

ここで、R⁴はC₁ - C₄アルキルであり、PGはF M O C、B o c、C b z、A c、トリフルオロアセチル、フタルイミド、B n、トリチル、ベンジリデン、およびT s からなる群より選択され、式B-2Rの化合物と接触させて、

30

【化27】



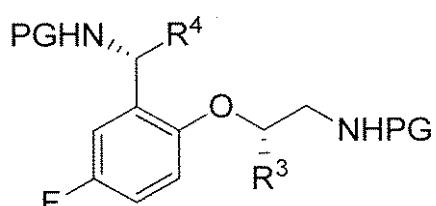
B - 2 R

【0085】

ここで、R³は、C₁ - C₄アルキルであり、PGはF M O C、B o c、C b z、A c、トリフルオロアセチル、フタルイミド、B n、トリチル、ベンジリデン、およびT s からなる群より選択され、アゾジカルボン酸試薬およびホスフィン試薬の存在下で、式B-9の化合物を得る、

40

【化28】



B - 9

50

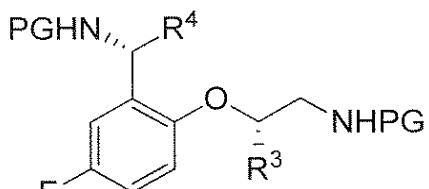
【0086】

ここで、各PGが異なっている場合、各PGはFMOc、Boc、Cbz、Ac、トリフルオロアセチル、フタルイミド、Bn、トリチル、ベンジリデン、およびTsからなる群から独立して選択され、R³およびR⁴は、それぞれ独立してC₁-C₄アルキルであり、または

【0087】

c. 式B-9の化合物を、

【化29】



B-9

10

【0088】

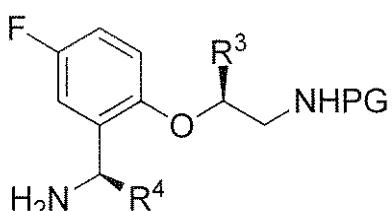
ここで、各PGが異なっている場合、各PGはFMOc、Boc、Cbz、Ac、トリフルオロアセチル、フタルイミド、Bn、トリチル、ベンジリデン、およびTsからなる群から独立して選択され、R³およびR⁴はそれぞれ独立してC₁-C₄アルキルであり、無機塩基と接触させて前記式Bの化合物を得る、プロセス。

20

【0089】

31. 式Bの化合物を調製するプロセスであって、

【化30】



B

30

【0090】

ここで、

【0091】

PGはFMOc、Boc、Cbz、Ac、トリフルオロアセチル、フタルイミド、Bn、トリチル、ベンジリデン、およびTsからなる群より選択され、

【0092】

R³およびR⁴は、それぞれ独立してC₁-C₄アルキルであり、

【0093】

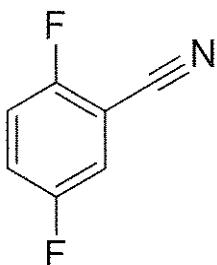
以下を含むものであり、

40

【0094】

a. 式B-10の化合物を、

【化31】



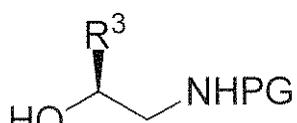
B - 1 0

【0095】

式B-2Sの化合物と反応させ、

10

【化32】



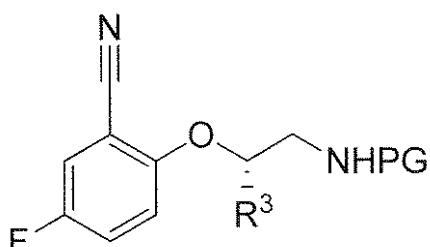
B - 2 S

【0096】

ここで、R³はC₁-C₄アルキルであり、PGはF M O C、B o c、C b z、A c、トリフルオロアセチル、フタルイミド、B n、トリチル、ベンジリデン、およびT sからなる群より選択され、塩基の存在下で式B-11の化合物を得る、

20

【化33】



30

B - 1 1

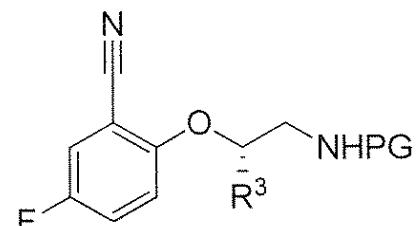
【0097】

ここで、R³はC₁-C₄アルキルであり、PGはF M O C、B o c、C b z、A c、トリフルオロアセチル、フタルイミド、B n、トリチル、ベンジリデン、およびT sからなる群より選択される、または

【0098】

b. 式B-11の化合物を、

【化34】



40

B - 1 1

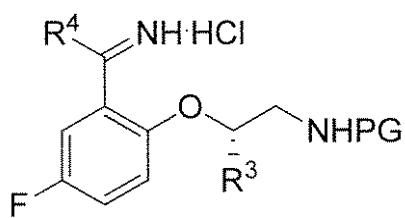
【0099】

R³は、C₁-C₄アルキルであり、PGは、F M O C、B o c、C b z、A c、トリフルオロアセチル、フタルイミド、B n、トリチル、ベンジリデン、およびT sからなる

50

群より選択され、求核剤と接触させて式 B - 1 2 の化合物を得る、

【化 3 5】



B - 1 2

【0 1 0 0】

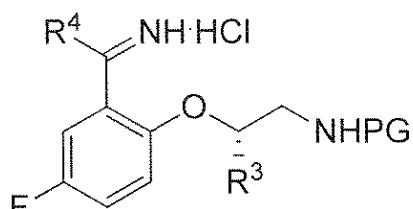
10

ここで、R³ および R⁴ はそれぞれ独立して C₁ - C₄ アルキルであり、PG は FMO
C、BoC、Cbz、Ac、トリフルオロアセチル、フタルイミド、Bn、トリチル、ベ
ンジリデンおよび Ts からなる群より選択される、または

【0 1 0 1】

c . 式 B - 1 2 の化合物を、

【化 3 6】



B - 1 2

20

【0 1 0 2】

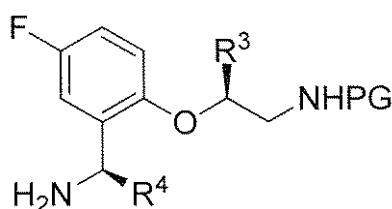
ここで、R³ および R⁴ はそれぞれ独立して C₁ - C₄ アルキルであり、PG は FMO
C、BoC、Cbz、Ac、トリフルオロアセチル、フタルイミド、Bn、トリチル、ベ
ンジリデンおよび Ts からなる群より選択され、還元剤と接触させて式 B の化合物を得る
、プロセス。

【0 1 0 3】

30

30 . 式 B の化合物を調製するプロセスであって、

【化 3 7】



B

【0 1 0 4】

40

ここで、

【0 1 0 5】

PG は FMO C、BoC、Cbz、Ac、トリフルオロアセチル、フタルイミド、Bn
、トリチル、ベンジリデン、および Ts からなる群より選択され、

【0 1 0 6】

R³ および R⁴ はそれぞれ独立して C₁ - C₄ アルキルであり、

【0 1 0 7】

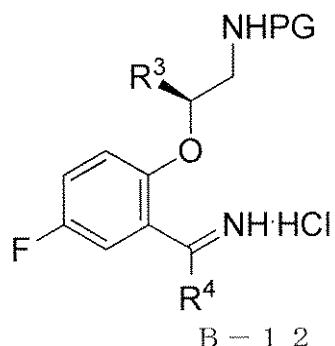
以下を含むものであり、

【0 1 0 8】

a . 式 B - 1 2 の化合物を、

50

【化38】

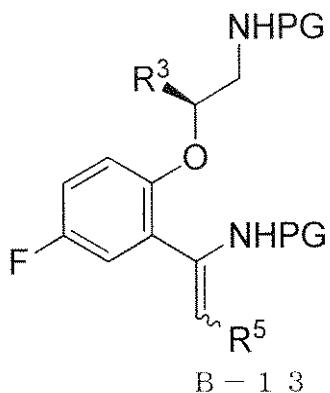


10

【0109】

ここで、PGはFMOC、Boc、Cbz、Ac、トリフルオロアセチル、フタルイミド、Bn、トリチル、ベンジリデン、およびTsからなる群より選択され、R³およびR⁴はそれぞれ独立してC₁ - C₄アルキルであり、式B-13の化合物を調整するのに適した条件下で、反応させ、

【化39】



20

【0110】

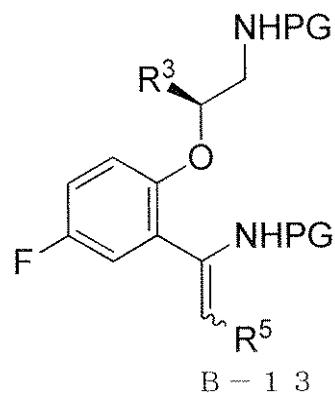
ここで、各PGが異なっている場合、各PGはFMOC、Boc、Cbz、Ac、トリフルオロアセチル、フタルイミド、Bn、トリチル、ベンジリデン、およびTsからなる群から独立して選択され、R³はC₁ - C₄アルキルであり、R⁵はC₁ - C₃アルキルであり、または

30

【0111】

b. 式B-13の化合物を、

【化40】



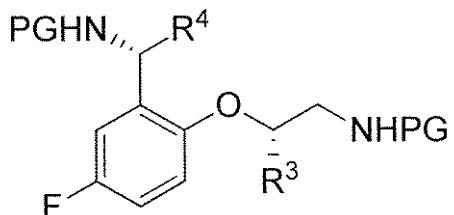
40

【0112】

ここで、各PGが異なっている場合、各PGはFMOC、Boc、Cbz、Ac、トリフルオロアセチル、フタルイミド、Bn、トリチル、ベンジリデン、およびTsからなる群から独立して選択され、R³はC₁ - C₄アルキルであり、R⁵はC₁ - C₃アルキルであり、還元剤と接触させて式B-9の化合物を得る、

50

【化41】



【0113】

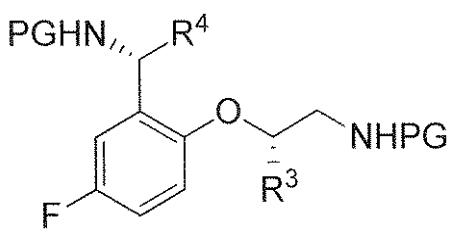
10

ここで、各PGが異なっている場合、各PGはFMOC、Boc、Cbz、Ac、トリフルオロアセチル、フタルイミド、Bn、トリチル、ベンジリデン、およびTsからなる群から独立して選択され、R³およびR⁴はそれぞれ独立してC₁-C₄アルキルであり、または

【0114】

c. 式B-9の化合物を、

【化42】



【0115】

20

ここで、各PGが異なっている場合、各PGはFMOC、Boc、Cbz、Ac、トリフルオロアセチル、フタルイミド、Bn、トリチル、ベンジリデン、およびTsからなる群から独立して選択され、R³およびR⁴はそれぞれ独立してC₁-C₄アルキルであり、無機塩基と接触させて、前記式Bの化合物を得る、プロセス。

30

【0116】

定義

本明細書中で使用する場合、用語「アルキル」は任意に分枝し、1~4個の炭素原子を含有する炭素原子の鎖を含み、同様なものは「低級アルキル」と称することができる。例示的なアルキル基としてはメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、およびtert-ブチルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0117】

本明細書中で用いる場合、特に断らない限り、用語「異常な細胞増殖」は正常な調節機構（例えば、接触阻害の喪失）に依存しない細胞増殖を指す。

40

【0118】

本明細書中で用いる「治療」という用語は特に指示のない限り、当該用語が適用される障害や状態または当該障害や状態の1つ以上の症状を逆転させ、緩和し、進行を阻害し（すなわち、治癒的治療）、または予防することを意味する。本明細書で用いる「治療」という用語は特に断らない限り、直前に定義した「治療」として扱う行為を指す。「予防的」治療とは、疾患、疾患の症状、または医学的状態の発現を延期すること、現れる可能性のある症状を抑制すること、または疾患または症状の発現または再発のリスクを低減することを意味する。「治癒的」治療には、既存の疾患、症状または状態の重症度の軽減または悪化の抑制が含まれる。従って、治療は既存の疾患症状の改善または悪化の予防、追加の症状の発生の予防、症状の基礎となる全身性の原因の改善または予防、障害または疾患

50

の抑制、例えば、障害または疾患の発現の阻止、障害または疾患の軽減、障害または疾患の退行を引き起こす、疾患または障害によって引き起こされる状態の緩和、または疾患または障害の症状の停止を含む。

【0119】

用語「対象」は、ヒトのような治療を必要とする哺乳動物患者を指す。

【0120】

本明細書中で使用する場合、X線回折ピーク位置に関して「本質的に同じ」という用語は、典型的なピーク位置および強度変動性が考慮されることを意味する。例えば、当業者は、ピーク位置(2)が典型的には0.1°程度の装置間変動性を示すことを理解するのであろう。さらに、当業者であれば、相対ピーク強度は結晶性の程度、好ましい配向、調製された試料表面、および当業者に公知の他の因子による変動と同様に、装置間の変動性を示し、定性的手段としてのみとられることを理解するのであろう。

10

【0121】

本明細書中で使用する場合、用語「保護基」または「PG」は、アミンまたはヒドロキシルなどの官能基の化学修飾によって分子に導入され、その後の化学反応において化学選択性を得ることができる当業者に公知の任意の基を指す。このような保護基は、合成の後の段階で官能基から順次除去されて、そのような官能基での反応のさらなる機会を提供するか、または最終生成物の場合にはそのような官能基をマスク解除することができる事が理解されよう。例えば、保護基は、Wu ts、P.G.M.、Greene、T.W.、Greene、T.W.、& John Wiley & Sonsに記載されている。(2006)。Greene's protective groups in organic synthesis(グリーンの有機合成における保護基)。Hoboken, N.J.: Wiley - Interscience。当業者であれば、そのような保護基が官能基上に設置され得る化学プロセス条件を容易に理解するのであろう。本開示に関連して有用な好適なアミン保護基としては9-フルオレニルメチルカルボニル(FMOC)、t-ブチルカルボニル(Boc)、ベンジルオキシカルボニル(Cbz)、アセチル(Ac)、トリフルオロアセチル、フタルイミド、ベンジル(Bn)、トリフェニルメチル(トリチル、Tr)、ベンジリデン、およびp-トルエンスルホニル(トリルアミド、Ts)が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【図面の簡単な説明】

30

【0122】

【図1】本発明の(7S, 13R)-11-フルオロ-7, 13-ジメチル-6, 7, 13, 14-テトラヒドロ-1, 15-エテノピラゾロ[4, 3-f][1, 4, 8, 10]ベンゾオキサトリアザシクロトリデシン-4(5H)-オンの遊離塩基の多形体1の結晶形態における、粉末X線回折パターンを示す。

【図2】本発明の(7S, 13R)-11-フルオロ-7, 13-ジメチル-6, 7, 13, 14-テトラヒドロ-1, 15-エテノピラゾロ[4, 3-f][1, 4, 8, 10]ベンゾオキサトリアザシクロトリデシン-4(5H)-オンの遊離塩基の多形体1の結晶形態における、(a)TG曲線および(b)TG%曲線の示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムを示す。

40

【発明を実施するための形態】

【0123】

本開示をさらに説明する前に、本開示は、説明した特定の実施形態に限定されるものではなく、もちろん、変更し得ることを理解されたい。また、本明細書で使用する用語は特定の実施形態のみを記述する目的のものであり、本開示の範囲は添付の特許請求の範囲によってのみ限定されるため、限定することを意図したものではないことも理解されたい

【0124】

別段の定義がない限り、本明細書において使用されるすべての技術用語および科学用語は、本開示が属する当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書において言及されるすべての特許、出願、公開された出願、およびその他の出版物は、その

50

全体が参照により組み込まれる。本条に記載される定義が参照により本明細書に組み込まれる特許、出願、または他の刊行物に記載される定義に反する、またはそうでなくとも矛盾する場合、本条に記載される定義は、参照により本明細書に組み込まれる定義に優先する。

【 0 1 2 5 】

本明細書および添付の特許請求の範囲で使用されるように、単数形「 a 」、「 a n 」および「 t h e 」は文脈が明確に他を指示しない限り、複数の参照を含む。特許請求の範囲が、任意の選択的な要素を排除するために書かれていることもさらに留意されたい。したがって、この記述は、特許請求の範囲の要素の列挙と関連して、「 単に 」、「 唯一の 」などのような排他的専門用語を使用するための、または「 消極的な 」限定を使用するための前提として働くように意図される。10

【 0 1 2 6 】

本明細書に記載の方法に従って、(7 S , 1 3 R) - 1 1 - フルオロ - 7 , 1 3 - ジメチル - 6 , 7 , 1 3 , 1 4 - テトラヒドロ - 1 , 1 5 - エテノピラゾロ [4 , 3 - f] [1 , 4 , 8 , 1 0] ベンゾオキサトリアザシクロトリデシン - 4 (5 H) - オンの遊離塩基の独特的物理的形態を調製した。遊離塩基多形体 1 の粉末 X 線回折 (P X R D) パターンを図 1 に示し、対応する表データを表 1 に示す。

【表 1 - 1】

表 1

2θ	d 値	ピーク高	ピーク強度 (%)
9. 4	0. 9 4 5 5 5	5 9 8 2	5 0. 7
10. 9	0. 8 0 9 3 4	8 0 7	9. 9
13. 3	0. 6 6 4 2 5	1 6 0 9	2 0. 9
15. 1	0. 5 8 5 6 6	1 2 9 4	1 4. 5
16. 1	0. 5 4 9 6 0	3 6 5 3	4 0. 7
16. 5	0. 5 3 7 0 4	4 8 7 3	5 0. 6
18. 8	0. 4 7 1 9 1	4 9 7 0	7 6. 2
19. 4	0. 4 5 7 4 6	7 6 1	9. 7
19. 8	0. 4 4 8 3 2	6 3 4	7. 4
20. 9	0. 4 2 5 7 9	1 6 7 1	2 1. 1
21. 2	0. 4 1 9 0 5	2 8 9 1	2 9. 8
22. 8	0. 3 9 0 3 6	4 5 0 0	5 3. 5
23. 6	0. 3 7 7 6 2	8 7 5	9. 4
23. 9	0. 3 7 2 3 3	2 6 0 0	3 2. 5
24. 5	0. 3 6 3 9 4	1 3 0 7	1 5. 5
24. 8	0. 3 5 9 0 3	8 0 8	8. 6
25. 6	0. 3 4 8 5 3	1 0 5 7	1 6. 2
26. 7	0. 3 3 3 9 2	8 4 2	1 0. 6
27. 4	0. 3 2 5 7 8	8 9 7 4	1 0 0. 0
28. 6	0. 3 1 1 7 4	2 8 0 4	3 5. 2
29. 1	0. 3 0 6 9 2	7 1 1	8. 3
29. 5	0. 3 0 3 2 5	9 6 1	1 1. 4
29. 9	0. 2 9 8 5 0	8 8 8	1 1. 9
30. 2	0. 2 9 5 6 1	9 7 6	1 1. 2
30. 7	0. 2 9 1 1 0	6 3 1	6. 2
32. 1	0. 2 7 9 0 8	7 0 8	4. 5
32. 4	0. 2 7 6 2 3	1 2 0 0	1 7. 2

10

20

30

40

【表1-2】

3 3 . 9	0 . 2 6 4 5 1	5 1 5	8 . 4
3 4 . 5	0 . 2 6 0 0 5	5 1 2	8 . 0
3 6 . 9	0 . 2 4 3 6 7	6 9 7	1 6 . 1
3 7 . 6	0 . 2 3 9 3 0	4 3 8	3 . 7
3 8 . 0	0 . 2 3 6 7 5	5 3 8	7 . 1
3 8 . 3	0 . 2 3 5 2 1	5 9 8	5 . 9
3 9 . 1	0 . 2 3 0 5 8	7 4 2	1 2 . 8
3 9 . 9	0 . 2 2 5 9 2	6 5 8	1 5 . 7
4 0 . 4	0 . 2 2 3 3 5	9 0 8	1 2 . 5
4 1 . 8	0 . 2 1 5 8 9	9 4 1	1 2 . 0
4 2 . 9	0 . 2 1 0 6 2	5 8 2	6 . 4
4 3 . 4	0 . 2 0 8 4 9	1 3 0 9	2 2 . 9
4 3 . 9	0 . 2 0 6 1 5	7 2 0	6 . 8
4 9 . 6	0 . 1 8 3 6 7	6 5 8	6 . 2

10

20

【0127】

結晶多形体1のDSCサーモグラムを図2に示す。

【0128】

1つの態様において、本発明の化合物および医薬組成物は、チロシン受容体キナーゼ、特にALK、ROS1、TRK、JAK2、SRCまたはFAKを特異的に標的とする。従って、これらの化合物および薬学的組成物は、これらのキナーゼの1つ以上の活性を予防、逆転、遅延または阻害するために使用することができる。いくつかの実施形態において、1つ以上の受容体チロシンキナーゼによって媒介される疾患の治療方法が、本明細書に記載される。

30

【0129】

例示的な疾患には、癌、疼痛、神経疾患、自己免疫疾患、および炎症が含まれる。

【0130】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の癌を治療する方法は、治療有効量の化合物Iの結晶多形体1を投与することを含む。癌としては、非小細胞肺癌や小細胞肺癌などの肺癌、骨癌、膀胱癌、皮膚癌、頭頸部癌、肝細胞癌、皮膚または眼内黒色腫、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門部癌、胃癌、結腸癌、乳癌、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、膀胱癌、外陰癌、ホジキン病、胃・食道胃癌、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、軟部肉腫、尿道癌、陰茎癌、前立腺癌、慢性または急性白血病、未分化大細胞型リンパ腫、膀胱癌、腎臓または尿管癌、腎細胞癌、腎盂癌、中枢神経系新生物(CNS)、膠芽腫、原発性CNSリンパ腫、脊髄軸腫瘍、脳幹グリオーマなど、下垂体腺腫、炎症性筋線維芽細胞腫瘍などのリンパ球性リンパ腫、およびそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限られない。他の実施形態においては、肺癌または非小細胞肺癌を治療するための方法に関する。

40

【0131】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される、疼痛を治療または予防する方法は、治療有効量の化合物Iの結晶多形体1を投与することを含む。例えば、疼痛には、癌

50

性疼痛、化学療法による疼痛、神経痛、外傷による疼痛、または他の原因を含む、あらゆる原因または病因による疼痛が含まれる。

【0132】

いくつかの実施形態において、自己免疫疾患を治療する方法は、治療有効量の化合物Iの結晶多形体1を投与することを含むことが本明細書に記載される。例えば、自己免疫疾患には、関節リウマチ、シェーグレン症候群、I型糖尿病、およびループスが含まれる。例示的な神経疾患には、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、およびハンチントン病が含まれる。

【0133】

いくつかの実施形態において、炎症性疾患を治療する方法は、治療有効量の化合物Iの結晶多形体1を投与することを含むことが本明細書に記載される。例示的な炎症性疾患には、アテローム性動脈硬化症、アレルギー、および感染または損傷による炎症が含まれる。
10

【0134】

本発明による治療方法において、「有効量」とは、そのような治療を必要とする対象において所望の治療的利益を一般的にもたらすのに十分な量または用量を意味する。本発明の化合物の有効量または用量はルーチンの要因、例えば、投与または薬物送達の様式または経路、薬剤の薬物動態、感染の重症度および経過、被験者の健康状況、状態、および体重、ならびに治療担当医の判断などを考慮に入れて、モデル化、用量漸増、または臨床試験のようなルーチンの方法によって確認し得る。例示的な用量は、約0.1mg～1g/日、または約1mg～50mg/日、または約50～250mg/日、または約250mg～1g/日の範囲である。総投与量は単回または分割投与単位（例えば、1日2回、1日3回、1日4回）で投与し得る。
20

【0135】

患者の病気が一旦改善したら、予防的または維持療法として投与量を調節してもよい。例えば、投与量または投与の頻度、またはその両方は、所望の治療効果または予防効果が維持されるレベルまで、症状の閑数として低減し得る。もちろん、症状が適切なレベルに緩和された場合、治療は中止され得る。しかし、症状が再発した場合には、患者が長期間断続的な治療を必要とすることがある。また、患者にとって、長期的な治療が必要な場合もある。
30

【0136】

医薬組成物

本開示はまた、本明細書に記載される化合物Iの遊離塩基多形体1を含む医薬組成物に関する。例えば、本開示の医薬組成物は、錠剤、カプセル、ピル、粉末、徐放性製剤、溶液、懸濁液としての経口投与、滅菌溶液、懸濁液または乳剤としての非経口注射、軟膏またはクリームとしての局所投与、または坐剤としての直腸投与に適した形態であってもよい。医薬組成物は、正確な投与量の単回投与に適した単位投与形態であってもよい。医薬組成物は、従来、医薬上許容される賦形剤を含み得る。さらに、本明細書に記載される医薬組成物は、他の医薬または医薬剤、担体、アジュバントなどを含み得る。
40

【0137】

薬学的に許容される賦形剤は、対象への投与に非毒性で、さもなければ生物学的に適した物質である。このような賦形剤は本明細書に記載の化合物の投与を容易にし、活性成分と適合する。薬学的に許容される賦形剤の例には、安定剤、潤滑剤、界面活性剤、希釈剤、抗酸化剤、結合剤、着色剤、增量剤、乳化剤、または味覚変性剤が含まれる。好ましい態様において、本発明による医薬組成物は、無菌組成物である。医薬組成物は、公知のまたは当業者に利用可能となる配合技術を用いて調製することができる。

【0138】

無菌組成物はまた、そのような組成物を統治する国及び地方の規則に従う組成物を含む、本発明によって企図される。

【0139】

50

20

30

40

50

本明細書に記載される医薬組成物および化合物は、適切な医薬溶媒または担体中の溶液、エマルジョン、懸濁液、または分散液、またはピル、錠剤、ロゼンジ、坐剤、サシェ剤、糖衣剤、顆粒剤、粉末剤、再構成用粉末剤、またはカプセル剤として、種々の投与形態の調製のための当技術分野において公知の従来方法に従って、固体担体と共に処方され得る。本発明の薬学的組成物は、経口、非経口、直腸、鼻、局所、または眼経路のような適切な送達経路によって、または吸入によって投与することができる。いくつかの実施形態において、組成物は、静脈内または経口投与用に製剤化される。

【0140】

経口投与のために、本発明の化合物は、錠剤またはカプセルのような固体形態で、または溶液、エマルジョンまたは懸濁液として提供され得る。経口組成物を調製するために、本発明の化合物は、例えば約0.1mg～1g/日、または約1mg～50mg/日、または約50～250mg/日、または約250mg～1g/日の投与量を得るように製剤化することができる。経口錠剤は、有効成分を、希釈剤、崩壊剤、結合剤、潤滑剤、甘味剤、香味剤、着色剤および保存剤などの相溶性の薬学的に許容される賦形剤と混合してもよい。好適な不活性充填剤には、炭酸ナトリウムおよび炭酸カルシウム、リン酸ナトリウムおよびリン酸カルシウム、ラクトース、デンプン、糖、グルコース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、ソルビトールなどが含まれる。例示的な液体経口賦形剤には、エタノール、グリセロール、水などが含まれる。デンプン、ポリビニルピロリドン(PVP)、デンブングリコール酸ナトリウム、微結晶セルロース、およびアルギン酸は、例示的な崩壊剤である。結合剤は、デンプンおよびゼラチンを含み得る。潤滑剤は、存在する場合、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、またはタルクであり得る。所望により、錠剤は消化管における吸収を遅延させるために、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルのような物質で被覆されてもよく、または腸溶性被覆で被覆されてもよい。

【0141】

経口投与用のカプセルには、硬質および軟質ゼラチンカプセルが含まれる。硬質ゼラチンカプセルを調製するために、活性成分を固体、半固体、または液体希釈剤と混合してもよい。軟質ゼラチンカプセルは、活性成分を水、ピーナッツ油またはオリーブ油のような油、液体パラフィン、短鎖脂肪酸のモノグリセリドおよびジグリセリドの混合物、ポリエチレングリコール400、またはプロピレングリコールと混合することによって調製することができる。

【0142】

経口投与用の液体は、懸濁液、溶液、エマルジョンまたはシロップの形態であってもよく、または使用前に水または他の好適なビヒクルで再構成するための乾燥生成物として凍結乾燥または提供されてもよい。このような液体組成物は、懸濁剤(例えば、ソルビトール、メチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲルなど)などの薬学的に許容される賦形剤、非水性ビヒクル(例えば、油(例えば、アーモンド油または分画ココナッツ油)、プロピレングリコール、エチルアルコールまたは水、防腐剤(例えば、メチルまたはプロピルp-ヒドロキシベンゾエートまたはソルビン酸)、レシチンなどの湿潤剤、および所望であれば着香剤または着色剤などを任意に含有し得る。

【0143】

静脈内、筋肉内、腹腔内、鼻腔内、または皮下経路を含む非経口的使用のために、本発明の薬剤は、好適なpHおよび等張性に緩衝化された滅菌水溶液または懸濁液中で、または非経口的に許容される油中で提供され得る。適切な水性ビヒクルには、リンゲル溶液及び等張塩化ナトリウムが含まれる。このような形態は、アンプルまたは使い捨て注射装置のような単位投与形態、好適な投与量を取り出すことができるバイアルのような多投与形態、または注射製剤の調製に使用することができる固体形態または予備濃縮物で提供され得る。例示的な注入用量は、薬学的担体と混合された薬剤の約1～1000μg/kg/分の範囲で、数分から数日の範囲にわたる。

10

20

30

40

50

【0144】

例えば、鼻、吸入、または経口投与の場合、本発明の医薬組成物は、同様に好適な担体を含むスプレー製剤を使用して投与することができる。本発明の組成物は、坐剤として直腸投与用に製剤化することができる。

【0145】

局所適用のために、本発明の化合物は、好ましくは局所投与に適したクリームまたは軟膏または類似のビヒクリルとして処方される。局所投与のために、本発明の化合物は、薬物対ビヒクリルの約0.1%～約10%の濃度の薬学的担体と混合され得る。本発明の薬剤を投与する別の態様としては、経皮送達を行うためのパッチ製剤を利用することができる

【0146】

特定の量の活性化合物を有する種々の医薬組成物を調製する方法は、当業者には公知であるか、または明らかである。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15th Edition (1975) を参照されたい。

【0147】薬物併用

本明細書に記載される本発明の化合物は、本明細書に記載される疾患および障害の治療における1つ以上の追加の活性成分と組み合わせて、医薬組成物または方法において使用され得る。さらなる追加の有効成分には、意図された疾患標的にに対する治療の有害作用を緩和する他の治療薬または薬剤が含まれる。このような組み合わせは、効力を増大させ、他の疾患症状を改善し、1つ以上の副作用を減少させ、または本発明化合物の所要量を減少させるのに役立ち得る。追加の活性成分は、本発明の化合物から分離した医薬組成物中で投与されてもよく、または単一の医薬組成物中に本発明の化合物と共に含まれてもよい。追加の活性成分は本発明の化合物の投与と同時に、投与の前に、または投与後に投与することができる。

【0148】

配合剤は、疾患と関連する別の標的にに対して活性なものを含む、本明細書に記載される疾患および障害を治療するのに有効であることが知られている、または発見されている追加の活性成分を含む。例えば、本発明の組成物および製剤、ならびに治療方法は他の薬物または薬剤、例えば、標的疾患または関連症状または状態に対する治療または緩和に有用な他の活性剤をさらに含み得る。癌適応に関してはさらなるそのような薬剤には限定されるものではないが、EGFR阻害剤（例えば、エルロチニブ、ゲフィチニブ）、Raf阻害剤（例えば、ベムラフェニブ）、VEGFR阻害剤（例えば、スニチニブ）、ALK阻害剤（例えば、クリゾチニブ）、アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗腫瘍抗生物質、トポイソメラーゼ阻害剤、プラチナ製剤、有糸分裂阻害剤、抗体、ホルモン療法、またはコルチコステロイドなどの標準的化学療法薬剤などのキナーゼ阻害剤が含まれる。疼痛の適応症については、適切な組合せ剤がNSAIDのような抗炎症剤を含む。本発明の医薬組成物は、このような活性剤の1つ以上をさらに含んでもよく、治療方法はさらに、有効量のそのような活性剤の1つ以上を投与することを含んでもよい。

【0149】合成法

いくつかの実施形態において、本開示は、式Iの化合物を調製する方法を提供するものであって、

10

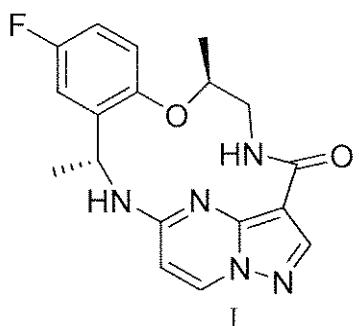
20

30

30

40

【化43】



10

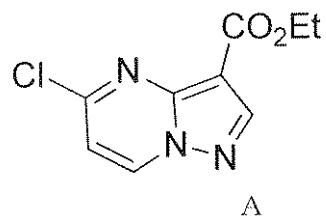
【0150】

以下を含むものであり、

【0151】

(a) 式Aの化合物を、

【化44】

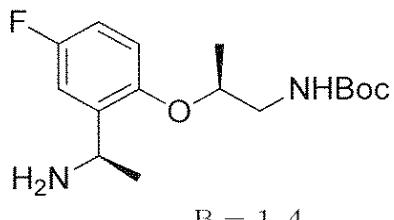


20

【0152】

式Bの化合物と塩基の存在下で接触させて、

【化45】

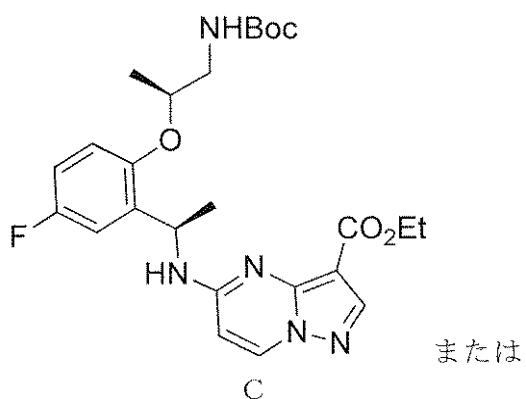


30

【0153】

式Cの化合物を得る、

【化46】

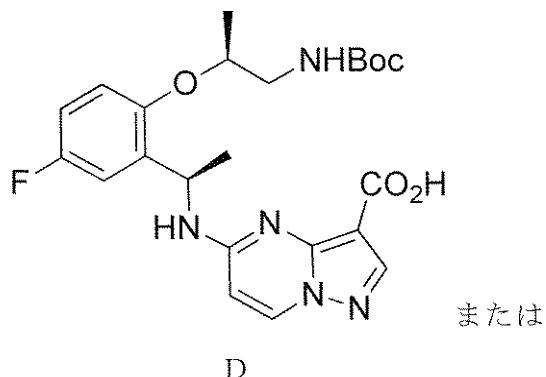


40

【0154】

(b) 前記式Cの化合物を無機塩基と接触させて式Dの化合物を得る、

【化47】

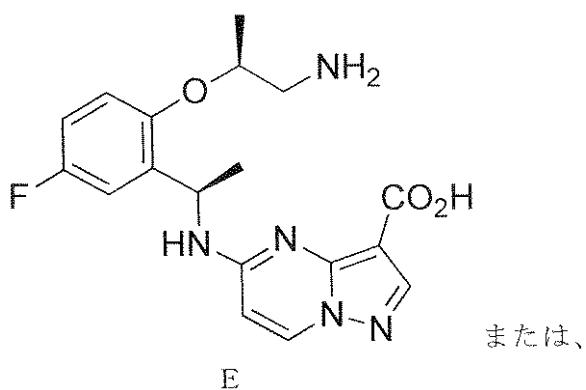


または

【0155】

(c) 前記式Dの化合物を酸と接触させて式Eの化合物を得る、

【化48】



または、

【0156】

(d) 前記式Eの化合物をホスフィナート試薬の存在下で塩基と接触させて前記式Iの化合物を得る、方法。

【0157】

本開示は上記パラグラフで説明した式Iの化合物を調製するプロセスを提供し、このプロセスは、代替法に列挙した工程のうちの2つ以上を含むことが理解されよう。従って、本開示は、工程(a)および(b)を含む、式Iの化合物を調製するプロセスを提供する。あるいは、本開示は、工程(b)および(c)を含む、式Iの化合物を調製するプロセスを提供する。あるいは、本開示は、工程(c)および(d)を含む、式Iの化合物を調製するプロセスを提供する。あるいは、本開示は、工程(a)、(b)および(c)を含む、式Iの化合物を調製するプロセスを提供する。あるいは、本開示は、工程(b)、(c)および(d)を含む、式Iの化合物を調製するプロセスを提供する。あるいは、本開示は、工程(a)、(b)、(c)および(d)を含む、式Iの化合物を調製するプロセスを提供する。

30

【0158】

最初の工程(a)において、塩基は、アミノ塩基などの有機塩基であり得る。好適なアミン塩基としてはDEA、TEA、トリブチルアミン、2,6ルチジン、2,2,6,6-テトラメチルグアニジン、などが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、工程(a)は、アルコール溶媒のような極性プロトン性溶媒の存在下で行うことができる。適切な極性プロトン性溶媒には限定されるものではないが、MeOH、EtOH、iPrOH、n-BuOH、sec-BuOHなどが含まれる。いくつかの実施形態において、極性プロトン性溶媒は、n-BuOHである。いくつかの実施形態において、工程(a)は、約50～約150の温度で行うことができる。いくつかの実施形態において、温度は、約120である。

40

【0159】

50

工程 (b) において、無機塩基は、水酸化物塩などの任意の無機塩基であり得る。好適な水酸化物塩基は限定されるものではないが、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムなどが含まれる。いくつかの実施形態において、工程 (b) は、極性プロトン性溶媒、極性非プロトン性溶媒またはそれらの混合物の存在下で行うことができる。好適な極性プロトン性溶媒は限定されるものではないが、MeOH、EtOH、iPrOH、n-BuOH、sec-BuOH、H₂Oなどが含まれる。好適な極性非プロトン性溶媒としてはTHF、2-メチル-THF、Et₂O、DCM、EtOAc、DMF、CH₃CN、アセトン、HMPT、DMSOなどが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、工程 (b) は、THF / MeOH / H₂Oのような溶媒の混合物中で行うことができる。いくつかの実施形態において、工程 (b) は、約30 ~ 約100 の温度で行うことができる。いくつかの実施形態において、温度は約70 である。
10

【0160】

工程 (c) において、酸は、2M HClのようなHClのような強無機酸であり得る。いくつかの実施形態において、酸は、Et₂Oのような極性非プロトン性溶媒中の強酸の溶液であり得る。例えば、工程 (c) に使用するのに適した酸は、Et₂O中の塩酸2Mを含み得る。いくつかの実施形態において、工程 (c) は、さらなる極性非プロトン性溶媒の存在下で行うことができる。好適な極性非プロトン性溶媒としてはTHF、2-メチル-THF、Et₂O、DCM、EtOAc、DMF、CH₃CN、アセトン、HMPT、DMSOなどが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、極性非プロトン性溶媒はDCMである。いくつかの実施形態において、工程 (a) は、約0 ~ 約50 の温度で行うことができる。いくつかの実施形態において、前記温度は約25 である。
20

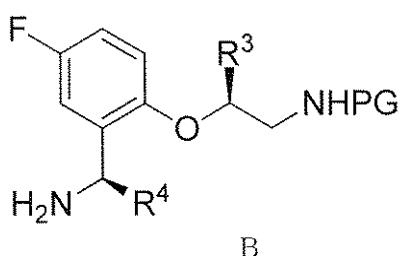
【0161】

第一段階 (d) において、塩基は、アミン塩基のような任意の有機塩基であり得る。好適なアミン塩基にはDIEA、TEA、トリブチルアミン、2,6-ルチジン、2,2,6,6-テトラメチルグアニジン、などが含まれるが、これらに限定されない。好適なホスフィネート試薬には、ペンタフルオロフェニルジフェニルホスフィネート (FDPFP) のようなカルボン酸の活性化エステルを調製するのに有用な当業者に公知のものが含まれる。いくつかの実施形態において、工程 (d) は、さらなる極性非プロトン性溶媒または極性非プロトン性溶媒の混合物の存在下で行うことができる。好適な極性非プロトン性溶媒としてはTHF、2-メチル-THF、Et₂O、DCM、EtOAc、DMF、CH₃CN、アセトン、HMPT、DMSOなどが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、極性非プロトン性溶媒は、DMF及びDCMの混合物である。いくつかの実施形態において、工程 (a) は、約-20 ~ 約50 の温度で行うことができる。いくつかの実施形態において、温度は、約0 ~ 約25 である。
30

【0162】

いくつかの実施形態において、本開示は、式Bの化合物を調製するためのプロセス (方法A) を提供するものであって、

【化49】



【0163】

ここで、

【0164】

PGはFmoc、Boc、Cbz、Ac、トリフルオロアセチル、フタルイミド、Bn

10

20

30

40

50

、トリチル、ベンジリデン、および Ts からなる群より選択され、

【0165】

R³ および R⁴ はそれぞれ独立して C₁ - C₄ アルキルであり、

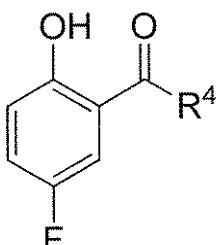
【0166】

以下を含むものであり、

【0167】

(a) 式 B - 1 の化合物を

【化50】



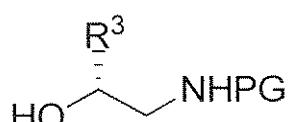
B - 1

10

【0168】

ここで、R⁴ は C₁ - C₄ アルキルであり、式 B - 2 R の化合物と接触させて、

【化51】



B - 2 R

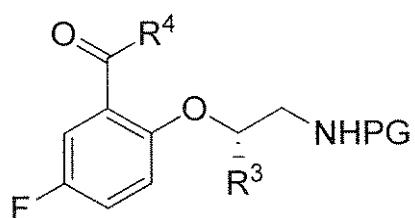
20

【0169】

ここで、R³ は、C₁ - C₄ アルキルであり、PG は FMO C、Boc、Cbz、Ac、トリフルオロアセチル、フタルイミド、Bn、トリチル、ベンジリデン、および Ts からなる群より選択され、アゾジカルボン酸試薬およびホスフィン試薬の存在下で、式 B - 3 の化合物を得る、

30

【化52】



B - 3

40

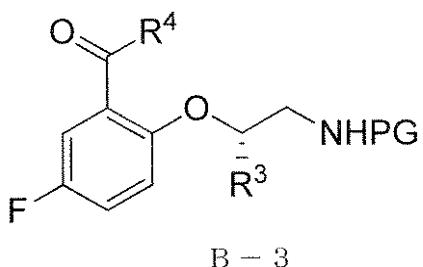
【0170】

ここで、PG は FMO C、Boc、Cbz、Ac、トリフルオロアセチル、フタルイミド、Bn、トリチル、ベンジリデン、および Ts からなる群より選択され、R³ および R⁴ はそれぞれ独立して C₁ - C₄ アルキルである、または

【0171】

(b) 式 B - 3 の化合物を、

【化53】

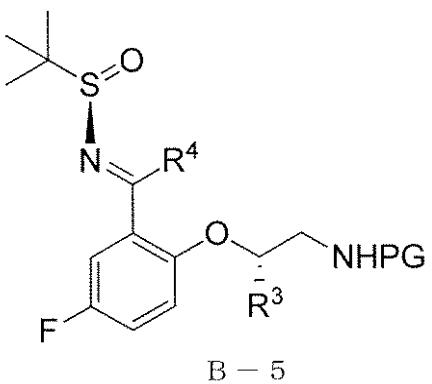


【0172】

10

ここで、PGはF M O C、B o c、C b z、A c、トリフルオロアセチル、フタルイミド、B n、トリチル、ベンジリデン、およびT sからなる群より選択され、R³およびR⁴はそれぞれ独立してC₁ - C₄アルキルであり、(R)-2-メチル-2-プロパンスルフィンアミドと接触させて式B-5の化合物を得る、

【化54】



20

【0173】

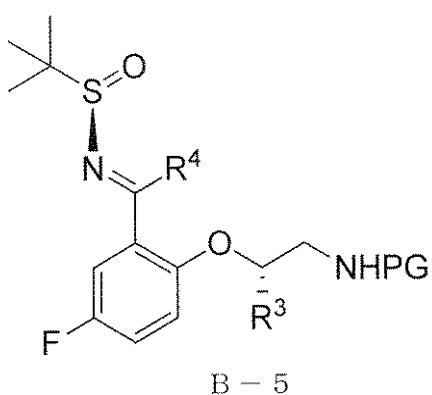
ここで、PGはF M O C、B o c、C b z、A c、トリフルオロアセチル、フタルイミド、B n、トリチル、ベンジリデン、およびT sからなる群より選択され、R³およびR⁴はそれぞれ独立してC₁ - C₄アルキルである、または

【0174】

30

(c) 式B-5の化合物を、

【化55】

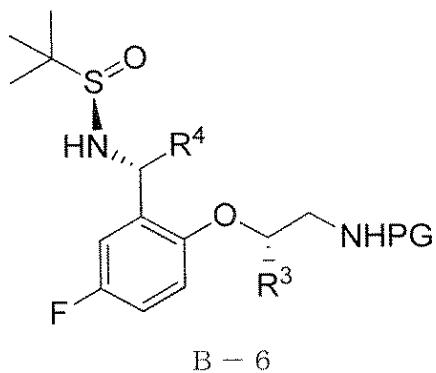


40

【0175】

ここで、PGはF M O C、B o c、C b z、A c、トリフルオロアセチル、フタルイミド、B n、トリチル、ベンジリデン、およびT sからなる群より選択され、R³およびR⁴はそれぞれ独立してC₁ - C₄アルキルであり、還元剤と接触させて式B-6の化合物を得る、

【化56】



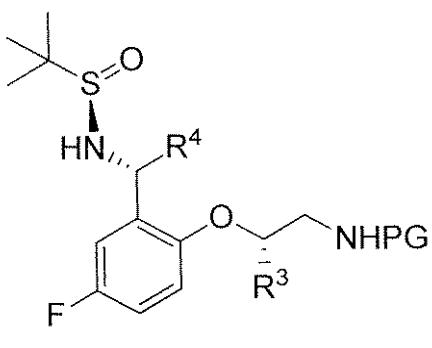
【0176】

ここで、PGはF M O C、B o c、C b z、A c、トリフルオロアセチル、フタルイミド、B n、トリチル、ベンジリデン、およびT sからなる群より選択され、R³およびR⁴はそれぞれ独立してC₁ - C₄アルキルである、または

【0177】

(d)式B-6の化合物を、

【化57】



B - 6

【0178】

ここで、PGはF M O C、B o c、C b z、A c、トリフルオロアセチル、フタルイミド、B n、トリチル、ベンジリデン、およびT sからなる群より選択され、R³およびR⁴はそれぞれ独立してC₁ - C₄アルキルであり、ヨウ素試薬と接触させて式Bの化合物を得る、プロセスである。

【0179】

本開示は上記パラグラフに記載した方法Aに従って式Bの化合物を調製するプロセスを提供し、代替法に例挙した工程の1つ以上を含むことを理解されたい。従って、本開示は、工程(a)および(b)を含む、式Bの化合物を調製するプロセスを提供する。あるいは、本開示は、工程(b)および(c)を含む、式Bの化合物を調製するプロセスを提供する。あるいは、本開示は、工程(c)および(d)を含む式Bの化合物を調製するプロセスを提供する。あるいは、本開示は、工程(a)、(b)および(c)を含む、式Bの化合物を調製するプロセスを提供する。あるいは、本開示は、工程(b)、(c)および(d)を含む、式Bの化合物を調製するプロセスを提供する。あるいは、本開示は、工程(a)、(b)、(c)および(d)を含む、式Bの化合物を調製するプロセスを提供する。

【0180】

方法Aの工程(a)において、アゾジカルボン酸塩試薬は、当該分野で公知の任意のそのような試薬であり得る。好適なアゾジカルボン酸塩試薬は限定されるものではないが、D E A D、ジイソプロピルアゾジカルボン酸塩(D I A D)、ジ-(4-クロロベンジル)アゾジカルボキシラート(D C A D)、等を包含する。方法Aの工程(a)において、ホスフィン試薬はトリフェニルホスフィン、トリプチルホスフィン等を含むがこれらに限

10

20

30

40

50

定されない、当該技術分野で一般的に知られている任意の有機ホスフィン試薬であり得る。いくつかの実施形態において、方法Aの工程(a)は、極性非プロトン性溶媒の存在下で行うことができる。好適な極性非プロトン性溶媒としてはTHF、2-メチル-THF、Et₂O、DCM、EtOAc、DMF、CH₃CN、アセトン、HMPT、DMSOなどが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、極性非プロトン性溶媒はDCMである。いくつかの実施形態において、方法Aの工程(a)は、約-20～約50の温度で行うことができる。いくつかの実施形態において、前記温度は、約0～約25である。いくつかの実施形態において、R³及びR⁴は、それぞれメチルである。いくつかの実施形態において、PGはBocである。

【0181】

10

いくつかの実施形態において、式B-2の化合物は、アミンの塩基の存在下で(Boc)₂Oと(R)-1-アミノプロパン-2-オールを接触させることによって調製することができる。

【0182】

いくつかの実施形態において、方法Aの工程(b)は、ルイス酸の存在下で行うことができる。いくつかの実施形態において、方法Aの工程(b)は、水スカベンジャーの存在下で行うことができる。いくつかの実施形態において、ルイス酸および水スカベンジャーは、同じ試薬となり得る。いくつかの実施形態において、ルイス酸および水スカベンジャーは、異なる試薬となり得る。好適なルイス酸は限定されるものではないが、硫酸銅(I)、硫酸マグネシウム、テトラエトキシチタン、テトライソプロキシチタンなどが含まれる。好適な水スカベンジャーは限定されるものではないが、ピリジニウムp-トルエンスルホネート、硫酸マグネシウム、硫酸ナトリウム、テトラエトキシチタン、テトライソプロピキシチタン等を包含する。いくつかの実施形態において、ルイス酸及び水スカベンジャーは、テトラエトキシチタンである。いくつかの実施形態において、方法Aの工程(b)は、極性非プロトン性溶媒の存在下で行うことができる。いくつかの実施形態において、方法Aの工程(b)は、極性非プロトン性溶媒の混合物の存在下で行うことができる。好適な極性非プロトン性溶媒としてはTHF、2-メチル-THF、Et₂O、DCM、EtOAc、DMF、CH₃CN、アセトン、HMPT、DMSOなどが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、極性非プロトン性溶媒は、THF及び2-メチル-THFの混合物である。いくつかの実施形態において、方法Aの工程(b)は、約0～約80の温度で行うことができる。いくつかの実施形態において、温度は、約15～約65である。いくつかの実施形態において、R³及びR⁴は、それぞれメチルである。いくつかの実施形態において、PGはBocである。

20

【0183】

30

方法Aの工程(c)において、還元剤は限定されるものではないが、水素化物試薬、元素水素、シラン試薬、Hantzschエステル試薬などを含む、酸化還元化学反応において他の化学種に電子を失う(または「供与する」)当該技術分野で一般的に知られている任意の元素または化合物であり得る。好適な還元剤としてはNaBH₄、LiAlH₄、およびH₂が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、方法Aの工程(c)における還元剤は、NaBH₄である。いくつかの実施形態において、方法Aの工程(c)は、極性有機溶媒の存在下で行うことができる。いくつかの実施形態において、方法Aの工程(c)は、極性有機溶媒の混合物の存在下で行うことができる。いくつかの実施形態において、極性有機溶媒又は極性有機溶媒の混合物は、極性非プロトン性又は極性プロトン性であり得る。好適な極性非プロトン性溶媒としてはTHF、2-メチル-THF、Et₂O、DCM、EtOAc、DMF、CH₃CN、アセトン、HMPT、DMSOなどが挙げられるが、これらに限定されない。好適な極性プロトン性溶媒は限定されるものではないが、MeOH、EtOH、iPrOH、n-BuOH、sec-BuOH、H₂Oなどが含まれる。いくつかの実施形態において、極性非プロトン性溶媒は、THF及びH₂Oの混合物である。いくつかの実施形態において、方法Aの工程(c)は、約-78から約30の温度で行うことができる。いくつかの実施形態におい

40

50

て、温度は、約 -50 ~ 約 25 である。いくつかの実施形態において、R³ 及び R⁴ は、それぞれメチルである。いくつかの実施形態において、PG は Boc である。

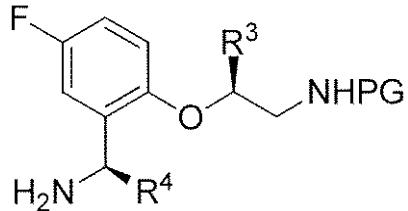
【0184】

方法 A の工程 (d) において、ヨウ素試薬は、スルフィンアミドの脱保護に有効な当該分野で公知の任意のヨウ素試薬であり得る。いくつかの実施形態においては、ヨウ素試薬は I₂ である。また、いくつかの実施形態においては、方法 A の工程 (d) は、極性有機溶媒の存在下で行うことができる。また、いくつかの実施形態においては、方法 A の工程 (d) は、極性有機溶媒の混合液の存在下で行うことができる。また、いくつかの実施形態において、極性有機溶媒又は極性有機溶媒の混合液は、極性非プロトン性又は極性プロトン性であり得る。好適な極性非プロトン性溶媒としては THF、2-メチル-THF、Et₂O、DCM、EtOAc、DMF、CH₃CN、アセトン、HMPT、DMSO などが挙げられるが、これらに限定されない。好適な極性プロトン性溶媒としては、MeOH、EtOH、iPrOH、n-BuOH、sec-BuOH、H₂O などが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、極性非プロトン性溶媒は、THF 及び H₂O の混合液である。また、いくつかの実施形態において、方法 A の工程 (d) は、約 0 ~ 約 80 の温度で行うことができる。また、いくつかの実施形態において、前記温度は、約 25 ~ 約 60 である。また、いくつかの実施形態において、温度は約 0 である。いくつかの実施形態において、R³ 及び R⁴ は、それぞれメチルである。いくつかの実施形態において、PG は Boc である。

【0185】

あるいは、いくつかの実施形態において、本開示は式 B の化合物を調製するためのプロセス（方法 B）を提供するものであって、

【化58】



B

【0186】

ここで、

【0187】

PG は Fmoc、Boc、Cbz、Ac、トリフルオロアセチル、フタルイミド、Bn、トリチル、ベンジリデン、および Ts からなる群より選択され、

【0188】

R³ および R⁴ は、それぞれ独立して C₁ - C₄ アルキルであり、

【0189】

以下を含むものであり、

【0190】

(a) 式 B-7 の化合物を、

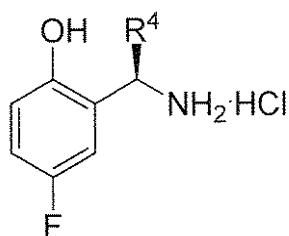
10

20

30

40

【化59】



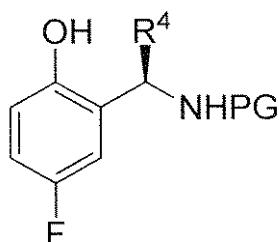
B - 7

【0191】

ここで、 R^4 が C_1 - C_4 アルキルであり、式 B - 8 の化合物を調製するのに適した条件下で反応させる。

【化60】

10



B - 8

20

【0192】

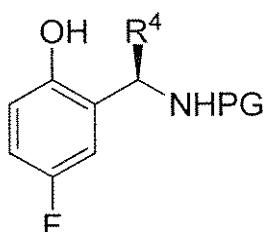
ここで、 R^4 は、 C_1 - C_4 アルキルであり、PGは、FMOC、Boc、Cbz、Ac、トリフルオロアセチル、フタルイミド、Bn、トリチル、ベンジリデン、およびTsからなる群より選択され、または

【0193】

(b) 式 B - 8 の化合物を、

【化61】

30



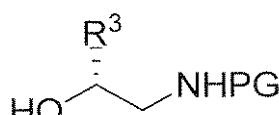
B - 8

【0194】

ここで、 R^4 は C_1 - C_4 アルキルであり、PGはFMOC、Boc、Cbz、Ac、トリフルオロアセチル、フタルイミド、Bn、トリチル、ベンジリデン、およびTsからなる群より選択され、式 B - 2 R の化合物と接触させて、

【化62】

40



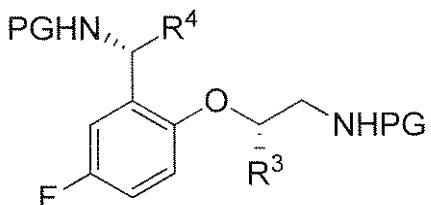
B - 2 R

【0195】

50

ここで、 R^3 は、 $C_1 - C_4$ アルキルであり、PG は F M O C、B o c、C b z、A c、トリフルオロアセチル、フタルイミド、B n、トリチル、ベンジリデン、およびT s からなる群より選択され、アゾジカルボン酸試薬およびホスフィン試薬の存在下で、式B-9 の化合物を得る。

【化63】



B-9

10

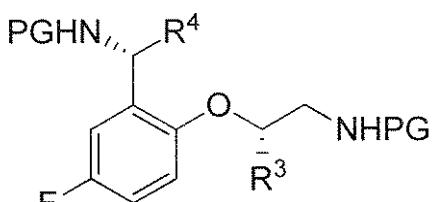
【0196】

ここで、各PGが異なっている場合、各PGはF M O C、B o c、C b z、A c、トリフルオロアセチル、フタルイミド、B n、トリチル、ベンジリデン、およびT s からなる群から独立して選択され、 R^3 および R^4 は、各々独立して $C_1 - C_4$ アルキルであり、または

【0197】

(c) 前記式B-9の化合物を、

【化64】



B-9

20

【0198】

ここで、各PGが異なっている場合、各PGはF M O C、B o c、C b z、A c、トリフルオロアセチル、フタルイミド、B n、トリチル、ベンジリデン、およびT s からなる群から独立して選択され、 R^3 および R^4 はそれぞれ独立して $C_1 - C_4$ アルキルであり、無機塩基と接触させて前記式Bの化合物を得る、プロセスである。

30

【0199】

本開示は上記パラグラフに記載した方法Bに従って式Bの化合物を調製するプロセスを提供し、代替法に例挙した工程の1つ以上を含むことを理解されたい。従って、本開示は、工程(a)および(b)を含む、式Bの化合物を調製するプロセスを提供する。あるいは、本開示が工程(b)および(c)を含む、式Bの化合物を調製するプロセスを提供する。あるいは、本開示が工程(a)、(b)および(c)を含む、式Bの化合物を調製するプロセスを提供する。

【0200】

40

方法Bの工程(a)において、式B-7の化合物を、アミン保護基(またはPG)を導入するのに適した条件下で反応させることができる。このような条件は当業者に周知であり、式B-7の化合物の機能性および方法Bに記載されるプロセスの残りの部分と両立する任意のそのような条件を使用することができる。適切な保護基(またはPG)としては限定されるものではないが、F M O C、B o c、C b z、A c、トリフルオロアセチル、フタルイミド、B n、トリチル、ベンジリデン、およびT s が含まれる。いくつかの実施形態において、PGは、トリフルオロアセチルである。いくつかの実施形態において、式B-7の化合物は、トリフルオロアセチルを導入するのに適した条件下で反応させることができる。

【0201】

50

いくつかの実施形態において、方法Bの工程(a)は、アミン塩基のような有機塩基の存在下で、式B-7の化合物を無水トリフルオロ酢酸と接触させることを含む。好適なアミン塩基としてはDIEA、TEA、トリブチルアミン、2,6-ルチジン、2,2,6,6-テトラメチルグアニジン、などが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、方法Bの工程(a)は、極性非プロトン性溶媒中で行うことができる。好適な極性非プロトン性溶媒としてはTHF、2-メチル-THF、Et₂O、DCM、EtOAc、DMF、CH₃CN、アセトン、HMPT、DMSOなどが挙げられるが、これらに限定されない。また、いくつかの実施形態においては、極性非プロトン性溶媒はDCMである。また、いくつかの実施形態において、方法Bの工程(a)は、約-20～約25の温度で行うことができる。また、いくつかの実施形態において、前記温度は約0である。また、いくつかの実施形態において、R⁴はメチルである。また、いくつかの実施形態において、PGは、トリフルオロアセチルである。

【0202】

方法Bの工程(b)において、アゾジカルボン酸塩試薬は、当該分野で公知の任意のそのような試薬であり得る。好適なアゾジカルボン酸塩試薬は限定されるものではないが、DEAD、ジイソプロピルアゾジカルボン酸塩(DIAD)、ジ-(4-クロロベンジル)アゾジカルボキシラート(DCAD)などを含む。方法Bの工程(b)において、ホスフィン試薬はトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等を含むがこれらに限定されず、当該技術分野で一般的に知られている任意の有機ホスフィン試薬であり得る。いくつかの実施形態において、方法Bの工程(b)は、極性非プロトン性溶媒の存在下で行うことができる。好適な極性非プロトン性溶媒としてはTHF、2-メチル-THF、Et₂O、DCM、EtOAc、DMF、CH₃CN、アセトン、HMPT、DMSOなどが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、極性非プロトン性溶媒はDCMである。いくつかの実施形態において、方法Bの工程(b)は、約-20～約50の温度で行うことができる。いくつかの実施形態において、温度は、約0～約25である。いくつかの実施形態において、R³及びR⁴は、それぞれメチルである。いくつかの実施形態において、1つのPGはトリフルオロアセチルであるならば、もう1つのPGはBocである。

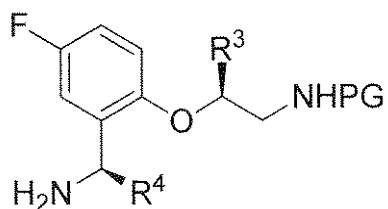
【0203】

いくつかの実施形態において、方法Bの工程(c)は式B-9の化合物中のPG基の1つを除去するのに適した条件下で行うことができ、他方のPG基は無傷のままである。方法Bの工程(c)において、無機塩基は、水酸化物塩基のような任意の無機塩基であり得る。好適な水酸化物塩基としては、これらに限定されないが、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムなどが挙げられる。いくつかの実施形態において、方法Bの工程(c)は、極性プロトン性溶媒、極性非プロトン性溶媒、またはそれらの混合液の存在下で行うことができる。好適な極性プロトン性溶媒としては、これらに限定されないが、MeOH、EtOH、iPrOH、n-BuOH、sec-BuOH、H₂Oなどが挙げられる。好適な極性非プロトン性溶媒としては、これらに限定されないが、THF、2-メチル-THF、Et₂O、DCM、EtOAc、DMF、CH₃CN、アセトン、HMPT、DMSOなどが挙げられる。いくつかの実施形態において、方法Bの工程(c)は、THF/MeOHのような溶媒の混合液中で行うことができる。また、いくつかの実施形態において、方法Bの工程(c)は、約30～約100の温度で行うことができる。また、いくつかの実施形態において、前記温度は約50である。また、いくつかの実施形態において、R³及びR⁴は、それぞれメチルである。また、いくつかの実施形態において、1つのPGがトリフルオロアセチルであるならばもう1つのPGはBocである。

【0204】

あるいは、いくつかの実施形態において、本開示は式Bの化合物を調製するためのプロセス(方法C)を提供するものであって、

【化65】



B

【0205】

10

ここで、

【0206】

P G は F M O C 、 B o c 、 C b z 、 A c 、 トリフルオロアセチル、 フタルイミド、 B n 、 トリチル、 ベンジリデン、 および T s からなる群より選択され、

【0207】

R^3 および R^4 はそれぞれ独立して $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルであり、

【0208】

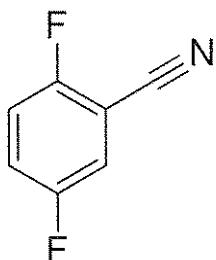
以下を含むものであり、

【0209】

(a) 式 B - 10 の化合物を、

20

【化66】



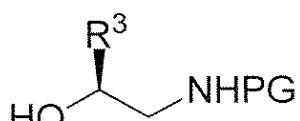
B - 10

【0210】

30

式 B - 2 S の化合物と反応させ、

【化67】



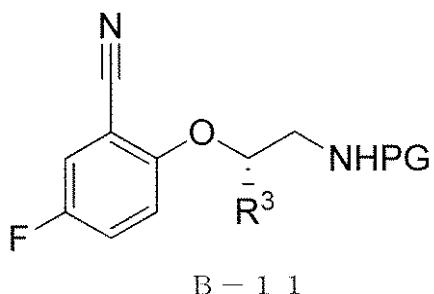
B - 2 S

【0211】

ここで、 R^3 は $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルであり、 P G は F M O C 、 B o c 、 C b z 、 A c 、 トリフルオロアセチル、 フタルイミド、 B n 、 トリチル、 ベンジリデン、 および T s からなる群より選択され、 塩基の存在下で式 B - 11 の化合物を得る、

40

【化68】



10

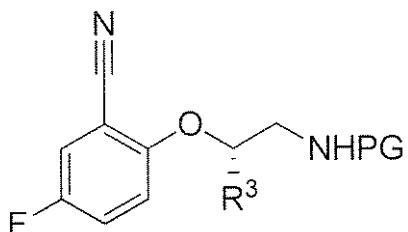
【0212】

ここで、 R^3 は $C_1 - C_4$ アルキルであり、PG は FMOc、Boc、Cbz、Ac、トリフルオロアセチル、フタルイミド、Bn、トリチル、ベンジリデン、およびTs からなる群より選択され、または

【0213】

(b) 前記式 B - 1 1 の化合物を、

【化69】



B - 1 1

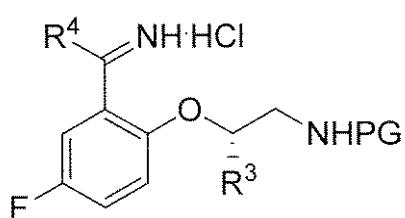
20

【0214】

ここで、 R^3 は、 $C_1 - C_4$ アルキルであり、PG は、FMOc、Boc、Cbz、Ac、トリフルオロアセチル、フタルイミド、Bn、トリチル、ベンジリデン、およびTs からなる群より選択され、求核剤と接触させて式 B - 1 2 の化合物を得る、

30

【化70】



B - 1 2

40

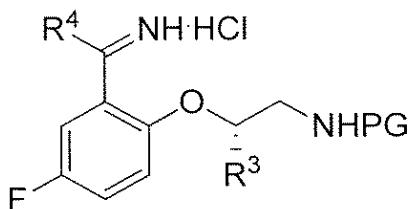
【0215】

ここで、 R^3 および R^4 はそれぞれ独立して $C_1 - C_4$ アルキルであり、PG は FMOc、Boc、Cbz、Ac、トリフルオロアセチル、フタルイミド、Bn、トリチル、ベンジリデンおよびTs からなる群より選択される、または

【0216】

(c) 前記式 B - 1 2 の化合物を、

【化71】



【0217】

ここで、R³およびR⁴はそれぞれ独立してC₁ - C₄アルキルであり、PGはFMO 10 C、Boc、Cbz、Ac、トリフルオロアセチル、フタルイミド、Bn、トリチル、ベンジリデンおよびTsからなる群より選択され、還元剤と接触させて式Bの化合物を得る、プロセスである。

【0218】

本開示は上記パラグラフに記載した方法Cに従って式Bの化合物を調製するプロセスを提供し、代替法に列挙した工程の1つ以上を含むことを理解されたい。従って、本開示は、工程(a)および(b)を含む、式Bの化合物を調製するプロセスを提供する。あるいは、本開示は、工程(b)および(c)を含む、式Bの化合物を調製するプロセスを提供する。あるいは、本開示は、工程(a)、(b)および(c)を含む、式Bの化合物を調製するプロセスを提供する。

10

20

【0219】

方法Cの工程(a)において、塩基は、当業者に公知の任意の強い非求核性塩基であり得る。好適な強力な非求核塩基としては、これらに限られないが、KHMDS、カリウムtert-ブトキシド、リチウムジイソプロピルアミド、1,5,7-トリアザビシクロ(4.4.0)デカ-5-エン(TBD)、7-メチル-1,5,7-トリアザビシクロ(4.4.0)デカ-5-エン(MTBD)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-ウンデカ-7-エン(DBU)、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン(DBN)、1,1,3,3-テトラメチルグアニジン(TMG)などが挙げられる。いくつかの実施形態において、強力な非求核塩基はKHMDSである。いくつかの実施形態において、方法Cの工程(a)は、極性非プロトン性溶媒の存在下で行うことができる。好適な極性非プロトン性溶媒としては、これらに限られないが、THF、2-メチル-THF、Et₂O、DCM、EtOAc、DMF、CH₃CN、アセトン、HMPt、DMSOなどが挙げられる。いくつかの実施形態において、極性非プロトン性溶媒はTHFである。いくつかの実施形態において、方法Cの工程(a)は、約-20～約40の温度で行うことができる。また、いくつかの実施形態において、前記温度は、約0～約25である。いくつかの実施形態において、R³はメチルである。いくつかの実施形態において、一つのPGはBocである。

30

【0220】

方法Cの工程(b)において、求核剤は、ニトリル官能基に求核性炭素原子を送達することができる任意の求核剤であり得る。好適な求核剤としては、これらに限定されるものではないが、グリニヤール試薬のようなアルキル金属ハロゲン化物試薬および有機リチウム試薬が挙げられる。いくつかの実施形態において、方法Cの工程(b)における求核剤は、C₁-C₄アルキルMgBrである。また、いくつかの実施形態において、方法Cの工程(b)における求核剤は、MgBrである。また、いくつかの実施形態において、方法Cの工程(b)は、極性非プロトン性溶媒の存在下で行うことができる。好適な極性非プロトン性溶媒としては、これらに限られないが、THF、2-メチル-THF、Et₂O、DCM、EtOAc、DMF、CH₃CN、アセトン、HMPt、DMSOなどが挙げられる。いくつかの実施形態において、極性非プロトン性溶媒はTHFである。いくつかの実施形態において、方法Cの工程(b)は更に、反応をクエンチするために、メタノール又はエタノールのようなアルコール溶媒の添加を含む。また、いくつかの実施形

40

50

態において、方法 C の工程 (b) は、強力な無機酸を添加してインミニウム塩を形成することをさらに含む。また、いくつかの実施形態において、強酸は H C l エーテル溶液である。また、いくつかの実施形態において、方法 C の工程 (b) は、約 - 80 ~ 約 40 の温度で行うことができる。また、いくつかの実施形態において、前記温度は、約 - 78 ~ 約 25 である。また、いくつかの実施形態において、R³ 及び R⁴ はメチルである。また、いくつかの実施形態において、1 つの P G は B o c である。

【 0 2 2 1 】

方法 C の工程 (c) において、還元剤は限定されるものではないが、水素化物試薬、元素水素、シラン試薬、H a n t z s c h エステル試薬などを含む、酸化還元化学反応において他の化学種に電子を失う（または「供与する」）当該技術分野で一般的に知られている任意の元素または化合物であり得る。好適な還元剤としては、H₂ および H a n t z s c h エステルが挙げられる。いくつかの実施形態において、還元剤を、イリジウム触媒、ルテニウム触媒、ロジウム触媒、パラジウム触媒等のような触媒の存在下で接触させることができ便利である。当業者であれば、この触媒は、インミニウム塩のアミンへの還元を促進することができる当該分野で公知の任意の触媒系であり得ることが理解されよう。いくつかの実施形態において、触媒は、[I r (C O D) C l]₂ / (S , S) - f - ビナファンである。いくつかの実施形態において、方法 C の工程 (c) における還元剤は、[I r (C O D) C l]₂ および (S , S) - f - ビナファンの存在下で H₂ である。いくつかの実施形態において、H₂ は、約 2 気圧から約 15 気圧まで適用される。いくつかの実施形態において、H₂ は、約 10 気圧で印加される。

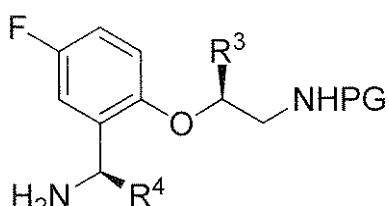
【 0 2 2 2 】

いくつかの実施形態において、方法 C の工程 (c) は、アルコール溶媒のような極性プロトン性溶媒の存在下で行うことができる。適切な極性プロトン性溶媒には限定されるものではないが、M e O H 、E t O H 、i P r O H 、n - B u O H 、s e c - B u O H などが含まれる。いくつかの実施形態において、極性プロトン性溶媒は M e O H である。また、いくつかの実施形態において、方法 C の工程 (c) は、極性非プロトン性溶媒の存在下で行うことができる。好適な極性非プロトン性溶媒としては、これらに限られないが、T H F 、2 - メチル - T H F 、E t₂O 、D C M 、E t O A c 、D M F 、C H₃C N 、アセトン、H M P T 、D M S O などが挙げられる。また、いくつかの実施形態において、極性非プロトン性溶媒は D C M である。また、いくつかの実施形態において、方法 C の工程 (c) は、極性プロトン性溶媒と極性非プロトン性溶媒との混合液中で行うことができる。いくつかの実施形態において、方法 C の工程 (c) は、D C M および M e O H の混合液中で行うことができる。

【 0 2 2 3 】

あるいはいくつかの実施形態において、本開示は式 B の化合物を調製するためのプロセス（方法 D ）を提供するものであって、

【 化 7 2 】



B

【 0 2 2 4 】

ここで、

【 0 2 2 5 】

P G は F M O C 、 B o c 、 C b z 、 A c 、 トリフルオロアセチル、フタルイミド、B n 、トリチル、ベンジリデン、および T s からなる群より選択され、

10

20

30

40

50

【0226】

R³ および R⁴ は、それぞれ独立して C₁ - C₄ アルキルであり、

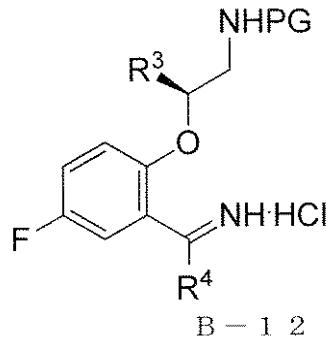
【0227】

以下を含むものであり、

【0228】

(a) 式 B - 12 の化合物を、

【化73】



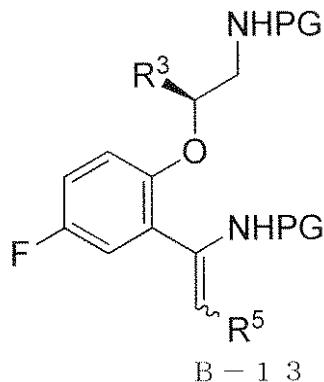
10

【0229】

ここで、PGはFMOC、Boc、Cbz、Ac、トリフルオロアセチル、フタルイミド、Bn、トリチル、ベンジリデン、およびTsからなる群より選択され、R³ および R⁴ はそれぞれ独立して C₁ - C₄ アルキルであり、式 B - 13 の化合物を調整するのに適した条件下で、反応させ、

20

【化74】



30

【0230】

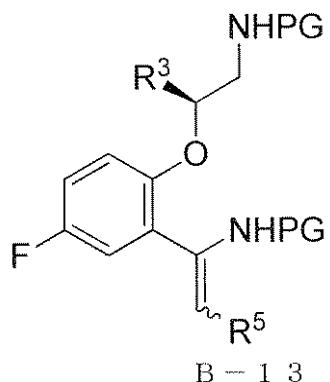
ここで、各PGが異なっている場合、各PGはFMOC、Boc、Cbz、Ac、トリフルオロアセチル、フタルイミド、Bn、トリチル、ベンジリデン、およびTsからなる群から独立して選択され、R³ は C₁ - C₄ アルキルであり、R⁵ は C₁ - C₃ アルキルであり、または

【0231】

40

(b) 式 B - 13 の化合物を、

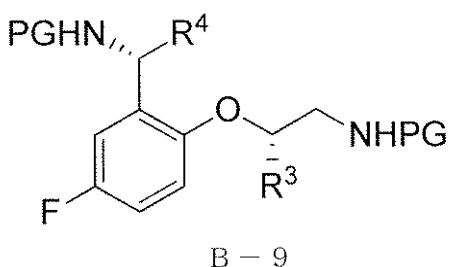
【化75】



【0232】

ここで、各PGが異なっている場合、各PGはFMOC、Boc、Cbz、Ac、トリフルオロアセチル、フタルイミド、Bn、トリチル、ベンジリデン、およびTsからなる群から独立して選択され、R³はC₁ - C₄アルキルであり、R⁵はC₁ - C₃アルキルであり、還元剤と接触させて式B-9の化合物を得る、

【化76】



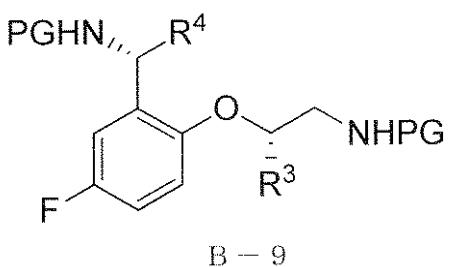
【0233】

ここで、各PGが異なっている場合、各PGはFMOC、Boc、Cbz、Ac、トリフルオロアセチル、フタルイミド、Bn、トリチル、ベンジリデン、およびTsからなる群から独立して選択され、R³およびR⁴はそれぞれ独立してC₁ - C₄アルキルであり、または

【0234】

(c) 式B-9の化合物を、

【化77】



【0235】

ここで、各PGが異なっている場合、各PGはFMOC、Boc、Cbz、Ac、トリフルオロアセチル、フタルイミド、Bn、トリチル、ベンジリデン、およびTsからなる群から独立して選択され、R³およびR⁴はそれぞれ独立してC₁ - C₄アルキルであり、無機塩基と接触させて前記式Bの化合物を得る、プロセスである。

【0236】

本開示は上記パラグラフに記載した方法Dに従って式Bの化合物を調製するプロセスを提供し、代替法に列挙した工程の1つ以上を含むことを理解されたい。従って、本開示は、工程(a)および(b)を含む、式Bの化合物を調製するプロセスを提供する。あるいは

10

20

30

40

50

は、本開示は、工程(b)および(c)を含む、式Bの化合物を調製するプロセスを提供する。あるいは、本開示は、工程(a)、(b)および(c)を含む、式Bの化合物を調製するプロセスを提供する。

【0237】

いくつかの実施形態において、方法Dの工程(a)は、アミン塩基のような有機塩基の存在下で、式B-12の化合物を無水トリフルオロ酢酸と接触させることを含む。好適なアミン塩基には以下のものが挙げられるが、DIEA、TEA、トリブチルアミン、2,6-ルチジン、2,2,6,6テトラメチルグアニジン等に限定されない。いくつかの実施形態において、方法Dの工程(a)は、極性非プロトン性溶媒中で行うことができる。好適な極性非プロトン性溶媒としては、これらに限られないが、THF、2-メチル-THF、Et₂O、DCM、EtOAc、DMF、CH₃CN、アセトン、HMPT、DMSOなどが挙げられる。いくつかの実施形態において、極性非プロトン性溶媒はDCMである。いくつかの実施形態において、方法Dの工程(a)は、約-20～約25の温度で行うことができる。いくつかの実施形態において、前記温度は約0である。いくつかの形態において、R⁴はメチルである。いくつかの形態において、PGは、トリフルオロアセチルである。

【0238】

方法Dの工程(b)において、還元剤は限定されるものではないが、水素化物試薬、元素水素、シラン試薬、Hantzschエステル試薬などを含む、酸化還元化学反応において他の化学種に電子を失う(または「供与する」)当該技術分野で一般的に知られている任意の元素または化合物であり得る。好適な還元剤としては、H₂およびHantzschエステルが挙げられる。いくつかの実施形態において、還元剤を、イリジウム触媒、ルテニウム触媒、ロジウム触媒、パラジウム触媒等のような触媒の存在下で接触させることができ便利である。当業者であれば、この触媒は、インミニウム塩のアミンへの還元を促進することができる当該分野で公知の任意の触媒系であり得ることが理解されよう。いくつかの実施形態において、触媒は、[(R,R)-Me-DuPHOS)-Rh-(COD)]BF₄である。いくつかの形態において、方法Dの工程(b)における還元剤は、[(R,R)-Me-DuPHOS)-Rh-(COD)]BF₄の存在下でH₂である。いくつかの実施形態において、H₂は、約2psi～約100psiで適用される。いくつかの実施形態において、H₂は、約90psiで適用される。

【0239】

いくつかの実施形態では、方法Dの工程(b)は、アルコール溶媒などの極性プロトン性溶媒の存在下で行うことができる。適切な極性プロトン性溶媒としては、これらに限られないが、MeOH、EtOH、iPrOH、n-BuOH、sec-BuOHなどが挙げられる。いくつかの実施形態において、極性プロトン性溶媒はMeOHである。いくつかの実施形態において、方法Dの工程(b)は、極性非プロトン性溶媒の存在下で行うことができる。好適な極性非プロトン性溶媒としては、これらに限られないが、THF、2-メチル-THF、Et₂O、DCM、EtOAc、DMF、CH₃CN、アセトン、HMPT、DMSOなどが挙げられる。いくつかの実施形態において、極性非プロトン性溶媒はDCMである。また、いくつかの実施形態において、方法Dの工程(b)は、極性プロトン性溶媒と極性非プロトン性溶媒との混合液中で行うことができる。また、いくつかの実施形態において、方法Dの工程(b)は、DCMおよびMeOHの混合液中で行うことができる。

【0240】

いくつかの実施形態において、方法Dの工程(c)は式B-9の化合物中のPG基の1つを除去するのに適した条件下で行うことができ、他方のPG基は無傷のままである。方法Dの工程(c)において、無機塩基は、炭酸塩塩基または水酸化物などの任意の無機塩基であり得る。好適な水酸化物塩基としては、これらに限られないが、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムなどが挙げられる。好適な炭酸塩塩基としては、これらに限られないが、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸ナトリウムなどが挙げられる。いくつかの実施

10

20

30

40

50

形態において、無機塩基は、炭酸カリウムである。いくつかの実施形態において、方法Dの工程(c)は、極性プロトン性溶媒、極性非プロトン性溶媒、またはそれらの混合物の存在下で行うことができる。好適な極性プロトン性溶媒としては、これらに限られないが、MeOH、EtOH、iPrOH、n-BuOH、sec-BuOH、H₂Oなどが挙げられる。好適な極性非プロトン性溶媒としては、これらに限られないが、THF、2-メチル-THF、Et₂O、DCM、EtOAc、DMF、CH₃CN、アセトン、HMPT、DMSOなどが挙げられる。いくつかの実施形態において、方法Dの工程(c)は、MeOH中で行うことができる。いくつかの実施形態において、方法Dの工程(c)は、約30～約100の温度で行うことができる。いくつかの実施形態において、前記温度は約50である。いくつかの実施形態において、R³及びR⁴は、それぞれメチルである。いくつかの実施形態において、1つのPGがトリフルオロアセチルであるならば、もう1つのPGはBocである。

【0241】

実施例

以下に提供される実施例および調製物は本開示の実施形態の特定の形態をさらに図示し、例証する。本開示の範囲は、以下の実施例の範囲によって決して限定されないことを理解されたい。

【0242】

略語

本明細書に記載される実施例は、当業者に公知の以下の略号によって記載されるものを含むがこれらに限定されない物質を使用する：

10

20

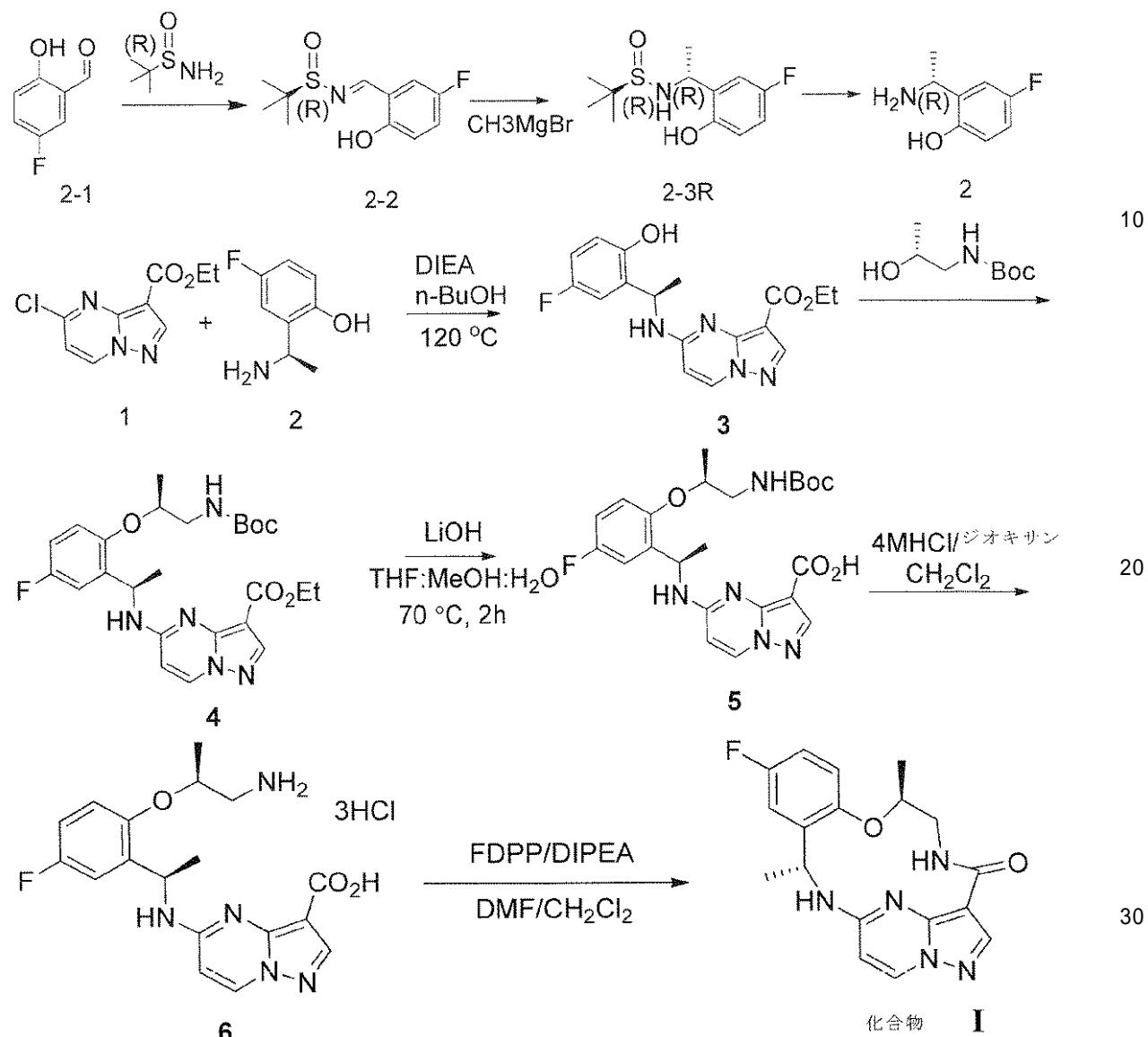
【表2】

g	グラム
e q	当量
mmol	ミリモル
mol	モル
mL	ミリリットル
L	リットル
p s i	重量ポンド每平方インチ
E t O A c または E A	酢酸エチル
Me CN	アセトニトリル
DCM	ジクロロメタン
MTBE	メチルターピルエーテル
DEAD	アゾジカルボン酸ジエチル
D I AD	アゾジカルボン酸ジイソプロピル
[I r (COD) C 1] ₂	ビス(1,5-シクロオクタジエン)ジ- μ -クロロジイリジウム(I)
[((R, R)-Me-DuPHOS)-Rh-(COD)]BF ₄	テトラフルオロホウ酸1,2-ビス((2R,5R)-2,5-ジメチルホスホラノ)-ベンゼン(シクロオクタジエン)ロジウム(I)
MHz	メガヘルツ
δ	化学シフト
THF	テトラヒドロフラン
PE	石油エーテル
R _f	遅延係数
DMSO-d ₆	重水素化ジメチルスルホキシド
CDCl ₃	重水素化クロロホルム
n-BuOH	n-ブタノール
DIEA または DIPEA または Hu n i g's Base	n, n-ジイソプロピルエチルアミン、またはHunig塩基
TEA	トリエチルアミン
KHMDS	カリウムビス(トリメチルシリル)アミド
TMSCl	トリメチルシリルクロリド
min または mins	分
hrs、hr または h	時間
TLC	薄層クロマトグラフィー
M	モル
MS	質量スペクトル
m/z	質量電荷比
FDPD	ペンタフルオロフェニルジフェニルホスフィン塩
DMAP	4-(ジメチルアミノ)ピリジン
DMF	N, N-ジメチルホルムアミド
I PC	イオン対クロマトグラフィー
LCMS	液体クロマトグラフィー質量分析計

化合物Iの結晶多形体1の合成

化合物Iは以下の合成スキームに従って調製した。

【化78】



【0244】

実施例1：5 - クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3 - カルボキシラート(1)の調製

工程1：5 - オキソ - 4 H - ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 3 - カルボン酸エチルの(1-2)の調製

D MF (3.2 L) 中の 5 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (Sigma - Aldrich、150.00 g、1.08 ミリモル) およびエチル(E) - 3 - エトキシプロパ - 2 - エノアート (Sigma - Aldrich、292.16 g、2.03 モル) の混合物に、N₂下20にてCs₂CO₃ (656.77 g、2.02 モル) を一度に添加した。混合物を110で6時間攪拌した。TLC (PE : EtOAc = 1 : 1) は反応が完了したことを示した。混合物を20に冷却し、セライトパッドで濾過した。濾過ケーキを酢酸エチル(3 × 30 mL)で洗浄した。濾液をH₂O(2 L)に加え、HOAcでpH = 4に酸性化した。得られた沈殿物を濾過し、白色固体1-2(173.00 g、834.98 ミリモル、収率86.36%)を得た：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.54 (d, J = 7.91 Hz, 1 H)、8.12 (s, 1 H)、6.13 (d, J = 7.91 Hz, 1 H)、4.27 (q, J = 7.11 Hz, 2 H)、1.28 (t, J = 7.09 Hz, 3 H)。

40

50

50

【0245】

工程2：5-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキシラート(1)の調製

MeCN(1.6L)中の1~2(158.00g、762.59ミリモル)の混合物に、N₂下20でPOCl₃(584.64g、3.81モル)を添加した。混合物を100で2時間攪拌した。TLC(PE:EA=1:1)は反応が完了したことを示した。混合物を20に冷却し、氷水(5000mL)に0で分けて注ぎ、20分間攪拌した。沈殿物を濾過し、乾燥して白色固体1(110.00g、487.52ミリモル、収率63.93%)を得た：¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.33(d, J=7.28Hz, 1H)、8.66(s, 1H)、7.41(d, J=7.15Hz, 1H)、4.31(q, J=7.15Hz, 2H)、1.32(t, J=7.09Hz, 3H)。

【0246】

実施例2：(R)-2-(1-アミノエチル)-4-フルオロフェノール(2)の調製。

工程1：(R)-N-(5-フルオロ-2-ヒドロキシベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(2-2)の調製

DCM(2.00L)中の(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(Sigma-Aldrich, 150.00g、1.24mol、1.00当量)および5-フルオロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド(2-1)(Sigma-Aldrich, 173.74g、1.24mol、1.00当量)の溶液に、Cs₂CO₃(646.43g、1.98mol、1.60当量)を添加した。混合物を16時間16で攪拌した。TLC(PE:EtOAc=5:1)は反応が完了したことを示した。反応混合物を0でH₂O(1000mL)を添加してクエンチし、次いでEtOAc(500mL×4)で抽出した。合わせた有機層を食塩水(1000mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、2-2(230.00g、945.33ミリモル、収率76.24%)を得た。¹HNMR(CDCl₃, 400MHz) δ 8.64(s, 1H), 7.22-7.11(m, 2H), 7.03-6.95(m, 1H), 1.28(s, 9H)。

【0247】

工程2：(R)-N-((R)-1-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(2-3R)の調製

THF(2.5L)中の(R)-N-(5-フルオロ-2-ヒドロキシベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(2-2)(200.00g、822.03ミリモル、1.00当量)の溶液に、MeMgBr(490.09g、4.11モル、5.00当量)を-65で30分間N₂下にて滴下した。次いで、混合物を周囲温度まで加温し、18時間攪拌した。TLC(PE:EtOAc=1:1)は2つのジアステロマーの生成で反応が完結することを示した。反応混合物を0でH₂O(2L)を添加してクエンチし、混合物をEtOAc(500mL×3)で抽出した。合わせた有機層を食塩水(500mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=50/1~1:1)により精製して、(R)-N-((R)-1-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(2-3R)(125g、Rf:0.5の上部の極性の低いスポット、PE:EA=1:1)を得た。¹HNMR(CDCl₃, 400MHz) δ 9.17(s, 1H), 6.68(dd, J=3.0, 8.8Hz, 1H), 6.47(dt, J=3.0, 8.4Hz, 1H), 6.31(dd, J=4.8, 8.8Hz, 1H), 5.11(d, J=8.0Hz, 1H), 4.28(quin, J=7.2Hz, 1H), 1.43(d, J=6.8Hz, 3H), 1.20(s, 9H)。

【0248】

工程3：(R)-2-(1-アミノエチル)-4-フルオロフェノール(2)の調製

10

20

40

(R) - N - ((R) - 1 - ((5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル)エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (2 - 3 R) (125 g, 481.99ミリモル、1.00当量) の HCl / ジオキサン (1.5 L, 4 N) 中の溶液を室温で 2 時間攪拌した。TLC (PE : EtOAc = 2 : 1) は反応が完了したことを示した。この混合物を濾過して、白色固体として (R) - 2 - (1 - アミノエチル) - 4 - フルオロフェノール (2) 塩酸塩 (85 g, 443.56ミリモル、収率 90.03%) を得た。¹H NMR (d - DMSO, 400 MHz) 10.24 (s, 1H)、8.48 (br. s, 3H)、7.31 (dd, J = 2.9, 9.7 Hz, 1H)、7.05 - 6.99 (m, 1H)、6.98 - 6.93 (m, 1H)、4.59 - 4.45 (m, 1H)、1.46 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

10

【0249】

実施例 3 : (7S, 13R) - 11 - フルオロ - 7, 13 - ジメチル - 6, 7, 13, 14 - テトラヒドロ - 1, 15 - エテノピラゾロ [4, 3 - f] [1, 4, 8, 10] ベンゾオキサトリアザクロトリデシン - 4 (5 H) - オン (化合物 I) の調製。

工程 1 : エチル (R) - 5 - ((1 - (5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル)エチル)アミノ)ピラゾロ (1, 5 - a) ピリミジン - 3 - カルボキシラート (3) の調製

n - BuOH (2 L) 中の (R) - 2 - (1 - アミノエチル) - 4 - フルオロフェノール (2) (85 g, 443.56ミリモル、1.00当量) およびエチル 5 - クロロピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキシラート (1) (100.08 g, 443.56ミリモル、1.00当量) の溶液に DIEA (343.96 g, 2.66モル、6.00当量) を添加した。この混合物を 120 度で 2 時間攪拌した。反応混合物を H₂O (500 mL) で 16 度で希釈し、EtOAc (500 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (500 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル / 酢酸エチル = 10 / 1 ~ 1 : 3) により精製して、白色固体としてエチル (R) - 5 - ((1 - (5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル)エチル)アミノ)ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキシラート (3) (122 g, 349.34ミリモル、収率 78.76%、ee > 99% 純度) を得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 9.28 (br. s., 1H), 8.26 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.95 - 6.89 (m, 2H), 6.87 - 6.80 (m, 1H), 6.18 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.71 - 5.54 (m, 1H), 4.50 - 4.35 (m, 2H), 1.60 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

20

【0250】

工程 2 : 5 - (((R) - 1 - ((2 - ((S) - 1 - ((tert - プトキシカルボニル)アミノ)プロパン - 2 - イル)オキシ) - 5 - フルオロフェニル)エチル)アミノ)ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸エチル (4) の調製

エチル (R) - 5 - ((1 - (5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル)エチル)アミノ)ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキシラート (3) (10.00 g, 29.04ミリモル) と tert - プチル (R) - (2 - ヒドロキシプロピル)カルバメート (Combi - Blocks, 7.63 g, 43.56ミリモル) の混合物を、DCM / トルエンからアゼトロープ乾燥し、次いで DCM (11.62 mL) に再溶解した。溶液に PPPh₃ (11.43 g, 43.56ミリモル) を添加し、混合物を出発物質が完全に溶解するまで攪拌した。溶液に、混合しながら 5 分間、DEAD (8.81 g, 43.56ミリモル) を添加した。反応物を 3 時間攪拌した。反応混合物を DCM (125 mL) で希釈し、次いで NaOH 水溶液 (2 M, 100 mL) を加えた。混合物を 12 時間激しく攪拌し、層を分離した。水層を更に DCM (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた抽出物を食塩水 (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (テレライン ISCO 系) を用いて、シリカ (3

30

40

50

30 g) およびヘキサン中の0~40%の酢酸エチルにより精製して、エチル5-(((R)-1-(2-(((S)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン-2-イル)オキシ)-5-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキシラート(4)(8.88 g, 60.9%収率)を得た。LC-MS m/z 502.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz (クロロホルム-d)) 8.24 (s, 1H)、8.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、6.87 (d, J = 6.0 Hz, 2H)、6.13 (d, J = 7.2 Hz, 1H)、5.91 (br, s, 1H)、4.58 (d, J = 3.6 Hz, 1H)、4.43-4.28 (m, 2H)、3.52-3.34 (m, 2H)、1.54 (d, J = 6.8 Hz, 3H)、1.47-1.36 (m, 12H)、1.30 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。
10

【0251】

工程3: 5-(((R)-1-(2-(((S)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン-2-イル)オキシ)-5-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(5)の調製

メタノール(65 mL)およびTHF(20 mL)中のエチル5-(((R)-1-(2-(((S)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン-2-イル)オキシ)-5-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキシラート(4)(6.98 g, 13.92ミリモル、1当量)の溶液に、LiOH(2 M, 47.9 mL, 95.8ミリモル)を加えた。混合物を70で3時間加熱し、室温まで冷却し、次いで塩酸水溶液(2 M, 95.8 mL)でクエンチしてpH < 5に調節した。反応混合物をCH₂Cl₂(3×50 mL)で抽出し、Na₂SO₄上で乾燥した。ろ過、蒸発、高真空乾燥後、5-(((R)-1-(2-(((S)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン-2-イル)オキシ)-5-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(5)の白色固体を得、更に精製することなく次工程で使用した。LC-MS m/z 474.2 (M+H)⁺。
20

【0252】

工程4: 5-(((R)-1-(2-(((S)-1-アミノプロパン-2-イル)オキシ)-5-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(6)の調製

CH₂Cl₂(130 mL)中の5-(((R)-1-(2-(((S)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン-2-イル)オキシ)-5-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(5)(6.59 g, 13.92ミリモル)の溶液に、ジオキサン(4 M, 30.4 mL)中のHC1を添加した。反応がLC-MSによって完了することが示されるまで、室温で2時間攪拌する。反応混合物を濃縮し、高真空乾燥して白色固体として化合物6を得、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。LC-MS m/z 374.2 (M+H)⁺。
30

【0253】

工程5: (7S, 13R)-11-フルオロ-7, 13-ジメチル-6, 7, 13, 14-テトラヒドロ-1, 15-エテノピラゾロ[4, 3-f][1, 4, 8, 10]ベンゾオキサトリアザシクロトリデシン-4(5H)-オン(化合物I)の調製

5-(((R)-1-(2-(((S)-1-アミノプロパン-2-イル)オキシ)-5-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(6)(5.20 g, 13.93ミリモル)をDMF(75 mL)に溶かしてA液とした。DMF(150 mL)およびDCM(350 mL)中のHunig塩基(DIPA)(14.40 g, 111.4ミリモル)の溶液に、A溶液(25 mL)および全FDPPP(5.62 g, 14.63ミリモル)の1/3を順次添加した。反応物を1時間攪拌し、LC-MSはカップリングの反応の完了を示した。同じプロセスをさらに2回繰り返した。最終溶液を周囲温度で63時間(または反応がLC-MSによって完了すること
40

が示されるまで) 搅拌した。Na₂CO₃水溶液(2M, 150mL)の添加により反応をクエンチし、混合物を15分間搅拌し、DCM(3×150mL)で抽出した。合わせた抽出物をNa₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(テレダインISCO系、シリカ(220g)、ジクロロメタン中の0~7.5%メタノール)で精製して、白色固体として(7S, 13R)-11-フルオロ-7, 13-ジメチル-6, 7, 13, 14-テトラヒドロ-1, 15-エテノピラゾロ[4, 3-f][1, 4, 8, 10]ベンゾオキサトリアザシクロトリデシン-4(5H)-オン(化合物I)(4.38g, 12.33ミリモル、収率88.5%)を得た。LC-MS: m/z [M+H]⁺ 356.2。¹NMR(500MHz, DMSO-d₆) ppm 9.82(d, d, J = 8.02, 2.29Hz, 1H), 8.81(d, d, J = 6.87Hz, 1H), 8.58(d, d, J = 7.45Hz, 1H), 8.04(s, 1H), 7.12(dd, J = 9.45, 3.15Hz, 1H), 6.99-7.05(m, 1H), 6.94-6.99(m, 1H), 6.36(d, d, J = 7.45Hz, 1H), 5.53(m, 1H), 4.45-4.52(m, 1H), 3.90(dd, d, J = 13.46, 8.31, 4.01Hz, 1H), 3.10-3.17(m, 1H), 1.46(d, d, J = 6.30Hz, 3H), 1.44(d, d, J = 7.45Hz, 3H)。

【0254】

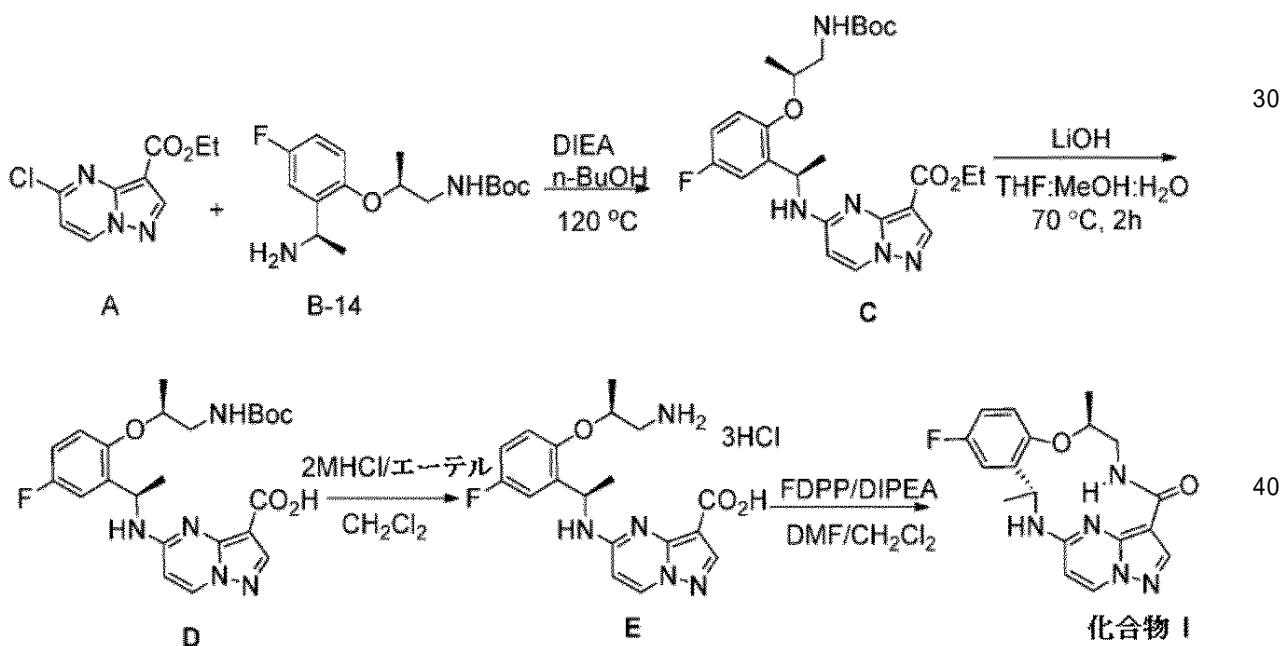
実施例4：化合物Iの結晶多形体1の形成

実施例3、工程5の精製画分から直接得られた固体化合物I(5.55g)をEA:DCM:MeOH(200:150:40)に再溶解し、その溶液を約70mLの容量に濃縮し、大部分のDCMおよびメタノールを除去した。白色の結晶性固体を形成した。白色の結晶性固体を濾過して、化合物Iの結晶多形体1を得る。分析。C₁₈H₁₈FN₅O₂の計算: C, 60.84; H, 5.11; N, 19.71。発見: C, 60.54; H, 5.48; N, 19.88。

【0255】

化合物Iの大規模合成

【化79】



【0256】

実施例5：化合物Cの合成

n-BuOH(1.70L)中のA(126.40g, 560.22ミリモル, 1.0当量)およびB-14(175.00g, 560.22ミリモル, 1.00当量)の溶液に、DIEA(485.09g, 3.75mol, 655.53mL, 6.70当量)を25で添加した。混合物を120で5時間搅拌した。LCMSは、出発物質が完全

10

20

30

40

50

に消費されたことを示した。溶媒を除去し、残渣に水(1L)を加え、次いでEtOAc(1L)で希釈し、EtOAc(2L×3)で抽出した。合わせた有機層を食塩水(1L)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=10/1~1:1)により精製して、標記C化合物(174.00g、346.92ミリモル、収率61.93%)を白色固体として得た。LCMS:m/z 502.2(M+H⁺)。¹H NMR(400MHz、クロロホルムd) δ 8.22(s, 1H)、8.19(d, J=7.6Hz, 1H)、7.04(d, J=8.4Hz, 1H) 6.86(d, J=5.2Hz, 2H)、6.14(d, J=6.4Hz, 1H)、6.06(br, s, 1H)、5.52(br, s, 2H)、4.57(d, J=3.2Hz, 1H)、4.40~4.28(m, 2H)、3.51~3.31(m, 2H)、1.53(d, J=6.8Hz, 3H)、1.47~1.32(m, 12H)、1.29(d, J=6.0Hz, 3H)。

【0257】

実施例6：化合物Dの合成

メタノール(644mL)およびTHF(252mL)中の5-(((R)-1-(2-((S)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン-2-イル)オキシ)-5-フルオロフェニル)エチル)アミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキシラート(C)(140.00g、279.13ミリモル、1当量)の溶液にLiOH(3.3M、504mL、1.6632モル、5.95当量)水溶液を添加した。透明溶液を70℃で2.5時間加熱した。反応物を氷浴中で冷却し、次いで水性HCl(3.3M、504mL)でクエンチしてpH<5に調節した。反応混合物をCH₂Cl₂(1Lおよび2×500mL)で抽出した。合わせた抽出物を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥した。ろ過、蒸発、高真空乾燥後、5-(((R)-1-(2-((S)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン-2-イル)オキシ)-5-フルオロフェニル)エチル)アミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(D)の白色固体を得た(140.78g)。生成物をさらに精製することなく次の段階で使用した。

【0258】

実施例7：化合物Eの合成

CH₂Cl₂(659mL)中の5-(((R)-1-(2-((S)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン-2-イル)オキシ)-5-フルオロフェニル)エチル)アミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(D)(132.17g、279.13ミリモル)の溶液に、ジエチルエーテル(2M, 497mL)中のHClを周囲温度で添加した。この反応物を室温で22時間攪拌し、さらに塩酸ジエチルのエーテルの溶液(2M, 100mL)を加え、5時間攪拌した。固体生成物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、高真空下で乾燥して3HCl塩として化合物Eを得、これを次の工程で直接使用した。

【0259】

実施例8：化合物Eからの化合物Iの合成

5-(((R)-1-(2-((S)-1-アミノプロパン-2-イル)オキシ)-5-フルオロフェニル)エチル)アミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(E)(208g、557.07ミリモル)(C 280gから得た)をDMF(1.1L)及びHunig's Base(300mL)に溶かし、溶液A(~1700mL)とした。4L反応フラスコ2本に、それぞれDMF(608mL)、DCM(3.19L)およびHunig's Base(500mL)を添加した。各反応フラスコに、A溶液(160mL)を添加し、続いてFDPP(20g、36.61ミリモル)を添加した。反応混合物を1時間攪拌し、LCMSは化合物Eの完全消費を示した。同じ工程を2本の反応フラスコに溶液Aを全て添加するまで繰り返した。最後の添加の後、各々のフラスコに追加のFDPP(10g)を添加し、最終溶液を周囲温度の一晩で攪拌した。1つの反応フラスコからの反応溶液を1.5Lまで濃縮し、次いでDCM(4L)で希釈

10

20

30

40

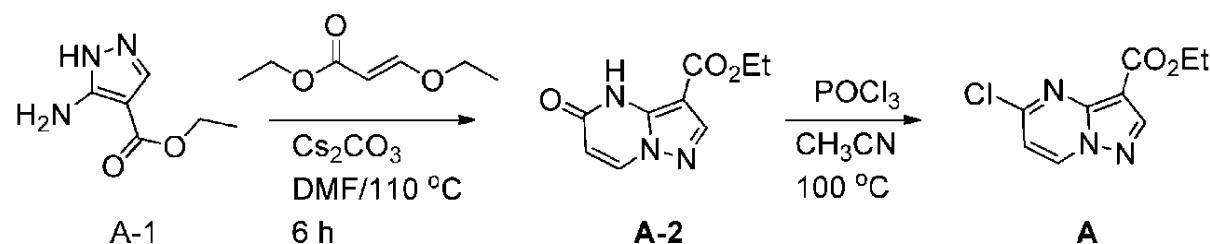
50

し、 Na_2CO_3 水溶液 (2 M, 3 L) で洗浄した。水層を DCM (3 × 700 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na_2CO_3 水溶液 (1 M, 2 L)、水 (2 L) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。同じ精密検査法を第2反応のフラスコに適用した。合わせた溶液を濾過し、減圧下で約 600 mL まで濃縮した。0 で 0.5 時間攪拌し、次いで濾過して固体生成物 (145 グラム) を得る濃度中に大量の沈殿を観察した。濾液を濃縮乾固し、残渣を DCM (1 L) に再溶解し、塩酸水溶液 (0.4 M, 500 mL)、 Na_2CO_3 (2 M, 1 L)、水 (1 L) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。濾過後、溶液を約 100 mL まで濃縮し、固体を沈殿させ、これを濾過し、ジエチルエーテル (50 mL) で洗浄して付加生成物 (10.7 グラム) を得た。合わせた固体を DCM (2 L) 中の 10% メタノールに再溶解し、濾過して透明な溶液を得、これを更にメタノール (500 mL) で希釈した。この溶液を約 400 mL まで減圧濃縮し、0 で 1 時間冷却した。固体を濾過し、冷メタノール (2 × 60 mL) およびジエチルエーテル (2 × 75 mL) で洗浄し、高真空下で乾燥して (7S, 13R)-11-フルオロ-7,13-ジメチル-6,7,13,14-テトラヒドロ-1,15-エテノピラゾロ[4,3-f][1,4,8,10]ベンゾオキサトリアザシクロトリデシン-4(5H)-オン (化合物I) (145.302 g) を得た。濾液を約 120 mL まで濃縮し、次いで、0 で 30 分間冷却して、2番目の作物 (4.815 グラム) を得た。(化合物I) の合計 150.12 グラム (加水分解、脱ボックスおよび環化、3段階で収率 75.8%) を、純度 > 98% で得た。LC-MS: m/z [M+H]⁺ 356.2。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 9.82 (dd, J = 8.02, 2.29 Hz, 1 H), 8.81 (d, J = 6.87 Hz, 1 H), 8.58 (d, J = 7.45 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.12 (dd, J = 9.45, 3.15 Hz, 1 H), 6.99 - 7.05 (m, 1 H), 6.94 - 6.99 (m, 1 H), 6.36 (d, J = 7.45 Hz, 1 H), 5.53 (m, 1 H), 4.45 - 4.52 (m, 1 H), 3.90 (ddd, J = 13.46, 8.31, 4.01 Hz, 1 H), 3.10 - 3.17 (m, 1 H), 1.46 (d, J = 6.30 Hz, 3 H), 1.44 (d, J = 7.45 Hz, 3 H)。

【0260】

化合物Aの合成：

【化80】



【0261】

実施例9：5-オキソ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸エチル(A-2)の調製

3-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステル (A-1) (Lang chem Inc, 2.0 kg, 12.9 mol) を 50 L ジヤッキ反応器に装填した。次いで、DMF (工業グレード、20 L) を添加し、次いで、3-エトキシアクリル酸エチル (Light Chem, 3.5 kg, 24.5 mol, 1.9 当量) および Cs_2CO_3 (Nuotai Chem, 8.0 kg, 24.5 mol, 1.9 当量) を添加した。反応混合物を 40 分間で 110 ~ 115 に加熱し、この温度一晩で攪拌した。LCM S による IPC は、ほとんどすべての出発物質が消費されたことを示した。次いで、溶液を 1 時間かけて周囲温度に冷却し、混合物を得た。得られた固体を濾過により収集し、EtOAc (6 L) で洗浄した。固体を回収し、水 (20 L) に溶解した。次いで、この溶液を冰酢酸 (6.5 L) で pH 4 に酸性化した。酸性化中に発熱は認められなかった。得られた固体を濾過により収集し、水 (10 L) で洗浄した。固体を真空下 50 で 15 時 40

間乾燥し、A - 2 (2 . 3 k g、> 99 . 9 %、収率 87 %) を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z、D M S O - d₆) 8 . 5 4 (d , J = 7 . 9 1 H z , 1 H)、8 . 1 2 (s , 1 H)、6 . 1 3 (d , J = 7 . 9 1 H z , 1 H)、4 . 2 7 (q , J = 7 . 1 1 H z , 2 H)、1 . 2 8 (t = 7 . 0 9 H z , 3 H)。

【0262】

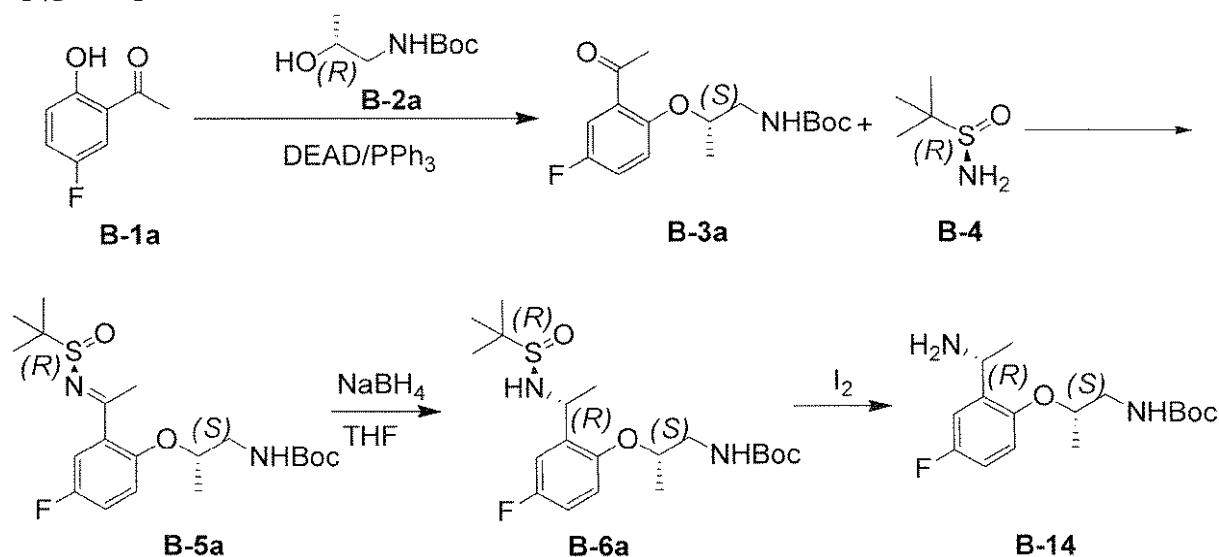
実施例 10 : 5 - クロロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキシラート (A) の調製

A - 2 (2 . 3 k g , 1 1 . 1 m o l) を 5 0 L ジャッキ反応槽に装填した。M e C N (工業グレード 2 3 L) を加え、攪拌しながら 1 5 ~ 2 0 に冷却した。N e a P O C l₃ (8 . 5 k g , 5 5 . 5 m o l , 5 . 0 当量) を 1 0 分間かけて混合物に添加し、反応器の温度は変化しなかった。反応混合物を 1 0 0 ~ 1 0 5 に 1 時間加熱し、次いでこの温度で 2 時間攪拌した。L C M S による I P C は出発物質が消費されたことを示した。反応溶液を氷水 (5 0 L , 5) 1 時間以上を含む 1 0 0 L ジャケット反応槽に移送した。添加速度を制御し、発熱反応を 3 0 の内部温度を超えないように制御した。得られたスラリーを 1 5 ~ 2 0 で 3 0 分間攪拌した。生成した固体を濾過し、4 5 で真空下 3 6 時間乾燥し、白色固体として A (1 . 8 k g , L C M S により純度 99 . 9 %、収率 72 %) を得た：¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d₆) 9 . 3 3 (d , J = 7 . 2 8 H z , 1 H)、8 . 6 6 (s , 1 H)、7 . 4 1 (d , J = 7 . 1 5 H z , 1 H)、4 . 3 1 (q , J = 7 . 1 5 H z , 2 H)、1 . 3 2 (t , J = 7 . 0 9 H z , 3 H)。

【0263】

化合物 B の合成 - 方法 A :

【化 8 1】



【0264】

実施例 11 : t - ブチル (R) - (2 - ヒドロキシプロピル) カルバマート (B - 2 a) の調製

D C M (3 . 0 0 L) 中の (R) - 1 - アミノプロパン - 2 - オール (6 0 0 . 0 0 g 、7 . 9 9 m o l 、6 3 1 . 5 8 m L 、1 . 0 0 当量) および T E A (8 0 8 . 3 3 g 、7 . 9 9 m o l 、1 . 1 1 L 、1 . 0 0 当量) の溶液に、(B o c)₂ O (1 . 7 4 k g 、7 . 9 9 m o l 、1 . 8 4 L 、1 . 0 0 当量) を加えた。反応混合物を N₂ 下 2 5 で 5 時間攪拌した。T L C は反応が完了したことを示した。反応混合物を飽和 N a H C O₃ (5 0 0 m L) と D C M (1 L)との間に分配し、次いでブライン (1 L) で洗浄した。有機層を無水 N a₂ S O₄ 上で乾燥し、蒸発して標記 B - 2 a 化合物 (1 . 3 7 k g , 7 . 8 2 m o l 、収率 97 . 8 6 %) を油状物で得る。¹ H N M R (4 0 0 M H z 、クロロホルム - d) 5 . 0 0 (b r , s , 1 H)、3 . 8 9 (s , 1 H)、3 . 2 5 (d d , J = 2 . 8 , 1 0 . 4 H z , 1 H)、3 . 0 0 (t d , J = 6 . 8 , 1 3 . 6 H z , 1 H)

10

20

30

40

50

、2.71 - 2.50 (m, 1H)、1.44 (s, 9H)、1.17 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

【0265】

実施例12: t - ブチル(S) - (2 - (2 - アセチル - 4 - フルオロフェノキシ) プロピル) カルバメート (B - 3a) の調製

ジクロロメタン (1.5 L) 中の B - 1a (500.00 g, 3.24 mol, 1.0 当量)、B - 2a (851.57 g, 4.86 mol, 1.50 当量)、および PPh₃ (1.27 kg, 4.86 mol, 1.50 当量) の溶液に、0 で DEAD (902.79 g, 5.18 mol, 940.41 mL, 1.60 当量) を滴下した。溶液を 4 時間 25 で攪拌した。TLC は、より大きな極性を有する一つの主要な新しいスポットが検出され、出発物質は完全に消費されたことを示した。混合物に石油エーテル (1.5 L) を加え、次いで固体を濾過し、濾液の溶媒を除去し、そして残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル / 酢酸エチル = 20 / 1 ~ 10 : 1) により精製して、B - 3a (680.00 g, 2.18 mol、収率 67.28 %) を赤色油状物で得る。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ 7.38 (dd, J = 3.2, 8.8 Hz, 1 H)、7.13 (ddd, J = 3.2, 7.2, 8.8 Hz, 1 H)、6.97 (dd, J = 4.0, 8.8 Hz, 1 H)、5.06 (br, s, 1 H)、4.63 - 4.52 (m, 1 H)、3.52 - 3.39 (m, 1 H)、3.38 - 3.27 (m, 1 H)、2.59 (s, 3 H)、1.42 (s, 9H) 1.32 (d, J = 6.4 Hz, 3 H)。

【0266】

実施例13: tert - ブチル((S) - 2 - (2 - ((E) - 1 - ((R) - tert - ブチルスルフィニル) イミノ) - エチル) - 4 - フルオロフェノキシ) プロピル) カルバメート (B - 5a) の調製

THF (1.88 L) および 2 - メチルテトラヒドロフラン (1.88 L) 中の B - 4 (219.98 g, 1.82 mol, 1.50 当量)、ジグリム (162.35 g, 1.21 mol, 172.71 mL, 1.00 当量) および B - 3a (376.00 g, 1.21 mol, 1.00 当量) の混合物に、テトラエトキシチタニウム (552.03 g, 2.42 mol, 501.85 mL, 2.00 当量) を N₂ 下に 20 で一度に加えた。混合物を 60 で 12 時間攪拌した。TLC は約 15 % の出発物質が残っていることを示した。混合物を 20 に冷却した。水 (2 L) を添加した。水相を酢酸エチル (2000 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水 (1 L) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、赤色油状物として B - 5a (520.00 g、粗) を得、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

【0267】

実施例14: tert - ブチル((S) - 2 - (2 - ((R) - 1 - (((R) - tert - ブチルスルフィニル) アミノ) - エチル) - 4 - フルオロフェノキシ) プロピル) カルバメート (B - 6a) の調製

THF / H₂O (3.82 L / 78 mL) 中の B - 5a (520.00 g, 1.25 mol, 1.00 当量) の溶液に -50 で NaBH₄ (142.37 g, 3.76 mol, 3.00 当量) を加え、反応物を 25 に加温し、次いで 25 で 12 時間攪拌した。TLC は出発物質が完全に消費されたことを示した。水 (1 L) を混合物に添加し、EtOAc (2 L × 2) で抽出した。有機層を飽和 NaCl (1 L) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル / 酢酸エチル = 20 / 1 ~ 10 : 1) により精製して、B - 6a (270.00 g, 570.40 ミリモル、収率 45.47 %) を得た。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ 7.06 (dd, J = 3.2, 9.2 Hz, 1 H)、6.95 (dT, J = 3.2, 8.4 Hz, 1 H)、6.80 (dd, J = 4.4, 9.2 Hz, 1 H)、6.70 (br, s, 1 H)、4.93 (d, J = 6.0 Hz, 1 H)、4.57 - 4.46 (m, 1 H)、3.68 - 3.65 (m, 1 H)、3.59 - 3.57 (m, 1 H)、3.22 - 3.10 (m, 1 H)、1.47 (d, J = 6.8 Hz, 3 H)、1.40 (s, 9 50

H)、1.27 - 1.25 (m, 3H)、1.22 (s, 9H)。

【0268】

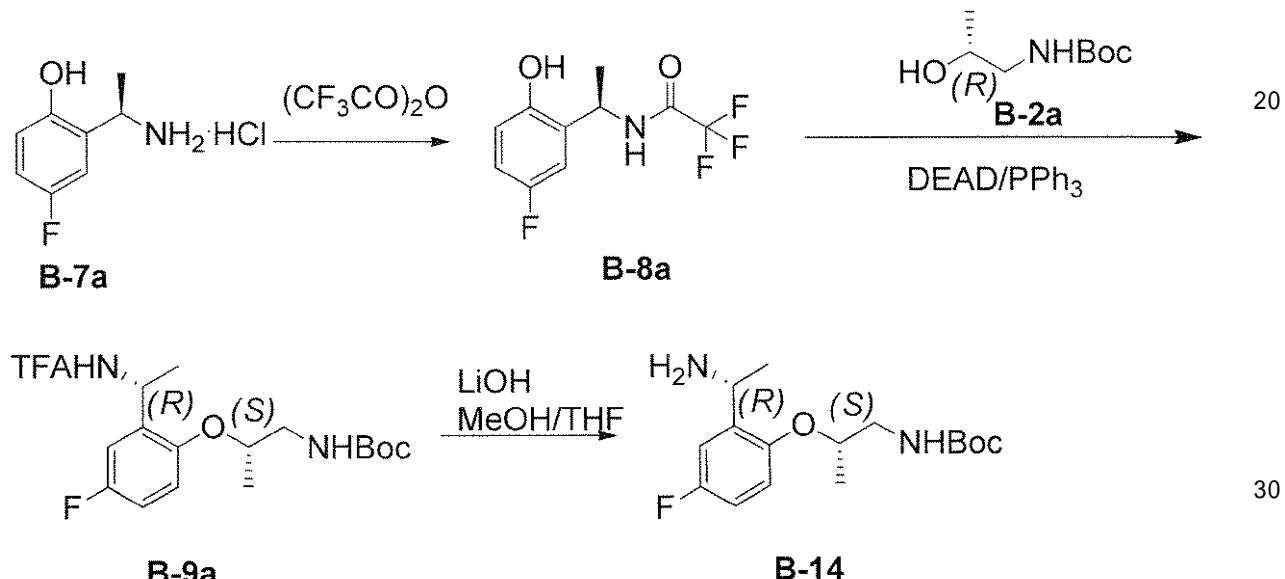
実施例15：t-ブチル((S)-2-(2-((R)-1-アミノエチル)-4-フルオロフェノキシ)-プロピルカルバメート(B-14)の調製

B-6a (270.00 g, 570.40 ミリモル、1.00 当量) およびヨウ素分子 (28.95 g, 114.08 ミリモル、22.98 mL, 0.20 当量) の THF (2.16 L) 溶液に、N₂ 中、25 で H₂O (540.00 mL) を加えた。混合物を 3 時間 50 で攪拌した。TLC は、出発物質が完全に消費されたことを示した。混合物を濃縮して B-14 (330.00 g、粗製原料) を白色固体として得た。LCMS: m/z 313.2 (M + H⁺)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.08 (dd, J = 2.8, 9.4 Hz, 1H)、6.91 - 6.79 (m, 2H)、5.72 (br. s, 1H)、4.55 - 4.32 (m, 2H)、3.52 - 3.41 (m, 1H)、3.31 - 3.19 (m, 1H)、1.42 (s, 9H)、1.38 (d, J = 6.8 Hz, 3H)、1.29 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

【0269】

化合物B-14の合成方法B

【化82】



【0270】

実施例16：(R)-2,2,2-トリフルオロオロ-N-(1-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-エチル)アセトアミド(B-8a)の調製

DCM (26.10 mL) 中の塩酸 (R)-2-(1-アミノエチル)-4-フルオロフェノール (ネットケム、1.00 g, 5.22 ミリモル) およびトリエチルアミン (1.58 g, 15.66 ミリモル) の溶液に、0 で無水トリフルオロ酢酸 (1.26 g, 6.00 ミリモル) を滴下した。反応溶液を 0 で 2 時間攪拌し、次いで 0.5 M HCl 水溶液 (100 mL) に添加してクエンチした。混合物を DCM (3 × 50 mL) で抽出した。合わせて抽出物を 0.5 M HCl 溶液 (2 × 50 mL)、水 (100 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して B-8a (1.203 g、収率 91.5%) を得た。LCMS: m/z 252 (M + H⁺)。

【0271】

実施例17：t-ブチル((S)-2-(4-フルオロ-2-((R)-1-(2,2,2-トリフルオロオロアセトアミド)エチル)フェノキシ)プロピル)カルバメート(B-9a)の調製

(R)-2,2,2-トリフルオロオロ-N-(1-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)エチル)アセトアミド (1.20 g, 4.78 ミリモル) および t-ブチル

(R) - (2-ヒドロキシプロピル)カルバメート(1.68g、9.56ミリモル)の混合物を、DCMから共にアゼトロープ乾燥した：トルエン。次いで、残渣をDCM(2.00mL)に再溶解し、PPh₃(2.57g、9.80ミリモル)を溶液に添加した。混合物を全反応物が完全に溶解するまで攪拌した。溶液を0℃に冷却し、DIA(D 1.98g、9.80ミリモル)を混合しながら非常にゆっくりと添加した。反応物を周囲温度に温め、2時間攪拌し、次いで35℃に加熱し、16時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、精製することなく次の段階で使用した。LCMS: m/z 431(M+Na⁺)。

【0272】

実施例18: t - ブチル((S) - 2 - (2 - ((R) - 1 - アミノエチル) - 4 - フルオロフェノキシ)プロピル)カルバメート(B - 14)の調製

MeOH(15mL)およびTHF(5mL)中の粗t - ブチル((S) - 2 - (4 - フルオロ - 2 - ((R) - 1 - (2,2,2 - トリフルオロアセトアミド)エチル)フェノキシ)プロピル)カルバマート(1.95g、4.77ミリモル)の溶液に、2M LiOH水溶液(7.03mL)を添加した。混合物を50℃で6時間加熱し、室温まで冷却し、水(100mL)および2M NaOH溶液(25mL)で希釈し、DCM(3×75mL)で抽出した。合わせた抽出物を2M NaOH溶液(75mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮し、高真空下で乾燥した。残渣を1:1のDCM:ヘキサン(100mL)に溶解し、9:1の水対MeOH(3×60mL)中で0.5M HClで抽出した。合わせた水性抽出物を1:3のDCM:ヘキサン(100mL)で洗浄し、2MのNaOH溶液(100mL)で中和し、DCM(3×100mL)で抽出した。合わせたDCM抽出物をNa₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮し、高真空下で乾燥して、白色固体B - 14(797.6mg、合わせた3段階の収率53%)を得た。LCMS: m/z 313.2(M+H⁺)。¹HNMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 7.08(dd, J = 2.8, 9.4Hz, 1H)、6.91 - 6.79(m, 2H)、5.72(br.s, 1H)、4.55 - 4.32(m, 2H)、3.52 - 3.41(m, 1H)、3.31 - 3.19(m, 1H)、1.42(s, 9H)、1.38(d, J = 6.8Hz, 3H)、1.29(d, J = 6.0Hz, 3H)。

【0273】

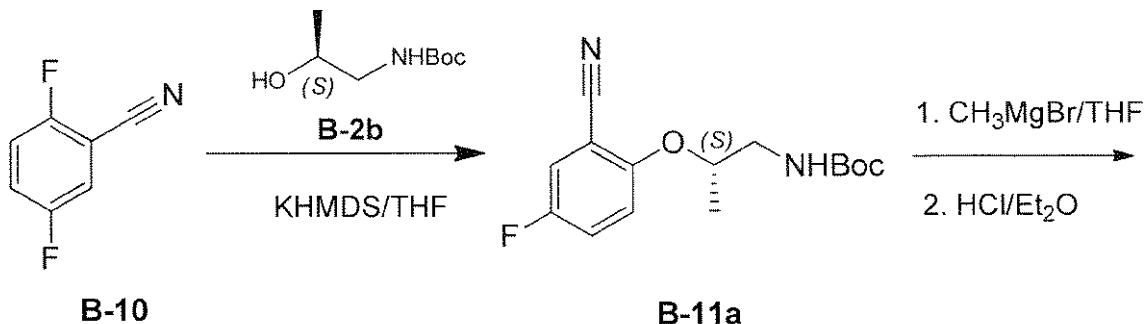
化合物B - 14の合成方法C

10

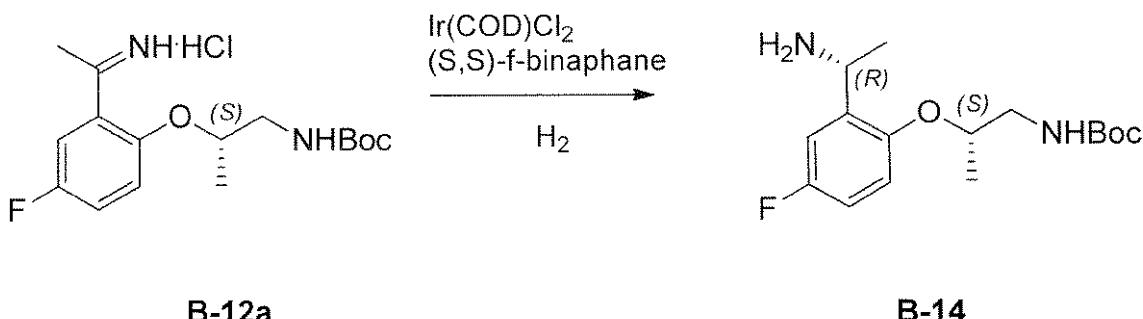
20

30

【化 8 3】



10



20

[0 2 7 4]

実施例 19 : t - ブチル (S) - (2 - (2 - シアノ - 4 - フルオロフェノキシ) プロピル) カルバメート (B - 11a) の調製

0 ℃ で THF (48 mL) 中の tert - プチル (S) - (2 - ヒドロキシプロピル) カルバメート (1.32 g、7.55 ミリモル) および 2,5 - ジフルオロベンゾニトリル (アルドリッヂ、1.00 g、7.19 ミリモル) の溶液に KHMDS (1 M, 7.55 mL) を添加した。反応溶液を室温に温め、窒素下で 18 時間攪拌した。溶液を濃縮し、DCM (150 mL) で希釈し、0.1 M HCl (3 × 150 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、そして減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ISCO 系、シリカ (24 g)、ヘキサン中の 0 ~ 25% 酢酸エチル) により、B-11a (1.43 g、4.86 ミリモル、収率 67.58%) を得た。LCMS: m/z 317 (M+Na⁺)。 (500 MHz, ¹H NMR, DMSO-d₆ 中) ppm 7.72 (dd, J = 8.31, 3.15 Hz, 1H)、7.51 - 7.59 (m, 1H) 7.34 (dd, J = 9.45, 4.30 Hz, 1H)、7.08 (t, J = 5.73 Hz, 1H)、4.58 (sxt, J = 5.96 Hz, 1H)、3.15 - 3.25 (m, 1H)、3.06 - 3.13 (m, 1H) 1.36 (s, 9H)、1.24 (d, J = 5.73 Hz, 3H)。

30

[0 2 7 5]

実施例 20 : t - プチル (S) - (2 - (4 - フルオロ - 2 - (1 - イミノエチル) フェノキシ) プロピルカルバメート 塩酸塩 (B - 12a) の調製

THF(1.70mL)中のtert-ブチル(S)-(2-(2-シアノ-4-フルオロフェノキシ)プロピル)カルバメート(100.00mg、0.34ミリモル)の溶液に-78でMeMgBr(3M, 0.34mL)を添加した。溶液を室温に温め、4時間攪拌した。反応物を-78でMeOH(475.20mg、14.83ミリモル)でクエンチし、次いで室温に加温し、2時間攪拌した。反応溶液をセライトパッドで濾過し、減圧下で濃縮乾固し、高真空中で乾燥した。次に残渣をMTBE:DCM(1:3、5mL)に再溶解し、0に冷却した後、HClエーテル溶液(2M、0.17mL)を加える。反応溶液を周囲温度に温め、1時間攪拌した。濃縮後、残渣をMTBE(4mL)に懸濁し、濾過した。固体をMTBEで洗浄し、高真空中で乾燥してB-12aを得た。

40

(62.7 mg、收率52.7%)。LCMS: m/z 334 ($M + Na^+$)、 1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆ 中) ppm 12.61 (bs, 1 H)、11.70 (bs, 1 H)、7.77 (dd, J = 9.45, 3.15 Hz, 1 H)、7.61-7.68 (m, 1 H)、7.43 (dd, J = 9.45, 4.30 Hz, 1 H)、7.26 (t, J = 5.73 Hz, 1 H)、4.68-4.76 (m, 1 H)、3.14-3.24 (m, 1 H)、3.13-3.25 (m, 1 H)、2.81 (s, 3 H), 1.36 (s, 9 H)、1.25 (d, J = 6.30 Hz, 3 H)。

【 0 2 7 6 】

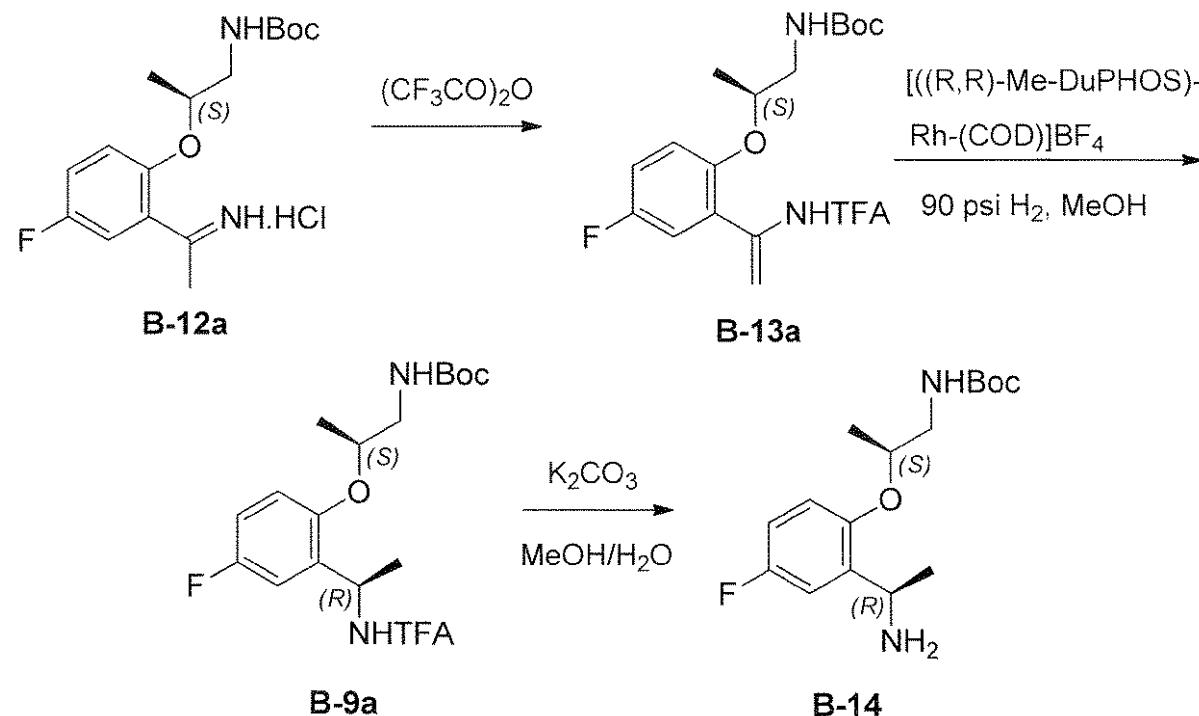
実施例 21 : t - プチル ((S) - 2 - (2 - ((R) - 1 - アミノエチル) - 4 - フルオロフェノキシ) - プロピル) カルバメート塩酸塩 (B - 14) の調製

CH_2Cl_2 (1 mL) 中に $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (Strem Chemicals、2.1 mg、0.003 ミリモル) および (S,S)-f-Binaphane (Strem Chemicals、5.1 mg、0.006 ミリモル) のよく混合した溶液に、MeOH (2 mL) 中の tert-ブチル(S)-(2-(4-フルオロ-2-(1-イミノエチル)フェノキシ)プロピル)カルバメート塩酸塩 (0.3 ミリモル) を添加した。次いで、反応容器を鋼製オートクレーブに入れる。不活性雰囲気を H_2 で置き換え、反応混合物を室温で 12 時間 H_2 (150 psi) の 10 気圧下で攪拌する。得られた混合物を真空中で濃縮し、飽和水性 NaHCO_3 (5 mL) に溶解する。10 分間攪拌した後、混合物を CH_2Cl_2 (3×2 mL) で抽出し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮し、高真空中で乾燥して化合物 B-14を得る。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム- d) δ 7.08 (dd, $J = 2.8, 9.4$ Hz, 1 H)、6.91-6.79 (m, 2 H)、5.72 (br. s, 1 H)、4.55-4.32 (m, 2 H)、3.52-3.41 (m, 1 H)、3.31-3.19 (m, 1 H)、1.42 (s, 9 H)、1.38 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H)、1.29 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H)。

【 0 2 7 7 】

化合物 B - 1 4 の合成方法 D

【化 8 4】



【 0 2 7 8 】

実施例 2 2 : t - ブチル (S) - (2 - (4 - フルオロ - 2 - (1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド) - ビニル) フェノキシ) プロピルカルバメート (B - 1 3 a) の調製

D C M (0 . 3 6 m L) 中の t e r t - ブチル (S) - (2 - (4 - フルオロ - 2 - (1 - イミノエチル) フェノキシ) プロピル) カルバメート塩酸塩 (2 5 . 0 0 m g , 0 . 0 7 2 ミリモル) および無水トリフルオロ酢酸 (1 7 . 4 1 m g , 0 . 0 8 3 ミリモル) の溶液に 0 度でトリエチルアミン (4 3 . 7 6 m g , 0 . 4 3 2 ミリモル) を添加した。反応溶液を 0 度で 3 時間攪拌し、0 . 5 M の H C l 水溶液 (2 5 m L) を加えてクエンチし、D C M (1 5 0 m L) で抽出した。抽出物を 0 . 5 M 塩酸水溶液 (2 5 m L) で洗浄し、N a₂S O₄ で乾燥し、そして減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (I S C O 系、シリカ (1 2 g) 、ヘキサン中の 0 ~ 5 0 % 酢酸エチル) により、B - 1 3 a (1 5 . 7 0 m g , 0 . 0 3 8 ミリモル、収率 5 3 . 6 0 %) を得た。L C M S : m / z 4 2 9 (M + N a⁺) 。¹H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d 6) p p m 1 0 . 7 0 (s , 1 H) 7 . 1 3 - 7 . 2 2 (m , 1 H) 、 7 . 0 6 - 7 . 1 3 (m , 2 H) 、 6 . 9 2 (t , J = 6 . 0 1 H z , 1 H) 5 . 6 6 (s , 1 H) 5 . 1 8 (s , 1 H) 4 . 4 2 (q , J = 6 . 3 0 H z , 1 H) 3 . 1 7 (d t , J = 1 3 . 7 5 , 6 . 0 1 H z , 1 H) 2 . 9 1 - 3 . 0 1 (m , 1 H) 1 . 3 5 (s , 9 H) 1 . 1 3 (d , J = 6 . 3 0 H z , 3 H) 。

【 0 2 7 9 】

実施例 2 3 : t - ブチル ((S) - 2 - (4 - フルオロ - 2 - ((R) - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド) エチル) フェノキシ) プロピル) カルバメート (B - 9 a) の調製

t e r t - ブチル (S) - (2 - (4 - フルオロ - 2 - (1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド) ビニル) フェノキシ) プロピル) カルバメート (3 . 0 0 ミリモル) および [(R , R) - M e - D u P H O S) - R h - (C O D)] B F₄ (S t r e m C h e m i c a l s , 0 . 2 m o l %) をガラス製圧力容器に入れ、次いで水素で 3 回バージした。次に脱気したメタノール (1 0 m L) を加え、容器をさらに水素でバージし、9 0 p s i の水素を充填した。2 0 時間攪拌した後、反応混合物を蒸発させて残渣を得る。この残渣を E t O A c (5 m L) に溶解し、溶液を短いシリカプラグで濾過して触媒残渣を除去した。次いで、溶媒を蒸発させて、化合物 B - 9 a を得る。

【 0 2 8 0 】

実施例 2 4 : t - ブチル ((S) - 2 - (2 - ((R) - 1 - アミノエチル) - 4 - フルオロフェノキシ) プロピル) カルバメート塩酸塩 (B - 1 4) の調製

t e r t - ブチル ((S) - 2 - (4 - フルオロ - 2 - ((R) - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド) エチル) - フェノキシ) プロピル) カルバメート (1 . 0 0 ミリモル) のメタノール (3 0 m L) および水 (1 0 m L) の溶液に、K₂C O₃ (3 . 0 0 ミリモル) を添加した。この混合物を加水分解が完了するまで 6 0 度で加熱する。この反応混合物をジクロロメタン (3 0 m l) で三回抽出した。合わせた抽出物を N a₂S O₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮し、そして高真空下で乾燥して化合物 B - 1 4 を得る。¹H N M R (4 0 0 M H z 、 クロロホルム - d) 7 . 0 8 (d d , J = 2 . 8 , 9 . 4 H z , 1 H) 、 6 . 9 1 - 6 . 7 9 (m , 2 H) 、 5 . 7 2 (b r . s , 1 H) 、 4 . 5 5 - 4 . 3 2 (m , 2 H) 、 3 . 5 2 - 3 . 4 1 (m , 1 H) 、 3 . 3 1 - 3 . 1 9 (m , 1 H) 、 1 . 4 2 (s , 9 H) 、 1 . 3 8 (d , J = 6 . 8 H z , 3 H) 、 1 . 2 9 (d , J = 6 . 0 H z , 3 H) 。

【 0 2 8 1 】

化合物 I の結晶多形体 1 の試験

実施例 2 5 : 化合物 I の結晶多形体 1 の粉末 X 線回折 (P X R D)

化合物 I の試料、結晶多形体 1 を、1 - D L y n x e y e シリコンストリップ検出器およびC u 放射 (1 . 5 4 1 7 8) を備えたブルカ - D 8 アドバンス上で P X R D に対して行った。試料は好ましい配向ピークを制限するために、収集中にスピinnした。0 . 0 2 ° のステップサイズおよび 0 . 2 5 s / ステップのスキャンレートを用いて、2 として 2 ° から 5 0 ° までデータを収集した。結果を図 1 に示す。

【 0 2 8 2 】

10

20

30

40

50

実施例 26：化合物 I の結晶多形体 1 の示差走査熱量測定 (DSC)

DSC 測定はセイコーモデル SSC / 5200 示差走査熱量計を用いて行った。化合物 I の 7.16 mg 試料、結晶多形体 1 を 30 °C で平衡化させ、次いで 10 °C / 分の速度で 380 °C に傾斜させた。化合物 I の試料、結晶多形体 1 は、345.5 °C の融点を示した。結果を図 2 に示す。

【0283】

生物学的実施例

実施例 27：キナーゼ結合アッセイ

キナーゼ結合アッセイは、一般的な KINOMEscan K_d プロトコルを用いて、DiscoverXにおいて実行した (Fabian, M. A et al., "A small molecule-kinase interaction map for clinical kinase inhibitors," Nat. Biotechnol. 2005, 23 (3) : 329 - 336)。ほとんどのアッセイでは、キナーゼタグを付けた T7 ファージ株を、BL21 株由来の E. coli 宿主中に調製した。E. 大腸菌を対数増殖期まで増殖させ、T7 ファージに感染させ、溶解するまで 32 °C で振盪しながらインキュベートした。溶解物を遠心分離し、濾過して細胞残渣を除去した。残りのキナーゼは、HEK-293 細胞中で産生され、続いて、qPCR 検出のために DNA でタグ付けされた。ストレプトアビシン被覆磁気ビーズを室温で 30 分間ビオチン化小分子リガンドで処理し、キナーゼアッセイのためのアフィニティー樹脂を生成した。リガンドビーズを過剰のビオチンでブロックし、ブロッキング緩衝液 (Seablock (Pierce)、1% BSA、0.05% Tween 20、1 mM DTT) で洗浄して、非結合リガンドを除去し、非特異的結合を減少させた。結合反応は、1 x 結合緩衝液 (20% Seablock、0.17 x PBS、0.05% Tween 20、6 mM DTT) 中のキナーゼ、リガンド結合親和性ビーズ、および試験化合物を組み合わせることによって集めた。全ての反応は、0.135 mL の最終容量のポリスチレン 96 ウェルプレート中で行った。アッセイプレートを室温で振盪しながら 1 時間インキュベートし、アフィニティービーズを洗浄緩衝液 (1 x PBS、0.05% Tween 20) で洗浄した。次いで、ビーズを溶出緩衝液 (1 x PBS、0.05% Tween 20、0.5 μM の非ビオチン化アフィニティーリガンド) 中に再懸濁し、30 分間振盪しながら室温でインキュベートした。溶出液中のキナーゼ濃度を qPCR で測定した。この方法により、化合物 I は、 $K_d = 0.082 \text{ nM}$ の JAK2 および $K_d = 5.7 \text{ nM}$ の ALK と結合親和性を有した。

【0284】

実施例 28：EML4-ALK Ba/F3 安定細胞株の作製および細胞増殖アッセイ

EML4-ALK 野生型遺伝子 (変異体 1) を GenScript で合成し、pCDH-CMV-MCS-EF1-プロープラスマドにクローニングした (System Biosciences, Inc.)。Ba/F3-EML4-ALK 野生型細胞株を、EML4-ALK ワイド型を含むレンチウイルスで Ba/F3 細胞を感染させることにより作製した。安定な細胞株はピューロマイシン処理により選択し、その後 IL-3 を中止した。化合物処理の前に、5000 細胞を 384 ウェル白色プレートに一晩播種した。細胞増殖は様々な濃度の化合物インキュベーションの 48 時間に、製造者のプロトコルに従って、CellTiter-Glo ルシフェラーゼベースの ATP 検出アッセイ (Promega) を用いて測定した。IC₅₀ 測定は GraphPad Prism ソフト (GraphPad, Inc., San Diego, CA.) を用いて行った。化合物 I のデータを表 2 に示す。

【0285】

実施例 29：細胞増殖アッセイ

大腸細胞株 KM12 (内因性 TPM3-TRKA 融合遺伝子を有する) 細胞を、10% ウシ胎児血清および 100 U/mL のペニシリン / ストレプトマイシンを補充した DMEM 培地中で培養し、5000 細胞を 384 ウェル白色プレートに 24 時間播種し、化合物

10

20

30

40

50

処理した。細胞増殖は、CellTiter-GloルシフェラーゼベースのATP検出アッセイ(Promega)を用いて、72時間のインキュベーション後に製造者のプロトコルに従って測定した。GraphPad Prismソフト(GraphPad, Inc., San Diego, CA)を用いてIC₅₀測定を行った。

【0286】

大腸細胞株KM12(内因性TPM3-TRK A融合遺伝子を有する)細胞を、10%ウシ胎児血清および100U/mLのペニシリン/ストレプトマイシンを補充したDME M培地中で培養した。本態性血小板血症細胞株SET-2細胞(内因性JAK2 V618F点突然変異を有する)またはT細胞リンパ腫Karpas-299細胞株(内因性NPM-ALK融合遺伝子を有する)を、10%ウシ胎児血清および100U/mLのペニシリン/ストレプトマイシンを補充したRPMI培地で培養し、化合物処理前に、5000細胞を384ウェル白色プレートに24時間播種した。細胞増殖は、CellTiter-GloルシフェラーゼベースのATP検出アッセイ(Promega)を用いて、72時間のインキュベーション後に製造者のプロトコルに従って測定した。GraphPad Prismソフト(GraphPad, Inc., San Diego, CA)を用いてIC₅₀測定を行った。

【0287】

化合物Iのデータを表2に示す。

【表3】

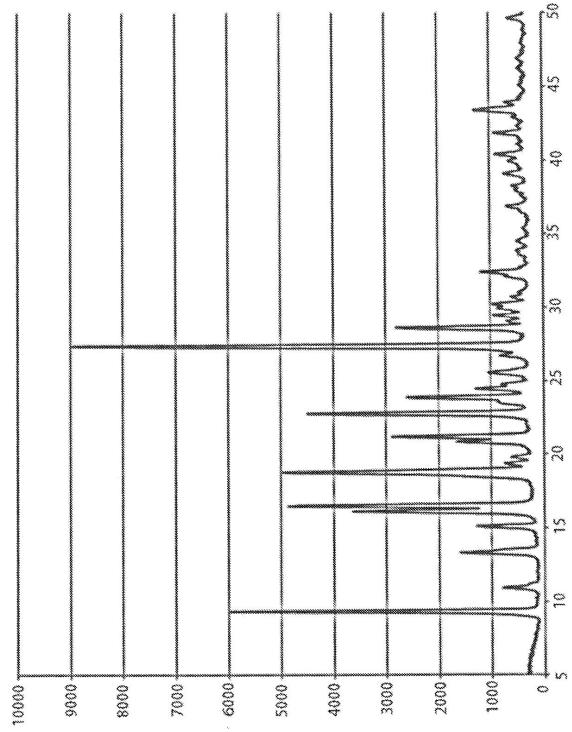
KM12 細胞増殖 IC ₅₀ (nM)	SET2 細胞増殖 IC ₅₀ (nM)	Karpas299 細胞増殖 IC ₅₀ (nM)	EML4-ALK Ba/F3 細胞増殖 IC ₅₀ (nM)
0.5	242	23.7	21.1

10

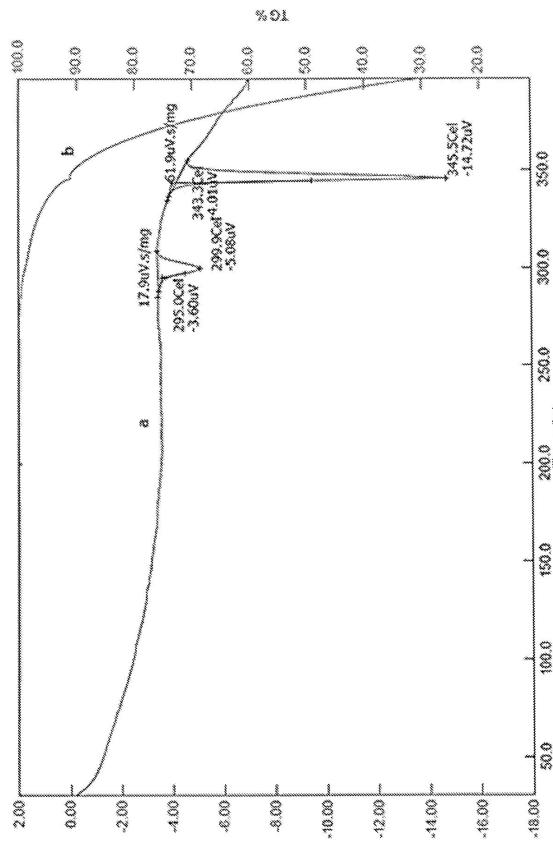
20

30

【図1】



【図2】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
C 0 7 B 57/00 (2006.01)	C 0 7 B 57/00 3 5 0
C 0 7 B 53/00 (2006.01)	C 0 7 B 53/00 C

(72)発明者 ジンロン・ジェイ・ツイ

アメリカ合衆国92121カリフォルニア州サンディエゴ、サイエンス・センター・ドライブ10
628番、スウェート225

(72)発明者 エバン・ダブリュー・ロジャーズ

アメリカ合衆国92121カリフォルニア州サンディエゴ、サイエンス・センター・ドライブ10
628番、スウェート225

審査官 佐溝 茂良

(56)参考文献 国際公開第2017/004342 (WO, A1)

国際公開第2017/015367 (WO, A1)

国際公開第2015/112806 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D
A 6 1 K
A 6 1 P
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)