

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7631218号

(P7631218)

(45)発行日 令和7年2月18日(2025.2.18)

(24)登録日 令和7年2月7日(2025.2.7)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 471/18 (2006.01)

C 0 7 D 471/18

C 0 7 B 53/00 (2006.01)

C 0 7 B 53/00

C

C 0 7 B 61/00 (2006.01)

C 0 7 B 61/00

3 0 0

請求項の数 10 (全84頁)

(21)出願番号 特願2021-559890(P2021-559890)
 (86)(22)出願日 令和2年4月10日(2020.4.10)
 (65)公表番号 特表2022-526659(P2022-526659
 A)
 (43)公表日 令和4年5月25日(2022.5.25)
 (86)国際出願番号 PCT/US2020/027655
 (87)国際公開番号 WO2020/210613
 (87)国際公開日 令和2年10月15日(2020.10.15)
 審査請求日 令和5年4月4日(2023.4.4)
 (31)優先権主張番号 62/832,614
 (32)優先日 平成31年4月11日(2019.4.11)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)

(73)特許権者 391015708
 ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン
 パニー
 BRISTOL - MYERS SQUI
 BB COMPANY
 アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャ
 ー州 プリンストン、ルート 2 0 6 ア
 ンド・プロビンス・ライン・ロード
 (73)特許権者 397060175
 ヤンセン ファーマシューティカ エヌ・
 ベー・
 ベルギー国 ベー・ - 2 3 4 0 ベルセ
 トルンハウッサーヴェヒ 3 0
 (74)代理人 100145403
 弁理士 山尾 憲人

最終頁に続く

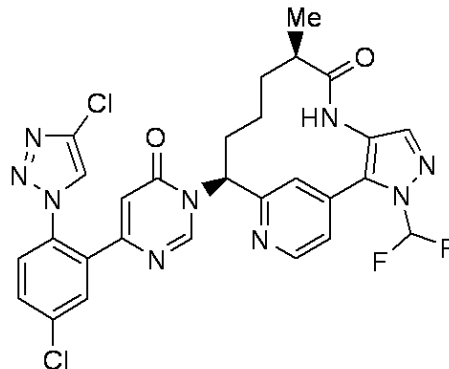
(54)【発明の名称】 (6R, 10S) - 10 - { 4 - [5 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 1H - 1, 2, 3 -
 トリアゾール - 1 - イル)フェニル] - 6 - オキソ - 1 (6H) - ピリミジニル } - 1 -

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

化合物(I):

【化1】

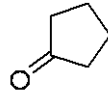


(I)

の製造方法であって、以下の:

1)化合物1:

【化2】

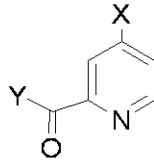


化合物 1

を、化合物2:

【化3】

10



化合物 2

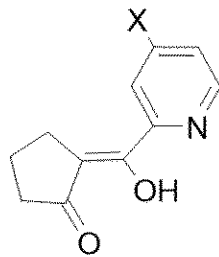
[式中、

Xは、Cl、Br、およびIから選択され;

20

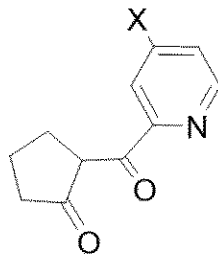
Yは、OR⁹、NHOC₁₋₃アルキル、Cl、Br、およびIから選択され;およびR⁹は、C₁₋₃アルキル、C₁₋₃ヒドロキシアルキル、置換フェニルおよび置換ベンジルから選択される] と適切な溶媒中で反応させ、化合物3aまたは3b:

【化4】



化合物 3a

または



化合物 3b

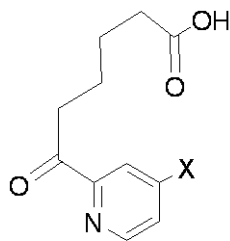
30

を得る;

2) 化合物3aまたは3bを、酸の存在下で変換し、化合物4:

【化5】

40



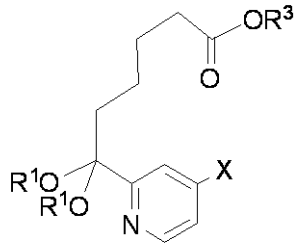
化合物 4

を得る;

3) 次に、化合物4をアルコール系溶媒中でオルトギ酸トリアルキルと反応させ、化合物5:

50

【化6】



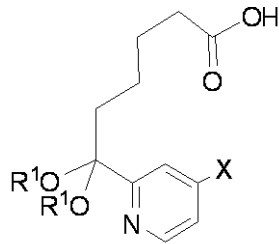
化合物 5

10

[式中、

R¹は、C₁₋₆アルキルであり;およびR^{3'}は、C₁₋₆アルキル、適宜置換されていてもよいフェニルおよびベンジルから選択される] を得る;4)化合物5のエステルを塩基性条件下で加水分解するか、またはR^{3'}が置換ベンジルである場合、水素化分解を行い、化合物6:

【化7】



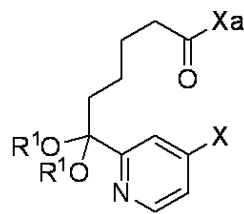
化合物 6

20

(式中、R¹およびXが上記の通り定義される)を得る;5)次に化合物6のカルボキシル部分を活性化させ、不斉補助剤のHX_aと反応させて、化合物6a:

30

【化8】



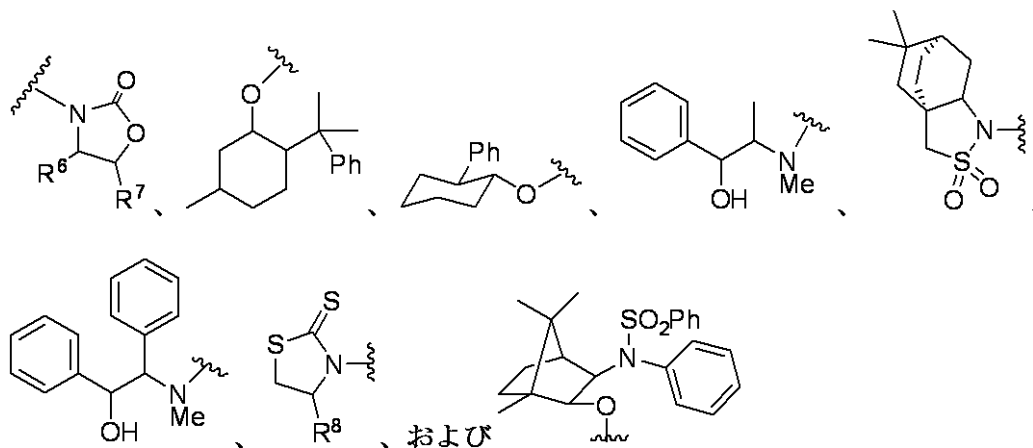
化合物 6a

40

[式中、X_aは、

50

【化9】



10

から選択され、ここで

R^6 は、 C_{1-3} アルキル、フェニル、ベンジルから選択され;

R^7 は、Hおよびフェニルから選択され;および

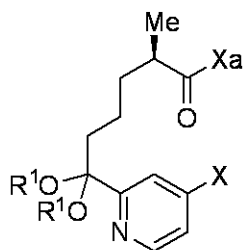
R^8 は、 C_{1-3} アルキル、フェニル、およびベンジルから選択され、

R^1 およびXは上記の通り定義される」を得る;

20

6)次いで、化合物6aをハロゲン化アルキルから選択されるメチル供与体の存在下で塩基と共に反応させ、化合物6b:

【化10】



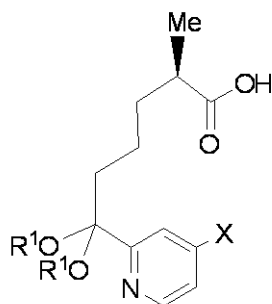
化合物6b

30

(式中、 R^1 、X、およびXaが上記の通り定義される)を得る;

7)Xaを除去し、化合物7:

【化11】



化合物7

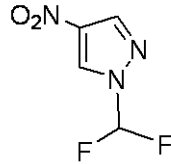
40

(式中、 R^1 およびXが上記の通り定義される)を得る;

8)次に、化合物7を金属触媒の存在下で化合物8:

50

【化 1 2】

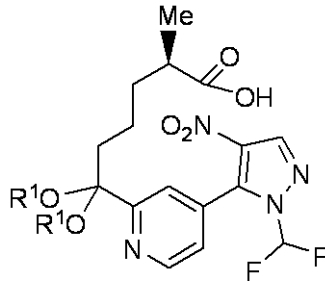


化合物 8

と反応させ、化合物 9:

10

【化 1 3】



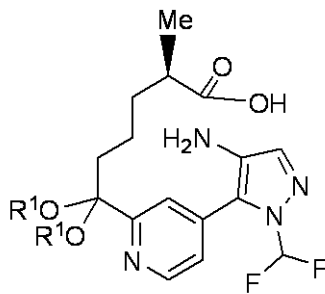
化合物 9

20

を得る;

9) 化合物 9 のニトロ基を還元し、化合物 10:

【化 1 4】



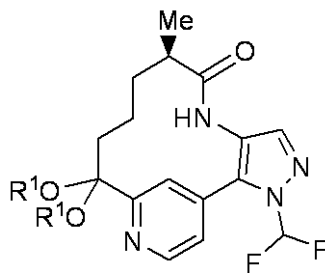
化合物 10

30

を得る;

10) 化合物 10 を適切なカップリング剤で環化させ、化合物 11:

【化 1 5】



化合物 11

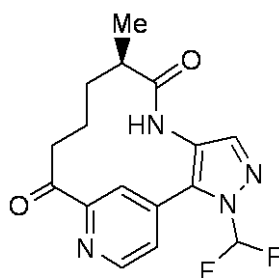
40

を得る;

50

11)ケトン基を酸の存在下で脱保護し、化合物12:

【化16】



化合物 12

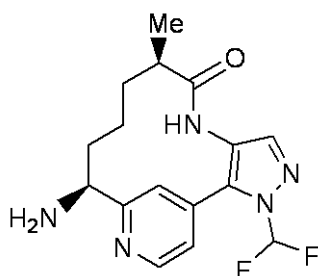
10

を得る;

12a)化合物12を還元剤の存在下、当量のアンモニアで還元するか、または

12b)化合物12を、イソプロピルアミン、アラニン、3-アミノ酪酸およびメチルベンジルアミンから選択されるアミン供与体、アミノ基転移酵素/乳酸脱水素酵素/グルコース脱水素酵素およびアミノ基転移酵素/アミノ酸脱水素酵素/ギ酸脱水素酵素から選択される異なる再環状化システム、および補因子の存在下で、アミノ基転移酵素により還元し、化合物13:

【化17】



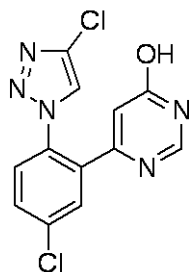
化合物 13

20

で示されるアミン立体中心を得る;

13)次いで、化合物13を化合物14:

【化18】



化合物 14

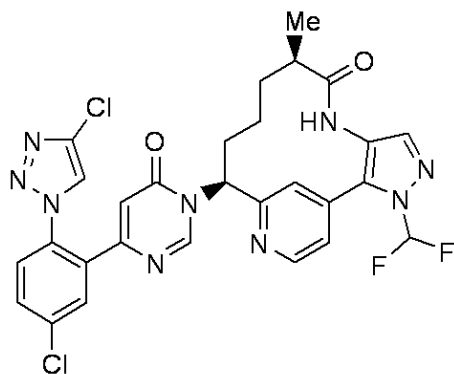
30

40

とカップリングし、化合物(1):

50

【化 1 9】



化合物(I)

10

を得る；

ステップを特徴とする、方法。

【請求項 2】

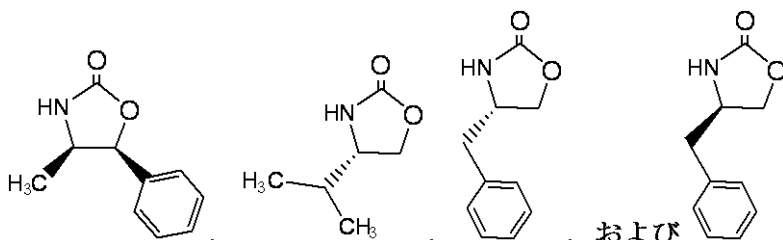
ステップ2において、酸が、硫酸、メチルスルホン酸(MSA)、ベンゼンスルホン酸、硝酸、塩酸、トリクロロ酢酸、および過塩素酸から選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

不斉補助剤のHXaが、

20

【化 2 0】



30

から選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項 4】

ステップ8において、金属触媒がパラジウムおよびホスフィンリガンドを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 5】

ホスフィンリガンドがXPhosまたはSPhosである、請求項4に記載の方法。

【請求項 6】

ステップ10において、カップリング剤が、クロロ-N,N,N',N'-テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート(TCFH)である、請求項1に記載の方法。

40

【請求項 7】

ステップ12bにおいて、アミノ基転移酵素が、ATA-113、ATA-200、ATA-237、ATA-251、ATA-254、ATA-256、およびATA-260から選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項 8】

ステップ12bにおいて、アミノ基転移が、(4-ホルミル-5-ヒドロキシ-6-メチルピリジン-3-イル)メチルホスフェート(PLP)の存在下で行われる、請求項1に記載の方法。

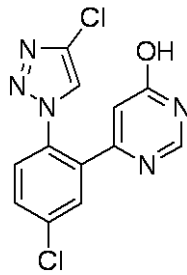
【請求項 9】

ステップ12bにおいて、アミン供与体がイソプロピルアミンである、請求項1に記載の方法。

【請求項 10】

50

さらに、化合物14:
【化21】



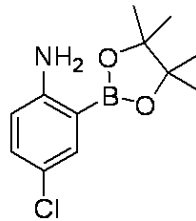
化合物 14

10

の製造を含む請求項1に記載の方法であって、以下の:

1) 化合物43:

【化22】

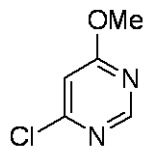


化合物 43

20

を化合物44:

【化23】

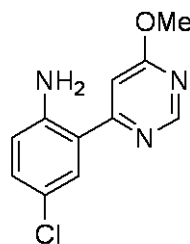


化合物 44

30

と適切な溶媒中、適切な鈴木カップリング条件下で反応させ、化合物45:

【化24】



化合物 45

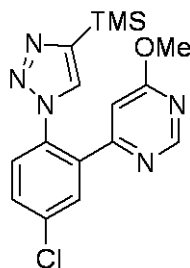
40

を得る:

2) 化合物45をアジドに変換し、該アジドをトリメチルシリルアセチレンおよび金属触媒と共に適切な溶媒中で反応させ、化合物46:

50

【化 2 5】



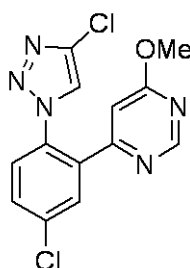
化合物 46

10

を得る；

3) 化合物 46 を 1,3-ジクロロ-5,5-ジメチルヒダントインと適切な溶媒中で反応させ、化合物 47：

【化 2 6】



化合物 47

20

を得る；および

4) 化合物 47 を塩酸中で脱メチル化し、化合物 14 を得る；
ステップを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0001】

本発明は一般に、血栓塞栓性障害(例えば、静脈血栓症および深部静脈血栓症)の治療に有用な XIa 因子阻害剤である、(6R,10S)-10-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1(6H)-ピリミジニル}-1-(ジフルオロメチル)-6-メチル-1,4,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-11,15-(メタノ)ピラゾロ[4,3-b][1,7]ジアザシクロテトラデシン-5(6H)-オンの改良されたいくつかの製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

XIa 因子は、血液凝固の調節に係る血漿セリンプロテアーゼであり、インビボで組織因子(TF)が VII 因子(FVII)への結合を開始させ、VIIa 因子(FVIIa)を生産する。得られた TF:FVIIa 複合体は、IX 因子(FIX)の活性化および Xa 因子(FXa)の生成に繋がる X 因子(FX)の活性化に寄与する。生産された FXa は、プロトロンピンを少量のトロンピンに変換する触媒として機能した後、この経路は組織因子経路阻害剤(TFPI)により阻害される。触媒量のトロンピンは、V 因子、VIII 因子および XI 因子ヘフィードバック活性を起し、凝固の過程をさらに伝搬させる(Gailani, D. et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 27: 2507-2513 (2007))。トロンピンの増大によりフィブリノーゲンが重合してフィブリンに変換され、血栓の大枠を形成し、重要な細胞の凝固成分である血小板を活性化する(Hoffman, M., *Blood Reviews*, 17:S1-S5 (2003))。それ故 XIa 因子は、この増幅ループの伝搬において重要な役割を担っており、抗血栓性治療において魅力的なターゲットとなっている。

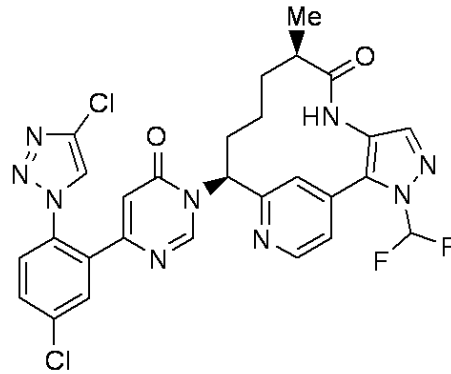
40

50

【0003】

米国特許第9,453,018号では、血栓塞栓性障害の治療に有用なXIIa因子阻害剤として、大員環化合物を開示している。上記化合物の1つは次の構造を有する。

【化1】



化合物(I)

10

【0004】

上記米国特許では、大員環化合物を製造するための多段階合成方法を開示している。この方法には、ピリジン含有大員環をピリミジノールとカップリングし、化合物(I)を形成する過程が含まれる。また、開示された方法には、触媒(例えばGrubbs(II))を用いた閉環メタセシスの過程も含まれる。

20

【0005】

より大スケールでの合成(例えばパイロットプラントまたは製造規模での生成)に対して米国特許第9,453,018号で開示の多段階合成を適用する場合、様々な困難がある。その1つは、Grubbs(II)試薬が高価であるため、工業規模の合成に適用するのが難しいということである。さらに、製造コストの削減および/または未反応物質の削減を行うために、より高い収率で得られる方法を探し続ける必要がある。好ましくは、新たな過程では安価な出発物質を選択する。

【0006】

一般に実験室規模の方法で製造される量よりも、多量の化合物(I)を製造するのに適した方法が望まれている。また、以前に開示した方法よりも高い収率で化合物(I)が得られる方法が望まれている。

30

【0007】

本発明は、その他の重要な態様と同様に、これらの片方または両方の態様に関する。

【発明の概要】

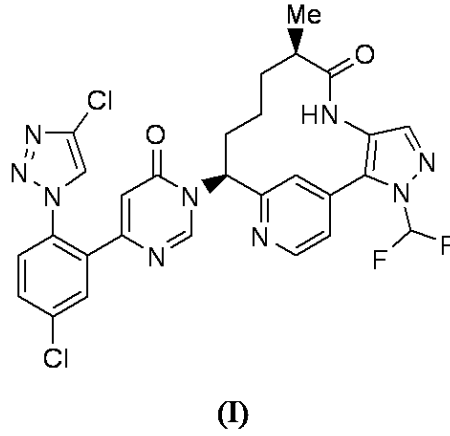
【0008】

ある態様において、本発明は、以下のステップを特徴とする、化合物(I)の製造方法を提供する。

40

50

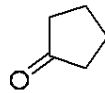
【化2】



10

1) 式

【化3】

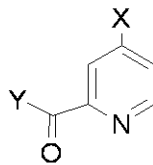


化合物 1

20

の構造の化合物1を、式

【化4】



化合物 2

30

[式中、

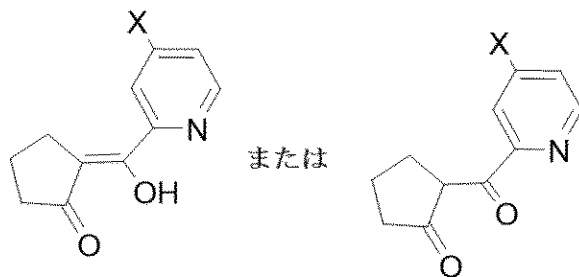
Xは、Cl、Br、およびIから選択され；

Yは、OR⁹、NHOC₁₋₃アルキル、Cl、Br、およびIから選択され；およびR⁹は、C₁₋₃アルキル、C₁₋₃ヒドロキシルアルキル、置換フェニルおよび置換ベンジルから選択される]、

の化合物2と適切な溶媒中で反応させ、式

【化5】

40



化合物 3a

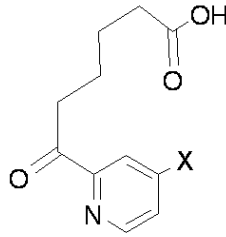
化合物 3b

50

の化合物3aまたは3bを得る。

2)酸の存在下で化合物3aまたは3bを、式

【化6】



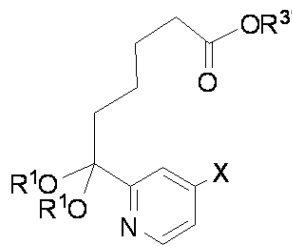
化合物4

10

の化合物4に変換する。

3)次に、化合物4をアルコール溶媒中でオルトギ酸トリアルキルと反応させ、式

【化7】



化合物5

20

[式中、

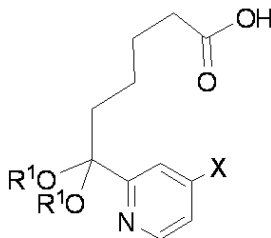
R¹は、C₁₋₆アルキルであり;および

R^{3'}は、C₁₋₆アルキル、適宜置換されていてもよいフェニルおよびベンジルから選択される] の化合物5を得る。

30

4)化合物5のエステルは塩基性条件下で加水分解されるか、またはR^{3'}が置換ベンジルである場合、水素化分解を受け、

【化8】



化合物6

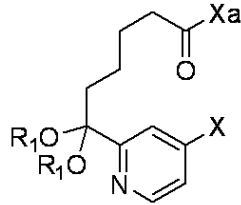
40

式中、R¹およびXが上記の通り定義される化合物6となる。

5)次に化合物6のカルボキシル部分を活性化させ、不斉補助剤と反応させて、式

50

【化 9】



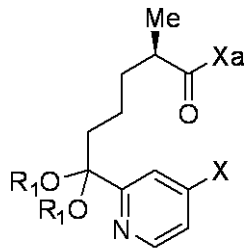
化合物 6a

10

[式中、Xaは不斉補助剤であり、R¹およびXは上記の通り定義される] の化合物 6aを得る。

6)次いで化合物 6aをメチル供与体(例えばハロゲン化アルキル)および不斉補助剤の存在下で塩基と共に反応させ、

【化 10】



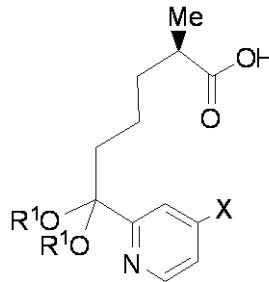
化合物 6b

20

式中、R¹、X、およびXaが上記の通り定義される化合物 6bを得る。

7)不斉補助剤Xaを除去し、

【化 11】



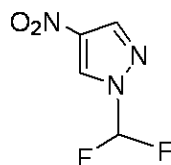
化合物 7

30

式中、R¹およびXが上記の通り定義される化合物 7を得る。

8)次に、化合物 7を金属触媒の存在下で、以下の構造の

【化 12】



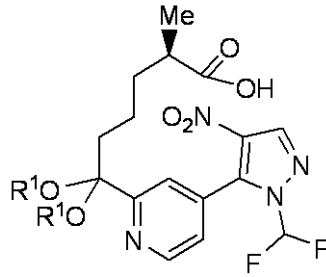
化合物 8

40

化合物 8と反応させ、化合物 9

50

【化 1 3】



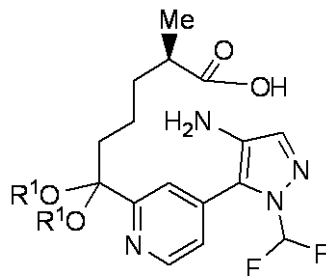
化合物 9

10

を得る。

9) 化合物 9 のニトロ基を還元し、以下の式

【化 1 4】



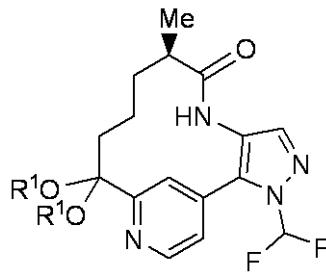
化合物 10

20

の化合物 10 を得る。

10) 化合物 10 を適切なカップリング剤で環化させ、化合物 11

【化 1 5】



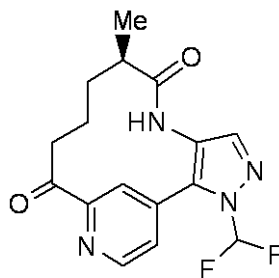
化合物 11

30

を得る。

11) ケトン基を酸の存在下で脱保護し、化合物 12

【化 1 6】



化合物 12

40

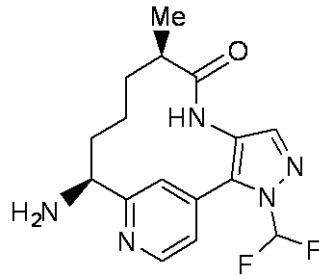
50

を得る。

12a)化合物12を還元剤の存在下、当量のアンモニアで還元するか、または

12b)化合物12をアミン供与体、異なる再環状化システム、および補因子の存在下で、アミノ基転移酵素により還元し、化合物13

【化17】



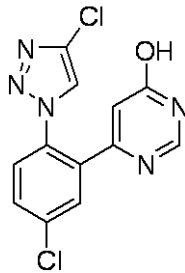
化合物13

10

で示されるアミン立体中心を得る。

13)化合物13を次いで化合物14

【化18】

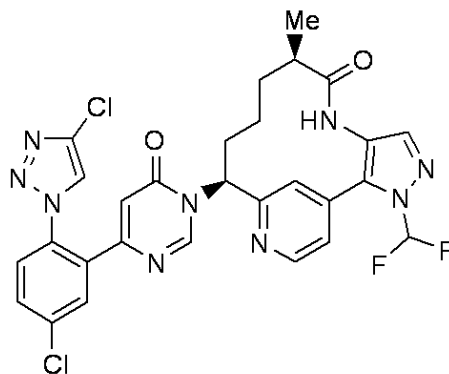


化合物14

20

とカップリングし、化合物(I)

【化19】



化合物(I)

30

40

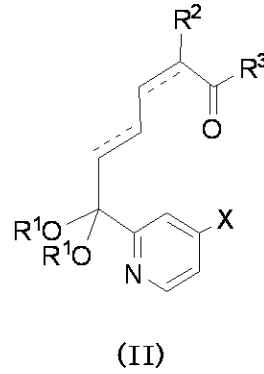
を得る。

【0009】

さらに別の態様において、本発明は、式(II):

50

【化20】



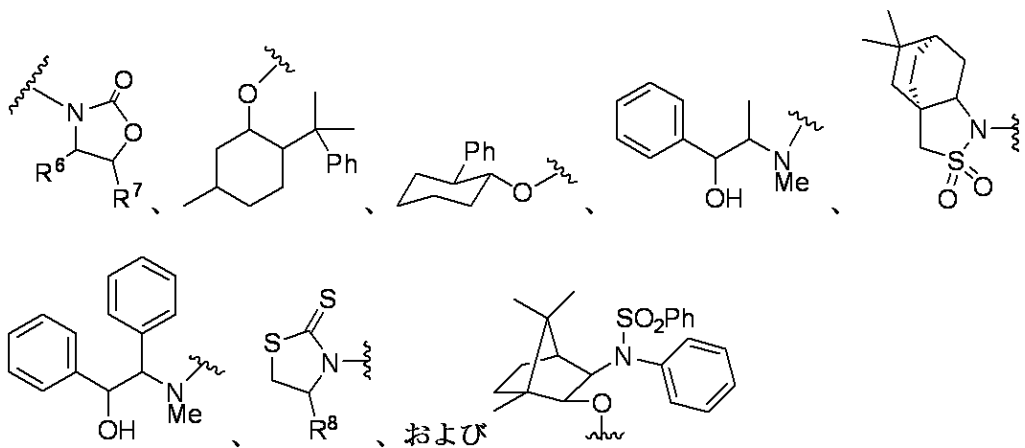
10

[式中、

破線(----)は、任意の結合であり；

R¹は、C₁₋₆アルキル、好ましくはMeであり；R²は、C₁₋₃アルキル、好ましくはMeであり；R³は、OH、OC₁₋₄アルキル、

【化21】



20

から選択され；

R⁶は、C₁₋₃アルキル、フェニル、およびベンジルから選択され；R⁷は、Hおよびフェニルから選択され；R⁸は、C₁₋₃アルキル、フェニル、およびベンジルから選択され；および

Xは、F、Cl、BrおよびIから選択される]

の化合物または遊離塩基の形態または塩を提供する。

【0010】

式(II)の化合物の一部の実施態様において、

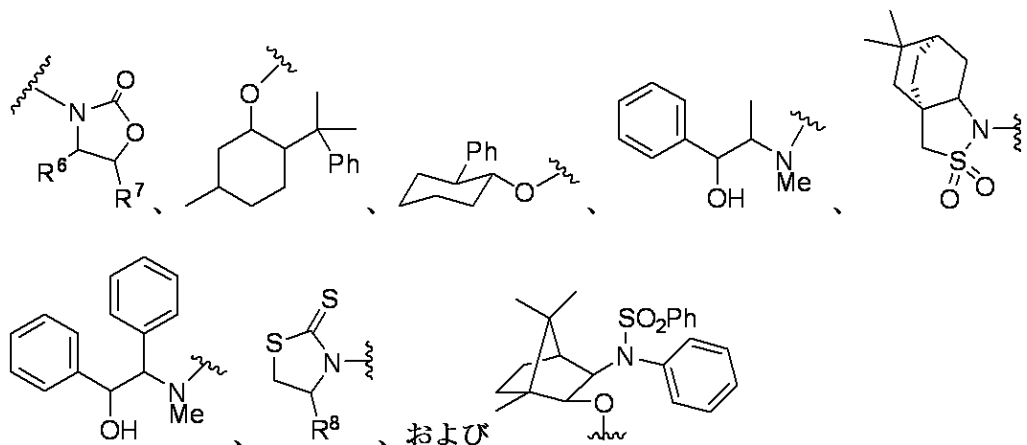
R¹は、C₁₋₆アルキルであり；R²は、C₁₋₃アルキルであり；R³は、OH、OC₁₋₆アルキル、

30

40

50

【化22】



10

から選択され;

R^6 は、 C_{1-3} アルキル、フェニル、およびベンジルから選択され;

R^7 は、Hおよびフェニルから選択され;

R^8 は、 C_{1-3} アルキル、フェニル、およびベンジルから選択され;および

Xは、F、Cl、BrおよびIから選択される。

【0011】

20

式(II)の化合物またはその医薬的に許容される塩の一部の実施態様において、

R^1 は、メチルであり;

R^2 は、メチルであり;

R^3 は、OHであり;および

Xは、Clである。

【0012】

式(II)の化合物の一部の実施態様において、

R^1 は、メチルであり;

R^2 は、メチルであり;

R^3 は、OHであり;および

Xは、Clであり、

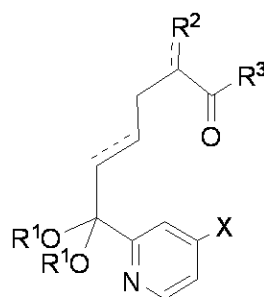
30

化合物は、その遊離塩基の形態または(1S,2R)-2-アミノ-1,2-ジフェニルエタン-1-オール塩またはジシクロヘキシルアミン塩である。

【0013】

さらに別の態様において、本発明は、式(IIa):

【化23】



(IIa)

40

[式中、

破線(----)は、任意の結合であり;

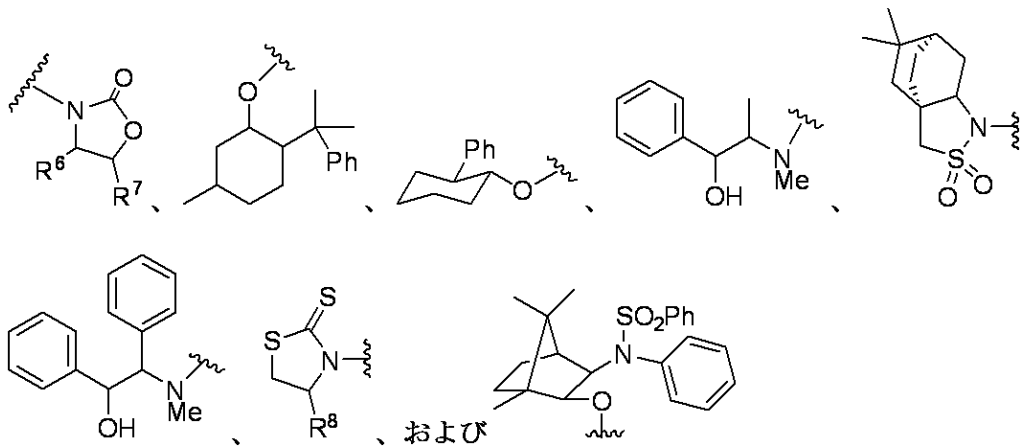
50

R¹は、C₁₋₆アルキル、好ましくはMeであり;

R²は、C₁₋₃アルキルまたはC₁₋₃アルケニル、好ましくはMeまたはCH₂であり;

R³は、OH、OC₁₋₄アルキル、

【化24】



10

から選択され;

R⁶は、C₁₋₃アルキル、フェニル、およびベンジルから選択され;

R⁷は、Hおよびフェニルから選択され;

R⁸は、C₁₋₃アルキル、フェニル、およびベンジルから選択され;および

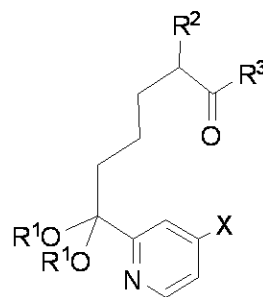
Xは、F、Cl、BrおよびIから選択される]

の化合物または遊離塩基の形態または塩を提供する。

【0014】

一部の実施態様において、下記の構造を有する式(II):

【化25】



(II)

30

[式中、

R¹は、メチルであり;

R²は、メチルであり;

R³は、OHであり;および

Xは、Clである]

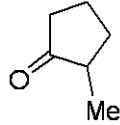
の化合物を製造する方法は、以下のステップを特徴とする。

a)式

40

50

【化 2 6】

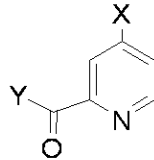


化合物 22

の化合物 22 を式

【化 2 7】

10



化合物 2

の化合物 2

[式中、

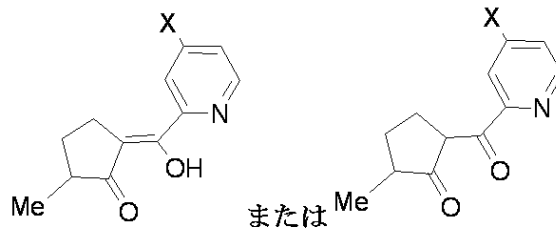
20

X は、Cl、Br、および I から選択され;

Y は、OR⁹、NHOC₁₋₃アルキル、Cl、Br、および I から選択され; およびR⁹ は、C₁₋₃アルキル、C₁₋₃ヒドロキシアルキル、置換フェニルおよび置換ベンジルから選択される]

と適切な溶媒中で反応させて、式

【化 2 8】



化合物 23a

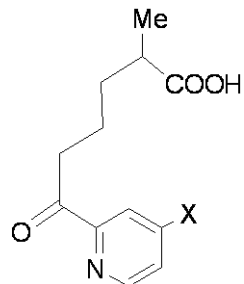
化合物 23b

30

の化合物 23 を得る。

b) 化合物 23a または 23b を、酸の存在下で式

【化 2 9】



化合物 24

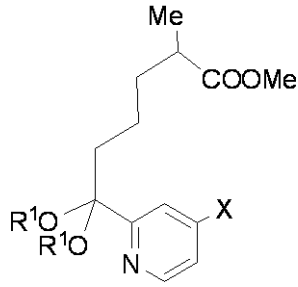
40

の化合物 24 に変換する。

c) 次に、化合物 24 をオルトギ酸トリメチルまたはオルトギ酸トリエチルと反応させ、式

50

【化30】



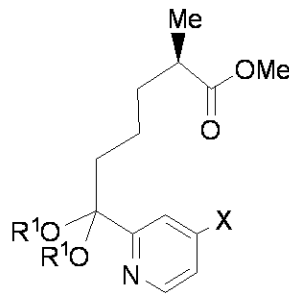
化合物 25

10

[式中、 R^1 は、メチルまたはエチルであり、 X は上記で定義される通りである] の化合物 25を得る。

d) 化合物 25 を酵素により

【化31】



化合物 26

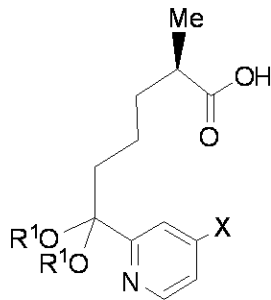
20

式中、 R^1 および X が上記の通り定義される化合物 26 に変換する。

e) 化合物 26 を加水分解し、

【化32】

30



化合物 27

40

式中、 R^1 および X が上記の通り定義される化合物 27 に変換する。

【0015】

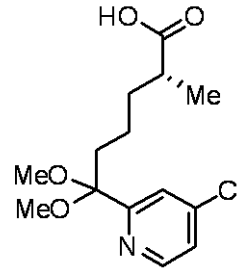
式(II)の化合物の製造方法の一部の実施態様において、酵素はリパーゼである。

【0016】

一部の実施態様において、化合物 21 の構造

50

【化 3 3】



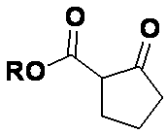
化合物 21

10

を有する式(II)または(IIa)の化合物の製造方法は、以下のステップを特徴とする。

1)式

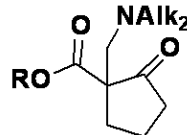
【化 3 4】



のRがC₁₋₆アルキルである、シクロペンタンエステル誘導体をジアルキルアミンと反応させて、式

20

【化 3 5】



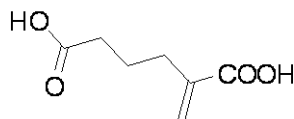
化合物 40

30

のAlkがC₁₋₆アルキルである化合物40を得る。

2)化合物40を第1塩基と合わせて、以下の構造

【化 3 6】



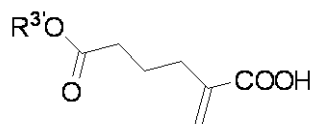
化合物 41

40

の化合物41を形成する。

3)化合物41を酸およびアルコールR³'OHと反応させて、式

【化 3 7】



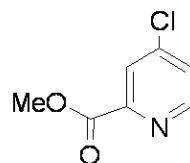
化合物 42

50

のR^{3'}がC₁₋₆アルキルである、化合物42を形成する。

4)化合物42を以下の構造

【化38】

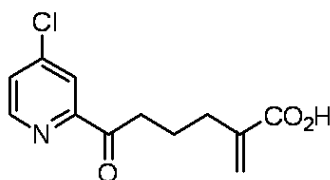


化合物 2a

10

の化合物2aと第2塩基の存在下で反応させ、式

【化39】



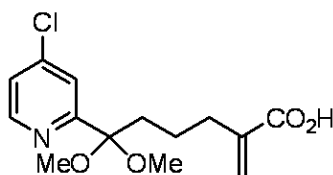
化合物 18b

20

の化合物18bを得る。

5)化合物18bを以下の構造

【化40】



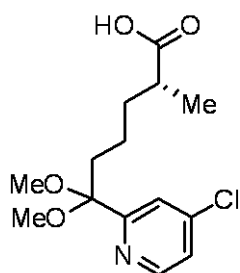
化合物 20b

30

の化合物20bに変換する。

6)次いで化合物20bを水素化し、以下の構造

【化41】



化合物 21

40

を有する式(II)の化合物を得る。

【0017】

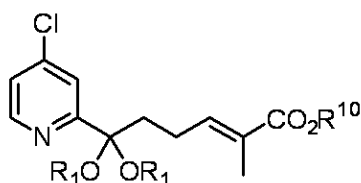
化合物21の構造を有する式(II)または(IIa)の化合物の製造方法の一部の実施態様において、ステップ(6)の水素化は、キラルルテニウム触媒を含む。

50

【 0 0 1 8 】

式

【 化 4 2 】



化合物 19

10

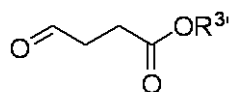
[式中、

R₁は、C₁₋₆アルキルであり；R¹⁰は、C₁₋₆アルキルである]

の化合物 19 を有する式 (II) または (IIa) の化合物の製造方法の一部の実施態様において、以下のステップを特徴とする。

1) 式:

【 化 4 3 】

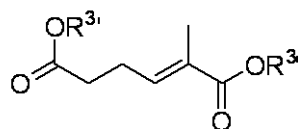


化合物 37

20

の化合物 37 をピルピン酸エステルホスホニウムイリドと反応させ、式:

【 化 4 4 】



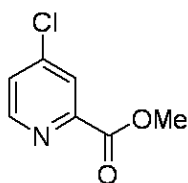
化合物 38

30

の R³ が、独立して C₁₋₆ アルキルである、化合物 38 を得る。

2) 化合物 38 を、以下の構造

【 化 4 5 】



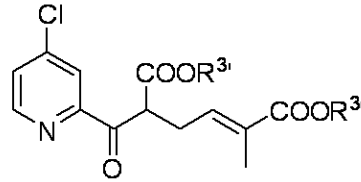
化合物 2a

40

を有する化合物 2a と塩基の存在下で反応させ、式

50

【化46】



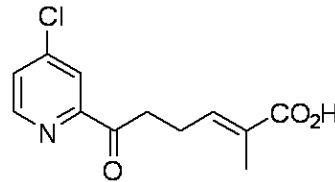
化合物 39

の化合物39を形成する。

10

3)化合物39を第1酸と反応させ、以下の構造

【化47】



化合物 18a

20

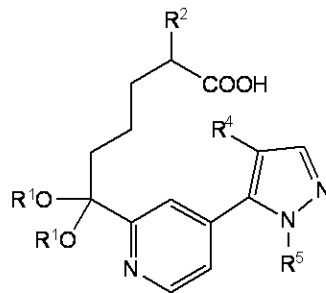
の化合物18aを形成する。

4)化合物18aをC₁₋₆アルキルアルコールおよび第2酸、および必要に応じて乾燥剤を加えて反応させ、化合物19を形成する。

【0019】

さらに別の態様において、本発明は、式(III):

【化48】



(III)

30

[式中、

R¹は、C₁₋₆アルキルであり;

40

R²は、C₁₋₃アルキルであり;

R⁴は、NO₂、N=O、NHOH、およびNH₂から選択され;および

R⁵は、CHF₂、CD₃、およびCH₃から選択される]

の化合物を提供する。

【0020】

式(III)の化合物の一部の実施態様において、

R¹は、メチルであり;

R²は、メチルであり;

R⁴は、NO₂およびNH₂から選択され;および

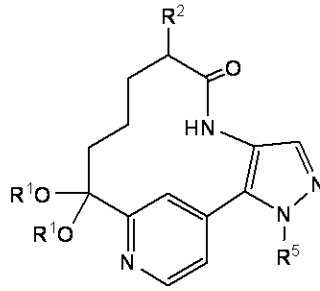
R⁵は、CHF₂である。

50

【 0 0 2 1 】

さらに別の態様において、本発明は、式(IV):

【化 4 9 】



(IV)

10

[式中、

R¹は、C₁₋₆アルキルであり;R²は、C₁₋₃アルキルであり;およびR⁵は、CHF₂、CD₃、およびCH₃から選択される]

の化合物を提供する。

20

【 0 0 2 2 】

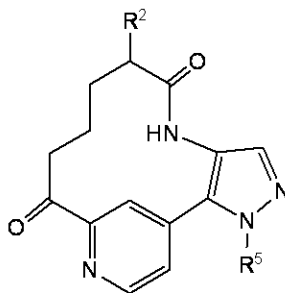
式(IV)の化合物の一部の実施態様において、

R¹は、メチルであり;R²は、メチルであり;およびR⁵は、CHF₂である。

【 0 0 2 3 】

さらに別の態様において、本発明は、式(V):

【化 5 0 】



(V)

30

[式中、

R²は、C₁₋₃アルキルであり;およびR⁵は、CHF₂、CD₃、およびCH₃から選択される]

の化合物を提供する。

40

【 0 0 2 4 】

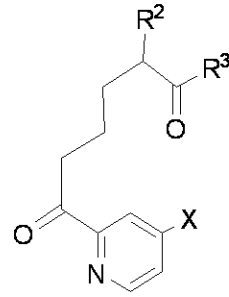
式(V)の化合物の一部の実施態様において、R²は、メチルであり、およびR⁵は、CHF₂である。

【 0 0 2 5 】

さらに別の態様において、本発明は、式(VI):

50

【化5 1】



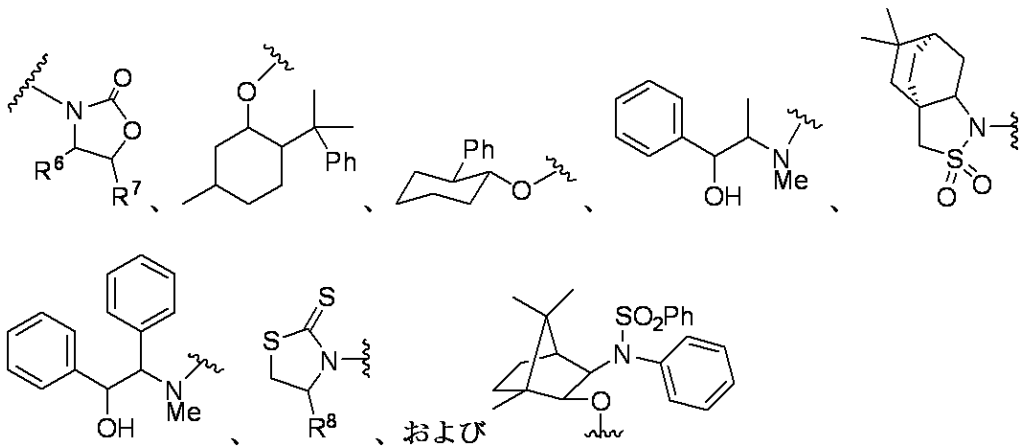
(VI)

10

[式中、

R²は、C₁₋₃アルキルであり；R³は、OH、OC₁₋₄アルキル、

【化5 2】



20

30

から選択され；

R⁶は、C₁₋₃アルキル、フェニル、およびベンジルから選択され；R⁷は、Hおよびフェニルから選択され；R⁸は、C₁₋₃アルキル、フェニル、およびベンジルから選択され；および

Xは、F、Cl、BrおよびIから選択される]

の化合物または遊離塩基の形態または塩を提供する。

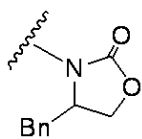
【0026】

式(VI)の化合物の一部の実施態様において、

R²は、C₁₋₃アルキルであり；R³は、OH、OC₁₋₄アルキル、

40

【化5 3】



から選択され；および

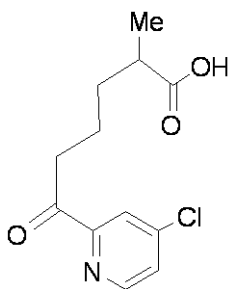
Xは、F、Cl、BrおよびIから選択される。

【0027】

一部の実施態様において、式(VI)の化合物は、化合物34

50

【化54】



化合物 34

10

の構造を有する。

【0028】

別の態様において、本発明は、治療が必要な哺乳類、好ましくはヒトに、治療上有効量の化合物(1)であって、本発明の新規合成方法を利用して製造された化合物(1)を投与することを特徴とする、血栓塞栓性障害の治療方法を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0029】

定義

本明細書で用いる、用語「アルキル」は、1~10個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖飽和脂肪族をいい、特に断りが無い限り、例えば、アルキルには、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチルなどが挙げられる。用語「低級アルキル」は、1~4個の炭素原子を有するアルキル基をいう。

20

【0030】

用語「アルコキシ」は、上記の通り定義されたアルキル基が、酸素原子を介して親分子に接続する、式-O-アルキルを有する基をいう。アルコキシ基のアルキル部分は、1~10個の炭素原子(すなわち、C₁-C₁₀アルコキシ)、または1~6個の炭素原子(すなわち、C₁-C₆アルコキシ)であり得る。適切なアルコキシ基の例には、以下に限らないが、メトキシ(-O-CH₃または-OMe)、エトキシ(-OCH₂CH₃または-OEt)、t-ブトキシ(-O-C(CH₃)₃または-OtBu)などが挙げられる。

30

【0031】

用語「アリール」は、6~10個の環炭素原子を含む単環または二環縮合環をいい、ここで各環は、芳香族(例えば、フェニルまたはナフチル)である。

【0032】

用語「置換基」は、ハロゲン(好ましくはフルオロ、クロロ、またはプロモ)、ヒドロキシ、アミノ、メルカプトなどから選択される付加的な置換基をいう。本明細書に記載の置換低級アルキルまたは置換アルキルなどの基において好ましい置換基は、ハロゲン、特にフルオロ基である。

【0033】

用語「還元剤」は、出発物質中の炭素原子の酸化状態を、水素原子を添加するか、または電子を添加することで還元する任意の試薬をいう。これらの試薬は当該分野の業者に明らかである。「還元剤」の例には、以下に限らないが、ボラン-ジメチルスルフィド錯体、9-ボラピシクロ[3.3.1]ノナン(9-BBN)、カテコールボラン、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム-メタノール錯体、水素化ホウ素カリウム、ナトリウムヒドロキシボロハイドライド、水素化トリエチルホウ素リチウム、水素化n-ブチルホウ素リチウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素カルシウム(II)、水素化アルミニウムリチウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化n-ブチル-ジイソブチルアルミニウム、水素化ビス-メトキシエトキシアルミニウムナトリウム、トリエトキシシラン、ジエトキシメチルシラン、水素化リチウム、リチウム、ナトリウム、水素Ni/Bなどが含まれる。特定の酸性試薬およびルイス酸性試薬は、還元剤の活性を強める。上記の

40

50

ような酸性試薬の例には、酢酸、メタンスルホン酸、塩酸などが挙げられる。上記のようなルイス酸性試薬の例には、トリメトキシボラン、トリエトキシボラン、塩化アルミニウム、塩化リチウム、塩化バナジウム(III)、ビス(シクロペンタジエニル)チタニウムジクロリド、フッ化セシウム、フッ化カリウム、塩化亜鉛(II)、臭化亜鉛(II)、ヨウ化亜鉛(II)などが挙げられる。

【0034】

用語「除去可能な保護基」または「保護基」は、官能性部位(例えばヒドロキシル基またはカルボキシル基の酸素原子、あるいはアミノ基の窒素原子)に結合し、これらの官能基で反応が起こるのを防ぎ、従来の化学的ステップまたは酵素によるステップにより保護基を除去し、元の官能基を再構築し得る任意の基をいう。用いる除去可能な保護基の種類は重要ではない。

10

【0035】

本明細書で用いる用語「リガンド」は、例えば、パラジウム原子と錯体を形成し得て、1つまたは2つ配位するアリアルホスフィンまたはアルキルホスフィンなどの、パラジウムと結合するホスフィン誘導体をいう。本用語は、特定の分野の当業者によく知られている。

【0036】

本明細書で用いる用語「シリル化」は、シリルまたはシリコン含有基を導入する過程をいう。シリル基には、以下に限らないが、tert-ブチルジメチルシリル(TBDMS)、トリイソプロピルシリル(TIPS)、トリエチルシリル(TEOS)、トリメチルシリル(TMS)、tert-ブチルジフェニルシリル(TBDPS)、トリイソプロピルシリル-オキシ-メチル(TOM)、およびジ-tert-ブチルシリルビス(トリフルオロメタンスルホネート)が挙げられる。

20

【0037】

本明細書で用いる用語「脱シリル化」は、シリルまたはシリコン含有基を除去する過程をいう。

【0038】

本発明の実施態様

本発明は、多数の合成中間体およびそれらの中間体および化合物(I)の製造方法である。

【0039】

これらの実施例方法の一般態様は、スキームおよび実施例に示されている。次の過程で用いる各生成物は、用いられる前に適宜分離、単離、および/または精製される。

30

【0040】

一般に、特定の反応に対して行われる反応条件(例えば温度、反応時間、溶媒、ワークアップ方法など)は当業者に一般的である。一般に温度は-100 ~ 200 であり、溶媒は非プロトン性またはプロトン性であり、反応時間は10秒~10日である。一般にワークアップとは、任意の未反応試薬のクエンチ、続いて水/有機層への分配(抽出)、および生成物を含む層の分離からなる。

【0041】

一般に酸化および還元反応は、金属水素化物還元ではしばしば温度が0 ~ -100 に下がるものの、室温(約20)付近の温度で行われる。一般に溶媒は還元反応では非プロトン性であり、酸化反応ではプロトン性または非プロトン性のいずれであってもよい。反応時間は所望の変換率に達するように調節される。

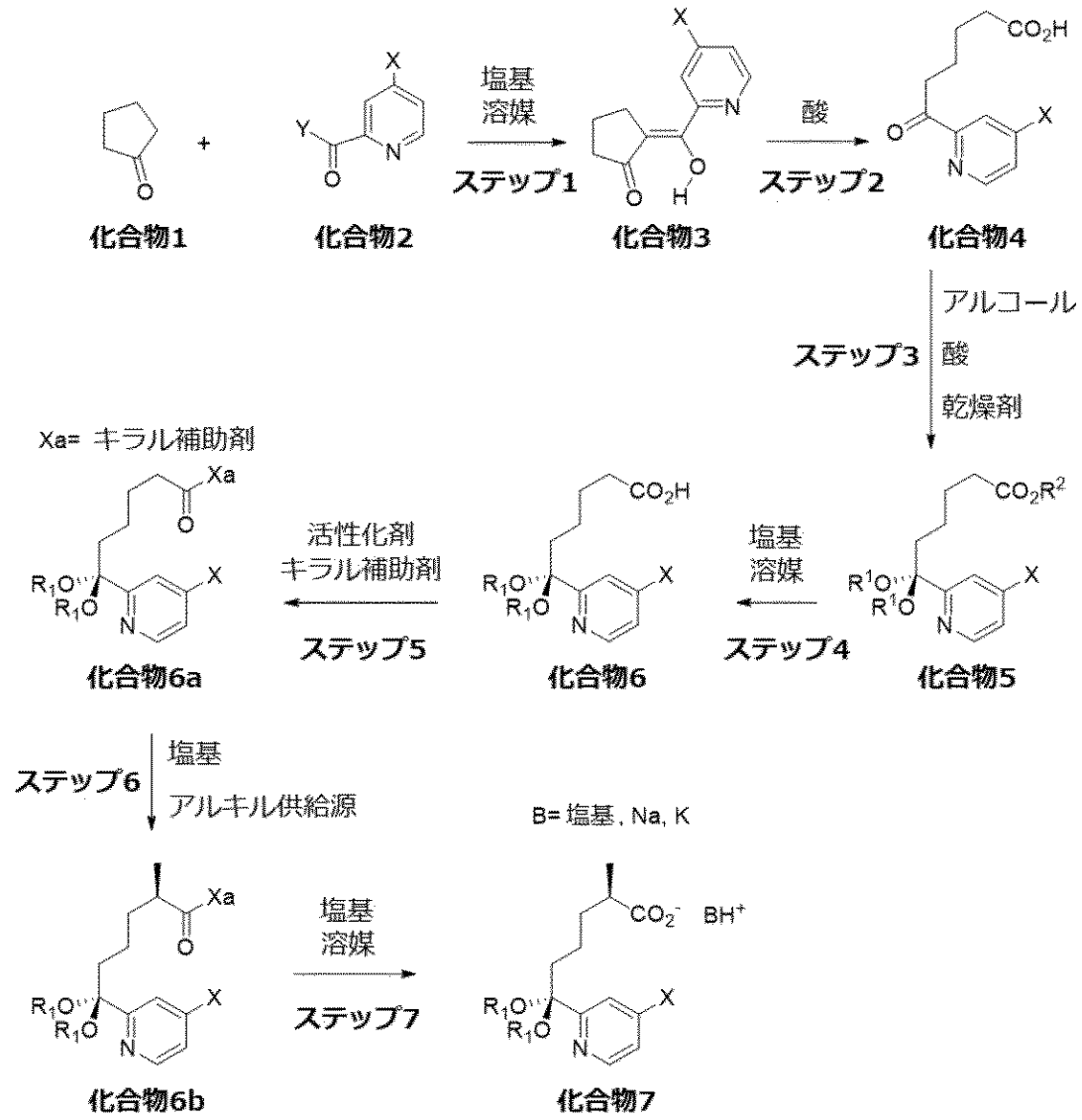
40

【0042】

ある実施態様において、本発明は、化合物(I)の製造方法を提供する。誘導体の代表的な一般製造方法は下記のスキーム1および2に概要を示した。

【化55】

スキーム1



10

20

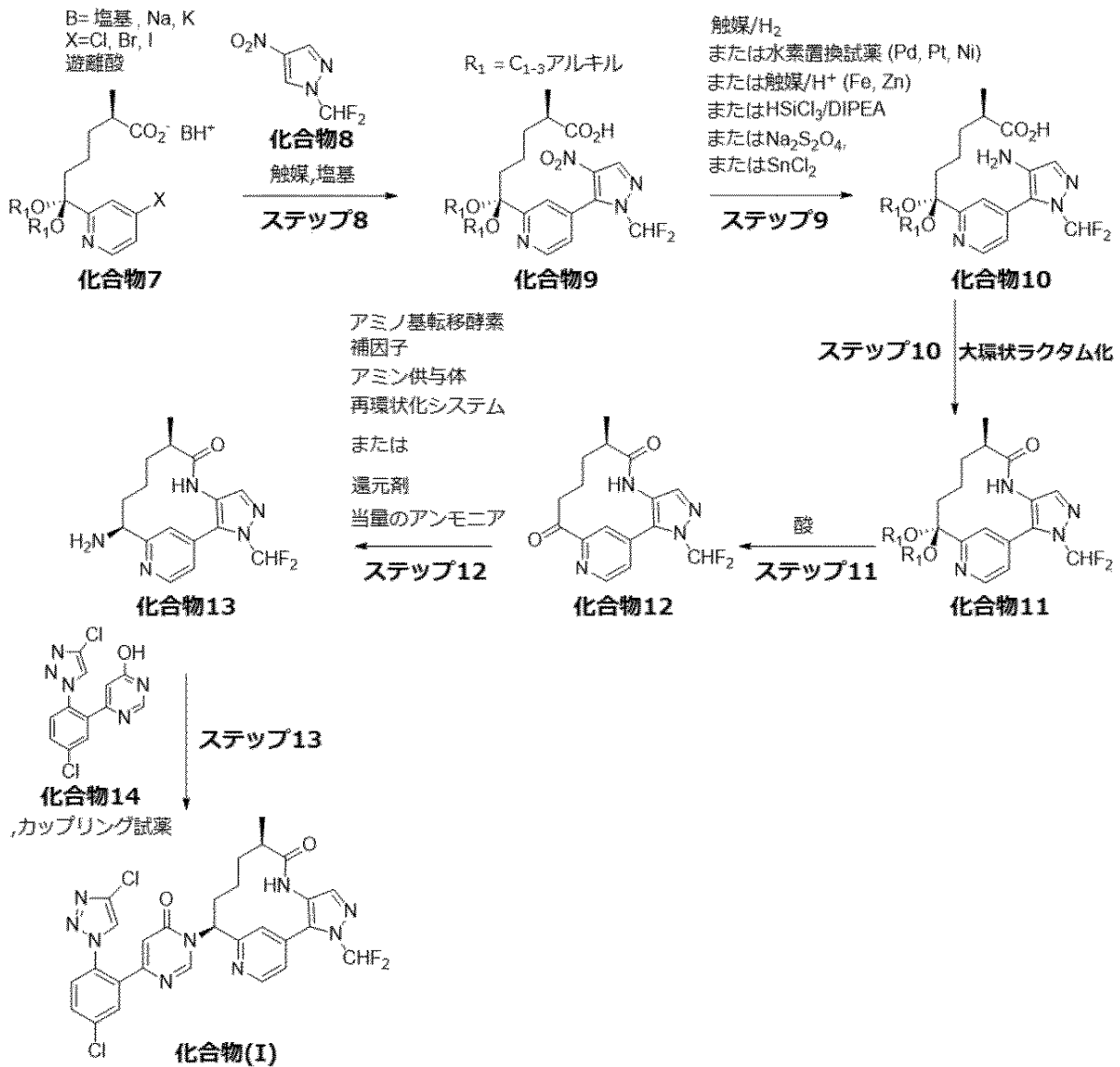
30

40

50

【化56】

スキーム2



10

20

30

【0043】

上記スキームで示された製造方法の各ステップの詳細を下記に説明する。

【0044】

ステップ1

【0045】

本過程の出発物質は化合物1および化合物2である。出発物質が文献に記載の方法に従って製造された実施態様において、出発物質は好ましくは反応前に精製されている。化合物1および2は、妥当な溶媒中、塩基性条件下で反応を行い、化合物3を形成する。適切な塩基には、例えばLi⁺、Na⁺、およびK⁺をカウンターカチオンとするアルコキシド塩基(例えばメトキシド、エトキシド、tert-ブトキシド、アミラート、tert-アミラート)がある。

40

【0046】

適切な溶媒の例には、以下に限らないが、極性非プロトン性溶媒(例えばジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、およびN-メチルピロリジノン);エーテル系溶媒(例えばテトラヒドロフラン(THF)、2-メチルテトラヒドロフラン(2-MeTHF)、メチルト-ブチルエーテル(MTBE)、ジエトキシメタン、およびCPME);炭化水素系溶媒(例えばベンゼン、トルエン、ヘキサン、およびヘプタン);ハロゲン系溶媒(例えばジクロロメタンおよび1,2-ジクロロエタン);酢酸エステル系溶媒(例えば酢酸エチル、酢酸イソプロピル、および酢酸ブチ

50

ル)、およびその他の溶媒(例えばアセトニトリル、メチルビニルケトン、N,N-ジメチルアセトアミド);極性非プロトン性溶媒およびその混合溶媒が挙げられる。好ましい溶媒には、エーテル系溶媒(例えばテトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、およびジエトキシメタン)が挙げられる。

【0047】

この反応は約-78 ~ 約0 で行われ得る。好ましくは、約-50 ~ 約-20 で反応が行われる。

【0048】

ステップ2

【0049】

次いで化合物3を酸性条件下または酸性水溶液中で逆クライゼン反応させ、化合物4を得る。適切な酸には、以下に限らないが、ギ酸、酢酸、ベンゼンスルホン酸(BSA)、硝酸、過塩素酸、メタンスルホン酸(MSA)、トリフルオロ酢酸(TFA)、クエン酸、塩酸(HCl)、硫酸(H₂SO₄)、およびリン酸(H₃PO₄)が挙げられる。好ましくは、酸はMSAである。

【0050】

この反応は比較的広範囲の温度で行われ得る。反応は一般に0 ~ 80 の温度で行われる。好ましくは、約20 ~ 約65 で反応が行われる。

【0051】

ステップ3

【0052】

化合物4は次いで、オルトギ酸トリアルキルの存在下でアルコール系溶媒、酸触媒、適宜乾燥剤を用いて、化合物4に対応するエステルおよびケタールに変換される。一部の実施態様においてアルコール系溶媒は、C₁₋₆アルコール溶媒(例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、ペンタノール、およびヘキサノール)である。酸触媒は、HCl、クロロトリメチルシラン(TMSCI)、p-トルエンスルホン酸ピリジニウム(PPTS)、p-トルエンスルホン酸(PTSA)から選択され得て、乾燥剤が必要な場合Na₂SO₄およびMgSO₄から選択され得て、オルトギ酸トリアルキルは、以下に限らないが、オルトギ酸トリメチル(TMOF)およびオルトギ酸トリエチル(TEOF)から選択され得る。

【0053】

ステップ4

【0054】

化合物5のエステルは、次いで塩基性条件下、水および塩基性条件下で安定な、適切な有機溶媒(例えばトルエン、NMP)の存在下で加水分解される。適切な塩基は、Li⁺、Na⁺、K⁺、Cs⁺またはNH₄⁺をカウンターカチオンとする水酸化物である。以下に限らないが、カウンターカチオン付随水酸化物の例にはKOH、NaOH、およびLiOHが挙げられる。

【0055】

ステップ5

【0056】

化合物6のカルボン酸をさらに活性化剤と反応させ、不斉補助剤と直接反応する活性種を形成し、塩基の存在下で化合物6aを得る。典型的な活性化剤には、塩化アシル(例えば塩化ピバロイル)、イソプロピルクロリド、酸無水物(例えばピバル酸無水物、イソプロピル無水物)または塩化オキサリルおよび塩化スルホニルなどの試薬がある。

【0057】

不斉補助剤には、以下に限らないが、オキサゾリジノン、8-フェニルメントール、トランス-フェニルシクロヘキサノン、カンファースルタム、シュードエフェドリン(R,R)または(S,S)、またはシュードエフェナミド(R,R)または(S,S)、アルキルチアゾリジン-2-チオン誘導体またはN-(3-ヒドロキシ-4,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-N-フェニルベンゼンスルホンアミドが挙げられる。ある実施態様において、不斉補助剤は

10

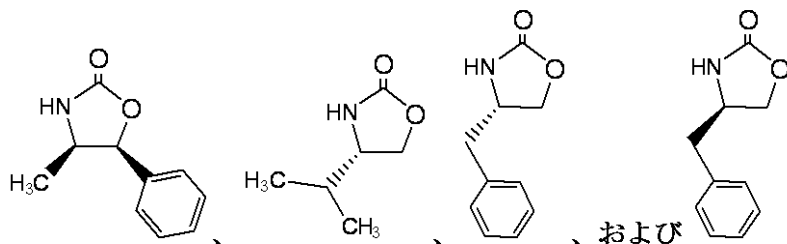
20

30

40

50

【化57】



から選択されるオキサゾリジノンである。

【0058】

塩基は、妥当な溶媒中、無機塩(例えばLiCl)の存在に関わらず、例えば、DIPEA、TEA、LDA、n-BuLi、sec-BuLi、またはtert-BuLi、カリウムtert-ブトキッドから選択され得る。

【0059】

ステップ6

【0060】

化合物6aをアルキル化剤および強塩基を用いてアルキル化し、化合物6bを得る。活性化剤の例として、以下に限らないが、ハロゲン化アルキル、硫酸ジアルキル、トリアルキルオキソニウムテトラフルオロボラートが挙げられる。好ましくは、アルキル化剤はメチルハライド(例えばMeI)である。適切な塩基は、NaHMDS、LiHMDS、KHMDS、LDAである。溶媒は、エーテル系溶媒(THF、2-Me-THF、MTBE、CPME)、芳香族系溶媒(トルエン)または極性非プロトン性溶媒、またはその組合せから選ばれ得る。次いで水酸化物塩基(例えばLiOH、NaOH、およびKOH)を用いた塩基性条件下で不斉補助剤を除去し、化合物7を得る。

【0061】

ステップ7

【0062】

所望の溶媒中、化合物7をアミン塩基、またはNaまたはKのアルカリ塩として単離する。適切な塩基は、ジベンジルアミン、DABCO、ジシクロヘキシルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、イミダゾール、アルギニン、リシン、トロメタミン、アラニン、NaOH、KOH、LiOHである。適切な溶媒はエーテル系溶媒(THF、2-Me-THF、MTBE、CPME)、芳香族系溶媒(トルエン)、ケトン系溶媒(アセトン、MIBK、MEK)またはエステル系溶媒(EtOAc、PrOAc)、アセトニトリル、およびアルコール系溶媒(MeOH、EtOH、IPA)である。あるいは、化合物7を遊離酸として単離してもよい。

【0063】

ステップ8

【0064】

次いで化合物7を金属触媒および塩基の存在下で化合物8と反応させ、化合物9を得る。金属触媒は、Pd、Pt、Rh、Ru、Ir、Fe、NiまたはCuから誘導される。リガンド(例えばホスフィン、すなわち、CX-A、XPhos、SPhos、Xantphos、DCEPhos)またはN-ヘテロ環状カルベン(すなわち、IMes、Ipr)がこの反応を補助し得る。適切な塩基には、有機塩基(すなわち、Et₃N、DIPEA)、無機塩基(すなわち、KOiv、KOAc、K₂CO₃)、または無機塩基およびカルボン酸(すなわち、K₂CO₃/PivOH、Cs₂CO₃/PivOH、K₂CO₃/PhCO₂H)から誘導される塩基が挙げられる。適切な溶媒は、エーテル系溶媒(すなわち、THF、2-Me-THF、MTBE、CPME)、芳香族系溶媒(すなわち、トルエン、ベンゼン)、または極性非プロトン性溶媒(すなわち、DMF、DMAc、NMP)である。

【0065】

ステップ9

10

20

30

40

50

【 0 0 6 6 】

化合物9のニトロ基を、水素ガスまたは水素置換試薬(例えばギ酸アンモニウムまたはギ酸ナトリウム)の存在下でエーテル系溶媒またはアルコール系溶媒中、金属触媒(例えば炭、酸化アルミニウムに担持させたPd、Pt、Rh)を用いて還元し、化合物10を形成する。また、化合物9はHSiCl₃/DIPEA、SnCl₂またはNa₂S₂O₄とも反応し、化合物10を与え得る。

【 0 0 6 7 】

ステップ10

【 0 0 6 8 】

次いで化合物10を、妥当な溶媒中、適切なカルボキシル活性化剤、塩基を用いて大環状ラクタム化させる。適切なカップリング剤は、アミンを酸とカップリングし、アミドを形成する周知のカップリング剤のいずれかである。カップリング剤の例として、以下に限らないが、PyBOP、HATU/HOBt、EDAC、塩化オキサリル、酸無水物(例えばピバル酸無水物)、酸塩化物(例えばピバル酸クロライド)、または活性化剤(例えばDPPCL、DMCまたはTCFH)が挙げられる。適切な溶媒には、通常、エーテル系溶媒(THF、2-Me-THF、MTBE、CPME)、芳香族系溶媒(トルエン)がある。

10

【 0 0 6 9 】

ステップ11

【 0 0 7 0 】

ステップ11において、化合物11のケトン基を酸性水溶液条件下で脱保護し、化合物12を得る。酸の例として、以下に限らないが、HCl、HBr、およびTFAが挙げられる。

20

【 0 0 7 1 】

ステップ12

【 0 0 7 2 】

次いで化合物12に対して還元的アミノ化ステップを行い、化合物13を得る。この変換は、還元剤(例えばBH₃、NaBH₃CN、Pd/C、Pt/C)を用いて、アミン供与体(例えばアンモニアまたは塩化アンモニウムのようなアンモニウム塩)、水素置換塩(例えばギ酸アンモニウム、またはPd/CまたはPt/Cが用いられる場合は水素ガス)の存在下で、行われ得る。

【 0 0 7 3 】

また、還元的アミノ化は、アミノ基転移酵素を用いて、アミン供与体(例えばイソプロピルアミン、アラニン、3-アミノ酪酸、およびメチルベンジルアミン)、および補因子(例えばPLP)の存在下でも得られうる。後者において、好ましい溶媒はDMSO水溶液である。異なる再環状化システム(例えばアミノ基転移酵素/乳酸脱水素酵素/グルコース脱水素酵素およびアミノ基転移酵素/アミノ酸脱水素酵素/ギ酸脱水素酵素)が用いられ得る。アミノ基転移酵素の例として、以下に限らないが、ATA-113、ATA-200、ATA-237、ATA-251、ATA-254、ATA-256、およびATA-260が挙げられる。

30

【 0 0 7 4 】

本開示の過程に用いられるアミノ基転移酵素は、一般に、ATA-113、ATA-200、ATA-237、ATA-251、ATA-254、ATA-256、およびATA-260のいずれか1つから選択される基準アミノ酸配列と少なくとも80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%またはそれ以上一致するアミノ酸配列を含む。一部の実施態様において、アミノ基転移酵素は、基準配列(例えば、ATA-113、ATA-200、ATA-237、ATA-251、ATA-254、ATA-256、およびATA-260)と比較して1以上のアミノ酸残渣が異なるアミノ酸配列を有する、組み換えアミノ基転移酵素ポリペプチドである。一部の実施態様において、非常に厳しい条件下でハイブリッド化可能なポリヌクレオチドは、基準配列(例えば、ATA-113、ATA-200、ATA-237、ATA-251、ATA-254、ATA-256、およびATA-260)と比較して上記で述べた比率で一致し、1以上の残渣が異なるアミノ基転移酵素ポリペプチドをコードする。

40

【 0 0 7 5 】

本明細書に記載の過程において、アミノ基転移酵素は、生成物化合物を形成するために

50

【0080】

妥当な溶媒(例えばTHF)中、化合物15を金属(例えばMg)および開始剤(例えばI₂)の存在下で、3-クロロ-1,1-ジメトキシプロパン、3-ブromo-1,1-ジメトキシプロパンまたは3-ヨード-1,1-ジメトキシプロパンとカップリングし、化合物16を形成し得る。続いて、水および妥当な溶媒の存在下で有機酸(例えばTFA、MSA、BSA、PTSA、PPTS)または無機酸(例えばHCl、HBr)を利用して、ケタール加水分解により化合物17を得る。次いで化合物17のアルデヒドをトリフェニルホスホニウムイリド(例えば2-(トリフェニルホスホラニリデン)プロパン酸メチル、または2-(トリフェニルホスホラニリデン)プロパン酸エチル)と反応させるか、あるいは妥当な溶媒中、塩基(例えばNaHまたはKOtBu)の存在下で、ホスホネート誘導体(例えばメチル2-(ジエトキシホスホリル)プロパノエートまたはエチル2-(ジエトキシホスホリル)プロパノエート)と反応させ、化合物18を得る。次いで化合物18のケトンをも、アルコール系溶媒(例えばC₁₋₆アルコール)、および触媒としての酸(例えばHCl、クロロトリメチルシラン(TMSCl)、p-トルエンスルホン酸ピリジニウム(PPTS)、p-トルエンスルホン酸(PTSA))、および適宜乾燥剤(例えばNa₂SO₄、MgSO₄、オルトギ酸トリメチル(TMOF)またはオルトギ酸トリエチル(TEOF))を用いて保護し、対応するケタール化合物19に変換する。次いでエステルを水の存在下、塩基性条件下で加水分解し、化合物20を得る。適切な塩基には、Li⁺、Na⁺、K⁺、Cs⁺、NH₄⁺をカウンターカチオンとする水酸化物がある。最後に、H₂の存在下で金属触媒を利用して化合物20のオレフィンを還元し、化合物21を得る。金属は好ましくはRuまたはRhである。メチル炭素中心でのキラリティーは、妥当なキラリリガンドの使用により導入される。あるいは、エンレダクターゼ(ene reductase)酵素および塩基性条件下のエステル加水分解で処理することにより化合物19を還元し得る。

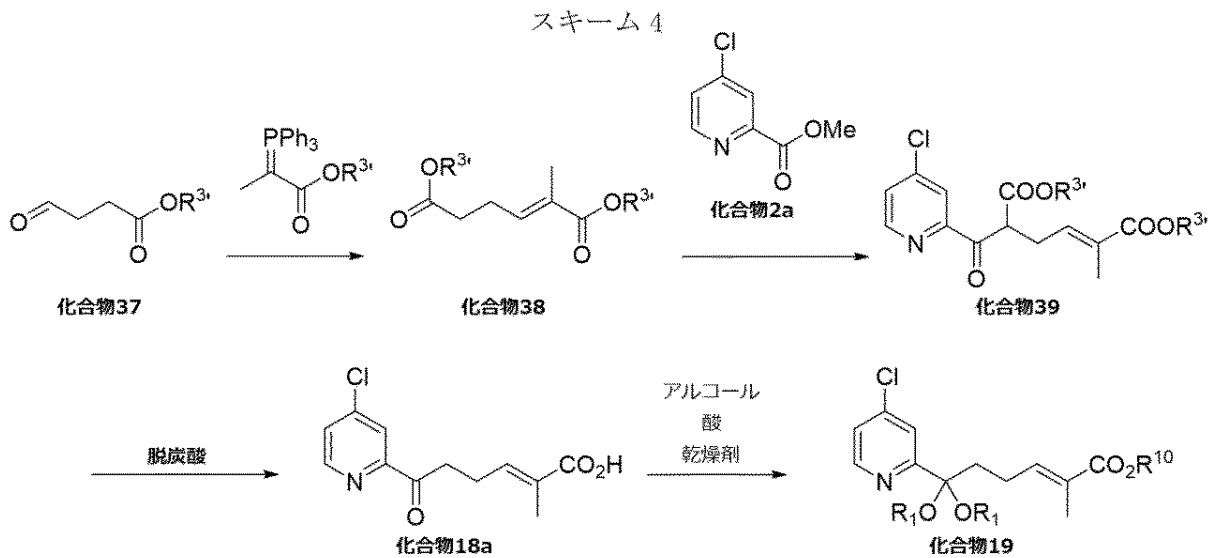
10

20

【0081】

化合物19は、別の縮合により製造され得る(スキーム4)。

【化59】



30

40

【0082】

アルデヒド37をトリフェニルホスホニウムイリド(例えば2-(トリフェニルホスホラニリデン)プロパン酸メチル、または2-(トリフェニルホスホラニリデン)プロパン酸エチル)とカップリングして化合物38を形成するか、あるいは妥当な溶媒中、塩基(例えばNaHまたはKOtBu)の存在下で、ホスホネート誘導体(例えばメチル2-(ジエトキシホスホリル)プロパノエートまたはエチル2-(ジエトキシホスホリル)プロパノエート)と反応させ、化合物38を得てもよい。妥当な溶媒中、塩基(例えばLiHMDS、LDA、tBuOK)の存在下で、得られたビスエステル38を化合物2aの構造を有する化合物2と反応させ、化合物39を得る。この化合物を妥当な溶媒中、酸(例えばHCl、MSA、H₃PO₄)の存在下でさらに脱炭酸化し、

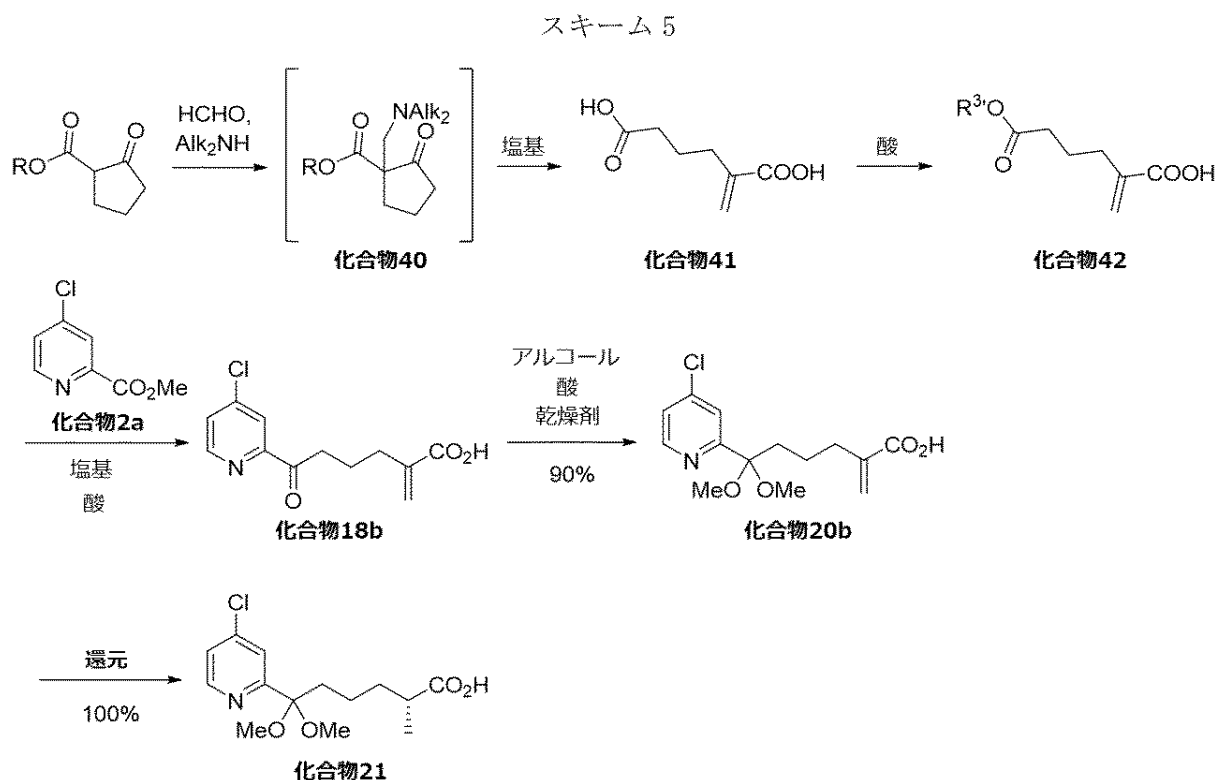
50

化合物18aを得て、これを後に上記で説明した方法で化合物19に変換する。

【0083】

別の実施態様において、シクロペンタンエステル誘導体から出発して化合物21を得てもよい(スキーム5)。

【化60】



10

20

【0084】

シクロペンタンエステル誘導体とホルムアルデヒドおよびジアルキルアミンをカップリングし、化合物40を形成する。さらに塩基条件で処理し、二酸誘導体の化合物41を得る。エステル化して化合物42を形成後、化合物2aとカップリングして酸処理し、アクリル酸誘導体の化合物18bを得る。次いで化合物18bのケトンを、アルコール系溶媒(例えばC₁₋₆アルコール)、酸触媒(例えばHCl、クロロトリメチルシラン(TMSCI)、p-トルエンスルホン酸ピリジニウム(PPTS)、p-トルエンスルホン酸(PTSA))、および適宜乾燥剤(例えばNa₂SO₄、MgSO₄、オルトギ酸トリメチル(TMOF)またはオルトギ酸トリエチル(TEOF))を用いて保護し、対応するケタールを得る。次にそのエステルを水の存在下、塩基性条件下で加水分解し、化合物20bを得る。適切な塩基には、Li⁺、Na⁺、K⁺、Cs⁺、NH₄⁺をカウンターカチオンとする水酸化物または遊離カルボン酸が含まれる。最後に、化合物20bのオレフィンをH₂の存在下で金属触媒を利用して還元し、化合物21を与える。金属は好ましくはRuまたはRhである。メチル炭素中心のキラリティーは、妥当なキラルリガンドの使用により導入される。あるいは、所望のエナンチオマーは、エンレダクターゼ(ene reductase)酵素で処理することにより得てもよい。

30

40

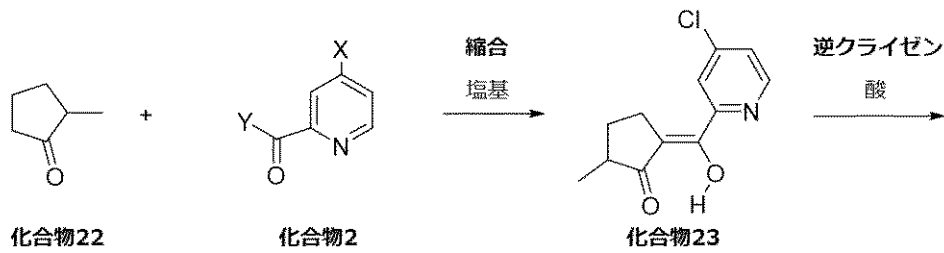
【0085】

別の実施態様において、酵素分割によって製造され得る特定の実施例の化合物7(スキーム1)、化合物27(スキーム7)が反応スキーム6および7に示される。

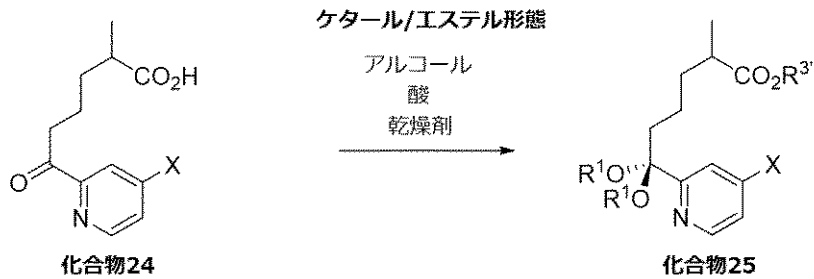
50

【化61】

スキーム6



10



【0086】

20

化合物22および2を妥当な溶媒中、塩基性条件下で反応させ、化合物23を得る。Li⁺、Na⁺、K⁺をカウンターカチオンとしたアルコキシド(メトキシド、エトキシド、tert-ブトキシド、アミラート、tert-アミラート)などの塩基が溶媒(例えばエーテル系溶媒(THF、2-MeTHF、MTBE、CPME)、芳香族溶媒(トルエン)または双極性非プロトン性溶媒)に適切である。酸性条件下、または酸性水溶液中で化合物23の逆クライゼン反応により化合物24を得る。適切な酸には、以下に限らないが、H₂SO₄、MSA、BSA、硝酸、TFAまたは過塩素酸がある。

【0087】

次いで化合物24を、アルコール系溶媒(C₁₋₆アルコール)、および酸触媒(例えば以下に限らないが、HCl、クロロトリメチルシラン(TMSCl)、p-トルエンスルホン酸ピリジニウム(PPTS)、p-トルエンスルホン酸(PTSA))、および適宜乾燥剤(例えばNa₂SO₄、MgSO₄、およびオルトギ酸トリアルキル(例えばオルトギ酸トリメチル(TMOF)またはオルトギ酸トリエチル(TEOF))を用いて対応するエステルおよびケタールの化合物25に変換する。

30

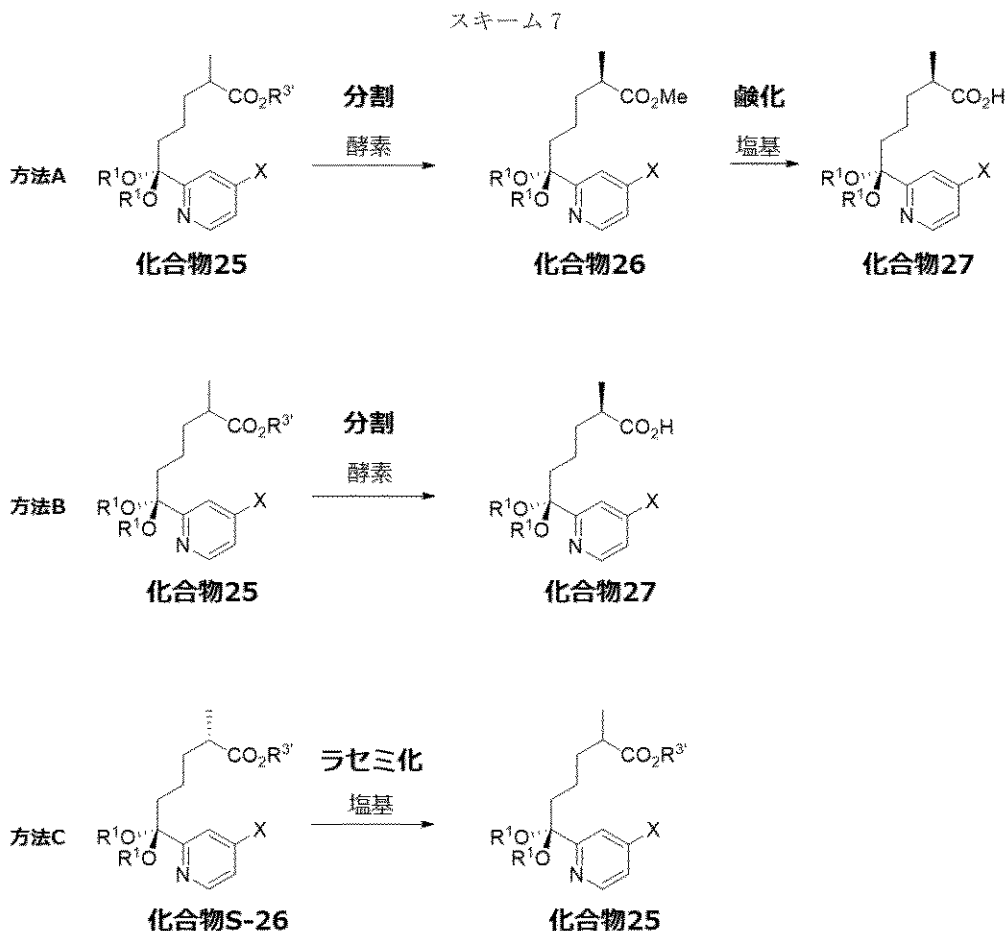
【0088】

次いで化合物25をスキーム7で示すように酵素を用いて分割する。

40

50

【化62】



10

20

【0089】

ラセミ化合物25は酵素を用いて分割させる。所望のエナンチオマー化合物26を未反応の状態のまま、ラセミ混合物の化合物25中の不要なエナンチオマーを加水分解する。次いで化合物26を、塩基性水溶液(例えばNaOH)を用いて加水分解し、化合物27を得る。好ましくは、加水分解性酵素は高い選択性(エナンチオマー過剰率 90%)を示すリパーゼMH Amano 10 SDである。

30

【0090】

方法Bにおいて、ラセミ化合物25は酵素を用いて分割させる。不要なエナンチオマーをある程度未反応の状態のまま、ラセミ混合物化合物25中の所望のエナンチオマーを加水分解し、化合物27を得る。

【0091】

方法Cにおいて、方法Bで生産された未反応の不要なエナンチオマー化合物S-26は、塩基の存在下でラセミ化され、上記の方法Aまたは方法Bにおいて出発物質として用いられる化合物25を形成する。

40

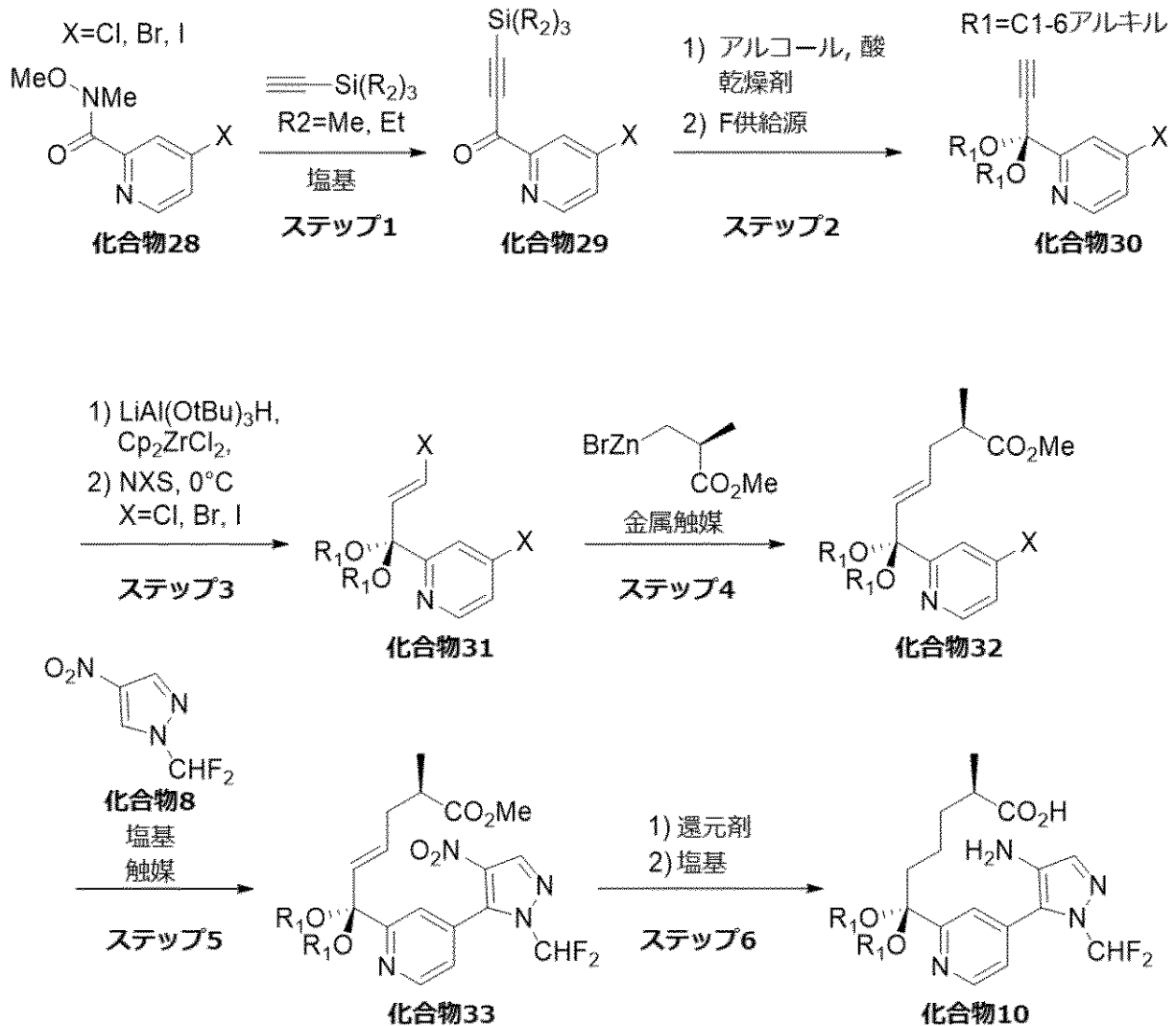
【0092】

別の実施態様において、中間体化合物10を、スキーム1とは異なるスキーム8に示す方法により製造する。

50

【化63】

スキーム8



10

20

30

【0093】

ステップ1

【0094】

化合物28を強塩基および適切な溶媒中、シリル保護アセチレンとカップリングし、化合物29を得る。塩基は、強リチウム塩基(例えばアルキルリチウム塩基またはアリールリチウム塩基)であってもよい。アルキルリチウム塩基およびアリールリチウム塩基の例として、以下に限らないが、メチルリチウム、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、およびフェニルリチウムが挙げられる。溶媒は、エーテル系溶媒(例えばTHF)であってもよい。

40

【0095】

ステップ2

次いでケトン部分を、アルコール系溶媒(C₁₋₆アルコール)、および酸触媒(例えばHCl、クロロトリメチルシラン(TMSCl)、p-トルエンスルホン酸ピリジニウム(PPTS)、p-トルエンスルホン酸(PTSA))、および適宜乾燥剤(例えばNa₂SO₄、MgSO₄)、およびオルトギ酸トリアルキル(例えばオルトギ酸トリメチル(TMOF)またはオルトギ酸トリエチル(TEOF))を用いて対応するケタールとして保護する。保護したシリル基を次いで妥当な溶媒(例えばTHF、2-MeTHF)中、フッ素供給源(例えばTBAF、HF・TEA、HF)を用いて脱保護し、化合物30を得る。

50

【0096】

ステップ3

【0097】

次いで化合物30の三重結合を、 $\text{LiAl}(\text{OtBu})_3\text{H}/\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$ 、続いてハライドドナー(例えばN-クロロスクシンイミド、N-プロモスクシンイミドまたはN-ヨードスクシンイミド)を用いる2ステップで、対応するハロゲン化ビニルの化合物31に誘導する。

【0098】

ステップ4

【0099】

次いで化合物31を金属触媒により、市販で入手可能な(S)-(-)-3-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル亜鉛プロマイドとクロスカップリングし、化合物32を得る。金属触媒の例として、以下に限らないが、Pd(II)塩(例えば PdCl_2 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$)、または配位金属(例えば1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム)が挙げられる。

10

【0100】

ステップ5

【0101】

次いで化合物32を金属触媒および塩基の存在下で化合物8と反応させ、化合物33を得る。金属触媒は、Pd、Pt、Rh、Ru、Ir、Fe、NiまたはCuから誘導され得る。リガンド(例えばホスフィン、すなわち、CX-A、XPhos、SPhos、Xantphos、DCEPhos)またはN-ヘテロ環状カルベン(すなわち、IMes、Ipr)が、この反応を補助し得る。適切な塩基には、有機塩基(すなわち、 Et_3N 、DIPEA)、無機塩基(すなわち、KOiv、KOAc、 K_2CO_3)、または無機塩基およびカルボン酸(すなわち、 $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{PivOH}$ 、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{PivOH}$ 、 $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{PivCO}_2\text{H}$)から誘導される塩基が挙げられる。適切な溶媒は、エーテル系溶媒(すなわち、THF、2-Me-THF、MTBE、CPME)、芳香族系溶媒(すなわち、トルエン、ベンゼン)、または極性非プロトン性溶媒(すなわち、DMF、DMAc、NMP)である。

20

【0102】

ステップ6

【0103】

次いで化合物33を還元条件で二重結合およびニトロ基を還元し、次いでメチルエステルを加水分解し、化合物10を得る。還元は、プロトン性溶媒(例えばMeOH、EtOH、IPA)中、水素ガスの存在下で金属(例えばPdまたはPt)を用いると効果的である。エステル加水分解は、メチルエステルを水または水および混和性有機溶媒の存在下、水酸化物塩基(例えばLiOH、NaOH、KOH)で処理することにより起こる。

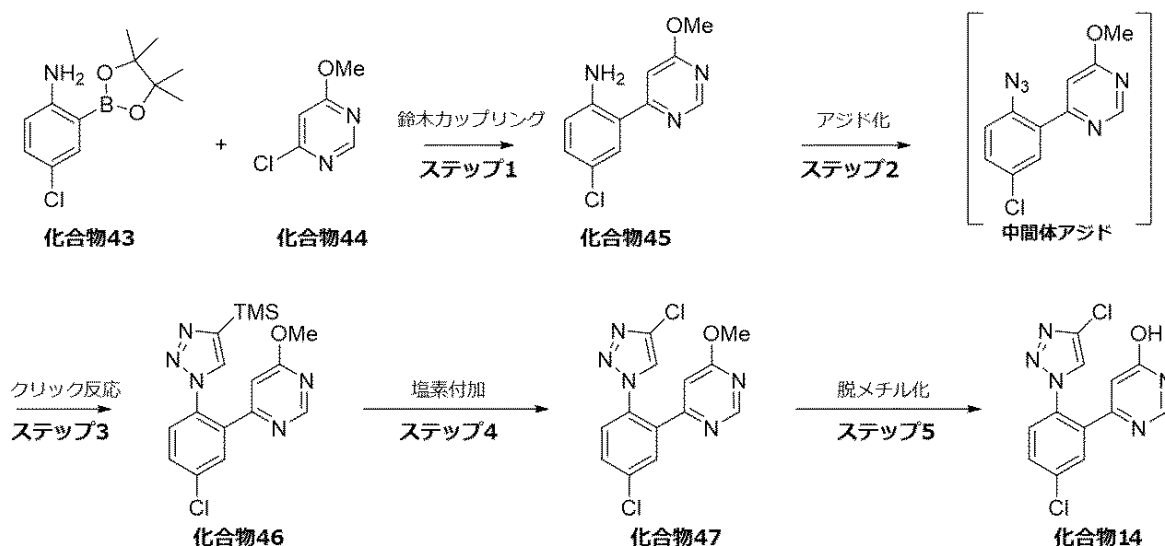
30

40

50

【化64】

スキーム9



10

【0104】

ステップ1

20

【0105】

化合物45は、適切な鈴木カップリング条件下、例えば、適切な溶媒(例えばメタノール、DMF、またはアセトニトリル)中、適当なレベルのパラジウム触媒(例えばPd(PPh₃)₄、Pd(OAc)₂またはPd(dppf)Cl₂-DCM錯体)の存在下で化合物43および化合物44から合成され得る。

【0106】

ステップ2および3

【0107】

化合物46は、アジド化、続く適当なアセチレン化合物とのクリック反応により得られる。化合物45をアジド化条件(例えば、TMSN₃/tBuONO)で処理し、中間体アジドを得て、次いでこれを銅(I)触媒(例えば、CuOAcまたはヨウ化銅(I))の存在下でトリメチルシリルアセチレンと反応させトリアゾール化合物46を得る。

30

【0108】

ステップ4

【0109】

化合物47は、シリル化合物46を適切な溶媒中で1,3-ジクロロ-5,5-ジメチルヒダントインと反応させることで得られる。適切な溶媒には、極性非プロトン性溶媒(例えばTHFまたはDMF)が挙げられる。

【0110】

ステップ5

40

【0111】

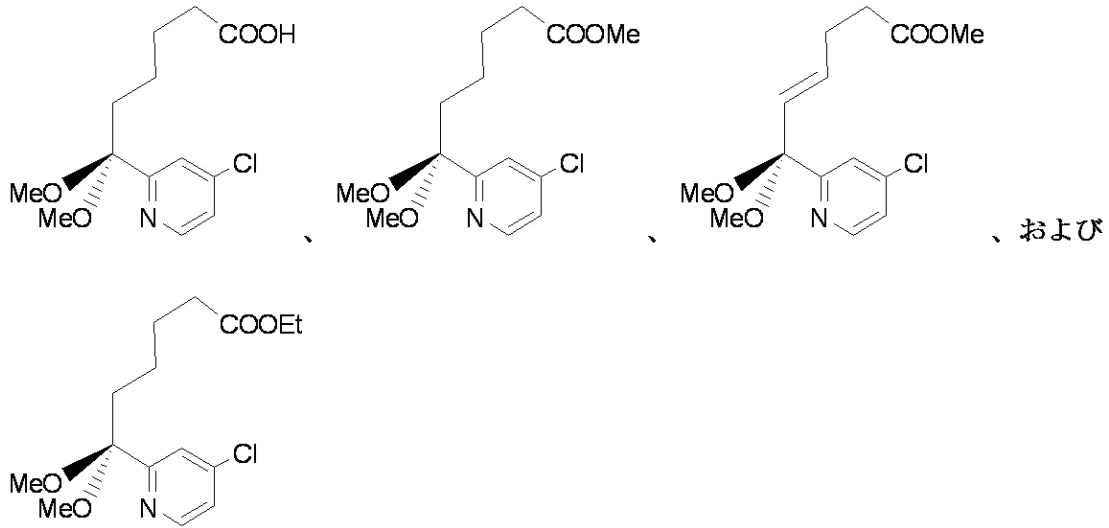
化合物14は、化合物47を塩酸(例えば、濃塩酸)中で反応して得られる。

【0112】

別の実施態様において、本発明は、式(II):

50

【化67】



10

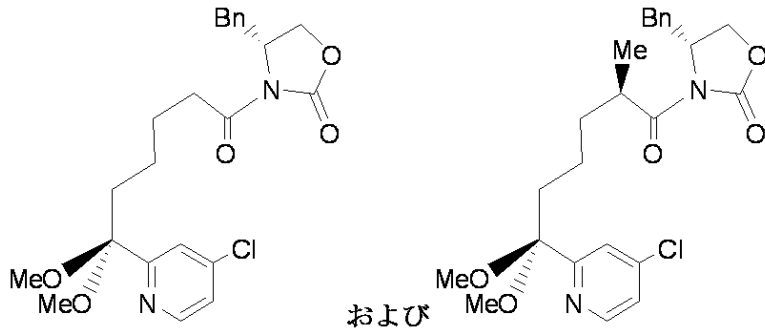
からなる群から選択される化合物を提供する。

【0114】

別の実施態様において、本発明は、

20

【化68】



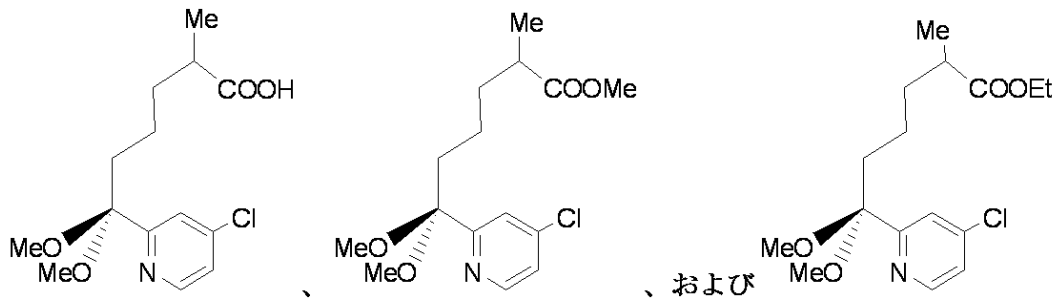
30

からなる群から選択される構造を有する化合物を提供する。

【0115】

別の実施態様において、本発明は、

【化69】



40

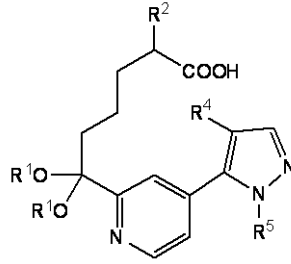
からなる群から選択される化合物を提供する。

【0116】

別の実施態様において、本発明は、式(III):

50

【化70】



(III)

10

[式中、

R¹は、C₁₋₆アルキルであり；R²は、C₁₋₃アルキルであり；R⁴は、NO₂、N=O、NHOH、およびNH₂から選択され；およびR⁵は、CHF₂、CD₃、およびCH₃から選択される]

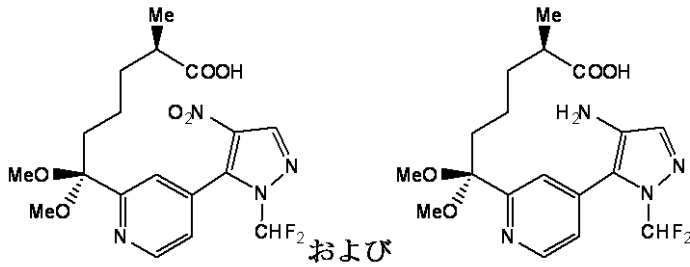
の化合物を提供する。

【0117】

別の実施態様において、本発明は、

【化71】

20



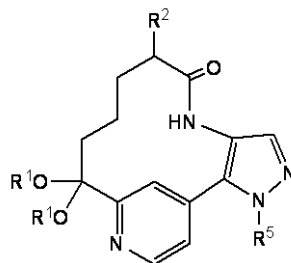
からなる群から選択される化合物を提供する。

30

【0118】

別の実施態様において、本発明は、式(IV)：

【化72】



(IV)

40

[式中、

R¹は、C₁₋₆アルキルであり；R²は、C₁₋₃アルキルであり；およびR⁵は、CHF₂、CD₃、およびCH₃から選択される]

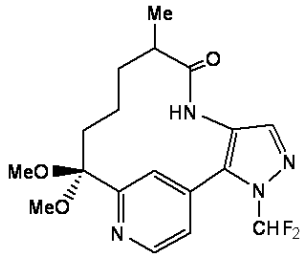
の化合物を提供する。

【0119】

別の実施態様において、本発明は、

50

【化73】



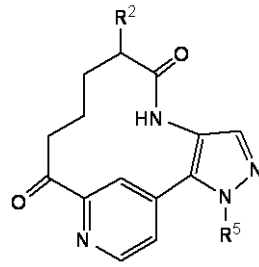
からなる群から選択される化合物を提供する。

10

【0120】

別の実施態様において、本発明は、式(V):

【化74】



(V)

20

[式中、

R²は、C₁₋₃アルキルであり;および

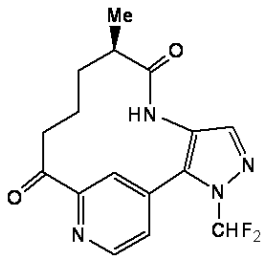
R⁵は、CHF₂、CD₃、およびCH₃から選択される」

の化合物を提供する。

【0121】

別の実施態様において、本発明は、

【化75】



の化合物を提供する。

30

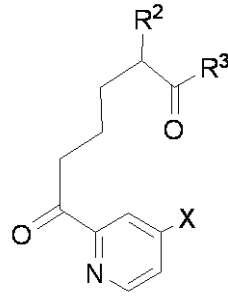
【0122】

別の実施態様において、本発明は、式(VI):

40

50

【化76】



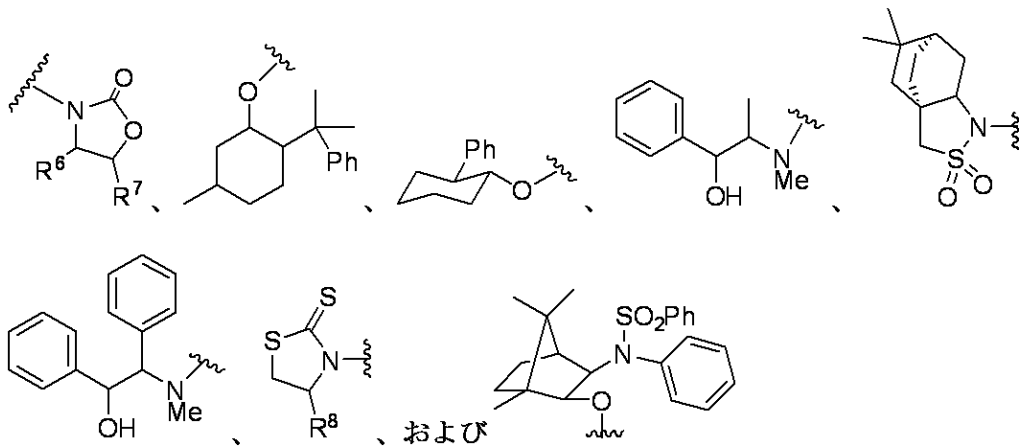
(VI)

10

[式中、

R²は、C₁₋₃アルキルであり；R³は、OH、OC₁₋₆アルキル、

【化77】



20

30

から選択され；

R⁶は、C₁₋₃アルキル、フェニル、およびベンジルから選択され；R⁷は、Hおよびフェニルから選択され；R⁸は、C₁₋₃アルキル、フェニル、およびベンジルから選択され；および

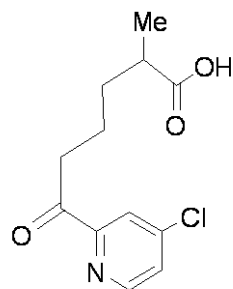
Xは、F、Cl、BrおよびIから選択される]

の化合物を提供する。

【0123】

別の実施態様において、本発明は、以下の構造

【化78】



化合物 34

40

を有する化合物を提供する。

50

【実施例】

【0124】

本発明をより分かりやすくするために、次に実施例を説明する。全ての反応は特に断りが無い限り、窒素雰囲気下、無水条件で行われた。試薬は特に断りが無い限り、販売会社から受け取ったままの状態 で用いた。記載した収率は単離した物質のものであり、含水量を考慮した補正は行っていない。反応は、移動相としてCH₃CN/H₂O/MeOH(0.05%TFA、または0.1%NH₄OAcのいずれかを含有)を用いて順相または逆相HPLCシステム(Shimadzu)によりモニターした。

【0125】

方法A

【0126】

クロマトグラフィー条件

【表1】

装置	Shimadzu
カラム	Waters XSELECT CSH Phenyl-Hexyl、3.5 μm、4.6X150mm
カラム温度	40℃
流速	1.5mL/分
インジェクション量	10 μL
波長	220nm、260nm(260nmを計算に用いた)
移動相 A	水:アセトニトリル(0.01M 酢酸アンモニウム含有、95:5)
移動相 B	水:アセトニトリル(0.01M 酢酸アンモニウム含有、5:95)

【0127】

グラジエント

【表2】

時間(分)	%A	%B
0	100	0
6	90	10
11	10	90
12.5	10	90
12.6	100	0
15	100	0

【0128】

方法B

【0129】

クロマトグラフィー条件

10

20

30

40

50

【表 3】

装置	Shimadzu
カラム	ASCENTIS Express C18、2.7 μ m、4.6X50mm
カラム温度	25℃
流速	1.5mL/分
インジェクション量	10 μ L
波長	254nm
移動相 A	ACN:水(0.05%TFA 含有、5:95)
移動相 B	ACN:水(0.05%TFA 含有、95:5)

10

【0130】

グラジエント

【表 4】

時間(分)	%A	%B
0	100	0
10	0	100
15	100	0

20

【0131】

方法C

【0132】

クロマトグラフィー条件

【表 5】

カラム	Phenomenex Kinetex XB-C18、2.6 μ m、4.6X50mm
カラム温度	25℃
流速	1.0mL/分
インジェクション量	5~10 μ L
波長	220nm
移動相 A	MeOH:水(0.01M NH ₄ OAc 含有、20:80)
移動相 B	MeOH:水:ACN(0.01M NH ₄ OAc 含有、20:5:75)

30

40

【0133】

グラジエント

50

【表 6】

	時間(分)	%A	%B
1	0.0	95	5
2	5	80	20
3	8	80	20
4	9	60	40
5	20	0	100

10

【0134】

方法D

【0135】

クロマトグラフィー条件

【表 7】

カラム	Waters Sunfire、3.5 μ m、4.6x150mm
カラム温度	25°C
流速	1.0mL/分
インジェクション量	5~10 μ L
波長	220nm
移動相 A	水:CH ₃ CN(0.05%TFA 含有、95:5)
移動相 B	水:CH ₃ CN(0.05%TFA 含有、5:95)

20

【0136】

グラジエント

【表 8】

	時間(分)	%A	%B
1	0.0	60	40
2	2	60	40
3	10	10	90
4	11	10	90

40

【0137】

方法E

【0138】

クロマトグラフィー条件

50

【表 9】

カラム	Lux Cellulose-3、4.6X150mm、3 μ m
カラム温度	25°C
流速	0.8mL/分
インジェクション量	10 μ L
波長	220nm
移動相 A	水:CH ₃ CN(0.05%TFA 含有、95:5)
移動相 B	水:CH ₃ CN(0.05%TFA 含有、5:95)

10

【0139】

グラジエント

【表 10】

	時間(分)	%A	%B
1	0	90	10
2	15	90	10
3	16	0	100

20

【0140】

方法F

【0141】

クロマトグラフィー条件

【表 11】

カラム	Ascentis Express C18、2.7 μ m、4.6X150mm
カラム温度	35°C
流速	0.8mL/分
インジェクション量	5~10 μ L
波長	265nm
移動相 A	MeOH:水(0.05%ギ酸含有、20:80)
移動相 B	ACN:MeOH(0.05%ギ酸含有、80:20)

30

40

【0142】

グラジエント

50

【表 1 2】

	時間(分)	%A	%B
1	0.0	90	10
2	6	60	40
3	13	60	40
4	18	10	90
5	20	10	90
6	20.1	90	10
7	24.0	90	10

10

【0 1 4 3】

方法G

【0 1 4 4】

クロマトグラフィー条件

【表 1 3】

カラム	Zorbax Eclipse Plus C8、1.8 μm、4.6x50mm
カラム温度	25℃
流速	1.2mL/分
インジェクション量	5~10 μL
波長	220nm
移動相 A	水:CH ₃ CN(0.05%TFA 含有、95:5)
移動相 B	水:CH ₃ CN(0.05%TFA 含有、5:95)

20

30

【0 1 4 5】

グラジエント

【表 1 4】

	時間(分)	%A	%B
1	0.0	95	5
2	2	95	5
3	6	0	100

40

【0 1 4 6】

方法H

【0 1 4 7】

クロマトグラフィー条件

50

【表 1 5】

カラム	Chiralpak IG-3、4.6X150mm、3 μ m
カラム温度	30℃
流速	1.0mL/分
インジェクション量	10 μ L
波長	220nm
移動相 A	ヘプタン(0.1%DEA 含有)
移動相 B	IPA(0.1%DEA 含有)

10

【0 1 4 8】

グラジエント

【表 1 6】

	時間(分)	%A	%B
1	0.0	90	10
2	2	90	10
3	20	60	40
4	24	60	40
5	24.1	90	10

20

【0 1 4 9】

方法I

【0 1 5 0】

クロマトグラフィー条件

【表 1 7】

カラム	Phenomenex Kinetix C18、150x4.6mm、2.6 μ m
カラム温度	30℃
流速	1.0mL/分
インジェクション量	10 μ L
波長	270nm
移動相 A	水(0.1%TFA 含有)
移動相 B	ACN:水(0.1%TFA 含有、70:30)

40

【0 1 5 1】

グラジエント:

50

【表 1 8】

	時間(分)	%A	%B
1	0.0	90	10
2	10	70	30
3	15	60	40
4	20	50	50
5	30	50	50
6	40	10	90

10

【0 1 5 2】

方法J

【0 1 5 3】

クロマトグラフィー条件

【表 1 9】

カラム	Waters Zorbax Eclipse Plus C18、1.8 μ m、4.6X150mm
カラム温度	25°C
流速	1.2mL/分
インジェクション量	10 μ L
波長	228nm、258nm(228nm を変換率の計算に用いた)
移動相 A	水:アセトニトリル(0.05%TFA 含有、95:5)
移動相 B	水:アセトニトリル(0.05%TFA 含有、5:95)

20

【0 1 5 4】

グラジエント

【表 2 0】

	時間(分)	%A	%B
1	0	80	20
2	10	0	100

30

【0 1 5 5】

方法K

【0 1 5 6】

クロマトグラフィー条件

40

50

【表 2 1】

カラム	ChiralPak AD-3R、3.0 μ m、4.6X150mm
カラム温度	25°C
流速	0.8mL/分
インジェクション量	10 μ L
波長	220nm、258nm(228/258nm を計算に用いた)
移動相 A	水:アセトニトリル(0.01M 酢酸アンモニウム含有、95:5)
移動相 B	水:アセトニトリル(0.01M 酢酸アンモニウム含有、5:95)

10

【0 1 5 7】

グラジエント

【表 2 2】

	時間(分)	%A	%B
1	0	60	40
2	15	60	40

20

【0 1 5 8】

方法L

【0 1 5 9】

クロマトグラフィー条件

【表 2 3】

カラム	Phenomenex Lux Cellulose-3、3.0 μ m、4.6X150mm
カラム温度	25°C
流速	0.8mL/分
インジェクション量	10 μ L
波長	228nm、258nm(228nm を計算に用いた)
移動相 A	水:アセトニトリル(0.05%TFA 含有、95:5)
移動相 B	水:アセトニトリル(0.05%TFA 含有、5:95)

30

【0 1 6 0】

グラジエント

【表 2 4】

	時間(分)	%A	%B
1	0	90	10
2	15	90	10
3	18	0	100
4	22	0	100

40

【0 1 6 1】

50

NMRスペクトルは、Bruker社のDRX-600、DRX-500またはDRX 400を用いて記録し、重水素化溶媒の残留プロトンを基準にした。低分解能質量分析(LRMS)は、Waters ZQ ESを用いて記録した。

【 0 1 6 2 】

本明細書で用いる略語は、以下のように定義される。「1x」は1回、「2x」は2回、「3x」は3回、「°」は摂氏度、「eq」は当量、「g」はグラム、「mg」はミリグラム、「L」はリットル、「mL」はミリリットル、「μL」はマイクロリットル、「N」は規定度、「M」はモラー、「mmol」はミリモル、「min」は分、「h」は時間、「rt」は室温、「RT」は保持時間、「atm」は気圧、「psi」は重量ポンド毎平方インチ、「conc.」は濃縮、「sat」または「sat'd」は飽和、「MW」は分子量、「mp」は融点、「ee」はエナンチオマー過剰率、「MS」または「Mass Spec」は質量分析、「ESI」はエレクトロスプレーイオン化質量分析、「HR」は高分解、「HRMS」は高分解能質量分析、「LCMS」は液体クロマトグラフ質量分析計、「HPLC」は高速液体クロマトグラフィー、「RP HPLC」は逆相HPLC、「TLC」または「tlc」は薄層クロマトグラフィー、「NMR」は核磁気共鳴分光法、「nOe」は核オーバーハウザー効果分光法、「¹H」はプロトン、「Δ」はデルタ、「s」はシングレット、「d」はダブルット、「t」はトリプレット、「q」はカルテット、「m」マルチプレット、「br」はブロード、「Hz」はヘルツ、および「°」、「°C」、「R」、「S」、「E」、および「Z」は当業者によく知られている立体化学に用いる記号である。

10

20

30

40

50

【表 2 5】

Et	エチル	
Pr	プロピル	
i-Pr	イソプロピル	
Bu	ブチル	
i-Bu	イソブチル	
t-Bu	tert-ブチル	
Ph	フェニル	
Bn	ベンジル	
Boc	tert-ブチルオキシカルボニル	
AcOHまたはHOAc	酢酸	
AlCl ₃	塩化アルミニウム	
AIBN	アゾビスイソブチロニトリル	10
BEMP	2-tert-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチルペルヒドロ-1,3,2-ジアザホスホリン	
BH ₃	ボラン	
BOP試薬	ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート	
BSA	ベンゼンスルホン酸	
n-BuOH	n-ブタノール	
CBz	ベンジルオキシカルボニル基	
CH ₂ Cl ₂	ジクロロメタン	
CH ₃ CNまたはACN	アセトニトリル	
mCPBAまたはm-CPBA	m-クロロ過安息香酸	
CPME	シクロペンチルメチルエーテル	
Cp ₂ ZrCl ₂	ジ(シクロペンタジエニル)ジルコニウム(IV)ジクロライド	20
Cs ₂ CO ₃	炭酸セシウム	
Cu(OAc) ₂	酢酸銅(II)	
CX-A	ジ(1-アダマンチル)-n-ブチルホスフィン	
Cy ₂ NMe	N-シクロヘキシル-N-メチルシクロヘキサンアミン	
DABCO	1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン	
DBU	1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン	
DCE	1,2-ジクロロエタン	
DCEPhos	ビス(2-ジシクロヘキシルホスフィノフェニル)エーテル	
DCM	ジクロロメタン	
DEA	ジエチルアミン	
DICまたはDIPCDI	ジイソプロピルカルボジイミド	
DIEA、DIPEAまたはヒューニツヒ塩基	ジイソプロピルエチルアミン	
DMAc	ジメチルアセトアミド	30
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン	
DMC	2-クロロ-4,5-ジヒドロ-1,3-ジメチル-1H-イミダゾリニウムクロライド	
DME	1,2-ジメトキシエタン	
DMF	ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
DPPCl	ジフェニルホスフィン酸クロライド	
DuPhos	(+)-1,2-ビス((2S,5S)-2,5-ジエチルホスホラノ)ベンゼン	
EDAC	N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩	
DCE	1,2-ジクロロエタンまたはエチレンジクロライド	
EDTA	エチレンジアミン四酢酸	
(S,S)-EtDuPhosRh(I)	(+)-1,2-ビス((2S,5S)-2,5-ジエチルホスホラノ)ベンゼン(1,5-シクロオクタジエン)ロジウム(I)トリフルオロメタンスルホネート	
Et ₃ NまたはTEA	トリエチルアミン	40
EtOAc	酢酸エチル	

【表 2 6】

Et ₂ O	ジエチルエーテル	
EtOH	エタノール	
Grubbs (II)	(1,3-ビス(2,4,6-トリメチルフェニル)-2-イミダゾリジニリデン)ジクロロ(フェニルメチレン)(トリシクロヘキシルホスフィン)ルテニウム	
HBr	臭化水素	
HCl	塩酸	
HATU	O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート	
HEPES	4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-エタンスルホン酸	
Hex	ヘキサン	
HOBtまたはHOBT	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール	
H ₂ SO ₄	硫酸	10
IMes	1,3-ビス(2,4,6-トリメチルフェニル)イミダゾール-2-イリデン	
Ipr	1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-イリデン	
K ₂ CO ₃	炭酸カリウム	
KOAc	酢酸カリウム	
KOPiv	ピバル酸カリウム	
KHMDS	カリウムビス(トリメチルシリル)アミド	
K ₂ HPO ₄	リン酸水素二カリウム	
K ₃ PO ₄	リン酸三カリウム	
LAH	水素化アルミニウムリチウム	
LDA	リチウムジイソプロピルアミド	
LG	脱離基	
LiAl(OtBu) ₃ H	水素化トリ-tert-ブトキシアルミニウムリチウム	20
LiHMDS	ビス(トリメチルシリル)アミドリチウム	
LiOH	水酸化リチウム	
Me	メチル	
MeCN	アセトニトリル	
MEK	メチルエチルケトン(またはブタノン)	
MIBK	メチルイソブチルケトン(または4-メチルペンタン-2-オン)	
2-MeTHF	2-メチルテトラヒドロフラン	
MSA	メタンスルホン酸	
MTBE、TBME	tert-ブチルメチルエーテル	
MeOH	メタノール	
MgSO ₄	硫酸マグネシウム	
MsOHまたはMSA	メチルスルホン酸	
NaBH ₃ CN	シアノ水素化ホウ素ナトリウム	
NaCl	塩化ナトリウム	30
NaH	水素化ナトリウム	
NaHCO ₃	重炭酸ナトリウム	
NaHMDS	ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド	
Na ₂ CO ₃	炭酸ナトリウム	
NaOH	水酸化ナトリウム	
Na ₂ SO ₃	亜硫酸ナトリウム	
Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム	
NBS	N-ブロモスクシンイミド	
NCS	N-クロロスクシンイミド	
NH ₃	アンモニア	
NH ₄ Cl	塩化アンモニウム	
NH ₄ OH	水酸化アンモニウム	
NMP	1-メチルピロリジン-2-オン	
Pd	パラジウム	40

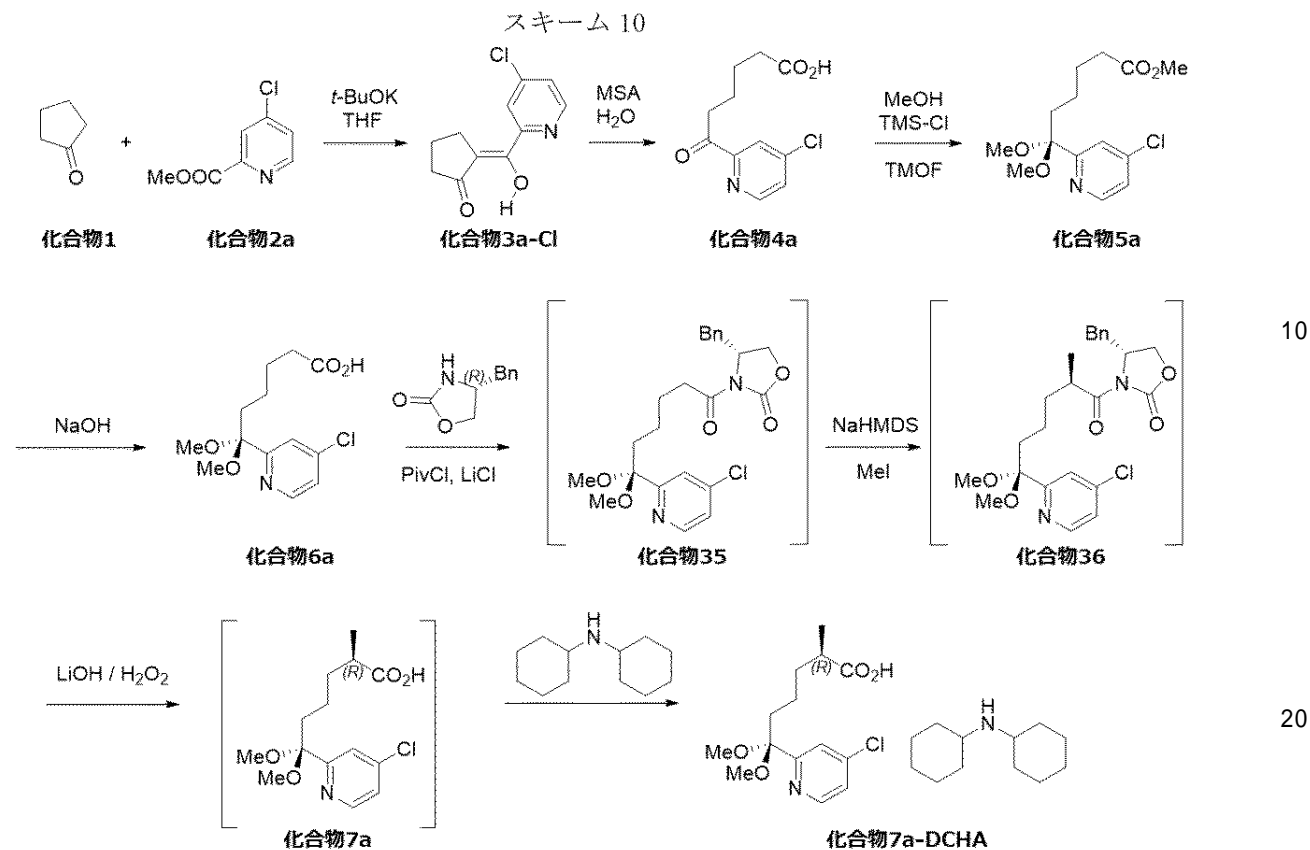
【表 2 7】

[Pd(allyl)Cl] ₂	アリルパラジウム(II)クロリドダイマー	
PdCl ₂ (MeCN) ₂	ジクロロビス(アセトニトリル)パラジウム(II)	
Pd ₂ (dba) ₃	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)	
Pd(dba) ₂	ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)	
Pd(OAc) ₂	酢酸パラジウム(II)	
Pd/C	パラジウム炭素	
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]ジクロロパラジウム(II)	
テトラキスPd	テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム	
Ph ₃ PCl ₂	ジクロロトリフェニルホスホラン	
PG	保護基	10
PLP	(4-ホルミル-5-ヒドロキシ-6-メチルピリジン-3-イル)メチルホスフェート	
POCl ₃	オキシ塩化リン(V)	
Pt	白金	
Pt/V/C	白金/バナジウム炭素	
PyBOP	(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート	
PPTS	p-トルエンスルホン酸ピリジニウム	
PTFE	ポリテトラフルオロエチレン	
i-PrOHまたはIPA	イソプロパノール	
n-PrOAc	n-酢酸プロピル	
PTSA	p-トルエンスルホン酸	
[RuCl(p-cymen)((R)-H8-binap)]Cl	クロロ[(R)-(+)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-5,5',6,6',7,7',8,8'-オクタヒドロ-1,1'-ビナフチル](p-シメン)ルテニウム(II)クロライド	20
SiO ₂	二酸化ケイ素	
SnCl ₂	塩化錫(II)	
SPhos	2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル	
TCFH	クロロ-N,N,N',N'-テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート	
TEA	トリエチルアミン	
TFA	トリフルオロ酢酸	
TMSCl	クロロトリメチルシラン	
THF	テトラヒドロフラン	
TEOF	オルトギ酸トリエチル	
TMOF	オルトギ酸トリメチル	30
TMSCHN ₂	トリメチルシリルジアゾメタン	
TRIS	トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン	
Xantphos	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	
XPhos	2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル	

【0163】

中間体化合物3a-Cl、4a、5a、6a、7a、35、および36の製造は、スキーム10(上記に記載の一般スキーム1の実施態様)および実施例1-4で述べる。化合物(1)を形成する一般スキーム2の実施態様は、下記の実施例5-12で述べる。

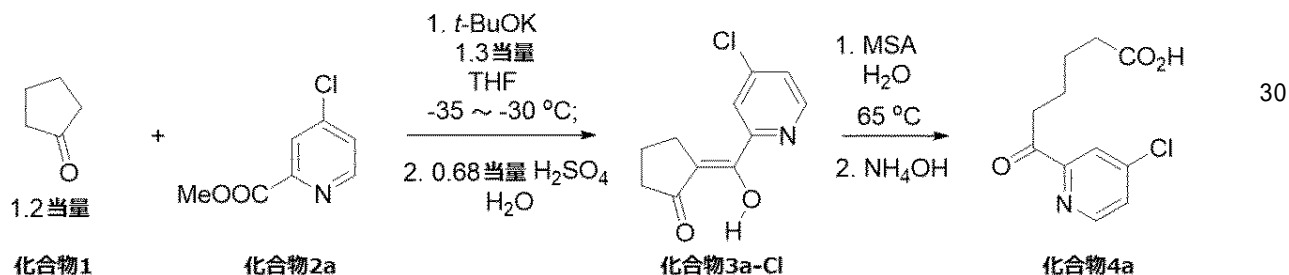
【化79】



実施例1

化合物3a-Clの合成

【化80】



【0164】

窒素注入口、温度プローブおよびオーバーヘッドスターラーを取り付けた20Lの反応容器に、化合物2a(540g、3053mmol、制限試薬)、続いてTHF(4500mL)を加えて攪拌し、化合物2aを溶解させた。化合物1(287.4g、3382mmol、1.2当量)を次いで加え、続いてTHF(50mL)で濯いだ。

【0165】

この溶液を冷却器で-35 に冷却した。次いでカリウムtert-ブトキシド/THF溶液(1M、3650mL、1.3当量)を、温度が-30 を超えないようにゆっくりと加えた。

【0166】

反応が完了するまで反応液を-35~-30 で1時間保持した。別の20Lの反応容器に、水(3635mL)を加え、続いて濃硫酸(193.3g、0.69当量)を加えた。反応容器の容器温度を10 に設定し、反応液を12 に冷却した。前述の寒冷容器(-35~-30)の冷却溶液を、冷H₂SO₄水溶液を含む20Lの反応容器に輸送チューブを用いて、温度を10 未満に維持しながら加えた。移動完了後、次いで20~25 の真空下で体積が~7.5LになるまでTHFを蒸留した。この時点で固体が形成された。スラリーを濾過し、水(2000mL、3.7V)で洗浄し

た。化合物3a-Cl(1,061g)を黄褐色固体として得た。

【0167】

$^1\text{H NMR}$ (500MHz、DMSO- d_6) 14.97 (br s, 0.5H), 8.73 (t, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 8.02-7.98 (d, $J=24.1\text{Hz}$, 1H), 7.85-7.75 (dd, $J=32, 5.1\text{Hz}$, 1H), 4.70 (t, $J=9.5\text{Hz}$, 0.5H), 2.93 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.44-2.21 (m, 2H), 2.08 (ddd, $J=12.3, 8.2, 4.0\text{Hz}$, 1H), 2.01-1.81 (m, 1H)

【0168】

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClNO}_2^+$ LRMSの計算値: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 224.05、観測値: 224.28

【0169】

実施例2

化合物4aの合成

20Lの寒冷容器に、70重量%MSA溶液(1074g、7823mmol、2.83当量)、続いて水(4900mL)を加えた。反応混合物を65 で加熱した。次いで容器に化合物3a-Clの湿ったケーキを加え、反応が完了するまで65 で3時間加熱した。反応液を次いで20~25 に冷却し、28重量% NH_4OH 水溶液(489g、3907mmol、1.41当量)を加えた。pHプローブを用いてpH 5.06に調節した。得られたスラリーを44 で加熱し、終夜44 で保持した。この反応液を20~25 に冷却し、スラリーを濾過し、得られたケーキを水(3000mL、6V)で洗浄した。湿ったケーキをバキュームオープン(50、100mmHg)で2日間乾燥し、化合物4a(590g)を白色固体として得た。

【0170】

$^1\text{H NMR}$ (500MHz、DMSO- d_6): 12.01 (br s, 1H), 8.75-8.67 (m, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.86-7.78 (m, 1H), 3.16 (br t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 2.25 (br t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 2H)

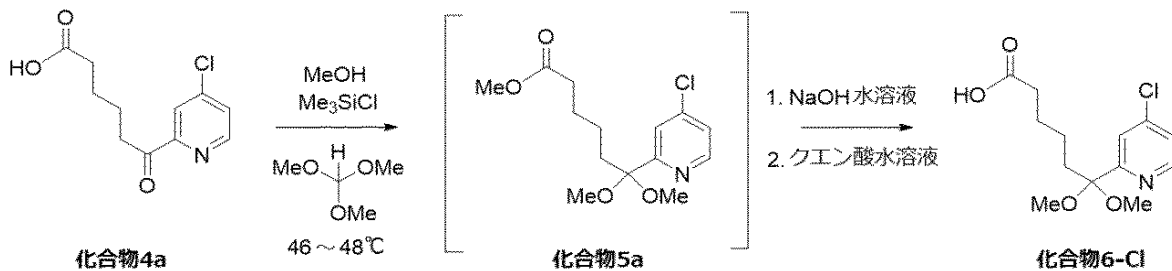
【0171】

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClNO}_3^+$ LRMSの計算値: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 242.06、観測値: 242.24

【0172】

実施例3

化合物5aおよび6-Clの合成



20Lの反応容器に、MeOH(4L)および化合物4a(367.3g、1500mmol、98.9質量%)を加えた。これに続いて3LのMeOHを加えた。次いで、オルトギ酸トリメチル(734mL、6700mmol、100質量%、4.5当量)を加え、続いてMeOH(400mL)で濯いだ。クロロトリメチルシラン(367mL、2880mmol、100質量%、1.92当量)を加え、続いてMeOH(200mL)を加えた。得られた反応液を内部温度49 で12時間加熱した。

【0173】

別の20Lの反応容器に、NaOH(10N、1220mL)を加え、続いて H_2O (1620mL)を加え、得られた反応液を0 に冷却した。上記の化合物5aを含む反応液を、NaOH水溶液を含む反応液に移した。内部温度が5 ~22 に上昇した。MeOH(700mL)を用いて反応容器を濯ぎ、溶液をクエンチ用容器に移した。反応液を4時間攪拌した。反応容器の容器温度を20 に加温し、攪拌した。MTBE(2570mL)を次いで加えた。攪拌を止め、生成物の多い水層を回収し、次に用いた。攪拌した水層に、20重量%クエン酸(2985mL)を次いで加えた。pH 5.3に達するとスラリーが形成され、これを濾過し、化合物6-Clを固体として得

10

20

30

40

50

た(387.1g、89.6%収率)。

【0174】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz、DMSO- d_6) 11.98 (br s, 1H), (8.61 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.51 (dd, $J=5.2, 2.1\text{Hz}$, 1H), 3.03 (s, 6H), 2.08 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.02 (br d, $J=16.9\text{Hz}$, 2H), 1.42-1.30 (m, 2H), 0.90-0.78 (m, 2H)

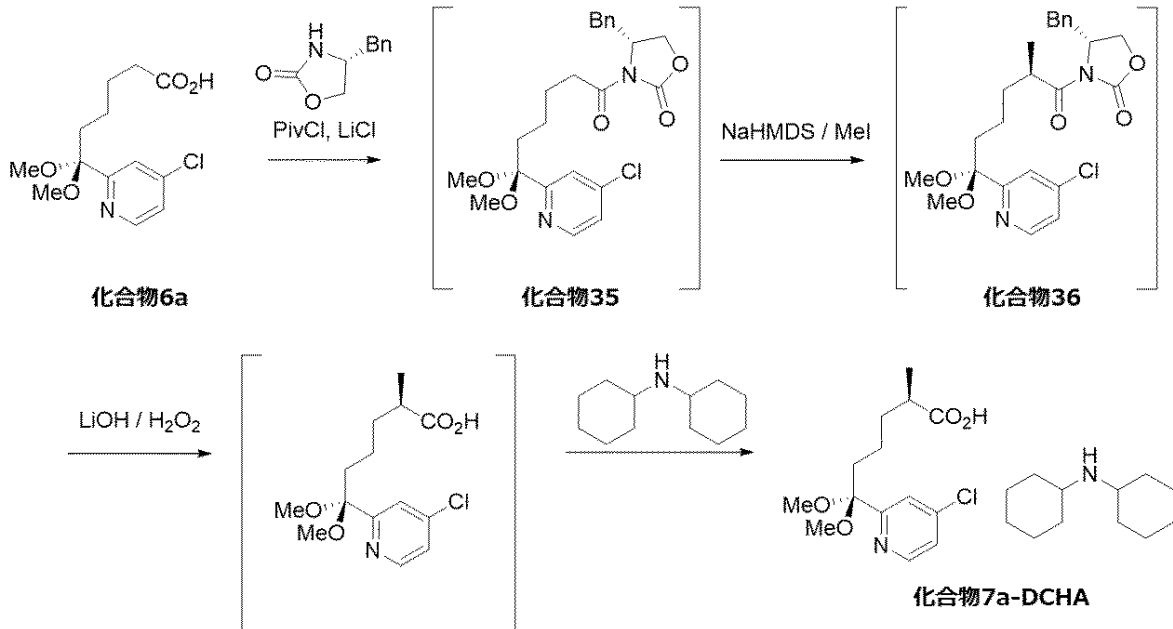
【0175】

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClNO}_3^+$ LRMSの計算値: $[\text{M}-\text{CH}_3\text{O}]^+$ 256.07、観測値:256.24

実施例4

化合物7a-DCHAの合成

【化81】



【0176】

化合物6a(87.88g、305mmol、制限試薬)を反応容器(2L、chem-glass)に加え、続いて無水THF(1760mL)を加えた。THFを10Volになるまで蒸留した。溶液のKFは200ppm未満であった。さらにTHF(880mL)をトリエチルアミン(CAS: 121-44-8、106.4mL、2.5当量)と加えた。この溶液を0 に冷却し、塩化ピバロイル(CAS: 3282-30-2、44.13g、1.2当量)を温度が5 を超えないような速度で滴下漏斗から加えた。30分後、塩化リチウム(16.16g、1.2当量)を加えた。15分間エイジング後、不斉補助剤(CAS: 102049-44-7、64.86g、1.2当量)を固体のまま一度に加えた。スラリーを3時間かけて20 に加温し、終夜放置した。THFを次いで最終体積が800mLになるまで減圧蒸留した。トルエン(530mL)を加え、続いて飽和NH₄Cl水溶液(270mL)および水(270mL)を加えた。15分間混合後、2相が分離し、下の水層を除去した。有機層を7重量%のNaHCO₃(270mL)および水(270mL)で洗浄した。相分離後、下の水層を除去した。有機層を220mLになるまで蒸留した。次いで無水THF(1860mL)を加えた。この溶液を0.45マイクロポリッシュに通し、濾過した。

【0177】

化合物35を含む溶液を次いで-45 に冷却し、ヨウ化メチル(95.4g、2.2当量)を加え、続いて温度が-39 を超えないような速度で1N NaHMDS/THF(458mL、1.5当量)を加えた。反応を6時間続けた。得られた反応混合物を次いで酢酸(29.30g、1.6当量)/無水THF(88mL)の溶液で1度に中和した。有機反応液を14重量%のNaCl溶液(530mL)、次いで7.0重量%のNaHCO₃溶液(530mL)で洗浄した。洗浄後、化合物36を含む有機溶液を220mLまで濃縮した。

【0178】

10

20

30

40

50

THF(880mL)を加え、溶液を0 に冷却した。30重量%のH₂O₂溶液(64.18g、1.82当量)を次いで加え、続いて水酸化リチウム溶液(12.42g/水110mL)を10分かけて加えた。6時間反応後、10重量%の亜硫酸水素ナトリウム溶液(63.48g、2.0当量/水580mL)を加えた。混合物を1時間エイジングした。次いでTHFを~700mLになるまで蒸留して除去し、これを回収した。

【0179】

pHを次いでNaOH(10N)を用いて約9.5に調整した。トルエン(540mL)を加えた。2相混合物を15分間混合し、次いで放置した。分離した有機層をさらに飽和NaHCO₃(360mL)で抽出した。合わせた水層を反応容器に戻し、MTBE(720mL)で抽出した。有機層を除去した。

【0180】

化合物7aを含む生成物の多い水層を反応容器に戻し、MTBE(900mL)を加えた。pHをクエン酸を用いて4.4に調整した。

【0181】

MTBEを蒸留により除去し、加えた化合物7aの量(補正有効量)を基にMeCN/MTBE(4:1、6体積)で置換した。得られた溶液をポリッシュ濾過した。ジシクロヘキシルアミン(化合物7aに対して1.5当量まで)を次いで一度に加えた。スラリーを55 で加熱し、30分間反応させた。反応液を次いで0 に冷却した。スラリーをN₂保護下でブフナー漏斗を用いて濾過し、0 の冷MeCN(2.0体積)で洗浄し、真空乾燥し、次いでパキュームオープン中、50 で24時間乾燥させた。化合物7a-DCHAを白色固体61g(塩形成のステップでは収率88.2%、化合物6aから全4ステップかけて得られる収率は61.6%である)として得た。化合物7は、化合物7:ジシクロヘキシルアミンが1:1.5の錯体である。

【0182】

¹H NMR(400MHz、MeOH-d₄): 8.52 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.72 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.44 (dd, J=5.3, 2.0Hz, 1H), 3.16 (d, J=3.0Hz, 6H), 3.07-2.97 (m, 3H), 2.20-2.06 (m, 3H), 2.05-1.99 (m, 6H), 1.90-1.80 (m, 6H), 1.76-1.67 (m, 3H), 1.60-1.47 (m, 1H), 1.33-1.10 (m, 16H), 1.00 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.97-0.87 (m, 2H)

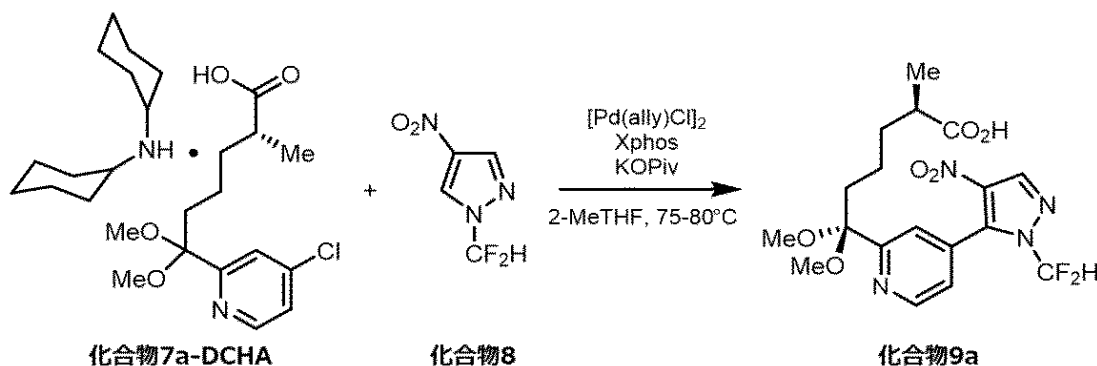
【0183】

C₁₃H₁₇ClNO₃⁺ LRMSの計算値: [M-CH₃O]⁺ 270.09、観測値:270.24

実施例5

化合物9aの合成

【化82】



【0184】

オーバーヘッドスターラー、温度プローブ、および窒素注入口を取り付けた2Lの綺麗な反応容器に、2MeTHF(500mL)、触媒[Pd(allyl)Cl]₂(1.57g、0.05当量)およびXphos(4.48g、0.055当量)を順に20 で加え、ほとんど均一な淡黄色溶液を得た。塩の化合物7a-DCHA(98.2g、1.0当量)およびピロール化合物8(32.3g、1.15当量)を少しずつ反応容器に加え、白色懸濁液を得た。30分後、KO piv(32.3g、1.3当量)を溶液に1度に加え、反応容器をN₂で30分間バブリングした2-MeTHF(500mL)で濯いだ。この溶液をN₂下で10

10

20

30

40

50

時間還流し、黒色懸濁液を得た。得られた粗製物を20 に冷却し、 K_3PO_4 (550mL、20%水溶液)を用いてpH 10.0~10.5の間でクエンチし、水層を分離し、有機層を K_3PO_4 - K_2HPO_4 緩衝溶液(800mL、pH 10.2水溶液)で洗浄した。水層を合わせて濾過し、暗色溶液を得た。水溶液に、2-MeTHF(1300mL)および活性炭(13.9g、Darco G-60)を加え、溶液にクエン酸(254g、3.4当量)を30分間かけて少しずつ加え、pH 5~6に酸性化した。この懸濁液を30分間20 で攪拌した。懸濁液を濾過し、有機層をそのまま300mLになるまで減圧濃縮し、80 の減圧下(150mbar)、溶媒をnBuOH(1000mL)に交換した。得られた溶液の濃度を170~180mg/mL(500mLの溶液中、5質量%以下の2-MeTHF)に調整した。この溶液を10時間かけて徐々に0 に冷却し、さらに10時間0 に保ち、白色スラリーを得た。スラリーをヌッチェで濾過し、反応容器をnBuOH(100mL)で濯ぎ、得られた懸濁液からケーキを得た。ケーキをヘプタン(100mL)で濯ぎ、オープンで乾燥した(真空、50 で24時間)。単離した化合物9a(73.2g、95質量%)を収率83%で得た。

10

【0185】

1H NMR(400MHz、DMSO- d_6): 8.89-8.80 (m, 1H), 8.72-8.65 (m, 1H), 7.88-7.52 (m, 3H), 3.10-3.00 (m, 6H), 2.50 (dt, $J=3.5, 1.8$ Hz, 1H), 2.52-2.44 (m, 1H), 2.22-2.13 (m, 1H), 2.11-1.99 (m, 2H), 1.51-1.35 (m, 1H), 1.27-1.14 (m, 1H), 1.00-0.84 (m, 5H). ^{13}C NMR (101MHz, DMSO- d_6) 177.3, 158.9, 149.5, 139.3, 138.3, 135.0, 132.8, 123.5, 123.0, 110.5 (t, $J=253.9$ Hz, 1C), 103.0, 48.2, 48.2, 38.4, 34.0, 32.9, 20.4, 16.6

【0186】

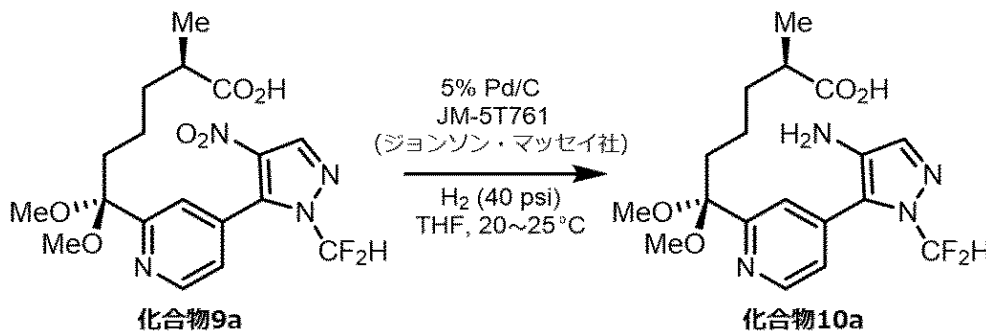
LRMS [M-OMe] $^+$ $C_{17}H_{19}F_2N_4O_5^+$: 397.36, 397.13

20

実施例6

化合物10aの合成

【化83】



30

【0187】

オーバーヘッドスターラー、温度プローブ、および窒素注入口を取り付けた耐圧反応容器に、THF(900mL)、Pd/C(4.6g、10質量%、0.1当量)および化合物9a(46.0g、1.0当量)を順に20 で加え、懸濁液を得た。反応容器を N_2 および H_2 でそれぞれ3回置換した。 H_2 下(40psi)、溶液を激しく18時間攪拌した。得られた粗製物を反応容器から出し、ヌッチェで濾過した。THF溶液を透明油状物が得られるまで濃縮し、化合物10a(101g、40質量%)を収率95%で得た。少量のサンプルを取り、十分に濃縮し、スペクトル解析に用いた。

40

【0188】

1H NMR(500MHz、 $CDCl_3$): 8.77 (1H, s, br), 7.75 (1H, s, br), 7.39 (1H, s, br), 7.33 (1H, s, br), 7.11 (1H, t, $J=59.1$ Hz), 5.75 (3H, s, br), 3.17 (6H, s), 2.35-2.25 (1H, m), 2.20-1.98 (2H, m), 1.55-1.43 (1H, m), 1.30-1.13 (1H, m), 0.80-1.09 (5H, m)

【0189】

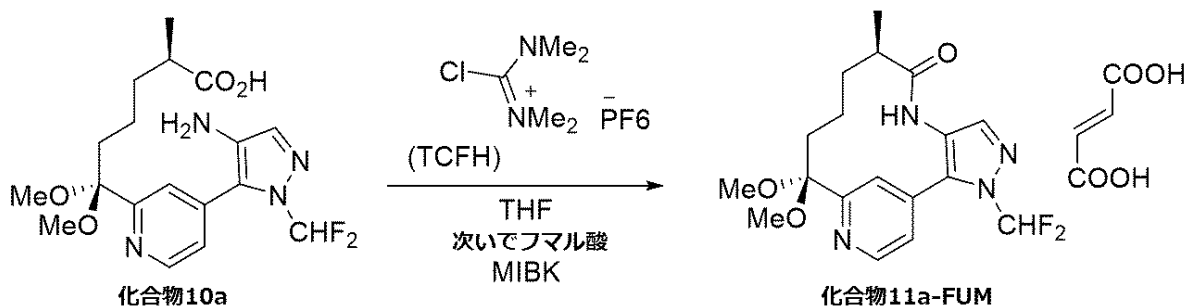
LRMS [M+H] $^+$ $C_{18}H_{25}F_2N_4O_4^+$: 399.18

実施例7

50

化合物11a-FUMの合成

【化84】



10

【0190】

1Lの反応容器に、THF(600mL)を加え、続いてクロロ-N,N,N',N'-テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート(TCFH、17.1g、59.7mmol、98.0質量%、1.52当量)を加えた。さらにTHF(200mL)を用いて全てのTCFHを反応容器に加えるために濯いだ。この懸濁液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(14.6mL、83.7mmol、100質量%、2.13当量)を加え、室温で撹拌した。50mLシリンジに、化合物10a/THF(44.9g、39.2mmol、34.8質量%、1.00当量)の溶液を加え、反応容器にシリンジで10時間かけて(速度:約5mL/時)加えた。

【0191】

得られた反応液(加えた化合物11a、1gに対し~50mL)の溶媒をTHFからMIBK(~20mL)に交換した。有機層をK₂HPO₄水溶液(15%、15mL)で洗浄し、続いて(加えた化合物11a量(mol)に対して)1.2当量の固体フマル酸を加えた。その後、混合物を~8mLまで減圧濃縮した。黄褐色スラリー状生成物が形成され、これを濾過し、ケーキをMIBK(2mL)、次いでヘプタン(2mL)で洗浄し、真空乾燥した。収量=1.01g(加えた化合物11aの補正有効量の75.3%); 有効量=74.2重量%; ee=97.3%

20

【0192】

¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 13.31-13.02 (m, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.76 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.87-7.79 (m, 1H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 6.64 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.41-2.28 (m, 1H), 1.85-1.60 (m, 3H), 1.55-1.41 (m, 1H), 0.88 (br d, J=7.1Hz, 4H), 0.46 (br s, 1H)

30

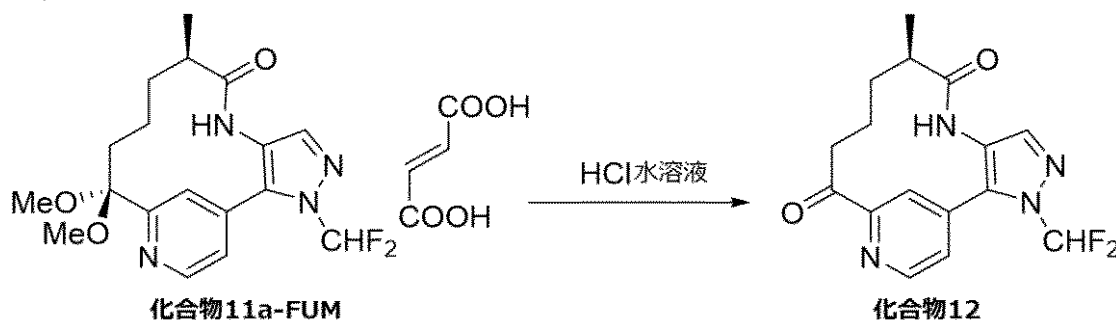
【0193】

C₁₇H₁₉F₂N₄O₂⁺ LRMSの計算値: 349.15 [M-CH₃O]⁺、観測値:349.08

実施例8

化合物12の合成

【化85】



40

【0194】

化合物11a-FUM(0.50g、67質量%、96ee%)/水(5mL)のスラリーに、シクロペンチルメチルエーテル(2.5mL)、続いてトリフルオロ酢酸(0.23mL、3.5当量)を加えた。得られた混合物を45℃で5時間加熱した。混合物を次いで周囲温度に冷却し、濾過した。反応容器を水(2.5mL)で濯ぎ、それを濾過ケーキの洗浄に用いた。濾液を合わせて、相を分離し

50

た。得られた有機層をHCl水溶液(0.5N、2.0mL)で抽出した。抽出した酸性水溶液を反応液から得られた酸性水層と合わせた。合わせた水溶液のpHを、固体K₃PO₄(~2g)を加えることで9~10に調整した。得られた混合物を2時間攪拌し、濾過した。濾過したケーキを水(5mLx2)およびMTBE(5mLx2)で洗浄し、減圧乾燥し、化合物12(0.25g、78%、97.2ee%)を得た。

【0195】

¹H NMR(500MHz、CDCl₃): 8.89 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.34 (t, J=59.7Hz, 1H), 6.85 (br s, 1H), 3.14 (br s, 1H), 2.82 (br d, J=8.9Hz, 1H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.05 (br s, 1H), 1.68 (br d, J=7.0Hz, 1H), 1.41 (br s, 1H), 1.21 (br s, 3H)

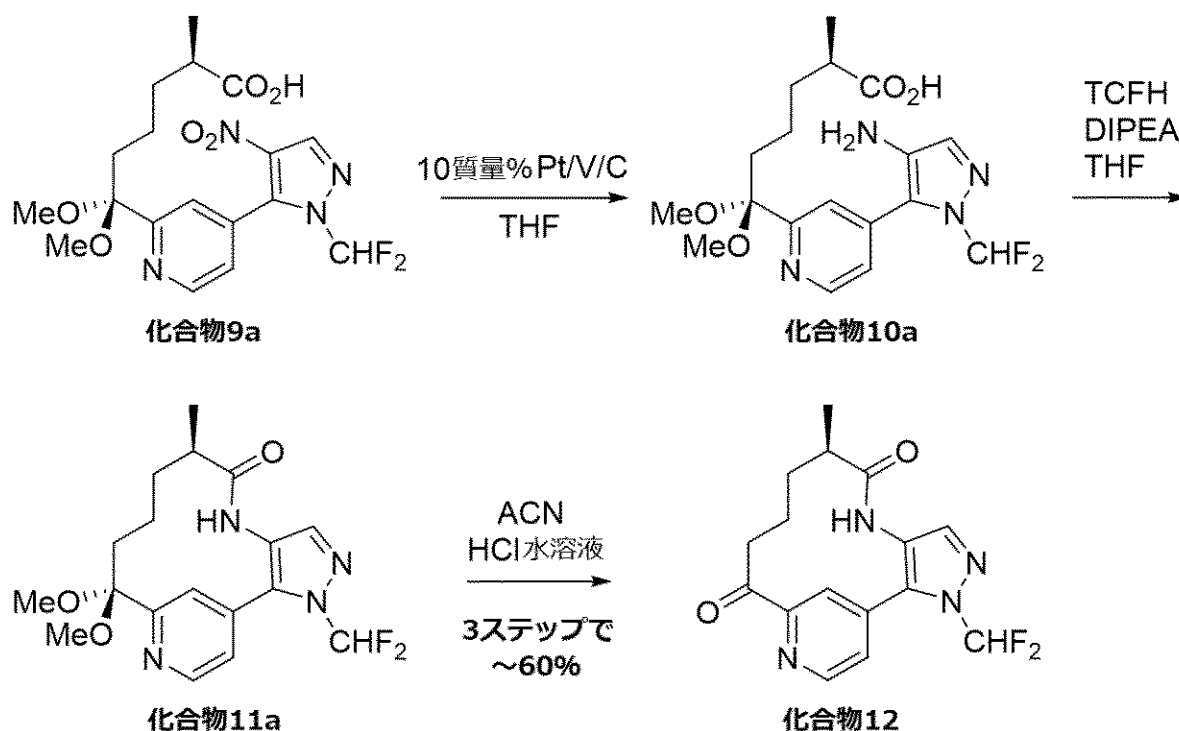
【0196】

LRMS [M+H]⁺ C₁₆H₁₇F₂N₄O₂⁺: 335.18

実施例9

化合物12の別合成法

【化86】



【0197】

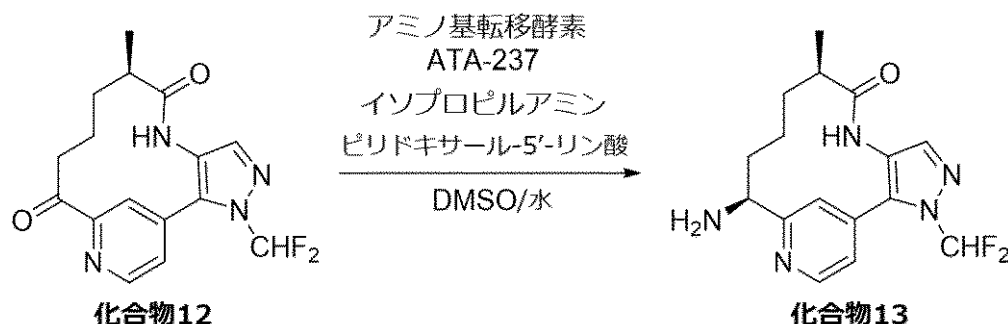
耐圧容器(1L)に、化合物9a(75.0g、169mmol)、THF(525mL)およびPt/V/C(~50% 湿潤、10重量%、7.5g)を加えた。反応容器をN₂およびH₂でそれぞれ3回置換した。H₂下(1.5bar)、溶液を1時間20℃で激しく攪拌し、16時間40℃で加熱した。混合物を反応容器から取り出し、濾過し、得られた溶液を濃縮し、THFを蒸留後、続けて水を共沸させて蒸留した。別の反応容器に、THF(1.2L)、続いてクロロ-N,N,N',N'-テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート(TCFH、70g、1.52当量)およびN,N-ジイソプロピルアミン(103mL、3.5当量)を加えた。混合物を激しく攪拌し、55℃で加熱した。この混合物に、化合物10a/THFの溶液を20時間かけて加えた(~50mL/時)。混合物を次いで濃縮し、溶媒をアセトニトリルに交換し、化合物11a/アセトニトリルが約4L/kgになるようにした。次いで、塩酸水溶液(3N、23mL)を加え、得られた反応混合物を55℃で15時間加熱し、粗製化合物12を得た。この反応液を10℃に冷却し、ジクロロメタン(270mL)、水(540mL)および塩酸(10.8N、71mL)を加えた。1時間攪拌後、層を分離し、下の有

機層を除去した。水層に、10 で水酸化カリウム(22.5質量%、~169mL)を加え、pHを3.0に調整した。pH 3で1時間攪拌後、さらに水酸化カリウム(22.5質量%、~17mL)を加え、反応液がpH 9.5になるまで調整した。化合物12を濾過により単離し、水(169mL)およびEtOH(114mL)で濯ぎ、次いで乾燥した。

実施例10

化合物13の合成

【化87】



10

【0198】

一連の反応中、反応温度が35 に保たれるように水循環機を取り付けた反応容器(125 mL)を用いた。4Mイソプロピルアミン水溶液を反応容器に加える際に、キャリブレーションしたpHメーターを用いてpHを7.5までに制御した。ケトン化合物12(5.0g、50g/L)、DMSO(30mL、30%)およびピリドキサル-5'-リン酸一水和物(53mg、最終濃度2.0mM)を反応容器に加えた。1Mイソプロピルアミン塩酸塩水溶液を調整し、反応容器に63mLを加えた(最終濃度0.7M)。反応混合物を2.0分間攪拌した。得られた反応液は不均一であった。アミノ基転移酵素:ATA-237(0.5g)を1Mイソプロピルアミン塩酸塩溶液(4.0mL)に溶解し、反応容器に加えた。さらに1Mイソプロピルアミン塩酸塩溶液(3.0mL)を用いて酵素の入っていた容器を濯ぎ、同じ反応容器に加えた。サンプル(20 μL)をピペットで取り出し、メタノール(980 μL)で希釈し、ボルテックスで攪拌し、2.0分間14000xgで遠心分離し、PTFEフィルター(0.2 μM)で濾過し、HPLCで変換率およびeeを分析した。反応を8時間後に止めた(変換率99.7%)。

20

30

【0199】

得られた反応混合物をpH 1.3(6N HCl、3.6mL)に酸性化した。セライトパッドを作成し、反応混合物をセライト濾過した。濾過後、反応容器およびセライトパッドを水(30mL)で濯ぎ、溶液を濾液と一緒に溜めた。反応混合物を2-メチルテトラヒドロフラン(130mL)で抽出し、2-メチルテトラヒドロフラン溶液を除去した。水層のpHを10N水酸化ナトリウム(4.4mL)で10.5に調整した。水層(152mL)をn-ブタノール(150mL)で抽出し、層を分離した(有機層体積:190mL、水層体積:105mL)。水層(105mL)を再度n-ブタノール(100mL)で抽出し、水層および有機層を分離した(水層体積:75mL、有機層体積:125mL)。

【0200】

有機層を集めて溶媒を40gの粘性液体になるまで濃縮した。得られた残渣は1時間4 で固化した。残渣をMTBE(240mL)に懸濁し、激しく攪拌した。沈殿を濾過し、濾液を除去した。沈殿(6.6g)を水(50mL)で攪拌し、pHを8.5に調整した。所望の化合物が沈殿し、これを濾過し、MTBEで洗浄した。濾液の体積を減少させ(15mL)、pHを9.0に調整し、沈殿した化合物を濾過し、MTBEで洗浄した。2回に分けて得られた化合物を合わせて、35 のバキュームオープンで終夜乾燥した。所望の化合物13を灰白色固体として単離した(3.94g、収率78.8%、AP 99.3、ee 99.9%、有効量97%)。

40

【0201】

¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 9.33 (s, 1H), 8.76-8.62 (m, 1H), 7.94 (t, J_{H-F}=57.8Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.42-7.33 (m, 1H), 7.33-7.24 (m, 1H), 4.02-3.86 (m, 1H), 2.61-2.52 (m, 1H), 2.15 (br s, 2H), 1.86-1.66 (m, 2H), 1.52-1.33 (m,

50

2H), 1.15-0.95 (m, 1H), 0.89-0.73 (m, 3H), 0.27-0.06 (m, 1H)

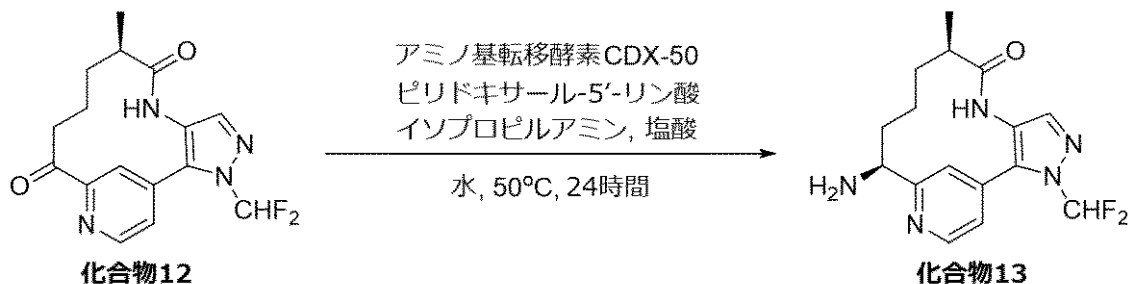
【0202】

LRMS [M+H]⁺ C₁₆H₂₀F₂N₅O⁺: 336.24

実施例11

化合物13の別合成法

【化88】



10

【0203】

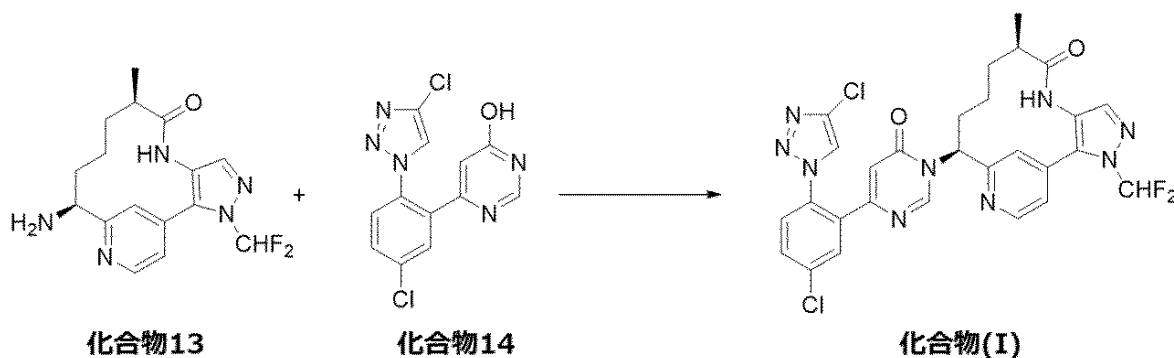
水(139mL)を加えた反応容器(500mL)に、塩酸(12N、22.6m、3.35当量)を25℃で90分かけて加えた。次いでイソプロピルアミン(4.05当量、25.88mL)をpH 10.5になるまで加えた。化合物12(25g)およびピリドキサル-5'-リン酸(0.01g/g、0.25g)、続いてアミノ基転移酵素:CDX-50(0.02 g/g、0.50g)を加えた。反応混合物を50℃で加熱し、24時間撹拌した。塩酸(12N、0.6当量、4ml)、ならびに1gのセライト(4質量%)を加えた。反応混合物を80℃で2時間加熱し、次いで20℃に冷却し、濾過および洗浄した。固体残渣を除去し、混合物を50℃で加熱した。水酸化カリウム溶液(10重量%、65mL、1.55当量)を次いでpH 9.5になるまで加えた。混合物を次いで3時間かけて20℃に冷却した。濾過により化合物13を単離し、水で濯ぎ、乾燥した。

20

実施例12

化合物(I)の合成

【化89】



30

【0204】

化合物14(0.019g、0.062mmol)、HATU(33.0mg、0.087mmol)/無水ACN(0.5mL)を含むシンチレーションバイアルに、DBU(15μL、0.100mmol)を加えた。30分後、化合物13(0.021g、0.062mmol)/CH₃CN(0.5mL)およびDMF(0.1mL)の溶液を加えた。得られた溶液を室温で2時間撹拌し、次いで逆相クロマトグラフィーで精製し、化合物(I)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

40

【0205】

¹H NMR(500MHz、CD₃OD) 8.91-8.83 (m, 1H), 8.78-8.71 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.88 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.63 (t, J=5.8Hz, 1H), 7.52-7.50 (m, 1H), 6.36 (d, J=0.8Hz, 1H), 6.06-5.95 (m, 1H), 2.76-2.65 (m, 1H), 2.36-2.21 (m, 1H), 2.08-1.93 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 1H), 1.5

50

3-1.42 (m, 1H), 0.99(d, J=6.9Hz, 3H)

【0206】

LRMS [M+H]⁺ C₂₈H₂₃Cl₂F₂N₉O₂⁺: 626.09

実施例13

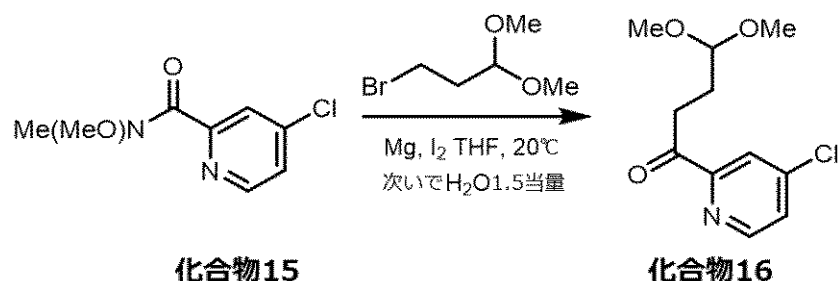
化合物21の製造

【0207】

スキーム3で示されているように、化合物7は、次の反応ステップにより製造され得る。

a) 化合物16の合成

【化90】



10

【0208】

マグネシウム(8.73g、359mmol、1.35当量)およびI₂の結晶を三口フラスコ(1L)に加えた。無水THF(100mL)をN₂下で反応フラスコに加えた。反応温度を温度計(J-CEM)でモニターした。3-ブromo-1,1-ジメトキシ-プロパン(65.8g、356mmol、1.35当量)をTHF(150mL)で希釈し、滴下漏斗に加えた。3-ブromo-1,1-ジメトキシ-プロパン溶液(20mL)を20℃でフラスコに加え、全体が薄茶色の懸濁液を攪拌子およびマグネシウム片の回転を利用して激しく攪拌し、反応を進めた。30分後、薄茶色が消え、溶液温度が45~50℃に上昇した。得られた反応液を次いで55~62℃の温度に維持し、3-ブromo-1,1-ジメトキシ-プロパン溶液を滴下漏斗からゆっくりと加えた。1.5時間後、滴下が終了し、さらに2時間溶液全体を60℃で保持した。溶液を水浴に入れ、25℃に冷却した。4-クロロ-N-メトキシ-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド;化合物15(53.3g、264mmol、1.0当量)/THF(150mL)を滴下漏斗に加えた。溶液の基質を20分以内にグリニャール溶液に加え、赤黄色溶液を得た。内部温度を最高35℃以下に保った。15分後、HPLCおよびTLCの両方で反応の完了が示された。水(20mL)を粗製混合物にゆっくりと加え、褐色のゲル様固体が沈殿した。粗製物全てをセライト濾過し、THFで2回(合計100mL)洗浄した。得られた粗製溶液をNa₂SO₄で乾燥した。得られた粗製物を30~35℃で真空濃縮し、化合物16を黄色油状物として得た。

20

30

【0209】

追記:得られた粗製物は精製せずに次の反応に使用可能であった。スペクトルの解析:得られた粗製物を次にISCO精製システムで精製(ヘキサン/EA 1:0~10:1)し、所望の生成物を得た。

【0210】

¹H NMR(500MHz、CDCl₃) 8.60 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.04 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.49 (dd, J=5.2, 2.0Hz, 1H), 4.51 (t, J=5.6Hz, 1H), 3.35 (s, 6H), 2.10-2.05 (m, 2H), 1.66-1.60 (m, 2H)

【0211】

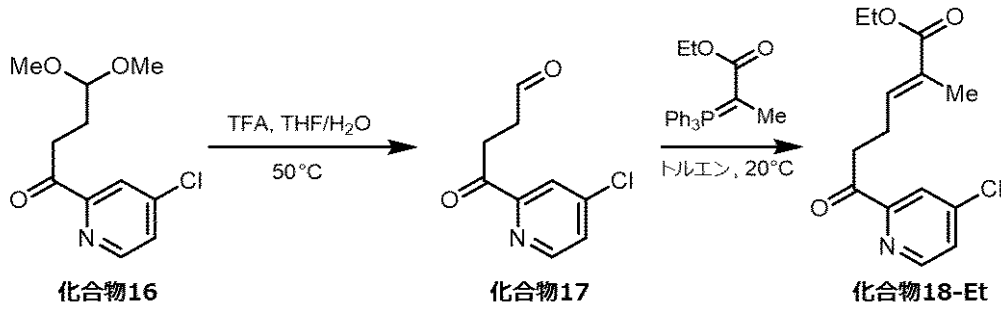
LRMS [C₁₀H₁₁ClNO₂]⁺: 212.05、212.10

b) 化合物18-Etの合成

40

50

【化91】



10

【0212】

丸底フラスコ(250mL)に、化合物16(7.61g、38.5mmol、1当量)を20 で水(20mL)およびTHF(80mL)で希釈した。この溶液に、トリフルオロ酢酸(8.5mL、110mmol、2.7当量)を室温に加えた。溶液を直ちに50 で加熱した。4時間後、溶液は暗褐色に変色し、HPLCおよびTLCにて反応の完了が示された。さらに水(60mL)をフラスコに加えた。得られた粗製物に、25 で重炭酸ナトリウム(9.6g、114mmol、2.8当量)をゆっくりと加え、溶媒をpH 7に中和した。粗製物質をEtOAc(100mL)で3回抽出し、合わせた有機粗製物を食塩水(50mL)で1回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。粗製物を濾過し、暗色油状物になるまで濃縮し、これを直接次のステップに用いた。得られた粗製物に、20 でCH₂Cl₂(75mL)を加えた。化合物17を含む溶液に、2-(トリフェニルホスホロニリデン)プロピオン酸エチル(14.2g、38.2mmol、0.93当量)を1度に加えた。この反応液を20 で8時間保った。得られた粗製物を濃縮乾燥し、ヘキサン:EtOAc(1:1)で希釈し、沈殿した固体を濾過し、MTBE(20mL)で2回洗浄した。合わせた粗製物を黒色油状物になるまで濃縮し、ISCO精製システム(200gシリカゲル)で精製(ヘキサン/EA 1:0~5:1)し、所望の化合物18-Et(8.21g、70.3%)を黄色油状物として得た。

20

【0213】

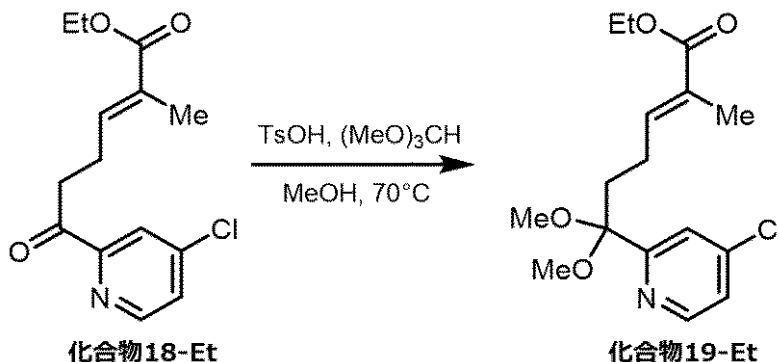
¹H NMR(500MHz、CDCl₃) 8.59 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.24-4.15 (m, 2H), 3.39-3.37 (m, 2H), 2.65-2.57 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.35-1.25 (m, 3H)

【0214】

LRMS [C₁₄H₁₇ClNO₃]⁺: 282.09、282.21

c)化合物19-Etの合成

【化92】



40

【0215】

化合物18-Et(9.55g、33.9mmol、1.0当量)に、p-トルエンスルホン酸(2.35g、13.5mmol、0.40当量)、オルトギ酸トリメチル(24mL、220mmol、6.4当量)およびメタノール(95mL)を20 で加えた。この溶液を60時間還流した。得られた粗製物を0 に冷却し、水酸化ナトリウム(1.7mL、17mmol、0.5当量)を加え、溶媒をpH 7に中和した。粗製物を粘性油状物になるまで濃縮し、MTBE(200mL)で希釈した。この粗製物を水および食

50

塩水で1回洗浄した。粗製物を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過した。これを濾過し、ISCO(80gシリカ)で精製(ヘキサン/EA 1:0~4:1)し、化合物19-Et(8.1g、73%収率)およびエチル(E)-6-(4-クロロ-2-ピリジル)-2-メチル-6-オキソ-ヘキサ-2-エノアート(1.2g、13%)を得た。

【0216】

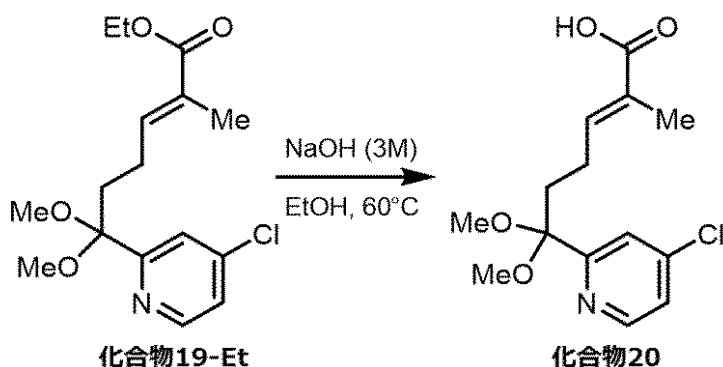
$^1\text{H NMR}$ (500MHz、 CDCl_3) 8.50 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 7.17 (dd, $J=0.8$ and 4.0Hz , 1H), 6.45 (dt, $J=8.0$ and 0.4Hz , 1H), 4.06 (q, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 3.12 (s, 6H), 2.22-2.11 (m, 2H), 1.85-1.73 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.19 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 3H)

【0217】

LRMS [$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{ClNO}_4\text{-OCH}_3$] $^+$: 297.11、297.10

d) 化合物20の合成

【化93】



【0218】

淡黄色の油状化合物19-Et(1.14g、3.48mmol、1.0当量)を20 でエタノール(10mL)に希釈した。この溶液に、水酸化ナトリウム(2mol/L)/水(2mL、4mmol、1.1当量)を室温で加えた。溶液を60 で12時間加熱した。得られた粗製物にHCl(1mol/L、4mL)を加え、濃縮し、粗製物全体が白色ペーストとなった。次いでこの粗製物に飽和 NH_4Cl 水溶液(20mL)を加え、2-メチルTHF(10mL)で2回抽出した。この粗製物を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮し、ピンク色粗製物を得た。得られた粗製物を濾過し、ISCO(8gシリカ)で精製(ヘキサン/EA 1:0~2:1)し、化合物20を白色結晶として得た(1.05g、100%)。

【0219】

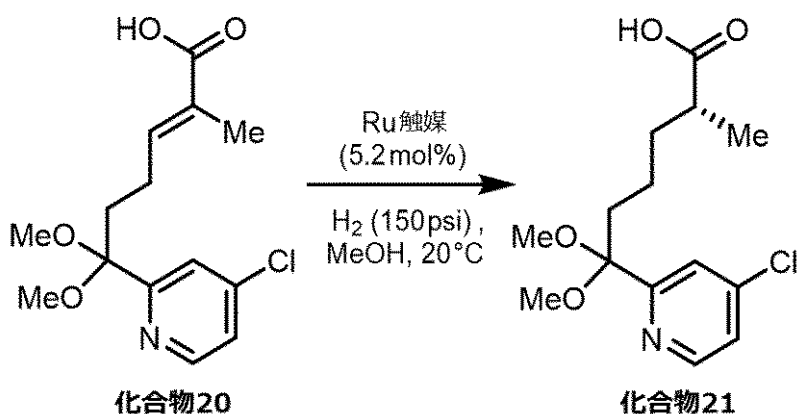
$^1\text{H NMR}$ (500MHz、 CDCl_3) 8.61 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.80-6.65 (m, 1H), 3.21(s, 6H), 2.29-2.20 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.70 (s, 3H)

【0220】

LRMS [$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ClNO}_4\text{-OCH}_3$] $^+$: 268.08、268.18

e) 化合物21の合成

【化94】



【化94】

10

20

30

40

50

【0221】

化合物20(632mg、2.11mmol、1.0当量)および耐圧反応容器を両方グローブボックスに入れた。グローブボックス中、触媒: ジアセタト[(R)-(+)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル]ルテニウム(II)(95mg、0.109mmol、5.2mol%)、およびメタノール(5mL)を続けて加え、バイアルを反応容器に入れ、密封した。反応容器を水素化装置にセットし、水素で数回置換した。反応液を室温下、150psiのH₂に設定した。12時間後、反応液を反応容器から出すと、溶液は暗赤色に変色していた。TLCおよびLCMSにて反応の完了が示された。得られた粗製物を濃縮後、粗製物をISCO(シリカ、8g)で精製(ヘキサン/EA 1:0~1:1)し、所望の生成物である化合物21を褐色固体(0.63g、99%)として得た。キラルHPLCにて所望の生成物が92% eeであることが確認された。

10

【0222】

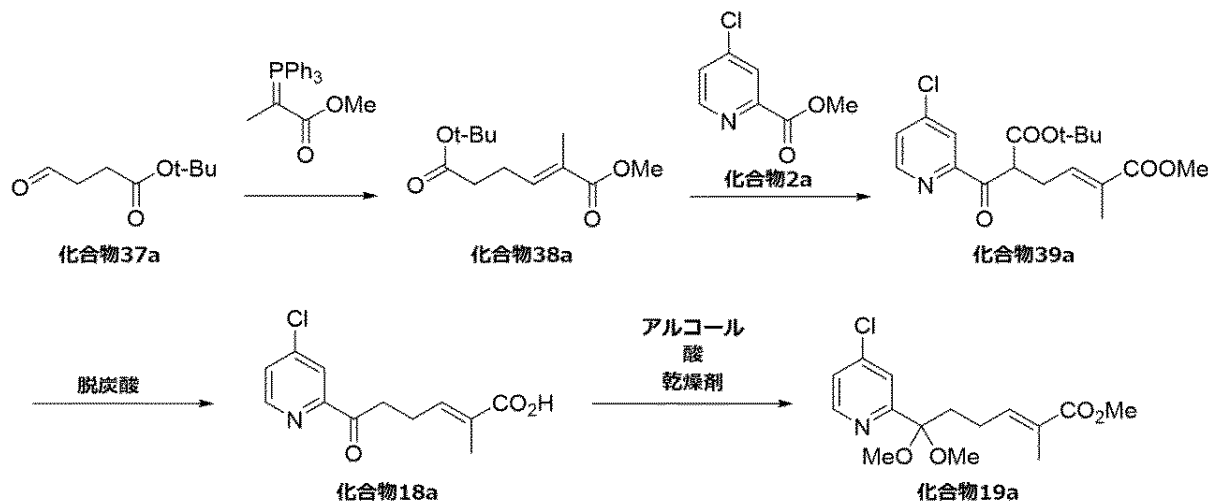
¹H NMR(500MHz、CDCl₃) 8.59 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.69 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.25 (dd, J=5.2 and 1.8Hz, 1H), 3.17 (s, 6H), 2.39-2.31 (m, 1H), 2.14-2.03 (m, 2H), 1.65-1.57 (m, 1H), 1.35-1.20 (m, 1H), 1.07 (d, J=7.0Hz, 3H), 0.98-0.90 (m, 1H)

【0223】

LRMS [C₁₄H₂₀ClNO₄-OCH₃]⁺: 270.18、270.19

実施例14

【化95】



20

30

【0224】

化合物37a(2.8g)および2-(トリフェニルホスファニリデン)プロパン酸メチル(11g)をDCM(100mL)に溶解し、4時間室温で撹拌した。完全に変換後、溶媒を減圧除去し、得られ残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物38a(6.9g)を得た。

【0225】

¹H NMR(CDCl₃、400 MHz): 6.69 ppm, (1H, m); 3.72ppm (3H, s), 2.45-2.41 (2H, m), 2.36-2.32 (2H, m), 1.84 (3H, s), 1.43 (9H, s)

【0226】

化合物38a(3g)および化合物2a(3.4g)をTHF(30mL)に溶解し、この反応混合物を-10℃に冷却した。次いでLiHMDS(29mL、2.207eq)を滴下した。完全に変換後、得られた反応混合物を飽和NH₄Cl(150mL)でクエンチし、さらにEtOAc(250mL*2)で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。得られた粗製化合物39a(11g)をACN(220mL)、水(110mL)およびメタンスルホン酸(100.5g、34.967当量)に溶解した。この反応液を完全に変換されるまで65℃で加熱した。室温に冷却後、pHを濃NaOH溶液で5~7に調整した。有機層をEtOAc(500mLx2)で抽出し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、化合物18a(10.8g)を得た。

40

【0227】

得られた化合物18aをTMSCl(24.4g、4.928当量)、オルトギ酸トリメチル(3.39g、8.0

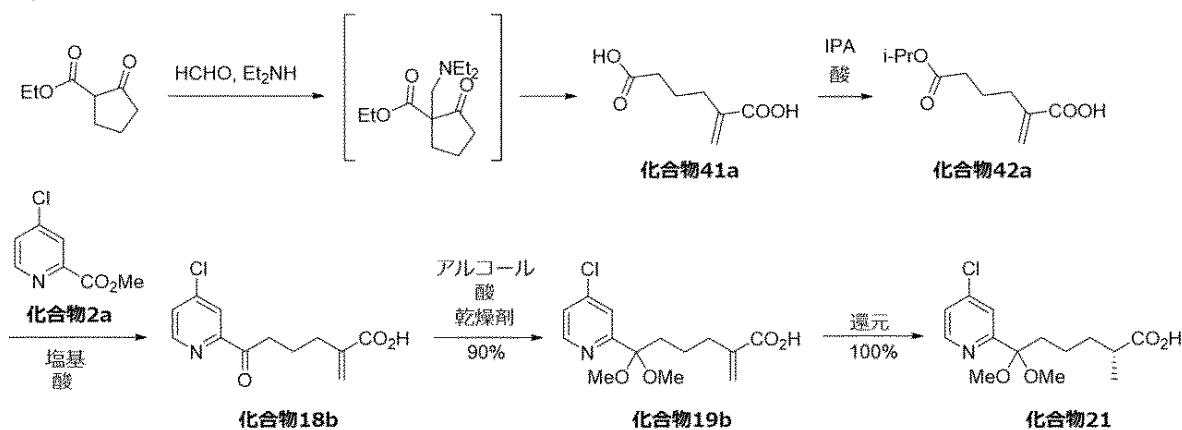
50

64eq)およびMeOH(200mL)に溶解した。この反応混合物を45~50 で加熱し、終夜撹拌した。室温に冷却後、得られた反応混合物を飽和NaHCO₃溶液(200mL)で中和した。水層をDCM(3*400mL)で抽出し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧除去した。得られた残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィーで精製し(石油エーテル/EtOAc 50:1~3:1)、化合物19a(10.4g)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): 8.56ppm (1H, d, J=8Hz), 7.70ppm (1H, s), 7.24 ppm (1H, dd, J=4Hz, 8Hz), 6.52ppm (1H, t, J=4Hz), 3.68ppm (3H, s), 3.18ppm (6H, s), 3.24-3.20 (2H, m), 1.86-1.83 (2H, m)

実施例15

【化96】



【0228】

パラホルムアルデヒド(1.44g、1.5当量)を窒素下で反応容器にチャージし、続いてMeOH(25mL、5vol)、2-オキシシクロペンタン-1-カルボン酸エチル(5g、1当量)および最後にジエチルアミン(7.02mL、2.1当量)を加えた。反応混合物を20~25 で少なくとも3.5時間撹拌した。完全に変換後、水酸化ナトリウム(6M、26.6mL、5当量)を加え、完全に変換されるまで20~25 で少なくとも2時間撹拌した。MeOHを真空蒸留した。次いでMTBE(25mL、5vol)を反応混合物に加え、10分間撹拌した。層を静置し、上の有機層を取り出し、除去した。HCl水溶液(6M)をpH 2になるまで下の水層に加えた。EtOAc(25mL、5vol)を加え、この反応混合物を少なくとも10分間撹拌した。相分離後、水で洗浄した。有機層を濃縮乾固し、化合物41aを得た。これを室温で直接iPrOH(50mL、10vol)およびH₂SO₄(1当量)に溶解し、72時間撹拌した。得られた反応混合物のpHを20%K₂HPO₄水溶液で7.3に調整した。相分離後、iPrOH層を20%K₂HPO₄水溶液(10vol)で希釈し、トルエンで洗浄した。最終的に、水層のpHをH₂SO₄(2M)で4.7に調整した。所望の化合物42aをトルエンで抽出し、溶媒を減圧除去後、単離した。

【0229】

¹H NMR(400MHz、CDCl₃): 6.33ppm (1H, s); 6.69 (1H, s); 5.05-4.98 (1H, m); 2.37-2.29 (4H, m), 1.87-1.80 (2H, m), 1.24 (6H, d=4Hz)

【0230】

4-クロロピコリン酸メチル(0.86g、1当量)を窒素置換した三口フラスコに20~25 でチャージし、続いて化合物42a(1g、1当量)およびTHF(10mL、10 vol)を20~25 で加えた。-30 に冷却後、LiHMDS(1M THF溶液、12.49mL、2.5当量)を30分かけて滴下して加え、温度を-25 以下に保ち、-20 で少なくとも1時間撹拌した。完全に変換後、酢酸(0.9mL、3当量)を滴下して加え、温度を-10 未満に保ち、得られた反応混合物を室温に加温した。EtOAc(50mL、50vol)を加え、有機層を水および食塩水で洗浄した。減圧濃縮後、水(15mL、15vol)および硫酸(6.7mL、25当量)の溶液をゆっくりと加えた。反応混合物を次いで65 で少なくとも17時間加熱し、20~25 に冷却した。完全に変換後、反応混合物を水(10mL、10vol)で希釈し、33%水酸化アンモニウムでpH 4になるまで中和した。化合物18bを固体として回収し、乾燥した。

【0231】

$^1\text{H NMR}$ (500MHz、DMSO): 8.7ppm (1H), 7.9ppm (1H), 7.8ppm (1H), 6.0ppm (1H), 5.6ppm (1H), 3.1ppm (2H), 2.3ppm (2H), 1.8ppm (2H)

【0232】

化合物18b(5g)をTMOF(4当量)、 H_2SO_4 (1.1当量)、MeOH(4vol)に溶解し、終夜50で攪拌した。完全に変換後、NaOH(6.4M、8当量)を加え、2時間攪拌した。MeOHの減圧蒸留後、反応混合物にDCMを加え、30%クエン酸水溶液を用いてpHを5に調整した。DCMで抽出後、水で洗浄し、有機層を濃縮乾固させた。得られた残渣をMeCN(2.5vol)に溶解し、45で加熱した。この反応液をゆっくりと0に冷却し、1時間攪拌した。最後に2.5volずつ水(10vol)を加えた。濾過およびケーキ洗浄後、化合物19bを固体として収率88%で得た。

10

【0233】

$^1\text{H NMR}$ (500MHz、 CDCl_3): 8.6ppm (1H), 7.8ppm (1H), 7.6ppm (1H), 7.2ppm (1H), 5.5ppm (1H), 3.2ppm (6H), 2.2ppm (2H), 2.1ppm (2H), 1.1ppm (2H)

【0234】

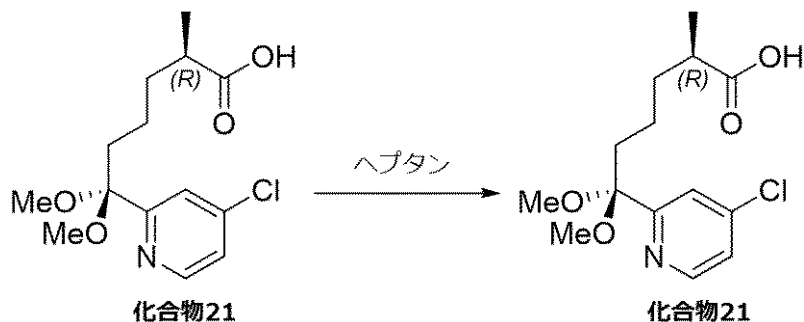
攪拌子を入れた5mLバイアルに、DCMストック溶液(100 μL)中の[RuCl(p-cymen)((R)-H8-binap)]Cl(0.0003mmol)を加えた。次に、化合物19b(0.075mmol)をMeOH/DCM=3/1のストック溶液(1mL)として加え、続いてTEA(0.375mmol)を加えた。バイアルに蓋をし、B48パラレル反応容器に移した。この反応を H_2 雰囲気(40bar)下、25で終夜(約16時間)行った。得られた反応液をHPLCで分析し、所望の化合物21を得た。

20

実施例16

化合物21の結晶化

【化97】



30

【0235】

粗製化合物21(1.0g)をヘプタン(25~30mL)に懸濁し、透明溶液になるまで40で攪拌した。35に冷却後、この反応混合物の種晶を加え、混合物を2~4時間攪拌した後、8~10時間かけて-5に冷却した。-5で6~10時間後、ケーキを濾過し、洗浄し、30のオーブンで乾燥した。mp: 64

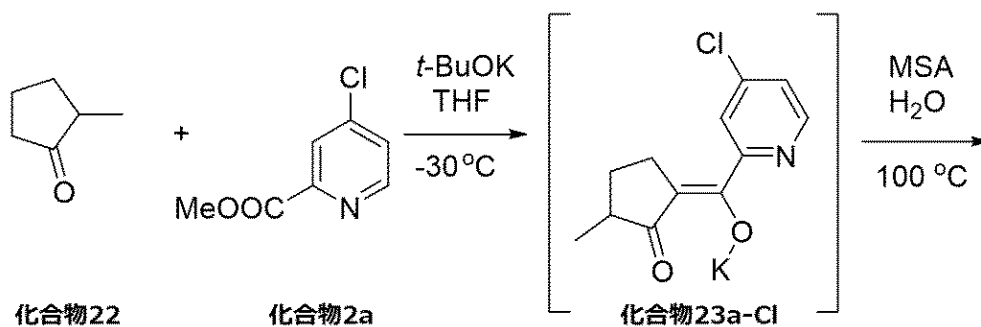
実施例17

酵素を用いた化合物27の合成

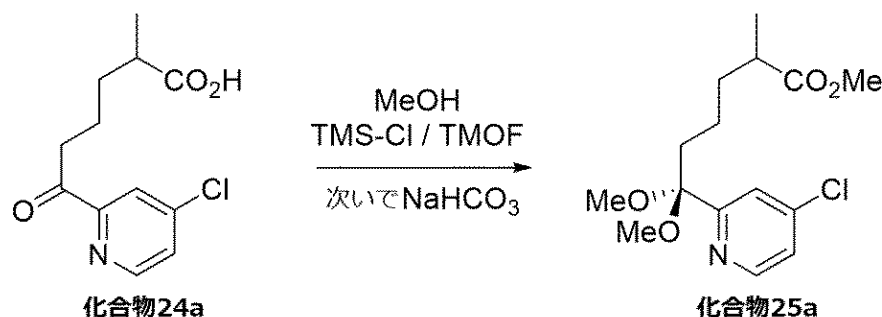
a)化合物24aおよび25aの合成

40

【化98】



10



20

【0236】

2-メチルシクロペンタノン、化合物22(93.30g、931.7mmol、98質量%)、化合物2a(158.02g、902.55mmol、98質量%)の混合物/THF(1500mL、18400mmol、100質量%)のスラリーに、カリウムtert-ブトキシド(1mol/L)/THF(1200g、1330mmol、1mol/L)を-30 で加えた。得られた黄色スラリーを-24 ~ 30 の間で1時間攪拌した。別の反応容器(4L)に、硫酸(13.14mol/L)/水(92g、660.2mmol、13.14mol/L)および水(800g、44407.9mmol、100質量%)を加え、予め0 に冷却した。化合物23a-Clを含む黄色スラリーを冷却した酸性溶液に注ぎ、スラリーを得た。外部温度を45 に設定し、真空下、115mbarでTHFを15 で蒸留した。スラリー(~1リットル)に、500mLの水を加えた。沈殿した固体を回収し、水溶液を除去した。回収した固体を、MSA(320mL)および水(1L)と一緒に反応容器に戻した。スラリーを65 で加熱し、60分後、全ての固体が溶解した。暗色溶液を3時間65 で保持し、室温から0 に冷却した。スラリーが形成され、濾過した。化合物24aを回収し、室温で乾燥し、合計139.8gのベージュ色固体を得た。濾液を反応容器に戻し、pHを28質量%NH₄OHで5.1に調整した。pHの調整中に固体が形成され、これを室温で濾過した。さらに41gの化合物24aを灰白色固体として得た。

30

【0237】

¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆): 12.07 (1H, s), 8.70 (d, J=5.31Hz, 1H), 7.94 (dd, J=7.94, 1.77Hz, 1H), 7.82 (dd, J=5.18, 2.15Hz, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 1.60 (m, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.05 (d, J=6.82Hz, 3H)

【0238】

LRMS [C₁₂H₁₄ClNO₃+H]⁺: 258.24、256.25

【0239】

次いで178.27gの化合物24aを2Lの反応容器に加え、続いてMeOH(3.4L)、TMOF(380mL)、TMSCl(210mL)を加えた。外部温度を57 に設定し、混合物を49 で加熱した。さらに50 で4時間後、暗色溶液を10 に冷却し、次いで20Lの反応容器中の飽和NaHCO₃(2.6L)を加えた。合計体積は6.5Lであった。

40

【0240】

ほとんどのMeOH溶媒を外部温度35 の真空下で蒸留し、体積を3.3Lに濃縮した。次いで2LのMTBEを加えた。水層から有機層を分離し、濃縮し、化合物25a(207g)を有色液体として得た。

50

【0241】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz、DMSO- d_6): 8.60 (d, $J=5.05\text{Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J=1.77\text{Hz}$, 1H), 7.52 (dd, $J=5.31, 2.02\text{Hz}$, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.02 (br s, 6H), 2.30 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.40 (m, 1H), 1.22 (m, 1H), 0.93 (d, $J=7.07\text{Hz}$, 3H), 0.79 (m, 2H)

【0242】

LRMS [$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{ClNO}_4\text{-OCH}_3$] $^+$: 284.76

【0243】

キログラムスケール

2-メチルシクロペンタノン、化合物22(235kg、0.66X、1.16当量)および化合物2a(354kg、1.0X)の混合物/2-Me-THF(2103L、5.1X、5.9V)に、 N_2 下、0 でカリウムtert-ブトキシド(258kg、0.73X、1.1当量)を5時間かけて少しずつ加えた。2時間後、得られた反応混合物を0 で4時間かけて水(2839kg、8X、8V; 予め3~8 に冷却済み)でクエンチした。水層を分離し、トルエン(3003L、2613kg、7.4X、8.5V)を用いて0 で洗浄した。0 で5.5時間かけて5% H_2SO_4 水溶液(1970kg、5.6X、0.49当量)を添加してpHを7.0~9.0(8.68)に調整し、さらに0 で2時間かけて0.5% H_2SO_4 溶液(611kg、1.7X、0.02当量)を添加してpHを4.0~6.0(4.92)に調整した。混合物を0 で30分間攪拌し、次いで遠心分離により濾過し、水(1495kg、4.2X、4.2V)で濯ぎ、化合物23の湿潤固体(565kg)を得た。

10

【0244】

MSA(7.60kg、79.08 mol)、 H_2O (90.00g、90mL)およびACN(29.25kg、37L)を含む反応混合物に、化合物23(7.60kg、コレクトアッセイ=7.50g、32.37mmol)を加えた。得られた反応混合物を68 に加熱し、5時間攪拌した。この反応混合物を20 に冷却し、次いで25%アンモニア溶液(5.50kg)を少しずつ加え、1時間攪拌した。2.5%アンモニア溶液(1.50g)を反応混合物に30分間で少しずつ加え、pH 4.8にした。得られた反応混合物を43 で8時間加熱し、濾過し、化合物24a(40kg)を得た。

20

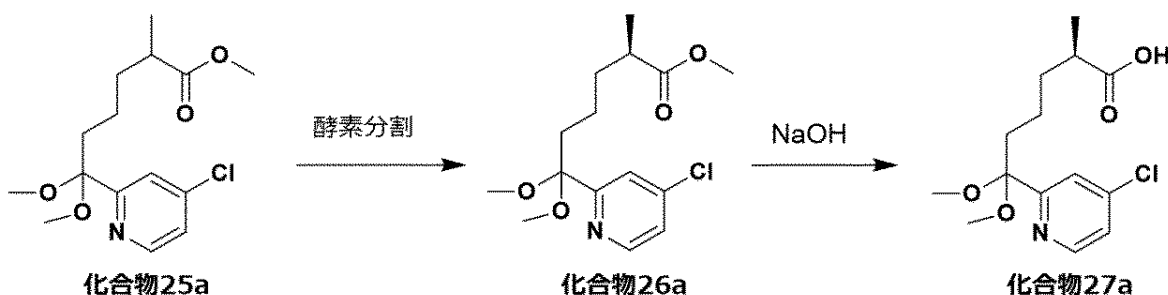
【0245】

MeOH(370L)中、化合物24a(37.0kg)を3.0当量の $\text{CH}(\text{OMe})_3$ および2.0当量のTMSClと混合した。混合物を24時間30~35 で攪拌後、得られた反応混合物を20~25 に冷却し、20~30 で2.2当量のTEAによりクエンチした。次いで、反応混合物を真空下、40 以下で100Lに濃縮した。MTBE(370L)および H_2O (300L)を残渣に加えた。相分離後、有機層を回収し、 H_2O (200L)を用いて有機層を洗浄した。有機層を真空下、40 以下で70Lに濃縮した。次いでDMSO(1V)を残渣に加え、混合物を真空下、40 以下で70Lに濃縮し、化合物25aの濃DMSO溶液(86.4kg)を得た。

30

b)ジメトキシメチルエステルの酵素分割:

【化99】



40

【0246】

一連の反応中、反応温度が35 に保たれるように水循環機を取り付けた反応容器(250 mL)を用いた。キャリブレーションしたpHメーターを用いてpHを7.0に維持した。250 mLの反応容器に、化合物25a(5.0g)、DMSO(4.0mL、2%)およびリン酸ナトリウム緩衝液(180mL、0.1M、pH 7.0)を加えた。5N水酸化ナトリウムを継続的に用いて反応溶液をpH 7.0に保った。リパーゼMH Amano 10 SD(1.0g)を上記緩衝液(10mL)に溶解し、反応容

50

器に加えた。さらに緩衝液(6.0mL)を用いて酵素の入っていた容器を濯ぎ、同じ反応容器に加えた。サンプル(80 μ L)をピペットで取り出し、メタノール(1.920mL)で希釈し、ボルテックスで攪拌し、2分間遠心分離し、濾過し、アキラルHPLCおよびキラルHPLCにより分析した。反応を23時間後に止め、10N水酸化ナトリウムを用いてpHを8.2に調整した。得られた反応液を酢酸エチル(200mL)で抽出した。全てのジメトキシメチルエステルを有機層中に抽出した。有機層をpH 8.5のナトリウムカリウム緩衝液(2x50mL)で逆抽出し、酸を除去した。有機層を食塩水(50mL)、水(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濾過し、溶媒を減圧除去し、得られた残渣を真空オープンで終夜乾燥した。化合物26a(1.88g)を帯褐色液体として単離した(収率37.6%、ee 98.7%)。

【0247】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz、DMSO- d_6) 8.61 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.52 (dd, $J=5.2, 2.1\text{Hz}$, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.31 (sxt, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.47-1.35 (m, 1H), 1.28-1.17 (m, 1H), 0.94 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 0.85-0.74 (m, 2H)

【0248】

LRMS [$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{ClNO}_4\text{-OCH}_3$] $^+$: 284.2/286.1

c)化合物27aを得るための化合物26aの加水分解:

【0249】

反応バイアルに、化合物26a(1.0g)、メタノール(20mL)、水(5.0mL)および10N水酸化ナトリウム(500 μ L、0.2g)を加えた。この反応液を室温で5時間攪拌した。サンプル(30 μ L)を取り出し、メタノール(970 μ L)で希釈し、ボルテックスで攪拌し、濾過し、HPLCにより分析した。反応のほとんど(変換率~98%)が2時間以内に終了し、加水分解中にラセミ化も観測されなかった。この反応混合物を油状物になるまで濃縮し、水(20mL、pH 12.7)で希釈した。得られた反応混合物をMTBE(2x50mL)で抽出し、MTBEを除去した。水層を冷却し、6N HCl(850 μ L)でpH 3.8に酸性化した。水層をMTBE(2x50mL)で抽出し、MTBE溶液を食塩水(25mL)および水(2x25mL)で洗浄した。MTBE溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を除去し、得られた残渣を真空オープンで終夜乾燥した。化合物27aを粘性黄色液体として単離した(940mg、収率98.3%、AP 97およびee 98%)。

【0250】

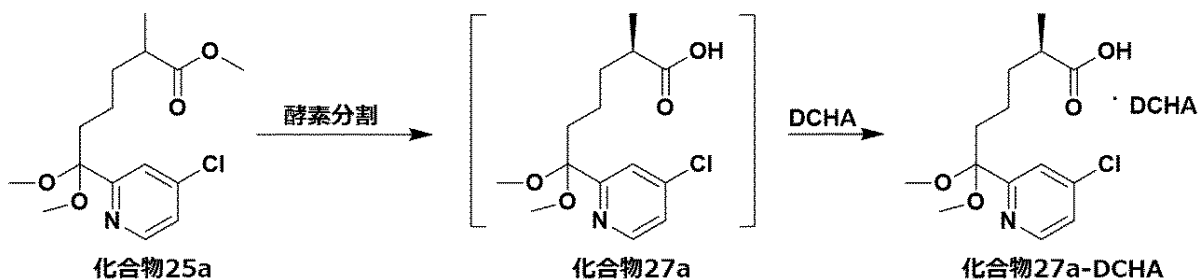
$^1\text{H NMR}$ (400MHz、DMSO- d_6) 11.96 (s, 1H), 8.60 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.51 (dd, $J=5.2, 2.1\text{Hz}$, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.18 (sxt, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 2.00 (dd, $J=10.6, 5.8\text{Hz}$, 2H), 1.47-1.33 (m, 1H), 1.26-1.13 (m, 1H), 0.91 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.87-0.75 (m, 2H)

【0251】

LRMS [$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4$] $^-$: 300.1

酵素分割の別法

【化100】



【0252】

$\text{Ca}(\text{OAc})_2$ (50mM)を加えた0.1Mトリス緩衝液(13.5L)を、2.5w%酵素(AL-L90としても知られる、Almac Hydrolase L90酵素、ALMAC Group Ltd.、Craigavon、Northern Ireland、UKから入手可能)と20~25 で混合した。混合物のpHを7.2~7.8に調整し

た。混合物を38～42℃で加熱し、pH 7.2～7.8に保った。化合物25a(1.5kg)/DMSO(1.5L)の溶液を38～42℃で上記混合物に1度に加えた。22時間後、変換率は49%であった。この反応混合物を5℃に冷却し、0～10℃で16時間保持した。後処理としてACN(9L)を0～10℃で反応混合物に加えた。次いでpHを20%K₂CO₃で10.0に調整し、0.25Xセライトを混合物に加えた。20～30分攪拌後、得られた反応混合物を濾過し、ケーキをMTBE(3L)および水(3L)で濯いだ。濾液を回収し、MTBE(15L)を混合物に加え、相を分離させた。水(15L)を用いて有機層を2回洗浄した。水層を合わせて、20%クエン酸でpH 5.5に調整した。MTBE(15L)を混合物に加え、相を分離させた。次いで水層を20%クエン酸でpH 5.5に調整し、MTBE(15L)を用いて再び相分離させた。有機層を合わせて、工程用水(15L)で洗浄した。有機層を回収し、濾過し、水層を除去した。次いで有機層を4.5Lに濃縮した。15LのMTBEを用いて2回共沸蒸留し、4.5Lにした。7.5LのMTBEおよび3LのACNを得られた残渣に加え、塩を形成した。塩形成において、混合物を50～55℃で加熱し、混合物にDCHA(0.75当量)を50～55℃で加えた。50～55℃で1時間攪拌後、得られた反応混合物を10℃/時で冷却した。1.8%の種晶を38.2℃で混合物に加えた。白色固体がゆっくりと沈殿した。38℃で3時間保持した後、混合物を10℃/時で冷却し続けた。10時間0～5℃で保持した後、混合物を濾過した。予め冷却したACN(1.5L)を用いてケーキを濯いだ。38時間乾燥後、1.245kgの化合物27a-DCHAを白色固体として得た(純度99.3%、99.4%および単離収率43.61%)。

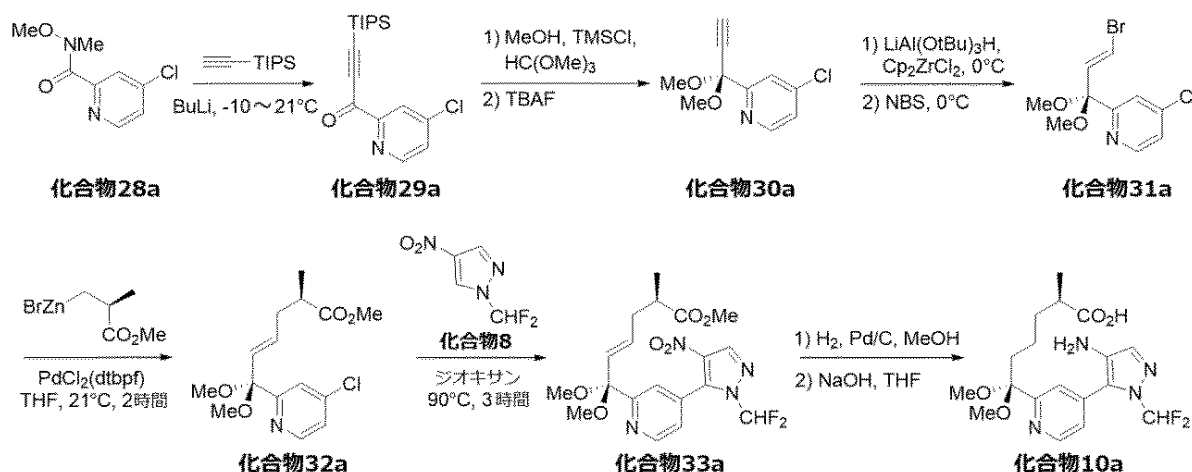
10

実施例 18

化合物10の合成

20

【化 1 0 1】



30

a) 化合物29aの合成

【 0 2 5 3】

(トリイソプロピルシリル)アセチレン(10.5g、57.6mmol、100質量%)/THF(60mL)の溶液に、*n*-ブチルリチウム(2.5mol/L)/ヘキサン(22mL、55.0mmol、2.50mol/L)を-10℃でゆっくりと加えた。添加後、混合物を21℃で加熱した。化合物28a(10.0g、49.8mmol、100質量%)/THF(35mL)の溶液を次いで21℃で加えた。1時間後、HPLC分析によりアミド出発物質が8%残っていることが示された。ビス(トリメチルシリル)アミドリチウム(1M、THF溶液、8mL)を次いで加えた。1時間後、HPLC分析により反応の完了が示された。混合物を0～5℃に冷却し、15%クエン酸水溶液(500g)およびヘプタン(0.6L)の混合物に5～15℃で加えた。有機層を3%クエン酸水溶液(200mL)および水(0.2L)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、化合物29a(15.8g)をオレンジ色油状物になるまで濃縮した(98.5%収率)。

40

【 0 2 5 4】

¹H NMR(500MHz、CDCl₃): 8.68 (1H, d, J=4.5Hz), 8.15 (1H, s), 7.50 (1H, d, J=4.5Hz), 1.25-1.05 (21 H, m)

50

【0255】

LRMS [C₁₇H₂₄CINOSi+H]⁺: 322.23/324.11

b) 化合物30aの合成

【0256】

化合物29a(3.00g、9.32mmol)/MeOH(20mL)の溶液に、オルトギ酸トリメチル(2.0 mL、18mmol)、続いてクロロトリメチルシラン(3.0mL、24mmol)を21 で加えた。混合物を次に60 で加熱した。1時間後、HPLC分析により、出発物質が消費されたことが示された。混合物を21 に冷却し、ヘキサン(200mL)およびNaHCO₃(15g)およびNa₂CO₃(5g)/水(200mL)溶液の混合溶液に加えた。分離した有機層を次いでMgSO₄で乾燥し、濃縮し、[3-(4-クロロ-2-ピリジル)-3,3-ジメトキシ-プロパ-1-イニル]-トリイソプロピル-シラン(3.45g、9.38mmol、100%収率)をオレンジ色油状物として得た。得られた粗製中間体は、さらに精製せずにその後のTIPSの脱保護に用いた。

10

【0257】

[3-(4-クロロ-2-ピリジル)-3,3-ジメトキシ-プロパ-1-イニル]-トリイソプロピル-シラン(3.20g、8.70mmol、100質量%)/2-MeTHF(10mL)およびTBME(10mL)の溶液に、1M テトラブチルアンモニウムフルオリド(THF溶液、12mL、12.0mmol、1.00mol/L)を21 で加えた。10分後、HPLC分析により出発物質が消費されたことが示された。暗色混合物をTBME(0.2L)およびK₂HPO₄/K₃PO₄(20g/5g/水130mL)の水溶液の混合溶液に加えた。単離した有機層をMgSO₄で乾燥し、濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィ(20~60%EtOAc/ヘプタン;50%EtOAc/ヘプタン中でR_f 0.39)で精製し、化合物30a(1.65g)を淡色固体として収率90%で得た。

20

【0258】

¹H NMR(500MHz、CDCl₃): 8.61 (1H, d, J=5.0Hz), 7.75 (1H, s), 7.32 (1H, d, J=5.0Hz), 3.37 (6H, s), 2.74 (1H, s)

【0259】

LRMS [C₁₀H₁₀CINO₂-OCH₃]⁺:180.25/182.06

c) 化合物31aの合成

【0260】

ビス(シクロペンタジエニル)ジルコニウムジクロリド(20.7g、70.9mmol、99質量%)/THF(200mL)の溶液に、水素化リチウムトリ-tert-ブトキシアルミニウム(1mol/L)/THF(71mL、71mmol、1mol/L)を7~15 で加え、1時間0~5 で攪拌した。化合物30a(12.5g、59.1mmol、100質量%)を次いで0~5 で加えた。5~10 で10分間混合後、混合物を21 で加熱した、0.5時間同温度で攪拌した。暗褐色溶液の混合物を次いで0~5 に冷却し、NBS(11g、61.8mmol、100質量%)を固体で2回に分けて加えた(初め6g、2回目5g)。

30

【0261】

5~10 で2時間攪拌後、反応混合物をEtOAc/ヘプタン(180mL/60mL)および15%NH₄Cl水溶液(250mL)の混合溶液に加えた。得られたスラリーをセライト濾過し、濾過のラインをEtOAc(30mLx2)で濯いだ。合わせた濾液から水層を除去した。得られた有機層を5%K₂HPO₄水溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濃縮した。この残渣をカラムクロマトグラフィ(0~30%EtOAc/ヘプタン;30%EtOAc/ヘプタン中で生成物R_f 0.4)で精製し、化合物31a(13.2g、45.1mmol、76.4%収率)を灰色固体として得た。

40

【0262】

¹H NMR(500MHz、CDCl₃): 8.57 (1H, d, J=5.2Hz), 7.67 (1H, s), 7.26 (1H, d, J=5.2Hz), 6.78 (1H, d, J=13.5Hz), 6.11 (1H, d, J=13.5Hz), 3.24 (6H, s)

【0263】

LRMS [C₁₀H₁₁BrCINO₂-OCH₃-Br]⁺: 182.09/184.22

d) 化合物32aの合成

【0264】

化合物31a(12.0g、41.0mmol、100質量%)/THF(50mL)の溶液に、(S)-(-)-3-メトキ

50

シ-2-メチル-3-オキソプロピル亜鉛ブロマイド(0.5mol/L)/THF(94mL、47mmol、0.50M)を5~10 で加えた。混合物を3分間N₂バブリングして脱気し、次いで1,1'-ビス(ジ tert-ブチルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(0.68g、1.03mmol、100質量%)を5~10 で加えた。得られた混合物を5分間N₂バブリングして脱気した。5 で15分保持後、暗色溶液を21 に加温した。16時間後、TBME(150mL)を反応混合物に加え、続いてNH₄Cl水溶液(25%、200g)を加えた。暗色有機層をMgSO₄で乾燥し、濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(5~60%EtOAc/ヘプタン; 1:1のEtOAc/ヘプタン中でRf 0.28)で精製し、化合物32a(11.7g、37.3mmol、100質量%、90.9%収率)をオレンジ色油状物として得た。

【0265】

¹H NMR(500MHz、CDCl₃): 8.54 (1H, d, J=5.2Hz), 7.65 (1H, s), 7.22 (1H, d, J=5.2Hz), 5.98 (1H, dt, J=15.6, 7.3Hz), 5.45 (1H, d, J=15.6Hz), 3.62 (3H, s), 3.21 (6H, s), 2.63-2.52 (1H, m), 2.32-2.45 (1H, m), 2.16-2.20 (1H, m), 1.13 (3H, d, J=7.0Hz)

【0266】

LRMS [C₁₅H₂₀ClNO₄-OCH₃]⁺: 282.19/284.23

e)化合物33aの合成

【0267】

触媒の製造において、ジアセトキシパラジウム(440mg、1.960mmol)およびビス(1-アダマンチル)-ブチル-ホスファン(708mg、1.975mmol)をジオキサン(12mL)に加えた。混合物を0.5時間N₂バブリングして脱気した。化合物32a(6.2g、20mmol、100質量%)、化合物8(4.0g、25mmol)、ピバル酸(1.1g、11mmol、100質量%)、炭酸カリウム(8.1g、59mmol)をジオキサン(60mL)に混合し、得られた混合物を0.5時間N₂バブリングして脱気した。上記の予め混合および脱気した触媒を次いで基質を含む混合物に移した。得られた混合物を0.5時間N₂バブリングして脱気し、次いで90 で加熱し、同温度で3時間保持後、21 に冷却した。得られた混合物を濾過し、濾過のラインをTBME(25mL)で濯いだ。合わせた濾液を濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(60%EtOAc/ヘプタン中でRf 0.36; 10~80%EtOAc/ヘプタン)で精製し、化合物33a(7.6g、16mmol、98質量%、86%収率)を褐色油状物として得た。

【0268】

¹H NMR(500MHz、CDCl₃): 8.86 (1H, d, J=4.7Hz), 8.33 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.22 (1H, d, J=4.7Hz), 7.13 (1H, t, J=57.6Hz), 5.97 (1H, dt, J=15.7, 7.6Hz), 5.53 (1H, d, J=15.7Hz), 3.59 (3H, s), 3.23 (6H, s), 2.65-2.52 (1H, m), 2.35-2.48 (1H, m), 2.19-2.25 (1H, m), 1.12 (3H, d, J=7.0Hz)

【0269】

LRMS [C₁₉H₂₂F₂N₄O₆-OCH₃]⁺: 409.18

f)化合物10aの合成

【0270】

100mLの耐圧フラスコに、化合物33(6.3g、14mmol)/MeOH(50mL)の溶液、および攪拌子を加えた。容器を真空で脱気し、N₂を充填することを6回行った。次いでPd/炭素(10質量%、50%湿潤)を1.35g(0.634mmol、5質量%)加えた。容器をN₂、次いでH₂で脱気した。水素ガス圧を80psi、反応温度55 に設定した。圧力および温度を12時間保持後、混合物を濾過し、濾過のラインをMeOH(35mL)で濯いだ。合わせた濾液を濃縮した。得られた残渣をTHF(60mL)に溶解し、NaOH水溶液(1mol/L)を加えた。混合物を40 で加熱し、同温度で6時間保持した。混合物を次いで21 に冷却した。2-MeTHF(100mL)を加えた。混合物のpHを85%H₃PO₄を加えてpH~6に調整した。水層を除去し、有機層をMgSO₄で乾燥し、濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(0~10%MeOH/DCM; 10%MeOH/DCM中でRf 0.4)で精製し、化合物10a(4.85g、12.2mmol、89.7%収率)を発泡体固体として得た。

【0271】

10

20

30

40

50

$^1\text{H NMR}$ (500MHz、 CDCl_3): 8.77 (1H, s, br), 7.75 (1H, s, br), 7.39 (1H, s, br), 7.33 (1H, s, br), 7.11 (1H, t, $J=59.1\text{Hz}$), 5.75 (3H, s, br), 3.17 (6H, s), 2.35-2.25 (1H, m), 2.20-1.98 (2H, m), 1.55-1.43 (1H, m), 1.30-1.13 (1H, m), 0.80-1.09 (5H, m)

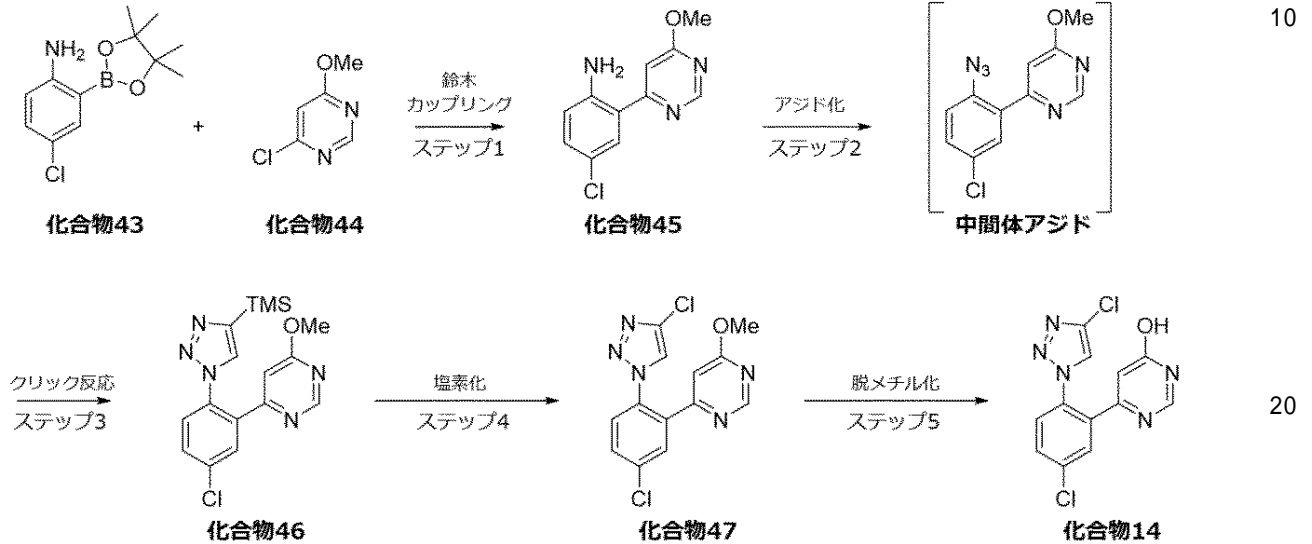
【0272】

LRMS [$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4+\text{H}$] $^+$: 399.18

実施例19

化合物14の合成

【化102】



鈴木カップリング

【0273】

2Lの反応容器にアセトニトリル(500mL、5L/kg)、化合物43(100g、1.0当量)、化合物44(60g、1.05当量)、1,1,3,3-テトラメチルグアニジン(93.2g、2.05当量)および水(70.8g、10当量)を加えた。反応容器のヘッドスペースを窒素気流を用いてパージした。Pd(dppf)Cl₂·DCM(3.2g、1mol%)を得られた反応混合物に加え、反応容器を65℃で1~7時間加熱し、温度で1~17時間撹拌した。反応完了後、1,3,5-トリアジン-2,4,6-(1H,3H,5H)-トリチオンナトリウム塩(TriNaTMT、10g、10w/w%)を水(50mL、0.5L/kg)に溶解し、得られた反応混合物に加えた。この反応混合物に次いで温水(280mL、2.8L/kg)を0.5~4時間かけてゆっくりと加え、その間内部温度は60~65℃に保った。1~4時間放置後、次いで反応混合物に温水(350mL、3.5L/kg)を2~6時間かけてゆっくりと加え、その間内部温度は60~65℃に保った。得られた反応混合物を次いで4~6時間かけて10~15℃に冷却し、さらに10~15℃で1~3時間放置した。スラリーを次いで濾過し、ケーキを冷MeCN水溶液(2:1v/v%、5L/kg)で洗浄した。化合物45のケーキを45~50℃で終夜真空乾燥した。

【0274】

一般的な結果: 収率90~95%、純度98a%、アッセイ 95%

PD除去

【0275】

5Lの反応容器に、粗製化合物45の固体(100g、1.0当量)、2-メチルテトラヒドロフラン(MeTHF、1.5L、15L/kg)およびN-アセチルL-システイン水溶液(32g/水1.5L)を加えた。得られた混合物を20~30℃で1~2時間撹拌し、セライト(30g、0.3kg/kg)濾過した。二相混合物を0.5~2時間放置し、二層を分離した。上層を反応容器に残し、N-アセチルL-システイン水溶液(32g/水1.5L)をさらに加えた。得られた混合物を20~30℃で1~2時間撹拌し、二相の混合物を0.5~2時間放置し、二層を分離した。上層を反応容器に残し、重炭酸ナトリウム水溶液(70g/水1L)を加えた。得られた混合物を20~30℃で1~2時

10

20

30

40

50

間攪拌し、二相の混合物を0.5～2時間放置し、二層を分離した。上層を反応容器に残し、硫酸ナトリウム水溶液(100g/水1L)を加えた。得られた混合物を20～30℃で1～2時間攪拌し、二相の混合物を0.5～2時間放置し、二層を分離した。上層を反応容器に残し、MeTHF(1L、10L/kg)で希釈し、得られた溶液を500～600mL(5～6L/kg)に真空濃縮した。次いで溶液をMeTHF(1L、10L/kg)で希釈し、得られた溶液を500～600mL(5～6L/kg)に真空濃縮した。この溶液を次いでMeTHF(1L、10L/kg)で希釈し、含水量を測定した(KF:0.1%以下)。

【0276】

一般的な結果: 収率90～95%、純度98a%

アジド化/クリック反応

【0277】

反応容器に化合物45のMeTHF溶液(100g/MeTHF1.5L)、MeTHF(1.5L、15L/kg)およびMeCN(1L、10L/kg)を加え、この混合物を5～10℃に冷却した。TMSN₃(59.0g、1.2当量)を反応容器にゆっくりと加えた。tBuONO(53.0g、1.2当量)を反応容器にゆっくりと加え、混合物を5～15℃で4～8時間攪拌した。NaOH水溶液(100g/水1L)を上記混合物にゆっくりと加えた。これを次いで20～30℃に加温して20～30分間攪拌し、20～30℃で30～60分間放置した。相分離後、上層を反応容器に残し、NaOH水溶液(100g/水1L)を上記混合物にゆっくりと加えた。これを次いで20～30分間攪拌し、20～30℃で30～60分間放置した。相分離後、上層を反応容器に残し、NaOH水溶液(100g/水1L)を上記混合物にゆっくりと加えた。これを次いで20～30分間攪拌し、20～30℃で30～60分間放置した。相分離後、上層を反応容器に残し、残ったアジドを測定した(残N₃ 3ppm)。硫酸ナトリウム水溶液(100g/水1L)を次いで上記混合物に加えた。これを次いで20～30分間攪拌し、20～30℃で30～60分間放置した。相分離後、硫酸ナトリウム水溶液(100g/水1L)を上記混合物に加えた。次いでこれを20～30分間攪拌し、20～30℃で30～60分間放置した。相分離後、硫酸ナトリウム水溶液(100g/水1L)を上記混合物に加えた。これを次いで20～30分間攪拌し、20～30℃で30～60分間放置した。相分離後、硫酸ナトリウム水溶液(100g/水1L)を上記混合物に加えた。これを次いで20～30分間攪拌し、20～30℃で30～60分間放置した。相分離後、pHを測定し(pH 9)、有機アジド溶液を5～15℃に冷却した。20～40分間窒素でパブリング後、トリエチルアミン(95.0g、2.2当量)を反応混合物にゆっくりと加える間、温度を5～15℃に保った。トリメチルシリルアセチレン(50.0g、1.2当量)をゆっくりと反応混合物に加える間、温度を5～15℃に保ち、反応容器の酸素レベルが0.1%以下になるまで窒素でパージした。ヨウ化銅(8.0g、10mol%)を反応容器にチャージし、次いでこれを再び酸素レベルが0.1%以下になるまで窒素でパージした。得られた反応混合物を5～15℃で8～16時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を20～30℃に加温し、1,3,5-トリアジン-2,4,6(1H,3H,5H)-トリチオンナトリウム塩(TriNaTMT、10g、10w/w%)を加えた。20～30℃で0.5～1.5時間攪拌後、混合物をセライト(30g、0.3kg/kg)で濾過し、ケーキをMeTHF(250mL、2.5L/kg)で濯いだ。アンモニア水溶液(100g/水1L)を反応容器に加え、これを次いで20～30℃で20～30分間攪拌し、20～30℃で30～60分間放置した。相分離後、硫酸ナトリウム水溶液(100g/水1L)を反応容器に加え、これを次いで20～30℃で20～30分間攪拌し、20～30℃で30～60分間放置した。相分離後、上層をセライト(30g、0.3kg/kg)で濾過した。セライトケーキをMeTHF(0.5L、5L/kg)で洗浄後、混合物を45℃で500～700mL(5～7L/kg)に減圧濃縮した。n-ヘプタン(1L、10L/kg)を反応容器に滴下して加え、得られた混合物を45℃で500～700mL(5～7L/kg)に減圧濃縮した。n-ヘプタン(1L、10L/kg)を反応容器に滴下して加え、得られた混合物を45℃で500～700mL(5～7L/kg)に減圧濃縮した。この反応混合物を次いで55～60℃に加温し、同温度で2～4時間攪拌を続けた。反応容器を3～8時間かけて5～15℃に冷却後、スラリーを5～15℃でエイジングし、濾過した。化合物46のケーキをn-ヘプタン(1L、10L/kg)で洗浄し、40～45℃で6～12時間減圧乾燥した。

10

20

30

40

50

【0278】

一般的な結果: 収率85~90%、純度98a%、アッセイ 95%

塩素化

【0279】

反応容器に化合物46(100g、1.0当量)、DMF(500mL、5L/kg)を加え、-15~-5に冷却し、水(5g、1.0当量)で精製した。1,3-ジクロロ-5,5-ジメチルヒダントイン(DCD MH、13.7g、0.75当量)を少しずつ加える間、内部温度を5以下に保った。内部温度を次いで0~10に調整し、混合物を同温度で5~12時間攪拌した。反応完了後、水(70mL、0.7L/kg)を0.5~1.5時間かけて得られた反応混合物に加えた。この間、内部温度を15以下に保った。化合物47の種晶(0.1g、0.001kg/kg)を得られた反応混合物に加え、これを次いで0~10で1~2時間エイジングした。水(530mL、L/kg)を0~10で3~8時間かけて加え、スラリーを0~10で4~6時間エイジングした。この混合物を濾過し、ケーキを冷水(0.5L、0~10)で洗浄した。得られた粗製化合物47を40~50で8~15時間減圧乾燥した。

10

【0280】

一般的な結果: 収率90~95%、純度98a%、アッセイ 95%

化合物47の再結晶

【0281】

反応容器に粗製化合物47(100g、1.0当量)、DCM(0.5L、5L/kg)を加え、得られた溶液を20~30で0.5~2時間攪拌した。得られた混合物を炭が充填されたフィルターカートリッジで濾過し、3~8時間循環させ、次いで300~360mL(3.0~3.6L/kg)に減圧濃縮した。混合物を次いで35~45に加熱し、20~40分間還流した後、1~4時間かけて0~10に冷却し、さらに0~10で0.5~2時間エイジングした。n-ヘプタン(1.6L、16L/kg)を次いで0~10で1~3時間かけて反応容器にチャージし、スラリーを0~10で1~3時間エイジングした。スラリーを濾過後、純粋な化合物47のケーキをn-ヘプタン(500mL、5L/kg)で洗浄し、40~50で6~12時間減圧乾燥した。

20

【0282】

一般的な結果: 収率90~95%、純度 99.5a%、アッセイ 95%

脱メチル化

【0283】

反応容器に純粋な化合物47(100g、1.0当量)、HCl水溶液(35w/w%、320g、10当量)を加え、反応容器を1~3時間の間40~50に加熱し、同温度で10~18時間攪拌した。反応完了後、pH=5~7になるまでアンモニア水溶液(50g/500mL)を40~50で2~6時間かけて反応容器に滴下した。この反応混合物を次いで1~3時間の間0~10に冷却し、同温度で1~3時間エイジングした。スラリーを濾過後、得られた粗製化合物14のケーキを冷水(1L、0~10、10L/kg)で洗浄し、40~50で12~24時間減圧乾燥した。

30

【0284】

一般的な結果: 収率90~95%、純度 99.5a%、アッセイ 95%

化合物14の再結晶

【0285】

反応容器に粗製化合物14(100g、1.0当量)、アセトン(1.4L、14L/kg)を加え、反応容器を50~60に加熱し、同温度で1~3時間攪拌した。化合物14(0.5g、0.005kg/kg)の結晶を播種し、n-ヘプタン(1.7L、17L/kg)を50~60で4~8時間かけて加え、混合物を同温度で1~2時間攪拌し、2~4時間かけて5~15に冷却した。濾過後、純粋な化合物14のケーキを冷n-ヘプタン(0.5L、5L/kg)で洗浄し、80~90で8~16時間減圧乾燥した。

40

【0286】

一般的な結果: 収率90~95%、純度 99.9a%、アッセイ 95%

50

フロントページの続き

- (54)【発明の名称】 (ジフルオロメチル) - 6 - メチル - 1, 4, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 11, 15 - (メタノ)ピラゾロ[4, 3 - B][1, 7]ジアザシクロテトラデシン - 5 (6 H) - オンの製造における新規合成法
- (74)代理人 100126778
弁理士 品川 永敏
- (74)代理人 100156155
弁理士 水原 正弘
- (74)代理人 100162684
弁理士 呉 英燦
- (72)発明者 キュニエール, ニコラ
アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード
- (72)発明者 ファン, ユー
アメリカ合衆国 0 8 9 0 4 ニュージャージー州ハイランド・パーク、サウス・フィフス・アベニュー - 6 0 3
- (72)発明者 コロトゥチン, セルゲイ
アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード
- (72)発明者 ムケルジー, スバ
アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード
- (72)発明者 シモンズ, エリック エム
アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード
- (72)発明者 シン, アマルジット
アメリカ合衆国 0 8 9 0 4 ニュージャージー州ハイランド・パーク、ジャクソン・アベニュー 2 0 1
- (72)発明者 ウェイ, キャロリン エス
アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード
- (72)発明者 シャオ, イ
アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード
- (72)発明者 ユエン, チャンシア
アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード
- (72)発明者 ジェン, ピン
アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード
- (72)発明者 ワグシャル, サイモン アルバート
スイス 8 2 0 0 シャフハウゼン、ホーホシュトラーセ 2 0 1、シラグ・アクチェンゲゼルシャフト内
- (72)発明者 ブロツジャーニ, ディエゴ フェルナンド ドメニコ
スイス 8 2 0 0 シャフハウゼン、ホーホシュトラーセ 2 0 1、シラグ・アクチェンゲゼルシャフト内
- (72)発明者 カオ, ドゥイ チー トゥルン
スイス 8 2 0 0 シャフハウゼン、ホーホシュトラーセ 2 0 1、シラグ・アクチェンゲゼルシャフト内
- (72)発明者 チェルニチェンコ, コスティアンティン

-
- ベルギー 2 3 4 0 ベーアセ、トゥルンハウツェウエッヒ 3 0、ヤンセン・ファーマシューティカ・
ナムローゼ・フェンノートシャップ内
- (72)発明者 ルメール, セバスチャン フランソワ エマニュエル
- ベルギー 2 3 4 0 ベーアセ、トゥルンハウツェウエッヒ 3 0、ヤンセン・ファーマシューティカ・
ナムローゼ・フェンノートシャップ内
- (72)発明者 ベン ハイム, シリル
- ベルギー 2 3 4 0 ベーアセ、トゥルンハウツェウエッヒ 3 0、ヤンセン・ファーマシューティカ・
ナムローゼ・フェンノートシャップ内
- 審査官 中村 政彦
- (56)参考文献 国際公開第 2 0 1 6 / 0 5 3 4 5 5 (W O , A 1)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)
- C 0 7 D 4 7 1 / 0 0
- C 0 7 D 4 0 1 / 0 0
- C 0 7 D 4 0 3 / 0 0
- C 0 7 D 2 1 3 / 0 0
- C 0 7 B 5 3 / 0 0
- C 0 7 B 6 1 / 0 0
- C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)