

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7387926号
(P7387926)

(45)発行日 令和5年11月28日(2023.11.28)

(24)登録日 令和5年11月17日(2023.11.17)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 491/052 (2006.01)

C 0 7 D 491/052

C S P

A 6 1 K 31/436 (2006.01)

A 6 1 K 31/436

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

請求項の数 21 外国語出願 (全91頁)

(21)出願番号 特願2023-13779(P2023-13779)
 (22)出願日 令和5年2月1日(2023.2.1)
 (65)公開番号 特開2023-112696(P2023-112696
 A)
 (43)公開日 令和5年8月14日(2023.8.14)
 審査請求日 令和5年8月28日(2023.8.28)
 (31)優先権主張番号 63/305,520
 (32)優先日 令和4年2月1日(2022.2.1)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)
 (31)優先権主張番号 63/409,060
 (32)優先日 令和4年9月22日(2022.9.22)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)
 早期審査対象出願

(73)特許権者 594197872
 イーライ リリー アンド カンパニー
 アメリカ合衆国 インディアナ州 4 6 2
 8 5 インディアナポリス リリー コー
 ポレイト センター (番地なし)
 (74)代理人 100145403
 弁理士 山尾 憲人
 (74)代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏
 (74)代理人 100162684
 弁理士 呉 英燦
 (72)発明者 アルゲリエス デルガド, アロンソ ホセ
 アメリカ合衆国 4 6 2 0 6 - 6 2 8 8 イ
 ンディアナ州インディアナポリス、ポス
 ト・オフィス・ボックス 6 2 8 8、イー
 最終頁に続く

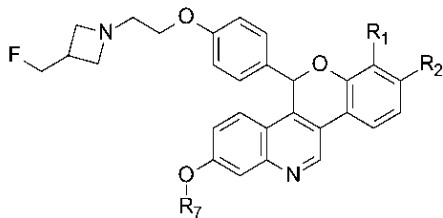
(54)【発明の名称】 選択的エストロゲン受容体分解剤の調製のためのプロセス

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Aの化合物：

【化1】

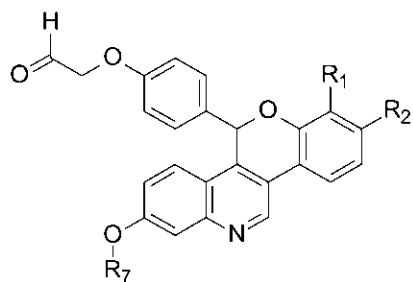


10

又はその薬学的に許容される塩を製造するための方法であって、式中、 R_1 又は R_2 のいずれかが、独立して、 Cl 、 F 、 $-CF_3$ 、又は $-CH_3$ であり、他方が、 H であり、 R_7 が、 H 又は PG であり、前記方法が、構造8の化合物：

20

【化 2】

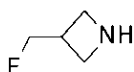


8

10

又はその塩（式中、 R_7 が、PG又はHであり、PGが、アルコール保護基である）を、溶媒中で、構造9のアミン、

【化 3】



9

又はその塩、及び還元剤と反応させることを含む、方法。

【請求項 2】

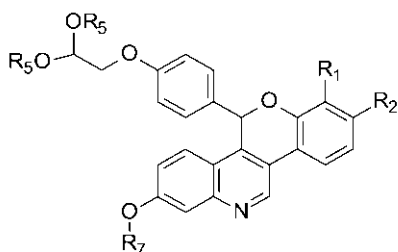
前記還元剤が、STAB、 $LiBH_4$ 、 $NaBH_4$ 、 $NaBH_3CN$ 、又はピリジンボランである、請求項1に記載の方法。

20

【請求項 3】

構造8の化合物又はその塩を調製することを含み、構造7の化合物を、

【化 4】



7

30

酸と反応させることを含み、各 R_5 が、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、又は2つの R_5 基が一緒になって、 $-CH_2CH_2-$ 又は $-CH_2CH_2CH_2-$ である、請求項1に記載の方法。

【請求項 4】

前記酸が、HCl、 H_2SO_4 、p-TsOH、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、酢酸、又はトリクロロ酢酸を含む、請求項3に記載の方法。

【請求項 5】

前記反応が、溶媒中で実施され、前記溶媒が、水を含む、請求項3に記載の方法。

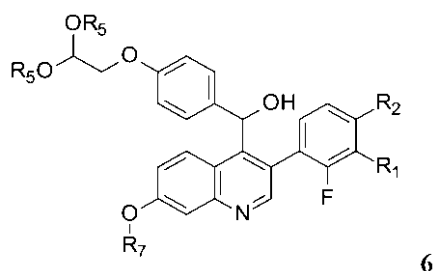
40

【請求項 6】

構造7の化合物又はその塩を調製することを含み、構造6の化合物を、

50

【化 5】



塩基と反応させることを含む、請求項 3 に記載の方法。

10

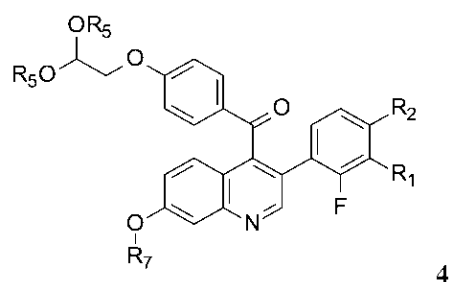
【請求項 7】

前記塩基が、 Cs_2CO_3 、 NaH 、ナトリウム *tert*-ブトキシド、 NaOH 、 LiOH 、 KOH 、ナトリウム *tert*-ペントキシド、カリウム *tert*-ペントキシド、又は DBU を含む、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

構造 6 の化合物又はその塩を調製することを含み、構造 4 の化合物を、

【化 6】



20

還元剤と反応させることを含む、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 9】

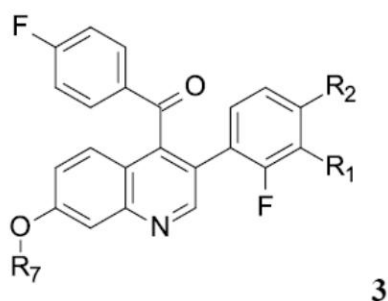
還元剤が、 LiAlH_4 、 NaBH_4 、又はボランリガンドを含み、前記リガンドが、 THF 、 Me_2S 、カテコール、又は N ， N -ジエチルアニリンである、請求項 8 に記載の方法。

30

【請求項 10】

構造 4 の化合物又はその塩を調製することを含み、構造 3 の化合物を、

【化 7】



40

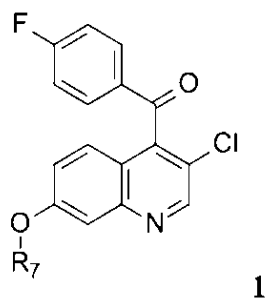
$\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{OR}_5)_2$ と反応させることを含む、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 11】

構造 3 の化合物又はその塩を調製することを含み、構造 1 の化合物と、

50

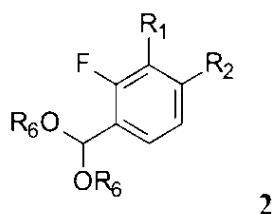
【化 8】



10

構造 2 の化合物との間のクロスカップリング反応を含み、

【化 9】



式中、R₆ が、水素若しくはアルキル、又は 2 つの R₆ 基が少なくとも 2 つの炭素によって接合されて、触媒の存在下でジオキサボロラン又はジオキサボリナンを形成する構造であり得る、請求項 10 に記載の方法。

20

【請求項 12】

前記触媒が、遷移金属触媒を含む、請求項 11 に記載の方法。

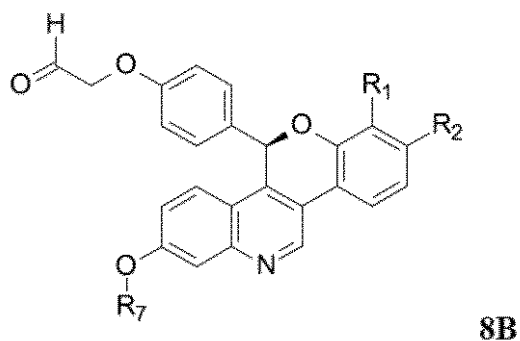
【請求項 13】

前記遷移金属触媒が、Pd 触媒を含む、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

前記構造 8 の化合物が、構造 8B の化合物である、請求項 1 に記載の方法。

【化 10】



30

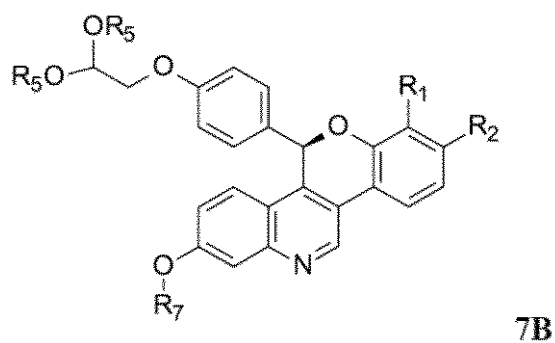
【請求項 15】

前記構造 7 の化合物が、構造 7B の化合物である、請求項 3 に記載の方法。

40

50

【化 1 1】

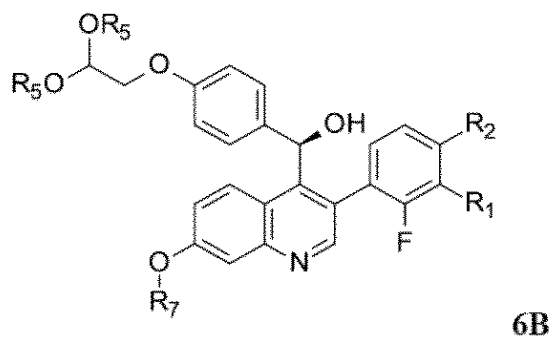


10

【請求項 1 6】

前記構造 6 の化合物が、構造 6 B の化合物である、請求項 6 に記載の方法。

【化 1 2】

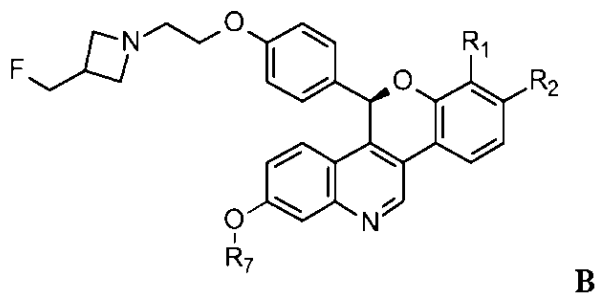


20

【請求項 1 7】

前記式 A の化合物又はその薬学的に許容される塩が、式 B の化合物、

【化 1 3】



30

又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R_1 又は R_2 のいずれかが、独立して、 Cl 、 F 、 $-CF_3$ 、又は $-CH_3$ であり、他方が、 H であり、 R_7 が、 H 又は PG である、請求項 1 に記載の方法。

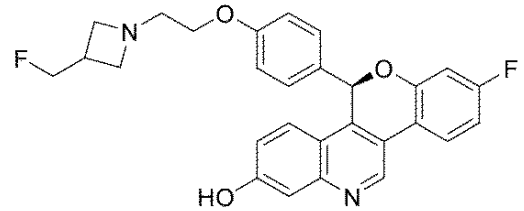
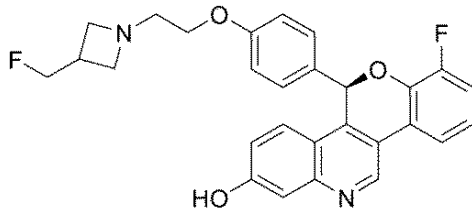
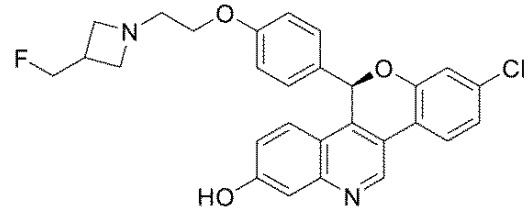
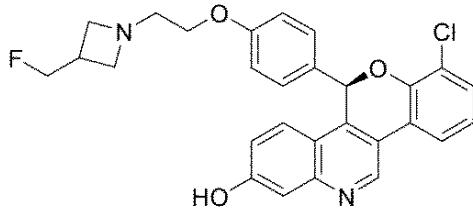
【請求項 1 8】

前記化合物又はその薬学的に許容される塩が、以下から選択される、請求項 1 4 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の方法。

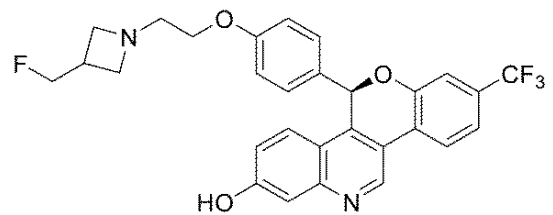
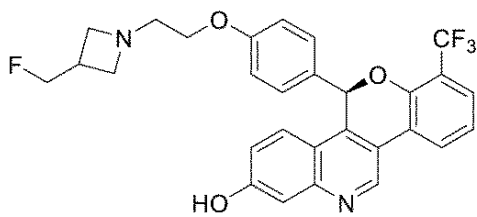
40

50

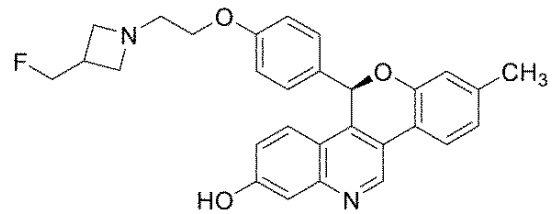
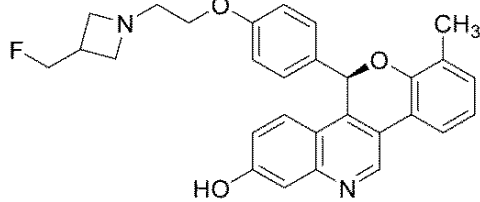
【化 1 4】



10



20



及び

【請求項 1 9】

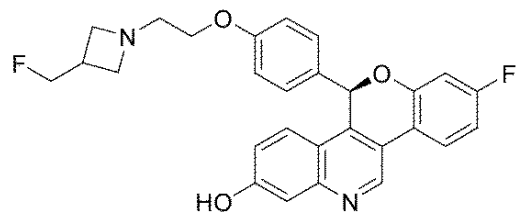
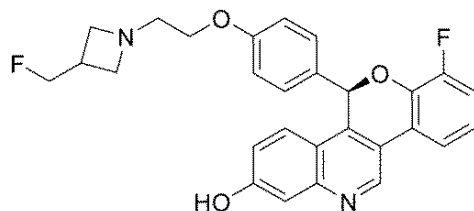
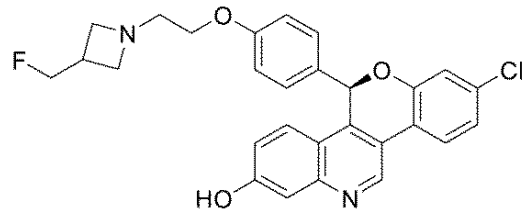
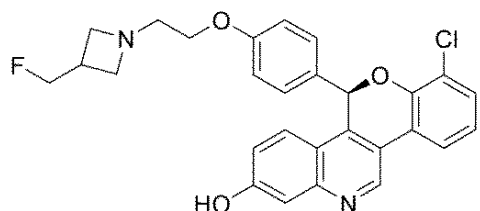
前記化合物又はその薬学的に許容される塩が、以下から選択されるいずれかの化合物のトシレート塩である、請求項 1 4 ～ 1 7 のいずれか一項に記載の方法。

30

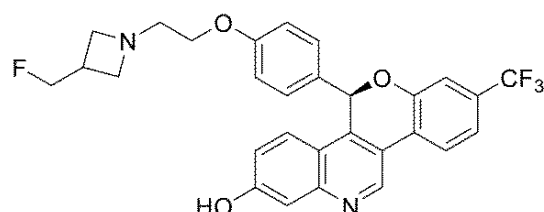
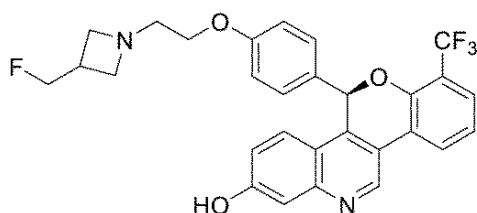
40

50

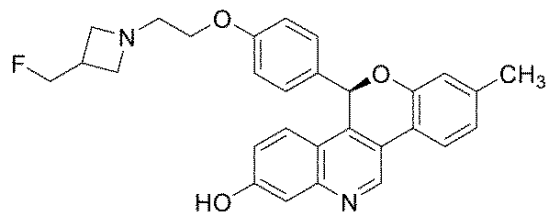
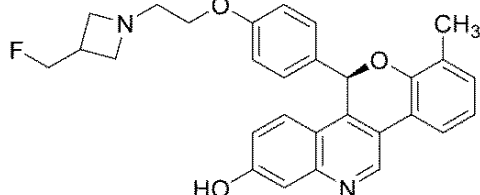
【化 15】



10



20



及び

【請求項 20】

(R)-2-(4-(2-(2-(2-fluoroethyl)azetidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-3-(4-chlorophenyl)-5H-chromeno[4,3-c]quinolin-5-yl phenyl ether ethan-1,1-diol, 化合物、又はその塩。

30

【請求項 21】

(R)-2-(4-(2-(2-(2-fluoroethyl)azetidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-5H-chromeno[4,3-c]quinolin-5-yl phenyl ether ethan-1,1-diol, 化合物。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

選択的エストロゲン受容体分解剤 (SERD) は、エストロゲン受容体 (ER) に結合し、ER 介在性転写活性を下方制御する。SERD によって引き起こされる分解及び下方制御は、乳がん、卵巣がん、子宮内膜がん、前立腺がん、子宮がん、胃がん、及び肺がんなどのがん、並びに新たな耐性による変異を含む、様々な増殖性免疫介在性障害、細胞増殖障害の治療において有用であり得る。SERD のいくつかの小分子の例が、文献に開示されている (例えば、WO2005/073204、WO2014/205136、及び WO2016/097071 を参照されたい)。それにもかかわらず、乳がん、胃がん、及び／又は肺がんなどの ER 陽性がんを治療するための新たな SERD が必要である。

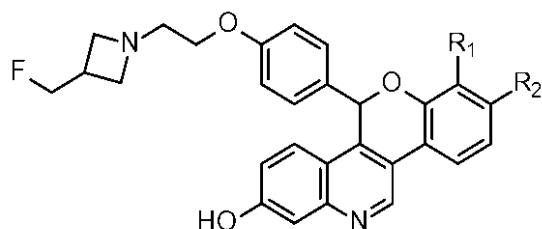
40

【0002】

米国特許第 10,654,866 号 ('866 特許) に記載されているように、以下の式の一連の SERD が、その薬学的に許容される塩とともに発見されており、

50

【化1】

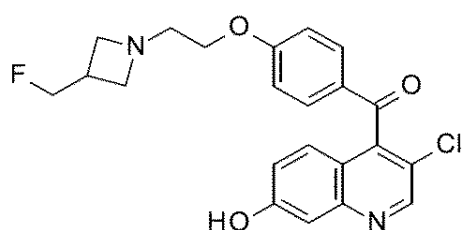


式中、 R_1 及び R_2 の一方は、独立して、Cl、F、 $-CF_3$ 、又は $-CH_3$ であり、他方は、Hである。これらのSERDは、細胞増殖の効果的な阻害剤であり、一般に、他の既知かつ特徴付けられたSERDと比較して、より優れた薬物動態的（PK）及び薬力学的（PD）特性を示す。

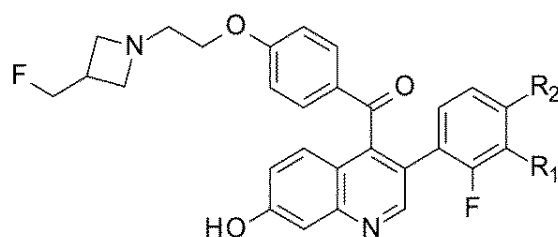
【0003】

866特許は、以下の中間体を利用するこれらの化合物を調製するための合成方法を記載しており、

【化2】

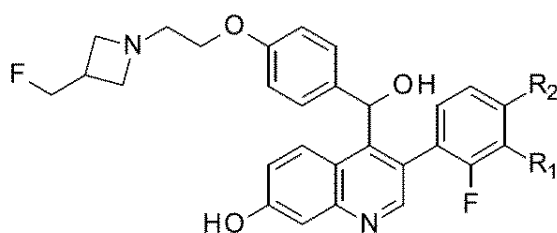


A-1



A-2

、及び



A-3

【0004】

式中、 R_1 又は R_2 は、独立して、Cl、F、 $-CF_3$ 、又は $-CH_3$ であり、他方は、水素である。これらの中間体は、エストロゲン受容体（ER）に結合し、ER介在性転写活性を下方制御するため、SERD活性中間体である。—これらの中間体はSERD活性であるため、それらの使用は、高価で数が限られている高度な封じ込め施設の使用などの特別な条件を必要とした。

【0005】

SERD活性中間体の使用を回避する新たな方法及び中間体が、本明細書に開示される。更に、SERD活性汚染物質の可能性が大幅に低減し、高度な封じ込め施設は必要とされない。これらの新たな方法は、環境に優しい試薬を利用し、最適な不純物制御を可能にし、結晶性材料を形成するSERD活性化合物の効率的で費用効果が高く、容易な合成を提供する。結晶性材料は、SERD活性化合物の容易な精製を可能にする。

【0006】

更に、式A（下記）のものなどのSERD活性化合物の調製に有用な新規中間体、及びその薬学的に許容される塩も開示される。本明細書に開示される方法は、SERD活性中

10

20

30

40

50

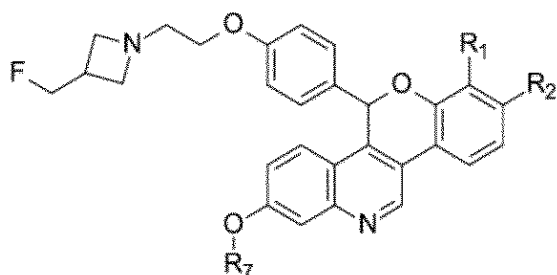
間体及び不純物の存在を最小限に抑え、したがって、高効力／高封じ込め製造条件を使用する必要性も最小限に抑える。これにより、式Aの化合物を作製する方法の効率及び安全性が大幅に改善され、一方で製造コストが低減される。

【発明の概要】

【0007】

式Aの化合物：

【化3】



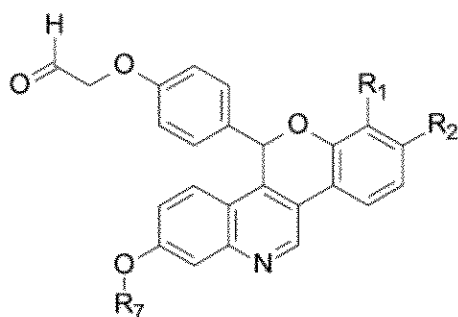
A

10

又はその薬学的に許容される塩を調製するためのプロセスであって、式中、 R_1 又は R_2 のいずれかが、独立して、Cl、F、 $-CF_3$ 、又は $-CH_3$ であり、他方が、Hであり、 R_7 が、H又はPGである、プロセスが本明細書に開示され、このプロセスは、構造8の化合物：

20

【化4】



8

30

又はその塩（式中、 R_7 が、PG又はHであり、PGが、アルコール保護基である）を、溶媒中で、構造9のアミン、

【化5】



9

又はその塩、及び還元剤と反応させることを含む。好適な還元試薬は、本出願の別の場所

40

に開示されている。

【0008】

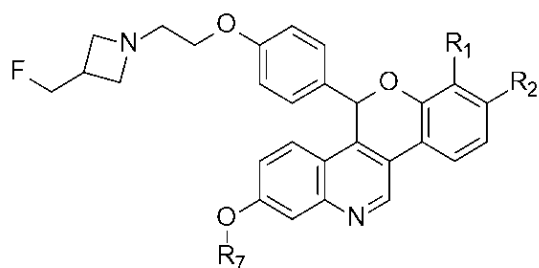
式Aの化合物を調製するのに有用な中間体もまた、本明細書に開示される。

【0009】

式Aの化合物

50

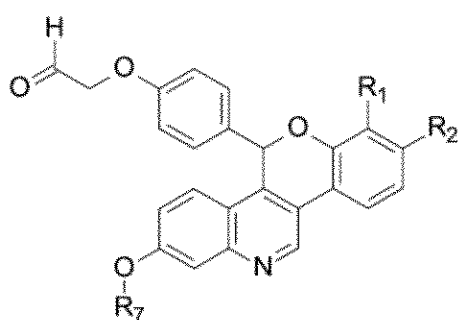
【化 6】



10

又はその薬学的に許容される塩であって、式中、 R_1 又は R_2 のいずれかが、独立して、 Cl 、 F 、 $-CF_3$ 、又は $-CH_3$ であり、他方が、 H であり、 R_7 が、 H 又は PG であり、構造 8 の化合物：

【化 7】

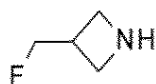


8

20

又はその塩を、溶媒中で、構造 9 のアミン、

【化 8】



9

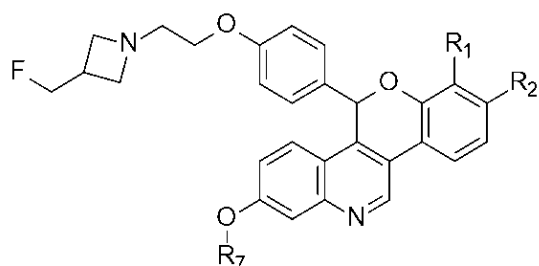
30

又はその塩、及び還元剤と反応させることによって得ることができる、化合物又はその薬学的に許容される塩が、本明細書に開示される。好適な還元試薬は、本出願の別の場所に開示されている。

【 0 0 1 0 】

式 A の化合物

【化 9】

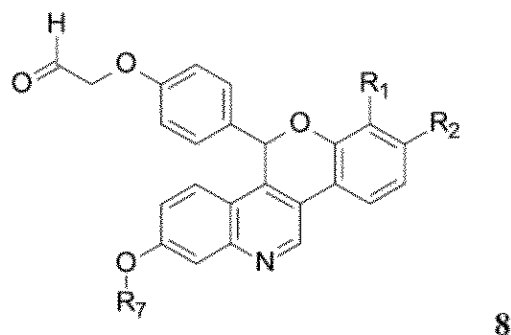


40

又はその薬学的に許容される塩であって、式中、 R_1 又は R_2 のいずれかが、独立して、 Cl 、 F 、 $-CF_3$ 、又は $-CH_3$ であり、他方が、 H であり、 R_7 が、 H 又は PG であり、構造 8 の化合物：

50

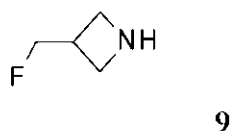
【化 10】



10

又はその塩を、溶媒中で、構造 9 のアミン、

【化 11】



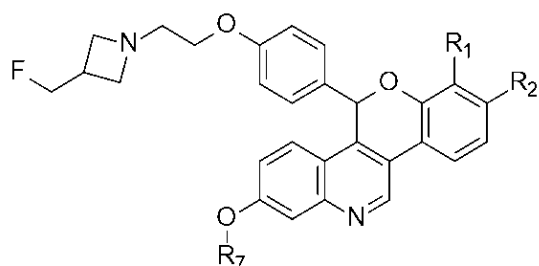
又はその塩、及び還元剤と反応させることによって得ることができる、化合物又はその薬学的に許容される塩が本明細書に開示され、式 A の化合物は、少なくとも約 92 % のエナンチオマー過剰率を有する。

20

【0011】

式 A の化合物

【化 12】



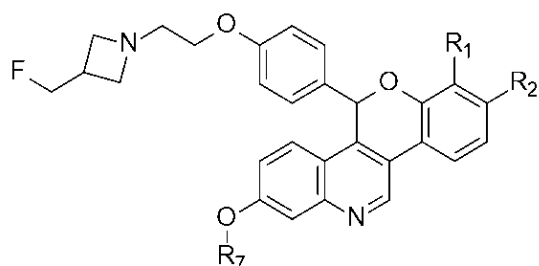
30

又はその薬学的に許容される塩であって、式中、 R_1 又は R_2 のいずれかが、独立して、 CH_3 、 F 、 $-CF_3$ 、又は $-CH_3$ であり、他方が、 H であり、 R_7 が、 H 、又は $C_3 \sim C_7$ アルコールを含有する PG である、化合物又はその薬学的に許容される塩が本明細書に開示される。式 A の化合物は、本明細書に開示される方法を使用して調製することができる。

【0012】

式 A の化合物

【化 13】

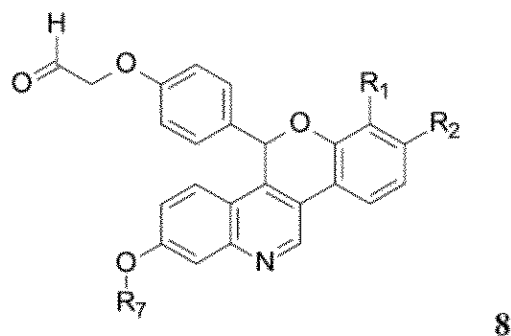


40

50

又はその薬学的に許容される塩であって、式中、 R_1 又は R_2 のいずれかが、独立して、 Cl 、 F 、 $-CF_3$ 、又は $-CH_3$ であり、他方が、 H であり、 R_7 が、 H 又は PG であり、構造 8 の化合物：

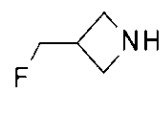
【化 1 4】



10

又はその塩を、溶媒中で、構造 9 のアミン、

【化 1 5】



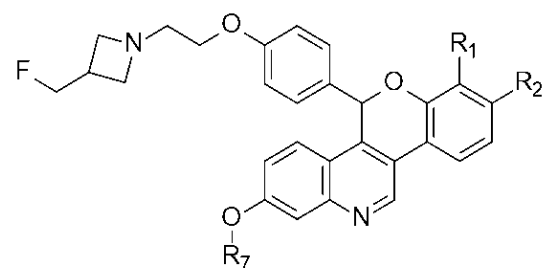
20

又はその塩、及び還元剤と反応させることによって得ることができる、化合物又はその薬学的に許容される塩が本明細書に開示され、式 A の化合物は、 $C_3 \sim C_7$ アルコールを含有する。

【0 0 1 3】

式 A の化合物

【化 1 6】



30

又はその薬学的に許容される塩であって、式中、 R_1 又は R_2 のいずれかが、独立して、 Cl 、 F 、 $-CF_3$ 、又は $-CH_3$ であり、他方が、 H であり、 R_7 が、 H 又は PG であり、少なくとも 98% 面積の純度を有し、以下に定義される、1% 面積未満の 1 つ以上のジヒドロキノリン又はキノリンベースの不純物を含有する、化合物又はその薬学的に許容される塩が本明細書に開示される。式 A の化合物は、本明細書に開示される方法を使用して調製することができる。

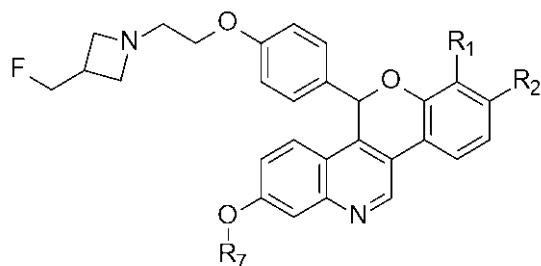
40

【0 0 1 4】

式 A の化合物

50

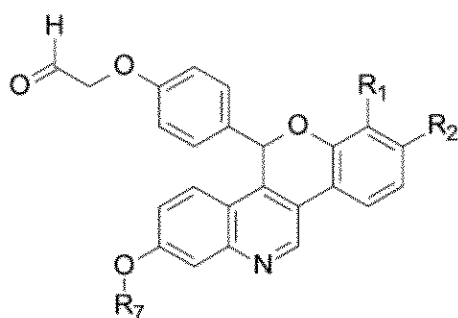
【化 1 7】



10

又はその薬学的に許容される塩であって、式中、 R_1 又は R_2 のいずれかが、独立して、 Cl 、 F 、 $-CF_3$ 、又は $-CH_3$ であり、他方が、 H であり、 R_7 が、 H 又は PG であり、構造 8 の化合物：

【化 1 8】

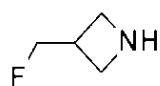


8

20

又はその塩を、溶媒中で、構造 9 のアミン、

【化 1 9】



9

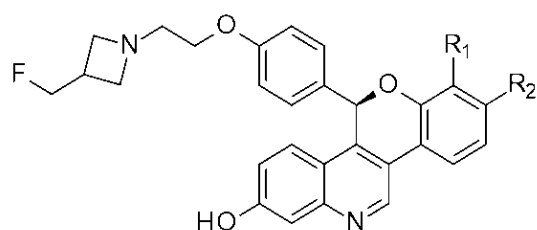
30

又はその塩、及び還元剤と反応させることによって得ることができる、化合物又はその薬学的に許容される塩が本明細書に開示され、式 A の化合物は、少なくとも 98% 面積の純度を有し、以下に定義される、1% 面積未満の 1 つ以上のジヒドロキノリン又はキノリンベースの不純物を含有する。

【0 0 1 5】

式 B の化合物

【化 2 0】



40

又はその薬学的に許容される塩であって、式中、 R_1 又は R_2 のいずれかが、独立して、 Cl 、 F 、 $-CF_3$ 、又は $-CH_3$ であり、他方が、 H であり、 R_7 が、 H 又は PG であり、少なくとも 98% 面積の純度を有し、1% 面積未満の 1 つ以上のジヒドロキノリン又はキノリンベースの不純物を含有する、化合物又はその薬学的に許容される塩が本明細書

50

に開示される。

【0016】

ピリジンボランを調製するためのプロセスもまた、本明細書に開示され、このプロセスは、ピリジニウム塩と水素化ホウ素ナトリウムとを溶媒中で反応させることを含む。

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1】クロマトグラフィーシステム1を利用した、調製18b、調製19、及び代替調製19のクロマトグラフィーオーバーレイである。

【図2】図1の拡大版である。

【図3】クロマトグラフィーシステム2を利用した、調製18b、調製19、及び代替調製19のクロマトグラフィーオーバーレイである。

10

【発明を実施するための形態】

【0018】

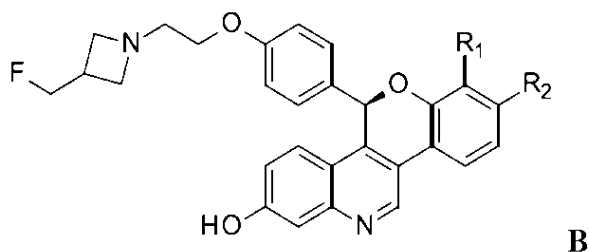
式Aの化合物を調製するいくつかの方法が、本明細書に記載される。これらの方法は、分子の基又は部分がキノリンコアに付加されるか、又は他の方法で操作される順序を変更するが、各方法は、構造8と9との間の反応を利用する。以下に記載されるように、式Aの化合物は、キラル中心を含み、本明細書に記載の方法は、エナンチオ濃縮材料の調製に有用であり得る。

【0019】

式Aの化合物は、キラル中心を含み、本明細書に記載の方法を使用して、主にRエナンチオマー又はSエナンチオマーを含むラセミ式A又はエナンチオ濃縮式Aを調製することができる。式Aによって包含されるR及びSエナンチオマーをすぐ下に示す。R-エナンチオマー形態は、式Bに例示されており、

20

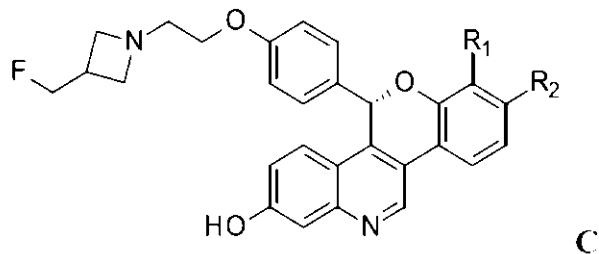
【化21】



30

S-エナンチオマー形態は、式Cに例示されている。

【化22】



40

【0020】

式Aのエナンチオ濃縮化合物、すなわち、式B（式Cよりも式Bのエナンチオマーが多い）及び式C（式Bよりも式Cのエナンチオマーが多い）の化合物は、キラル合成によって（本明細書に記載のとおり）調製され得るか、又はラセミ式Aを分解して、キラルクロマトグラフィーなどの当該技術分野において既知の方法を使用して、若しくはラセミ式Aをジアステレオマー塩に変換し、ジアステレオマー塩を分離し、ジアステレオマー塩を非塩形態に変換し、エナンチオ濃縮化合物を単離することによって、エナンチオ濃縮材料を得ることができる。式Aは、上記のように分解することができるが、本明細書に開示され

50

【 0 0 2 1 】

【化 2 3】



20

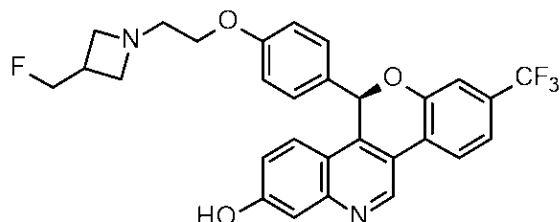
30

40

【 0 0 2 3 】

50

【化 2 4】



又はその薬学的に許容される塩である。

【0024】

一実施形態では、この化合物は、遊離アミンである。別の実施形態では、この化合物は、トシレート塩である。更なる実施形態では、この化合物は、本明細書に開示されるプロセスのうちのいずれかに従って調製される。

【0025】

また、本明細書に記載の式 A、式 B、及び式 C の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩を、薬学的に許容される賦形剤、担体、又は希釈剤と組み合わせて含む薬学的組成物も本明細書に記載される。本明細書に記載の薬学的組成物は、薬学的に許容される添加剤を使用して調製することができる。本明細書で使用される「薬学的に許容される添加剤」という用語は、組成物又は製剤の他の添加剤と適合性があり、患者に有害ではない、1 つ以上の担体、希釈剤、及び賦形剤を指す。本明細書に記載の式 A、B、及び C の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩は、経口又は I V などの様々な経路によって投与される薬学的組成物として製剤化することができる。バイオアベイラビリティはしばしばがん治療における因子であり、有効成分のバイオアベイラビリティを制御又は最適化するための投与方法及び薬学的組成物を選択する能力は有用である。例えば、経口で生物学的に利用可能な S E R D 組成物が特に有用であろう。本明細書に記載の式 A、B、及び C の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩は、経口バイオアベイラビリティを有すると考えられている。薬学的組成物及びそれらの調製のためのプロセスの例は、“Remington: The Science and Practice of Pharmacy”, L. V. Allen Jr, Editor, 22nd Ed., Mack Publishing Co., 2012に見出すことができる。薬学的に許容される担体、希釈剤、及び賦形剤の非限定的な例には、以下が含まれる：生理食塩水、水、デンプン、糖、マンニトール、及びシリカ誘導体；カルボキシメチルセルロース及び他のセルロース誘導体、アルギン酸塩、ゼラチン、及びポリビニルピロリドンなどの結合剤；カオリン及びベントナイト；並びにポリエチルグリコール。

【0026】

本明細書に記載の様々な態様及び実施形態によれば、式 A、B、及び C の化合物を調製する新たな方法が、本明細書に開示される。式 A、B、及び C の化合物は、以下のスキーム、調製、及び実施例に示される試薬及び反応スキームを使用して調製することができる。記載される経路の各々についての特定の合成ステップは、異なる方法で、又は異なる手順からのステップと併せて組み合わせて、本明細書に記載の式 A、B、及び C の化合物、又は薬学的に許容される塩を含むそれらの塩を調製することができる。

【0027】

生成物は、抽出、蒸発、沈殿、クロマトグラフィー、濾過、磨砕、及び結晶化を含む、当該技術分野において周知の従来の方法によって回収することができる。試薬及び出発物質は、商業的供給源などから当業者に容易に入手可能であるか、又は当業者に既知の方法を使用して生成されてもよい。

【0028】

いくつかの態様では、本開示は、本明細書に記載の式 A、B、及び C の化合物の合成に有用な新規中間体の合成のための方法及びプロセスを提供する。かかる態様では、本開示

10

20

30

40

50

は、新規中間体化合物及びそれらの塩を含む物質の組成物を提供する。更に、本明細書に記載のある特定の中間体は、1つ以上の保護基を含有し得る。保護基は可変であってもよく、特定の反応条件及び実施される特定の変換に応じて、出現ごとに同じであっても異なっている（例えば、“Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis”, Fourth Edition, by Peter G. M. Wuts and Theodora W. Greene, John Wiley and Sons, Inc. 2007を参照されたい）。

【0029】

個々の異性体、エナンチオマー、及びジアステレオマーは、本明細書に記載の式A、B、及びCの化合物の合成における任意の都合のよい時点において、選択的結晶化技法又はキラルクロマトグラフィーなどの方法によって、当業者により分離又は分解され得る（例えば、J. Jacques, et al., “Enantiomers, Racemates, and Resolutions”, John Wiley and Sons, Inc., 1981, and E. L. Eliel and S. H. Wilen, “Stereochemistry of Organic Compounds”, Wiley-Interscience, 1994を参照されたい）。

【0030】

当業者はまた、式A、B、及びCの化合物、並びにそれらの薬学的に許容される塩を、重水素化又はトリチウム化することができ（少なくとも1つの水素が、重水素又はトリチウムによって置き換えられる）、かかる分子は、本明細書に開示される化合物の範囲内である。重水素化及びトリチウム化された化合物は、重水素及び／又はトリチウムが自然界に見出され得るレベルを超えるレベルまで濃縮される。

【0031】

本明細書に開示される中間体を含む重水素化化合物では、少なくとも1つの位置が、非同位体濃縮化合物と比較して、少なくとも20%同位体濃縮されている（同位体濃縮化合物は、様々な同位体のパーセンテージが天然に存在するパーセンテージと実質的に同じである、「非同位体濃縮」化合物とは対照的である）。一実施形態では、少なくとも2つの位置が、非同位体濃縮化合物と比較して、少なくとも20%同位体濃縮されている。一実施形態では、少なくとも3つの位置が、非同位体濃縮化合物と比較して、少なくとも20%同位体濃縮されている。別の実施形態では、少なくとも4つの位置が、非同位体濃縮化合物と比較して、少なくとも20%同位体濃縮されている。

【0032】

本明細書に開示される中間体を含む重水素化化合物では、少なくとも1つの位置が、非同位体濃縮化合物と比較して、少なくとも30%同位体濃縮されている（同位体濃縮化合物は、様々な同位体のパーセンテージが天然に存在するパーセンテージと実質的に同じである、「非同位体濃縮」化合物とは対照的である）。一実施形態では、少なくとも2つの位置が、非同位体濃縮化合物と比較して、少なくとも30%同位体濃縮されている。一実施形態では、少なくとも3つの位置が、非同位体濃縮化合物と比較して、少なくとも30%同位体濃縮されている。別の実施形態では、少なくとも4つの位置が、非同位体濃縮化合物と比較して、少なくとも30%同位体濃縮されている。

【0033】

本明細書に開示される中間体を含む重水素化化合物では、少なくとも1つの位置が、非同位体濃縮化合物と比較して、少なくとも40%同位体濃縮されている（同位体濃縮化合物は、様々な同位体のパーセンテージが天然に存在するパーセンテージと実質的に同じである、「非同位体濃縮」化合物とは対照的である）。一実施形態では、少なくとも2つの位置が、非同位体濃縮化合物と比較して、少なくとも40%同位体濃縮されている。一実施形態では、少なくとも3つの位置が、非同位体濃縮化合物と比較して、少なくとも40%同位体濃縮されている。別の実施形態では、少なくとも4つの位置が、非同位体濃縮化合物と比較して、少なくとも40%同位体濃縮されている。

【0034】

本明細書に開示される中間体を含む重水素化化合物では、少なくとも1つの位置が、非同位体濃縮化合物と比較して、少なくとも50%同位体濃縮されている（同位体濃縮化合物は、様々な同位体のパーセンテージが天然に存在するパーセンテージと実質的に同じである、「非同位体濃縮」化合物とは対照的である）。一実施形態では、少なくとも2つの位置が、非同位体濃縮化合物と比較して、少なくとも50%同位体濃縮されている。一実施形態では、少なくとも3つの位置が、非同位体濃縮化合物と比較して、少なくとも50%同位体濃縮されている。別の実施形態では、少なくとも4つの位置が、非同位体濃縮化合物と比較して、少なくとも50%同位体濃縮されている。

【0035】

本明細書に開示される中間体を含む重水素化化合物では、少なくとも1つの位置が、非同位体濃縮化合物と比較して、少なくとも60%同位体濃縮されている（同位体濃縮化合物は、様々な同位体のパーセンテージが天然に存在するパーセンテージと実質的に同じである、「非同位体濃縮」化合物とは対照的である）。一実施形態では、少なくとも2つの位置が、非同位体濃縮化合物と比較して、少なくとも60%同位体濃縮されている。一実施形態では、少なくとも3つの位置が、非同位体濃縮化合物と比較して、少なくとも60%同位体濃縮されている。別の実施形態では、少なくとも4つの位置が、非同位体濃縮化合物と比較して、少なくとも60%同位体濃縮されている。

【0036】

本明細書に開示される中間体を含む重水素化化合物では、少なくとも1つの位置が、非同位体濃縮化合物と比較して、少なくとも70%同位体濃縮されている（同位体濃縮化合物は、様々な同位体のパーセンテージが天然に存在するパーセンテージと実質的に同じである、「非同位体濃縮」化合物とは対照的である）。一実施形態では、少なくとも2つの位置が、非同位体濃縮化合物と比較して、少なくとも70%同位体濃縮されている。一実施形態では、少なくとも3つの位置が、非同位体濃縮化合物と比較して、少なくとも70%同位体濃縮されている。別の実施形態では、少なくとも4つの位置が、非同位体濃縮化合物と比較して、少なくとも70%同位体濃縮されている。

【0037】

本明細書に開示される中間体を含む重水素化化合物では、少なくとも1つの位置が、非同位体濃縮化合物と比較して、少なくとも80%同位体濃縮されている（同位体濃縮化合物は、様々な同位体のパーセンテージが天然に存在するパーセンテージと実質的に同じである、「非同位体濃縮」化合物とは対照的である）。一実施形態では、少なくとも2つの位置が、非同位体濃縮化合物と比較して、少なくとも80%同位体濃縮されている。一実施形態では、少なくとも3つの位置が、非同位体濃縮化合物と比較して、少なくとも80%同位体濃縮されている。別の実施形態では、少なくとも4つの位置が、非同位体濃縮化合物と比較して、少なくとも80%同位体濃縮されている。

【0038】

本明細書に開示される中間体を含む重水素化化合物では、少なくとも1つの位置が、非同位体濃縮化合物と比較して、少なくとも90%同位体濃縮されている（同位体濃縮化合物は、様々な同位体のパーセンテージが天然に存在するパーセンテージと実質的に同じである、「非同位体濃縮」化合物とは対照的である）。一実施形態では、少なくとも2つの位置が、非同位体濃縮化合物と比較して、少なくとも90%同位体濃縮されている。一実施形態では、少なくとも3つの位置が、非同位体濃縮化合物と比較して、少なくとも90%同位体濃縮されている。別の実施形態では、少なくとも4つの位置が、非同位体濃縮化合物と比較して、少なくとも90%同位体濃縮されている。

【0039】

一態様では、式Aの化合物又はその塩を調製するためのプロセスであって、

10

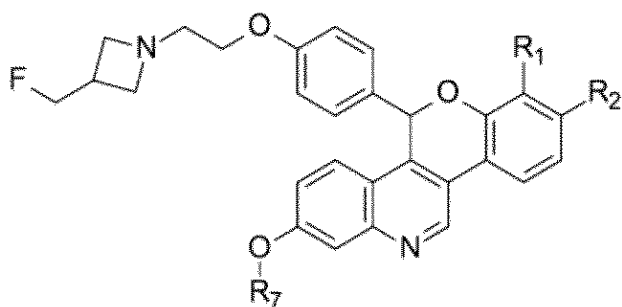
20

30

40

50

【化 2 5】

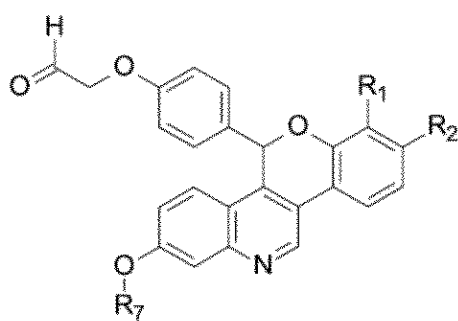


A

10

式中、 R_1 又は R_2 のいずれかが、独立して、 Cl 、 F 、 $-CF_3$ 又は $-CH_3$ であり、他方が、 H であり、 R_7 が、 H 又は PG である、プロセスが本明細書に開示され、このプロセスは、以下の構造の化合物：

【化 2 6】

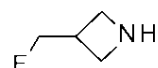


8

20

又はその塩を、溶媒中で、構造 9 のアミン

【化 2 7】



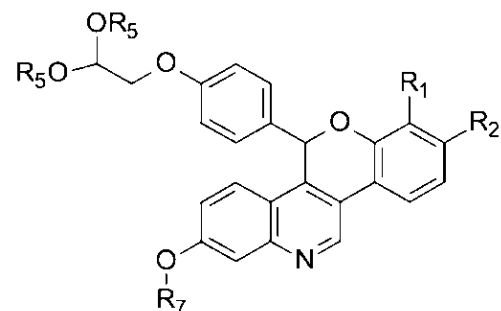
30

又はその塩、及び還元剤と反応させることを含む。

【0040】

実施形態では、プロセスは、構造 8 の化合物又はその塩を調製することを含み得、プロセスは、以下の構造の化合物を反応させることを含み、

【化 2 8】



7

40

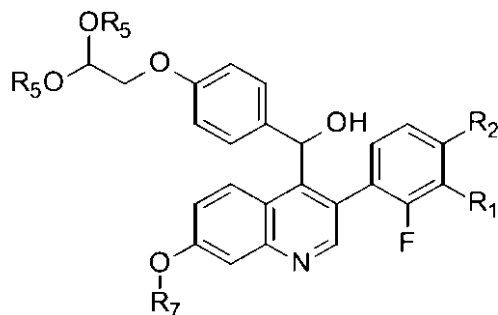
各 R_5 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、又は2つの R_5 基は一緒になって、 $-CH_2CH_2-$ 若しくは $-CH_2CH_2CH_2-$ であり、 R_7 は、 PG 又は H であり、 PG は、 pH 約6以下の加水分解条件下でのアルコール保護基である。いくつかの実施形態では、加水分解条件は、酸との反応を含む。一実施形態では、 R_7 は、 H である。別の実施形態では、 R_7 は、保護基(PG)である。

50

【0041】

いくつかの実施形態では、プロセスは、構造7の化合物又はその塩を調製することを含み得、プロセスは、以下の構造の化合物を、

【化29】



6

10

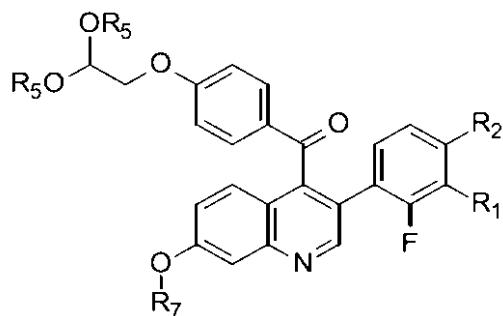
ヒドロキシル基を脱プロトン化して化合物を環化するのに有効な塩基性条件下で反応させることを含む。いくつかの実施形態では、塩基性条件は、 Cs_2CO_3 、 NaH 、ナトリウム *tert*-ブトキシド、 NaOH 、 LiOH 、 KOH 、及びアルコキシド、例えば、メトキシド、エトキシド、ナトリウム *tert*-ペントキシド、又はカリウム *tert*-ペントキシドから選択される塩基を含むことができ、対イオンは、群I又は群IIの元素、又はDBUなどの非求核性塩基に由来する。一実施形態では、塩基は、 Cs_2CO_3 、ナトリウム *tert*-ペントキシド、又は NaOH のうちの少なくとも1つを含む。

20

【0042】

いくつかの実施形態では、プロセスは、構造6の化合物又はその塩を調製することを含み、プロセスは、以下の構造の化合物を、

【化30】



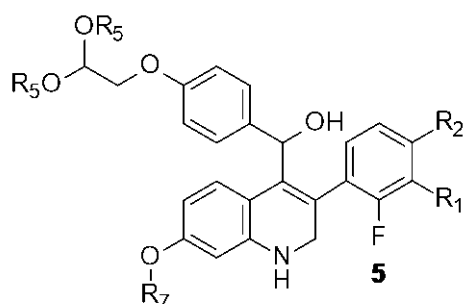
4

30

ケトンを還元してアルコール6を生成するのに効果的な条件下で反応させることを含む。ケトン4の還元中に、いくつかのジヒドロキノリン5が形成される場合もある。ジヒドロキノリンは、少なくとも1つの酸化剤を使用して酸化して、キノリン6に戻してもよい。

【0043】

【化31】



5

40

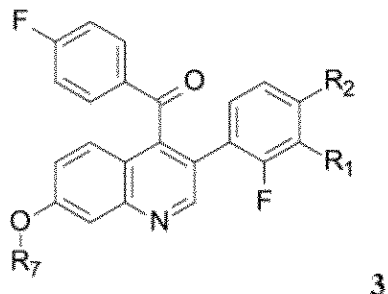
50

酸化剤の例には、 MnO_2 、DDQ、及び酸素が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、酸化剤は、 MnO_2 である。当業者はまた、ケトンが、 $NaBH_4$ 、 $LiBH_4$ 、 $LiAlH_4$ 、 $NaBH_3CN$ 、STABなどの標準的な還元条件下で還元され得るか、又は水素／パラジウム若しくはヒドリド試薬などの水素化により、ラセミアルコールを得ることができ、これがキラル分解を受け得ることを理解するであろう。

【0044】

いくつかの実施形態では、プロセスは、構造4の化合物又はその塩を調製することを含み得、プロセスは、以下の構造の化合物を、

【化32】



10

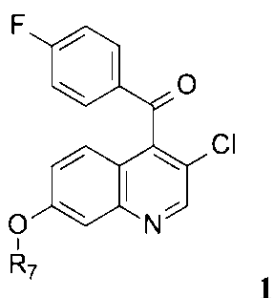
2,2-ジエトキシエタノール、2,2-ジメトキシエタノール、2-ヒドロキシメチル-1,3-ジオキサン、又は2-ヒドロキシメチル-1,3-ジオキサラン、保護アルデヒド-2-炭素断片アルコールなどの化合物とのフルオロ基の分子間求核芳香族置換 (S_NAr) を実施するのに効果的な条件下で反応させて、4を形成することを含む。ジメチルアセタール、ジエチルアセタールなどのアセタール、又は $-CH_2CH_2-$ 若しくは $-CH_2CH_2CH_2-$ は、本明細書に開示されるプロセスにおいて使用することができるアルデヒド保護基の非限定的な例である。

20

【0045】

いくつかの実施形態では、プロセスは、構造3の化合物又はその塩を調製することを含み、プロセスは、以下の構造の化合物と、

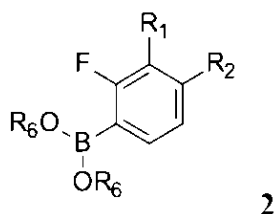
【化33】



30

以下の構造の化合物との間のクロスカップリング反応を含み、

【化34】



40

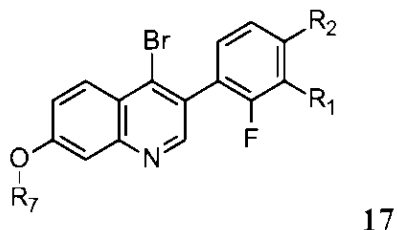
R_6 は、構造3の化合物を形成するのに効果的なパラジウム又はニッケル触媒を含む条件下で、水素若しくはアルキル、又は2つの R_6 基が少なくとも2つの炭素によって接合されてジオキサボロラン若しくはジオキサボリナンを形成する構造であり得る。

50

【0046】

あるいは、いくつかの実施形態では、プロセスは、構造3の化合物又はその塩を、構造17の化合物を、

【化35】



10

構造13の化合物（酸塩化物若しくはワインレブアミド）又は13a（アルデヒド）と反応させることによって調製することができ、

【化36】



20

標準的なグリニャール又はリチオ化付加反応条件下で、 $R_3 = Cl$ 又は $HN(OMe)R_4$ であり、 $R_4 = C_1 \sim C_4$ アルキルである。13aが使用される場合、得られる生成物は、アルコールであり、これは次いで、本明細書に開示される方法又は当該技術分野において既知の方法を使用して、ケトンに酸化される。

【0047】

本明細書に記載の式A、B、及びCの化合物、それらの薬学的に許容される塩、並びにそれらの薬学的組成物は、乳がん、卵巣がん、子宮内膜がん、前立腺がん、子宮がん、胃がん、又は肺がんを治療するために使用され得る。治療の方法は、治療有効量の本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を、必要とする患者に投与することを含む。本明細書に記載の化合物、及びそれらの薬学的に許容される塩は、乳がん、卵巣がん、子宮内膜がん、前立腺がん、子宮がん、胃がん、及び肺がん、並びに新たな耐性による変異の治療において使用することができる。子宮内膜がんには、類内膜子宮内膜がんが含まれる。

30

【0048】

式A、B、及びCの化合物、並びにそれらの薬学的に許容される塩は、細胞増殖、特にER転写によって引き起こされる無秩序な細胞増殖に関連する他の疾患及び障害の中でも、乳がん、卵巣がん、子宮内膜がん、前立腺がん、子宮がん、胃がん、又は肺がんを治療するための医薬品の製造に使用される。

40

【0049】

これら及び他の態様及び実施形態は、以下の説明においてより詳細に提供される。

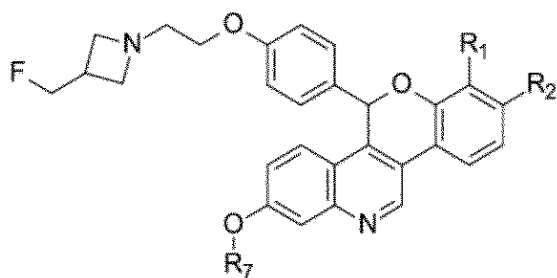
【0050】

SERDとして作用する四環式化合物及びそれらの薬学的塩を作製する新規の方法が、本明細書に開示される。本明細書に記載の方法及びプロセスによって調製されるSERDは、ER介在性転写の阻害を提供し、これは、乳がん、卵巣がん、子宮内膜がん、前立腺がん、子宮がん、胃がん、及び肺がんなどのがん、並びに新たな耐性による変異の治療に有用となるであろう。子宮内膜がんには、類内膜子宮内膜がんが含まれる。これらのSERDは、乳がん、胃がん、及び／又は肺がんなどのホルモン受容体陽性がんを治療するた

50

めに、単剤として、又は選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERM）、アロマターゼ阻害剤、CDK4阻害剤、CDK6阻害剤、PI3K阻害剤、及びmTOR阻害剤を含む他のクラスの薬物と組み合わせて使用することができる。

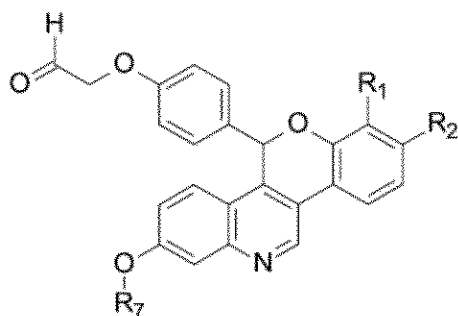
一態様では、本開示は、式Aの化合物又はその塩を調製するためのプロセスを提供し、
【化37】



A

式中、R₁又はR₂のいずれかが、独立して、Cl、F、-CF₃又は-CH₃であり、他方が、Hであり、R₇が、H又はPGであり、このプロセスは、以下の構造の化合物：

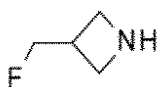
【化38】



8

又はその塩を、溶媒中で、構造9のアミン、

【化39】



9

又はその塩、及び還元剤と反応させることを含む。好適な溶媒の例には、極性溶媒が含まれる。極性溶媒には、アルコール、エーテル、ニトリル、及びいくつかのハロゲン化炭化水素が含まれる。好適なアルコール溶媒の例には、MeOH、EtOH、イソプロピルアルコール、tert-ブタノール、tert-アミルアルコールが含まれ、一方で好適なエーテルには、THF、シクロペンチルメチルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、及び2-MeTHFが含まれる。ACNは、好適なニトリル溶媒の例である。適切なハロゲン化溶媒には、DCM、クロロホルム、及び1,2-ジクロロエタンが含まれる。使用することができる他の溶媒には、DMF、NMP、NBP、DMSO、及びDMACが含まれる。2つ以上の溶媒の組み合わせを使用することができる。

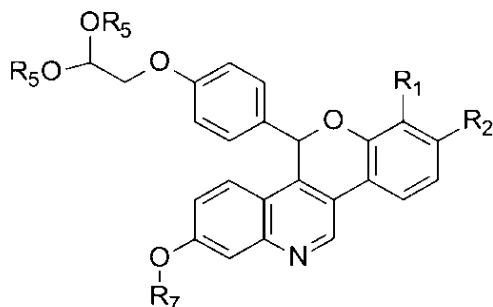
【0051】

還元剤の例には、STAB、LiBH₄、NaBH₄、NaBH₃CN、又はピリジンボランが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの還元プロトコルでは、TEA又はDIPEAなどの塩基も存在する。一実施形態では、還元剤は、STABを含む。別の実施形態では、還元剤は、NaBH₃CNを含む。更に別の実施形態では、還元剤は、ピリジンボランを含む。

【0052】

実施形態では、プロセスは、構造8の化合物又はその塩を調製することを含み得、プロセスは、以下の構造の化合物を、

【化40】



7

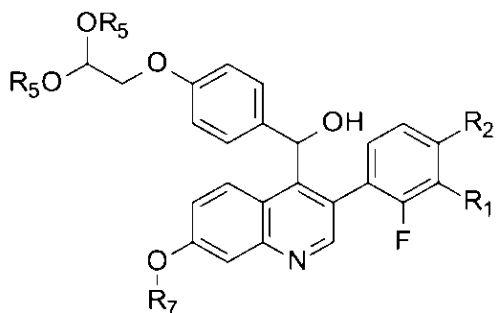
10

加水分解条件下で反応させることを含む。いくつかの実施形態では、加水分解条件は、酸を使用することを含む。

【0053】

いくつかの実施形態では、プロセスは、構造7の化合物又はその塩を調製することを含み得、プロセスは、以下の構造の化合物を、

【化41】



6

20

塩基性条件下で反応させることを含む。塩基はヒドロキシル基を脱プロトン化し、その後反応して環化化合物を形成する。いくつかの実施形態では、塩基性条件は、 Cs_2CO_3 、 NaH 、ナトリウムtert-ブトキシド、 LiOH 、 NaOH 、 KOH 、及びメトキシド、エトキシド、ナトリウムtert-ペントキシド、又はカリウムtert-ペントキシドなどのアルコキシドから選択される塩基を含み、対イオンは、I族若しくはII族の元素、又はDBUなどの有機塩基に由来する。一実施形態では、塩基は、 Cs_2CO_3 、ナトリウムtert-ペントキシド、又は NaOH のうちの少なくとも1つを含む。

【0054】

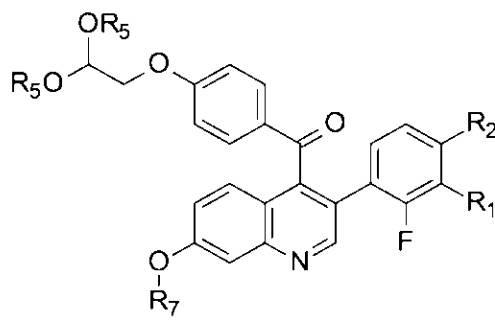
いくつかの実施形態では、プロセスは、構造6の化合物又はその塩を調製することを含み得、プロセスは、以下の構造の化合物を、

30

40

50

【化 4 2】



10

ケトンをアルコールに還元するのに効果的な条件下で反応させることを含む。かかる条件は、ケトン還元剤の使用を含む。ケトン還元剤の例には、 LiAlH_4 、 NaBH_4 、又はボランリガンドが含まれるが、これらに限定されず、リガンドは、 THF 、 Me_2S 、カテコール、又は N ， N －ジエチルアニリンである。

【0055】

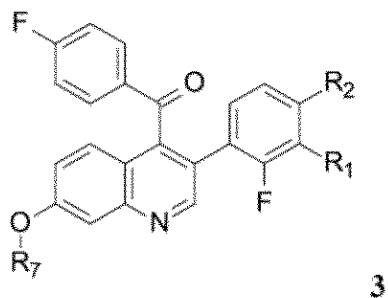
いくつかの実施形態では、ケトンは、エナンチオ選択的に還元され、構造 6 B 又は 6 C の対応するキラル非ラセミアルコールを生成する。キラル還元プロトコル及び／又はキラル還元剤の例には、BINOL などのキラルリガンドに配位した LiAlH_4 、キラル水素化ホウ素還元剤、キラルアルキルボロヒドリド還元剤、ボロリジン試薬を含む Corey-Bakshi-Shibata (CBS) 還元、金属触媒に配位したキラルリガンド (BINAP に配位した水素ガス及びルテニウムなど)、酵素還元、及び PyBOX に配位したロジウムの使用を含むが、これらに限定されない。一実施形態では、エナンチオ選択的還元条件は、ボロリジン試薬を含む CBS 還元を含む。

20

【0056】

いくつかの実施形態では、プロセスは、構造 4 の化合物又はその塩を調製することを含み得、プロセスは、以下の構造の化合物を、

【化 4 3】



30

2，2－ジエトキシエタノール又は 2－ヒドロキシメチル－1，3－ジオキサン、保護アルデヒド－2－炭素断片アルコールなどの化合物とのフルオロ基の $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ を実施するのに効果的な条件下で反応させて、4 を形成することを含む。アルキル及び環状アセタール、例えば、ジメチル、ジエチルアセタール、又は $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 若しくは $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ は、アルデヒド保護基の非限定的な例である。

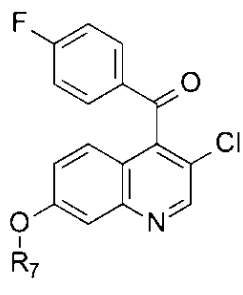
40

【0057】

いくつかの実施形態では、プロセスは、構造 3 の化合物又はその塩を調製することを含み得、プロセスは、以下の構造の化合物と、

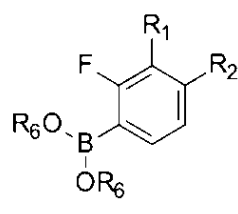
50

【化 4 4】



以下の構造の化合物との間のクロスカップリング反応を含み、

【化 4 5】



R₆は、水素若しくはアルキル、又は2つのR₆基が少なくとも2つの炭素によって接合されて、ジオキサボロラン又はジオキサボリナンを形成する構造であり得る。一実施形態では、クロスカップリング反応は、触媒を使用する。一実施形態では、触媒は、遷移金属触媒を含む。使用することができる遷移金属触媒は、パラジウム触媒又はニッケル触媒を含む。いくつかの実施形態では、パラジウム触媒が使用される場合、パラジウム触媒は、XantPhos Pd G2、cataCXium (登録商標) A Pd G3、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド、トリシクロヘキシルホスフィンを含むトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)パラジウム(II)クロリド、パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン、又は酢酸パラジウム(II)アセテートを含み得る。好適なニッケル触媒は、NiCl₂(dppp)、NiCl₂(dppf)、G3DenP-Niであり得る。

【0058】

定義

本明細書で使用される場合、「ACN」は、アセトニトリルを指し、「(Amphos)₂PdCl₂」は、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)を指し、「BSA」は、ウシ血清アルブミンを指し、「BINAP」は、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチルを指し、「BINOL」は、1,1'-ビス-2-ナフトールを指し、「Bu」は、ブチルを指し、「ベシレート」は、C₆H₅SO₃-又はベンゼンスルホネートを指し、「cataCXium (登録商標) A Pd G3」は、[(ジ(1-アダマンチル)-ブチルホスフィン)-2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネートを指し、「DBU」は、1,8-ジアザビシクロ(5.4.0)ウンデカ-7-エンを指し、「DCM」は、ジクロロメタン又は塩化メチレンを指し、「DDQ」は、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノンを指し、「DEA」は、ジエチルアミンを指し、「DIEA」は、N,N-ジイソプロピルエチルアミンを指し、「DMAC」は、ジメチルアセトアミドを指し、「DMF」は、N,N-ジメチルホルムアミドを指し、「DMSO」は、ジメチルスルホキシドを指し、「ee」は、エナンチオマー過剰を指し、キラルガスクロマトグラフィー又はキラル液体クロマトグラフィーを使用して測定され得る。「Erα」は、エストロゲン受容体αを指し、「EtOAc」は、酢酸エチルを指し、「EtOH」は、エタノール又はエチルアルコールを指し、「Ex」は、例を

指し、「FLU」は、蛍光ユニットを指し、「G₃DenP-Ni」は、デンドリマーで安定化されたニッケルナノ粒子を指し、「h」は、時間を指し、「hER α 」は、ヒトエストロゲン受容体 α を指し、「IC₅₀」は、所与の応答（リガンド結合、酵素応答）を50%低減する化合物の濃度を指し、「IPA」はイソプロピルアルコール又はイソプロパノールを指し、「Me」は、メチルを指し、「MeOH」は、メタノール又はメチルアルコールを指し、「2-MeTHF」は、2-メチルテトラヒドロフランを指し、「メシレート」は、CH₃SO₃⁻又はメチルスルホネートを指し、「min」は、分を指し、「MTBE」は、メチルtert-ブチルエーテルを指し、「NiCl₂(dppf)」は、1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンジクロロニッケル（II）を指し、「NCS」は、N-クロロスクシンイミドを指し、「NiCl₂(dppp)」は、ジクロロ[1, 3-ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン]ニッケルを指し、「NBP」は、N-ブチルピロリジノン（I）を指し、「NMP」は、N-メチル-2-ピロリドン（I）を指し、「PBS」は、リン酸緩衝生理食塩水を指し、「PEPPSI（商標）-IPr」は、ピリジン強化プレ触媒調製安定化及び開始-[1, 3-ビス（2, 6-ジイソプロピルフェニル）イミダゾール-2-イリデン]（3-クロロピリジル）パラジウム（II）ジクロリドを指し、「Prep」は、調製を指し、「PyBOX」は、ビス（オキサゾリン）リガンドのピリジンリンカーを指し、「RNase」は、リボ核酸（RNA）分子を分解する加水分解酵素の群を指し、「RT」は、室温を指し、「STAB」は、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを指し、「TEMPO」は、（2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-イル）オキシル又は（2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-イル）オキシダニルを指し、「THF」は、テトラヒドロフランを指し、「トシレート」は、H₃CC₆H₄SO₂⁻又は-OTを指し、「p-TsOH」は、4-メチルベンゼンスルホン酸又はトルエンスルホン酸を指し、「XantPhos Pd G2」は、クロロ[(4, 5-ビス（ジフェニルホスフィノ）-9, 9-ジメチルキサンテン）-2-（2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル）]パラジウム（II）を指し、「XPhos Pd G2」は、クロロ（2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル）[2-（2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル）]パラジウム（II）及び「XRPD」は、X線粉末回折を指す。

【0059】

全ての化合物名は、Biovia Draw 2017 R2、ChemDrawバージョン19.1を使用して生成されたか、又はそこから派生した。

【0060】

以下のスキーム、調製、及び実施例は、本発明を更に説明する。

【0061】

スキーム1

10

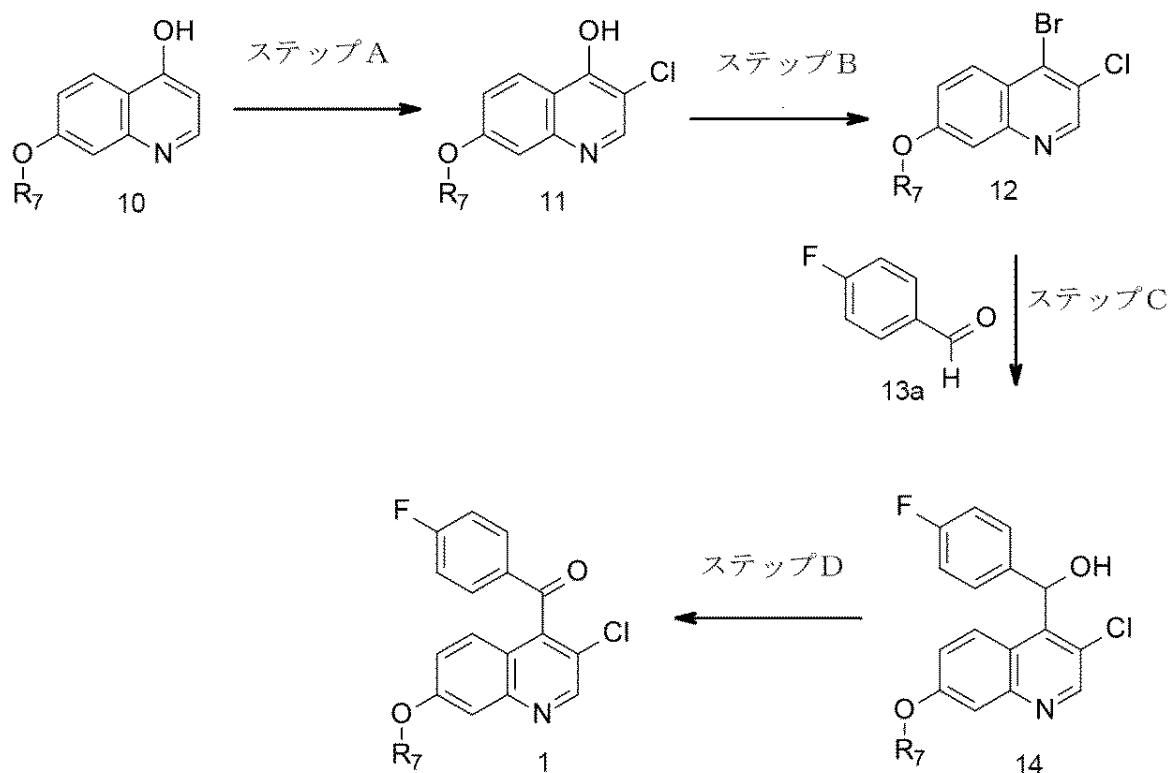
20

30

40

50

【化 4 6】



スキーム 1 は、構造 1 の中間体の調製を示す。R₇ は、PG 又は H であり、PG は、アルコール保護基である。アルコール保護基の例には、C₁～C₄ アルキル、ベンジル、ベンゾイル、C₁～C₆ アルカノイル、メトキシエトキシメチルエーテル基、シリルエーテル基（例えば、トリメチルシリル、トリエチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、トリイソプロピルシリルオキシメチル、及びトリイソプロピルシリル）、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、及びエトキシエチルエーテルが含まれるが、これらに限定されない。一実施形態では、PG は、メチルである。別の実施形態では、PG は、ベンゾイルである。

【0062】

スキーム 1、ステップ A では、7-メトキシ-4-ヒドロキシキノリン（化合物 10）を、NCS などのハロゲン化剤で処理し、DMF 中で約 40℃ に加熱して化合物 11 を得る。ステップ B では、化合物 11 をトルエンなどの溶媒中で、約 100℃ に加熱しながら P(O)Br₃ と反応させて、4 位のキノリン環を臭素化し、ヒドロキシ基を置換して、ステップ B の化合物 12 を得ることができる。あるいは、DMF などの溶媒中、約 40℃ で三臭化リンを使用するより穏やかな条件下でこの変換を実施して、化合物 12 を得ることもできる。

【0063】

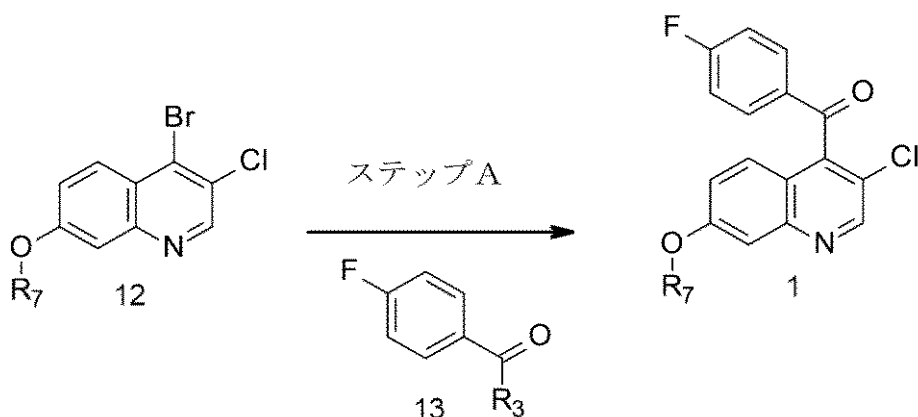
ステップ C では、グリニャール反応が達成される。この反応は、グリニャール試薬であるハロゲン化アリールマグネシウムが、アルデヒドなどのカルボニル基（化合物 13a）に付加して、ベンジルアルコール（化合物 14）を得る有機金属反応を伴う。次いで、化合物 14 は、酸化剤を使用して化合物 1 に酸化される。酸化剤の例には、KMnO₄、K₂Cr₂O₇、クロロクロム酸ピリジニウム、デス・マーチン条件、スワーン条件、オッペナウアー条件、フェチゾン条件、及び酸化剤として次亜塩素酸ナトリウムを含む KBr/TEMPO が含まれる。一実施形態では、次亜塩素酸ナトリウムを含む KBr/TEMPO が、EtOAc/水を含む二相溶媒系で使用される。あるいは、ステップ D の後、ステップ D のアリールメチルエーテルは、Br₂ 又は HBr での処理など、熟練者に認識される様々な条件下で（PG がメチルである場合）脱メチル化され得る。例えば、化合物 1

は、DCMなどの溶媒中でゆっくりと BBr_3 で処理することができ、これを化合物1の脱保護生成物（ R_7 は、Hである）を提供する条件下で攪拌及びクエンチすることができるか、あるいは、条件下で（例えば、還流で）水性HBrと反応させて、化合物1（ R_7 は、Hである）の脱保護生成物を提供することができる。

【0064】

スキーム2

【化47】



スキーム2は、12及び13をカップリングして化合物1を形成する代替方法を示し、PGは、上記のように定義され、 R_3 は、Cl、 $\text{N}(\text{OMe})\text{R}_4$ であり得、 $\text{R}_4 = \text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルである。ステップAでは、ケトン（化合物1）は、グリニャール試薬を、酸塩化物（ $\text{R}_3 = \text{Cl}$ ）又はワインレブアミド（ $\text{R}_3 = \text{N}(\text{OMe})\text{R}_4$ ）に、THFなどの溶媒とともに0℃を下回る温度、好ましくは約 $-15 \sim -25^\circ\text{C}$ で添加して化合物1を得ることによって生成される。更に、示されたグリニャール試薬の有機リチウム又は有機亜鉛変種などの有機金属求核剤を、グリニャール試薬の代わりに使用することができる。

【0065】

あるいは、ステップAの後、ステップAのアリールメチルエーテル（PGがメチルである場合）は、ステップDの後、スキーム1に記載のとおり脱メチル化され得る。

【0066】

スキーム3

10

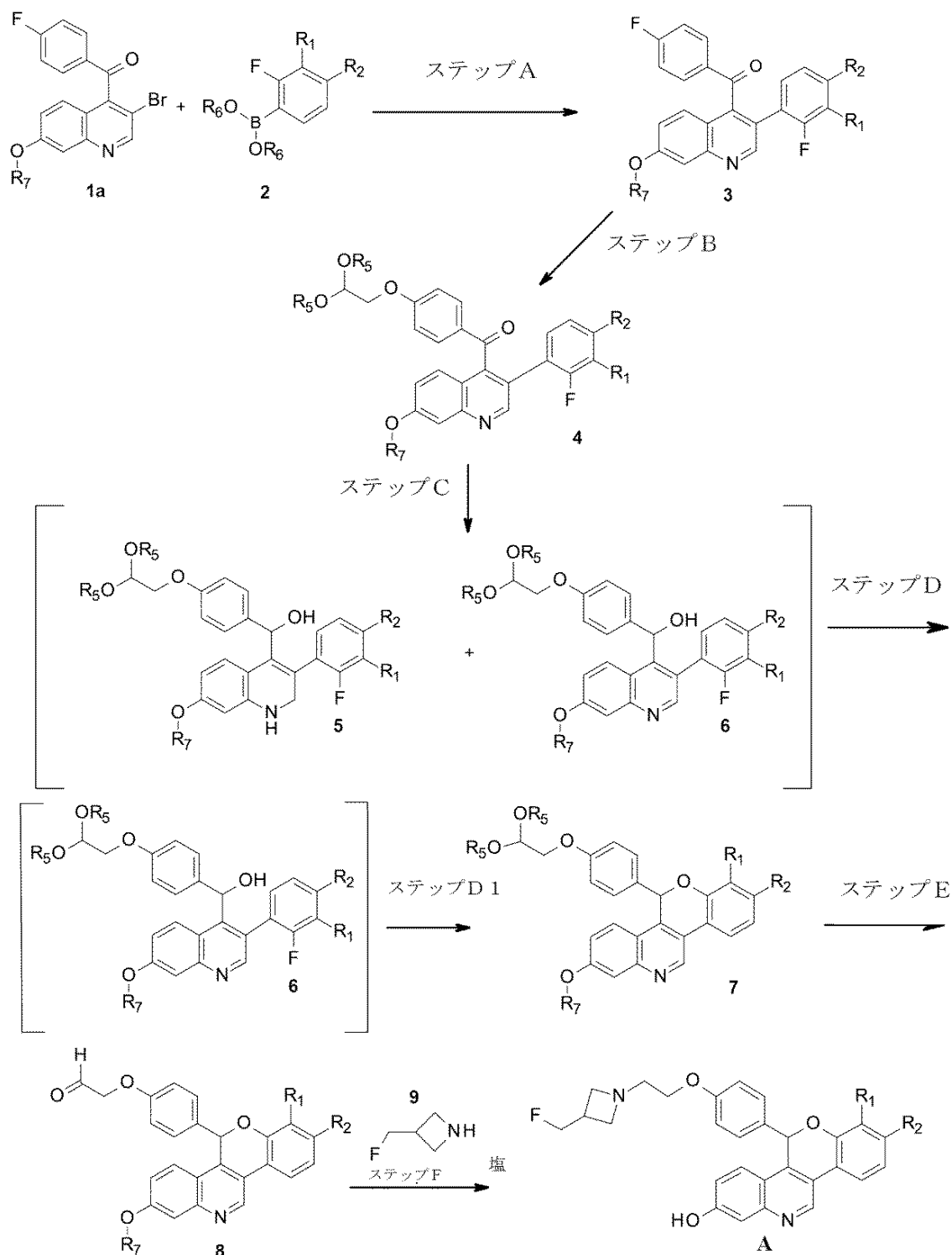
20

30

40

50

【化 4 8】



スキーム 3、ステップ A では、化合物 1 及び 2 を用いて、塩基性条件下で鈴木反応を実行することができる。鈴木反応は、パラジウム (0) 触媒又はニッケル触媒を利用した、ボロン酸、ボロン酸エステル、又は環状ボロン酸エステルと、トリフレート (OTf) などの有機ハロゲン化物又は疑似ハロゲン化物との間のクロスカップリング反応として当該技術分野において周知である。R₆ は、水素若しくはアルキル、又は 2 つの R₆ 基が少なくとも 2 つの炭素によって接合されて、ジオキサボロラン又はジオキサボリナンを形成する構造であり得る。かかるクロスカップリング反応を促進するのに有用であり得る様々な条件。代替クロスカップリング反応には、根岸、檜山、熊田、又は Stillé が含まれる。好適なパラジウム試薬には、XantPhos Pd G2、cataCXium (登

録商標) A P d G 3 ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) 塩化物、トリシクロヘキシルホスフィンを含むトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)、(1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン) パラジウム (I I) 塩化物、パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン、又はパラジウム (I I) アセテートが含まれ得る。好適なニッケル触媒は、N i C l₂ (d p p p)、N i C l₂ (d p p f)、G₃ D e n P - N i であり得る。この反応は、低い触媒負荷 (例えば、1 m o l % 以下) で効率的な高収率の反応であり得る。例えば、4-ハロゲン置換キノリンケトン、化合物 1 (ハロゲンは、典型的には C l であるが、B r 又は F の場合もある) は、P d - X p h o s - G 2 などの上記の触媒を利用して、2-フルオロ 3 及び/又は 4 置換フェニルボロン酸などの適切に置換されたボロン酸又はエステル (化合物 2) とカップリングされて、T H F 及び水などの溶媒中で、約 6 5 °C に加熱しながら化合物 3 及び N a H C O₃、K₂ C O₃、又は C s₂ C O₃ などの塩基を形成する。他の好適な溶媒は、トルエン、ジオキサン、又は D M F であり得、温度は、ほぼ室温 ~ 約 1 0 0 °C の範囲であり得る。いくつかの実施形態では、P d - X P h o s - G 2 B u c h w a l d 型触媒を、反応において使用することができる。反応は、低パラジウムレベルを使用するため、パラジウムスカベンジングは、最小限に抑えられるか、又は必要でない場合があるが、しかしながら、必要に応じて、シリカ結合当量の 1-プロパンチオールである、シリカチオールを用いて P d スカベンジングを実施することもできる。

【0067】

ステップ B では、極性非プロトン性溶媒及び塩基中の 2, 2-ジエトキシエタノールを使用して、化合物 3 を S_NA r 反応にかけて、保護されたアルデヒドを形成することができる。ステップ B は、約 5 °C などの室温未満の温度で実施することができる。好適な塩基には、ナトリウム t e r t - ブトキシド、N a H、C s₂ C O₃、ナトリウム t e r t - ペントキシド、カリウム t e r t - ペントキシド、及び/又は D B U が含まれるが、これらに限定されない。一実施形態では、溶媒が T H F を含むため、塩基は、カリウム t e r t - ブトキシドである。ジメチル、ジエチルアセタール、- C H₂ C H₂ - 又は - C H₂ C H₂ C H₂ C H₂ - などの様々なアセタールを使用して、アルデヒド基を保護することができる。他の可能な極性非プロトン溶媒は、D M F、アセトン、A C N、D C M、及び E t O A c であり得る。この反応は、高収率を有し得、結晶性生成物を生成し得る。例えば、電子不足の芳香環化合物 (化合物 3) は、2, 2-ジエトキシエタノールなどの電子豊富な種と反応して、化合物 4 を形成する。

【0068】

当業者は、ステップ B における分子間 S_NA r 反応が、ステップ A の鈴木反応の前に完了し得ることを認識するであろう。かかる再配列は、より少ない触媒及びボロン酸/エステルを必要とし得、より経済的なプロセスをもたらすことができる。以下のスキーム 4 を参照されたい。

【0069】

ステップ C では、化合物 4 のケトン部分を、キラル又はアキラル様式でアルコールに還元することができる。以下のスキーム 4 は、ケトンのキラル還元を記載している。ケトンは、標準的な還元条件下で還元され得る。好適なアキラル還元剤には、N a B H₄、L i B H₄、L i A l H₄、N a B H₃ C N、又は S T A B が含まれるが、これらに限定されない。得られたラセミアルコールは、所望のエナンチオマーのキラル分離及び単離に供することができる。

【0070】

化合物 4 のケトン部分の還元により、化合物 5 及び 6 の混合物が得られる。理論に束縛されることを望むものではないが、化合物 6 から化合物 5 への過度の還元は、ステップ A からの残留 P d の存在によって促進されると考えられる。化合物 3 及び/又は化合物 4 の P d 含有量は、シリカチオール又は同様の試薬を使用して低減することができる。いくつかの実施形態では、還元反応のクエンチングは、水素ガスを生成することができ、これは吸収剤を必要とし得る。好ましくは、化合物 5 及び 6 の混合物は、¹H N M R によって

決定された場合、約20%未満又は約15%未満又は約10%未満の化合物、又は約9%未満又は約8%未満の化合物5を含有する。

【0071】

化合物5及び6の混合物は、通常、単離されない。代わりに、化合物5を化合物6に変換する酸化条件に供される。この酸化は、様々な酸化剤を使用して達成することができる。酸化剤の例には、不活性担体中の酸素（火災を防ぐため）及び MnO_2 が含まれる。 MnO_2 は、安価で豊富であるが、密度が高く、懸濁液中で維持するにはよく攪拌する必要がある。 MnO_2 の様々な形態及び粒子サイズを利用することができる。充填カラム（反応器の外部）を使用して、懸濁液及び反応器のファウリング問題を回避することができる。いくつかの実施形態では、溶媒としてACNを利用することによって、溶媒交換を回避することができる。別の実施形態では、窒素中の約5%の酸素を使用して、化合物5を化合物6に酸化することができる。

10

【0072】

ステップDの酸化反応の後、粗化合物6をステップD1で環化して、化合物7を形成する。環化条件は、化合物6を、例えば、 Cs_2CO_3 、 NaH 、ナトリウムtert-ブトキシド、 $LiOH$ 、 $NaOH$ 、 KOH 、アルコキシド塩基、例えば、ナトリウム、カリウム若しくはリチウムメトキシド、ナトリウムカリウム若しくはリチウムエトキシド、ナトリウムtert-ペントキシド、若しくはカリウムtert-ペントキシドなどの好適な塩基、例えば、DBUなどの非求核性塩基、又はそれらの2つ以上の混合物で処理することを含む。一実施形態では、塩基は、 Cs_2CO_3 、ナトリウムtert-ペントキシド、又は $NaOH$ のうちの少なくとも1つを含む。別の実施形態では、塩基は、 Cs_2CO_3 又はナトリウムtert-ペントキシドを含む。更なる実施形態では、塩基は、 Cs_2CO_3 であり、環化反応は、約80~90℃又は約85℃の温度で実施される。別の実施形態では、塩基は、ナトリウムtert-ペントキシドである。一実施形態では、塩基は、ナトリウムtert-ペントキシドであり、環化反応は、約20~30℃又は約25℃の温度で実施される。

20

【0073】

いくつかの実施形態では、ジオキサンなどの望ましくない溶媒は、ACN、2-MeTHF、及び／又はtert-アミルアルコールなどの溶媒を使用することによって回避することができる。これら3つの溶媒は許容されるが、tert-アミルアルコール及び／又は2-MeTHFの使用が好ましい。一実施形態では、溶媒は、2-MeTHFを含む。別の実施形態では、溶媒は、2-MeTHFからなる。更に、溶媒は、tert-アミルアルコールを含むか、又はtert-アミルアルコールからなる。

30

【0074】

ステップEでは、化合物7は、アセタール加水分解を受けて、アルデヒド化合物8を形成し得る。この反応は、 HCl 、 H_2SO_4 、p-TsOH、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、酢酸、又はトリクロロ酢酸などの酸を用いて実行することができる。好ましい実施形態では、加水分解のための溶媒は、水、及び任意に、ACNなどの第2の溶媒を含む。別の実施形態では、p-TsOHが好ましい酸である。好ましい実施形態では、以下の加水分解系のうちの少なくとも1つが使用される：含水アセトン中の H_2SO_4 、ACN中の HCl 水溶液、THF中の HCl 水溶液、水及びアセトニトリル中のTsOH、又はTHF水溶液中のTsOHを使用することもできる。例えば、化合物7は、ACN中の HCl 水溶液を使用して脱保護することができ、得られたアルデヒド8は、沈殿物を形成する。あるいは、化合物7は、水及びアセトニトリル中のTsOHを使用して脱保護することができる。いくつかの実施形態では、反応混合物のpHが約6に制御されると、アルデヒドが、ヘミアセタールの一部とともに得られる。いくつかの実施形態では、アルデヒドは、一水和物又は二水和物などの水和物として単離される。典型的には、水和物は、カール・フィッシャー滴定を使用して決定された場合、約8%以下の水、より一般的には6%未満の水、更により好ましくは4%未満の水を含有する。更なる実施形態では、アルデヒドは、カール・フィッシャー滴定によって決定された場合、約3%の水

40

50

を含有する。一水和物の存在は、 ^1H NMRによって確認された。

【0075】

アルデヒド一水和物は、多くの場合、いくらかのヘミアセタールを含有する。例えば、R5がメチル又はエチルである場合、メチル又はエチルアセタールもそれぞれ形成される。脱保護反応の正確なpHは、存在する水和物（モノ及び／若しくはジ）並びに／又はアセタールの量に影響するであろう。いくつかの実施形態では、アルデヒドの重亜硫酸付加物が調製される。水和アルデヒド及びアルデヒドのヘミアセタール形態は、例えば、ステップFの還元的アミノ化反応のために、溶解するとアルデヒドに変換される。

【0076】

ステップFでは、アルデヒド8は、還元剤を使用して、溶媒中で還元的アミノ化に供される。好適な溶媒の例には、極性溶媒が含まれる。極性溶媒には、アルコール、エーテル、ニトリル、及びいくつかのハロゲン化炭化水素が含まれる。好適なアルコール溶媒の例には、MeOH、EtOH、及びイソプロピルアルコールが含まれる。好適なエーテルには、THF、シクロペンチルメチルエーテル、メチルtertブチルエーテル、及び2-メチルTHF（2-MeTHF）が含まれる。ACNは、好適なニトリル溶媒の例である。適切なハロゲン化溶媒には、DCM、クロロホルム、及び1,2-ジクロロエタンが含まれる。使用できる他の溶媒には、ジメチルホルムアミド（DMF）NMP、NBP、DMSO、及びDMACが含まれる。2つ以上の溶媒の組み合わせを使用することができる。一実施形態では、アルコール溶媒は、イソプロパノール、tertブチルアルコール、及び／又はtertアミルアルコールを含有する。別の実施形態では、アルコール溶媒は、イソプロパノールを含有する。一実施形態では、アルコール溶媒は、tertブチルアルコールを含有する。更に別の実施形態では、アルコール溶媒は、tertアミルアルコールを含有する。別の実施形態では、溶媒は、THF又は2-MeTHFを含む。いくつかの実施形態では、溶媒は、THFである。別の実施形態では、THFは、無水である。他の実施形態では、溶媒は、2-MeTHFを含む。別の実施形態では、2-MeTHFは、無水である。

【0077】

使用できる還元剤には、LiBH₄、NaBH₄、NaBH₃CN、ピリジンボラン、STAB、又は他のボランが含まれるが、これらに限定されない。一実施形態では、還元剤は、STABである。代替実施形態では、還元剤は、ピリジンボランである。別の実施形態では、還元剤は、NaBH₃CNである。いくつかの実施形態では、還元剤は、STABであり、溶媒は、THF及び／又は2-MeTHFを含む。いくつかの他の実施形態では、還元剤は、ピリジンボランであり、溶媒は、アルコールを含む。

【0078】

一実施形態では、アゼチジン9は、遊離塩基である。アゼチジン9の塩を使用する場合、好適な塩には、HCl塩、トシレート塩、メシレート塩、又はベシレート塩が含まれるが、これらに限定されない。一実施形態では、アゼチジン塩は、HCl塩である。別の実施形態では、アゼチジン塩は、トシレート塩である。アゼチジン9の塩を使用する場合、少なくとも部分的にアゼチジン塩を遊離塩基に変換するために、外部塩基を還元的アミノ化反応混合物に添加することができる。有機塩基及び無機塩基を含む様々な塩基を使用することができる。有機塩基の例には、TEA、DIPEA、及びピリジンが含まれるが、これらに限定されない。

【0079】

一実施形態では、アルコール溶媒はEtOHを含み、アゼチジン塩9が使用され、還元剤はSTABであり、外部塩基はTEA又はDIPEAである。別の実施形態では、アルコール溶媒は、イソプロパノール、tertブタノール、及び／又はtertアミルアルコールを含有し、還元剤は、ピリジンボランを含有する。別の実施形態では、アルコール溶媒は、イソプロパノール、tertブタノール、及び／又はtertアミルアルコールを含有し、還元剤は、NaBH₃CNを含有する。一実施形態では、アルコール溶媒は、tertアミルアルコールを含有し、還元剤は、ピリジンボランを含有する。

別の実施形態では、溶媒は、tert-アミルアルコールを含有し、還元剤は、ピリジンボランを含有し、アゼチジン9のHCl塩が使用される。異なる実施形態では、溶媒は、tert-ブチルアルコールを含有し、還元剤は、ピリジンボランを含有し、アゼチジン9のHCl塩が使用される。更に別の実施形態では、溶媒は、イソプロパノールを含有し、還元剤は、ピリジンボランを含有し、アゼチジン9のHCl塩が使用される。別の実施形態では、溶媒は、tert-アミルアルコールを含有し、還元剤は、ピリジンボランを含有し、アゼチジン9のトシレート塩が使用される。異なる実施形態では、溶媒は、tert-ブチルアルコールを含有し、還元剤は、ピリジンボランを含有し、アゼチジン9のトシレート塩が使用される。更に別の実施形態では、溶媒は、イソプロパノールを含有し、還元剤は、ピリジンボランを含有し、アゼチジン9のトシレート塩が使用される。

10

【0080】

PG基の除去は、式A、B、及びCの化合物の合成中の任意の時点で起こり得る。一実施形態では、化合物8と9との間の反応前に除去される。PG基がメチルである場合、BBr₃を使用して、それを除去することができる。

【0081】

一般に、式A、B、及びCの化合物の薬学的に許容される塩は、好適な溶媒中で式A、B、及びCの遊離塩基を薬学的に許容される酸で処理することによって形成することができる。式A、B、及びCを単離することができ、別のステップで形成された塩又は塩形態を、式A、B、及びCの中性物質を単離することなく単離することができる。薬学的に許容される塩の形成は周知である。例えば、P. Stahl, et al., HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE, (VCHA/Wiley-VCH, 2002)、Gould, P. L., "Salt selection for basic drugs," International Journal of Pharmaceutics, 33:201-217 (1986)、Bastin, R. J., et al. "Salt Selection and Optimization Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities," Organic Process Research and Development, 4:427-435 (2000)、及びBerge, S. M., et al., "Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical Sciences, 66:1-19, (1977)を参照されたい。本明細書に記載の式A、B、及びCの化合物は、薬学的に許容される塩に容易に変換され、薬学的に許容される塩として単離され得ることを当業者は理解するであろう。有用な塩の例には、HCl塩、ベンゼンスルホン酸塩（ベシレート）、4-メチルベンゼンスルホン酸塩（トシレート）、又はメチルスルホン酸塩（メシレート）が含まれるが、これらに限定されない。一実施形態では、薬学的に許容される塩は、ベシレート塩である。別の実施形態では、薬学的に許容される塩は、トシレート塩である。更に別の実施形態では、薬学的に許容される塩は、メシレートである。別の実施形態では、薬学的に許容される塩は、HCl塩である。

20

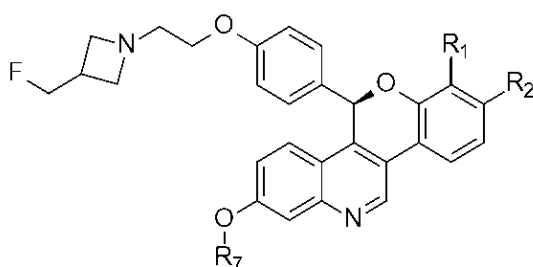
30

【0082】

一実施形態では、式Aの化合物又はその薬学的に許容される塩は、式Bの化合物

40

【化49】



又はその薬学的に許容される塩であり、式中、R₁又はR₂のいずれかが、独立して、C

50

要なステップは、ステップCにおいてアルコールのキラリティーを設定することであり、これは、このキラリティーが、ステップD、D1、E、及びFにおいて保持されるためである。

【0086】

ステップCでは、プロキラル化合物4はキラル還元を受けて、キラルアルコール6Bを選択的に形成する。還元中、ジヒドロキノリン5Bも形成される。理論に束縛されることを望むものではないが、(鈴木カップリングからの)化合物4中の残留Pdは、化合物6Bの過剰還元につながり、化合物5Bを形成すると考えられる。スキーム3に示されるように、ジヒドロキノリン5Bは、少なくとも1つの酸化剤を使用してキノリン6Bに酸化され得る。好適な酸化剤の例には、MnO₂、DDQ、及び酸素が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、酸化剤は、MnO₂である。別の実施形態では、酸化剤は、不活性ガス中の酸素である。様々な酸素濃度を使用することができるが、より低い濃度を使用することが望ましく、これは、そうすることで火災の危険を最小限に抑えるのに役立つためである。一実施形態では、酸化剤は、窒素中約5%の酸素である。5B及び6Bの混合物は、典型的に、酸化反応の前に単離されない。

10

【0087】

一実施形態では、使用することができるキラル還元プロトコルは、CBSキラルケトン還元である。CBS還元は、ホウ酸トリメチルなどのボロリジン試薬を、ジフェニルー[(2R)-ピロリジン-2-イル]メタノールなどのキラルアミノ化合物、及びBH₃-Me₂Sなどのホウ素ベースの還元剤と組み合わせて利用する。使用することができる他のボロリジン試薬には、ホウ酸トリエチル、ホウ酸トリイソプロピル、ホウ酸トリイブチル、又はトリブチルボランが含まれる。使用することができる他のホウ素ベースの還元剤には、ボランN、N-ジエチルアニリン、BH₃-THF、又は他のボラン源が含まれる。酵素水素化又は触媒水素化などの他の還元プロトコルを使用することもできる。

20

【0088】

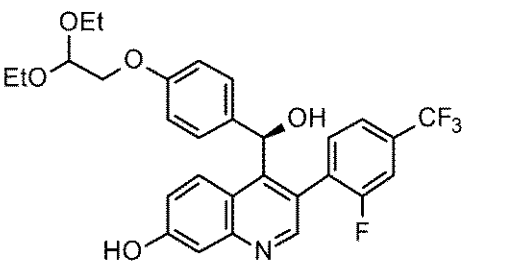
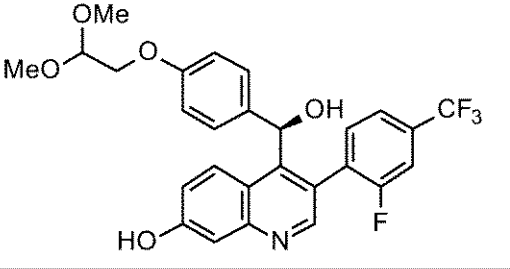
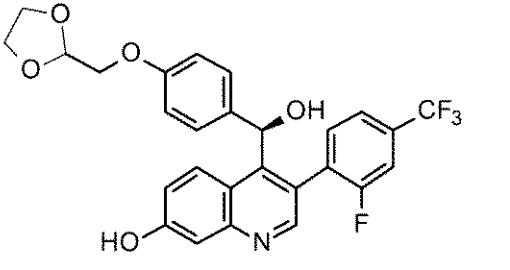
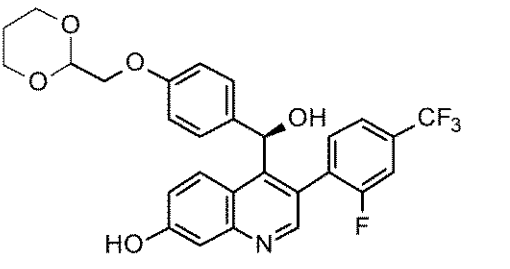
本明細書に開示される方法を使用して作製することができる化合物5B及び6Bの例には、以下が含まれるが、これらに限定されない。

30

40

50

【表 2 - 1】

(R)-4-((4-(2,2-ジエトキシエトキシ)フェニル)(ヒドロキシ)メチル)-3-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)キノリン-7-オール	
4-[(R)-[4-(2,2-ジメトキシエトキシ)フェニル]-ヒドロキシ-メチル]-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]キノリン-7-オール	
4-[(R)-[4-(1,3-ジオキサラン-2-イルメトキシ)フェニル]-ヒドロキシ-メチル]-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]キノリン-7-オール	
4-[(R)-[4-(1,3-ジオキサン-2-イルメトキシ)フェニル]-ヒドロキシ-メチル]-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]キノリン-7-オール	

10

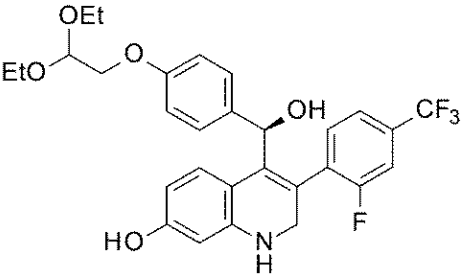
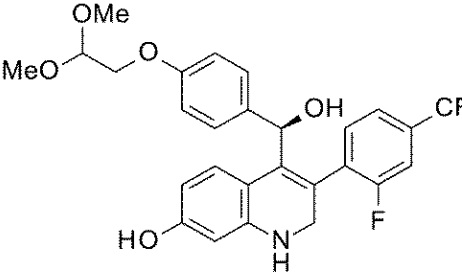
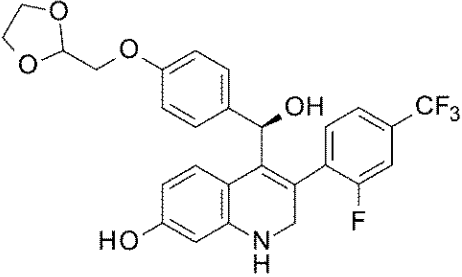
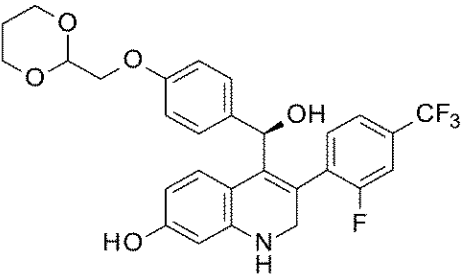
20

30

40

50

【表 2 - 2】

4-[(R)-[4-(2,2-ジエトキシエトキシ)フェニル]-ヒドロキシ-メチル]-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2-ジヒドロキノリン-7-オール		10
4-[(R)-[4-(2,2-ジメトキシエトキシ)フェニル]-ヒドロキシ-メチル]-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2-ジヒドロキノリン-7-オール		20
4-[(R)-[4-(1,3-ジオキサラン-2-イルメトキシ)フェニル]-ヒドロキシ-メチル]-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2-ジヒドロキノリン-7-オール		30
4-[(R)-[4-(1,3-ジオキサン-2-イルメトキシ)フェニル]-ヒドロキシ-メチル]-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2-ジヒドロキノリン-7-オール		

【0089】

上記の化合物はまた、式Bの化合物（式中、 R_7 は、Hであり、 R_1 は、Hであり、 R_2 は、 CF_3 である）における潜在的な不純物である。

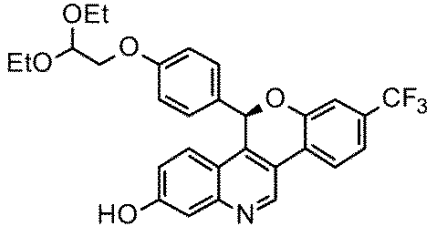
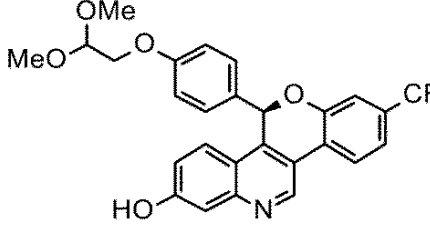
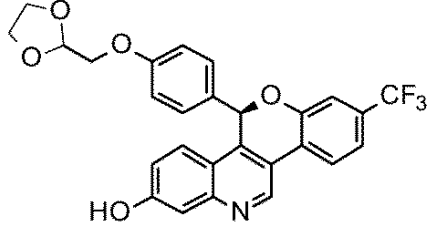
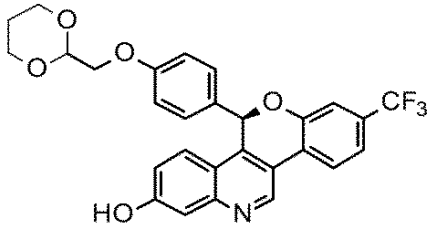
【0090】

スキーム4のステップD、E、及びFは、スキーム3に記載されるように完了することができる。好ましくは、酸化、脱保護、環化、及びカップリング反応は、出発物質の立体化学的完全性を維持する、すなわち、立体化学的純度が失われるとしてもほとんど失われない。例えば、化合物6Bが（キラルHPLC又はキラルガスクロマトグラフィー（GC）によって決定された場合） $95 \pm 5\%$ の単一エナンチオマーである場合、得られた生成物である化合物7Bは、（キラルHPLC又はキラルGCによって決定された場合） $95 \pm 5\%$ の単一エナンチオマーである。同様に、化合物7B又は8Bが97%の単一エナンチオマーである場合、化合物8B及びAもまた、97%の単一エナンチオマーである。

【0091】

本明細書に開示される方法を使用して作製することができる式7Bの化合物の例には、以下が含まれるが、これらに限定されない。

【表 3】

(R)-5-4-(2,2-ジエトキシエトキシ)フェニル)-8-(トリフルオロメチル)-5H-[1]ベンゾピラノ[4,3-c]キノリン-2-オール	
(5R)-5-[4-(2,2-ジメトキシエトキシ)フェニル]-8-(トリフルオロメチル)-5H-クロメノ[4,3-c]キノリン-2-オール	
(5R)-5-[4-(1,3-ジオキサラン-2-イルメトキシ)フェニル]-8-(トリフルオロメチル)-5H-クロメノ[4,3-c]キノリン-2-オール	
(5R)-5-[4-(1,3-ジオキサン-2-イルメトキシ)フェニル]-8-(トリフルオロメチル)-5H-クロメノ[4,3-c]キノリン-2-オール	

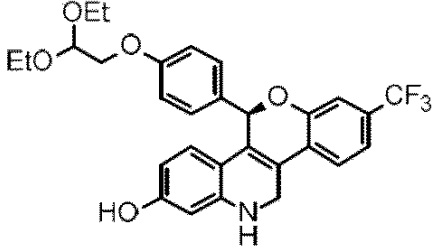
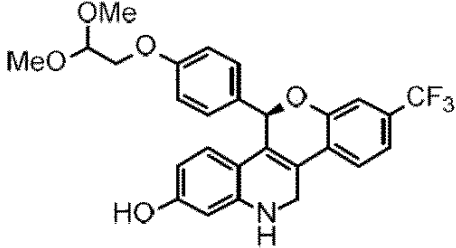
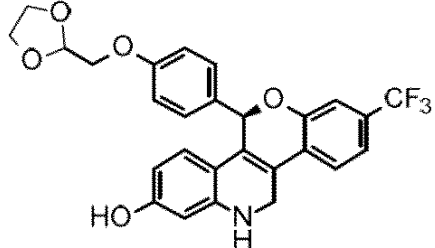
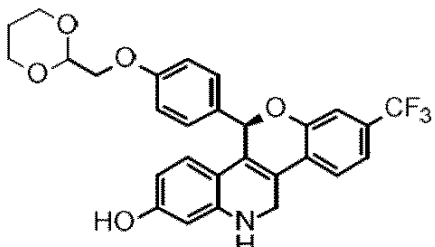
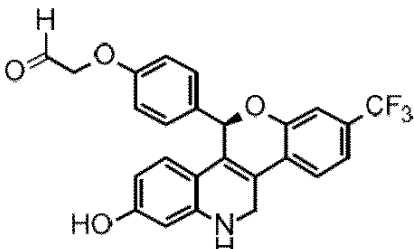
【 0 0 9 2 】

上記の化合物はまた、式Bの化合物（式中、 R_7 は、Hであり、 R_1 は、Hであり、 R_2 は、 CF_3 である）における潜在的な不純物である。

【 0 0 9 3 】

式Bの化合物（式中、 R_7 及び R_1 が、Hであり、 R_2 が、 CF_3 である）における追加の潜在的な不純物には、以下が含まれる。

【表 4】

(5R)-5-[4-(2,2-ジエトキシエトキシ)フェニル]-8-(トリフルオロメチル)-11,12-ジヒドロ-5H-クロメノ[4,3-c]キノリン-2-オール	
(5R)-5-[4-(2,2-ジメトキシエトキシ)フェニル]-8-(トリフルオロメチル)-11,12-ジヒドロ-5H-クロメノ[4,3-c]キノリン-2-オール	
(5R)-5-[4-(1,3-ジオキサラン-2-イルメトキシ)フェニル]-8-(トリフルオロメチル)-11,12-ジヒドロ-5H-クロメノ[4,3-c]キノリン-2-オール	
(5R)-5-[4-(1,3-ジオキサン-2-イルメトキシ)フェニル]-8-(トリフルオロメチル)-11,12-ジヒドロ-5H-クロメノ[4,3-c]キノリン-2-オール	
2-[4-[(5R)-2-ヒドロキシ-8-(トリフルオロメチル)-11,12-ジヒドロ-5H-クロメノ[4,3-c]キノリン-5-イル]フェノキシ]アセトアルデヒド	

【0094】

上記のジヒドロキノリン化合物は、化合物 6 B に酸化されなかった化合物 5 B に由来する。

【0095】

式 B の化合物（式中、 R_7 及び R_1 が、H であり、 R_2 が、 CF_3 である）における更に他の潜在的な不純物には、以下が含まれる。

10

20

30

40

50

【表 5 - 1】

(R)-2-(4-(2-ヒドロキシ-8-(トリフルオロメチル)-5H-[1]ベンゾピラノ[4,3-c]キノリン-5-イル)フェノキシ)アセトアルデヒド	
2-[4-[2-ヒドロキシ-8-(トリフルオロメチル)-5H-クロメノ[4,3-c]キノリン-5-イル]フェノキシ]酢酸	
(5R)-5-[4-[2-[[2-(クロロメチル)-3-フルオロ-プロピル]アミノ]エトキシ]フェニル]-8-(トリフルオロメチル)-5H-クロメノ[4,3-c]キノリン-2-オール	
(5R)-5-[4-[2-[[2-(クロロメチル)-3-フルオロ-プロピル]アミノ]エトキシ]フェニル]-8-(トリフルオロメチル)-11,12-ジヒドロ-5H-クロメノ[4,3-c]キノリン-2-オール	
(5R)-5-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-8-(トリフルオロメチル)-5H-クロメノ[4,3-c]キノリン-2-オール	
(5R)-5-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)シクロヘキサ-2,4-ジエン-1-イル]-8-(トリフルオロメチル)-11,12-ジヒドロ-5H-クロメノ[4,3-c]キノリン-2-オール	
[4-(1,3-ジオキサラン-2-イルメトキシ)フェニル]-[3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-ヒドロキシ-4-キノリル]メタノン	

10

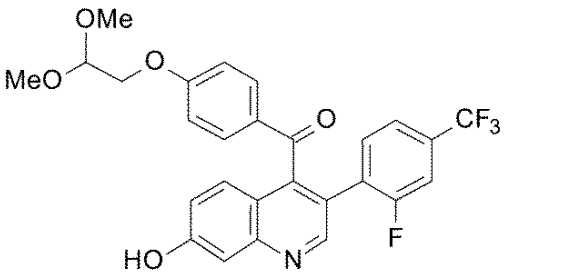
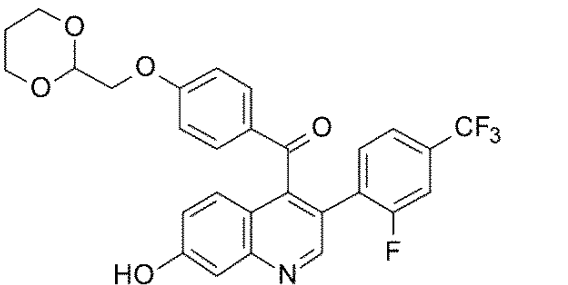
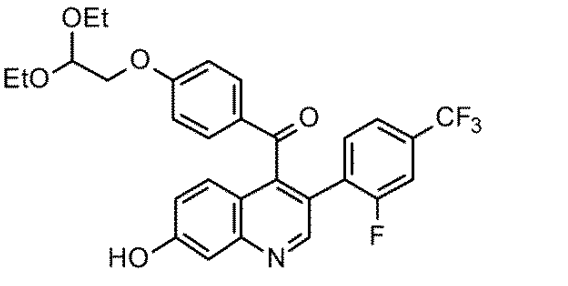
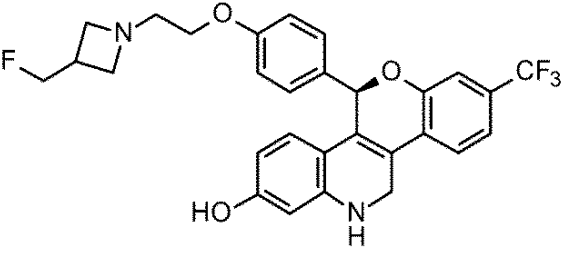
20

30

40

50

【表 5 - 2】

[4-(2,2-ジメトキシエトキシ)フェニル]-[3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-ヒドロキシ-4-キノリル]メタノン		10
[4-(1,3-ジオキサン-2-イルメトキシ)フェニル]-[3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-ヒドロキシ-4-キノリル]メタノン		20
(4-(2,2-ジエトキシエトキシ)フェニル)(3-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-7-ヒドロキシキノリン-4-イル)メタノン		30
(5R)-5-[4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-8-(トリフルオロメチル)-11,12-ジヒドロ-5H-クロメノ[4,3-c]キノリン-2-オール		

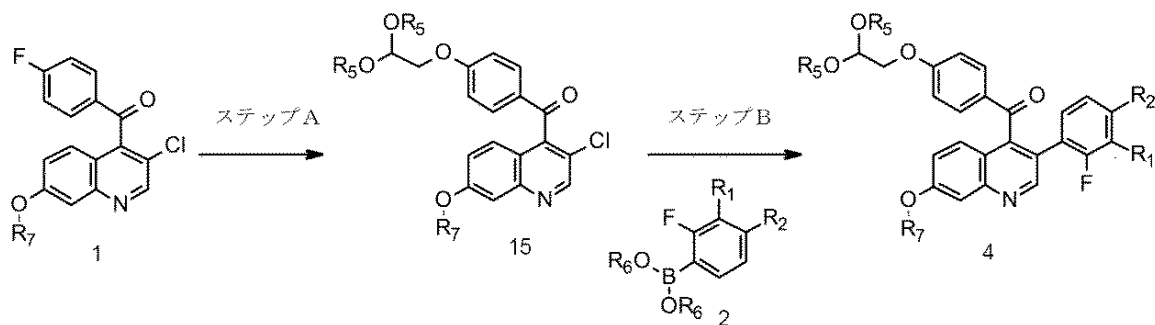
【0096】

スキーム 5 は、化合物 4 を調製するための代替方法を示す。スキーム 5 では、化合物 1 を、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}_5)_2$ シントんと反応させて化合物 15 を形成し、次いで、鈴木カップリングを行って化合物 4 を形成する。

【0097】

スキーム 5

【化 5 2】



スキーム5では、ステップAは、スキーム3のステップBに記載のとおり実行することができ、スキーム5、ステップBは、スキーム3のステップAに記載のとおり実行することができる。かかる再配列は、より少ない触媒及びボロン酸を必要とし得、より経済的なプロセスをもたらすことができる。再配列された反応は、同様の品質及び収量を提供することができる。

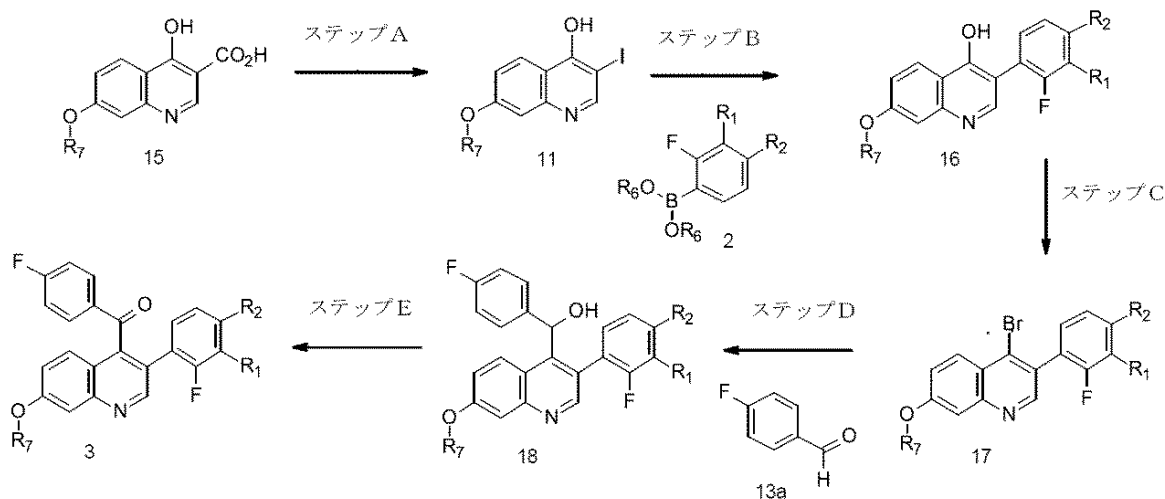
【0098】

化合物3を調製するための代替方法をスキーム6に示す。

【0099】

スキーム6

【化53】



スキーム6では、 R_7 は、保護基であるか、又はHである。ステップAは、7-メトキシ-4-ヒドロキシキノリン、化合物15を、約50℃に加熱しながらACN中の I_2 及び K_3PO_4 と反応させることによって実行される、脱炭酸ヨウ素化である。得られた生成物である3-ヨード-7-メトキシキノリン-4-オール（化合物11）は、次いで、ステップBにおいて化合物2とクロスカップリングされる。このクロスカップリングステップは、スキーム3のステップAに記載のとおり実行することができる。様々な条件を使用できるが（スキーム3のステップAを参照されたい）、好適な条件のセットには、触媒としてPEPPSI（商標）-IPr又は $(Amphos)_2PdCl_2$ のいずれか、塩基として K_2CO_3 、及び溶媒としてtert-アミルアルコール/ACN/水又はジオキサン/水の使用を伴う。

【0100】

ステップCにおける臭素化は、スキーム1のステップBに記載のとおり実行することができる。上記の化合物17は、臭化物として示される。スキーム6には示されていないが、当該技術分野において既知の塩素化又はヨウ素化法を使用して、臭化物を塩化物又はヨウ化物で置き換えることができた。三臭化リン又はオキシ臭化リンを臭素化ステップで使用することができるが、一実施形態では、オキシ臭化リンが好ましい。代替実施形態では、ステップCの臭素化は、ステップBのクロスカップリングの前に完了することができる。ステップDでは、スキーム1、ステップCに記載されているように、グリニャール付加を完了することができる。

【0101】

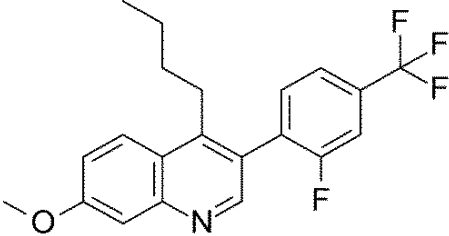
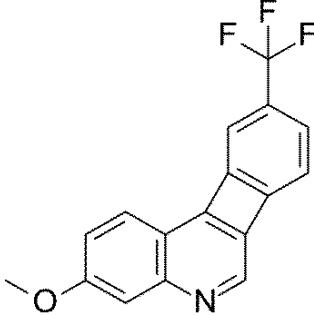
あるいは、化合物17を強塩基で処理し、それによってアニオンを生成し、これをアルデヒド13aと反応させて化合物18を得ることができる。強塩基の例には、tert-BuLi及びn-BuLiが含まれる。n-BuLiを強塩基として使用する場合、4-ブチル-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-メトキシキノリン及び3-メトキシ-9-(トリフルオロメチル)ベンゾ[3,4]シクロブタ[1,2-c]キノリンが、不純物として形成される場合がある（下表の構造を参照された

い)。

【0102】

化合物18のベンジルアルコールの酸化(ステップE)は、スキーム1のステップDに記載されているように完了することができる。化合物3のヒドロキシの脱保護は、好適な試薬を用いた合成の任意のステップで起こり得、例えば、PGがメチルである場合、好適な試薬は BBr_3 である。

【表6】

4-ブチル-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-メトキシ-キノリン	
3-メトキシ-9-(トリフルオロメチル)ベンゾ[3,4]シクロブタ[1,2-c]キノリン	

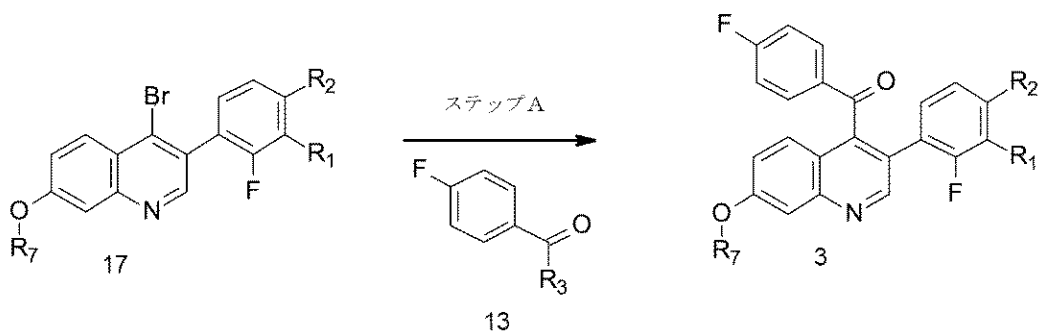
10

20

【0103】

スキーム7

【化54】



30

スキーム7は、化合物3を調製する代替方法を示す。スキーム7では、化合物17を化合物13と反応させ、 R_3 は、 Cl 又は $\text{N}(\text{OMe})\text{R}_4$ であり(式中、 $\text{R}_4 = \text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル)、 R_7 は、保護基又は H である。この反応により、アルコールの介在なしにケトン3が得られる。

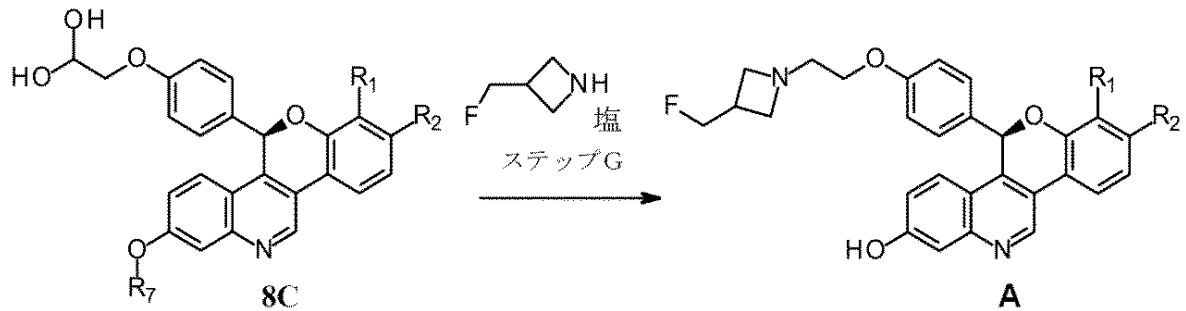
40

【0104】

スキーム8

50

【化 5 5】



10

スキーム 8 は、化合物 A を調製する代替方法を示す。スキーム 8、ステップ G では、 R_7 は、保護基であるか、又は H である。ステップ G では、スキーム 3、ステップ F において概説されるものと同様の様式でアミンと反応させて、化合物 A を取得することができる。

【0105】

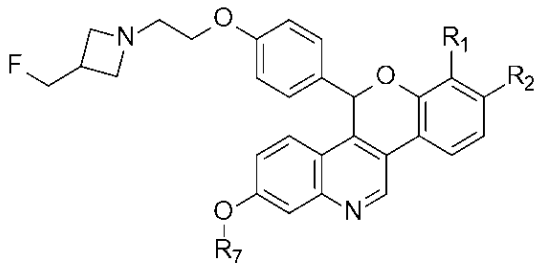
いくつかの実施形態では、式 A、式 B、又は式 C の化合物は、少なくとも 98.1% 面積、98.2% 面積、98.3% 面積、98.4% 面積、98.5% 面積、98.6% 面積、98.7% 面積、98.8% 面積、98.9% 面積、99.0% 面積、99.1% 面積、99.2% 面積、99.3% 面積、99.4% 面積、99.5% 面積、又は 99.6% 面積の純度を有する。

20

【0106】

別の実施形態では、式 A の化合物

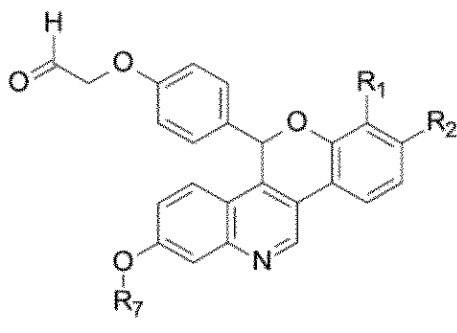
【化 5 6】



30

又はその薬学的に許容される塩であって、式中、 R_1 が、H であり、 R_2 が、 $-CF_3$ であり、 R_7 が、構造 8 の化合物：

【化 5 7】

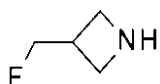


40

又はその塩を、溶媒中で、構造 9 のアミン、

50

【化 5 8】



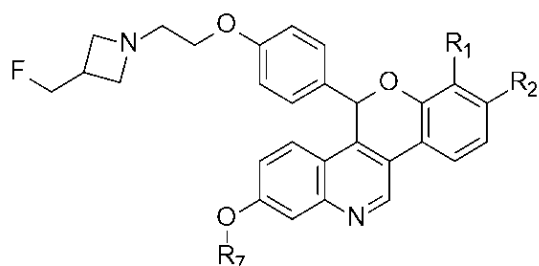
9

又はその塩、及び還元剤と反応させること入手可能なHである、化合物又はその薬学的に許容される塩が本明細書に開示される。好適な還元試薬は、本出願の別の場所に開示されている。

【0107】

更に別の実施形態では、式Aの化合物

【化 5 9】



10

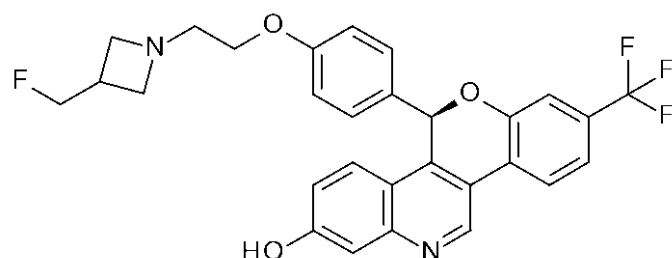
20

又はその薬学的に許容される塩であって、式中、 R_1 又は R_2 のいずれかが、独立して、 CH_3 、 F 、 CF_3 、又は CH_3 であり、他方が、 H であり、 R_7 が、 H 又は PG である、化合物又はその薬学的に許容される塩が本明細書に開示され、式Aの化合物は、HPLCを使用して測定した場合、少なくとも98%面積である。式Aの化合物は、本明細書に開示される方法を使用して調製される。

【0108】

一実施形態では、式Bの化合物であって、

【化 6 0】



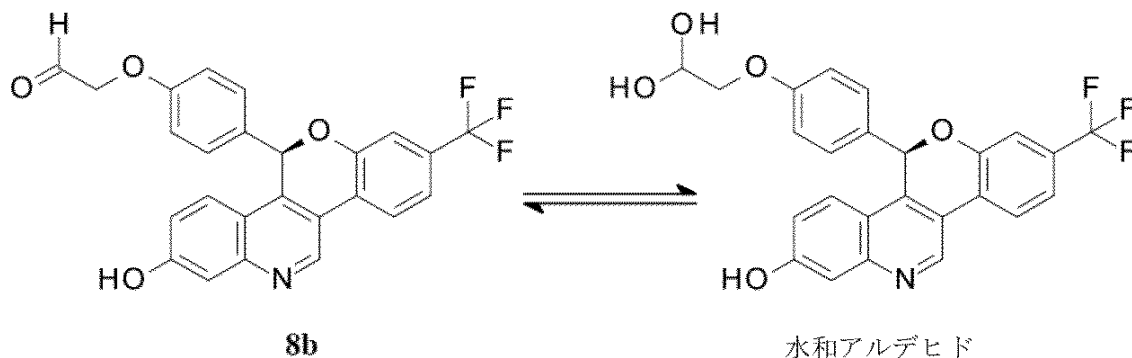
30

式中、 R_1 が、 H であり、 R_2 が、 CF_3 であり、 R_7 が、式8bのアルデヒド若しくはアルデヒド8bの水和形態：

40

50

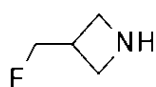
【化 6 1】



10

又はその塩を、溶媒中で、構造 9 のアミン、

【化 6 2】



9

又はその塩、及び還元剤と反応させることによって入手可能な H である、化合物が開示される。好適な還元試薬は、本出願の別の場所に開示されている。一実施形態では、式 B の化合物は、HPLC を使用して測定した場合、少なくとも 98% 面積である。別の実施形態では、式 B の化合物は、HPLC を使用して測定した場合、少なくとも 92% エナンチオマー過剰である。更に別の実施形態では、式 B の化合物は、二量体及び／又は二量体 2 を含有する。なお更に別の実施形態では、式 B の化合物は、(5R)-5-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-8-(トリフルオロメチル)-5H-クロメノ[4,3-c]キノリン-2-オールを含有する。別の実施形態では、式 B の化合物は、(5R)-5-[4-[2-[3-(クロロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-8-(トリフルオロメチル)-5H-クロメノ[4,3-c]キノリン-2-オールを含有する。一実施形態では、式 B の化合物は、(5R)-5-[4-[2-[2-(クロロメチル)-3-フルオロプロピル]アミノ]エトキシ]フェニル]-8-(トリフルオロメチル)-5H-クロメノ[4,3-c]キノリン-2-オールを含有する。更に別の実施形態では、式 B の化合物は、HPLC を使用して決定された場合、1% 未満のジヒドロキノリン及びキノリンベースの不純物を含有する。一実施形態では、式 B の化合物は、HPLC を使用して決定された場合、1% 未満のジヒドロキノリンベースの不純物を含有する。更に別の実施形態では、式 B の化合物は、HPLC を使用して決定された場合、1% 未満のキノリンベースの不純物を含有する。

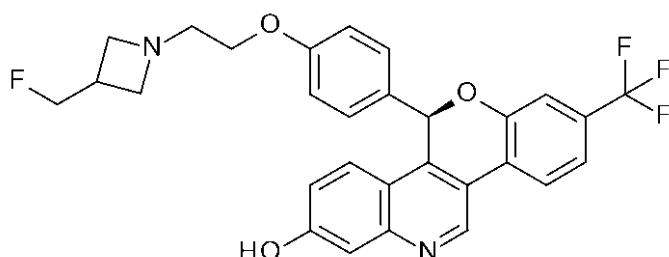
20

30

【0109】

別の実施形態では、以下のうちの少なくとも 1 つが該当する、式 B の化合物

【化 6 3】



又はその薬学的に許容される塩が開示される：

式 B の化合物は、HPLC を使用して測定した場合、少なくとも 98% 面積である；

40

50

式 B の化合物は、HPLC を使用して測定した場合、少なくとも 92 % のエナンチオマ
ー過剰率である；

式 B の化合物は、二量体及び／又は二量体 2 を含有する；

式 B の化合物は、(5R) - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] - 8 -
(トリフルオロメチル) - 5H - クロメノ [4, 3 - c] キノリン - 2 - オールを含有す
る；

式 B の化合物は、(5R) - 5 - [4 - [2 - [3 - (クロロメチル) アゼチジン - 1
- イル] エトキシ] フェニル] - 8 - (トリフルオロメチル) - 5H - クロメノ [4, 3
- c] キノリン - 2 - オールを含有する；

式 B の化合物は、(5R) - 5 - [4 - [2 - [[2 - (クロロメチル) - 3 - フルオ
ロ - プロピル] アミノ] エトキシ] フェニル] - 8 - (トリフルオロメチル) - 5H - ク
ロメノ [4, 3 - c] キノリン - 2 - オールを含有する；

式 B の化合物は、HPLC を使用して決定された場合、1 % 未満のジヒドロキノリン及
びキノリンベースの不純物を含有する；

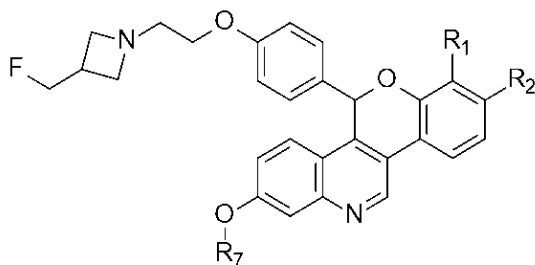
式 B の化合物は、HPLC を使用して決定された場合、1 % 未満のジヒドロキノリンベ
ースの不純物を含有する；

式 B の化合物は、HPLC を使用して決定された場合、1 % 未満のキノリンベースの不
純物を含有する。

【0110】

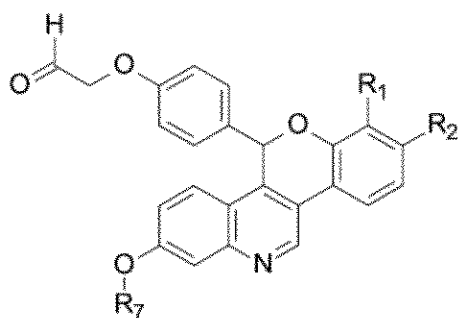
別の実施形態では、式 A の化合物

【化 6 4】



又はその薬学的に許容される塩であって、式中、R₁又はR₂のいずれかが、独立して、
Cl、F、-CF₃、又は-CH₃であり、他方が、Hであり、R₇が、H又はPGであり
、構造 8 の化合物：

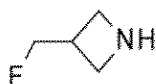
【化 6 5】



8

又はその塩を、溶媒中で、構造 9 のアミン、

【化 6 6】



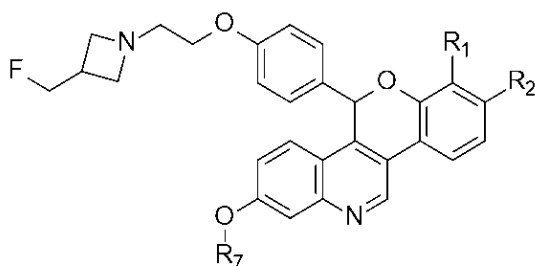
9

又はその塩、及び還元剤と反応させることによって得ることができる、化合物又はその薬学的に許容される塩が本明細書に開示され、式 A、B、及び C の化合物は、少なくとも約 92% のエナンチオマー過剰率を有する。好適な還元剤は、本出願の別の場所に開示されている。

【0111】

一実施形態では、式 A の化合物

【化 67】



10

又はその薬学的に許容される塩であって、式中、 R_1 又は R_2 のいずれかが、独立して、 CH_3 、 F 、 $-CF_3$ 、又は $-CH_3$ であり、他方が、 H であり、 R_7 が、 $C_3 \sim C_7$ アルコールを含有する、 H 又は PG である、化合物又はその薬学的に許容される塩が本明細書に開示される。式 A の化合物は、本明細書に開示される方法を使用して調製される。 $C_3 \sim C_7$ アルコールの存在及び量は、ガスクロマトグラフィーを使用して決定される。

20

【0112】

いくつかの実施形態では、 $C_3 \sim C_7$ アルコールは、 $C_3 \sim C_4$ アルコール、又は $C_3 \sim C_5$ アルコール、又は $C_3 \sim C_6$ アルコール、又は $C_4 \sim C_5$ アルコール、又は $C_4 \sim C_6$ アルコール、又は $C_4 \sim C_7$ アルコール、又は $C_5 \sim C_6$ アルコール、又は $C_5 \sim C_7$ アルコール、又は $C_6 \sim C_7$ アルコールである。追加の実施形態では、 $C_3 \sim C_7$ アルコールは、 C_3 アルコールであるか、又は C_4 アルコールであるか、又は C_5 アルコールであるか、又は C_6 アルコールであるか、又は C_7 アルコールである。 C_3 アルコールは、イソプロパノールであり、 C_4 アルコールは、*tert*-ブタノールであり、 C_5 アルコールは、*tert*-アミルアルコールである。一実施形態では、 $C_3 \sim C_7$ アルコールは、イソプロパノール、*tert*-ブタノール及び／又は*tert*-アミルアルコールを含む。一実施形態では、式 A の化合物は、イソプロパノールを含有する。一実施形態では、式 A の化合物は、*tert*-ブタノールを含有する。一実施形態では、式 A の化合物は、*tert*-アミルアルコールを含有する。

30

【0113】

式 A、B、及び C の化合物が、 $C_3 \sim C_7$ アルコールを含有する場合、 $C_3 \sim C_7$ アルコールは、1重量%以下、又は0.9重量%未満若しくは以下、又は0.8重量%以下、又は0.7重量%未満若しくは以下、又は0.6重量%以下、又は0.5重量%未満若しくは以下、又は0.4重量%以下、又は0.3重量%未満若しくは以下、又は0.2重量%以下、又は0.1重量%未満若しくは以下の量で存在する。

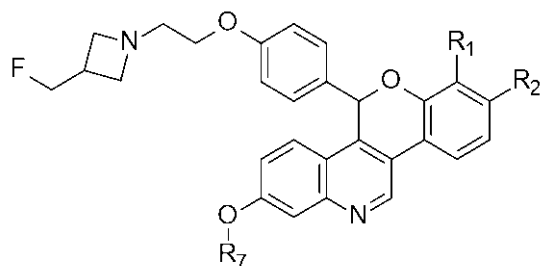
40

【0114】

式 A の化合物

50

【化 6 8】



10

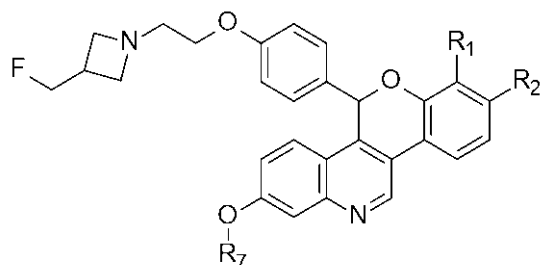
又はその薬学的に許容される塩であって、式中、 R_1 が、Hであり、 R_2 が、 $-CF_3$ であり、 R_7 が、Hであり、(5R)-5-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-8-(トリフルオロメチル)-5H-クロメノ[4,3-c]キノリン-2-オールを含有する、化合物又はその薬学的に許容される塩が本明細書に開示される。式Aの化合物は、本明細書に開示される方法を使用して調製することができる。存在する場合、(5R)-5-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-8-(トリフルオロメチル)-5H-クロメノ[4,3-c]キノリン-2-オールは、HPLCによって測定した場合、0.5%、又は0.4%、又は0.3%、又はそれを下回るレベルで存在する。

【0115】

式Aの化合物

20

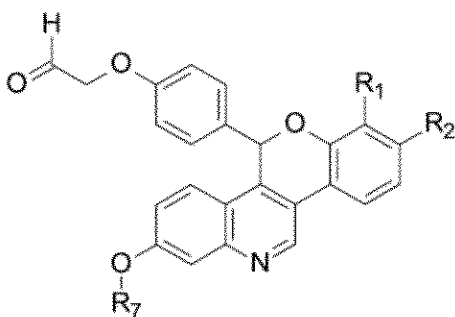
【化 6 9】



30

又はその薬学的に許容される塩であって、式中、 R_1 が、Hであり、 R_2 が、 $-CF_3$ であり、 R_7 が、Hであり、構造8の化合物：

【化 7 0】

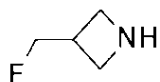


8

40

又はその塩を、溶媒中で、構造9のアミン、

【化 7 1】



9

又はその塩、及び還元剤と反応させることによって得ることができる、化合物又はその薬

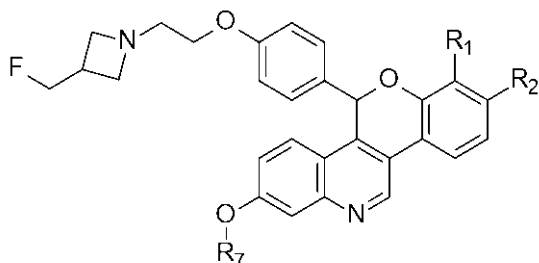
50

学的に許容される塩が本明細書に開示され、式Aの化合物は、(5R)-5-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-8-(トリフルオロメチル)-5H-クロメノ[4,3-c]キノリン-2-オールを含有する。存在するとき、(5R)-5-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-8-(トリフルオロメチル)-5H-クロメノ[4,3-c]キノリン-2-オールは、HPLCによって測定した場合、約0.5%、又は約0.4%、又は約0.3%、又はそれを下回るレベルで存在する。

【0116】

式Aの化合物

【化72】



10

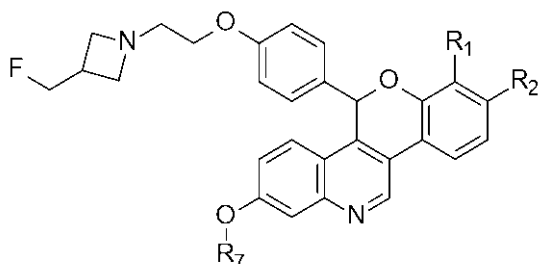
又はその薬学的に許容される塩であって、式中、R₁が、Hであり、R₂が、-CF₃であり、R₇が、Hであり、(5R)-5-[4-[2-[3-(クロロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-8-(トリフルオロメチル)-5H-クロメノ[4,3-c]キノリン-2-オールを含有する、化合物又はその薬学的に許容される塩が本明細書に開示される。式Aの化合物は、本明細書に開示される方法を使用して調製することができる。存在する場合、(5R)-5-[4-[2-[3-(クロロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-8-(トリフルオロメチル)-5H-クロメノ[4,3-c]キノリン-2-オールは、HPLCを使用して決定された場合、0.05%~0.5%のレベルで存在する。

20

【0117】

式Aの化合物

【化73】

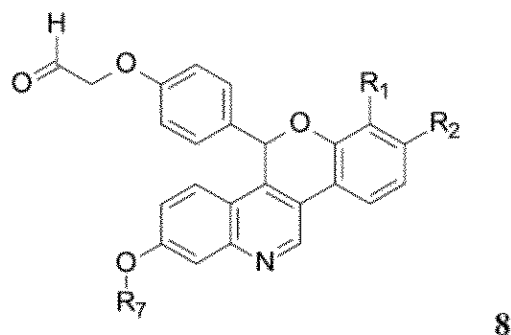


30

又はその薬学的に許容される塩であって、式中、R₁が、Hであり、R₂が、-CF₃であり、R₇が、Hであり、構造8の化合物：

40

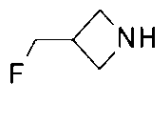
【化 7 4】



10

又はその塩を、溶媒中で、構造 9 のアミン、

【化 7 5】



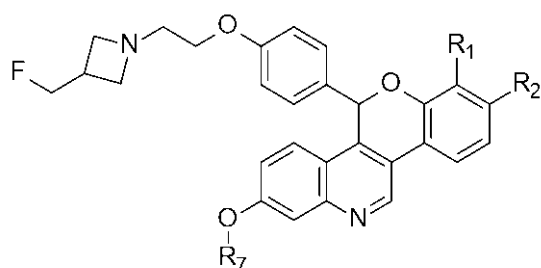
又はその塩、及び還元剤と反応させることによって得ることができる、化合物又はその薬学的に許容される塩が本明細書に開示され、式 A の化合物は、(5R)-5-[4-[2-[3-(クロロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-8-(トリフルオロメチル)-5H-クロメノ[4,3-c]キノリン-2-オールを含有する。存在する場合、(5R)-5-[4-[2-[3-(クロロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-8-(トリフルオロメチル)-5H-クロメノ[4,3-c]キノリン-2-オールは、HPLC を使用して決定された場合、約 0.05% ~ 約 0.5% のレベルで存在する。

20

【0118】

式 A の化合物

【化 7 6】



30

又はその薬学的に許容される塩であって、式中、 R_1 が、H であり、 R_2 が、 $-CF_3$ であり、 R_7 が、H であり、(5R)-5-[4-[2-[2-(クロロメチル)-3-フルオロプロピル]アミノ]エトキシ]フェニル]-8-(トリフルオロメチル)-5H-クロメノ[4,3-c]キノリン-2-オールを含有する、化合物又はその薬学的に許容される塩が本明細書に開示される。式 A の化合物は、本明細書に開示される方法を使用して調製することができる。存在する場合、(5R)-5-[4-[2-[2-(クロロメチル)-3-フルオロプロピル]アミノ]エトキシ]フェニル]-8-(トリフルオロメチル)-5H-クロメノ[4,3-c]キノリン-2-オールは、HPLC を使用して決定された場合、0.01% ~ 0.5% のレベルで存在する。

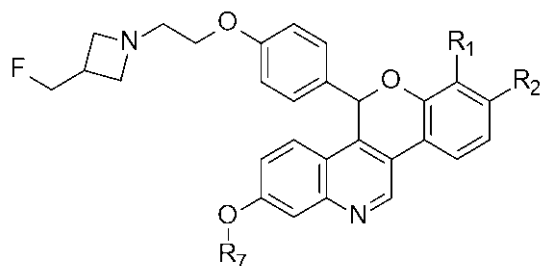
40

【0119】

式 A の化合物

50

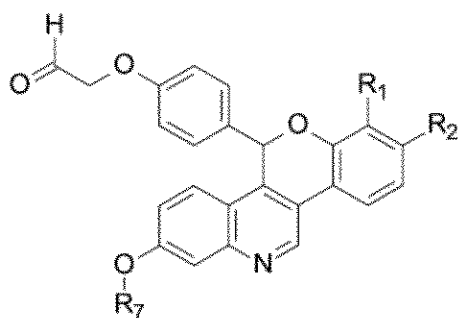
【化 7 7】



10

又はその薬学的に許容される塩であって、式中、 R_1 が、Hであり、 R_2 が、 $-CF_3$ であり、 R_7 が、Hであり、構造 8 の化合物：

【化 7 8】

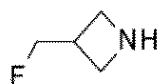


8

20

又はその塩を、溶媒中で、構造 9 のアミン、

【化 7 9】



9

30

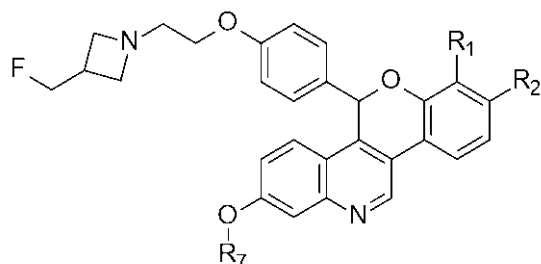
又はその塩、及び還元剤と反応させることによって得ることができる、化合物又はその薬学的に許容される塩が本明細書に開示され、式 A の化合物は、(5R)-5-[4-[2-[2-(クロロメチル)-3-フルオロプロピル]アミノ]エトキシ]フェニル]-8-(トリフルオロメチル)-5H-クロメノ[4,3-c]キノリン-2-オールを含有する。存在する場合、(5R)-5-[4-[2-[2-(クロロメチル)-3-フルオロプロピル]アミノ]エトキシ]フェニル]-8-(トリフルオロメチル)-5H-クロメノ[4,3-c]キノリン-2-オールは、HPLCを使用して決定された場合、約 0.01%~約 0.5% のレベルで存在する。

【0120】

式 A の化合物

40

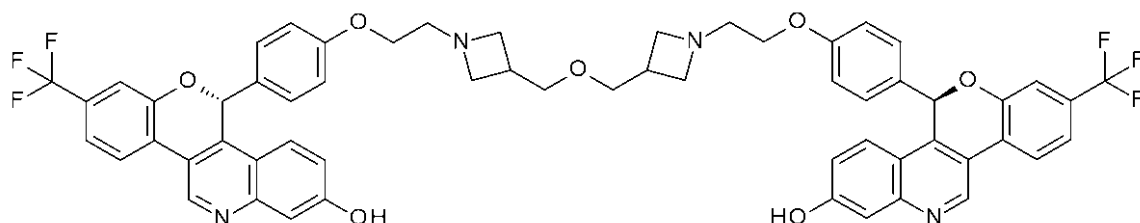
【化 8 0】



50

又はその薬学的に許容される塩であって、式中、 R_1 が、Hであり、 R_2 が、 $-CF_3$ であり、 R_7 が、Hであり、以下の二量体を含有する、化合物又はその薬学的に許容される塩が本明細書に開示される。

【化 8 1】



10

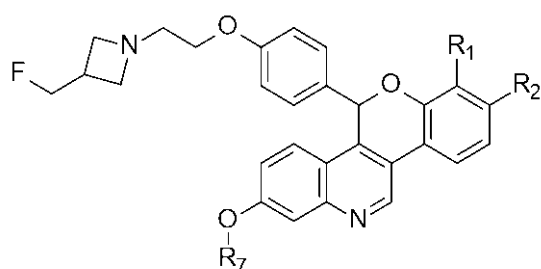
【 0 1 2 1】

式 A の化合物は、本明細書に開示される方法を使用して調製することができる。存在する場合、二量体は、HPLCを使用して決定された場合、約 0.01%～約 0.5%のレベルで存在する。二量体は、式 A の化合物のジェットミリング中に形成され得、すなわち、二量体は、式 A の化合物が単離された後に形成される。

【 0 1 2 2】

また、式 A の化合物

【化 8 2】

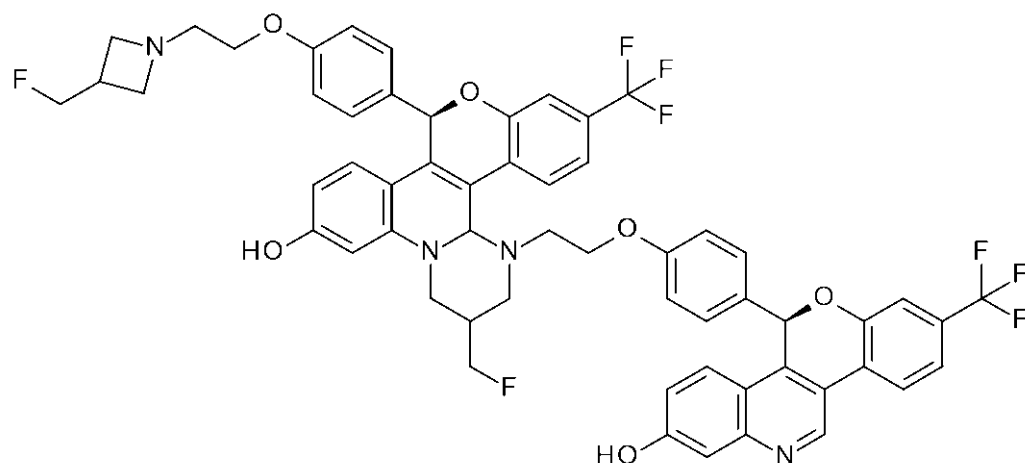


20

又はその薬学的に許容される塩であって、式中、 R_1 が、Hであり、 R_2 が、 $-CF_3$ であり、 R_7 が、Hであり、以下の二量体 2 を含有する、化合物又はその薬学的に許容される塩が本明細書に開示される。

30

【化 8 3】



40

【 0 1 2 3】

式 A の化合物は、本明細書に開示される方法を使用して調製することができる。存在する場合、二量体 2 は、HPLCを使用して決定された場合、約 0.01%～約 0.5%のレベルで存在する。二量体 2 は、式 A の化合物のジェットミリング中に形成され得、すな

50

わち、二量体は、式 A の化合物が単離された後に形成される。

【0124】

いくつかの実施形態では、式 A の化合物は、二量体、二量体 2、又はそれらの混合物を含有し得る。好ましくは、式 A の化合物中の二量体及び／又は二量体 2 の量は、最小化される。より好ましくは、式 A の化合物中の二量体及び／又は二量体 2 の量は、HPLC を使用して測定した場合、検出不可能であるか、又は更により好ましくはゼロである。

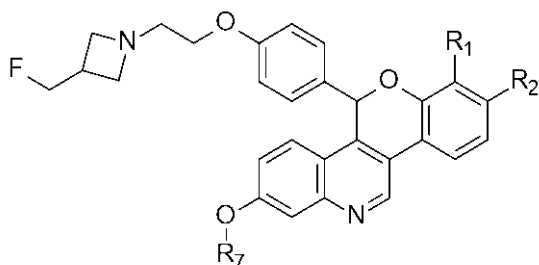
【0125】

理論に束縛されることを望むものではないが、二量体及び二量体 2 は、非晶質（すなわち、非結晶性）式 A との相互作用から、又はそれを介して形成され则认为られている。ジェットミリングは、非晶質の式 A の含有量を増加させるため、二量体及び／又は二量体 2 を増加させると思われる。ストレス条件において 40℃、相対湿度 75% で 6 ヶ月間保管すると、HPLC で約 0.2% の二量体、及び HPLC で約 0.2% の二量体 2 が、式 A の化合物中で同定された。二量体及び／又は二量体 2 が保存前に形成される場合、それらは、HPLC によって測定した場合、約 0.05% 未満の量で存在する。非晶質の式 A の含有量を低減すると、形成される二量体及び二量体 2 の量が低減するはずである。

【0126】

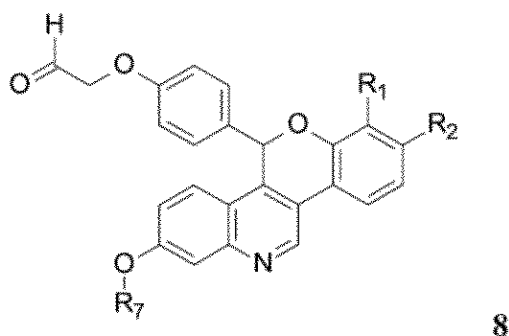
式 A の化合物

【化 8 4】



又はその薬学的に許容される塩であって、式中、 R_1 が、H であり、 R_2 が、 $-CF_3$ であり、 R_7 が、H であり、構造 8 の化合物：

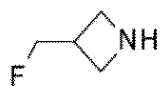
【化 8 5】



8

又はその塩を、溶媒中で、構造 9 のアミン、

【化 8 6】



9

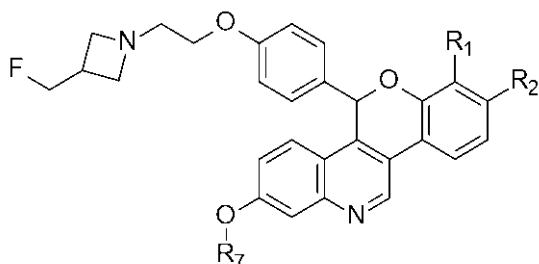
又はその塩、及び還元剤と反応させることによって得ることができる、化合物又はその薬学的に許容される塩が本明細書に開示され、式 A の化合物は、4-ブチル-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-メトキシキノリンを含有する。

存在する場合、4-ブチル-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-メトキシキノリンは、HPLCを使用して決定された場合、約0.5%未満のレベルで存在する。

【0127】

式Aの化合物

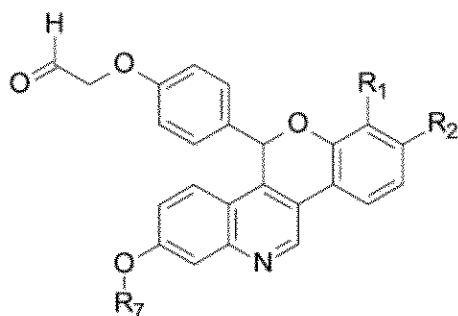
【化87】



10

又はその薬学的に許容される塩であって、式中、 R_1 が、Hであり、 R_2 が、 $-CF_3$ であり、 R_7 が、Hであり、構造8の化合物：

【化88】

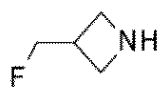


8

20

又はその塩を、溶媒中で、構造9のアミン、

【化89】



9

30

又はその塩、及び還元剤と反応させることによって得ることができる、化合物又はその薬学的に許容される塩が本明細書に開示され、式Aの化合物は、3-メトキシ-9-(トリフルオロメチル)ベンゾ[3,4]シクロブタ[1,2-c]キノリンを含有する。存在する場合、3-メトキシ-9-(トリフルオロメチル)ベンゾ[3,4]シクロブタ[1,2-c]キノリンは、HPLCを使用して決定された場合、約0.5%未満のレベルで存在する。

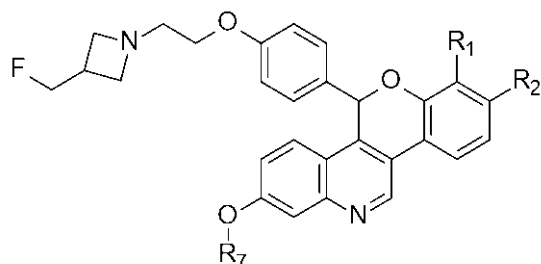
【0128】

式Aの化合物

40

50

【化 9 0】



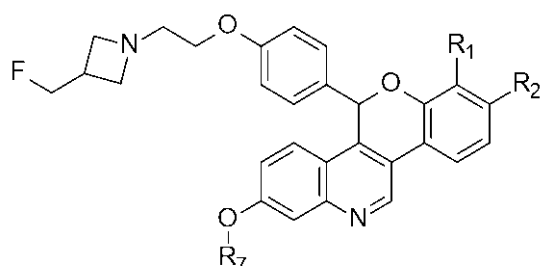
10

又はその薬学的に許容される塩であって、式中、 R_1 が、Hであり、 R_2 が、 $-CF_3$ であり、 R_7 が、Hであり、3-メトキシ-9-(トリフルオロメチル)ベンゾ[3,4]シクロブタ[1,2-c]キノリンを、HPLCを使用して決定された場合、約0.5%未満の量で含有する、化合物又はその薬学的に許容される塩が本明細書に開示される。

【0129】

式Aの化合物

【化 9 1】



20

又はその薬学的に許容される塩であって、式中、 R_1 が、Hであり、 R_2 が、 $-CF_3$ であり、 R_7 が、Hであり、4-ブチル-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-メトキシキノリンを、HPLCを使用して決定された場合、約0.5%未満の量で含有する、化合物又はその薬学的に許容される塩が本明細書に開示される。

30

【0130】

本明細書に開示される方法の全ては、式Aのエナンチオマー濃縮化合物を調製するために使用することができる。好ましくは、式Aのエナンチオマー濃縮化合物は、式B及び式Cの化合物を得るために調製される場合、式B及び式Cの化合物は、少なくとも約90%のエナンチオマー過剰率を有する。エナンチオマー過剰率は、キラルクロマトグラフィー（キラルHPLCなど）又は当該技術分野において既知の他の方法を使用して決定することができる。より好ましくは、化合物は、少なくとも約91%、又は少なくとも約92%、又は少なくとも約93%、又は少なくとも約94%、又は少なくとも約95%、又は少なくとも約96%、又は少なくとも約97%、又は少なくとも約97.5%、又は少なくとも約98%、又は少なくとも約98.5%、又は少なくとも約99%、又は少なくとも約99.1%のエナンチオマー過剰率を有する。

40

【0131】

一実施形態では、式Aの以前に開示された化合物のうちのいずれかにおいて、 R_7 は、Hである。

【0132】

別の実施形態では、以前に開示された式Aの化合物の全てが、R-エナンチオマー形態を有する。

【0133】

更に別の実施形態では、以前に開示された式Aの化合物のうちのいずれかにおいて、 R^1 は、Hである。

50

【0134】

なおも更に別の実施形態では、式Aの以前に開示された化合物のうちのいずれかにおいて、 R^2 は、 CF_3 である。

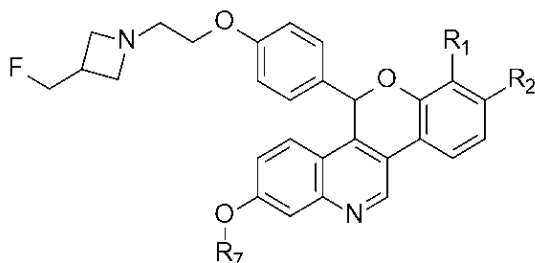
【0135】

一実施形態では、式Aの以前に開示された化合物のうちのいずれかにおいて、 R_7 は、PGである。場合によっては、PGは、メチルである。

【0136】

一実施形態では、式Aの以前に開示された化合物

【化92】



10

又はその薬学的に許容される塩のうちのいずれかにおいて、式中、 R_1 又は R_2 のいずれかが、独立して、Cl、F、 $-CF_3$ 、又は $-CH_3$ であり、他方が、Hであり、 R_7 は、H又はPGであり0.15%面積未満の1つ以上のジヒドロキノリン又はキノリンベースの不純物を含有する。ジヒドロキノリン又はキノリン系不純物は、式Aの化合物を作製するために使用されたジヒドロキノリン及び／又はキノリン環系を含有する化合物である。本明細書に開示される方法を使用して、式Aの化合物を調製するために使用された中間体又はその合成中に作製された中間体は、ジヒドロキノリン及びキノリンベースの不純物の例であり、中間体由来する不純物も同様である。いくつかの実施形態では、存在するジヒドロキノリン又はキノリン不純物の総量は、1.0%面積未満、又は0.9%面積未満、0.8%面積未満、又は0.7%面積未満、1.0%面積、又は0.9%面積未満、0.8%面積未満、又は0.7%面積未満、0.6%面積未満、又は0.5%面積未満、0.4%面積未満、又は0.3%面積未満、又は0.2%面積未満、又は0.15%面積、又は0.1%面積未満である。

20

30

【0137】

一実施形態では、化合物4中のケトン基のキラル還元は、ジフェニルー[(2R)-ピロリジン-2-イル]メタノール、ホウ酸トリメチル、及びボランN，N-ジエチルアニリンを使用することを含む、CBSプロトコルを使用して実施される。更なる実施形態では、キラル還元は、THF及び2-MeTHFのうちの少なくとも1つを含む溶媒中で実施される。好ましくは、得られるキラルアルコールは、キラルクロマトグラフィーを使用して測定した場合、少なくとも95% eeである。

【0138】

ピリジンボランを調製するためのプロセスもまた、本明細書に開示され、このプロセスは、ピリジニウム塩と水素化ホウ素ナトリウムとを溶媒中で反応させることを含む。様々なピリジニウム塩を使用することができるが、一実施形態ではピリジニウムp-トシレートが好ましい。ピリジンボランの調製に使用することができる溶媒には、非プロトン性溶媒が含まれる。非プロトン性溶媒の例には、エーテルが含まれるが、これに限定されない。好ましいエーテルには、テトラヒドロフラン及び2-メチルテトラヒドロフランが含まれる。ピリジンボランの形成は、典型的には、約15~30℃又は19~25℃の温度で実施される。一実施形態では、反応は、約19~約21℃である、室温で実施される。反応時間は変動し得るが、典型的には、約1~約24時間である。いくつかの実施形態では、反応時間は、約2~約12時間である。完了したら、珪藻土などの濾過剤を通して反応物を濾過することができる。生成物は、精製せずに使用することができるか、又は当該技

40

50

術分野において既知の方法を使用して精製することができる。

【0139】

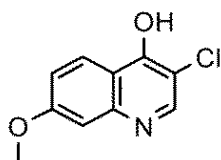
以下の調製及び実施例は、本発明を更に説明する。参照標準及び ^1H NMRを使用して、純度を決定することができる。1, 3, 5-トリメトキシベンゼンは、 ^1H NMR参照内部標準として使用することができる。

【0140】

調製1

【化93】

3-クロロ-7-メトキシキノリン-4-オール



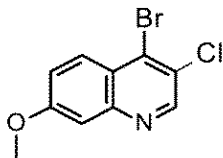
スキーム1、ステップA：DMF（1240 L、8.0 L/kg）及び7-メトキシキノリン-4-オール（155.04 kg、885.03 mol）を一緒に添加する。27.5℃で30分間攪拌する。温度を30℃に調整する。45℃未満の反応温度を維持しながら、NCS（118.18 kg、885.03 mol）を少しずつ添加する。温度を40℃に調整する。24時間攪拌する。15℃に冷却する。水（4651 L、30 L/kg）を添加する。25℃で1時間混合し、次いで濾過し、生成物を水（775 L、5 L/kg）で洗浄する。減圧下、65℃で乾燥させて、表題化合物を淡褐色の固体（153.34 kg、収率82.6%）として得る。

【0141】

調製2

【化94】

4-ブロモ-3-クロロ-7-メトキシキノリン



スキーム1、ステップB：3-クロロ-7-メトキシキノリン-4-オール（154.32 kg、736.2 mol）及びトルエン（1543 L、10 L/kg）を合わせる。27.5℃で30分間攪拌する。温度を40℃未満に維持しながら、P(O)Br₃（253.3 kg、883.39 mol）を添加する。100℃に3時間加熱する。5℃に冷却し、次いで、水（1312 L、8.5 L/kg）中のNaOH（104.94 kg、2623.6 mol）の溶液を添加する。温度を70℃未満に保ちながら、減圧下で8.5 L/kgに濃縮する。水（308.6 L、2.0 L/kg）を添加する。70℃未満の減圧下で、8.5 L/kgに濃縮する。水（308.6 L、2.0 L/kg）を添加する。70℃未満の減圧下で、8.5 L/kgに濃縮する。27.5℃に冷却する。水（1543 L、10 L/kg）を添加する。5℃に冷却する。生成物を濾過し、水（308.6 L、2.0 L/kg）で洗浄する。水（771.6 L、5.0 L/kg）中のNaOH（15.43 kg、385.8 mol）の溶液を添加し、30℃で5分間攪拌する。固体を濾過し、水（463.0 L、3.0 L/kg）で洗浄する。減圧下、65℃で乾燥させて、表題化合物を褐色の固体（174.20 kg、収率86.8%）として得る。

【0142】

代替調製2

4-ブロモ-3-クロロ-7-メトキシキノリン

スキーム 1、ステップ B：3-クロロ-7-メトキシキノリン-4-オール（25.0 g、119 mmol）及び DMF（225 mL、9 mL/g）を一緒に添加する。0℃に冷却する。10℃未満の温度を維持しながら、PBr₃を添加する。47.5℃に加熱する。3時間攪拌する。25℃に冷却する。20 w/w% Na₂CO₃（250 mL）の溶液を添加する。固体を濾過し、水（125 mL）で洗浄する。減圧下で乾燥させて、表題化合物を褐色の固体（29.0 g、収率 89%）として得る。

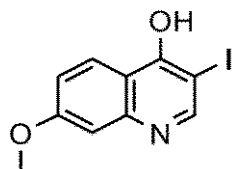
【0143】

調製 3

【化 95】

3-ヨード-7-メトキシキノリン-4-オール

10



スキーム 6、ステップ A：4-ヒドロキシ-7-メトキシキノリン-3-カルボン酸（10.00 g、43.34 mmol）、K₃PO₄（11.3 g、52.2 mmol）、及び ACN（100 mL）を一緒に添加する。ヨウ素（22.0 g、86.7 mmol）を添加し、50℃で16時間加熱する。生成物を濾過し、ACNで洗浄し、減圧下40℃で乾燥させて、表題化合物（9.70 g、収率 72.1%）を得る。¹H NMR（400 MHz, d₆-DMSO）δ 11.98（s, 1H），8.48 – 8.35（m, 1H），8.07 – 7.95（m, 1H），7.01 – 6.94（m, 2H），3.86（s, 3H）。¹³C NMR（101 MHz, d₆-DMSO）δ 172.97, 162.36, 144.76, 141.78, 127.89, 117.41, 114.75, 99.55, 81.11, 55.98。

20

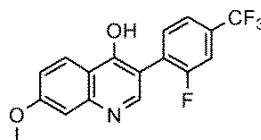
【0144】

調製 4

【化 96】

3-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-7-メトキシキノリン-4-オール

30



スキーム 6、ステップ B：3-ヨード-7-メトキシキノリン-4-オール（5.00 g、16.6 mmol）、2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸（7.27 g、33.2 mmol）、[1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン]（3-クロロピリジル）パラジウム(II)ジクロリド（0.289 g、0.416 mmol）、炭酸カリウム（4.87 g、34.9 mmol）を添加する。窒素で脱気し、次いで、tert-アミルアルコール（50 mL）及び水（10 mL）を添加する。70℃に3時間加熱し、次いで、追加の2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸（1.82 g、8.32 mmol）、[1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン]（3-クロロピリジル）パラジウム(II)二塩化物（0.058 g、0.083 mmol）を添加し、1時間攪拌する。22℃に冷却し、次いで濾過し、1:5の水:tert-アミルアルコール、次いで水で洗浄する。減圧下、45℃で乾燥させて、表題化合物（4.26 g、収率 66.2%）を得る。

40

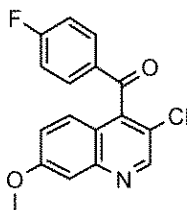
50

【0145】

調製5

【化97】

(3-クロロ-7-メトキシキノリン-4-イル) - (4-フルオロフェニル) メタノン



スキーム1、ステップD：THF（239mL、477mmol）中のイソプロピルマグネシウムクロリド2.0Mを、THF（1.5L）中の4-ブロモ-3-クロロ-7-メトキシキノリン（100g、367mmol）の攪拌溶液に-25℃で添加し、温度を-20℃未満に維持する。-25℃で1時間攪拌する。-5℃未満の温度を維持しながら、4-フルオロベンズアルデヒド（54.65g、440mmol）をゆっくりと添加する。-10℃で2時間攪拌する。水（500mL）及びEtOAc（500mL）を添加する。27.5℃で30分間攪拌する。1M HCl水溶液（500mL）を添加する。27.5℃で30分間攪拌する。有機層を分離し、5% NaCl水溶液（500mL）及び5% NaHCO₃水溶液（500mL）で洗浄する。4.5mL/gが残るまで、減圧下、50℃未満で蒸留する。EtOAc（500mL）を添加し、5.5mL/gが残るまで、減圧下、50℃未満で蒸留する。EtOAc（1200mL）を添加する。27.5℃で30分後、水（500mL）及びKBr（8.73g、0.073mol）、続いてTEMPO（2.81g、0.18mol）を添加する。27.5℃で30分後、-2.5℃に冷却し、次亜塩素酸ナトリウム（500mL、74.44mmol）とNaHCO₃（500mLの水に25.0g）の溶液との混合によって調製した次亜塩素酸ナトリウムの水溶液を添加する。混合物を-2.5℃で1時間攪拌し、溶液を27.5℃に温め、有機層を分離し、水層をEtOAc（500mL）で抽出する。合わせた有機物を水（2×500mL）で洗浄し、中性活性炭（グレードPF-33N、5g、0.05w/w）で処理し、Hyflo床で濾過する。4.5mL/gが残るまで、減圧下、50℃未満で蒸留する。EtOH（500mL）を添加することによって溶媒をEtOHに交換し、4.5mL/gが残るまで蒸留する（共蒸留/濃縮1倍を繰り返す）。75℃に加熱し、30分間攪拌する。12.5℃にゆっくりと冷却する。30分間攪拌し、固体を濾過し、EtOH（100mL）で洗浄する。減圧下、42.5℃で乾燥させて、表題化合物を褐色の固体（78g、収率67.8%）として得る。

【0146】

代替調製5

(3-クロロ-7-メトキシキノリン-4-イル) - (4-フルオロフェニル) メタノン

スキーム2、ステップC：THF（119mL、0.238mol）中のイソプロピルマグネシウムクロリド2.0Mを、THF（750mL）中の4-ブロモ-3-クロロ-7-メトキシキノリン（50g、0.183mol）の攪拌溶液に、-25℃で滴下添加し、温度を-15℃未満に維持する。-22.5℃で2時間攪拌する。ビス[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]エーテル（35.28g、0.220mol）を添加し、30分間攪拌する。温度を-5℃未満に維持しながら、4-フルオロベンゾイルクロリド（34.8g、0.220mol）をゆっくりと添加する。-7.5℃で1時間攪拌する。珪藻土で濾過し、EtOAc（250mL）で洗浄する。合わせた濾液を1M HCl（250mL）水溶液、続いて5% NaCl水溶液（250mL）で洗浄する。中性活性炭（グレードPF-33N、5g、0.05w/w）で処理し、珪藻土で濾過する。4.5mL/gが残るまで、減圧下、50℃未満で蒸留する。EtOH（500mL）を添加し、4.5mL/gが残るまで蒸留する（共蒸留/濃縮1倍を繰り返す）ことによって

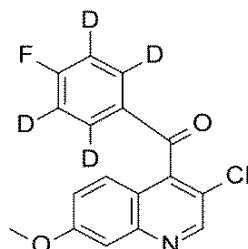
、溶媒をEtOHに交換する。75℃に加熱し、30分間攪拌する。12.5℃にゆっくりと冷却し、30分間攪拌し、濾過し、固体をEtOH(100mL)で洗浄する。減圧下、42.5℃で乾燥させて、表題化合物を褐色の固体(38g、収率66%)として得る。

【0147】

調製6

【化98】

(3-クロロ-7-メトキシ-4-キノリル)-(2,3,5,6-テトラジュウテリオ-4-フルオロフェニル)メタノン



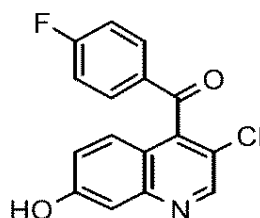
THF(2.8mL、5.6mmol)中の2Mイソプロピルマグネシウムクロリドを、THF(12mL)中の4-ブromo-3-クロロ-7-メトキシキノリン(0.74g、2.7mmol)の溶液に-40℃で添加し、1時間攪拌する。THF(1.5mL)中の2,3,5,6-テトラジュウテリオ-4-フルオロベンゾイルクロリド(0.97g、5.97mmol)の溶液を添加し、混合物を-40℃で30分間攪拌し、次いで、室温に30分間温める。水及び飽和NH₄Cl(3mL)の2対1混合物を、反応物に添加する。混合物を水(40mL)で希釈し、DCM(3×20mL)で抽出する。有機層を合わせ、飽和ブライン(10mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過する。濾液をシリカゲル(8g)上で濃縮し、ヘキサン中10~30% EtOAcの勾配で溶出するシリカクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物(0.48g、収率55%)を黄色の固体として得る。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.98(s, 1H), 7.57(d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.40(d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.31(dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 3.95(s, 3H).

【0148】

調製7

【化99】

(3-クロロ-7-ヒドロキシキノリン-4-イル)-(4-フルオロフェニル)メタノン



メチルエーテルの切断：DCM(112.0g、0.45mol)中の1M BBr₃を、DCM(494mL)中の(3-クロロ-7-メトキシキノリン-4-イル)-(4-フルオロフェニル)メタノン(47.0g、0.15mol)の攪拌溶液に15℃で添加し、温度を30℃未満に維持する。35℃に温め、50~68時間攪拌する。反応物を水(47mL)でクエンチし、2M NaOH(水溶液)を使用して、pHを11~12に調整する。層を分離し、生成物の沈殿のために2M HCl(水溶液)を使用して、水層のpHを7~8に調整する。固体を濾過し、水及びDCMで洗浄し、減圧で乾燥させて、

表題化合物（39.4 g、収率85.4%）を得る。

【0149】

代替調製7

（3-クロロ-7-ヒドロキシキノリン-4-イル）（4-フルオロフェニル）メタノン
メチルエーテルの切断：（3-クロロ-7-メトキシキノリン-4-イル）（4-フル
オロフェニル）メタノン（80 g、0.25 mol）、HBr 48%（800 mL）及
び酢酸（400 mL）を添加する。30℃で30分間攪拌する。110℃に48時間加熱
する。90℃に冷却し、7.5 mL/gが残るまで、減圧下、100℃未満で蒸留する。
5℃に冷却し、温度を25℃未満に維持しながら水（800 mL）を添加する。5℃で2
時間攪拌し、次いで濾過し、水（80 mL）で洗浄する。固体をNaHCO₃（水溶液）
（24 g、1200 mL中0.30 w/w、15 mL/gの水）で、25℃で30分間処
理する。濾過し、固体を水（160 mL）で洗浄する。減圧下、60℃で乾燥させて、表
題化合物を褐色の固体（72 g、収率94.2%、純度98.92%、以下のアッセイ条
件によって決定：Shimadzu LC-20A HPLCシステム、Agilent
Bonus RPカラム（75 mm×4.6 mm、3.5 mm）、カラム温度30℃、7
5% A（水中0.05% TFA）/25% B（AcCN中0.05% TFA）～4
0% A/60% Bの勾配で20分間かけて、次いで、5% A/95% Bで2分間かけて
、1.5 mL/分の流量、UV 245 nmで溶出）を得る。

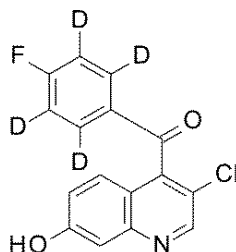
10

【0150】

調製8

【化100】

（3-クロロ-7-ヒドロキシ-4-キノリル）-（2, 3, 5, 6-テトラジェウテリオ-4-フ
ルオロフェニル）メタノン



30

DCM（10 mL、10 mmol、3.3 当量）中の1 M三臭化ホウ素を、DCM（2
4 mL）中の（3-クロロ-7-メトキシ-4-キノリル）-（2, 3, 5, 6-テトラ
ジェウテリオ-4-フルオロフェニル）メタノン（0.96 g、3.0 mmol）の溶
液に添加し、35℃で24時間加熱する。DCM（10 mL、10 mmol）中の1 M三
臭化ホウ素の第2のアリコートを追加し、35℃で2日間加熱する。室温に冷却し、飽和
重炭酸ナトリウム（60 mL）に注ぎ、DCM（2×60 mL）で抽出する。合わせた有
機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、シリカゲル上に濃縮する。DCM中0～8
% MeOHの勾配で溶出するシリカクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物
（0.84 g、収率92%）を黄褐色の固体として得る。¹H NMR（400 MHz
、DMSO-d₆）δ 10.55（s, 1H）、8.89（s, 1H）、
7.39（d, J = 2.4 Hz, 1H）、7.35（d, J = 9.0
Hz, 1H）、7.21（dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H）。

40

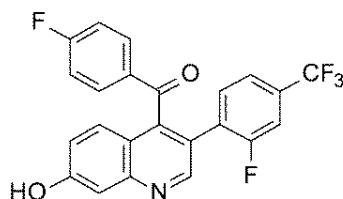
【0151】

調製9

50

【化 101】

(3-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-7-ヒドロキシキノリン-4-イル) (4-フルオロフェニル) メタノン



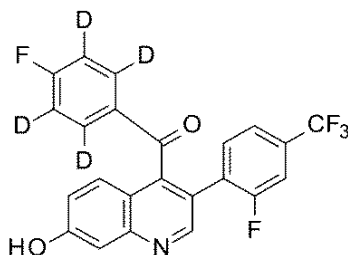
スキーム 3、ステップ A：窒素雰囲気下、(3-クロロ-7-ヒドロキシ-4-キノリル)-(4-フルオロフェニル)メタノン (500.0 g、1.66 mol)、2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸 (447.9 g、2.15 mol)、NaHCO₃ (210.0 g、2.49 mol)、THF (3 L)、及び水 (750 mL) を合わせる。混合物を窒素で脱気し、Pd-XPhos-G2 (13.0 g、16.6 mmol) を添加し、続いて、反応混合物を 65℃ で 18.0 時間加熱する。混合物を 20～30℃ に冷却し、珪藻土 (約 50 g) で濾過し、濾過ケーキを EtOAc (1.5 L) ですすぐ。合わせた有機層を分離し、EtOAc (3×1.5 L) を添加しながら濃縮して、EtOAc 溶液 (2.5 L) を得、7% の NaHCO₃ 水溶液 (2 L) 及び 25% の NaCl 水溶液 (2 L) で洗浄する。有機層をシリカチオール (50 g) で、55℃ で 2 時間処理する。混合物を珪藻土 (約 50 g) で濾過し、EtOAc (1.5 L) で洗浄し、1.5 L に濃縮し、25℃ に冷却し、n-ヘプタン (7.5 L) を 2 時間かけて添加する。得られた混合物を 5℃ に冷却し、1 時間攪拌し、濾過し、n-ヘプタン (1.5 L) で洗浄し、45℃ で 18.0 時間乾燥させて、表題化合物をオフホワイトの固体 (660.0 g、収率 88.0%、純度 94.9%、代替調製 7 に記載のアッセイによって決定) として得る。¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 10.60 (s, 1H), 8.89 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.74 – 7.66 (m, 3H), 7.59 – 7.44 (m, 4H), 7.29 – 7.20 (m, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, d₆-DMSO) δ 193.97, 165.61 (d, J = 255.4 Hz), 159.66, 159.01 (d, J = 247.8 Hz), 150.91, 149.34, 143.11, 133.40 (d, J = 2.8 Hz), 132.78 (d, J = 2.6 Hz), 132.33 (d, J = 9.9 Hz), 130.91 (qd, J = 33.1, 8.1 Hz), 128.39 (d, J = 16.0 Hz), 126.62, 123.08 (qd, J = 272.1, 2.4 Hz), 121.97, 121.35 (m), 121.10 (d, J = 2.9 Hz), 117.63, 116.27 (d, J = 22.3 Hz), 113.22 (dq, J = 25.8, 3.8 Hz), 110.70.

【0152】

調製 10

【化102】

[3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-ヒドロキシ-4-キノリル]
-(2, 3, 5, 6-テトラジュウテリオ-4-フルオロフェニル)メタノン



10

真空脱気し、窒素（3倍）を用いて（3-クロロ-7-ヒドロキシ-4-キノリル）-（2, 3, 5, 6-テトラジュウテリオ-4-フルオロフェニル）メタノン（0.83 g、2.6 mmol）、[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ボロン酸（0.82 g、3.9 mmol）、XPhos Pd G2（82 mg、4 mol%）、炭酸カリウム（1.08 g、7.8 mmol）、水（5 mL）、及びtert-アミルアルコール（15 mL）の溶液を再充填する。80℃で1時間加熱し、室温に冷却し、水（40 mL）で希釈し、EtOAc（2×40 mL）で抽出する。有機層を合わせ、飽和ブライン（20 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。残渣をDCMに溶解し、シリカゲル上に濃縮した。ヘキサン中20～25% EtOAcの勾配で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィー上で精製して、表題化合物（0.96 g、収率85%）を固体として得る。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 10.59（s, 1H），7.71（dd, J = 10.0, 1.7 Hz, 1H），7.61 – 7.49（m, 2H），7.49 – 7.41（m, 2H），7.23（dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H），¹⁹F NMR（376 MHz, DMSO-d₆）δ -61.30（s），-103.61（s），-111.80（m）。

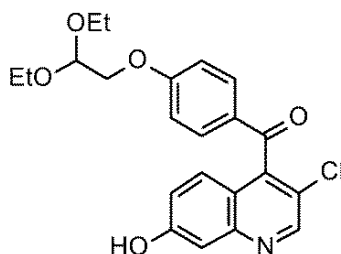
20

【0153】

調製11

【化103】

（3-クロロ-7-ヒドロキシキノリン-4-イル）（4-（2, 2-ジエトキシエトキシ）フェニル）メタノン



40

スキーム5、ステップA：窒素雰囲気下、THF溶液（92.98 g、165.7 mmol）中の20%カリウムtert-ブトキシドを、40分間かけて、2, 2-ジエトキシエタノール（11.56 g、86.2 mmol）及びTHF（60 mL）の溶液に5℃で添加し、0.5時間攪拌する。別の反応器に、（3-クロロ-7-ヒドロキシ-4-キノリル）-（4-フルオロフェニル）メタノン（20 g、66.3 mmol）及びTHF（160 mL）を添加し、得られた溶液を、カリウムtert-ブトキシド／2, 2-ジエトキシエタノール／THF混合物に5℃で添加する。16.0時間後、20%クエン酸水溶液（60 mL）及び20% NaCl水溶液（60 mL）を反応物に添加し、有機相を分離し、活性炭（1.5 g）を25℃で0.5時間循環させる。MTBE（3×100

50

mL) を添加しながら有機相を濃縮し、MTBE (160 mL) 溶液を得、20% NaCl 水溶液 (60 mL) で洗浄する。得られた有機層を60 mLに濃縮し、40℃に加熱し、n-ヘプタン (80 mL) を1時間かけて添加する。得られたスラリーを40℃で1時間攪拌し、2時間かけて5℃に冷却し、更に16.0時間攪拌する。固体を濾過し、n-ヘプタン (40 mL) で洗浄し、45℃で乾燥させて、表題化合物をオフホワイトの固体 (21.0 g、収率76.2%) として得る。¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 10.55 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.80 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.64 (dq, J = 9.5, 7.0 Hz, 2H), 3.53 (dq, J = 9.5, 7.0 Hz, 2H), 1.10 (t, J = 7.1 Hz, 6H)

【0154】

代替調製11

(3-クロロ-7-ヒドロキシキノリン-4-イル) (4-(2,2-ジエトキシエトキシ)フェニル)メタノン

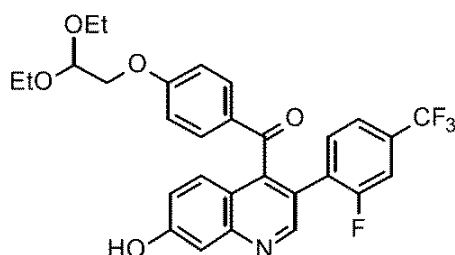
スキーム5、ステップA：反応器に、(3-クロロ-7-ヒドロキシキノリン-4-イル) (4-(2,2-ジエトキシエトキシ)フェニル)メタノン (992.7 g、2.39 mol)、(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ボロン酸 (650 g、3.10 mol)、NaHCO₃ (304 g、3.58 mol)、THF (6.0 L)、水 (1.5 L) を添加した。溶液を窒素で脱気する。PdXPhos G2 (14.40 g、17.9 mmol) を添加する。65℃で16時間攪拌する。30℃に冷却し、水 (1.0 L) を添加する。珪藻土で濾過し、THF (3.0 L) で洗浄する。水 (2.0 L) 及びヘプタン (2.0 L) を添加する。有機層を分離し、CUNO (活性炭フィルター媒体) で処理し、ヘプタンで結晶化して、表題生成物 (1177 g、収率89.54%、純度98.54%、以下のHPLC条件を使用して決定：Shimadzu LC-20A HPLCシステム、Agilent Bonus RPカラム (75mm×4.6 mm、3.5 mm)、カラム温度30℃、75% A (水中0.05% TFA) / 25% B (AcCN中0.05% TFA) ~ 40% A / 60% B の勾配で20分間かけて、次いで、5% A / 95% B で2分間かけて、1.5 mL / 分の流量、UV 245 nmで溶出) を得る。

【0155】

調製12

【化104】

(4-(2,2-ジエトキシエトキシ)フェニル) (3-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-7-ヒドロキシキノリン-4-イル)メタノン



スキーム3、ステップB：窒素雰囲気下、THF (291 mL、0.29 mol) 中の1 Mカリウムtert-ブトキシドを、THF (150 mL) 中の2,2-ジエトキシエタノール (20.3 g、0.15 mol) の溶液に、5℃で1.0時間かけて添加する。

別の反応器において、(3-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-7-ヒドロキシキノリン-4-イル)(4-フルオロフェニル)メタノン(50.0 g、0.12 mol)をTHF(200 mL)に溶解し、得られた溶液を、カリウムtert-ブトキシド/2,2-ジエトキシエタノール/THF混合物に、5℃で40分間かけて添加する。16.0時間後、20%クエン酸(150 mL)を反応混合物に添加し、有機相を25%のNaCl水溶液(150 mL)で洗浄する。有機層を、活性炭(1.5 g)を介して25℃で2.0時間循環させ、次いで濃縮してTHFを除去し、一方でMTBE(2×250 mL)を添加して、最終体積400 mLのMTBE溶液を生成する。MTBE溶液を20%ブライン(150 mL)で洗浄し、最終体積150 mLに濃縮し、40℃に加熱し、n-ヘプタン(400 mL)を2.0時間かけて添加する。得られたスラリーを40℃で1.0時間攪拌し、3.0時間かけて5℃に冷却し、16.0時間攪拌する。固体を濾過し、n-ヘプタン(100 mL)で洗浄し、55℃で16.0時間乾燥させて、表題化合物を黄色の固体として得る(51.1 g、収率80.7%、純度94.3%、以下のHPLC条件を使用して決定：Shimadzu LC-20A HPLCシステム、Agilent Bonus RPカラム(75 mm×4.6 mm、3.5 mm)、カラム温度30℃、65% A(水中0.05% TFA)/35% B(AcCN中の0.05% TFA:MeOH=70:30(v/v)~25% A/75% Bの勾配で20分間かけて、次いで、5% A/95% Bで5分間かけて、1.5 mL/分の流量、UV 245 nmで溶出)。¹H NMR(500 MHz, d₆-DMSO) δ 10.65(s, 1H), 8.89(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.73 – 7.67(m, 1H), 7.61 – 7.49(m, 4H), 7.49 – 7.42(m, 2H), 7.22(dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 7.01 – 6.96(m, 2H), 4.77(t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.01(d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.64(dq, J = 9.6, 7.0 Hz, 2H), 3.52(dq, J = 9.6, 7.0 Hz, 2H), 1.09(t, J = 7.0 Hz, 6H). ¹³C NMR(126 MHz, d₆-DMSO) δ 193.48, 163.20, 159.70, 159.04(d, J = 248.5 Hz), 150.77, 149.02, 144.13, 133.38(d, J = 3.0 Hz), 131.71, 131.36 – 130.31(m), 129.18, 128.50(d, J = 16.0 Hz), 126.78, 123.06(qd, J = 272.5, 2.3 Hz), 121.43 – 121.14(m), 121.03, 120.92, 117.90, 114.97, 113.25(dq, J = 25.4, 3.6 Hz), 110.44, 99.65, 68.31, 62.02, 15.19. HRMS(ESI) m/z: [M+H]⁺C₂₉H₂₆F₄NO₅の計算値: 544.1681、実測値: 544.1669。

【0156】

代替調製12

(4-(2,2-ジエトキシエトキシ)フェニル)(3-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-7-ヒドロキシキノリン-4-イル)メタノン

スキーム5、ステップB：窒素雰囲気下、(3-クロロ-7-ヒドロキシキノリン-4-イル)(4-(2,2-ジエトキシエトキシ)フェニル)メタノン(10.0 g、24.1 mmol)を、[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ボロン酸(6.5 g、31.3 mmol)、NaHCO₃(3.0 g、36.1 mmol)、THF(60 mL)、及び水(15 mL)を合わせる。得られた混合物を窒素で脱気し、PdX Phos-G2(0.2 g、0.24 mmol)を添加し、65℃に16.0時間加熱する。混合物を25℃に冷却し、珪藻土(10 g)で濾過し、EtOAc(30 mL)ですすぐ。EtOAc(3×50 mL)を添加しながら、合わせた有機流を濃縮して、50 mLのEtOAc溶液を得、次いで、7%のNaHCO₃水溶液(30 mL)及び25%のNaCl水溶液(40 mL)で洗浄する。有機層をシリカチオール(1 g、5~10%w

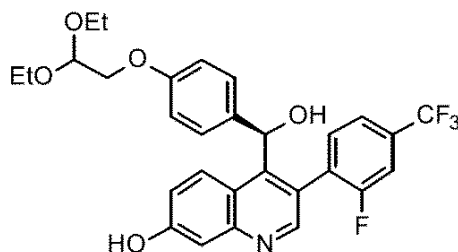
／w) で、60℃で16.0時間処理する。混合物を25℃に冷却し、珪藻土(10g)で濾過し、EtOAc(30mL)ですすぐ。有機流を合わせ、MTBE(2×50mL)を添加しながら濃縮して、30mLのMTBE溶液を提供する。n-ヘプタン(80mL)を40℃で0.5時間かけて添加して、スラリーを形成し、5℃に冷却して、1.0時間攪拌する。固体を濾過し、n-ヘプタン(20mL)で洗浄し、50℃で乾燥させて、表題化合物をオフホワイトの固体(11.0g、収率84%)として得る。

【0157】

調製13

【化105】

(R)-4-(4-(2,2-ジエトキシエトキシ)フェニル)-(ヒドロキシ)メチル)-3-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)キノリン-7-オール



スキーム4、ステップC：窒素雰囲気下、(4-(2,2-ジエトキシエトキシ)フェニル)-(3-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-7-ヒドロキシキノリン-4-イル)メタノン(100.0g、0.18mol)、ジフェニル[(2R)-ピロリジン-2-イル]メタノール(14.0g、55mmol)、ホウ酸トリメチル(6.7g、64.0mmol)、及びTHF(1.0L)を合わせる。得られた混合物を25℃で1.0時間攪拌する。混合物に、10M BH₃-Me₂S溶液(56.0g、0.74mol)を添加し、次いで、45℃に2.0時間温める。25℃に冷却した後、MeOH(100mL)を0.5時間かけて添加し、次いで、エタノールアミン(23.5g、0.37mol)を添加し、70℃に16.0時間加熱する。混合物を500mLに濃縮し、MTBE(500mL)を添加し、混合物を25%のNaCl(2×300mL)で洗浄する。THF(3×300mL)を添加しながら、真空下、40℃で有機層を濃縮して、1.0LのTHF溶液を生成する。MnO₂(32.0g、0.36mol)をTHF溶液に添加し、60℃に16.0時間加熱する。珪藻土(20g)を介した濾過によって固体を除去し、ケーキをTHF(500mL)ですすぐ。合わせた有機溶液を、活性炭(1.5g)を介して25℃で2時間循環させる。ACN(3×300mL)を添加しながら、得られた溶液を真空下50℃で濃縮して、表題化合物をACN溶液(96.0gの表題化合物を含有する、332.5gのACN溶液、収率96%、97.3% ee)として得る。キラル分析条件：Agilent 1260 HPLCシステム、Chiralpak IG(250mm×4.6mm、5μm)、カラム温度45℃、55%水及び45% ACNで、40℃で25分間かけて、1.0mL/分の流量、UV230nm、t_R16.2分で溶出する。アトロプ異性体のより高度に合体した共鳴をもたらすように100℃で収集されたNMRデータ：¹H NMR(500 MHz, d₆-DMSO, 100℃) δ 8.63(s, 1H), 8.24(d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.79 - 7.64(m, 3H), 7.39 - 7.36(m, 1H), 7.12(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09 - 7.03(m, 1H), 6.84(d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.03(s, 1H), 4.77(t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.94(dd, J = 5.0, 1.6 Hz, 2H), 3.83 - 3.45(m, 4H), 1.32 - 0.83(m, 6H)。¹³C NMR(126 MHz, d₆-DMSO, 100℃) δ 159.62(d, J = 247.3 Hz), 158.41, 157.30, 150.93, 150.62, 146.46,

136.15, 133.78, 130.81 (qd, $J = 33.1, 7.7$ Hz), 130.36 (d, $J = 16.8$ Hz), 128.96, 126.67, 123.58, 123.32 (qd, $J = 272.4, 2.7$ Hz), 121.43 – 120.60 (m), 119.62, 118.80, 114.48, 113.03 (dd, $J = 26.0, 3.9$ Hz), 110.84, 100.24, 70.30, 68.93, 61.93, 15.12. MS (ESI) m/z : $[M+H]^+ 546.2$.

【0158】

代替調製13

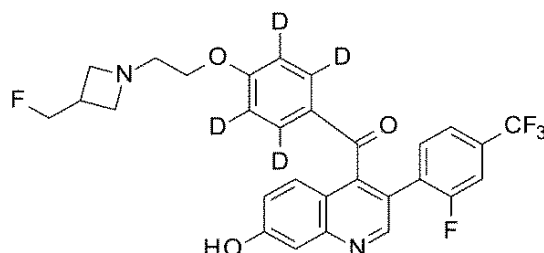
(R)-4-(4-(2,2-ジエトキシエトキシ)フェニル)(ヒドロキシ)メチル)-3-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)キノリン-7-オール
スキーム4、ステップC: ジフェニル-[(2R)-ピロリジン-2-イル]メタノール (47mg, 0.186mmol)、THF (10mL)、ホウ酸トリメチル (1.26mL, 11.1mmol) を添加する。35℃に1時間加熱する。25℃に冷却し、ボランN, N-ジエチルアニリン (2.70mL, 14.7mmol) を添加する。THF (10mL) 中の [4-(2,2-ジエトキシエトキシ)フェニル]-[3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-ヒドロキシ-4-キノリル]メタノン (2.00g, 3.68mmol) の溶液を添加する。55℃に80分間加熱する。0℃に冷却し、次いで、MeOH (3.00mL) を添加する。脱錯体のために60℃に加熱する。98.22% ee中の表題化合物を取得する。キラル分析条件: Chiralpak IG (250mm×4.6mm, 5μm)、カラム温度45℃、ACN中63%~60%水の勾配で、40℃で55分間かけて、1.0mL/分の流量、UV230nm、 t_R 37.76分で溶出する。

【0159】

調製14

【化106】

[3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-ヒドロキシ-4-キノリル]-[2,3,5,6-テトラジュウテリオ-4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]メタノン



TEA (1.8mL, 12.9mmol) を、MeOH (10mL) 中の2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エタノール・HCl (1.15g, 6.7mmol, 3.3当量) の懸濁液に添加し、15分間攪拌した後、THF (20mL) で希釈する。減圧下で混合物を濃縮する。残渣をTHF (20mL) に懸濁し、濾過し、固体をTHF (5mL) で洗浄する。濾液を減圧下で濃縮する。残渣をTHF (25mL) で希釈し、セルロースシリンジフィルターで濾過する。濾液をカリウムtert-ブトキシド (1.55g, 13.8mmol) で処理し、10分間攪拌する。THF (15mL) 中の [3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-ヒドロキシ-4-キノリル]- (2,3,5,6-テトラジュウテリオ-4-フルオロフェニル)メタノン (0.88g, 2.0mmol) の溶液を添加し、混合物を室温で一晩攪拌する。反応物をDCM (100mL) で希釈し、半飽和塩化アンモニウム (50mL) で洗浄する。水性洗浄液を、DCM (2×25mL) で抽出する。合わせた有機層を飽和ブライン (25mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、シリカゲル上に濃縮する。

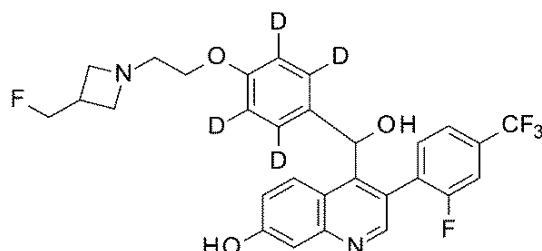
DCM中0～6% MeOHの勾配で溶出する、シリカゲル上で精製して、表題化合物（0.66 g、収率60%）を黄色の固体として得る。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 10.54（s, 1H）, 8.86（d, J = 1.6 Hz, 1H）, 7.72（dd, J = 10.1, 1.7 Hz, 1H）, 7.59 – 7.54（m, 1H）, 7.51（t, J = 7.6 Hz, 1H）, 7.45 – 7.39（m, 2H）, 7.20（dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H）, 4.54（d, J = 6.2 Hz, 1H）, 4.42（d, J = 6.2 Hz, 1H）, 3.96（t, J = 5.5 Hz, 2H）, 3.28（dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 2H）, 2.97（dd, J = 7.3, 5.9 Hz, 2H）, 2.78 – 2.62（m, 3H）, ¹⁹F NMR（376 MHz, DMSO-d₆）δ 17.28（m）, –61.24（s）, –111.93（t, J = 8.6 Hz）.

【0160】

調製15

【化107】

3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[ヒドロキシ-[2,3,5,6-テトラジュウテリオ-4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]メチル]キノリン-7-オール



水素化ホウ素ナトリウム（0.20 g、5.2 mmol）を、THF及び2-プロパノール（24 mL）の1：1混合物中の[3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-ヒドロキシ-4-キノリル]-[2,3,5,6-テトラジュウテリオ-4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]メタノン（0.28 g、0.51 mmol）の溶液に添加する。24時間後（0.20 g、5.2 mmol）及び72時間後（0.20 g、5.2 mmol）、水素化ホウ素ナトリウムを更に添加する。6日後、1 M HCl（20 mL）及びDCM（50 mL）との反応物を希釈し、10分間攪拌する。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム（50 mL）で希釈する。層を分離し、水層をDCM（2×50 mL）で抽出した。有機層を合わせ、減圧下で濃縮する。残渣をMeOH（20 mL）に溶解し、12 M HCl（2 mL）を添加し、60℃で2時間加熱する。混合物を冷却し、pHを飽和炭酸水素ナトリウム（50 mL）で塩基性に調整し、DCM（3×50 mL）で抽出する。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、シリカゲル上に濃縮する。DCM中3～8% MeOHの勾配で溶出する、シリカゲル上で精製して、表題化合物（0.17 g、63%）を黄色の固体として得る。

【0161】

調製16

10

20

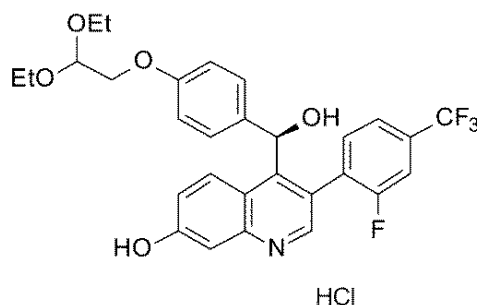
30

40

50

【化108】

(R) - 4 - ((4 - (2 , 2 - ジエトキシエトキシ) フェニル) (ヒドロキシ) メチル) - 3 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) キノリン - 7 - オール・HCl



(R) - 4 - ((4 - (2 , 2 - ジエトキシエトキシ) フェニル) (ヒドロキシ) メチル) - 3 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) キノリン - 7 - オール (236 mg、43 mmol) を EtOAc (3 mL) に、500 rpm で攪拌しながら溶解して、黄色の溶液を得る。HCl (500 μ L、EtOAc 中 1 M) を添加して、透明な溶液を得る。150 rpm で 30 分間攪拌して、15 分後に濃厚なスラリーを得る。濾過し、オフホワイトの沈殿物を収集して、表題化合物 (230 mg、収率 91.4%) を得る。

【0162】

結晶性形態の X 線粉末回折 (XRPD)

結晶性固体の XRPD パターンは、CuK α (1.5418 Å) 源及び Linxeye 検出器を備えた、40 kV 及び 40 mA で作動している、Bruker D8 Endeavor X 線粉末回折計で得られる。試料は、0.009 $2\theta^\circ$ のステップサイズ及び 0.5 秒/ステップの走査速度で、0.3 $^\circ$ の一次スリット開口、及び 3.9 $^\circ$ PSD の開口を使用して、4 ~ 42 $2\theta^\circ$ で走査される。乾燥粉末を石英試料ホルダーに充填し、ガラススライドを使用して滑らかな表面を得る。結晶形態の回折パターンを、周囲温度及び相対湿度で収集する。8.853 及び 26.774 $2\theta^\circ$ でピークを有する内部 NIST 675 標準に基づいて、パターン全体をシフトした後、MDI-Jade の結晶ピーク位置を決定する。結晶学の分野において、任意の所与の結晶形態に関して、結晶形態及び晶癖などの要因から生じる好ましい配向に起因して、回折ピークの相対強度が変化し得ることが周知されている。好ましい配向の効果が存在する場合、ピーク強度は変化するが、多形体の特徴的なピーク位置は変化しない。例えば、The United States Pharmacopeia #23, National Formulary #18, pages 1843-1844, 1995 を参照されたい。更に、所与の任意の結晶形態について、角ピーク位置がわずかに変化し得ることも、結晶学の分野において周知である。例えば、ピーク位置は、試料が分析される温度の変動、試料の変位、又は内部標準の有無に起因して移行し得る。本発明の場合、 ± 0.2 $2\theta^\circ$ のピーク位置の変動性は、示された結晶形態の明確な同定を妨げることなく、これらの潜在的な変動を考慮すると推定される。結晶形態の確認は、顕著なピークの任意の固有の組み合わせに基づいて行うことができる。

【0163】

(R) - 4 - ((4 - (2 , 2 - ジエトキシエトキシ) フェニル) (ヒドロキシ) メチル) - 3 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) キノリン - 7 - オール HCl 形態の調製試料は、表 1 に記載の回折ピーク (2シータ値) を有し、特に、11.1、20.2、及び 22.2 からなる群から選択される 1 つ以上のピークと組み合わせ、5.6 にピークを有する、CuK α 放射線を使用する XRPD パターンを特徴とする。

【0164】

表 1. 結晶性 (R) - 4 - ((4 - (2 , 2 - ジエトキシエトキシ) フェニル) (ヒド

ロキシ)メチル)－3－(2-フルオロ－4－(トリフルオロメチル)フェニル)キノリン－7-オールHCl形態のXRPDピーク

【表 7】

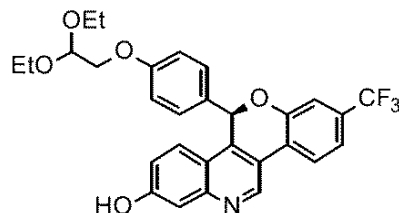
ピーク	角度(° 2-シータ)+/-0.2°	相対強度(最も強いピークの%)
1	5.6	100.0%
2	11.1	25.6%
3	13.3	9.7%
4	14.2	13.4%
5	20.2	26.3%
6	20.7	24.4%
7	21.3	21.4%
8	22.2	31.5%
9	25.4	23.6%
10	26.7	16.4%

【0165】

調製 17

【化 109】

(R)－5-4-(2,2-ジエトキシエトキシ)フェニル)－8-(トリフルオロメチル)－5H
－[1]ベンゾピラノ[4,3-c]キノリン－2-オール



スキーム 4、ステップ D：窒素雰囲気下、(R)－4-(4-(2,2-ジエトキシエトキシ)フェニル)(ヒドロキシ)メチル)－3-(2-フルオロ－4-(トリフルオロメチル)フェニル)キノリン－7-オール(総重量 332.5 g = 96.0 g の調製 13 の化合物；94.6% ee；176.0 mmol、約 400 mL)を、Cs₂CO₃ (230.0 g、706.0 mmol) 及び ACN (560 mL) と合わせ、得られた混合物を窒素で脱気する。反応混合物を 85℃で 3 時間攪拌し、25℃に冷却し、珪藻土 (40 g) で濾過し、ケーキを ACN (300 mL) ですすぐ。濾液を合わせ、すすぎ、活性炭 (1.5 g) を介して 20℃で 2.0 時間循環させる。混合物を濃縮し、濃縮中に 2-Me THF (3×500 mL) を添加して、2-Me THF 溶液 (最終体積 800 mL) を得る。1 M KHSO₄ (2×500 mL) 及び 10% の NaCl 水溶液 (300 mL) で洗浄する。得られた有機層を最終体積 200 mL に濃縮し、得られた混合物を 40℃に温める。n-ヘプタン (100 mL) を混合物に滴下添加し、1 時間攪拌し、次いで、更に n-ヘプタン (1.4 L) をゆっくりと添加する。得られたスラリーを 3 時間かけて 5℃に冷却し、18 時間攪拌する。固体を濾過し、n-ヘプタン (300 mL) で洗浄し、続いて真空中、45℃で 24.0 時間乾燥させて、表題化合物を黄色の固体 (102.3 g、95.2% ee；収率 86.6%、純度 78.3% w/w) として得る。純度は、以下の HPLC 条件を使用して決定した：Shimadzu LC-20A HPLC システム、Agilent Bonus RP カラム (75 mm×4.6 mm、3.5 mm

)、カラム温度30℃、65% A (H₂O中の0.05% TFA) / 35% B (MeOH中の0.05% TFA) ~ 5% A / 95% Bの勾配で30分間かけて、流量1.5 mL / 分、UV 260 nmで溶出する。キラル分析条件: Shimadzu LC-20A HPLCシステム、Chiralpak IG (250 mm × 4.6 mm、5 μm)、カラム温度45℃、水中55~75% ACNの勾配で23分間かけて、流量1.2 mL / 分、UV 268 nmで溶出して、表題化合物を得る、*t*_(R) 15.9分、¹H NMR (500 MHz, *d*₆-DMSO) δ 11.38 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.47 - 7.27 (m, 3H), 7.25 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 6.86 - 6.79 (m, 2H), 4.70 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.89 - 3.80 (m, 2H), 3.58 (dq, *J* = 9.5, 7.0 Hz, 2H), 3.47 (dq, *J* = 9.5, 7.0 Hz, 2H), 1.05 (td, *J* = 7.0, 0.9 Hz, 6H)。¹³C NMR (126 MHz, *d*₆-DMSO) δ 161.88, 159.18, 151.76, 144.86, 143.32, 141.77, 130.92 (q, *J* = 32.3 Hz), 129.83, 129.68, 126.75, 125.13 (d, *J* = 2.7 Hz), 123.60, 122.56, 119.34, 118.79, 118.44, 115.21, 107.11, 100.21, 74.12, 68.38, 62.21, 15.63。HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ + C₂₉H₂₇F₃NO₅の計算値: 526.1763、実測値: 526.1777。

【0166】

代替調製17

(R)-5-4-(2,2-ジエトキシエトキシ)フェニル)-8-(トリフルオロメチル)-5H-[1]ベンゾピラノ[4,3-*c*]キノリン-2-オール

(R)-4-((4-(2,2-ジエトキシエトキシ)フェニル)(ヒドロキシ)メチル)-3-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)キノリン-7-オール (2 g) 及び *tert*-アミルアルコールを合わせる。ナトリウム *tert*-ペントキシド (0.85 g) を添加し、温度を20~30℃で19時間維持する。ナトリウム *tert*-ペントキシド (0.2 g) を更に添加し、20~30℃で4時間攪拌して、粗製の表題化合物を得る。

【0167】

代替調製17a

(R)-5-4-(2,2-ジエトキシエトキシ)フェニル)-8-(トリフルオロメチル)-5H-[1]ベンゾピラノ[4,3-*c*]キノリン-2-オール

窒素を、2-MeTHF (100 mL) 中の (R)-4-((4-(2,2-ジエトキシエトキシ)フェニル)(ヒドロキシ)メチル)-3-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)キノリン-7-オール (18.4 g、34.8 mmol、96.3% ee) 及びナトリウム *tert*-ペントキシド (11.3 g、102.6 mmol) の溶液を通して、25℃で約30分~1時間泡立てる。25℃で16時間攪拌する。NaHSO₄ (1M、60 mL)、続いて7% NaHCO₃ (60 mL)、次いで水 (60 mL) で洗浄する。溶液を約60 mLに濃縮し、材料をヘプタン添加によって結晶化する。沈殿した固体を濾過し、2-MeTHF / ヘプタン溶液で洗浄し、真空乾燥させて、表題化合物 (14.1 g、収率77%、95.6% ee) を得る。表題化合物及び出発物質のキラル分析条件は、それぞれ調製17及び調製13に由来する。

【0168】

調製18

10

20

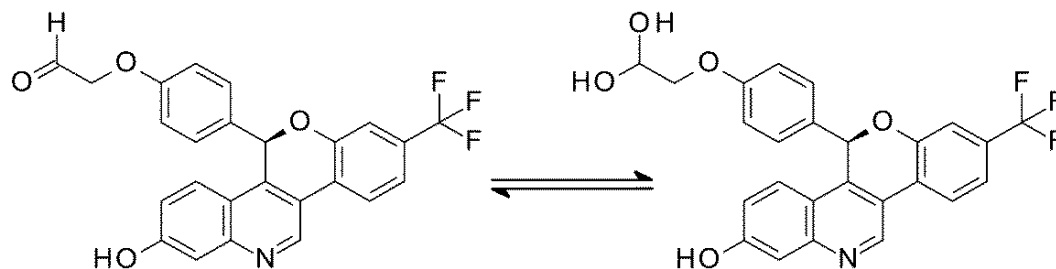
30

40

50

【化 110】

(R) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシ - 8 - (トリフルオロメチル) - 5H - [1] ベンゾピラノ [4, 3-c] キノリン - 5 - イル) フェノキシ) アセトアルデヒド及び (R) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシ - 8 - (トリフルオロメチル) - 5H - クロメノ [4, 3-c] キノリン - 5 - イル) フェノキシ) エタン - 1, 1 - ジオール



スキーム 4、ステップ E：上に示したように、アルデヒド形態は、水和アルデヒド形態と平衡状態にあり得ることに留意すべきである。

【0169】

窒素雰囲気下、(R) - 5 - 4 - (2, 2 - ジエトキシエトキシ) フェニル - 8 - (トリフルオロメチル) - 5H - [1] ベンゾピラノ [4, 3-c] キノリン - 2 - オール (248.1 g、純度 80.6% = 200.0 g; 92.4% ee; 381.0 mmol; 純度分析条件は、調製 17 に記載のとおりである) を、ACN (1.0 L) 及び水性 1N HCl (350 mL) と合わせる。得られた混合物を 60℃で 2 時間攪拌し、25℃に冷却し、活性炭 (1.5 g) を介して 1.0 時間循環させる。NaHCO₃ (350 mL) の 7% 水溶液を 1.0 時間かけて添加し、温度を 20~30℃に維持しながら pH を 3 に調整する。得られた混合物を真空下、35~45℃で 1.4 L に濃縮する。水 (2 L) を 3.0 時間かけて添加し、25℃で、7% NaHCO₃ (140 mL) で pH を 5.9 に調整する。混合物を 25℃で 2 時間、次いで、5℃で 48 時間攪拌する。得られた固体を濾過し、水 (400 mL) で洗浄し、固体を懸濁させ、ACN (600 mL) を 45℃で 2.0 時間添加し、次いで、5℃で 2.0 時間攪拌する。得られた固体を濾過し、ACN (400 mL) で洗浄し、真空下、50℃で 16 時間乾燥させて、表題化合物を黄色の固体 (157.8 g、99.6% ee、純度 87.2%、収率 80.1%) として得る。純度分析条件：Shimadzu LC-20A HPLC システム、Waters Cortecs C18+ カラム (100 mm × 4.6 mm、2.7 mM)、カラム温度 45℃、80% A (H₂O 中 0.1% TFA) / 20% B (AcCN 中 0.1% TFA) ~ 30% A / 70% B の勾配で 17 分間かけて、次いで、5% A / 95% B で 2 分間かけて、流量 1.0 mL / 分、UV 270 nm で溶出する。キラル分析条件：Agilent 1290 UPLC システム、Chiralpak IG (250 mm × 4.6 mm、5 μm)、カラム温度 45℃、水 (0.1% TFA) 中 25~55% ACN (0.1% TFA) の勾配で 30 分間かけて、0.3 mL / 分の流量、UV 270 nm、t_R 24.2 分で溶出する。アルデヒド形態：(d₆-DMSO 溶液中約 50% モル) : ¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 10.54 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.35 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 9.19, 7.00 Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.32 (d, J = 5.62 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 6.48, 1.81 Hz, 1H), 7.21 (dt, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.9, 7.3 Hz, 2H), 6.81 (dd, J = 8.8, 6.4 Hz, 2H), 4.78 (s, 2H)。¹³C NMR (126 MHz, d₆-DMSO) δ 198.76, 159.38, 157.97, 151.41, 149.09, 145.83, 136.80, 130.22, 129

. 80 ($J = 31.8$ Hz), 129.19, 125.53, 124.24, 123.98, 123.7 (q , $J = 272.8$ Hz), 120.52, 118.73 (m), 117.51, 117.13, 114.71, 114.6 (m), 110.70, 73.61, 72.40. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+ C_{25}H_{17}F_3NO_4$ の計算値: 452.1031、実測値: 452.1025.
【0170】

d_6 -DMSOからの水和アルデヒド形態 (d_6 -DMSO溶液中約50%モル): ^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 10.54 (s , 1H), 9.52 (s , 1H), 8.35 (d , $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.84 (dd , $J = 9.19$, 7.00 Hz, 1H), 7.39 (m , 1H), 7.38 (m , 1H), 7.32 (d , $J = 5.62$ Hz, 1H), 6.48 (dd , $J = 6.48$, 1.81 Hz, 1H), 7.21 (dt , $J = 9.1$, 2.5 Hz, 1H), 7.11 (dd , $J = 8.9$, 7.3 Hz, 2H), 6.81 (dd , $J = 8.8$, 6.4 Hz, 2H), 6.03 (br , 1H), 5.00 (t , $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.70 (dd , $J = 5.1$, 1.1 Hz, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, d_6 -DMSO) δ 159.38, 158.85, 151.43, 149.09, 145.83, 136.88, 130.22, 129.80 ($J = 31.8$ Hz), 129.19, 125.53, 124.24, 123.98, 123.7 (q , $J = 272.8$ Hz), 120.52, 118.73 (m), 117.51, 117.13, 114.71, 114.6 (m), 110.70, 87.97, 73.73, 71.58. HRMS (ESI) m/z : $[M+H]^+ C_{25}H_{18}F_3NO_5$ の計算値: 469.40932、実測値: 470.1288.

【0171】

代替調製18

(R)-2-(4-(2-ヒドロキシ-8-(トリフルオロメチル)-5H-[1]ベンゾピラノ[4,3-c]キノリン-5-イル)フェノキシ)アセトアルデヒド

(R)-5-4-(2,2-ジエトキシエトキシ)フェニル)-8-(トリフルオロメチル)-5H-[1]ベンゾピラノ[4,3-c]キノリン-2-オール (0.99 g、1.9 mmol) 及びギ酸 (4 mL) を合わせる。室温で一晩攪拌する。水 (15 mL) 中の28質量%の水酸化アンモニウム (2 mL、14 mmol) の溶液を5分間かけて添加する。溶液を濾過し、ACN (2 mL) で洗浄し、40°Cの真空オーブンで乾燥させて、表題化合物 (0.79 g、収率92%) を得る。

【0172】

代替調製18a

(R)-2-(4-(2-ヒドロキシ-8-(トリフルオロメチル)-5H-[1]ベンゾピラノ[4,3-c]キノリン-5-イル)フェノキシ)アセトアルデヒド

(R)-5-4-(2,2-ジエトキシエトキシ)フェニル)-8-(トリフルオロメチル)-5H-[1]ベンゾピラノ[4,3-c]キノリン-2-オール (5 g、9.5 mmol)、ACN (15 mL)、水 (10 mL)、及びTsOH・水 (2.2 g、11.4 mmol) を合わせる。溶液を70°Cで5時間加熱し、室温に冷却する。7% NaHCO₃ (水溶液、3.4 mL) でpHを5.0~5.5に調整し、約25°Cで30分間攪拌すると、約10分で沈殿物が形成される。得られた沈殿物を濾過し、水で洗浄し、真空中で乾燥させて、表題化合物 (4.29 g、純度98.2%、99.7 ee、収率87%) を得る。この生成物の純度分析条件は、調製18記載されている。

【0173】

調製18b

10

20

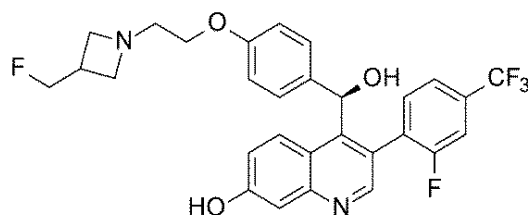
30

40

50

【化 1 1 1】

4-[(R)-(4-{2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ}フェニル)(ヒドロキシ)メチル]-3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]キノリン-7-オール



10

表題化合物を、ラセミ化合物について米国特許第 10,654,866 号に記載のとおり調製し、化合物を、異性体 1 について記載のとおり精製して、表題化合物を得る。

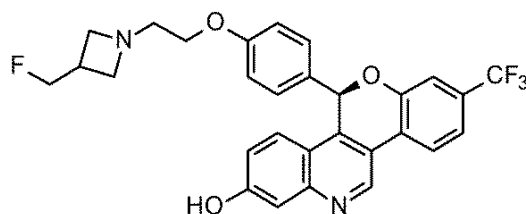
【0174】

調製 19

【化 1 1 2】

(R)-5-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-8-(トリフルオロメチル)-5H-[1]ベンゾピラノ[4,3-c]キノリン-2-オール

20



スキーム 4、ステップ F：窒素雰囲気下、3-(フルオロメチル)アゼチジントシレート (37.6 g、143.9 mmol) を、無水 EtOH (250 mL) 及び TEA (11.2 g、110.7 mmol) と合わせる。得られた混合物を室温で攪拌して、透明な溶液を得る。別個の反応器において、(R)-2-(4-(2-ヒドロキシ-8-(トリフルオロメチル)-5H-[1]ベンゾピラノ[4,3-c]キノリン-5-イル)フェノキシ)アセトアルデヒド (57.5 g、純度 87%、110.8 mmol；調製 18 に記載の純度分析条件) 及び無水 EtOH (250 mL) の混合物を 0~10℃ に冷却し、STAB (47.0 g、221.5 mmol) を添加する。3-(フルオロメチル)アゼチジン混合物、TEA、及び EtOH 溶液を、(R)-2-(4-(2-ヒドロキシ-8-(トリフルオロメチル)-5H-[1]ベンゾピラノ[4,3-c]キノリン-5-イル)フェノキシ)アセトアルデヒド混合物を、0~10℃ で 1 時間かけて添加し、混合物を 5~15℃ で 1 時間攪拌する。攪拌を続けながら、10% NH₄Cl 水溶液 (250 mL) を反応混合物に添加し、続いて、約 375 mL の最終体積に濃縮する。DCM (500 mL) を得られた混合物に添加し、有機相を分離する。有機層を、10%の Na₂CO₃ 水溶液 (250 mL) 及び 10%の NaCl 水溶液 (250 mL) で洗浄し、活性炭 (1.5 g) を介して 30 分間循環させて、表題化合物を DCM (500 mL) 中の溶液として得る (DCM 溶液中 58.7 g、99.5% ee、収率 100%。キラル分析条件：Shimadzu LC-20A HPLC システム、Chiralpak IC (250 mm×4.6 mm、5 μm)、カラム温度 40℃、90%ヘキサン (0.1% DEA) / 10% EtOH で 30 分間かけて、1.0 mL / 分の流量、UV 270 nm、t_R 14.2 分で溶出する。

30

40

【0175】

固体 NMR

50

(R) - 5 - (4 - (2 - (3 - (フルオロメチル) アゼチジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - 8 - (トリフルオロメチル) - 5 H - [1] ベンゾピラノ [4, 3 - c] キノリン - 2 - オール

固体 NMR は、100.6 MHz の周波数で作動する Bruker Ultrashield 400WB Plus 磁石を備えた Bruker Avance III HD で得られる。用いたプローブは、Bruker MAS 4 BL CP BB DVT N - P / H である。取得パラメータは次のとおりである：7776 走査、34 ミリ秒の取得時間、8.5 秒のパルス間遅延、10 kHz の MAS 周波数、1.5 ミリ秒の接触時間、及び SPINAL 64 デカップリングスキーム。データは、29.5 ppm のアダマンタンを外部基準にしている。¹³C 固体 NMR (101 MHz) δ 161.2, 159.0, 153.2, 151.3, 146.5, 135.1, 132.0, 130.8, 130.0, 125.2, 123.7, 122.6, 118.8, 117.9, 117.2, 114.7, 111.3, 84.9, 83.2, 74.8, 62.8, 57.8, 56.0, 53.3, 28.0。

10

【0176】

代替調製 19

(R) - 5 - (4 - (2 - (3 - (フルオロメチル) アゼチジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - 8 - (トリフルオロメチル) - 5 H - [1] ベンゾピラノ [4, 3 - c] キノリン - 2 - オール

米国特許第 10,654,866 号に記載のとおり表題化合物を調製し、エナンチオマーを分離して、調製 19 の表題化合物である異性体 2 を得る。

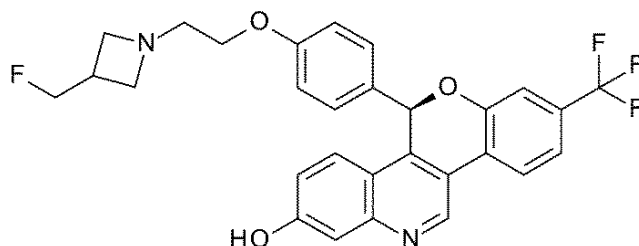
20

【0177】

代替調製 19 a

【化 113】

(R) - 5 - (4 - (2 - (3 - (フルオロメチル) アゼチジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - 8 - (トリフルオロメチル) - 5 H - クロメノ [4, 3 - c] キノリン - 2 - オール



30

100 mL フラスコに、(R) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシ - 8 - (トリフルオロメチル) - 5 H - クロメノ [4, 3 - c] キノリン - 5 - イル) フェノキシ) エタン - 1, 1 - ジオール (10 g, 20.2 mmol) を入れた。この中間体は、95% の効力を有すると想定され、5 重量% の水を含む。攪拌棒及び THF (50 mL) をフラスコに添加し、フラスコに隔壁を取り付け、反応物を窒素ガスで覆った。水 (135 mL) を添加して、含水量を 10 重量% に調整した。反応物を室温で 2 時間攪拌して、透明な橙褐色の溶液を得た。

40

【0178】

機械的攪拌及び正の窒素雰囲気を備えた別個の 250 mL ジャケット付き反応器に、3 - (フルオロメチル) アゼチジントシレート (5.6 g, 21.3 mmol)、THF (48 mL)、及びトリエチルアミン (1.4 mL) を入れる。ジャケット温度を 0°C に設定し、反応物を 0°C で 30 分間攪拌する。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (8.15 g, 38.5 mmol) を、一度に添加した。(R) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシ - 8 - (トリフルオロメチル) - 5 H - クロメノ [4, 3 - c] キノリン - 5 - イル) フェノキシ) エタン - 1, 1 - ジオールの調製した THF 溶液をシリンジポンプに添加し、反応温度を 0°C に維持しながら、2 時間かけてジャケット付き反応器に滴下添加した。添

50

加が完了した後、反応物を 0℃で更に 2 時間撹拌した。反応物を完了のために分析した。1, 1-ジオールの量が、(R)-5-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-8-(トリフルオロメチル)-5-H-クロメノ[4, 3-c]キノリン-2-オールに対して 1%未満である場合、反応を完了させた。1, 1-ジオールの量が 1%より多い場合、反応物を、完了するまで 0℃で更に 2~8 時間撹拌した。

【0179】

完了した反応物を、15% KHC₃O₃ 水溶液 (57 mL) で 10 分間超かけて 0℃で処理した。反応のジャケット温度を 20℃から 30℃に上げ、反応物を 2 時間超撹拌した。撹拌を停止し、反応物を 1 時間超静置した。水層を排出し、反応物に 15% KHC₃O₃ 水溶液 (57 mL) を再度入れた。ジャケット温度を 40℃から 50℃に上げ、反応物をその温度で 2 時間撹拌した。撹拌を停止し、反応物を 20℃~30℃で静置した。反応物を完了のために分析した。トシレートピークが、(R)-5-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-8-(トリフルオロメチル)-5-H-クロメノ[4, 3-c]キノリン-2-オールに対して 1%超であった場合、15% KHC₃O₃ 水溶液での洗浄を、トシレートピークが 1%未満になるまで、記載のとおり続けた。

【0180】

水層を排出し、反応物をヘプタン (4.5 mL) 及び水 (38 mL) で処理した。反応物を 20℃~30℃で 30 分間超撹拌し、撹拌を停止し、反応物を 1 時間超静置し、水層を排出した。

【0181】

反応物を、わずかな真空下 (-0.05 MPa 目標)、70℃未満の浴温度で濃縮して、総体積を 60 mL~100 mL にした。THF (95 mL) を添加し、反応物を、わずかな真空下 (-0.05 MPa 目標)、70℃未満の浴温度で濃縮して、総体積を 30 mL~50 mL にした。反応物が、KF 分析により 1%を超える水を含んでいた場合、上記の蒸留ステップを繰り返した。

【0182】

反応の溶媒量を、THF で 60 mL に調整し、40℃で 1 時間撹拌した。MeCN を、シリンジポンプを介して 40℃で 1 時間かけて添加し、次いで、反応物に (R)-5-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-8-(トリフルオロメチル)-5-H-クロメノ[4, 3-c]キノリン-2-オール (70 mg) を播種し、反応物を 40℃で 4 時間撹拌した。MeCN (38 mL) をシリンジポンプで 2 時間かけて添加し、40℃で更に 2 時間撹拌した。MeCN (57 mL) をシリンジポンプで 3 時間かけて添加し、40℃で更に 1 時間撹拌した。3 時間かけて温度を 0℃~10℃に調整し、0℃で更に 2 時間撹拌した。固体を濾過によって除去し、MeCN/THF (29 mL の 2:1 溶液) ですすいだ。固体を 30℃で 5 時間、45℃で 11 時間真空乾燥させて、表題化合物 (7.7 g、70%) を得た。

【0183】

調製 20

10

20

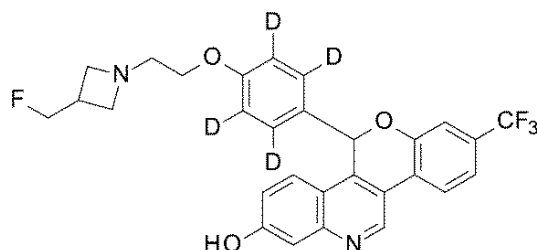
30

40

50

【化 1 1 4】

5-[2, 3, 5, 6-テトラジュウテリオ-4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]-8-(トリフルオロメチル)-5H-クロメノ[4, 3-c]キノリン-2-オール



10

鉱物油 (0.10 g、2.5 mmol) 中の NaH の 60% 分散液を、THF (12 mL) 中の 3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[ヒドロキシー[2, 3, 5, 6-テトラジュウテリオ-4-[2-[3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル]エトキシ]フェニル]メチル]キノリン-7-オール (0.17 g、0.31 mmol) の溶液に添加し、50~60℃で一晩加熱する。反応物を室温に冷却し、飽和塩化アンモニウム (10 mL) 及び飽和重炭酸ナトリウム (20 mL) で順次希釈する。混合物を DCM (2×50 mL) で抽出し、合わせた有機層を飽和ブライン (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、シリカゲル上で濃縮する。DCM 中 3~8% MeOH の勾配で溶出する、シリカゲル上で精製して、表題化合物 (0.09 g、55%) を黄色の固体として得る。本質的に同じように調製された 2 つのバッチを MeOH 及び DCM 中で合わせ、真空下で一晩乾燥させて、最終物質を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.41 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.46 – 8.26 (m, 1H), 7.81 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.39 (ddd, J = 8.1, 1.9, 0.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.23 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.84 – 3.75 (m, 2H), 3.25 (td, J = 7.6, 1.5 Hz, 2H), 2.97 – 2.88 (m, 2H), 2.75 – 2.57 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ 17.40 (td, J = 47.6, 46.8, 18.1 Hz), -61.16 (s). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 159.62, 151.93, 150.03, 146.57, 136.91, 129.85, 125.94, 124.85, 124.39, 120.78, 117.89, 117.49, 111.54, 85.90, 84.28, 74.12, 66.70, 57.61, 56.50, 56.42, 40.66, 40.45, 40.24, 40.03, 39.82, 39.61, 39.40, 31.25, 31.06.

20

30

40

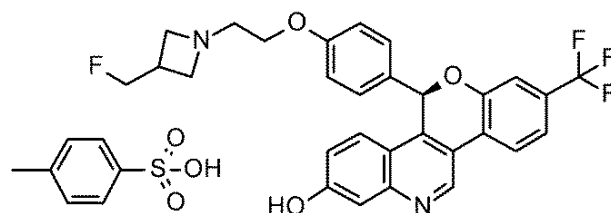
【0184】

実施例 1

50

【化 1 1 5】

(R) - 5 - (4 - (2 - (3 - (フルオロメチル) アゼチジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - 8 - (トリフルオロメチル) - 5 H - [1] ベンゾピラノ [4, 3 - c] キノリン - 2 - オール, 4 - メチルベンゼンスルホン酸



10

MeOH (2 mL) 中の (R) - 5 - (4 - (2 - (3 - (フルオロメチル) アゼチジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - 8 - (トリフルオロメチル) - 5 H - [1] ベンゾピラノ [4, 3 - c] キノリン - 2 - オール (100 mg、0.19 mmol) を合わせ、50℃に加熱して、暗黄色の溶液を得る。4 - メチルベンゼンスルホン酸 (0.39 mg、0.58 mmol) を MeOH (1 mL) に溶解する。2つの溶液を合わせ、熱源を取り除く。混合物を室温で一晩攪拌する。得られた沈殿物を濾過し、MeOH (1 mL) で洗浄し、真空で20分間空気乾燥させて、表題化合物 (0.81 g、61%) を得る。

【0185】

20

代替実施例 1

(R) - 5 - (4 - (2 - (3 - (フルオロメチル) アゼチジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - 8 - (トリフルオロメチル) - 5 H - [1] ベンゾピラノ [4, 3 - c] キノリン - 2 - オール, 4 - メチルベンゼンスルホン酸

スキーム 4、ステップ F：3 - (フルオロメチル) アゼチジントシレート (0.79 g、0.300 mmol) 及び IPA (5 mL) を添加し、混合物を攪拌する。ピリジンボラン (200 μL、2.0 mmol) を混合物に添加する。別個の容器において、DMSO (2.5 mL) 中の (R) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシ - 8 - (トリフルオロメチル) - 5 H - [1] ベンゾピラノ [4, 3 - c] キノリン - 5 - イル) フェノキシ) アセトアルデヒド (1.00 g、2.21 mmol) を添加し、トシレート混合物に約5分間かけて滴下添加する。3時間攪拌する。IPA (15 mL) を滴下添加する。得られた固体を濾過し、ウェットケーキを IPA (2 × 5 mL) で洗浄し、真空オーブンで固体を乾燥させて、表題化合物 (1.09 g、収率 68%) を得る。DMAC を溶媒として使用して、本質的に同じ手順を完了させて、表題化合物 (1.06 g、収率 66%) を得る。

30

【0186】

代替実施例 1 a

(R) - 5 - (4 - (2 - (3 - (フルオロメチル) アゼチジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - 8 - (トリフルオロメチル) - 5 H - [1] ベンゾピラノ [4, 3 - c] キノリン - 2 - オール, 4 - メチルベンゼンスルホン酸

スキーム 4、ステップ F：ピリジニウム p - トシレート (0.5021 g、2.0 mmol)、水素化ホウ素ナトリウム (76.0 mg、2.01 mmol)、及び THF (10 mL) を合わせる。3時間攪拌し、珪藻土で濾過する。tert - アミルアルコール (15 mL) 中の 3 - (フルオロメチル) アゼチジントシレート (766.1 mg、2.9 mmol) を添加し、混合物を1時間攪拌する。THF (5 mL) 中の (R) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシ - 8 - (トリフルオロメチル) - 5 H - [1] ベンゾピラノ [4, 3 - c] キノリン - 5 - イル) フェノキシ) アセトアルデヒド (1.01 g、2.2 mmol) を、2時間かけてシリッジポンプを介して添加し、混合物を一晩攪拌する。混合物を濾過し、ウェットケーキを IPA (1.5 mL) で洗浄し、40℃の真空オーブンで乾燥させて、表題化合物 (1.16 g、収率 68%) を得る。¹H NMR (600 MHz, ACN - d₃/D₂O, 25 °C) δ 9.31 (s, 1H), 8.10 (d

40

50

, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.65 (d, $J = 9.1 \text{ Hz}$, 1H), $7.61 - 7.57$ (m, 2H), 7.39 (d, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.2, 1.8 \text{ Hz}$, 1H), $7.19 - 7.12$ (m, 4H), $7.12 - 7.08$ (m, 2H), 7.07 (s, 1H), $6.77 - 6.72$ (m, 2H), 4.48 (dd, $J = 4.7, 0.38 \text{ Hz}$, 2H), $4.26 - 4.19$ (m, 2H), $4.05 - 3.99$ (m, 4H), 3.44 (m, 2H), $3.22 - 3.04$ (m, 1H), 2.29 (s, 3H).

【0187】

代替実施例 1 b

(R)-5-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-8-(トリフルオロメチル)-5H-[1]ベンゾピラノ[4,3-c]キノリン-2-オール、4-メチルベンゼンスルホン酸

スキーム 4、ステップ F: (R)-2-(4-(2-ヒドロキシ-8-(トリフルオロメチル)-5H-[1]ベンゾピラノ[4,3-c]キノリン-5-イル)フェノキシ)アセトアルデヒド (2.0 g、4.3 mmol) 及び THF (20 mL) を合わせる。30 分間攪拌する。別個の容器において、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2.0 g、9.5 mmol)、THF (20 mL)、及び 3-(フルオロメチル)アゼチジントシレート (1.2 g、2.3 mmol) を合わせる。(R)-2-(4-(2-ヒドロキシ-8-(トリフルオロメチル)-5H-[1]ベンゾピラノ[4,3-c]キノリン-5-イル)フェノキシ)アセトアルデヒドの THF 溶液を、1 時間かけて滴下添加する。更に 1 時間攪拌する。10%の KHSO_4 水溶液 (10 mL) でクエンチし、30 分間攪拌する。濾過し、有機層を 10% NaHCO_3 水溶液 (10 mL) 及び飽和 NaCl で洗浄する。有機層を濃縮し、残渣を THF/ACN から結晶化し、沈殿した固体を濾過し、真空オーブンで固体を乾燥させて、表題化合物 (1.02 g、収率 41%) を得る。

【0188】

固体 NMR、実施例 1 b

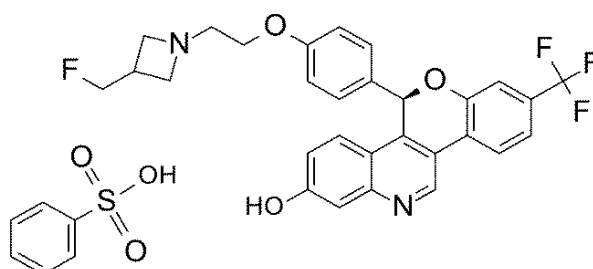
固体 NMR は、調製 19 と同様に、7.5 秒のパルス間遅延で得られる、 ^{13}C 固体 NMR (101 MHz) δ 162.0, 158.6, 152.2, 148.9, 143.6, 143.1, 141.7, 139.0, 138.5, 131.1, 129.1, 128.1, 126.9, 125.3, 123.3, 121.8, 121.0, 118.6, 117.9, 116.9, 116.2, 110.1, 108.4, 84.2, 82.6, 81.1, 72.2, 61.4, 57.4, 55.6, 54.8, 30.9, 29.0, 20.9。

【0189】

実施例 2

【化 116】

(R)-5-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-8-(トリフルオロメチル)-5H-[1]ベンゾピラノ[4,3-c]キノリン-2-オール、ベンゼンスルホン酸



ACN (6 mL) 中の (R)-5-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン

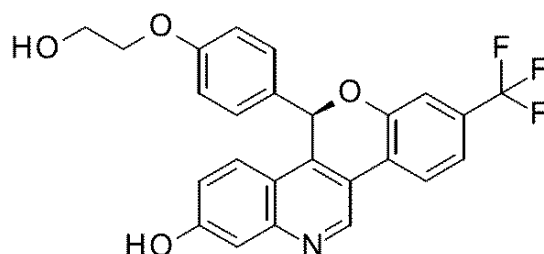
－１－イル）エトキシ）フェニル）－８－（トリフルオロメチル）－５Ｈ－〔１〕ベンゾ
 ピラノ〔４，３－ｃ〕キノリン－２－オール（２９３ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）及び水（
 ０．３ｍＬ）を合わせ、攪拌しながら５０℃に加熱して、黄色の溶液を得る。ベンゼンスル
 ホン酸（０．１０８ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）をＡＣＮ（１ｍＬ）に溶解し、（Ｒ）－
 ５－（４－（２－（３－（フルオロメチル）アゼチジン－１－イル）エトキシ）フェニル
 ）－８－（トリフルオロメチル）－５Ｈ－〔１〕ベンゾピラノ〔４，３－ｃ〕キノリン－
 ２－オール溶液に添加して、明黄色の溶液を得る。５０℃で２時間攪拌し、次いで、室温
 に冷却する。得られた沈殿物を真空で濾過し、週末にかけて真空せずに空気乾燥させて、
 表題化合物（０．１５７ｇ、４１％）を得る。固体ＮＭＲは、調製１９と同様に、８．０
 秒のパルス間遅延で得られる、¹³C 固体ＮＭＲ（１０１ ＭＨｚ）δ １６１．９， １
 ５９．１， １５８．４， １５１．８， １４９．１， １４６．８， １４６．４， １
 ４２．８， １３８．０， １３１．５， １３０．４， １２９．７， １２８．２， １
 ２７．５， １２６．６， １２５．１， １２２．９， １２２．３， １２１．５， １
 ２０．８， １１８．５， １１７．８， １１７．０， １１６．３， １１０．４， １
 ０９．２， １０８．５， ８４．２， ８３．０， ８２．５， ８１．４， ７１．９，
 ６５．０， ６４．３， ６２．０， ６１．７， ６１．０， ６０．４， ６０．０，
 ５８．２， ５７．９， ５７．２， ５６．８， ５６．４， ５５．２， ５４．５，
 ５４．０， ５３．６， ５２．６， ３１．６， ３１．０， ３０．３， ２９．６。

【０１９０】

実施例 3

【化１１７】

（５Ｒ）－５－〔４－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル〕－８－（トリフルオロメチル）－５Ｈ
 －クロメノ〔４，３－ｃ〕キノリン－２－オール



（Ｒ）－５－（４－（２－（３－（フルオロメチル）アゼチジン－１－イル）エトキシ
 ）フェニル）－８－（トリフルオロメチル）－５Ｈ－〔１〕ベンゾピラノ〔４，３－ｃ〕
 キノリン－２－オール，４－メチルベンゼンスルホン酸の合成における最終結合形成ステ
 ップ、すなわち、還元的アミノ化は、最終化合物の純度を制御するために重要である。最
 も重要な態様は、還元的アミノ化におけるトリエチルアミンの使用が、（５Ｒ）－５－〔
 ４－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル〕－８－（トリフルオロメチル）－５Ｈ－クロ
 メノ〔４，３－ｃ〕キノリン－２－オールの形成を、ＨＰＬＣによって測定した場合、０
 ．３％以下に制限することである。¹H ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ， ＤＭＦ－ｄ₇ Ｒ_t
 ， ２５℃）δ １０．７２（ｓ， １Ｈ）， ９．６１（ｓ， １Ｈ）， ８．４
 ９－８．４４（ｍ， １Ｈ）， ７．９５（ｄ， *J*＝９．１ Ｈｚ， １Ｈ），
 ７．５０（ｄ， *J*＝２．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．４６（ｍ， １Ｈ）， ７．
 ３８（ｓ， １Ｈ）， ７．３２－７．２６（ｍ， ２Ｈ）， ７．２３（ｄ， *J*
 ＝８．８ Ｈｚ， ２Ｈ）， ６．８７（ｄ， *J*＝８．８ Ｈｚ， ２Ｈ）， ４．
 ８９（ｔ， *J*＝５．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．９９（ｄｄ， *J*＝５．４，
 ４．６ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．７８（ｔｄ， *J*＝５．７， ４．５ Ｈｚ， ２Ｈ
 ）。MS ES⁺ *m/z* 454 [M+H]⁺。純度分析条件：Agilent 12
 60 HPLCシステム、Waters Cortecs C18+カラム（１００mm×
 ４．６mm、２．７mm）、カラム温度４５℃、７５％ Ａ（水中０．１％ ＴＦＡ：ＡＣ

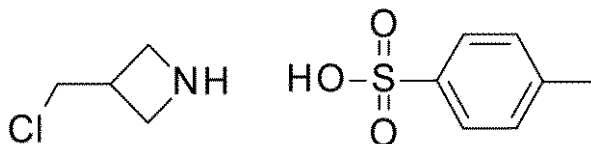
N : MeOH = 90 : 2 : 8、v / v / v) / 25% B (ACN : MeOH = 20 : 80、v / v) ~ 10% A / 90% B の勾配で 30 分間かけて、0.8 mL / 分の流量、UV 270 nm で溶出する。Rt = 14.661 分。

【0191】

実施例 4

【化118】

3- (クロロメチル) アゼチジン, 4-メチルベンゼンスルホン酸



10

3- (クロロメチル) アゼチジン 4-メチルベンゼンスルホン酸は、3- (フルオロメチル) アゼチジン 4-メチルベンゼンスルホン酸に存在する可能性がある、不純物である。存在するとき、HPLC を使用して決定された場合、典型的には 0.05% ~ 0.5% の間である。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.71 (s, 2H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 2H, counterion), 7.16 (d, J = 8.1 Hz, 2H, counterion), 4.05 (dd, 2H), 3.84 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.81 (dd, 2H), 3.18 (m, 1H), 2.33 (s, 3H, counterion).

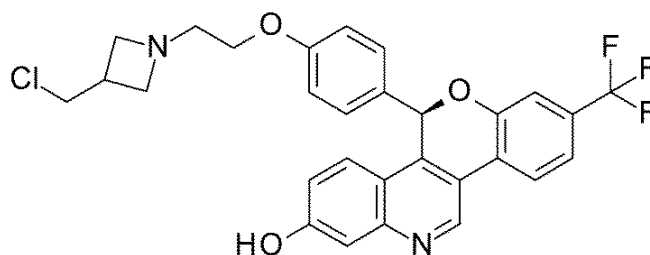
20

【0192】

実施例 5

【化119】

(5R) - 5 - [4 - [2 - [3 - (クロロメチル) アゼチジン - 1 - イル] エトキシ] フェニル] - 8 - (トリフルオロメチル) - 5H - クロメノ [4, 3 - c] キノリン - 2 - オール



30

イムルネストラント (imlunestrant) の合成中に 3- (クロロメチル) アゼチジン 4-メチルベンゼンスルホン酸が存在する場合、上記の表題化合物が形成される可能性がある。この化合物は、0.05% ~ 0.5% のレベルで存在し得る。MS ES+ m/z 541 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.50 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.21 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 7.09 (d, 8.8 Hz, 2H), 6.76 (d, 8.8 Hz, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.71 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.26 (dd, J = 7.3 Hz, 2H), 2.88 (dd, J = 7.4, 6.2 Hz, 2H), 2.63 (dd, J = 7, 4, 5.7 Hz, 2H), 2

40

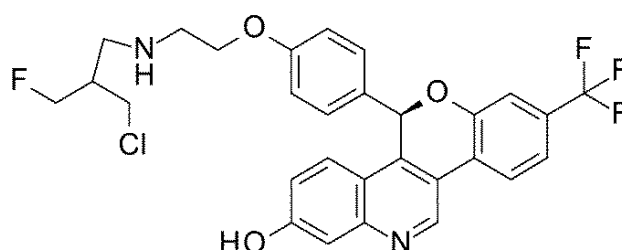
50

． 63 (m, 1H)． 純度分析条件：Agilent 1260 HPLCシステム、Waters Cortecs C18+カラム (100mm×4.6mm、2.7mm)、カラム温度45℃、75% A (水中0.1% TFA：ACN：MeOH=90：2：8、v/v/v) / 25% B (ACN：MeOH=20：80、v/v) ~10% A / 90% B の勾配で30分間かけて、0.8mL / 分の流量、UV 270nmで溶出する。
【0193】

実施例 6

【化120】

(5R) - 5 - [4 - [2 - [2 - (クロロメチル) - 3 - フルオロプロピル] アミノ] エトキシ] フェニル] - 8 - (トリフルオロメチル) - 5H - クロメノ [4, 3-c] キノリン - 2 - オール



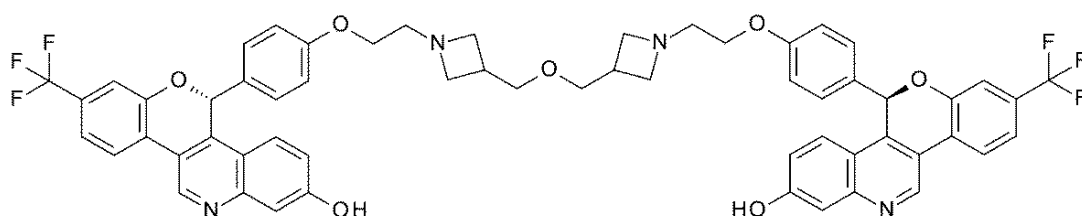
上記の化合物は、(R) - 5 - (4 - (2 - (3 - (フルオロメチル) アゼチジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - 8 - (トリフルオロメチル) - 5H - [1] ベンゾピラノ [4, 3-c] キノリン - 2 - オール、4 - メチルベンゼンスルホン酸の試料中に見出される不純物として存在した。この化合物は、存在する任意の遊離塩化物イオンが、シクロブチル基と反応するとき形成されると考えられている。MS ES+ m/z 561 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.43 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.36 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.24 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 7.10 (d, 8.8 Hz, 2H), 6.82 (d, 8.8 Hz, 2H), 4.49 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 2.82 (dd, J = 11.2 Hz, 2H), 2.61 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.18 (m, 1H)

【0194】

実施例 7

【化121】

(5R) - 5 - [4 - [2 - [3 - [1 - [2 - [4 - [(5R) - 2 - ヒドロキシ - 8 - (トリフルオロメチル) - 5H - クロメノ [4, 3-c] キノリン - 5 - イル] フェノキシ] エチル] アゼチジン - 3 - イル] メトキシメチル] アゼチジン - 1 - イル] エトキシ] フェニル] - 8 - (トリフルオロメチル) - 5H - クロメノ [4, 3-c] キノリン - 2 - オール

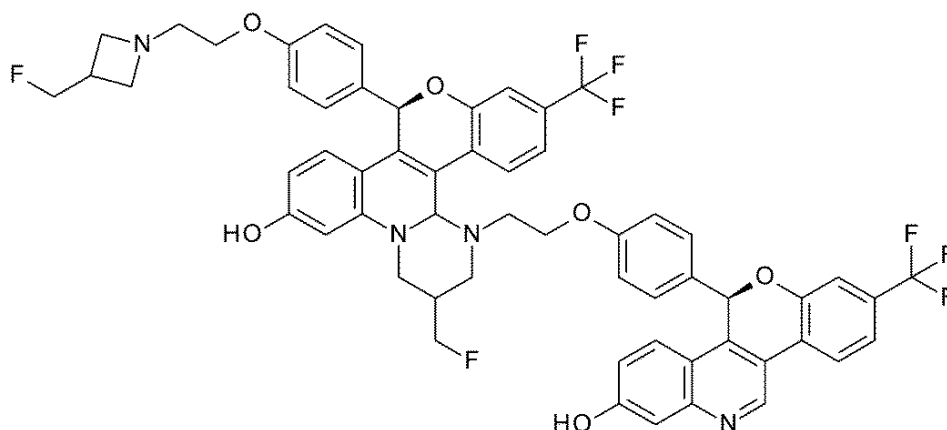


【0195】

実施例 8

【化122】

(5R)-13-(フルオロメチル)-5-(4-(2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-11-(2-(4-(R)-2-ヒドロキシ-8-(トリフルオロメチル)-5H-クロメノ[4,3-c]キノリン-5-イル)フェノキシ)エチル)-8-(トリフルオロメチル)-5,10c,11,12,13,14-ヘキサヒドロクロメノ[4,3-c]ピリミド[1,2-a]キノリン-2-オール



MS ES+ m/z 1050 $[M+H]^+$.

【0196】

クロマトグラフィー方法

2つの異なるクロマトグラフィープロトコル：HPLC方法1及びHPLC方法2（これらは以下に記載される）を使用して、調製18b、調製19、及び代替調製19の化合物を比較する。

【0197】

HPLC方法1は、以下の条件を利用する：245nmのUV検出器を備えたAgilent 1260 HPLCシステム、Agilent Bonus RP4.6×75mm、3.5μmカラム、カラム温度30℃、1.0mL/分の流量、及びインジェクター容量5μL。移動相Aは、水中の0.05% TFAからなり、移動相Bは、ACN中の0.05% TFAからなる。20分で10% B～50% B、25分で95% Bの勾配で試料を溶出する。システム1では、40mgの試料を溶解することによって、0.8mg/mLの標準溶液を調製し、60 ACN/40 水の希釈液で50mLに希釈する。

【0198】

HPLC方法2は、以下の条件を利用する：270nmのUV検出器を備えたAgilent 1260 HPLCシステム、Waters Cortecs C18+、4.6×100mm、2.7μmカラム、カラム温度45℃、0.8mL/分の流量、及びインジェクター容量2μL。移動相Aは、水中の0.1% TFA：ACN：MeOH=90：2：8、v/v/vからなり、一実施例では、水（1800mL）及び移動相B（200mL）を混合する。TFA（2.0mL）を正確に移し、よく混合する。移動相Bは、ACN：MeOH=20：80、v/vからなり、一実施例では、ACN（400mL）及びMeOH（1600mL）をよく混合し、超音波によって脱気する。試料を、75% A及び25% B～10% A及び90% Bの勾配で30分間かけて溶出する。システム2の場合、50mgの試料を溶解することによって、0.5mg/mL溶液中の化合物を調製し、ACN/水の1/1溶液で100mLに希釈する。

【0199】

HPLC方法1及びHPLC方法2を使用して、式A、式B、又は式Cの化合物のパ-

セント面積（％面積）、並びにジヒドロキノリン又はキノリンベースの不純物を決定することができる。本明細書で使用される場合、「％面積」は、HPLC方法1又はHPLC方法2、又は両方を使用して得られるパーセント面積を指す。疑義を避けるために、式Aの化合物の％面積と汚染物質又は不純物の％面積とを加えたものは、常に100％面積以下であり、式Bの化合物の％面積と汚染物質又は不純物の％面積とを加えたものは、常に100％面積以下であり、式Cの化合物の面積％と汚染物質又は不純物の面積％とを加えたものは、常に100％面積以下である。

【0200】

図1及び2は、クロマトグラフィーシステム1を利用した調製18b及び代替調製19について、約8.8分でのピークを示す。このピークは、調製18b反応の主要生成物である。約8.8分でのピークは、調製19の試料には見られない。代替調製19における8.8分でのピークの％面積は、0.23％である。

【0201】

図3は、調製18bの約5.2分にピークを示し、クロマトグラフィーシステム2を利用した調製19ではほとんど見えない。約5.2分でのピークの面積は、調製19の試料では見られない。代替調製19における5.2分でのピークの％面積は、<0.05％面積であり、本明細書に記載の方法について、定量限界未満である。異なるシステムの％面積の違いは、システム1のUV245nm対システム2のUV270nmについての化合物の応答係数の違いによって説明することができる。

【0202】

調製19を使用して、以下の純度（％面積）を有する（R）-5-（4-（2-（3-（フルオロメトキノリネジン-1-イル）エトキシ）フェニル）-8-（トリフルオロメチル）-5H-[1]ベンゾピラノ[4,3キノリネリン-2-オール]のいくつかのバッチを合成した。

【表8】

バッチ番号	純度(％面積)
1	99.7%
2	98.8%
3	99.3%
4	99.2%
5	99.5%

【0203】

一実施形態では、式Bの化合物又はその薬学的に許容される塩は、少なくとも98.5％面積、少なくとも98.6％面積、少なくとも98.7％面積、少なくとも98.8％面積、少なくとも98.9％面積、少なくとも99.0％面積、少なくとも99.1％面積、少なくとも99.2％面積、少なくとも99.3％面積、少なくとも99.4％面積、少なくとも99.5％面積、少なくとも99.6％面積、少なくとも99.7％面積、又は少なくとも99.8％面積である。一実施形態では、薬学的に許容される塩は、トシレート塩である。

【0204】

生物学的アッセイ

MC F7細胞におけるERα分解ハイコンテントイメージングアッセイ

室温で30分間、14％パラホルムアルデヒド（10μL）を添加することによって、細胞を固定した。細胞をPBS（20μL）で1回洗浄し、0.5％（v/v）TWEEN（登録商標）20を含有するPBS（ウェル当たり20μL）と1時間インキュベートした。細胞を0.05％TWEEN（登録商標）20を含有するPBSで（2回）洗浄

し、0.05% TWEEN (登録商標) 20及び0.1% TRITON (登録商標) X-100を含有するPBS中の3% BSA (20 μ L/ウェル) で室温で1時間ブロックした。0.05% TWEEN (登録商標) 20を含有するPBS中1% BSA中の1:500希釈の一次抗体 (20 μ L) (ER α (クローンSP1) モノクローナルウサギ抗体 #RM-9101-S、Thermo Scientific) を添加し、プレートを密封し、4℃で一晩インキュベートした。翌日、細胞を0.05% TWEEN (登録商標) 20を含有するPBSで (2回) 洗浄し、PBS 1% BSA中の二次抗体 (20 μ L/ウェル) (1:1000希釈、ヤギ抗ウサギIgM ALEXA FLUOR (商標) 488) と室温で105分間インキュベートした。インキュベーション後、プレートをPBS (2 $\times$ 20 μ L) で洗浄し、RNase (Sigma) (50 μ g/mL) を含有するPBS (20 μ L) 及び1:1000ヨウ化プロピジウム希釈液をウェルごとに添加した。プレートを密封し、室温で1時間インキュベートした (遮光保存)。プレートをACUMEN EXPLORER (商標) [TTP LABTECH LTDによって製造されたレーザー走査型蛍光マイクロプレートサイトメーター] で走査して、ER α を測定した。画像解析は、陽性細胞を識別するための細胞蛍光シグナルに基づいていた。エストロゲン受容体陽性細胞は、平均強度によって識別された。ヨウ化プロピジウム/DNAからの575~640 nmでの総強度を使用して、個々の細胞を識別した。アッセイのアウトプットは、エストロゲン受容体陽性細胞%であった。GENE DATA (商標) を使用して、各アウトプットの4パラメータロジスティックにカーブフィッティングすることにより、IC₅₀を決定した。生データ (FLU) は、GENEDATA SCREENER (登録商標) ツールを介して、非線形回帰としてプロットした。データは、4パラメータの非線形ロジスティック方程式 (4パラメータロジスティック濃度-応答曲線) を使用して分析した: $Y = \text{下} + [(\text{上} - \text{下}) / 1 + (x / \text{IC}_{50})^{\text{傾斜}}]$ (式中、Y = % 阻害、x = y % 阻害をもたらす濃度、下 = 曲線によって得られたyの最小値、上 = 曲線によって得られたyの最大値、及び傾斜 = IC₅₀での曲線の鋭度。% Inh = [(最大値の中央値 - x / 最大値の中央値 - 最小値の中央値)] $\times$ 100。結果を表2のSERD汚染物質に示し、式Aに匹敵する合成化合物は、式Aのプロセスにおける中間体が、試験した濃度では活性なSERD化合物ではないことを示す。表2において、> 2.00 μ Mの相対IC₅₀を有する化合物は、不活性である。

10

20

30

40

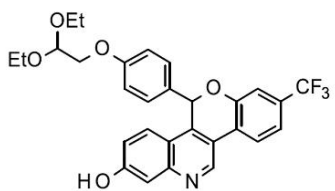
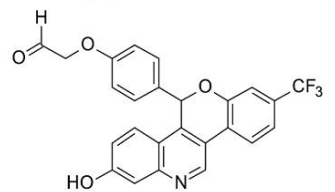
50

表2 MCF7 ESR1野生型細胞中のER α 分解ハイコンテントイメージングアッセイにおけるRel IC₅₀値

MCF7細胞におけるhER α 分解細胞アッセイ	
化合物	相対IC ₅₀ (μ M)
実施例1 	0.00321 $\pm$ 0.00138, n=9*
調製12 	>2.00, n=2
A-1 	0.126 $\pm$ 0.0442, n=4
A-2(R ₁ =H及びR ₂ =CF ₃) 	0.00216 $\pm$ 0.00096, n=15
調製13、ラセミ 	>2.00, n=2
調製15、ラセミ 	0.278 $\pm$ 0.126, n=5

40

【表 9 - 2】

調製17、ラセミ 	>2.00, n=2
調製18、ラセミ 	>2.00, n=2

＊非塩化合物の相対 I C₅₀ (μ M) は、US 10, 654, 866において、0. 003088 + 0. 001523、n = 19として報告された。

【 0 2 0 5】

他の実施形態

前述の説明から、本明細書に記載の本発明を様々な用途及び条件に採用するために、変更及び修正を行ってもよいことは明らかであろう。かかる実施形態もまた、以下の特許請求の範囲内にある。

【 0 2 0 6】

本明細書における変数の任意の定義における要素の一覧の列挙は、任意の単一の要素又は列挙された要素の組み合わせ（又はサブコンビネーション）としてのその変数の定義を含む。本明細書における実施形態の列挙は、その実施形態を任意の単一の実施形態として、又は任意の他の実施形態若しくはその部分と組み合わせる含む。

【 0 2 0 7】

本明細書で言及された全ての特許及び刊行物は、各々の独立した特許及び刊行物が参照により組み込まれることが具体的かつ個別に示されているのと同じ程度に参照により本明細書に組み込まれる。

10

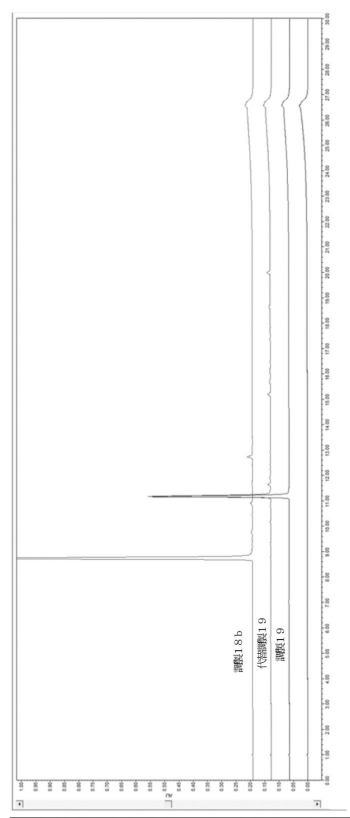
20

30

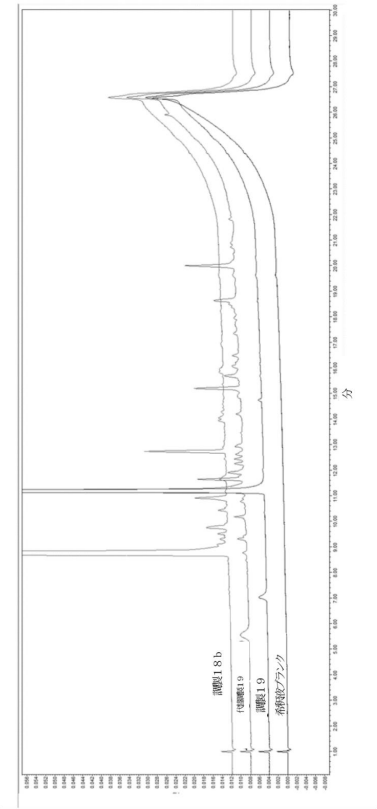
40

50

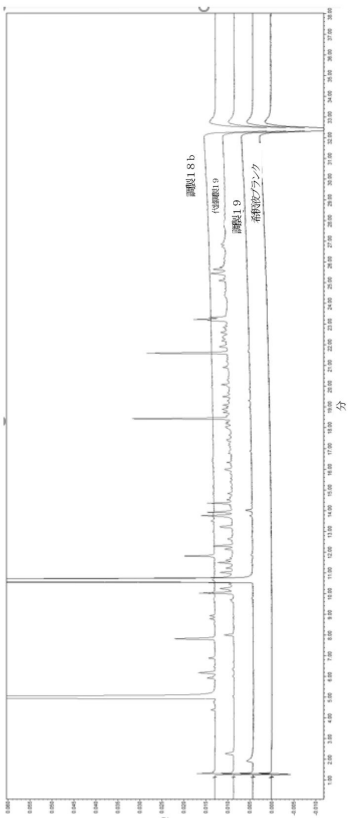
【図面】
【図 1】



【図 2】



【図 3】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

- ライ・リリー・アンド・カンパニー内
- (72)発明者 チェル, ダグラス パットン
アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内
- (72)発明者 マグナス, ニコラス アンドリュウ
アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内
- (72)発明者 ゼスキス, ボリス アルノルドヴィチ
アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内
- (72)発明者 ホーク, マイ カーン グエン
アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内
- (72)発明者 ルー, ユー
アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内
- (72)発明者 レミック, デイビッド マイケル
アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内
- 審査官 宮田 透
- (56)参考文献 特表2021-530484 (JP, A)
特表2021-530486 (JP, A)
国際公開第2021/178846 (WO, A1)
米国特許出願公開第2008/0221163 (US, A1)
特表2016-522262 (JP, A)
特表2018-504384 (JP, A)
国際公開第2022/192203 (WO, A1)
国際公開第2022/197528 (WO, A1)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C07D、A61K、A61P
CAplus/REGISTRY (STN)