

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7437395号
(P7437395)

(45)発行日 令和6年2月22日(2024.2.22)

(24)登録日 令和6年2月14日(2024.2.14)

(51)国際特許分類		F I	
C 0 7 K	1/02 (2006.01)	C 0 7 K	1/02
C 0 7 K	1/06 (2006.01)	C 0 7 K	1/06
C 0 7 K	5/062(2006.01)	C 0 7 K	5/062

請求項の数 18 (全89頁)

(21)出願番号	特願2021-524303(P2021-524303)	(73)特許権者	504039155 イミュノジェン・インコーポレーテッド アメリカ合衆国マサチューセッツ州02 451,ウォルサム,ウィンター・スト リート 830
(86)(22)出願日	令和1年11月11日(2019.11.11)	(74)代理人	100118902 弁理士 山本 修
(65)公表番号	特表2022-512935(P2022-512935 A)	(74)代理人	100106208 弁理士 宮前 徹
(43)公表日	令和4年2月7日(2022.2.7)	(74)代理人	100196508 弁理士 松尾 淳一
(86)国際出願番号	PCT/US2019/060677	(72)発明者	リアドン, マイケル アメリカ合衆国マサチューセッツ州02 760, ノース・アトルボロ, アーノルド・ ロード 77
(87)国際公開番号	WO2020/102051		
(87)国際公開日	令和2年5月22日(2020.5.22)		
審査請求日	令和4年11月9日(2022.11.9)		
(31)優先権主張番号	62/758,814		
(32)優先日	平成30年11月12日(2018.11.12)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		

最終頁に続く

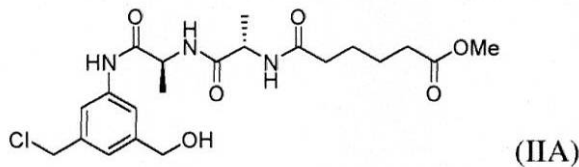
(54)【発明の名称】 細胞傷害性ベンゾジアゼピン誘導体の調製方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(IIA)の化合物:

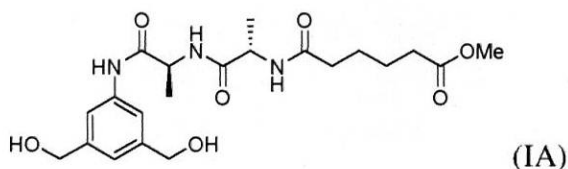
【化1】



を調製する方法であって、

式(IA)の化合物:

【化2】



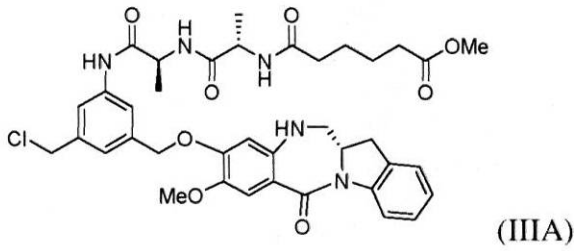
を0.6~1.0モル当量のシアヌル酸塩化物と反応させて、前記式(IIA)の化合

物を形成することを含む、前記方法。

【請求項 2】

式(IIIA)の化合物を調製する方法であって、

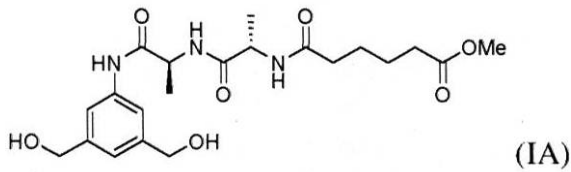
【化 3】



10

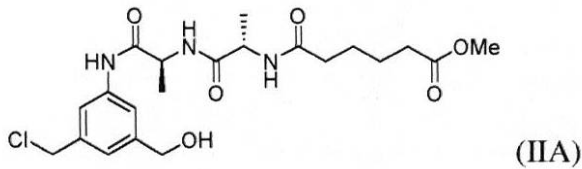
i) 式(IA)の化合物を、0.6 ~ 1.0 モル当量のシアヌル酸塩化物と反応させて、式(IIIA)の化合物を形成する工程、

【化 4】



20

【化 5】

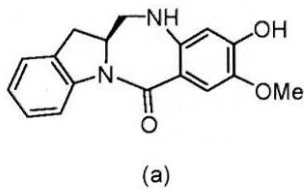


および、

ii) 式(IIA)の化合物を式(a)の化合物と反応させて、式(IIIA)を形成する工程、

30

【化 6】



を含む、前記方法。

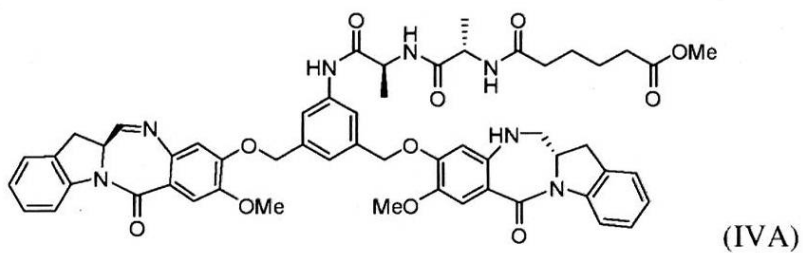
40

【請求項 3】

式(IVA)の化合物を調製する方法であって、

50

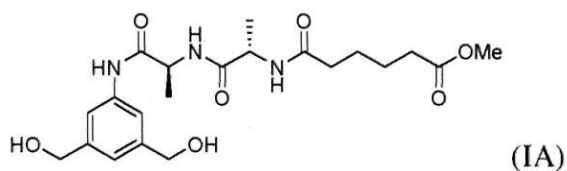
【化 7】



10

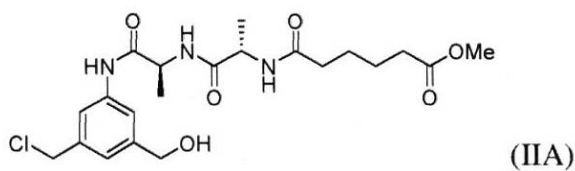
i) 式 (I A) の化合物を、0.6 ~ 1.0 モル当量のシアヌル酸塩化物と反応させて、
式 (I I A) の化合物を形成する工程、

【化 8】



20

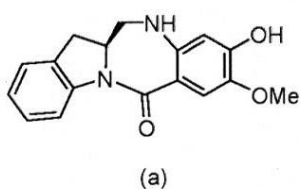
【化 9】



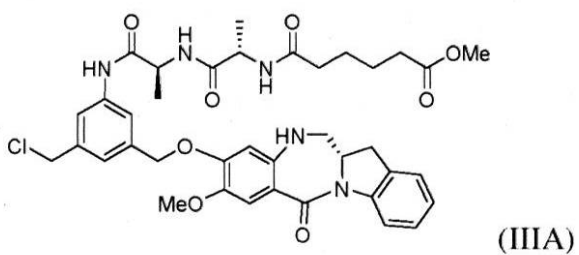
ii) 式 (I I A) の化合物を式 (a) の化合物と反応させて、式 (I I I A) を形成する工程、

30

【化 10】



【化 11】



40

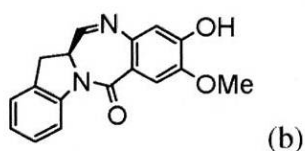
および、

iii) 式 (I I I A) の化合物を式 (b) の化合物と反応させて、式 (I V A) を形成する

50

工程、

【化 1 2】



を含む、前記方法。

【請求項 4】

前記式 (I I I A) の化合物が、塩基の存在下で前記式 (b) の化合物と反応させられる、請求項 3 記載の方法。

【請求項 5】

前記塩基が、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、または水素化カリウムである、請求項 4 記載の方法。

【請求項 6】

前記塩基が、炭酸カリウムである、請求項 4 記載の方法。

【請求項 7】

前記式 (I I I A) の化合物と前記式 (b) の化合物との間の前記反応が、ヨウ化カリウムまたはヨウ化セシウムの存在下で行われる、請求項 3 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記式 (I I A) の化合物と前記式 (a) の化合物との間の前記反応が、アルコール活性化剤及びアゾジカルボキシレート存在下で行われる、請求項 2 ~ 7 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 9】

前記アルコール活性化剤が、トリブチルホスフィンまたはトリフェニルホスフィンであり、前記アゾジカルボキシレートが、ジエチルアゾジカルボキシレート (D E A D)、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (D I A D)、1, 1' - (アゾジカルボニル) ジピペリジン (A D D P)、及びジ - t e r t - ブチルアゾジカルボキシレート (D T A D) からなる群から選択される、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記アルコール活性化剤が、トリフェニルホスフィンであり、前記アゾジカルボキシレートが、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (D I A D) である、請求項 8 に記載の方法。

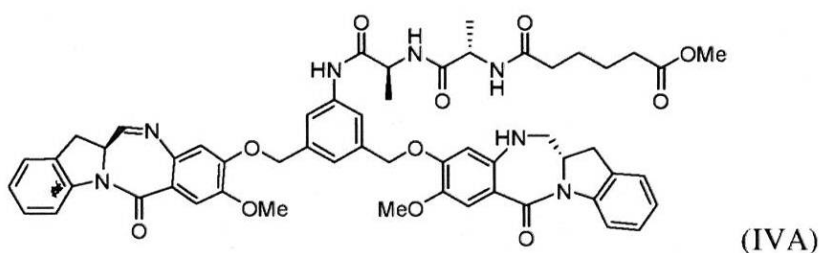
【請求項 11】

前記トリフェニルホスフィン及び前記ジイソプロピルアゾジカルボキシレートが混合されて複合体が形成され、その後前記式 (I I A) の化合物および前記式 (a) の化合物と前記複合体が混合される、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

式 (I V A) の化合物を調製する方法であって、

【化 1 3】



10

20

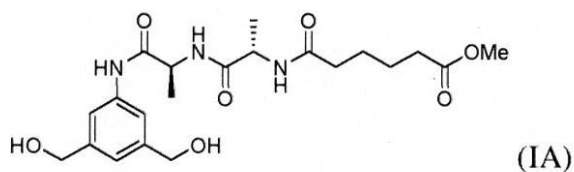
30

40

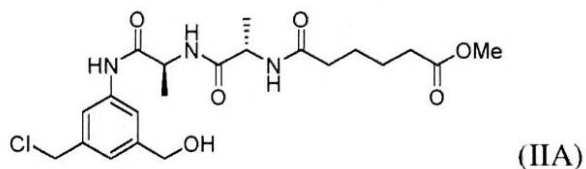
50

i) 式 (I A) の化合物を、0.6 ~ 1.0 モル当量のシアヌル酸塩化物と反応させて、式 (I I A) の化合物を形成する工程、

【化 1 4】



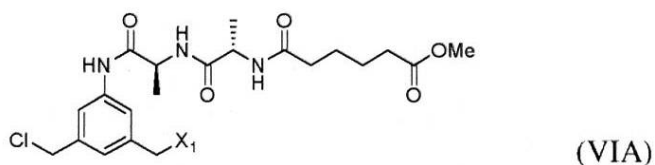
【化 1 5】



10

ii) 式 (I I A) の化合物をスルホン化剤と反応させて、式 (V I A) を形成する工程、

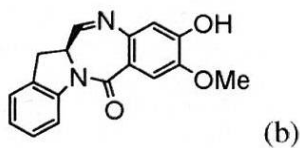
【化 1 6】



20

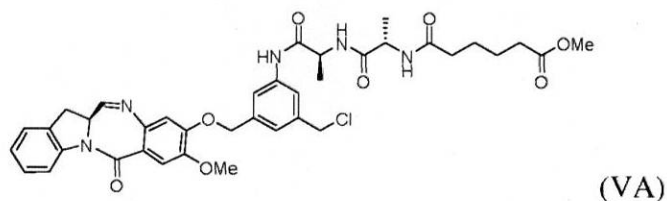
iii) 式 (V I A) の化合物を式 (b) の化合物と反応させて、式 (V A) を形成する工程、

【化 1 7】



30

【化 1 8】



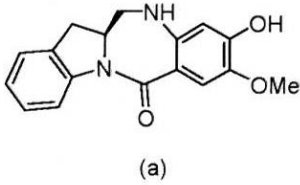
40

および、

iv) 式 (V A) の化合物を式 (a) の化合物と反応させて、式 (I V A) を形成する工程、

50

【化 1 9】



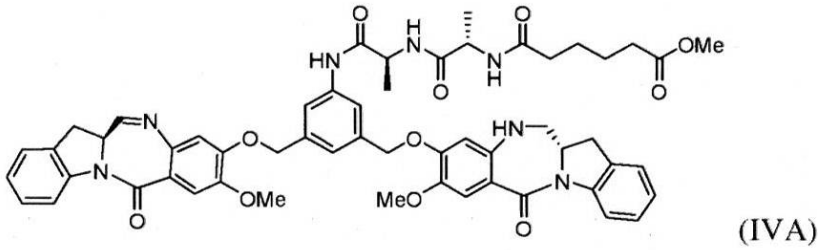
式中、 X_1 はスルホン酸エステルである、
を含む、前記方法。

10

【請求項 1 3】

式 (I V A) の化合物を調製する方法であって、

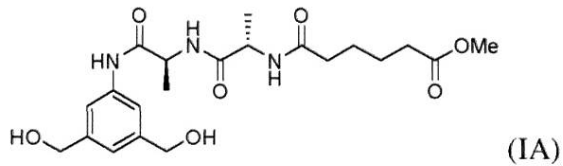
【化 2 0】



20

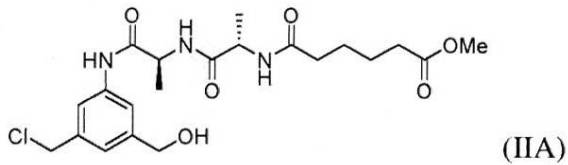
i) 式 (I A) の化合物を、0.6 ~ 1.0 モル当量のシアヌル酸塩化物と反応させて、
式 (I I A) の化合物を形成する工程、

【化 2 1】



30

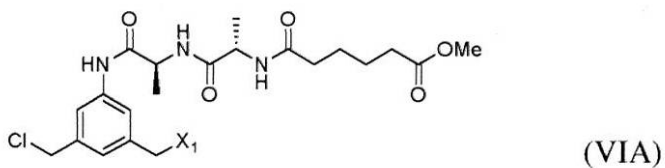
【化 2 2】



ii) 式 (I I A) の化合物をスルホン化剤と反応させて、式 (V I A) を形成する工程、

40

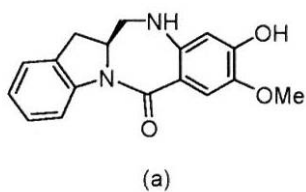
【化 2 3】



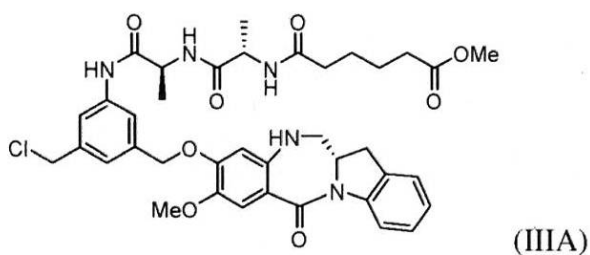
iii) 式 (V I A) の化合物を式 (a) の化合物と反応させて、式 (I I I A) を形成する
工程、

50

【化 2 4】



【化 2 5】



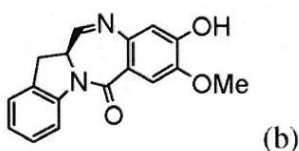
10

および、

iv) 式 (III A) の化合物を式 (b) の化合物と反応させて、式 (IV A) を形成する工程、

20

【化 2 6】



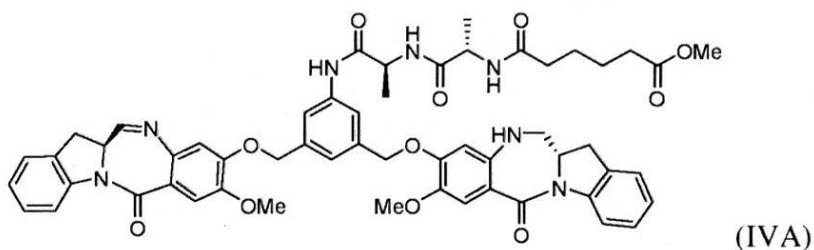
式中、 X_1 はスルホン酸エステルである、
を含む、前記方法。

【請求項 1 4】

式 (IV A) の化合物を調製する方法であって、

30

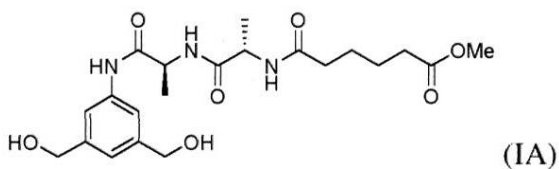
【化 2 7】



40

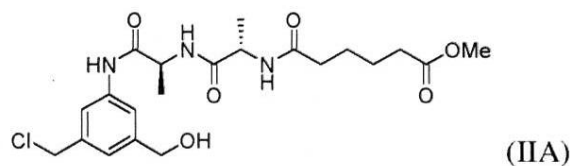
i) 式 (I A) の化合物を、0.6 ~ 1.0 モル当量のシアヌル酸塩化物と反応させて、
式 (III A) の化合物を形成する工程、

【化 2 8】



50

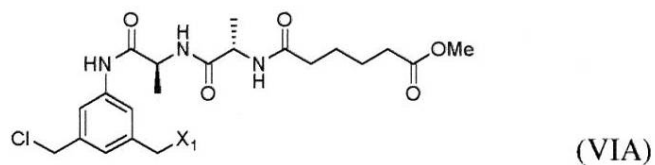
【化 2 9】



ii) 式 (I I A) の化合物をスルホン化剤と反応させて、式 (V I A) を形成する工程、

【化 3 0】

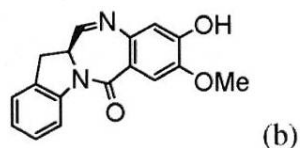
10



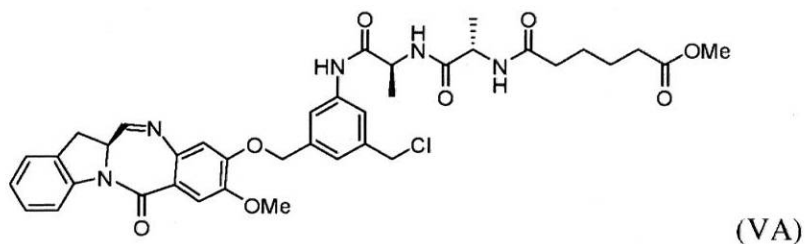
iii) 式 (V I A) の化合物を式 (b) の化合物と反応させて、式 (V A) を形成する工程、

【化 3 1】

20



【化 3 2】

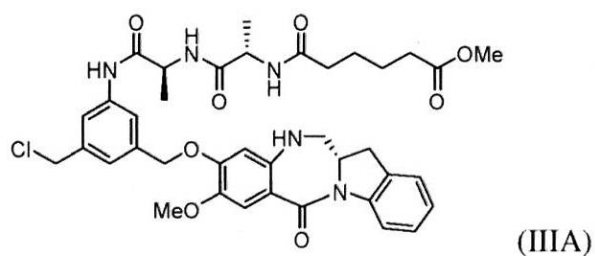


30

iv) 式 (V A) の化合物をイミン還元剤と反応させて、式 (I I I A) の化合物を形成する工程、

【化 3 3】

40



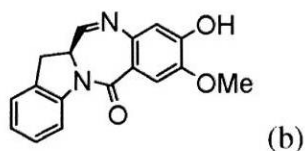
および、

v) 前記式 (I I I A) の化合物を式 (b) の化合物と反応させて、式 (I V A) の化合

50

物：

【化 3 4】



を形成する工程であって、

式中、 X_1 はスルホン酸エステルである、

を含む、前記方法。

【請求項 15】

0.7 ~ 0.8 モル当量のシアヌル酸塩化物と反応させる、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

0.85 モル当量のシアヌル酸塩化物と反応させる、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

0.75 モル当量のシアヌル酸塩化物と反応させる、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

反応が DMF 中で行われる、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、米国特許法第 119 条 (e) に基づき、2018 年 11 月 12 日に出願された米国仮特許出願第 62/758,814 号の出願日の利益を主張するものである。上述の出願の全内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本発明は、細胞傷害性インドリノベンゾジアゼピン誘導体を調製するための新規な方法に関する。

【背景技術】

【0003】

1 つのイミン官能基及び 1 つのアミン官能基を有するインドリノベンゾジアゼピン化合物の細胞結合剤コンジュゲートは、2 つのイミン官能基を有する以前に開示されたベンゾジアゼピン誘導体と比較して、*in vivo* ではるかに高い治療指標 (最大耐量対最小有効用量の比) を示すことが示されている。例えば、WO 2012/128868 を参照されたい。1 つのイミン官能基及び 1 つのアミン官能基を有するインドリノベンゾジアゼピン化合物を作製するための以前に開示された方法は、2 つのイミン官能基を有するインドリノベンゾジアゼピン化合物の部分的還元を伴う。部分的還元ステップは、一般に、完全に還元された副生成物及び未反応の出発物質の形成をもたらす、これには煩雑な精製ステップが必要である。

【0004】

したがって、インドリノベンゾジアゼピン化合物の大規模な製造のためより効率的で好適な改善された方法の必要性が存在する。

【発明の概要】

【0005】

一実施形態において、本発明は、式 (IIA) の化合物：

10

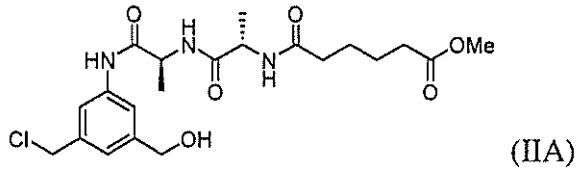
20

30

40

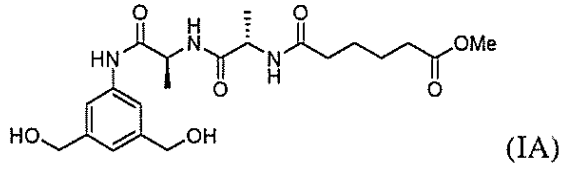
50

【化 1】



を調製する方法を提供し、前記方法は、式 (I A) の化合物：

【化 2】



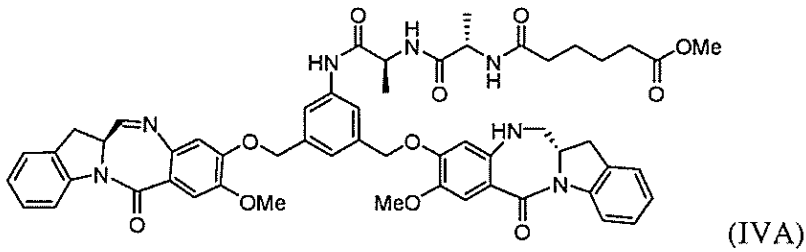
10

をシアヌル酸塩化物と反応させて、式 (I I A) の化合物を形成することを含む。

【 0 0 0 6】

別の実施形態において、本発明は、式 (I V A) の化合物：

【化 3】

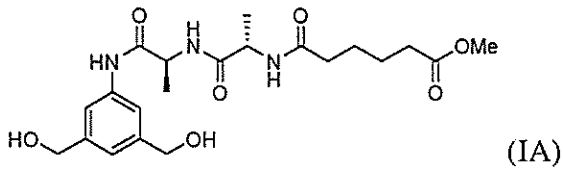


20

を調製する方法を提供し、前記方法は、

1) 式 (I A) の化合物：

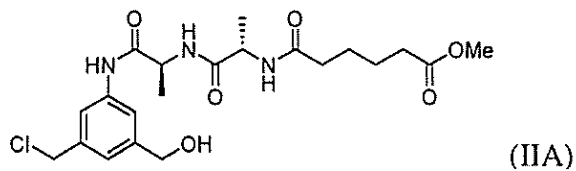
【化 4】



30

をシアヌル酸塩化物と反応させて、式 (I I A) の化合物：

【化 5】

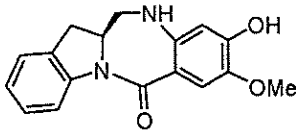


40

を形成するステップと、

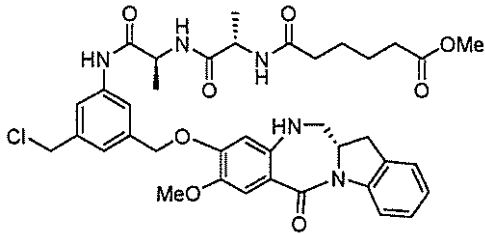
50

2) 式 (I I A) の化合物を式 (a) の化合物：
【化 6】



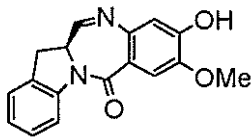
(a)

と反応させて、式 (I I I A) の化合物：
【化 7】



(III A)

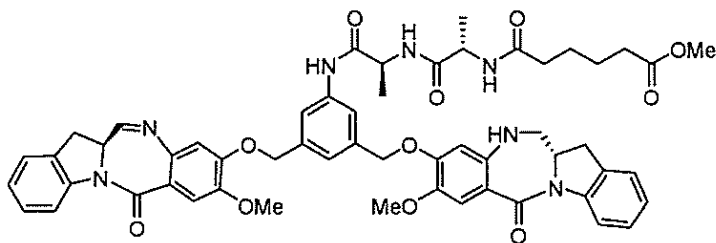
を形成するステップと、
3) 式 (I I I A) の化合物を式 (b) の化合物：
【化 8】



(b)

と反応させて、式 (I V A) の化合物を形成するステップと、を含む。
【 0 0 0 7】

別の実施形態において、本発明は、式：
【化 9】



(IV A)

の化合物を調製する方法を提供し、前記方法は、
1) 式 (I A) の化合物：

10

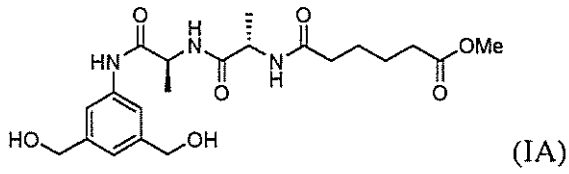
20

30

40

50

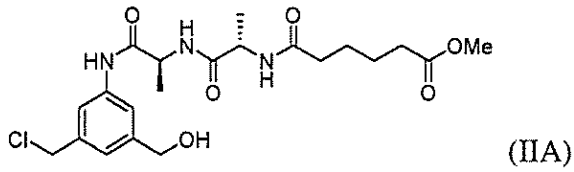
【化 1 0】



をシアヌル酸塩化物と反応させて、式 (I I A) の化合物：

10

【化 1 1】

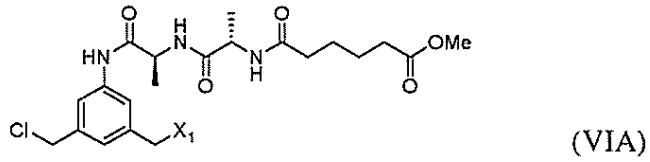


を形成するステップと、

2) 式 (I I A) の化合物をスルホン化剤と反応させて、式 (V I A) の化合物：

20

【化 1 2】

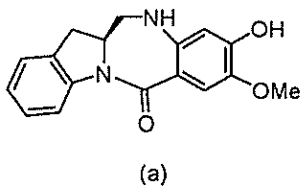


を形成するステップと、

3) 式 (V I A) の化合物を式 (a) の化合物：

30

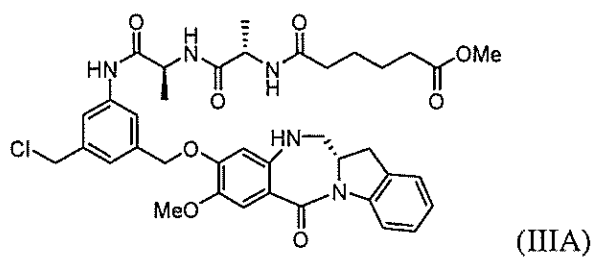
【化 1 3】



と反応させて、式 (I I I A) の化合物：

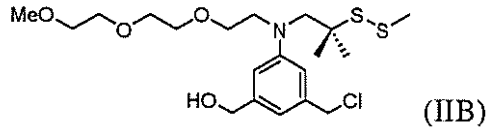
40

【化 1 4】



50

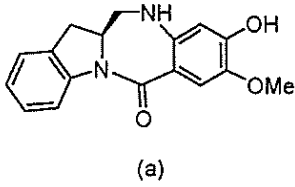
【化 2 0】



を形成するステップと、

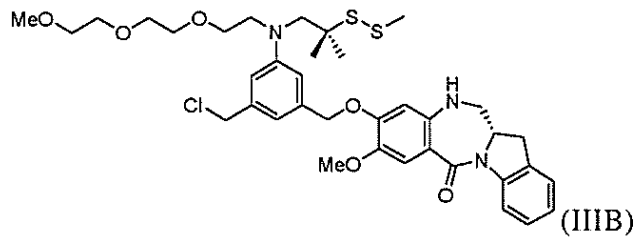
2) 式 (I I B) の化合物を式 (a) の化合物 :

【化 2 1】



と反応させて、式 (I I I B) の化合物 :

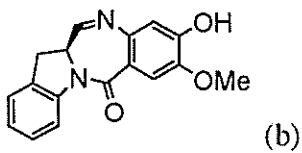
【化 2 2】



を形成するステップと、

3) 式 (I I I B) の化合物を式 (b) の化合物 :

【化 2 3】

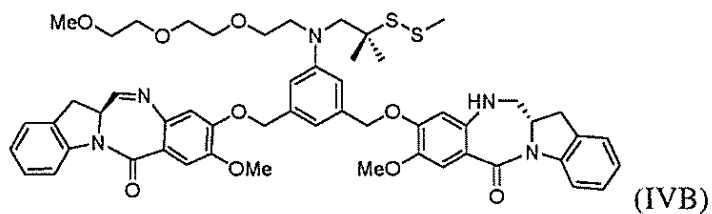


と反応させて、式 (I V B) の化合物を形成するステップと、を含む。

【 0 0 1 0】

さらに別の実施形態において、本発明は、式 (I V B) の化合物 :

【化 2 4】



10

20

30

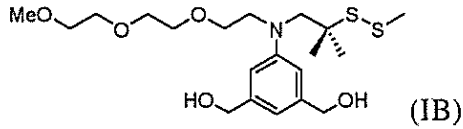
40

50

を調製する方法を提供し、前記方法は、

1) 式 (I B) の化合物 :

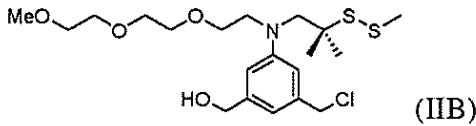
【化 2 5】



10

をシアヌル酸塩化物と反応させて、式 (I I B) の化合物 :

【化 2 6】

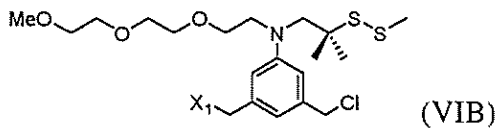


を形成するステップと、

2) 式 (I I B) の化合物をスルホン化剤と反応させて、式 (V I B) の化合物 :

20

【化 2 7】

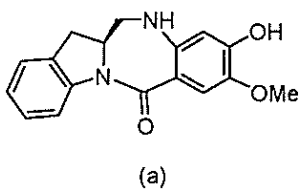


を形成するステップと、

3) 式 (V I B) の化合物を式 (a) の化合物 :

30

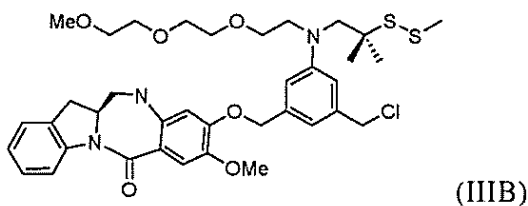
【化 2 8】



と反応させて、式 (I I I B) の化合物 :

【化 2 9】

40

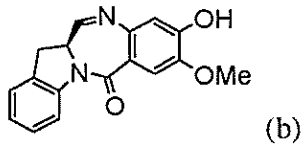


を形成するステップと、

4) 式 (I I I B) の化合物を式 (b) の化合物 :

50

【化 3 0】



と反応させて、式 (I V B) の化合物を形成するステップと、を含む。

【図面の簡単な説明】

10

【 0 0 1 1】

【図 1 A】化合物 (I A) とシアヌル酸塩化物との間の反応の H P L C クロマトグラムを示す。

【図 1 B】化合物 (I A) とシアヌル酸塩化物との間の反応の H P L C クロマトグラムを示す。

【図 1 C】化合物 (I A) とシアヌル酸塩化物との間の反応の H P L C クロマトグラムを示す。

【図 1 D】化合物 (I A) とシアヌル酸塩化物との間の反応の H P L C クロマトグラムを示す。

【図 2】本発明の例示的な合成スキームを示す。

20

【図 3】本発明の例示的な合成スキームを示す。

【図 4】本発明の例示的な合成スキームを示す。

【図 5】本発明の例示的な合成スキームを示す。

【図 6】本発明の例示的な合成スキームを示す。

【図 7】本発明の例示的な合成スキームを示す。

【図 8】本発明の例示的な合成スキームを示す。

【図 9】本発明の例示的な合成スキームを示す。

【図 1 0】本発明の例示的な合成スキームを示す。

【図 1 1】本発明の例示的な合成スキームを示す。

【図 1 2】本発明の例示的な合成スキームを示す。

30

【図 1 3】本発明の例示的な合成スキームを示す。

【図 1 4】本発明の例示的な合成スキームを示す。

【図 1 5】本発明の例示的な合成スキームを示す。

【図 1 6】本発明の例示的な合成スキームを示す。

【図 1 7】本発明の例示的な合成スキームを示す。

【図 1 8】本発明の例示的な合成スキームを示す。

【図 1 9】本発明の例示的な合成スキームを示す。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 2】

ここで、本発明のある特定の実施形態を詳細に参照し、その例を添付の構造及び式に例示する。本発明は列挙される実施形態と併せて説明されるが、本発明がそれらの実施形態に限定されることを意図するものではないことが理解されよう。反対に、本発明は、特許請求の範囲によって定義される本発明の範囲内に含まれ得るすべての代替物、修正物、及び均等物を網羅することを意図している。当業者は、本発明の実施に使用することができる、本明細書に記載のものと同様または同等の多くの方法及び材料を認識するであろう。

40

【 0 0 1 3】

本明細書に記載の実施形態のいずれも、明示的に放棄される、または不適切でない限り、本発明の 1 つ以上の他の実施形態と組み合わせることができることが理解されよう。実施形態の組み合わせは、多数従属特許請求の範囲により請求されるそれらの特定の組み合わせに限定されるものではない。

50

【0014】

定義

本明細書で使用される場合、「化合物」という用語は、本発明において構造または式またはその任意の誘導体が開示されている化合物、または参照により組み込まれている構造または式またはその任意の誘導体を含むことが意図される。この用語はまた、立体異性体、幾何異性体、または互変異性体を含む。本出願に記載の本発明のある特定の態様における「立体異性体」、「幾何異性体」、「互変異性体」の特異的な記述は、「化合物」という用語がこれらの他の形態を記述することなく使用される本発明の他の態様におけるこれらの形態の意図的な省略と解釈されてはならない。

【0015】

本明細書で使用される場合、「立体異性体」という用語は、同一の化学構造及び結合性を有するが、単結合を中心とした回転によって相互変換され得ない空間内のそれらの原子の異なる配向を有する化合物を指す。

【0016】

本明細書で使用される場合、「ジアステレオマー」という用語は、2つ以上の中心性キラリティを有し、その分子が互いに鏡像ではない立体異性体を指す。ジアステレオマーは、異なる物理的特性、例えば、融点、沸点、スペクトル特性、及び反応性を有する。ジアステレオマーの混合物は、結晶化、電気泳動、及びクロマトグラフィーなどの高分解能分析手順下で分離し得る。

【0017】

本明細書で使用される場合、「鏡像異性体」という用語は、互いに重ね合わせることができない鏡像である化合物の2つの立体異性体を指す。

【0018】

本明細書で使用される立体化学の定義及び慣習は、概して、S. P. Parker, E. d., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York、及び Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds," John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994 に従う。本発明の化合物は、非対称またはキラル中心を含有し得、したがって、異なる立体異性型で存在する。限定されないが、ジアステレオマー、鏡像異性体、及びアトロピマー、ならびにラセミ混合物などのそれらの混合物を含む、本発明の化合物のすべての立体異性型は、本発明の一部を形成することが意図される。多くの有機化合物は、光学活性型で存在する、すなわち、平面偏光の平面を回転する能力を有する。光学活性化合物を説明する際、接頭辞 D 及び L、または R 及び S は、そのキラル中心（複数可）に関する分子の絶対構成を示すために使用される。接頭辞 d 及び l または (+) 及び (-) は、化合物による平面偏光の回転の兆候を表すために使用され、(-) または l は、化合物が左旋性であることを意味する。(+) または d を接頭辞とする化合物は、右旋性である。所与の化学構造に関して、これらの立体異性体は、互いに鏡像であることを除いて同一である。特定の立体異性体は、鏡像異性体とも称することができ、そのような異性体の混合物はしばしば鏡像異性体混合物と称される。鏡像異性体の 50 : 50 混合物は、ラセミ混合物またはラセミ体と称され、化学反応またはプロセスにおいて立体選択または立体特異性がない場合に生じ得る。「ラセミ混合物」及び「ラセミ化合物」という用語は、光学活性がない2種の鏡像異性体種の等モル混合物を指す。

【0019】

本明細書で使用される場合、「互変異性体」または「互変異性型」という用語は、低エネルギーバリアを介して相互変換可能である異なるエネルギーの構造異性体を指す。例えば、プロトン互変異性体（プロトトロピック互変異性体としても知られている）は、プロトンの移行を介した相互変換、例えば、ケト-エノール及びイミン-エナミン異性化を含む。価互変異性体は、いくつかの結合電子の再編成による相互変換を含む。

【0020】

10

20

30

40

50

本明細書で使用される場合、「アルコール活性化剤」という用語は、ヒドロキシル基の反応性を増加させ、それによってヒドロキシル基をより良好な脱離基にする試薬を指す。

【0021】

本明細書で使用される場合、「スルホン化試薬」という用語は、アルコール基をスルホン酸エステル基に変換する試薬を指す。好ましくは、スルホン化試薬は、メタンスルホン酸無水物 (M_s_2O) などのスルホン酸無水物、またはメタンスルホニルクロリド (M_sCl) などのスルホン酸塩化物である。

【0022】

本明細書で使用される場合、「イミン還元試薬」という用語は、イミン官能基をアミン官能基に還元することができる試薬を指す。ある特定の実施形態において、イミン還元試薬は、水素化物還元試薬である。かかるイミン還元試薬の例としては、水素化ホウ素（例えば、水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム ($LiBH_4$)、水素化ホウ素カリウム (KBH_4)）、水素ガス、及び水素化アルミニウムリチウム、ギ酸アンモニウム、ボラン、9-ボラピシクロ[3.3.1]ノナン (9-BBN)、水素化ジイソブチルアルミニウム (DIBAL)、及びビスナトリウム (2-メトキシエトキシ) 水素化アルミニウム (Red-Al) が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態において、イミン還元試薬は、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムである。

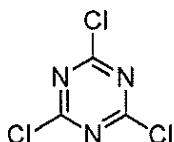
10

【0023】

本明細書で使用される場合、「シアヌル酸塩化物」または「2,4,6-トリクロロ-1,3,5-トリアジン」という用語は、以下の式 (CAS番号 108-77-0) :

20

【化31】



の化合物を指す。

30

【0024】

本明細書で使用される場合、体積量は、溶媒の量 (mL) 対化合物の重量 (g) の比率を意味する。例えば、40体積量は、化合物 1 g 当たり 40 mL の溶媒が使用されることを意味する。

【0025】

本発明の方法

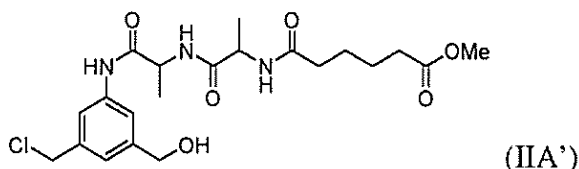
本発明は、ベンゾジアゼピン二量体化合物の合成前駆体を作製するための選択的一塩素化のための方法を提供する。驚くべきことに、出発ジオール化合物と比較してある特定のモル当量のシアヌル酸塩化物を使用することにより、より高い収率で一塩素化生成物をもたらすことが発見される。

40

【0026】

第1の実施形態において、本発明は、式 (IIA') の化合物 :

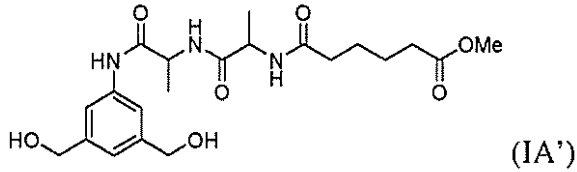
【化32】



50

を調製する方法を提供し、前記方法は、式 (I A ') の化合物 :

【化 3 3】



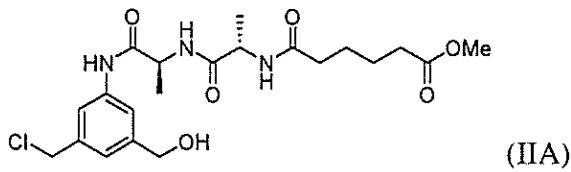
10

をシアヌル酸塩化物と反応させて、式 (I I A ') の化合物を形成することを含む。

【 0 0 2 7】

第 1 の特定の実施形態において、本発明は、式 (I I A) の化合物 :

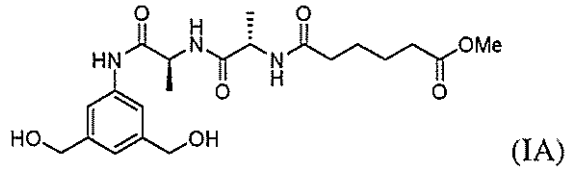
【化 3 4】



20

を調製する方法を提供し、前記方法は、式 (I A) の化合物 :

【化 3 5】



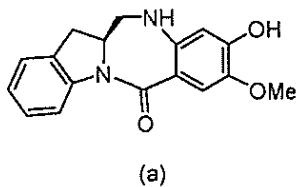
30

をシアヌル酸塩化物と反応させて、式 (I I A) の化合物を形成することを含む。

【 0 0 2 8】

第 2 の実施形態において、第 1 の実施形態の方法は、式 (I I A ') の化合物を式 (a) の化合物 :

【化 3 6】

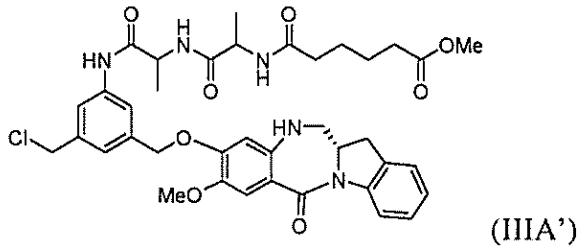


40

と反応させて、式 (I I I A ') の化合物 :

50

【化 3 7】



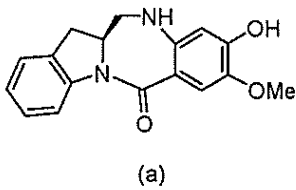
10

を形成することをさらに含む。

【 0 0 2 9】

第 2 の特定の実施形態において、第 1 の特定の実施形態の方法は、式 (I I A) の化合物を式 (a) の化合物：

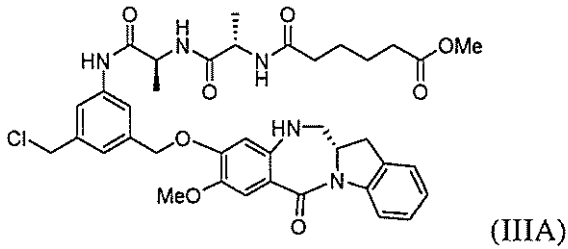
【化 3 8】



20

と反応させて、式 (I I I A) の化合物：

【化 3 9】



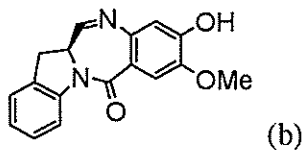
30

を形成することをさらに含む。

【 0 0 3 0】

第 3 の実施形態において、第 2 の実施形態の方法は、式 (I I I A ') の化合物を式 (b) の化合物：

【化 4 0】

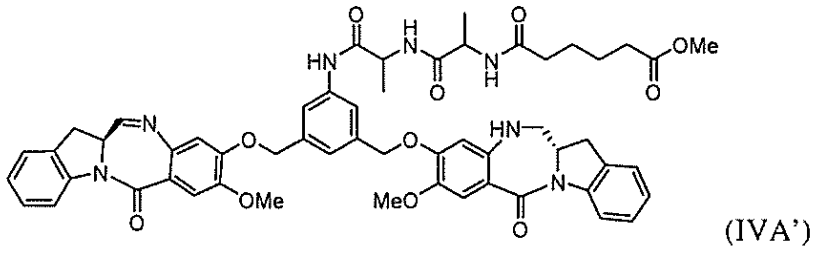


40

と反応させて、式 (I V A ') の化合物：

50

【化 4 1】



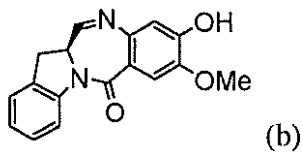
10

を形成することをさらに含む。

【 0 0 3 1】

第 3 の特定の実施形態において、第 2 の特定の実施形態の方法は、式 (I I I A) の化合物を式 (b) の化合物：

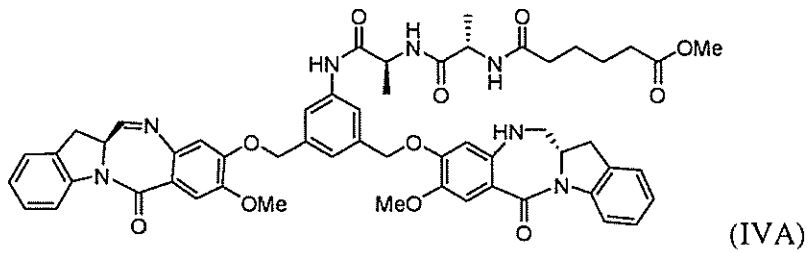
【化 4 2】



20

と反応させて、式 (I V A) の化合物：

【化 4 3】



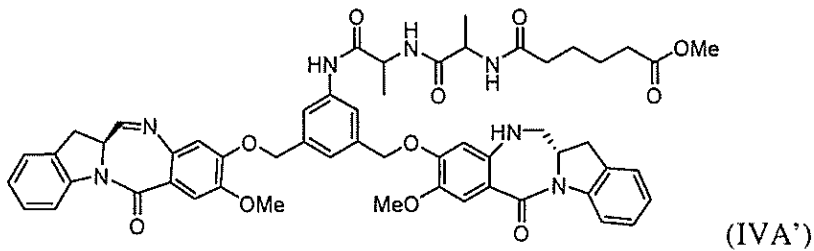
30

を形成することをさらに含む。

【 0 0 3 2】

第 4 の実施形態において、本発明は、式 (I V A ') の化合物：

【化 4 4】



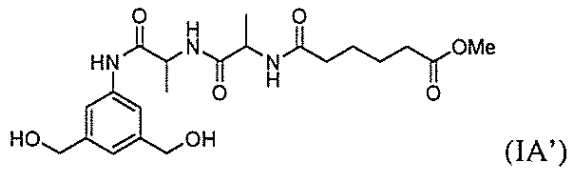
40

を調製する方法を提供し、前記方法は、

1) 式 (I A ') の化合物：

50

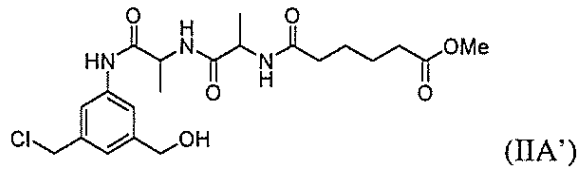
【化 4 5】



をシアヌル酸塩化物と反応させて、式 (I I A ') の化合物 :

10

【化 4 6】

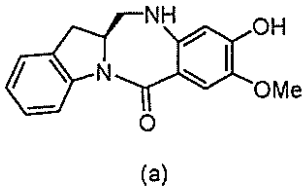


を形成するステップと、

20

2) 式 (I I A ') の化合物を式 (a) の化合物 :

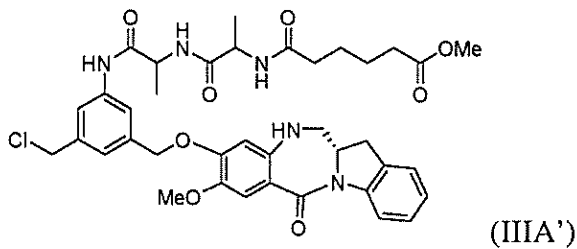
【化 4 7】



と反応させて、式 (I I I A ') の化合物 :

30

【化 4 8】



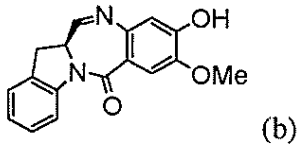
40

を形成するステップと、

3) 式 (I I I A ') の化合物を式 (b) の化合物 :

50

【化 4 9】



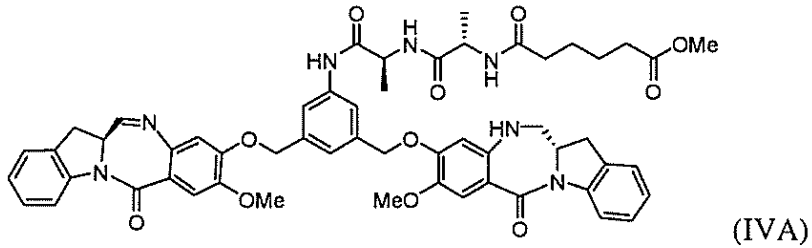
と反応させて、式 (I V A ') の化合物を形成するステップとを含む。

【 0 0 3 3】

10

第 4 の特定の実施形態において、本発明は、式 (I V A) の化合物：

【化 5 0】

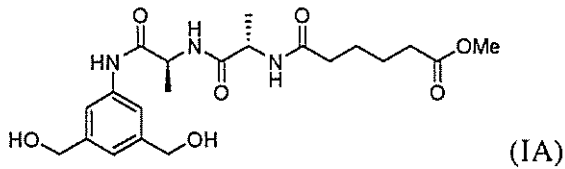


20

を調製する方法を提供し、前記方法は、

1) 式 (I A) の化合物：

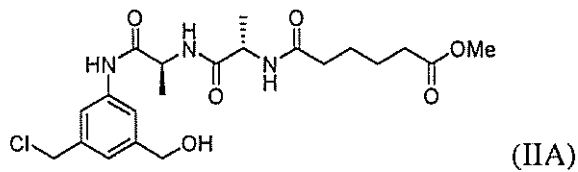
【化 5 1】



30

をシアヌル酸塩化物と反応させて、式 (I I A) の化合物：

【化 5 2】



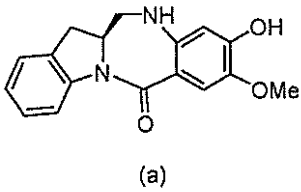
40

を形成するステップと、

2) 式 (I I A) の化合物を式 (a) の化合物：

50

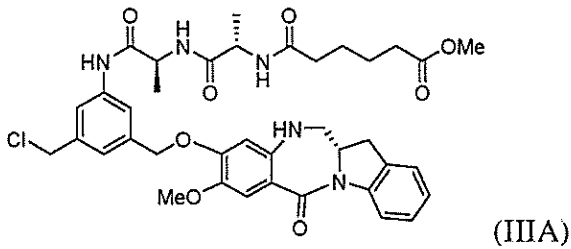
【化 5 3】



と反応させて、式 (I I I A) の化合物 :

10

【化 5 4】

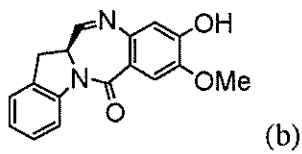


20

を形成するステップと、

3) 式 (I I I A) の化合物を式 (b) の化合物 :

【化 5 5】



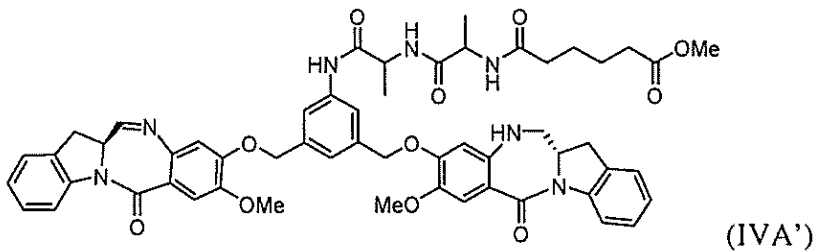
30

と反応させて、式 (I V A) の化合物を形成するステップとを含む。

【 0 0 3 4】

第 5 の実施形態において、本発明は、化合物 (I V A ') :

【化 5 6】



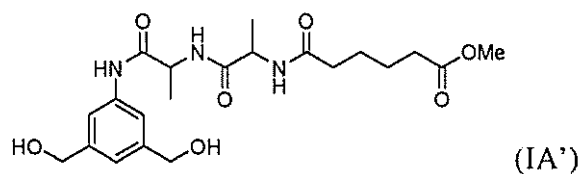
40

を調製する方法を提供し、前記方法は、

1) 式 (I A ') の化合物 :

50

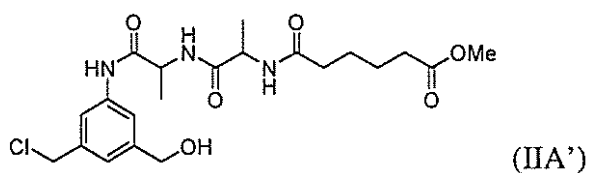
【化 5 7】



をシアヌル酸塩化物と反応させて、式 (I I A ') の化合物：

10

【化 5 8】

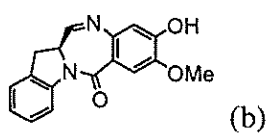


を形成するステップと、

20

2) 式 (I I A ') の化合物を式 (b) の化合物：

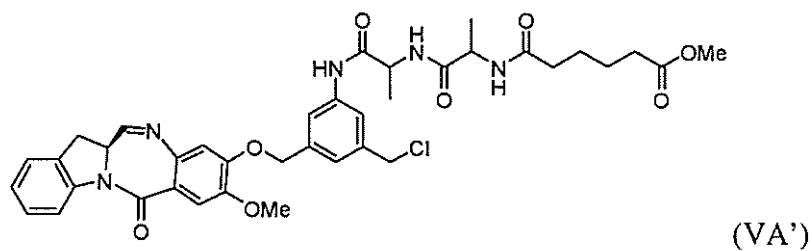
【化 5 9】



と反応させて、式 (V A ') の化合物：

30

【化 6 0】



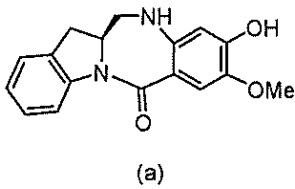
40

を形成するステップと、

3) 式 (V A ') の化合物を式 (a) の化合物：

50

【化 6 1】



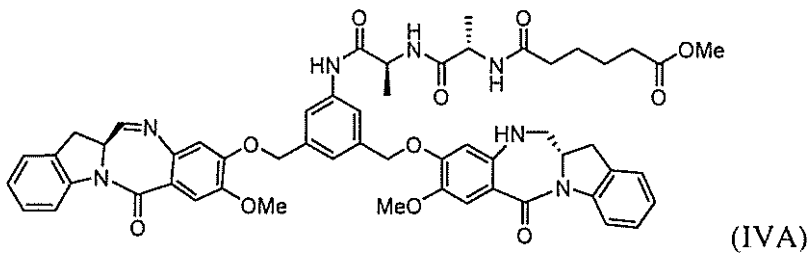
と反応させて、式 (I V A ') の化合物を形成するステップとを含む。

10

【 0 0 3 5】

第 5 の特定の実施形態において、本発明は、式 (I V A) の化合物：

【化 6 2】

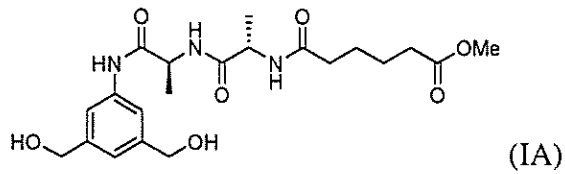


20

を調製する方法を提供し、前記方法は、

1) 式 (I A) の化合物：

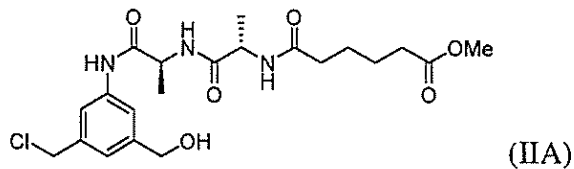
【化 6 3】



30

をシアヌル酸塩化物と反応させて、式 (I I A) の化合物：

【化 6 4】



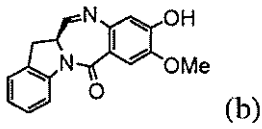
40

を形成するステップと、

2) 式 (I I A) の化合物を式 (b) の化合物：

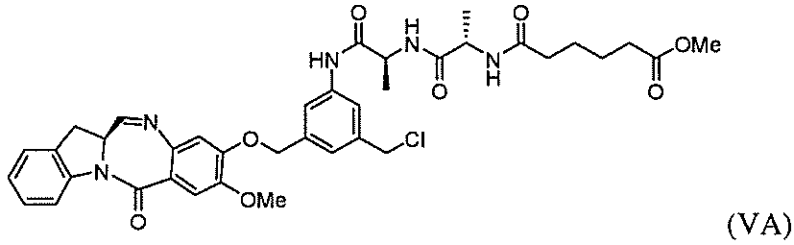
50

【化 6 5】



と反応させて、式 (V A) の化合物 :

【化 6 6】

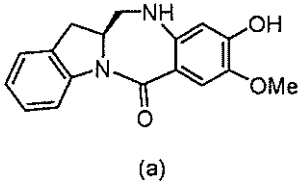


10

を形成するステップと、

3) 式 (V A) の化合物を式 (a) の化合物 :

【化 6 7】



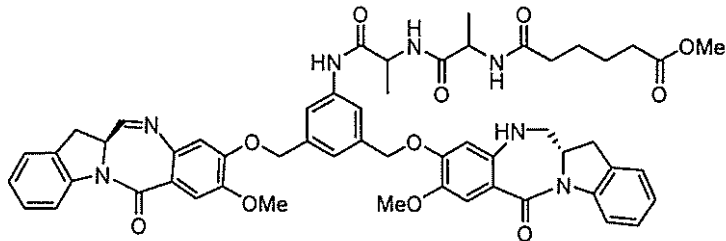
20

と反応させて、式 (I V A) の化合物を形成するステップとを含む。

【 0 0 3 6】

第 6 の実施形態において、本発明は、式 (I V A ') の化合物 :

【化 6 8】



30

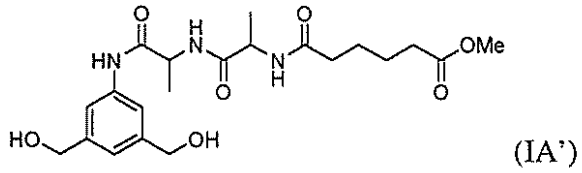
40

を調製する方法を提供し、前記方法は、

1) 式 (I A ') の化合物 :

50

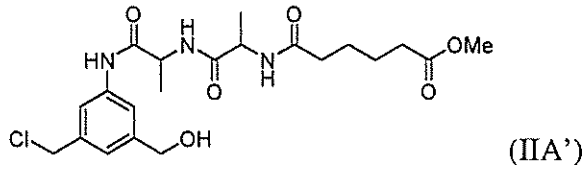
【化 6 9】



をシアヌル酸塩化物と反応させて、式 (I I A ') の化合物 :

【化 7 0】

10

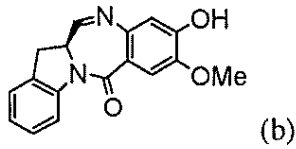


を形成するステップと、

2) 式 (I I A ') の化合物を式 (b) の化合物 :

【化 7 1】

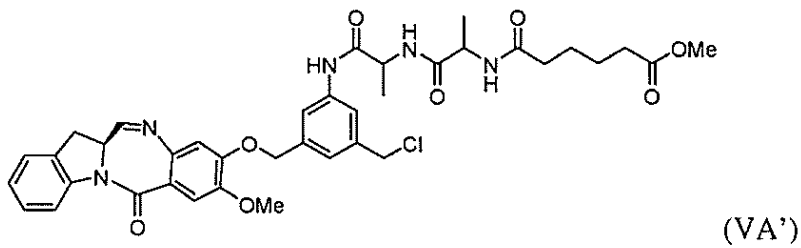
20



と反応させて、式 (V A ') の化合物 :

【化 7 2】

30

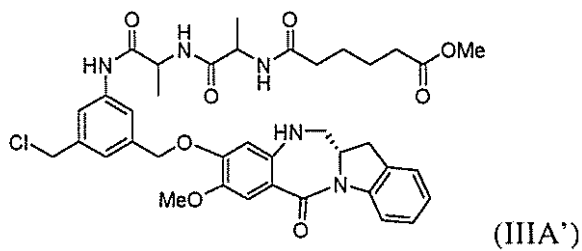


を形成するステップと、

3) 式 (V A ') の化合物をイミン還元剤と反応させて、式 (I I I A ') の化合物 :

【化 7 3】

40

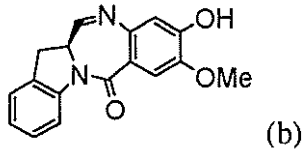


50

を形成するステップと、

4) 式 (I I I A ') の化合物を式 (b) の化合物 :

【化 7 4】



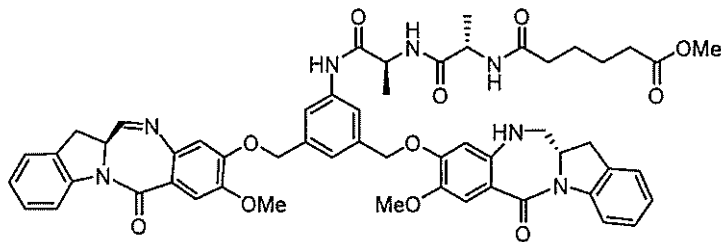
10

と反応させて、式 (I V A ') の化合物を形成するステップとを含む。

【 0 0 3 7】

第 6 の特定の実施形態において、本発明は、式 (I V A) の化合物 :

【化 7 5】

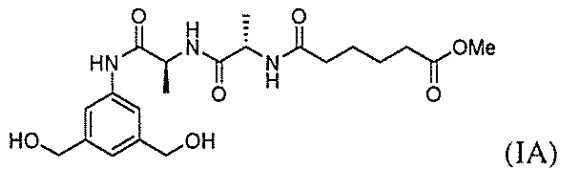


20

を調製する方法を提供し、前記方法は、

1) 式 (I A) の化合物 :

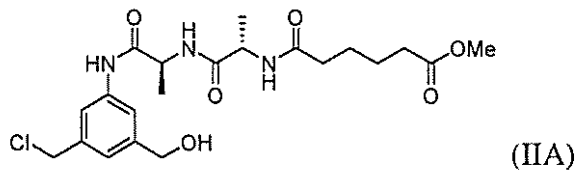
【化 7 6】



30

をシアヌル酸塩化物と反応させて、式 (I I A) の化合物 :

【化 7 7】



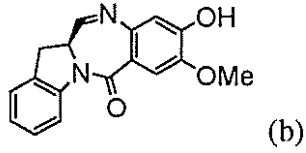
40

を形成するステップと、

2) 式 (I I A) の化合物を式 (b) の化合物 :

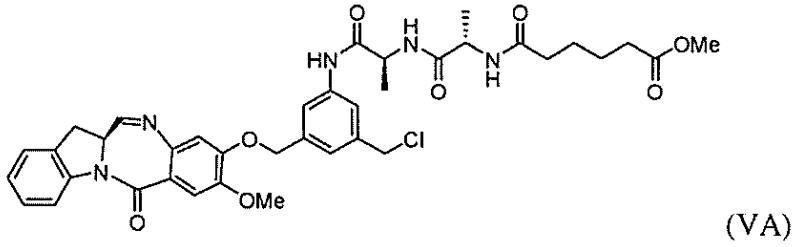
50

【化 7 8】



と反応させて、式 (V A) の化合物 :

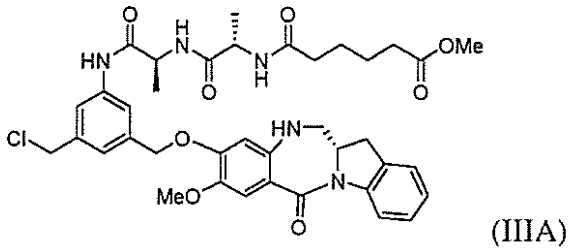
【化 7 9】



を形成するステップと、

3) 式 (V A) の化合物をイミン還元剤と反応させて、式 (I I I A) の化合物 :

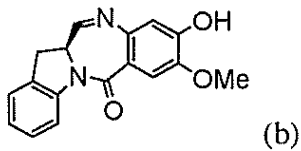
【化 8 0】



を形成するステップと、

4) 式 (I I I A) の化合物を式 (b) の化合物 :

【化 8 1】



と反応させて、式 (I V A) の化合物を形成するステップとを含む。

【 0 0 3 8】

第 7 の実施形態において、本発明は、式 (I V A ') の化合物 :

10

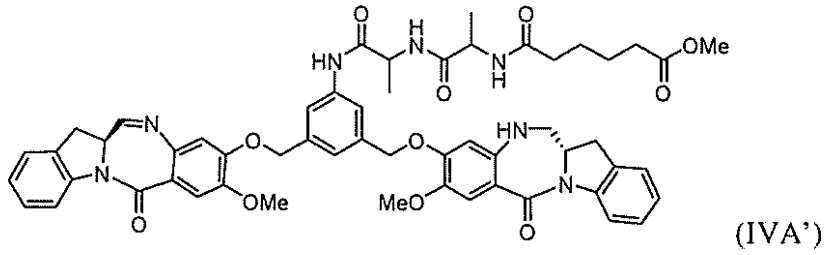
20

30

40

50

【化 8 2】

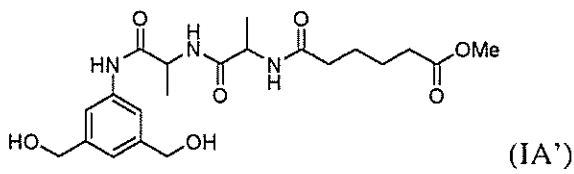


10

を調製する方法を提供し、前記方法は、

1) 式 (I A ') の化合物 :

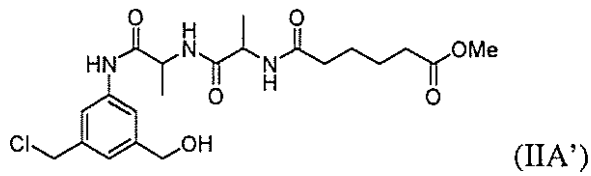
【化 8 3】



20

をシアヌル酸塩化物と反応させて、式 (I I A ') の化合物 :

【化 8 4】

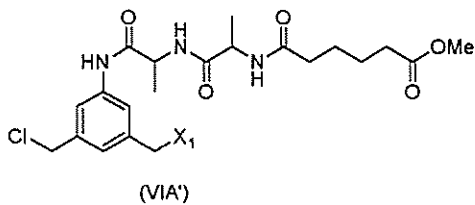


30

を形成するステップと、

2) 式 (I I A ') の化合物をスルホン化剤と反応させて、式 (V I A ') の化合物 :

【化 8 5】



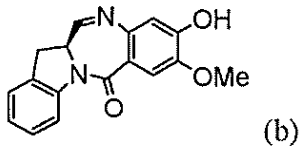
40

を形成するステップと、

3) 式 (V I A ') の化合物を式 (b) の化合物 :

50

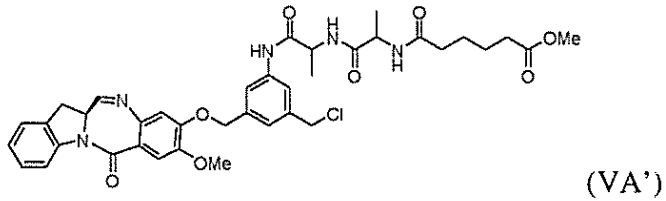
【化 8 6】



と反応させて、式 (V A ') の化合物：

【化 8 7】

10

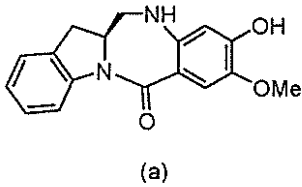


を形成するステップと、

4) 式 (V A ') の化合物を式 (a) の化合物：

20

【化 8 8】

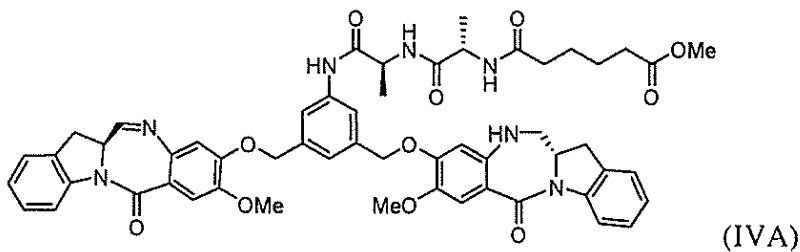
と反応させて、式 (I V A ') の化合物を形成するステップとを含み、
式中、X₁はスルホン酸エステルである。

30

【 0 0 3 9】

第 7 の特定の実施形態において、本発明は、式 (I V A) の化合物：

【化 8 9】



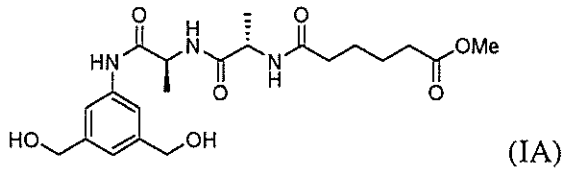
40

を調製する方法を提供し、前記方法は、

1) 式 (I A) の化合物：

50

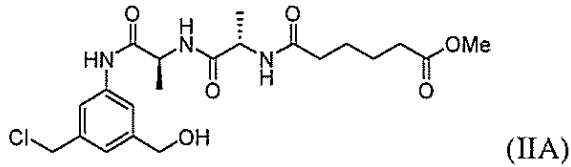
【化 9 0】



をシアヌル酸塩化物と反応させて、式 (I I A) の化合物 :

【化 9 1】

10

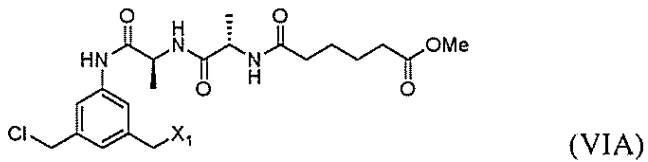


を形成するステップと、

2) 式 (I I A) の化合物をスルホン化剤と反応させて、式 (V I A) の化合物 :

【化 9 2】

20

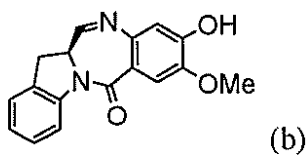


を形成するステップと、

3) 式 (V I A) の化合物を式 (b) の化合物 :

【化 9 3】

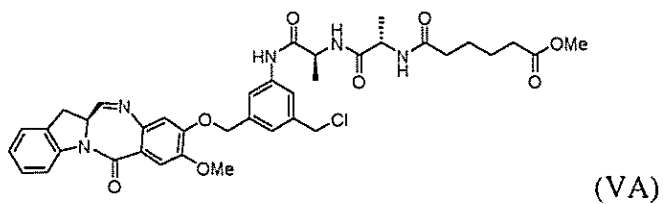
30



と反応させて、式 (V A) の化合物 :

【化 9 4】

40

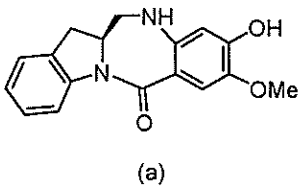


を形成するステップと、

4) 式 (V A) の化合物を式 (a) の化合物 :

50

【化 9 5】



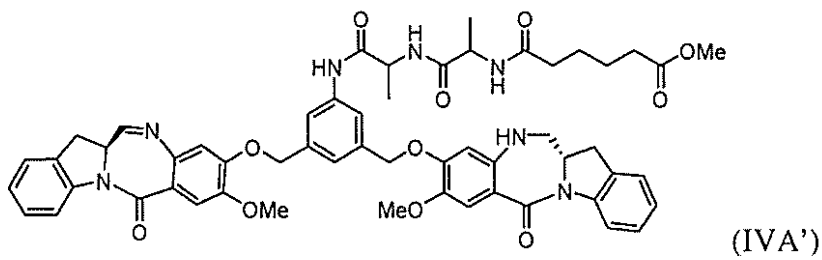
と反応させて、式 (I V A) の化合物を形成するステップとを含み、
 式中、 X_1 はスルホン酸エステルである。

10

【 0 0 4 0】

第 8 の実施形態において、本発明は、式 (I V A ') の化合物：

【化 9 6】

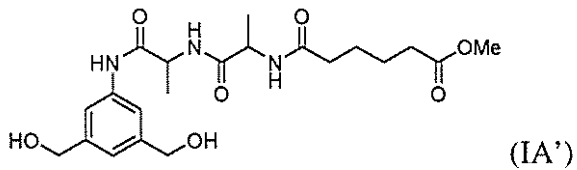


20

を調製する方法を提供し、前記方法は、

1) 式 (I A ') の化合物：

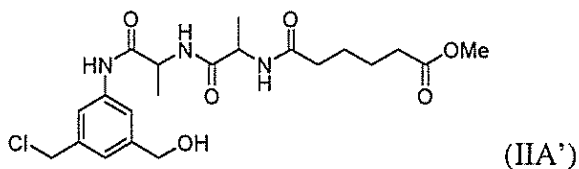
【化 9 7】



30

をシアヌル酸塩化物と反応させて、式 (I I A ') の化合物：

【化 9 8】



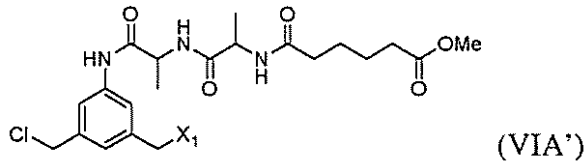
40

を形成するステップと、

2) 式 (I I A ') の化合物をスルホン化剤と反応させて、式 (V I A ') の化合物：

50

【化 9 9】

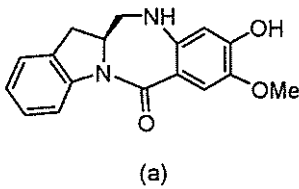


を形成するステップと、

3) 式 (VIA') の化合物を式 (a) の化合物 :

10

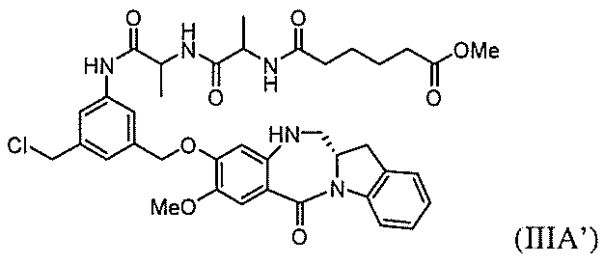
【化 1 0 0】



と反応させて、式 (IIIA') の化合物 :

20

【化 1 0 1】

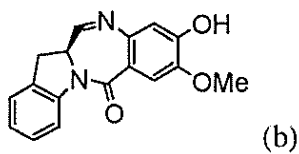


30

を形成するステップと、

4) 式 (IIIA') の化合物を式 (b) の化合物 :

【化 1 0 2】



40

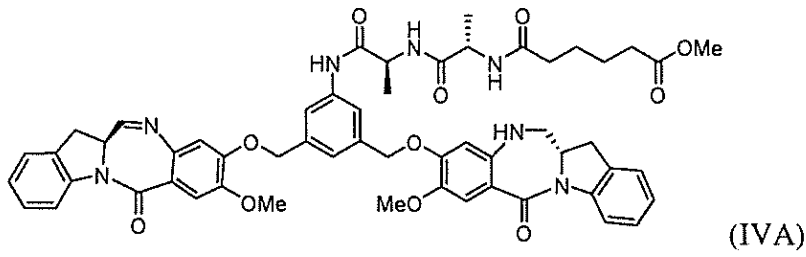
と反応させて、式 (IVA') の化合物を形成するステップとを含み、
式中、X₁ はスルホン酸エステルである。

【0 0 4 1】

第 8 の特定の実施形態において、本発明は、式 (IVA) の化合物 :

50

【化 1 0 3】

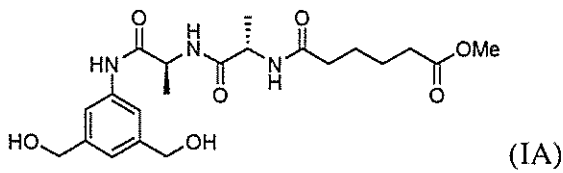


10

を調製する方法を提供し、前記方法は、

1) 式 (I A) の化合物 :

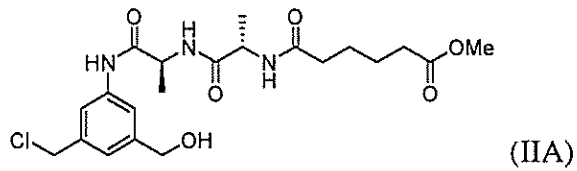
【化 1 0 4】



20

をシアヌル酸塩化物と反応させて、式 (I I A) の化合物 :

【化 1 0 5】

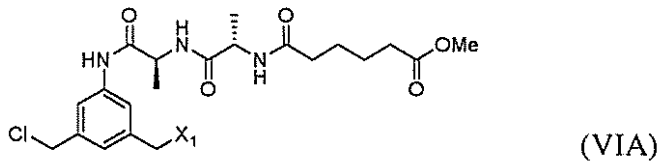


30

を形成するステップと、

2) 式 (I I A) の化合物をスルホン化剤と反応させて、式 (V I A) の化合物 :

【化 1 0 6】



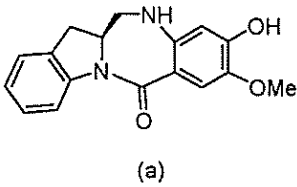
40

を形成するステップと、

3) 式 (V I A) の化合物を式 (a) の化合物 :

50

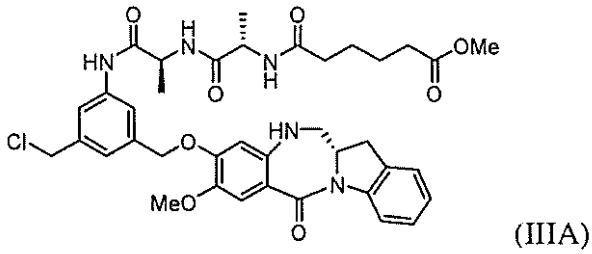
【化107】



と反応させて、式(III A)の化合物：

10

【化108】

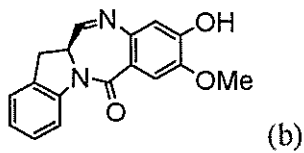


20

を形成するステップと、

4) 式(III A)の化合物を式(b)の化合物：

【化109】



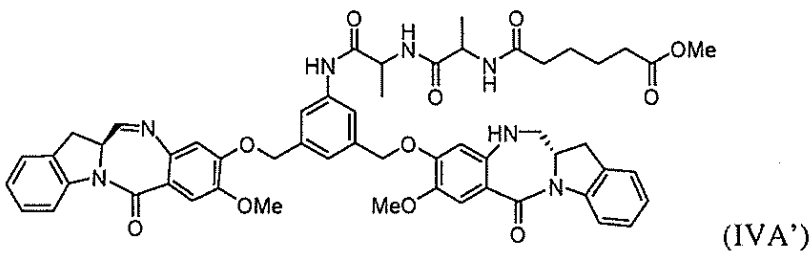
30

と反応させて、式(IV A)の化合物を形成するステップとを含み、
式中、X₁はスルホン酸エステルである。

【0042】

第9の実施形態において、本発明は、式(IV A')の化合物：

【化110】



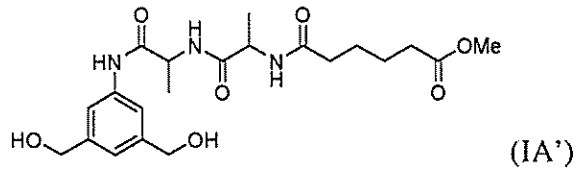
40

を調製する方法を提供し、前記方法は、

1) 式(IV A')の化合物：

50

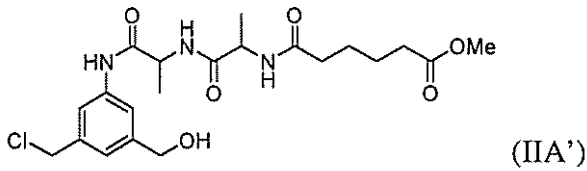
【化 1 1 1】



をシアヌル酸塩化物と反応させて、式 (I I A ') の化合物 :

10

【化 1 1 2】

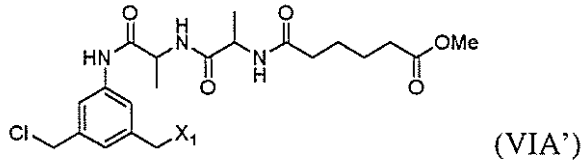


を形成するステップと、

20

2) 式 (I I A ') の化合物をスルホン化剤と反応させて、式 (V I A ') の化合物 :

【化 1 1 3】

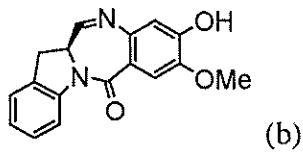


30

を形成するステップと、

3) 式 (V I A ') の化合物を式 (b) の化合物 :

【化 1 1 4】

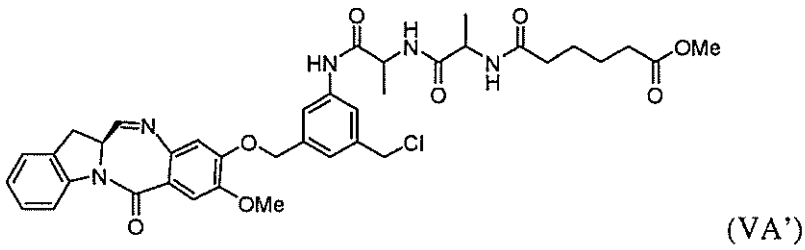


40

と反応させて、式 (V A ') の化合物 :

50

【化 1 1 5】

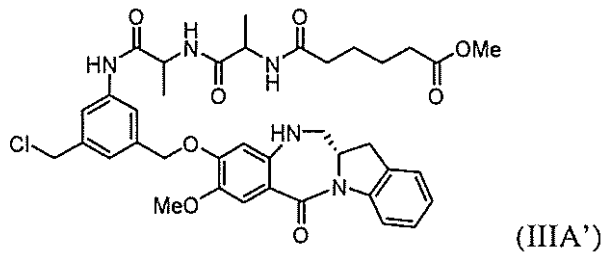


10

を形成するステップと、

4) 式 (VA') の化合物をイミン還元剤と反応させて、式 (IIIA') の化合物 :

【化 1 1 6】



20

を形成するステップと、

5) 式 (IIIA') の化合物を式 (b) の化合物 :

【化 1 1 7】



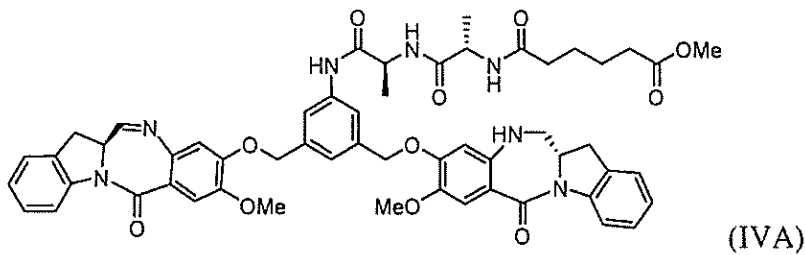
30

と反応させて、式 (IVA') の化合物を形成するステップとを含み、
式中、X₁ はスルホン酸エステルである。

【0 0 4 3】

第 9 の特定の実施形態において、本発明は、式 (IVA) の化合物 :

【化 1 1 8】



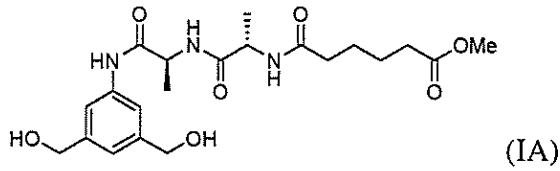
40

を調製する方法を提供し、前記方法は、

1) 式 (IA) の化合物 :

50

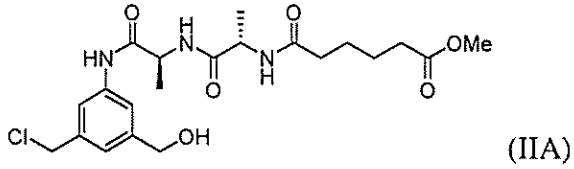
【化 1 1 9】



をシアヌル酸塩化物と反応させて、式 (I I A) の化合物：

【化 1 2 0】

10

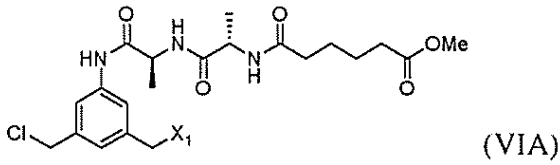


を形成するステップと、

2) 式 (I I A) の化合物をスルホン化剤と反応させて、式 (V I A) の化合物：

20

【化 1 2 1】

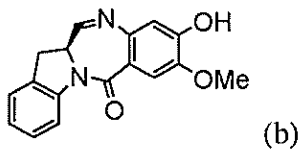


を形成するステップと、

3) 式 (V I A) の化合物を式 (b) の化合物：

30

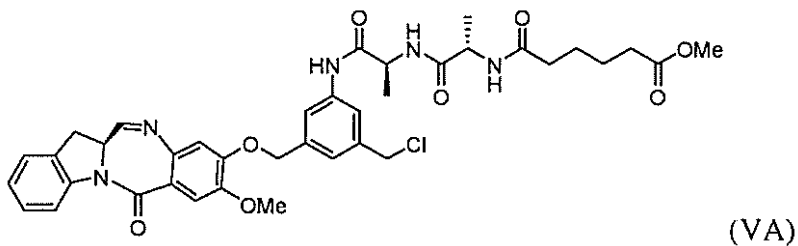
【化 1 2 2】



と反応させて、式 (V A) の化合物：

40

【化 1 2 3】

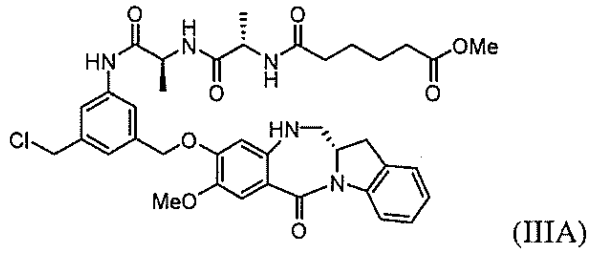


50

を形成するステップと、

4) 式 (VA) の化合物をイミン還元剤と反応させて、式 (IIIA) の化合物 :

【化 1 2 4】

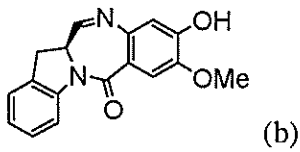


10

を形成するステップと、

5) 式 (IIIA) の化合物を式 (b) の化合物 :

【化 1 2 5】



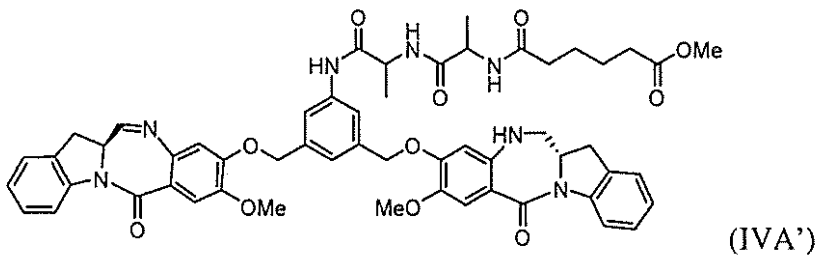
20

と反応させて、式 (IVA) の化合物を形成するステップとを含み、
式中、X₁ はスルホン酸エステルである。

【0 0 4 4】

第 10 の実施形態において、本発明は、式 (IVA') の化合物 :

【化 1 2 6】

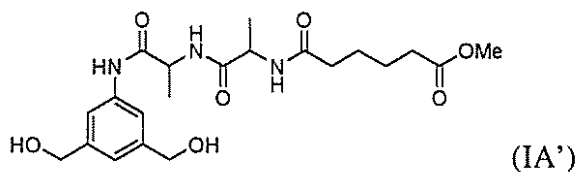


30

を調製する方法を提供し、前記方法は、

1) 式 (IA') の化合物 :

【化 1 2 7】

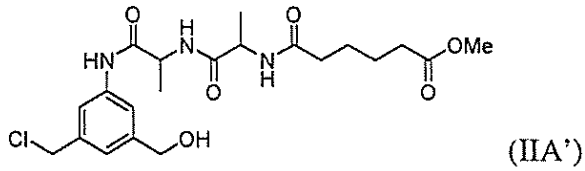


40

をシアヌル酸塩化物と反応させて、式 (IIA') の化合物 :

50

【化 1 2 8】

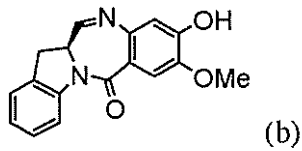


を形成するステップと、

10

2) 式 (IIA') の化合物を式 (b) の化合物 :

【化 1 2 9】

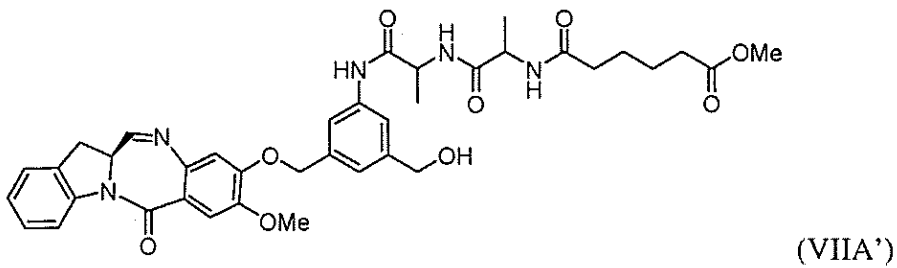


20

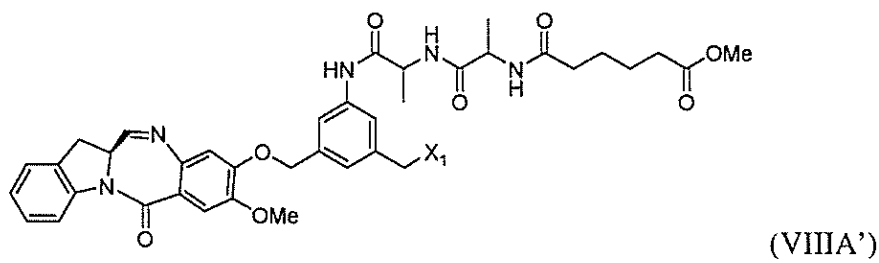
と反応させて、式 (VIIA') の化合物を形成するステップと、

3) 式 (VIIA') の化合物をスルホン化剤と反応させて、式 (VIII A') の化合物 :

【化 1 3 0】



30

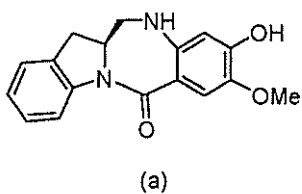


40

を形成するステップと、

4) 式 (VIII A') の化合物を式 (a) の化合物 :

【化 1 3 1】



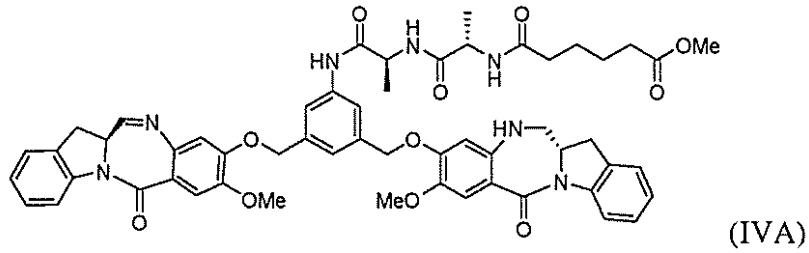
50

と反応させて、式 (I V A ') の化合物を形成するステップとを含み、
 式中、 X_1 はスルホン酸エステルである。

【 0 0 4 5 】

第 1 0 の特定の実施形態において、本発明は、式 (I V A) の化合物：

【 化 1 3 2 】

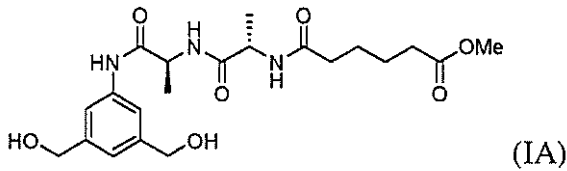


10

を調製する方法を提供し、前記方法は、

1) 式 (I A) の化合物：

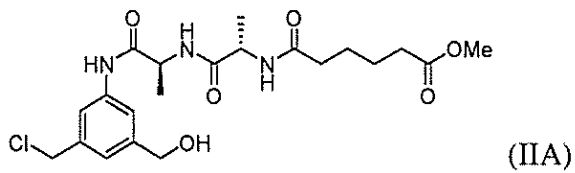
【 化 1 3 3 】



20

をシアヌル酸塩化物と反応させて、式 (I I A) の化合物：

【 化 1 3 4 】

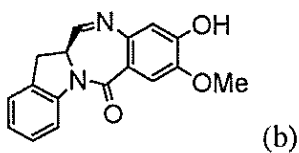


30

を形成するステップと、

2) 式 (I I A) の化合物を式 (b) の化合物：

【 化 1 3 5 】

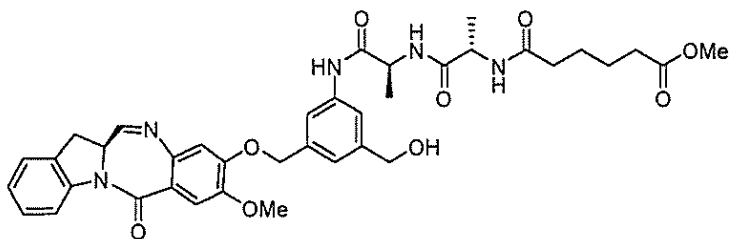


40

と反応させて、式 (V I I A) の化合物：

50

【化 1 3 6】



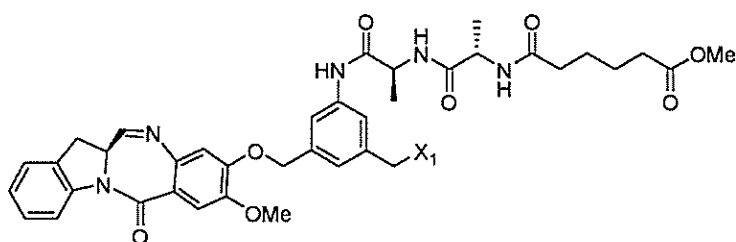
(VIIA)

10

を形成するステップと、

3) 式 (VIIA) の化合物をスルホン化剤と反応させて、式 (VIIIA) の化合物：

【化 1 3 7】



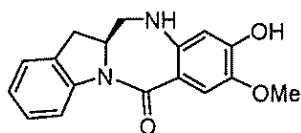
(VIIIA)

20

を形成するステップと、

4) 式 (VIIIA) の化合物を式 (a) の化合物：

【化 1 3 8】



(a)

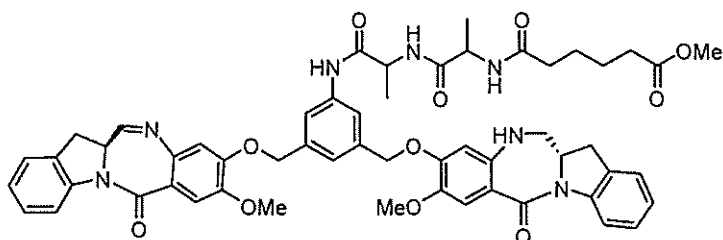
30

と反応させて、式 (IVA) の化合物を形成するステップとを含み、
式中、X₁ はスルホン酸エステルである。

【0 0 4 6】

第 11 の実施形態において、本発明は、式 (IVA') の化合物：

【化 1 3 9】



(IVA')

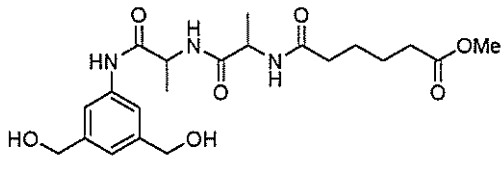
40

を調製する方法を提供し、前記方法は、

1) 式 (IA') の化合物：

50

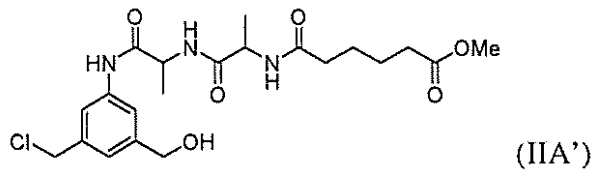
【化 1 4 0】



をシアヌル酸塩化物と反応させて、式 (I I A ') の化合物 :

10

【化 1 4 1】

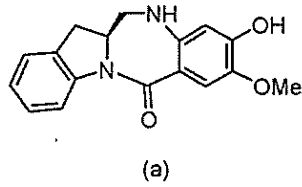


を形成するステップと、

20

2) 式 (I I A ') の化合物を式 (a) の化合物 :

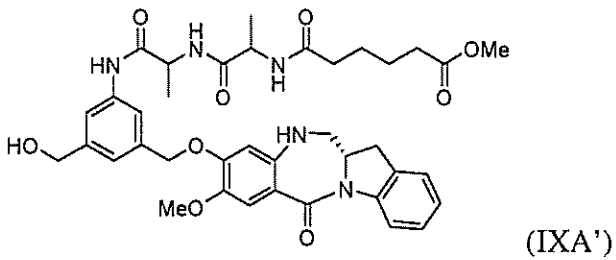
【化 1 4 2】



と反応させて、式 (I X A ') の化合物 :

30

【化 1 4 3】



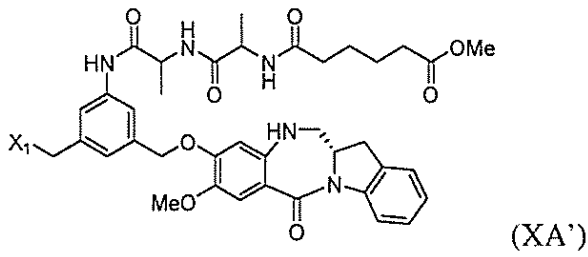
40

を形成するステップと、

3) 式 (I X A ') の化合物をスルホン化剤と反応させて、式 (X A ') の化合物 :

50

【化 1 4 4】

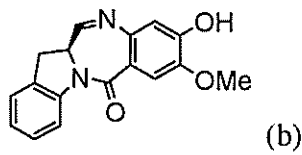


10

を形成するステップと、

4) 式 (X A ') の化合物を式 (b) の化合物 :

【化 1 4 5】



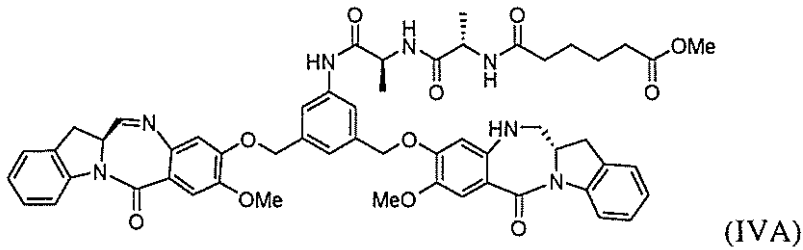
20

と反応させて、式 (I V A ') の化合物を形成するステップとを含み、
 式中、X₁はスルホン酸エステルである。

【 0 0 4 7】

第 1 1 の特定の実施形態において、本発明は、式 (I V A) の化合物 :

【化 1 4 6】

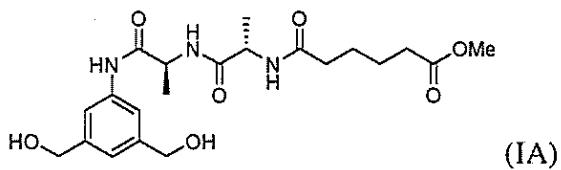


30

を調製する方法を提供し、前記方法は、

1) 式 (I A) の化合物 :

【化 1 4 7】

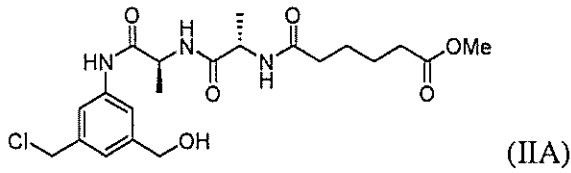


40

をシアヌル酸塩化物と反応させて、式 (I I A) の化合物 :

50

【化 1 4 8】

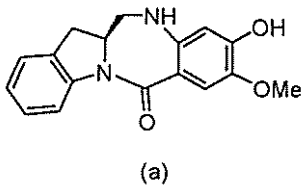


を形成するステップと、

10

2) 式 (I I A) の化合物を式 (a) の化合物 :

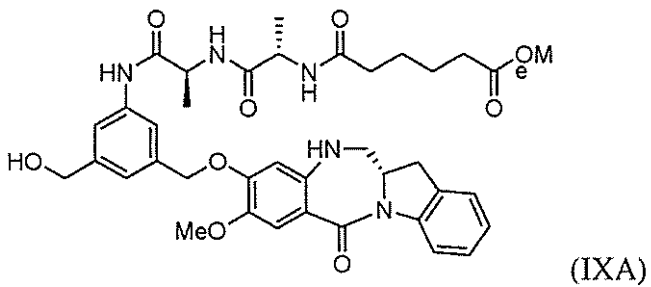
【化 1 4 9】



20

と反応させて、式 (I X A) の化合物 :

【化 1 5 0】

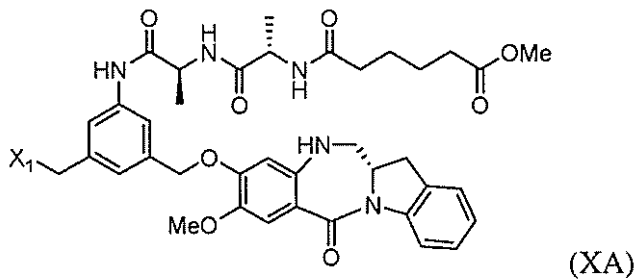


30

を形成するステップと、

3) 式 (I X A) の化合物をスルホン化剤と反応させて、式 (X A) の化合物 :

【化 1 5 1】



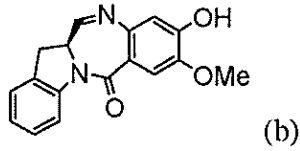
40

を形成するステップと、

4) 式 (X A) の化合物を式 (b) の化合物 :

50

【化 1 5 2】



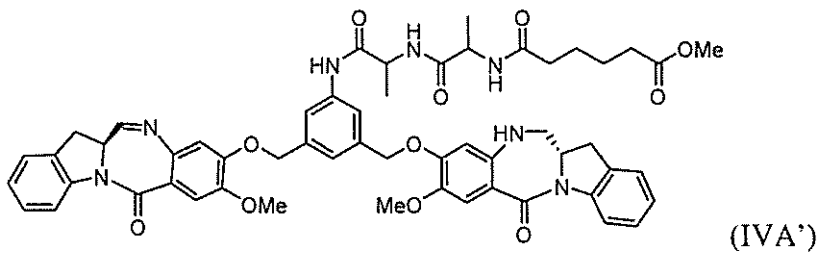
と反応させて、式 (I V A) の化合物を形成するステップとを含み、
 式中、 X_1 はスルホン酸エステルである。

10

【 0 0 4 8】

第 1 2 の実施形態において、本発明は、式 (I V A ') の化合物：

【化 1 5 3】

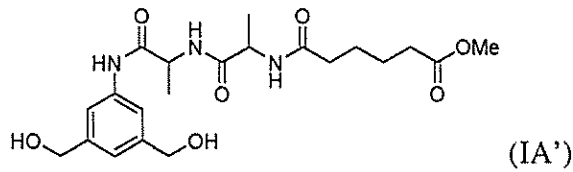


20

を調製する方法を提供し、前記方法は、

1) 式 (I A ') の化合物：

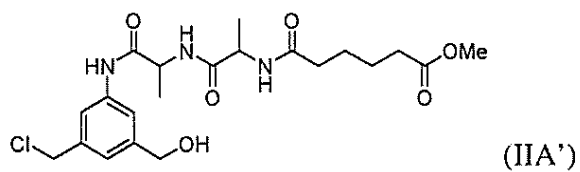
【化 1 5 4】



30

をシアヌル酸塩化物と反応させて、式 (I I A ') の化合物：

【化 1 5 5】



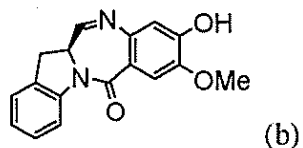
40

を形成するステップと、

2) 式 (I I A ') の化合物を式 (b) の化合物：

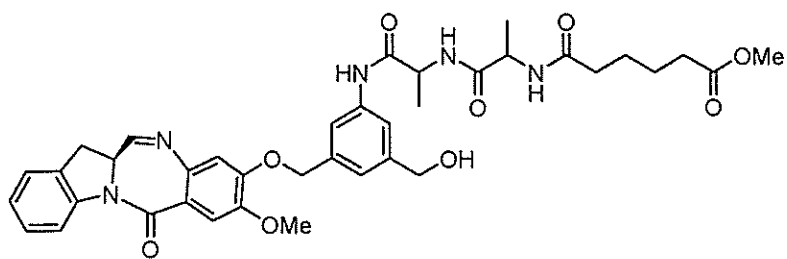
50

【化 1 5 6】



と反応させて、式 (V I I A ') の化合物 :

【化 1 5 7】

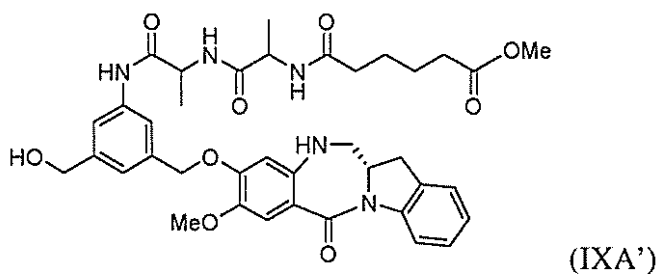


10

を形成するステップと、

3) 式 (V I I A ') の化合物をイミン還元剤と反応させて、式 (I X A ') の化合物 :

【化 1 5 8】



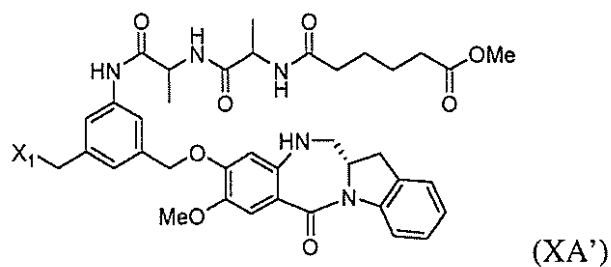
20

30

を形成するステップと、

4) 式 (I X A ') の化合物をスルホン化剤と反応させて、式 (X A ') の化合物 :

【化 1 5 9】



40

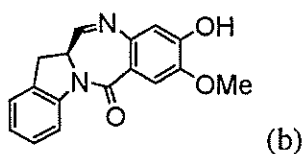
40

を形成するステップと、

5) 式 (X A ') の化合物を式 (b) の化合物 :

50

【化 1 6 0】



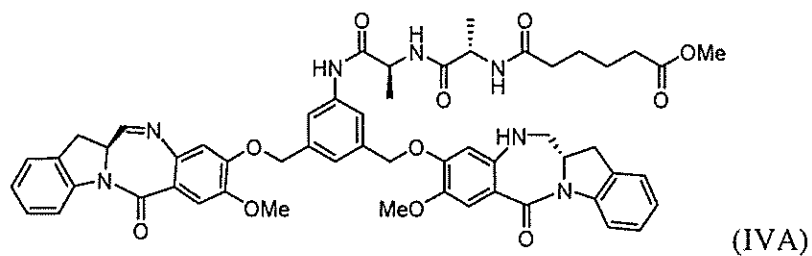
と反応させて、式 (I V A ') の化合物を形成するステップとを含み、
 式中、 X_1 はスルホン酸エステルである。

10

【 0 0 4 9】

第 1 2 の特定の実施形態において、本発明は、式 (I V A ') の化合物：

【化 1 6 1】

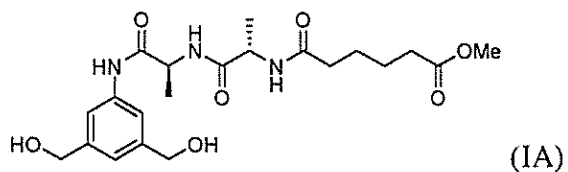


20

を調製する方法を提供し、前記方法は、

1) 式 (I A) の化合物：

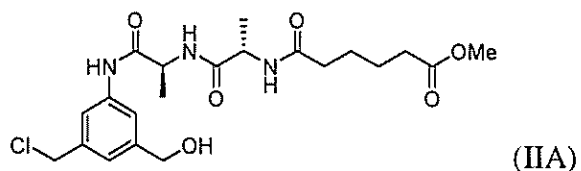
【化 1 6 2】



30

をシアヌル酸塩化物と反応させて、式 (I I A) の化合物：

【化 1 6 3】



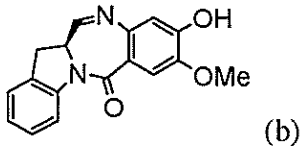
40

を形成するステップと、

2) 式 (I I A) の化合物を式 (b) の化合物：

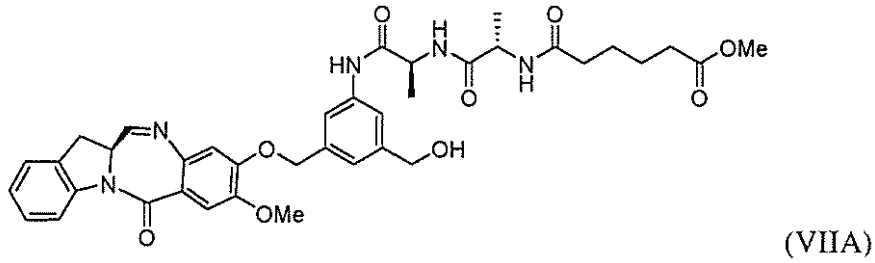
50

【化 1 6 4】



と反応させて、式 (V I I A) の化合物 :

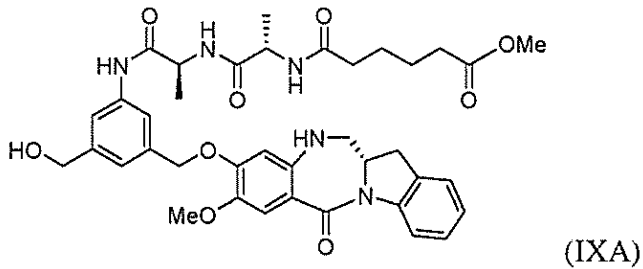
【化 1 6 5】



を形成するステップと、

3) 式 (V I I A) の化合物をイミン還元剤と反応させて、式 (I X A) の化合物 :

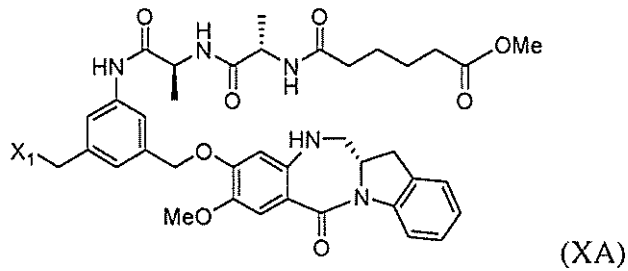
【化 1 6 6】



を形成するステップと、

4) 式 (I X A) の化合物をスルホン化剤と反応させて、式 (X A) の化合物 :

【化 1 6 7】



を形成するステップと、

5) 式 (X A) の化合物を式 (b) の化合物 :

10

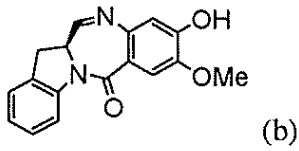
20

30

40

50

【化 1 6 8】



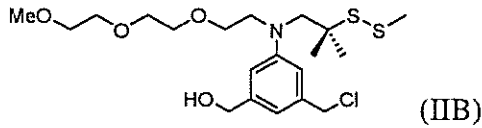
と反応させて、式 (I V A ') の化合物を形成するステップとを含み、
 式中、 X_1 はスルホン酸エステルである。

10

【 0 0 5 0】

第 1 3 の実施形態において、本発明は、式 (I I B) の化合物：

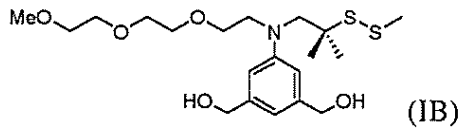
【化 1 6 9】



を調製する方法を提供し、前記方法は、式 (I B) の化合物：

20

【化 1 7 0】



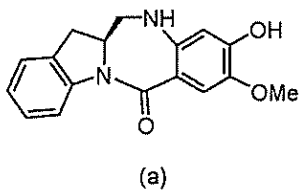
をシアヌル酸塩化物と反応させて、式 (I I B) の化合物を形成することを含む。

【 0 0 5 1】

30

第 1 4 の実施形態において、第 1 3 の実施形態の方法は、式 (I I B) の化合物を式 (a) の化合物：

【化 1 7 1】

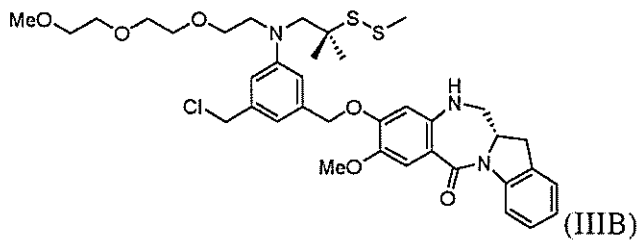


40

と反応させて、式 (I I I B) の化合物：

50

【化 1 7 2】



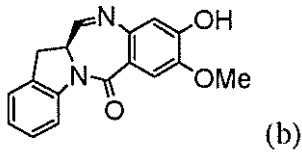
10

を形成することをさらに含む。

【 0 0 5 2】

第 1 5 の実施形態において、第 1 4 の実施形態の方法は、式 (I I I B) の化合物を式 (b) の化合物 :

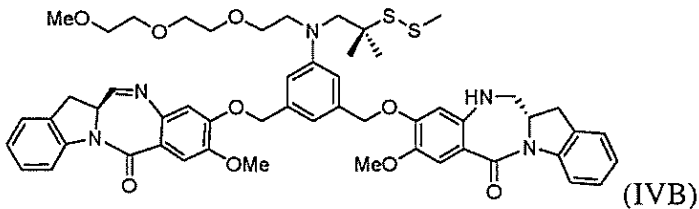
【化 1 7 3】



20

と反応させて、式 (I V B) の化合物 :

【化 1 7 4】



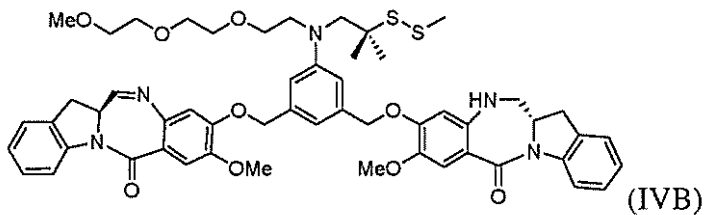
30

を形成することをさらに含む。

【 0 0 5 3】

第 1 6 の実施形態において、本発明は、式 (I V B) の化合物 :

【化 1 7 5】



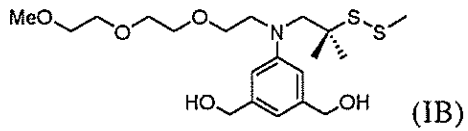
40

を調製する方法を提供し、前記方法は、

1) 式 (I B) の化合物 :

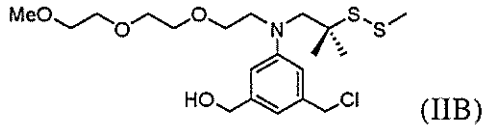
50

【化 1 7 6】



をシアヌル酸塩化物と反応させて、式 (I I B) の化合物 :

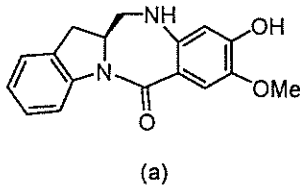
【化 1 7 7】



を形成するステップと、

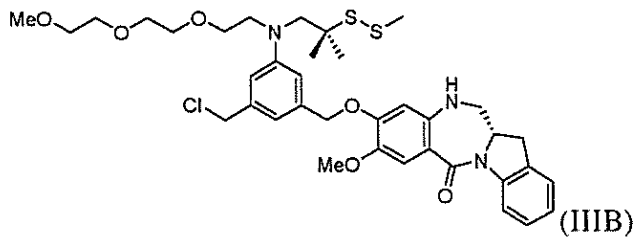
2) 式 (I I B) の化合物を式 (a) の化合物 :

【化 1 7 8】



と反応させて、式 (I I I B) の化合物 :

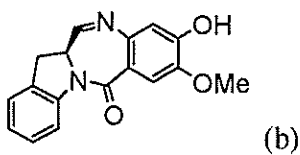
【化 1 7 9】



を形成するステップと、

3) 式 (I I I B) の化合物を式 (b) の化合物 :

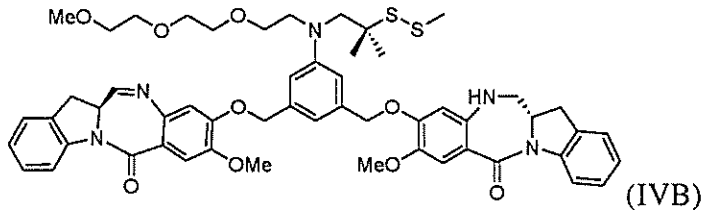
【化 1 8 0】



と反応させて、式 (I V B) の化合物を形成するステップとを含む。

【 0 0 5 4】

第 17 の実施形態において、本発明は、式 (IVB) の化合物：
【化 181】

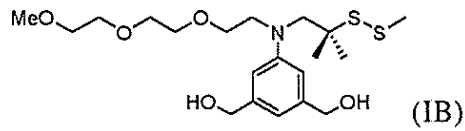


10

を調製する方法を提供し、前記方法は、

1) 式 (IB) の化合物：

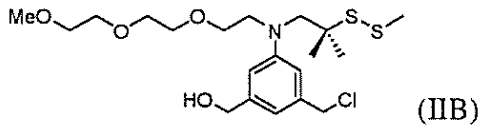
【化 182】



20

をシアヌル酸塩化物と反応させて、式 (IIB) の化合物：

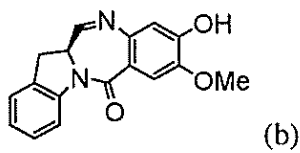
【化 183】



を形成するステップと、

2) 式 (IIB) の化合物を式 (b) の化合物：

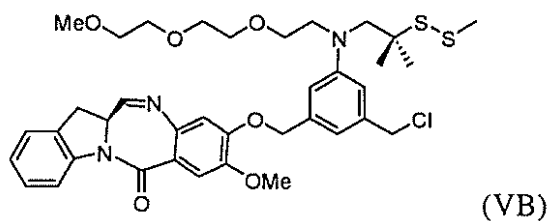
【化 184】



30

と反応させて、式 (VB) の化合物：

【化 185】

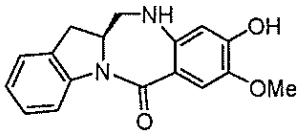


40

を形成するステップと、

50

3) 式 (VB) の化合物を式 (a) の化合物：
【化 186】

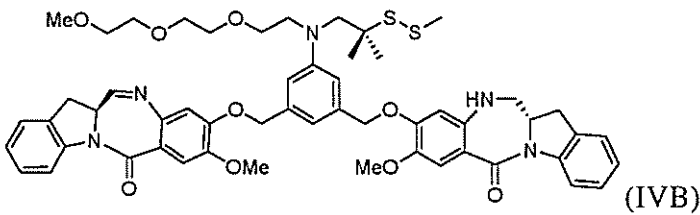


(a)

10

と反応させて、式 (IVB) の化合物を形成するステップとを含む。
【0055】

第 18 の実施形態において、本発明は、式 (IVB) の化合物：
【化 187】

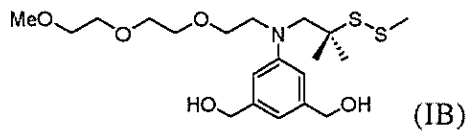


(IVB)

20

を調製する方法を提供し、前記方法は、

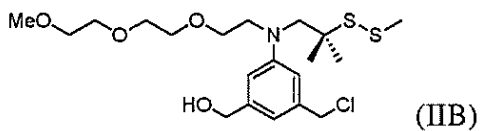
1) 式 (IB) の化合物：
【化 188】



(IB)

30

をシアヌル酸塩化物と反応させて、式 (IIB) の化合物：
【化 189】

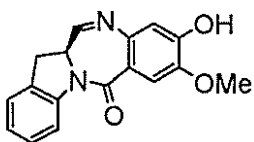


(IIB)

40

を形成するステップと、

2) 式 (IIB) の化合物を式 (b) の化合物：
【化 190】

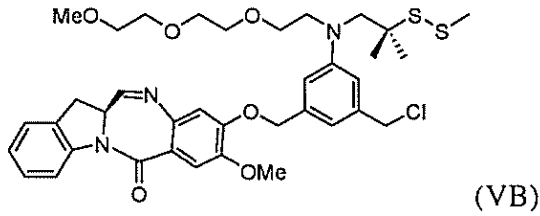


(b)

と反応させて、式 (VB) の化合物：

50

【化 1 9 1】

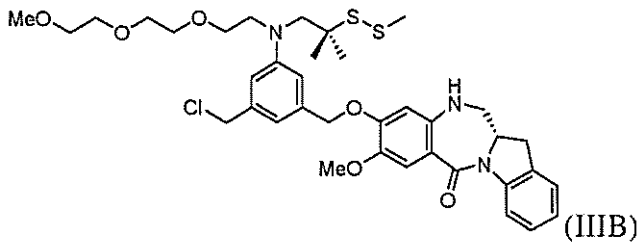


10

を形成するステップと、

3) 式 (VB) の化合物をイミン還元剤と反応させて、式 (III B) の化合物 :

【化 1 9 2】

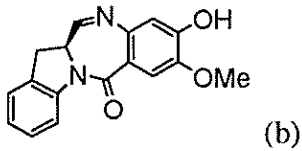


20

を形成するステップと、

4) 式 (III B) の化合物を式 (b) の化合物 :

【化 1 9 3】



30

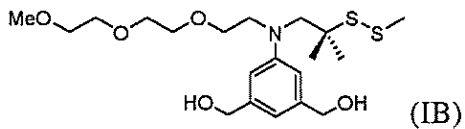
と反応させて、式 (IV B) の化合物を形成するステップとを含む。

【0056】

第 19 の実施形態において、本発明は、式 (IV B) の化合物を調製する方法を提供し、前記方法は、

1) 式 (I B) の化合物 :

【化 1 9 4】

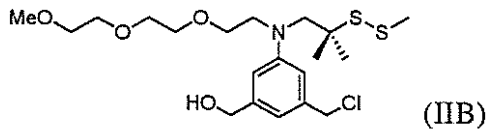


40

をシアヌル酸塩化物と反応させて、式 (II B) の化合物 :

50

【化 1 9 5】

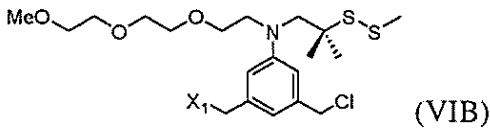


を形成するステップと、

2) 式 (I I B) の化合物をスルホン化剤と反応させて、式 (V I B) の化合物 :

10

【化 1 9 6】

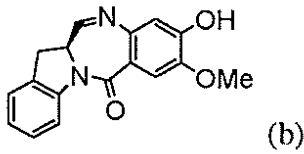


を形成するステップと、

3) 式 (V I B) の化合物を式 (b) の化合物 :

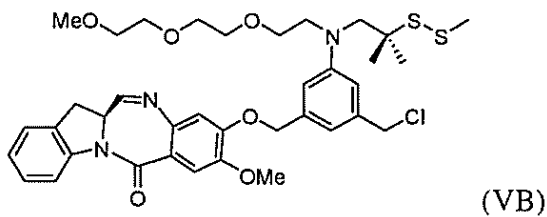
20

【化 1 9 7】



と反応させて、式 (V B) の化合物 :

【化 1 9 8】



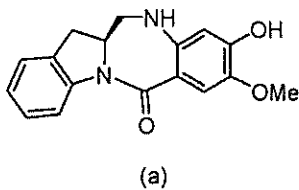
30

を形成するステップと、

4) 式 (V B) の化合物を式 (a) の化合物 :

【化 1 9 9】

40



と反応させて、式 (I V B) の化合物を形成するステップとを含み、
 式中、X₁はスルホン酸エステルである。

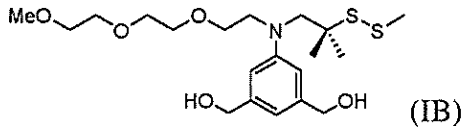
【 0 0 5 7】

50

第20の実施形態において、本発明は、式(IVB)の化合物を調製する方法を提供し、前記方法は、

1) 式(IB)の化合物：

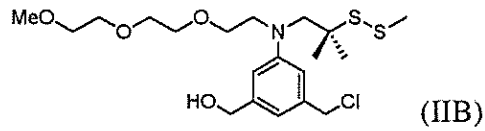
【化200】



10

をシアヌル酸塩化物と反応させて、式(II B)の化合物：

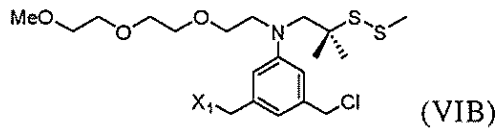
【化201】



を形成するステップと、

2) 式(II B)の化合物をスルホン化剤と反応させて、式(VI B)の化合物：

【化202】

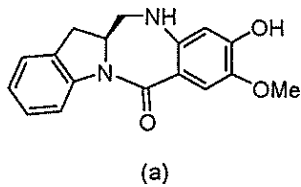


20

を形成するステップと、

3) 式(VI B)の化合物を式(a)の化合物：

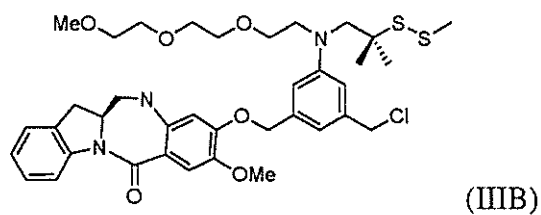
【化203】



30

と反応させて、式(III B)の化合物：

【化204】



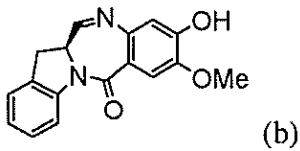
40

を形成するステップと、

4) 式(III B)の化合物を式(b)の化合物：

50

【化205】



と反応させて、式 (I V B) の化合物を形成するステップとを含み、
 式中、 X_1 はスルホン酸エステルである。

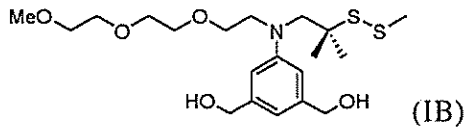
10

【0058】

第21の実施形態において、本発明は、式 (I V B) の化合物を調製する方法を提供し、
 前記方法は、

1) 式 (I B) の化合物：

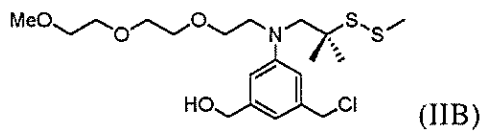
【化206】



20

をシアヌル酸塩化物と反応させて、式 (I I B) の化合物：

【化207】

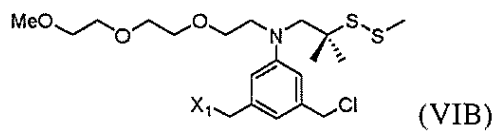


を形成するステップと、

30

2) 式 (I I B) の化合物をスルホン化剤と反応させて、式 (V I B) の化合物：

【化208】

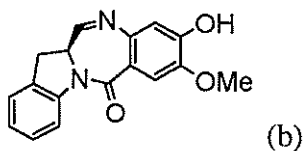


を形成するステップと、

40

3) 式 (V I B) の化合物を式 (b) の化合物：

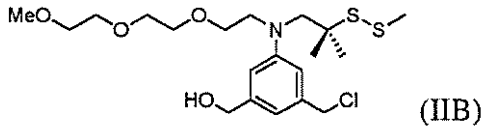
【化209】



と反応させて、式 (V B) の化合物：

50

【化 2 1 4】

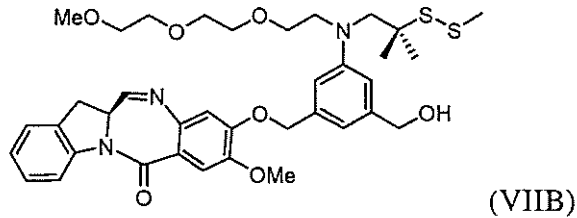


を形成するステップと、

2) 式 (I I B) の化合物を式 (b) の化合物と反応させて、式 (V I I B) の化合物 :

【化 2 1 5】

10

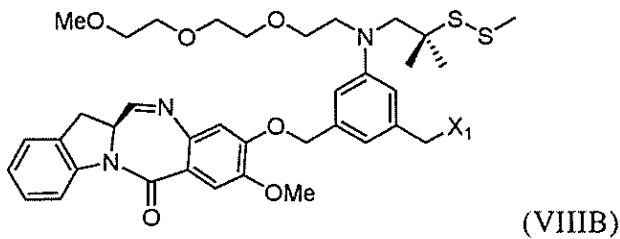


を形成するステップと、

3) 式 (V I I B) の化合物をスルホン化剤と反応させて、式 (V I I I B) の化合物 :

【化 2 1 6】

20



30

を形成するステップと、

4) 式 (V I I I B) の化合物を式 (a) の化合物と反応させて、式 (I V B) の化合物を形成するステップとを含み、

式中、X₁はスルホン酸エステルである。

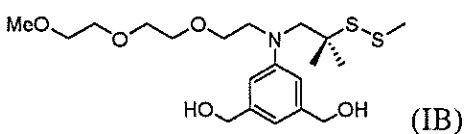
【 0 0 6 0】

第 2 3 の実施形態において、本発明は、式 (I V B) の化合物を調製する方法を提供し、前記方法は、

1) 式 (I B) の化合物 :

【化 2 1 7】

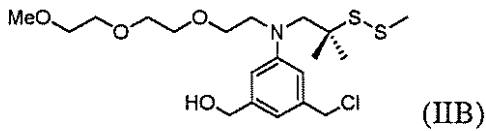
40



をシアヌル酸塩化物と反応させて、式 (I I B) の化合物 :

50

【化 2 1 8】

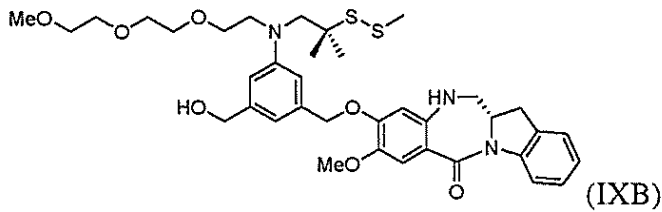


を形成するステップと、

2) 式 (I I B) の化合物を式 (a) の化合物と反応させて、式 (I X B) の化合物 :

10

【化 2 1 9】

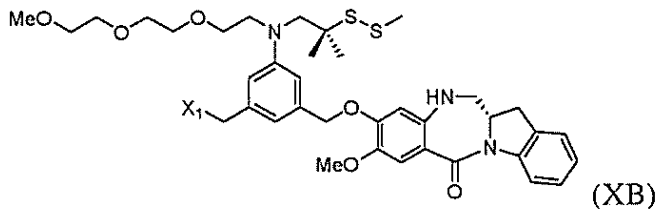


を形成するステップと、

20

3) 式 (I X B) の化合物をスルホン化剤と反応させて、式 (X B) の化合物 :

【化 2 2 0】

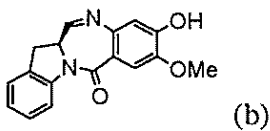


30

を形成するステップと、

4) 式 (X B) の化合物を式 (b) の化合物 :

【化 2 2 1】



40

と反応させて、式 (I V B) の化合物を形成するステップとを含み、

式中、X₁はスルホン酸エステルである。

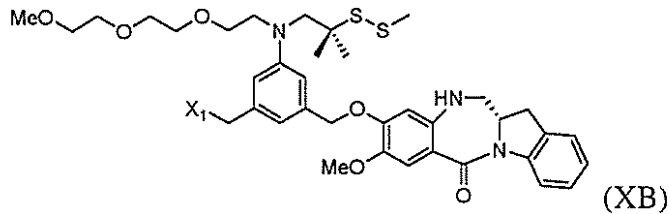
【 0 0 6 1】

第 2 4 の実施形態において、本発明は、式 (I V B) の化合物を調製する方法を提供し、前記方法は、

1) 式 (I B) の化合物 :

50

【化 2 2 6】



を形成するステップと、

5) 式 (XB) の化合物を式 (b) の化合物と反応させて、式 (IVB) の化合物を形成するステップとを含み、

式中、 X_1 はスルホン酸エステルである。

【0062】

第25の実施形態において、本明細書に記載の方法における(例えば、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11もしくは第12の実施形態、または第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11もしくは第12の特定の実施形態において)式(IA)または(IA')の化合物とシアヌル酸塩化物との反応について、式(IA)または(IA')の化合物の量に対して0.5~0.9モル当量のシアヌル酸塩化物が使用される。特定の実施形態において、式(IA)または(IA')の化合物の量に対して0.6~1.0モル当量のシアヌル酸塩化物が使用される。特定の実施形態において、式(IA)または(IA')の化合物の量に対して0.6~0.8モル当量のシアヌル酸塩化物が使用される。特定の実施形態において、式(IA)または(IA')の化合物の量に対して0.7~0.8モル当量のシアヌル酸塩化物が使用される。さらにより特定の実施形態において、式(IA)または(IA')の化合物の量に対して0.75モル当量のシアヌル酸塩化物が使用される。さらにより特定の実施形態において、式(IA)または(IA')の化合物の量に対して0.85モル当量のシアヌル酸塩化物が使用される。

【0063】

いくつかの実施形態において、式(IA)または(IA')の化合物とシアヌル酸塩化物との間の反応は、極性溶媒中で行われる。特定の実施形態において、極性溶媒はジメチルホルムアミド(DMF)である。

【0064】

いくつかの実施形態において、式(IA)または(IA')の化合物をジクロロメタン(DCM)中の溶液または懸濁液として使用する。いくつかの他の実施形態において、式(IA)または(IA')の化合物は、ジメチルホルムアミド(DMF)中の溶液または懸濁液として使用される。

【0065】

いくつかの実施形態において、式(IA)または(IA')の化合物とシアヌル酸塩化物との間の反応は、ジメチルホルムアミド(DMF)中で行われる。いくつかの他の実施形態において、式(IA)または(IA')の化合物は、ジクロロメタン(DCM)中の溶液または懸濁液として使用され、式(IA)または(IA')の化合物とシアヌル酸塩化物との間の反応は、ジメチルホルムアミド(DMF)中で行われる。

【0066】

いくつかの他の実施形態において、式(IA)または(IA')の化合物は、ジメチルホルムアミド(DMF)中の溶液または懸濁液として使用され、式(IA)または(IA')の化合物とシアヌル酸塩化物との間の反応は、ジメチルホルムアミド(DMF)中で行われる。

【0067】

いくつかの実施形態において、溶媒の量は、式(IA)または(IA')の化合物の量に

10

20

30

40

50

対して5体積～40体積である。他の実施形態において、溶媒の量は、式(I A)または(I A')の化合物の量に対して10体積～30体積である。他の実施形態において、溶媒の量は、式(I A)または(I A')の化合物の量に対して約5体積である。他の実施形態において、溶媒の量は、式(I A)または(I A')の化合物の量に対して約10体積である。他の実施形態において、溶媒の量は、式(I A)または(I A')の化合物の量に対して約15体積である。他の実施形態において、溶媒の量は、式(I A)または(I A')の化合物の量に対して約20体積である。他の実施形態において、溶媒の量は、式(I A)または(I A')の化合物の量に対して約25体積である。他の実施形態において、溶媒の量は、式(I A)または(I A')の化合物の量に対して約30体積である。いくつかの実施形態において、式(I A)または(I A')の化合物は、ジメチルホルムアミド(DMF)中の溶液または懸濁液として使用され、式(I A)または(I A')の化合物とシアヌル酸塩化物との間の反応は、ジメチルホルムアミド(DMF)中で行われ、DMFの量は、式(I A)または(I A')の化合物の量に対して5体積～40体積である。

10

【0068】

いくつかの実施形態において、式(I A)または(I A')の化合物は、ジメチルホルムアミド(DMF)中の溶液または懸濁液として使用され、式(I A)または(I A')の化合物とシアヌル酸塩化物との間の反応は、ジメチルホルムアミド(DMF)中で行われ、DMFの量は、式(I A)または(I A')の化合物の量に対して5体積である。

【0069】

いくつかの実施形態において、式(I A)または(I A')の化合物は、ジメチルホルムアミド(DMF)中の溶液または懸濁液として使用され、式(I A)または(I A')の化合物とシアヌル酸塩化物との間の反応は、ジメチルホルムアミド(DMF)中で行われ、DMFの量は、式(I A)または(I A')の化合物の量に対して10体積である。

20

【0070】

いくつかの実施形態において、式(I A)または(I A')の化合物は、ジメチルホルムアミド(DMF)中の溶液または懸濁液として使用され、式(I A)または(I A')の化合物とシアヌル酸塩化物との間の反応は、ジメチルホルムアミド(DMF)中で行われ、DMFの量は、式(I A)または(I A')の化合物の量に対して15体積である。

【0071】

いくつかの実施形態において、式(I A)または(I A')の化合物は、ジメチルホルムアミド(DMF)中の溶液または懸濁液として使用され、式(I A)または(I A')の化合物とシアヌル酸塩化物との間の反応は、ジメチルホルムアミド(DMF)中で行われ、DMFの量は、式(I A)または(I A')の化合物の量に対して20体積である。

30

【0072】

いくつかの実施形態において、式(I A)または(I A')の化合物は、ジメチルホルムアミド(DMF)中の溶液または懸濁液として使用され、式(I A)または(I A')の化合物とシアヌル酸塩化物との間の反応は、ジメチルホルムアミド(DMF)中で行われ、DMFの量は、式(I A)または(I A')の化合物の量に対して25体積である。

【0073】

いくつかの実施形態において、式(I A)または(I A')の化合物は、ジメチルホルムアミド(DMF)中の溶液または懸濁液として使用され、式(I A)または(I A')の化合物とシアヌル酸塩化物との間の反応は、ジメチルホルムアミド(DMF)中で行われ、DMFの量は、式(I A)または(I A')の化合物の量に対して30体積である。いくつかの実施形態において、式(I A)または(I A')の化合物は、ジメチルホルムアミド(DMF)中の溶液または懸濁液として使用され、式(I A)または(I A')の化合物とシアヌル酸塩化物との間の反応は、ジメチルホルムアミド(DMF)中で行われ、DMFの量は、式(I A)または(I A')の化合物の量に対して35体積である。

40

【0074】

極性溶媒中の式(I A)または(I A')の化合物とシアヌル酸塩化物との間の反応を好適な温度で行うことができる。いくつかの実施形態において、反応は-5～50の温

50

度で行われる。いくつかの実施形態において、反応は 0 ~ 50 の温度で行われる。いくつかの実施形態において、反応は 5 ~ 50 の温度で行われる。いくつかの実施形態において、反応は 10 ~ 40 の温度で行われる。いくつかの実施形態において、反応は -5 ~ 5 の温度で行われる。より特定の実施形態において、シアヌル酸塩化物及び極性溶媒は -5 ~ 10 の温度で混合される。より特定の実施形態において、シアヌル酸塩化物及び極性溶媒は 0 ~ 10 の温度で混合される。より特定の実施形態において、シアヌル酸塩化物及び極性溶媒は 2 ~ 5 の温度で混合される。他のより特定の実施形態において、極性溶媒中の式 (IA) または (IA') の化合物とシアヌル酸塩化物との間の反応は、20 ~ 30 の温度で行われる。別のより特定の実施形態において、極性溶媒中の式 (IA) または (IA') の化合物とシアヌル酸塩化物との間の反応は、 25 ± 3 10
で行われる。さらに他の実施形態において、シアヌル酸塩化物及び極性溶媒は -5 ~ 10 の温度で混合され、極性溶媒中の式 (IA) または (IA') の化合物とシアヌル酸塩化物との間の反応は、20 ~ 30 の温度で行われる。さらに他の実施形態において、シアヌル酸塩化物及び極性溶媒は 2 ~ 5 の温度で混合され、極性溶媒中の式 (IA) または (IA') の化合物とシアヌル酸塩化物との間の反応は 25 ± 3 30
で行われる。

【0075】

極性溶媒中の式 (IA) または (IA') の化合物とシアヌル酸塩化物との間の反応は、それぞれ、相当量の式 (IIA) または (IIA') の化合物が形成されるまでの期間行われ得る。本明細書で使用される場合、「相当量」は、生成物の 40% 超、45% 超、50% 超、55% 超、または 60% 超が形成された式 (IIA) または (IIA') の化合物の 20
量を指す。いくつかの実施形態において、極性溶媒中の式 (IA) または (IA') の化合物とシアヌル酸塩化物との間の反応時間は 10 分 ~ 48 時間である。いくつかの実施形態において、極性溶媒中の式 (IA) または (IA') の化合物とシアヌル酸塩化物との間の反応時間は 20 分 ~ 5 時間である。いくつかの実施形態において、極性溶媒中の式 (IA) または (IA') の化合物とシアヌル酸塩化物との間の反応時間は 30 分 ~ 5 時間である。いくつかの実施形態において、極性溶媒中の式 (IA) または (IA') の化合物とシアヌル酸塩化物との間の反応時間は 1 時間 ~ 5 時間である。いくつかの実施形態において、極性溶媒中の式 (IA) または (IA') の化合物とシアヌル酸塩化物との間の反応時間は 1 時間 ~ 4 時間である。いくつかの実施形態において、極性溶媒中の式 (IA) または (IA') の化合物とシアヌル酸塩化物との間の反応時間は 2 時間 ~ 4 時間である。いくつか 30
の実施形態において、極性溶媒中の式 (IA) または (IA') の化合物とシアヌル酸塩化物との間の反応時間は 16 時間 ~ 24 時間である。

【0076】

第 26 の実施形態において、本明細書に記載の方法における (例えば、第 13、第 14、第 15、第 16、第 17、第 18、第 19、第 20、第 21、第 22、第 23、または第 24 の実施形態において) 式 (IB) の化合物とシアヌル酸塩化物との間の反応について、式 (IB) の化合物に対して 0.6 ~ 1.0 モル当量のシアヌル酸塩化物が使用される。特定の実施形態において、式 (IB) の化合物に対して 0.7 ~ 0.8 モル当量のシアヌル酸塩化物が使用される。より特定の実施形態において、式 (IB) の化合物の量に対して 0.65 モル当量のシアヌル酸塩化物が使用される。さらに特定の実施形態において、式 (IB) の化合物の量に対して 0.75 モル当量のシアヌル酸塩化物が使用される。さらに特定の実施形態において、式 (IB) の化合物の量に対して 0.85 モル当量のシアヌル酸塩化物が使用される。 40

【0077】

いくつかの実施形態において、化合物 (IB) とシアヌル酸塩化物との間の反応は、極性溶媒中で行われる。特定の実施形態において、極性溶媒はジメチルホルムアミド (DMF) である。

【0078】

いくつかの実施形態において、式 (IB) の化合物は、ジクロロメタン (DCM) 中の溶液または懸濁液として使用される。いくつかの他の実施形態において、式 (IB) の化 50

極性溶媒中の化合物 (I B) とシアヌル酸塩化物との間の反応を、好適な温度で実行することができる。いくつかの実施形態において、反応は、 $-5 \sim 50$ の温度で行われる。いくつかの実施形態において、反応は、 $0 \sim 50$ の温度で行われる。いくつかの実施形態において、反応は、 $5 \sim 50$ の温度で行われる。いくつかの実施形態において、反応は、 $10 \sim 40$ の温度で行われる。いくつかの実施形態において、反応は、 $-5 \sim 5$ の温度で行われる。より特定の実施形態において、シアヌル酸塩化物及び極性溶媒は、 $-5 \sim 10$ の温度で混合される。より特定の実施形態において、シアヌル酸塩化物及び極性溶媒は、 $0 \sim 10$ の温度で混合される。より特定の実施形態において、シアヌル酸塩化物及び極性溶媒は、 $2 \sim 5$ の温度で混合される。他のより特定の実施形態において、極性溶媒中の式 (I B) の化合物とシアヌル酸塩化物との間の反応は、 $20 \sim 30$ の温度で行われる。別のより特定の実施形態において、極性溶媒中の式 (I B) の化合物とシアヌル酸塩化物との間の反応は、 25 ± 3 で行われる。さらに他の実施形態において、シアヌル酸塩化物及び極性溶媒は $-5 \sim 10$ の温度で混合され、極性溶媒中の式 (I B) の化合物とシアヌル酸塩化物との間の反応は、 $20 \sim 30$ の温度で行われる。さらに他の実施形態において、シアヌル酸塩化物及び極性溶媒は $2 \sim 5$ の温度で混合され、極性溶媒中の式 (I B) の化合物とシアヌル酸塩化物との間の反応は、 25 ± 3 で行われる。さらに他の実施形態において、シアヌル酸塩化物及び極性溶媒は、 $-5 \sim 10$ の温度で混合され、極性溶媒中の式 (I I B) の化合物とシアヌル酸塩化物との間の反応は、 $20 \sim 30$ の温度で行われる。さらに他の実施形態において、シアヌル酸塩化物及び極性溶媒は、 $2 \sim 5$ の温度で混合され、及び極性溶媒中の式 (I I B) の化合物とシアヌル酸塩化物との間の反応は、 25 ± 3 で行われる。

10

20

【 0 0 8 3 】

極性溶媒中の化合物 (I B) とシアヌル酸塩化物との間の反応は、相当量の化合物 (I I B) が形成されるまで一定の期間行われることができる。本明細書で使用される場合、「相当量」とは、形成された生成物の 40% 超、 45% 超、 50% 超、 55% 超、または 60% 超である式 (I I B) の化合物の量を指す。いくつかの実施形態において、極性溶媒中の式 (I B) の化合物とシアヌル酸塩化物との間の反応時間は、反応が行われている間の 10 分 ~ 48 時間である。いくつかの実施形態において、極性溶媒中の式 (I B) の化合物とシアヌル酸塩化物との間の反応時間は、 20 分 ~ 5 時間である。いくつかの実施形態において、極性溶媒中の式 (I B) の化合物とシアヌル酸塩化物との間の反応時間は、 30 分 ~ 5 時間である。いくつかの実施形態において、極性溶媒中の式 (I B) の化合物とシアヌル酸塩化物との間の反応時間は、 1 時間 ~ 5 時間である。いくつかの実施形態において、極性溶媒中の式 (I B) の化合物とシアヌル酸塩化物との間の反応時間は、 1 時間 ~ 4 時間である。いくつかの実施形態において、極性溶媒中の式 (I B) の化合物とシアヌル酸塩化物との間の反応時間は、 2 時間 ~ 4 時間である。いくつかの実施形態において、極性溶媒中の式 (I B) の化合物とシアヌル酸塩化物との間の反応時間は、 16 時間 ~ 24 時間である。

30

【 0 0 8 4 】

第 27 の実施形態において、本明細書に記載の方法における (例えば、第 2、第 3、第 4 もしくは第 25 の実施形態または第 2、第 3 もしくは第 4 の特定の実施形態において) 式 (I I A ') または (I I A) の化合物と式 (a) の化合物との間の反応、本明細書に記載の方法における (例えば、第 5、第 6 もしくは第 25 の実施形態、または第 5 もしくは第 6 の特定の実施形態において) 式 (I I A ') または (I I A) の化合物と式 (b) の化合物との間の反応、本明細書に記載の方法における (例えば、第 14、第 15、第 16 または第 26 の実施形態において) 式 (I I B) の化合物と式 (a) の化合物との間の反応、または本明細書に記載の方法における (例えば、第 17、第 18 または第 26 の実施形態において) 式 (I I B) の化合物と式 (b) の化合物との間の反応は、アルコール活性化剤及びアゾジカルボキシレートが存在下で行われる。一実施形態において、アルコール活性化剤は、トリアルキルホスフィン、トリアリールホスフィン、またはトリヘテロアリールホスフィンである。特定の実施形態において、アルコール活性化剤は、トリメチルホ

40

50

スフィン、トリ - n - ブチルホスフィン、トリ (o - トリル) ホスフィン、トリ (m - トリル) ホスフィン、トリ (p - トリル) ホスフィン、トリ (2 - ピリジル) ホスフィン、トリ (3 - ピリジル) ホスフィン、トリ (4 - ピリジル) ホスフィン、または [4 - (3 , 3 , 4 , 4 , 5 , 5 , 6 , 6 , 7 , 7 , 8 , 8 , 9 , 9 , 10 , 10 , 10 - ヘプタデカフルオロデシル) フェニル] ジフェニルホスフィンである。他の特定の実施形態において、アルコール活性化剤は、ホスフィン様試薬、例えば (トリ - n - ブチルホスホラニルリデン) アセトニトリル、(シアノメチレン) トリブチルホスホラン (C M B P)、または (シアノメチレン) トリメチルホスホラン (C M M P) であり得る。より特定の実施形態において、アルコール活性化剤は、トリフェニルホスフィンである。さらに他のより特定の実施形態において、アルコール活性化剤は、トリ - n - ブチルホスフィンである。いくつかの実施形態において、アルコール活性化剤は、ポリマー結合型もしくはポリマー支持型であってもよく、例えばポリマー結合もしくはポリマー支持トリアルキルホスフィン、トリアリールホスフィン (例えばトリフェニルホスフィン)、またはトリヘテロアリールホスフィンであり得る。

10

【 0 0 8 5 】

いくつかの実施形態において、第 2 7 の実施形態に記載の方法について、アゾジカルボキシレートは、ジエチルアゾジカルボキシレート (D E A D)、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (D I A D)、1 , 1 ' - (アゾジカルボニル) ジピペリジン (A D D P)、ジ - t e r t - ブチルアゾジカルボキシレート (D T A D)、1 , 6 - ジメチル - 1 , 5 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 , 6 , 7 - テトラゾシン - 2 , 5 - ジオン (D H T D)、ジ - (4 - クロロベンジル) アゾジカルボキシレート (D C A D)、アゾジカルボン酸ジモルホリド、N , N , N ' , N ' - テトラメチルアゾジカルボキサミド (T M A D)、N , N , N ' , N ' - テトライソプロピルアゾジカルボキサミド (T I P A)、4 , 4 ' - アゾピリジン、ビス (2 , 2 , 2 - トリクロロエチル) アゾジカルボキシレート、o - (t e r t - ブチルジメチルシリル) - N - トシルヒドロキシルアミン、ジ - (4 - クロロベンジル) アゾジカルボキシレート、環状 1 , 6 - ジメチル - 1 , 5 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 , 6 , 7 - テトラゾシン - 2 , 5 - ジオン (D H T D)、ジメチルアセチレンジカルボキシレート (D M A D)、ジ - 2 - メトキシエチルアゾジカルボキシレート、ジ - 4 - クロロベンジル) アゾジカルボキシレート、及びビス (4 , 4 , 5 , 5 , 6 , 6 , 7 , 7 , 8 , 8 , 9 , 9 , 9 - トリデカフルオロノニル) アゾジカルボキシレートから選択される。より具体的には、アゾジカルボキシレートは D I A D である。一実施形態において、アゾジカルボキシレートは、ポリマー結合またはポリマー支持体、例えばポリマー支持アルキルアゾジカルボキシレート (例えば、ポリマー結合 D E A D、D I A D、D T A D または A D D P) である。

20

30

【 0 0 8 6 】

いくつかの特定の実施形態において、第 2 7 の実施形態に記載の方法について、式 (I I A ') もしくは (I I A) の化合物と式 (a) の化合物との間の反応、式 (I I A ') もしくは (I I A) の化合物と式 (b) の化合物との間の反応、式 (I I B) の化合物と式 (a) の化合物との間の反応、または式 (I I B) の化合物と式 (b) の化合物との間の反応は、トリ - n - ブチルホスフィンもしくはトリフェニルホスフィン及びアゾジカルボキシレートの存在下で行われる。いくつかの実施形態において、アゾジカルボキシレートは、ジエチルアゾジカルボキシレート (D E A D)、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (D I A D)、1 , 1 ' - (アゾジカルボニル) ジピペリジン (A D D P)、及びジ - t e r t - ブチルアゾジカルボキシレート (D T A D) から選択される。より具体的には、アゾジカルボキシレートは D I A D である。

40

【 0 0 8 7 】

いくつかのより特定の実施形態において、第 2 7 の実施形態に記載の方法について、式 (I I A ') または (I I A) の化合物と式 (a) の化合物との間の反応は、トリフェニルホスフィン及び D I A D の存在下で行われる。いくつかのより特定の実施形態において、第 2 7 の実施形態に記載の方法について、式 (I I A ') または (I I A) の化合物と式 (

50

b) の化合物との間の反応は、トリフェニルホスフィン及びD I A Dの存在下で行われる。いくつかのより特定の実施形態において、第27の実施形態に記載の方法について、式(I I B)の化合物と式(a)の化合物との間の反応は、トリフェニルホスフィン及びD I A Dの存在下で行われる。いくつかのより特定の実施形態において、第27の実施形態に記載の方法について、式(I I B)の化合物と式(b)の化合物との間の反応は、トリフェニルホスフィン及びD I A Dの存在下で行われる。

【0088】

他のより特定の実施形態において、第27の実施形態に記載の方法について、式(I I A')または(I I A)の化合物と式(a)の化合物との間の反応は、トリ-n-ブチルホスフィン及びD I A Dの存在下で行われる。他のより特定の実施形態において、第27の実施形態に記載の方法について、式(I I A')または(I I A)の化合物と式(b)の化合物との間の反応は、トリ-n-ブチルホスフィン及びD I A Dの存在下で行われる。いくつかのより特定の実施形態において、第27の実施形態に記載の方法について、式(I I B)の化合物と式(a)の化合物との間の反応は、トリ-n-ブチルホスフィン及びD I A Dの存在下で行われる。いくつかのより特定の実施形態において、第27の実施形態に記載の方法について、式(I I B)の化合物と式(b)の化合物との間の反応は、トリ-n-ブチルホスフィン及びD I A Dの存在下で行われる。

【0089】

ある特定の実施形態において、第27の実施形態に記載の方法について、アルコール活性化剤及びアゾジカルボキシレートと一緒に混合されて、アルコール活性化剤-アゾジカルボキシレート複合体を形成する。いくつかの実施形態において、式(I I A')または(I I A)の化合物は、式(a)の化合物と接触させる前に、最初に活性化剤-アゾジカルボキシレート複合体と混合される。いくつかの実施形態において、式(I I A')または(I I A)の化合物は、式(b)の化合物と接触させる前に、最初に活性化剤-アゾジカルボキシレート複合体と混合される。いくつかの他の実施形態において、式(a)の化合物は、式(I I A')または(I I A)の化合物と接触させる前に、活性化剤-アゾジカルボキシレート複合体と混合される。いくつかの他の実施形態において、式(b)の化合物は、式(I I A')または(I I A)の化合物と接触させる前に、最初に活性化剤-アゾジカルボキシレート複合体と混合される。いくつかの実施形態において、式(I I B)の化合物は、式(a)の化合物と接触させる前に、最初に活性化剤-アゾジカルボキシレート複合体と混合される。いくつかの実施形態において、式(I I B)の化合物は、式(b)の化合物と接触させる前に、最初に活性化剤アゾジカルボキシレート複合体と混合される。いくつかの他の実施形態において、式(a)の化合物は、式(I I B)の化合物と接触させる前に、最初に活性化剤-アゾジカルボキシレート複合体と混合される。いくつかの他の実施形態において、式(b)の化合物は、式(I I B)の化合物と接触させる前に、最初に活性化剤-アゾジカルボキシレート複合体と混合される。ある特定の実施形態において、第27の実施形態またはその中に記載される任意の特定の実施形態の方法について、式(I I A')または(I I A)の化合物と式(a)の化合物との間の反応は、溶媒(複数可)中で行われる。ある特定の実施形態において、第27の実施形態またはその中に記載される任意の特定の実施形態の方法について、式(I I A')または(I I A)の化合物と式(b)の化合物との間の反応は、溶媒(複数可)中で行われる。ある特定の実施形態において、第27の実施形態またはその中に記載される任意の特定の実施形態の方法について、式(I I B)の化合物と式(a)の化合物との間の反応は、溶媒(複数可)中で行われる。ある特定の実施形態において、第27の実施形態またはその中に記載される任意の特定の実施形態の方法について、式(I I B)の化合物と式(b)の化合物との間の反応は、溶媒(複数可)中で行われる。本明細書に記載される任意の好適な溶媒(複数可)を使用することができる。いくつかの実施形態において、好適な溶媒は、ジクロロメタン(CH_2Cl_2)、アセトニトリル(MeCN)、テトラヒドロフラン(THF)、トルエン、N-メチルモルホリン(NMM)、またはそれらの任意の組み合わせから選択される。いくつかのより特定の実施形態において、溶媒は THF である。

10

20

30

40

50

【 0 0 9 0 】

ある特定の実施形態において、第 27 の実施形態またはその中に記載される任意の特定の
 実施形態の方法について、式 (I I A ') または (I I A) の化合物と式 (a) の化合物
 との間の反応は、0 ~ 50 、 0 ~ 40 、 5 ~ 30 、 10 ~ 30 、または
 15 ~ 25 の温度で行われる。いくつかの特定の実施形態において、式 (I I A ') ま
 たは (I I A) の化合物と式 (a) の化合物との間の反応は、最初は 0 ~ 10 の温度
 で行われ、次いで 20 ~ 30 の温度で行われる。ある特定の実施形態において、第 2
 1 の実施形態またはその中に記載される任意の特定の実施形態の方法について、式 (I I
 A ') または (I I A) の化合物と式 (b) の化合物との間の反応は、0 ~ 50 、 0
 ~ 40 、 5 ~ 30 、 10 ~ 30 、または 15 ~ 25 の温度で行われる。い
 いくつかの特定の実施形態において、式 (I I A ') または (I I A) の化合物と式 (b) の
 化合物との間の反応は、最初は 0 ~ 10 の温度で行われ、次いで 20 ~ 30 の温度
 で行われる。ある特定の実施形態において、第 21 の実施形態またはその中に記載され
 る任意の特定の実施形態の方法について、式 (I I B) の化合物と式 (a) の化合物との
 間の反応は、0 ~ 50 、 0 ~ 40 、 5 ~ 30 、 10 ~ 30 、または 15
 ~ 25 の温度で行われる。いくつかの特定の実施形態において、式 (I I B) の化合
 物と式 (a) の化合物との間の反応は、最初は 0 ~ 10 の温度で行われ、次いで 20
 ~ 30 の温度で行われる。ある特定の実施形態において、第 27 の実施形態またはそ
 の中に記載される任意の特定の実施形態の方法について、式 (I I B) の化合物と式 (b
) の化合物との間の反応は、0 ~ 50 、 0 ~ 40 、 5 ~ 30 、 10 ~ 30
 、または 15 ~ 25 の温度で行われる。いくつかの特定の実施形態において、式 (I I B) の化合物と式 (b) の化合物との間の反応は、最初は 0 ~ 10 の温度で行われ、次いで 20 ~ 30 の温度で行われる。

10

20

【 0 0 9 1 】

第 28 の実施形態において、本明細書に記載の方法における (例えば、第 3、第 4、第
 6、第 8、第 9、第 25 もしくは第 27 の実施形態、または第 3、第 4、第 6、第 8 もし
 くは第 9 の特定の実施形態において) 式 (I I I A ') または (I I I A) の化合物と式 (b)
 の化合物との間の反応は、塩基の存在下で行われる。第 28 の実施形態において、本
 明細書に記載の方法における (例えば、第 5、第 7、第 25 もしくは第 27 の実施形態、
 または第 5 もしくは第 7 の特定の実施形態において) 式 (V A ') または (V A) の化合物
 と式 (a) の化合物との間の反応は、塩基の存在下で行われる。第 28 の実施形態におい
 て、本明細書に記載の方法における (例えば、第 10、第 12 もしくは第 25 の実施形態
 、または第 10 もしくは第 12 の特定の実施形態において) 式 (I I A ') または (I I A)
) の化合物と式 (b) の化合物との間の反応は、塩基の存在下で行われる。第 28 の実施
 形態において、本明細書に記載の方法における (例えば、第 11 もしくは第 25 の実施形
 態、または第 11 の特定の実施形態において) 式 (I I A) の化合物と式 (a) の化合物
 との間の反応は、塩基の存在下で行われる。第 28 の実施形態において、本明細書に記
 載の方法における (例えば、第 15、第 16、第 18、第 20、第 21、第 26 または第 2
 7 の実施形態において) 式 (I I I B) の化合物と式 (b) の化合物との間の反応は、塩
 基の存在下で行われる。第 28 の実施形態において、本明細書に記載の (例えば、第 17
 、第 19、第 26 または第 27 の実施形態において) 式 (V B) の化合物との式 (a) の
 化合物との間の反応は、塩基の存在下で行われる。第 28 の実施形態において、本明細書
 に記載の方法における式 (I I B) の化合物と式 (b) の化合物との間の反応 (例えば、
 第 22、第 24 または第 26 の実施形態において) は、塩基の存在下で行われる。第 28
 の実施形態において、本明細書に記載の方法における式 (I I B) の化合物と式 (a) の
 化合物との間の反応 (例えば、第 23 または第 26 の実施形態) は、塩基の存在下で行わ
 れる。ある特定の実施形態において、塩基は、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシ
 ウム、水素化ナトリウム、または水素化カリウムである。いくつかのより特定の実施形態
 において、塩基は炭酸カリウムである。

30

40

【 0 0 9 2 】

50

て、第28の実施形態に記載の方法について、式(II B)の化合物と式(a)の化合物との間の反応は、炭酸カリウム及びヨウ化カリウムの存在下で行われる。

【0095】

任意の好適な溶媒を、第28の実施形態の方法に使用することができる。いくつかの実施形態において、溶媒は極性非プロトン溶媒である。例示的な溶媒としては、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジクロロメタン(DCMまたは CH_2Cl_2)、ジクロロエタン(DCE)、テトラヒドロフラン(THF)、ジメチルアセトアミド(DMAまたはDMAc)などが挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、溶媒はジメチルホルムアミドまたはジメチルアセトアミドである。

【0096】

第29の実施形態において、本明細書に記載の方法における(例えば、第6、第9、第12、第18、第21、第24、第25、第26、第27もしくは第28の実施形態、または第6、第9もしくは第12の特定の実施形態において)式(VA')もしくは(VA)の化合物とイミン還元剤との間の反応について、または式(VIIA')もしくは(VIIA)の化合物とイミン還元剤との間の反応について、または式(VB)の化合物とイミン還元剤との間の反応について、または式(VIIB)の化合物とイミン還元剤との間の反応について、イミン還元剤は、水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素ガス、ギ酸アンモニウム、ボラン、ジボラン、ボランテトラヒドロフラン複合体(ボラン-THF)、ボラン-ジメチルスルフィド複合体(BMS)、ボラン-1,4-オキサチアン複合体、9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン(9-BBN)、水素化ジイソブチルアルミニウム(DIBAL)、水素化ホウ素リチウム(LiBH_4)、水素化ホウ素カリウム(KBH_4)、または水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム(Red-Al)から選択される。特定の実施形態において、イミン還元試薬は、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$)である。

【0097】

ある特定の実施形態において、第29の実施形態の方法について、式(VA')もしくは(VA)の化合物とイミン還元剤との間の反応、または式(VIIA')もしくは(VIIA)の化合物とイミン還元剤との間の反応、または式(VB)の化合物とイミン還元剤との間の反応、または式(VIIB)の化合物とイミン還元剤との間の反応は、アルコール、エーテル、ハロゲン化溶媒から選択される好適な溶媒中で行われ得る。いくつかの特定の実施形態において、溶媒はメタノール、エタノール、THFまたはDCMから選択される。いくつかのより特定の実施形態において、溶媒はジクロロメタンである。

【0098】

第30の実施形態において、式(VIA')、(VIA)、(VIIIA')、(VIIIA)、(XA')、(XA)、(VIB)、(VIIB)、または(XB)の化合物について、 X_1 は、メシレート、トシレート、プロシレート、またはトリフレートである。いくつかの特定の実施形態において、 X_1 はメシレートである。

【0099】

いくつかの実施形態において、スルホン化剤は、メタンスルホン酸無水物などのスルホン酸無水物、またはメタンスルホニルクロリド(MsCl)などのスルホン酸塩化物である。いくつかの特定の実施形態において、スルホン化剤はメタンスルホン酸無水物である。いくつかの特定の実施形態において、スルホン化剤はメタンスルホニルクロリドである。

【0100】

いくつかの実施形態において(例えば、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第19、第20、第21、第22、第23、第24、第25、第26、第27、第28、または第29の実施形態において)、式(IIA')、(IIA)、(VIIIA')、(VIIIA)、(IXA')、(IXA)、(IIB)、(VIIB)、または(IXB)の化合物と、本明細書に記載の方法におけるスルホン化剤との反応は、塩基の存在下で行われる。いくつかの実施形態において、塩基は非求核塩基である。例示的な非求核塩基には、

10

20

30

40

50

トリエチルアミン、イミダゾール、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ルチジン、ジメチルホルムアミド、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン(DBU)、またはテトラメチルピペリジンが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの特定の実施形態において、塩基はトリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンである。いくつかのより特定の実施形態において、塩基はトリエチルアミンである。いくつかのより特定の実施形態において、塩基はジイソプロピルエチルアミンである。

【0101】

任意の好適な溶媒は、式(IIA')、(IIA)、(VIIA')、(VIIA)、(IXA')、(IXA)、(IIB)、(VIIB)、または(IXB)の化合物とスルホン化剤との反応に使用されることができる。一実施形態において、溶媒はジクロロメタンである。

10

【0102】

第31の実施形態において、本明細書に記載の方法における(例えば、第7、第9、第26、第27、第28、第29もしくは第30の実施形態、または第7もしくは第9の特定の実施形態において)式(VIA')または(VIA)の化合物と式(b)の化合物との間の反応は、塩基の存在下で行われる。第31の実施形態において、本明細書に記載の方法における(例えば、第8、第25、第27、第28、第29もしくは第30の実施形態、または第8の特定の実施形態において)式(VIA')または(VIA)の化合物と式(a)の化合物との間の反応は、塩基の存在下で行われる。第31の実施形態において、本明細書に記載の方法における(例えば、第10、第25、第27、第28、第29もしくは第30の実施形態、または第10の特定の実施形態において)式(VIIIA')または(VIIIA)の化合物と式(a)の化合物との間の反応は、塩基の存在下で行われる。第31の実施形態において、本明細書に記載の方法における(例えば、第11、第12、第25、第27、第28、第29もしくは第30の実施形態、または第11もしくは第12の特定の実施形態において)式(XA')または(XA)の化合物と式(b)の化合物との間の反応は、塩基の存在下で行われる。第31の実施形態において、本明細書に記載の方法における(例えば、第19、第21、第26、第27、第28、第29または第30の実施形態において)式(VIB)の化合物と式(b)の化合物との間の反応は、塩基の存在下で行われる。第31の実施形態において、本明細書に記載の方法における(例えば、第20、第26、第27、第28、第29または第30の実施形態)式(VIB)化合物と式(a)化合物との間の反応は、塩基の存在下で行われる。第31の実施形態において、本明細書に記載の方法における(例えば、第22、第26、第27、第28、第29または第30の実施形態において)式(VIIIB)の化合物と式(a)の化合物との間の反応は、塩基の存在下で行われる。第31の実施形態において、本明細書に記載の方法における(例えば、第23、第24、第26、第27、第28、第29または第30の実施形態において)式(XB)の化合物と式(b)の化合物との間の反応は、塩基の存在下で行われる。塩基の例としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、または水素化カリウムが挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態において、塩基は炭酸カリウムである。

20

30

40

【0103】

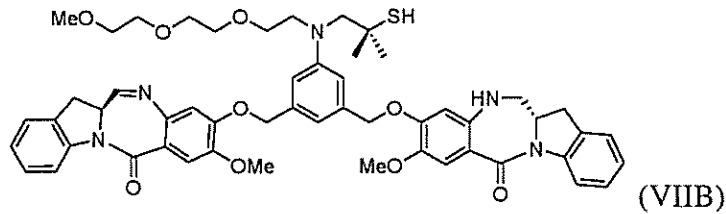
任意の好適な溶媒を第31の実施形態の方法に使用することができる。いくつかの実施形態において、溶媒は極性非プロトン溶媒である。例示的な溶媒としては、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジクロロメタン(DCMまたはCH₂Cl₂)、ジクロロエタン(DCE)、テトラヒドロフラン(THF)、ジメチルアセトアミド(DMAまたはDMAc)などが挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、溶媒はジメチルホルムアミドまたはジメチルアセトアミドである。

【0104】

ある特定の実施形態において、本明細書に記載の方法について、式(IVB)の化合物を還元剤と反応させて、式(VIIB)の化合物：

50

【化 2 2 7】



10

を形成する。

【 0 1 0 5】

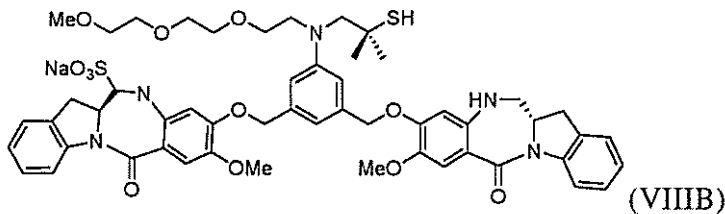
ジスルフィド基をチオール基に還元することができる任意の好適な還元剤を反応に使用することができる。例示的な還元剤としては、ジチオスレイトール(DTT)、トリス(2-カルボキシエチル)ホスフィン(TCEP)、または2-メルカプトエタノールが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの特定の実施形態において、還元剤はTCEPである。

【 0 1 0 6】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の方法について、式(VIIB)の化合物を亜硫酸水素ナトリウム、次亜硫酸ナトリウム、またはピロ亜硫酸ナトリウムと反応させて式(VIII B)の化合物：

20

【化 2 2 8】



30

を形成する。

【 0 1 0 7】

いくつかの実施形態において、式(VIIB)の化合物を亜硫酸水素ナトリウムと反応させて式(VIII B)の化合物を形成する。任意の好適な溶媒を反応に使用することができる。例示的な溶媒としては、水、DMA、アセトン、DMFなど、またはそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、反応は水とDMAの混合物中で行われる。

【実施例】

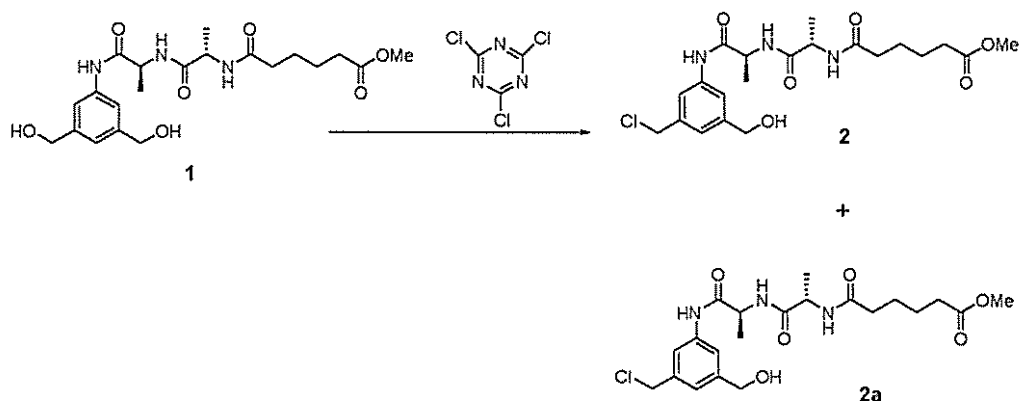
【 0 1 0 8】

実施例 1 メチル 6 - (((S) - 1 - (((S) - 1 - ((3 - (クロロメチル) - 5 - (ヒドロキシメチル) フェニル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) アミノ) - 6 - オキソヘキサノエート (化合物 2) の合成

40

50

【化 2 2 9】



不活性窒素下で攪拌子及び熱電対を備えた、乾燥した100 mL丸底フラスコに、DMF (5.0 mL、5体積)を充填した。シアヌル酸塩化物(0.274 g、0.65当量、1.49 mmol)を10分間にわたって少量ずつ添加した。溶液を60 ± 10分間攪拌し、次いで氷浴中で反応物を冷却しながら、DMF溶液(5.0 mL、5体積)のメチル6-(((S)-1-(((S)-1-((3,5-ビス(ヒドロキシメチル)フェニル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)アミノ)-6-オキソヘキサノエート(化合物1、1.0 g、2.29 mmol、1.0当量)を滴下した。反応混合物を16~24時間攪拌し、反応混合物の試料をHPLCによって分析した(図1Aを参照されたい。約1.0分でのピークは出発物質1に対応し、約1.3分でのピークは一塩素化生成物2に対応し、約1.5分でのピークは二塩素化副生成物2aに対応する)。反応混合物を2~5 まで冷却し、0.1 MのNaOH(5.0 mL、5体積)をゆっくりと反応混合物に添加した。得られた混合物を30 ± 5分間攪拌し、次いで酢酸エチル(50.0 mL、50.0体積)で抽出した。有機層を分離し、水(2 × 10.0 mL、2 × 10体積)で洗浄した。混合した水層を酢酸エチル(50.0 mL、50.0体積)で抽出した。有機相を混合し、濃縮した。粗物質を、0~30%の勾配(溶媒系は、(i)ジクロロメタン中の20%メタノール)及び(ii)ジクロロメタンで構成されている)で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、25分間にわたって精製した。生成物含有画分を混合し、真空下で濃縮して、所望の生成物を得た。

【0109】

実験を0.316 g(0.75当量、1.71 mmol)または0.358 g(0.85当量、1.94 mmol)のシアヌル酸塩化物で繰り返し、その反応混合物のHPLC分析をそれぞれ図1Bまたは図1Cに示す。同様の実験を、0.427 g(1.0当量、2.29 mmol)のシアヌル酸塩化物及び1.0 g(1.0当量、2.20 mmol)のメチル6-(((S)-1-(((S)-1-((3,5-ビス(ヒドロキシメチル)フェニル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)アミノ)-6-オキソヘキサノエート(1.0 g、2.29 mmol、1.0当量)でも行った。図1Dは、反応混合物のHPLCトレースを示す。図1A~1Dに示すように、0.85モル当量(または当量)のシアヌル酸塩化物の使用により、一塩素化生成物、化合物2に対して最適な収率をもたらした。

【0110】

実施例2. (3-(クロロメチル)-5-((2-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ)エチル)(2-メチル-2-(メチルジスルファニル)プロピル)アミノ)フェニル)メタノール(化合物4)の合成

10

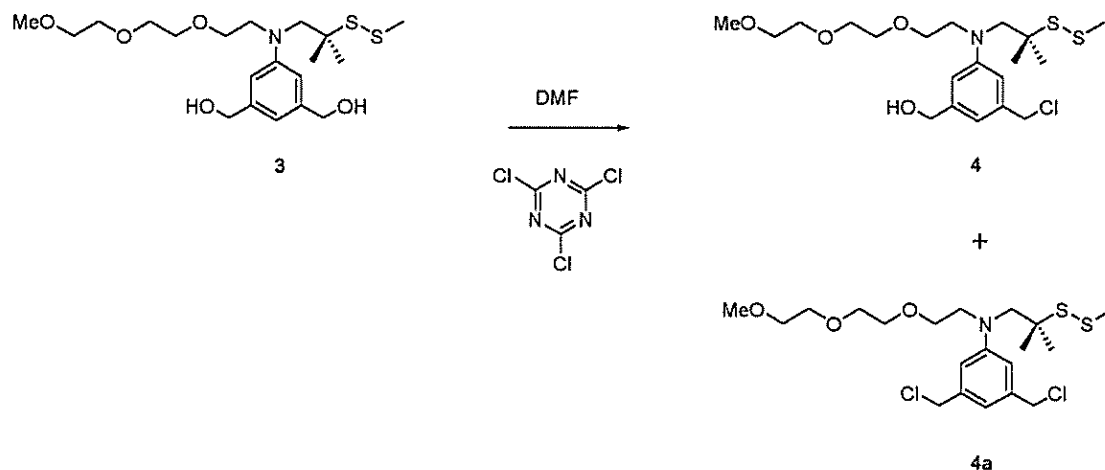
20

30

40

50

【化 2 3 0】



(5 - ((2 - (2 - (2 - メトキシエトキシ)エトキシ)エチル)(2 - メチル - 2 - (メチルジスルファニル)プロピル)アミノ) - 1, 3 - フェニレン)ジメタノール (化合物 3、5.0911 g、11.74 mmol、1.0 当量) を、乾燥した 50 mL の丸底フラスコ中の DMF (30 mL、3.0 体積) に溶解し、得られた溶液を、窒素を充填した乾燥した 500 mL の丸底フラスコに移した。50 mL の丸底フラスコを DMF (2 × 20.0 mL、2 × 2.0 体積) ですすぎ、溶液を 500 mL の丸底フラスコに加えた。化合物 3 の混合 DMF 溶液を 25 ± 2 で 2 時間攪拌して均質な溶液を得た。シアヌル酸塩化物 (1.6557 g、0.75 当量、8.805 mmol) を窒素下で別個の乾燥丸底フラスコに添加し、DMF (30.0 mL、3.0 体積) をフラスコに添加した。得られた混合物を 3 ± 2 で 30 ± 10 分間攪拌して黄褐色の懸濁液を得、次いでこれを添加漏斗に移し、25 ± 3 で温度を維持しながら、化合物 3 の DMF 溶液に 1 mL / 分で滴下した。得られた反応混合物を 20 分間攪拌し、HPLC - UV 分析法によって反応をモニターした。50 ± 5 分後に反応が完了したと見なされた。反応混合物に酢酸エチルを加え、続いて 0.5 M の NaOH (25.0 mL、2.5 体積) を徐々に加えた。得られた混合物を 30 ± 5 分間攪拌し、次いで分液漏斗に移した。酢酸エチルの別の部分 (400 mL、40 体積) を分液漏斗に加え、続いて脱イオン水 (100 mL、10 体積) を加えた。有機相及び水相を分離し、水相が pH < 4 を有する場合は、有機相を再び 0.5 M の NaOH で洗浄した。有機相を水 (2 × 100 mL、2 × 10 体積) で洗浄し、次いで濃縮した。粗生成物を、40 分間にわたって 5 ~ 5.5% 酢酸エチル / ヘキサン の勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、続いて 5 分間で 100% 酢酸エチルに増加させた。所望の生成物、化合物 4 は、47% ~ 53% の酢酸エチルで溶出された。生成物含有画分を混合し、濃縮して、所望の生成物 (2.96 g、56%) を得た。

【0 1 1 1】

同様の実験を、0.65 当量、0.85 当量、または 1 当量のシアヌル酸塩化物で行った。所望の生成物の反応収率を以下に記載する：

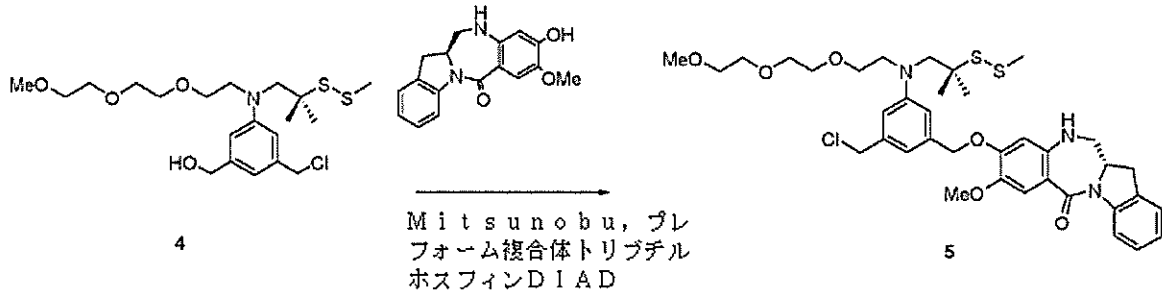
【表 1】

均等物	化合物 3	化合物 4	化合物 4 a	単離収率
0.65	41	42	14	41.3%
0.85	14	51	34	40.3%
1.0	17	49	33	40.3%

【0 1 1 2】

実施例 3 . 化合物 5 の合成

【化 2 3 1】



10

攪拌子及び熱電対を備えた乾燥した100 mL丸底フラスコに、テトラヒドロフラン(10.0 mL、20体積)を窒素下で添加し、続いて 5 ± 3 まで冷却した。トリ-n-ブチルホスフィン(0.332 mL、1.32 mmol)を添加し、続いて、添加漏斗を介してジイソプロピルアゾジカルボキシレート(0.261 mL、1.32 mmol)を 10 ± 2 分間にわたり滴下添加した。得られた混合物を 5 ± 3 で2時間攪拌した。別の乾燥した100 mL丸底フラスコに、(S)-9-ヒドロキシ-8-メトキシ-11,12,12a,13-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[5,6][1,4]ジアゼピノ[1,2-a]インドール-6-オン(0.328 g、1.10 mmol、1.00当量)を添加し、続いてテトラヒドロフラン(10.0 mL、20体積)を添加した。得られた混合物を窒素下、 20 ± 5 で攪拌して、わずかに濁った溶液を得た。この溶液に(3-(クロロメチル)-5-(2-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ)エチル)(2-メチル-2-(メチルジスルファニル)プロピル)アミノ)フェニル)メタン(0.5 g、1.10 mmol)を添加し、得られた混合物を 20 ± 5 で攪拌してわずかに濁った溶液を得、これを 5 ± 3 まで冷却し、トリ-n-ブチルホスフィン及びジイソプロピルアゾジカルボキシレートの混合物を含有する丸底フラスコに 5 ± 3 で温度を維持しながら、添加漏斗を介して 10 ± 2 分間滴下した。得られた反応混合物を16~24時間、 20 ± 5 にゆっくりと温めながら一晩攪拌した。HPLC分析によって反応をモニターし、出発物質の60%が生成物に変換したときに、反応が完了したと見なされた。反応の完了時に、炭酸カリウム支持シリカゲル(1.0 g)を反応混合物に添加し、 30 ± 5 分間攪拌し、濾過して固体を除去した。濾液を濃縮乾燥させ、ジクロロメタン(3.0 mL、6体積)に再溶解した。粗生成物を、0~100%酢酸エチル/ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーを介して40分間にわたって精製した。純粋生成物含有画分を混合し、濃縮して乾燥させて、所望の生成物5(0.140 g、収率17.3%)を得た。この反応収率は、DMFを含有していたため、出発物質4の不正確な重量に起因する。

20

30

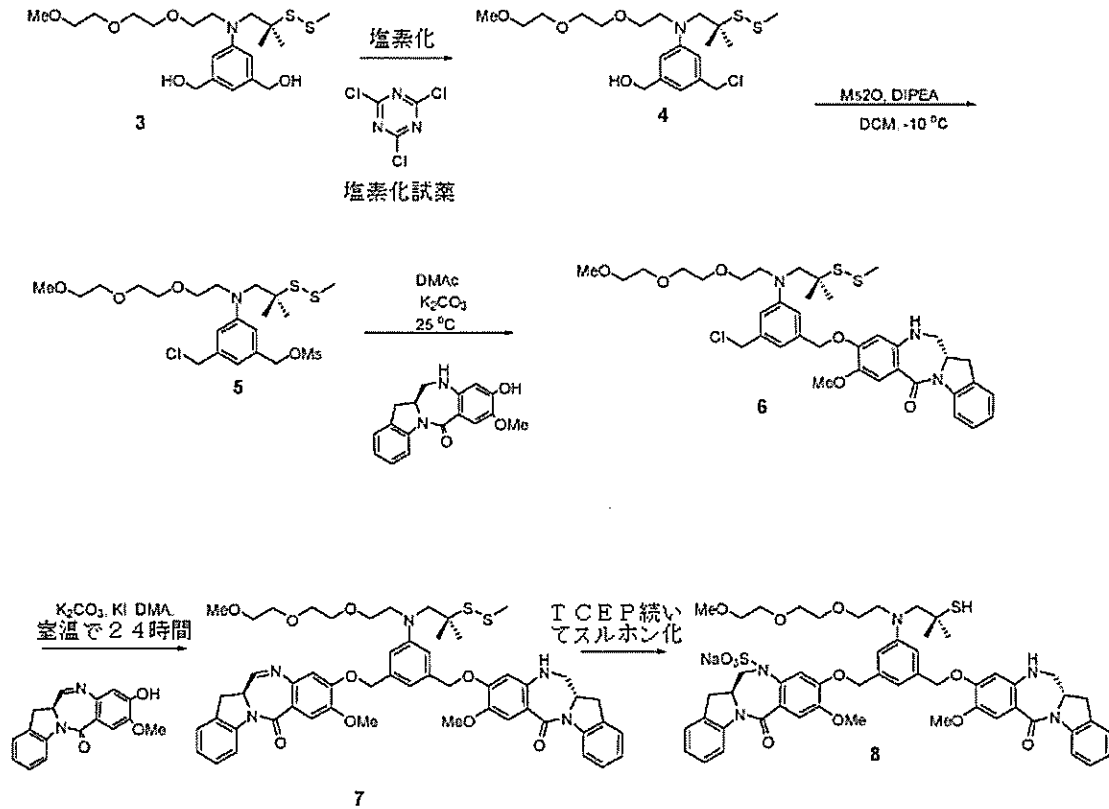
【0113】

実施例4. 化合物8の合成

40

50

【化 2 3 2】



10

20

ステップ 1 .

攪拌子及び熱電対を備えた乾燥した 250 mL 丸底フラスコ (RBF) に、窒素をゆっくりと充填した。乾燥した 50 mL 丸底フラスコで、(5-(2-(2-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ)エチル)(2-メチル-2-(メチルジスルファニル)プロピル)アミノ)-1,3-フェニレン)ジメタノール (化合物 3) 10.12 g (22.26 mmol) を DMF (40 mL、4.0 体積) に溶解した。得られた溶液を 500 mL RBF に移した。化合物 3 を含有する 50 mL RBF を DMF (30.0 mL、3.0 体積) ですすぎ、この溶液を 500 mL RBF に添加した。500 mL RBF 中の溶液を 25 ± 2 で、600 rpm で 1 時間以上攪拌して均質な懸濁液を得た。別の乾燥した 100 mL RBF に、2,4,6-トリクロロ-1,3,5-トリアジン (TCT) 3.14 g (16.70 mmol) を添加した。RBF に窒素を充填し、次いで 20.0 mL (2.0 体積) の DMF を添加した。得られた混合物を 3 ± 2 で 30 ± 5 分間攪拌して溶液を形成し、これを別の漏斗に移し、25 ± 3 で温度を維持しながら 20 ± 3 分間にわたって 500 mL RBF に滴下した。得られた反応混合物を 50 ± 5 分間攪拌した。反応の完了時、別の漏斗を介して酢酸エチル (100.0 mL、10 体積) を反応物に添加して反応をクエンチし、続いて、反応温度を 30 未満に維持しながら 0.5 M の NaOH (50.0 mL、5 体積) を添加した。得られた混合物を 30 ± 5 分間攪拌し、次いで分液漏斗に移した。追加の 800 mL (80 体積) の酢酸エチル、続いて 100 mL (10 体積) の脱イオン水を分液漏斗に添加した。有機相を分離し、水 (2 × 200.0 mL、2 × 20 体積) で洗浄した。混合した有機相を、ロータリーエバポレーターを使用して濃縮した。粗生成物を、0 ~ 55% 酢酸エチル/ヘキサン の勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して 40 分間にわたって精製し、次いで 5 分間にわたって 100% 酢酸エチルに増加させて、所望の生成物 (3-(クロロメチル)-5-(2-(2-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ)エチル)(2-メチル-2-(メチルジスルファニル)プロピル)アミノ)フェニル)メタノール (化合物 4) (4.9429 g、10.72 mmol、収率 48.1%) を得た。

30

40

50

【0114】

ステップ2

化合物4 (4.0788 g、8.81 mmol) をジクロロメタン (20.0 mL、5体積) に溶解した。得られた透明な黄色溶液を -10 に冷却し、メタンスルホン酸無水物 (4.90 g、27.3 mmol) を添加した。N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (9.23 mL、52.9 mmol) をジクロロメタン (20.0 mL、5体積) に溶解し、得られた溶液を、反応温度を -10 に維持しながら、化合物4及び無水メタンスルホン酸の混合物にゆっくりと添加した。15分後、氷水とメタノール (20.0 mL、5体積) の1:1混合物を添加することによって反応をクエンチし、-10で、5分間1000 rpmで撹拌した。次いで、混合物を予め冷却した(5)水(36.0 mL、9.0体積) に添加し、-10で撹拌し、続いてメタンスルホン酸水溶液(5%溶液、10.0 mL、2.5体積) を添加した。得られた溶液を0で5分間撹拌し、DCM(16.0 mL、40.0体積) を添加し、この混合物を1分間撹拌した。有機層を分離して、反応リアクターに戻し、予め冷却した(5)水(36.0 mL、9.0体積) 及びメタンスルホン酸水溶液(5%溶媒、13.2 mL、3.3体積) をリアクターに加えた。混合物を8分間撹拌し、有機層を分離し、氷/水(2×42.7 mL、2×10.5体積) で洗浄した。混合した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空オープン中で除去して、所望の生成物3-(クロロメチル)-5-(2-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ)エチル)(2-メチル-2-(メチルジスルファニル)プロピル)アミノ)ベンジルメタンスルホン酸塩(化合物5)(4.8740 g、8.81 mmol、収率100%)を得た。

10

20

【0115】

ステップ3

(S)-9-ヒドロキシ-8-メトキシ-11,12,12a,13-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[5,6][1,4]ジアゼピノ[1,2-a]インドール-6-オン(化合物5)(0.124 g、0.418 mmol) 及びN,N-ジメチルアセトアミド(1.0 mL、4体積) を、撹拌子及び熱電対を備えた100 mLのRBFに添加し、この溶液を超音波処理した。炭酸カリウム(0.114 g、0.828 mmol) を溶液に添加した。20 mLガラスバイアル中で、化合物5(0.2263 g、0.414 mmol) をN,N-ジメチルアセトアミド(1.5 mL、6体積) に溶解し、得られた溶液を1時間にわたって100 mLのRBF反応容器にゆっくりと添加した。反応混合物を、反応温度を20 ± 3 に維持しながら、800 rpmで11時間撹拌した。水(3 mL、10体積) をゆっくりと添加し、15 ± 5分間撹拌して反応をクエンチした。次いで酢酸エチル(9 mL、30体積) を反応混合物に添加し、15 ± 5分間撹拌した。得られた混合物を分液漏斗に移し、有機相を単離した。水層を酢酸エチル(3×12 mL、3×40体積) で洗浄した。混合した有機層を半飽和ブライン溶液(1×9 mL、1×30体積) で洗浄し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を、0~70%酢酸エチル/ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより35分間にわたって精製して、所望の生成物(S)-9-(3-(クロロメチル)-5-(2-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ)エチル)(2-メチル-2-(メチルジスルファニル)プロピル)アミノ)ベンジル)オキシ-8-メトキシ-11,12,12a,13-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[5,6][1,4]ジアゼピノ[1,2-a]インドール-6-オン(化合物6)(0.1549 g、0.212 mmol、収率51.2%)を得た。

30

40

【0116】

ステップ4

撹拌子、熱電対及び加熱マンテルを備えた乾燥した50 mL丸底フラスコ(RBF) 中で、(S)-9-(3-(クロロメチル)-5-(2-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ)エチル)(2-メチル-2-(メチルジスルファニル)プロピル)アミノ)ベンジル)オキシ-8-メトキシ-11,12,12a,13-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[5,6][1,4]ジアゼピノ[1,2-a]インドール-6-オン(0.1

50

50 g、0.195 mmol)を充填した。N,N-ジメチルアセトアミド(3.0 mL、6体積)を添加し、得られた混合物を20 ± 5 で攪拌して、透明な淡褐色溶液を得た。淡褐色溶液にヨウ化カリウム(0.032 g、0.195 mmol)、続いて炭酸カリウム(0.054 g、0.390 mmol)を添加した。20 mL ガラスバイアル中で、(S)-9-ヒドロキシ-8-メトキシ-12a,13-ジヒドロ-6H-ベンゾ[5,6][1,4]ジアゼピノ[1,2-a]インドール-6-オン(0.071 g、0.234 mmol)をN,N-ジメチルアセトアミド(2.0 mL、4体積)に溶解した。得られた溶液をRBF中の反応混合物にゆっくりと添加すると、反応溶液が黄褐色に変わった。反応混合物を30 ± 3 で加熱しながら24時間攪拌し、次いで20 ± 5 まで冷却した。脱イオン水(6 mL、20体積)を反応混合物に添加して反応をクエンチし、生成物を沈殿させた。生成物を濾過し、脱イオン水(2 × 3 mL、10体積)で洗浄し、ジクロロメタン(12 mL、40体積)に再溶解した。ジクロロメタン溶液を脱イオン水(6 mL、20体積)と混合し、有機相を分離し、半飽和ブライン(2 × 6 mL、2 × 20体積)及び水(2 × 6 mL、2 × 20体積)で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で約0.45 mL(1.5体積)まで濃縮した。粗生成物を、0~100%酢酸エチル/ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより50分間にわたって精製し、次いで5分間で100%酢酸エチルに増加して、所望の生成物(S)-8-メトキシ-9-(3-(3-(S)-8-メトキシ-6-オキシ-11,12,12a,13-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[5,6][1,4]ジアゼピノ[1,2-a]インドール-9-イル)オキシ)メチル)-5-(2-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ)エチル)(2-メチル-2-(メチルジスルファニル)プロピル)アミノ)ベンジル)オキシ)-12a,13-ジヒドロ-6H-ベンゾ[5,6][1,4]ジアゼピノ[1,2-a]インドール-6-オン(0.1033 g、0.105 mmol、収率53.6%)を得る。

10

20

【0117】

ステップ5

TCEP(3.1 g)を数滴の水で湿らせた。飽和NaHCO₃(85 mL)を、pH 6.5に達するまで添加した。0.1 Mリン酸緩衝液(34 mL)を新たに調製し、pH 6.5に調整した後、TCEP溶液に添加した。化合物7(10.1 g)をアセトニトリル(588 mL)及びMeOH(257 mL)に溶解し、TCEP溶液と混合した。2時間後、追加のTCEP(310 mg)を添加し(NaHCO₃溶液に溶解し、pHを6.5に調整した)、この混合物をさらに2時間攪拌した。DCM(1.3 L)及び水(600 mL)を添加した。分離後、水相をDCM(250 mL)で抽出した。混合した有機相を水(2 × 250 mL)で洗浄し、蒸発乾燥させて、9.6 gの還元化合物を得た。

30

【0118】

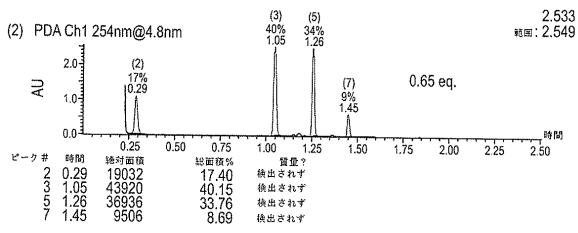
還元化合物(9.5 g)をアルゴン下で、2-プロパノール(522 mL)及び水(261 mL)に室温で懸濁した。上記懸濁液に固体として亜硫酸水素ナトリウム(6.78 g)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、透明な溶液を得た。黄色の溶液を濾過した。次いで、得られた溶液を水(500 mL)で希釈し、それぞれ593 gの2つの等しい部分に分割した。これらを3 L丸底フラスコに移し、ドライアイス浴中で冷凍し、乾燥粉末が得られるまで凍結乾燥させた(凍結乾燥中フラスコを周囲温度で維持した)。画分は、オフホワイトの凍結乾燥粉末として、化合物8をそれぞれ7.2 g及び7.4 g得た。

40

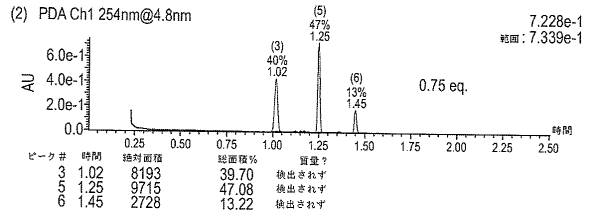
50

【図面】

【図 1 A】

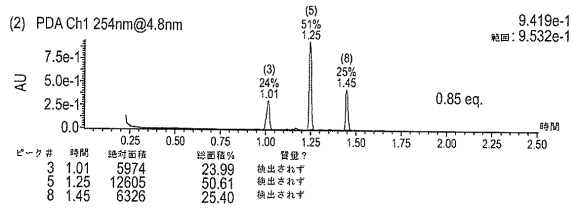


【図 1 B】

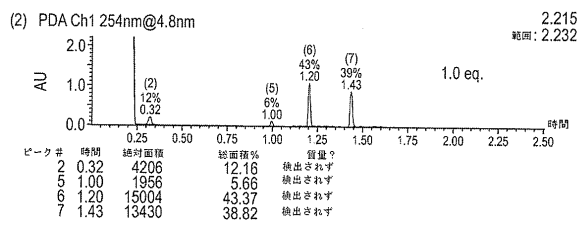


10

【図 1 C】



【図 1 D】



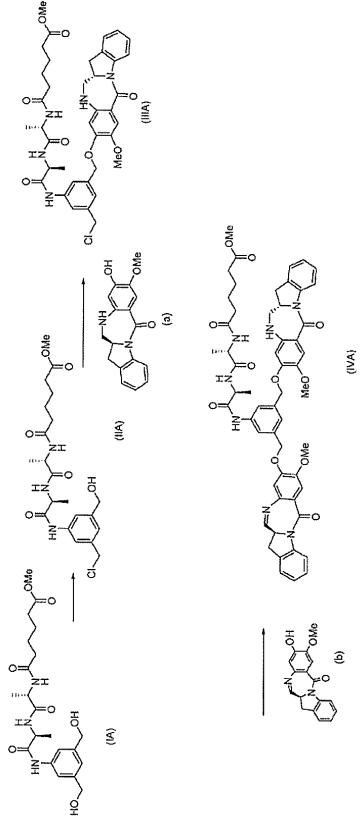
20

30

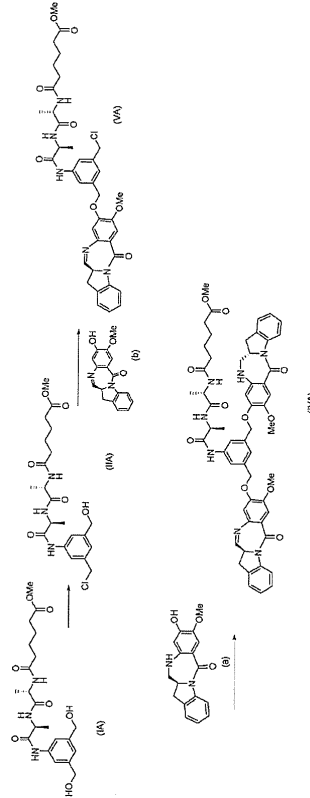
40

50

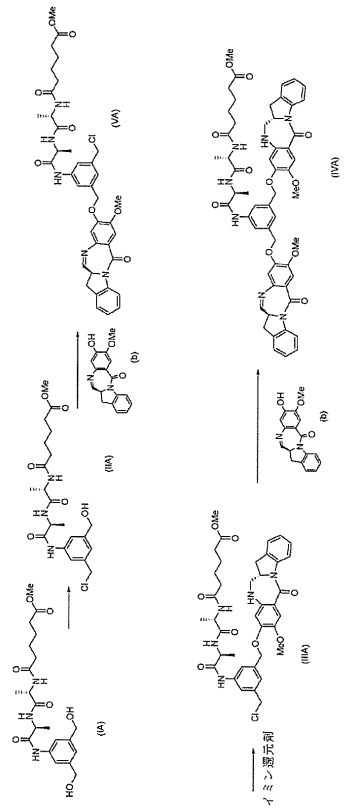
【 図 2 】



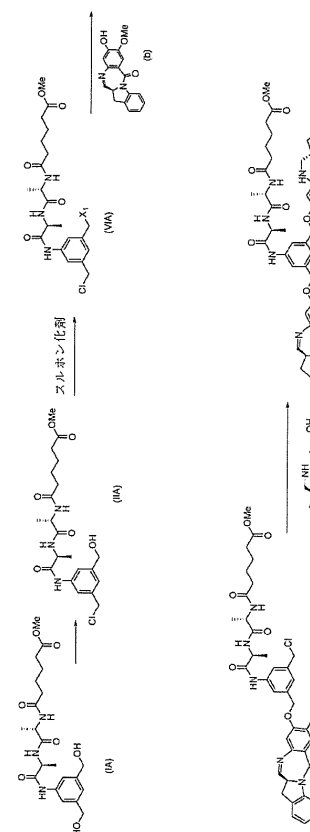
【 図 3 】



【 図 4 】



【 図 5 】



10

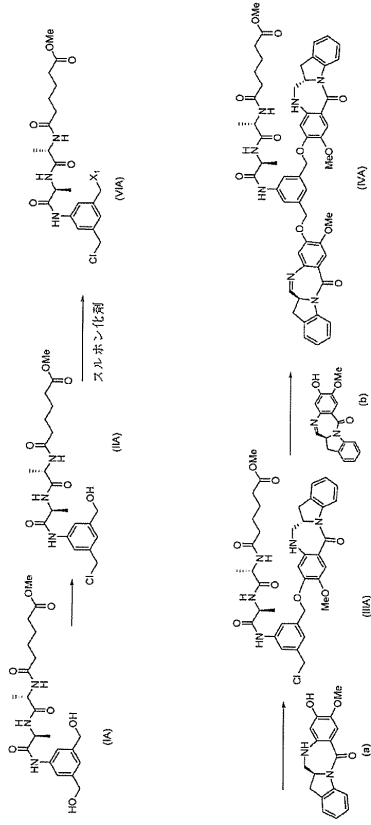
20

30

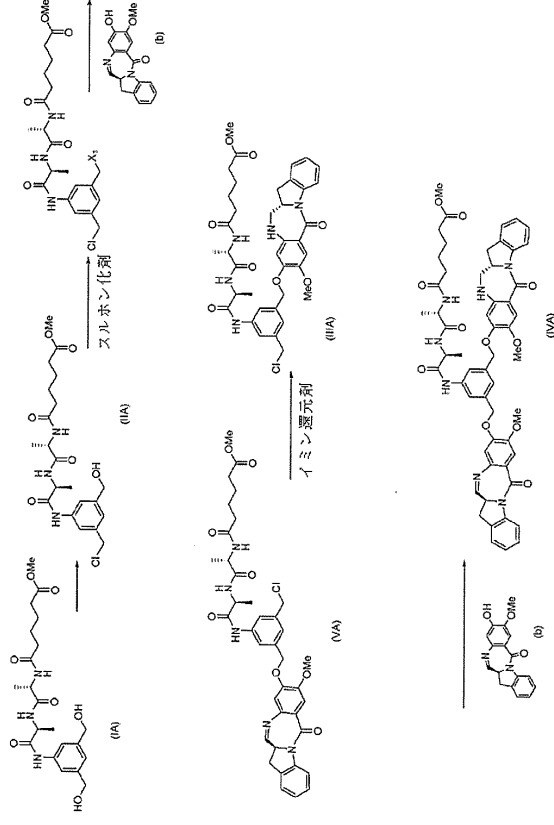
40

50

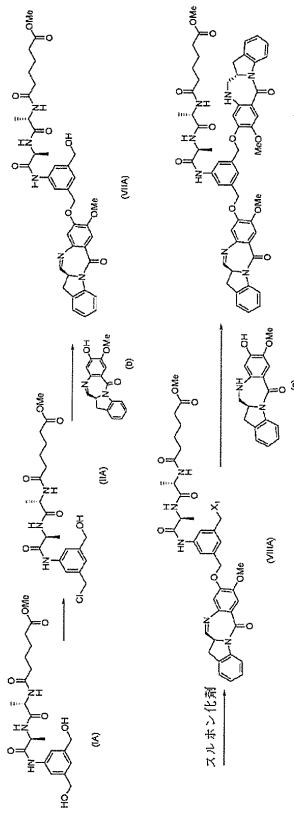
【 図 6 】



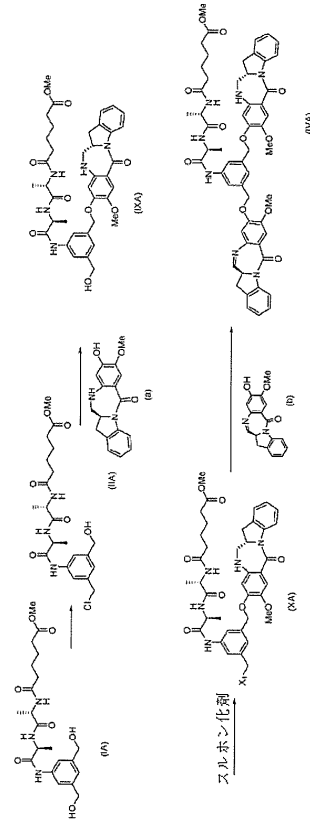
【 図 7 】



【 図 8 】



【 図 9 】



10

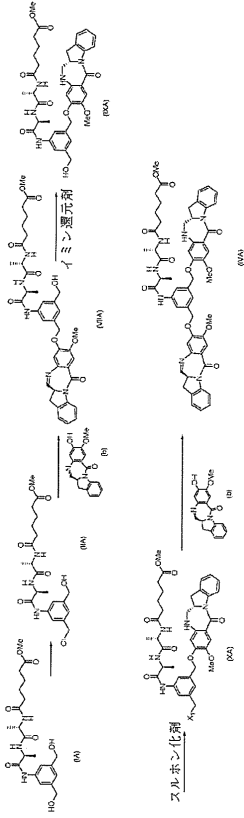
20

30

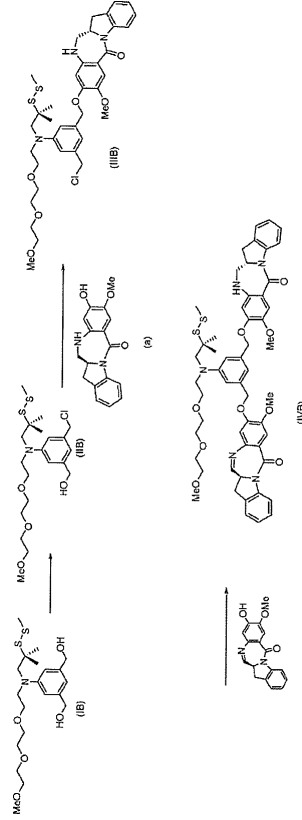
40

50

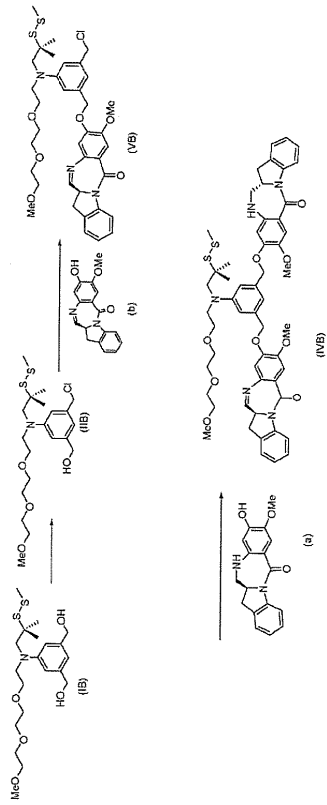
【 図 1 0 】



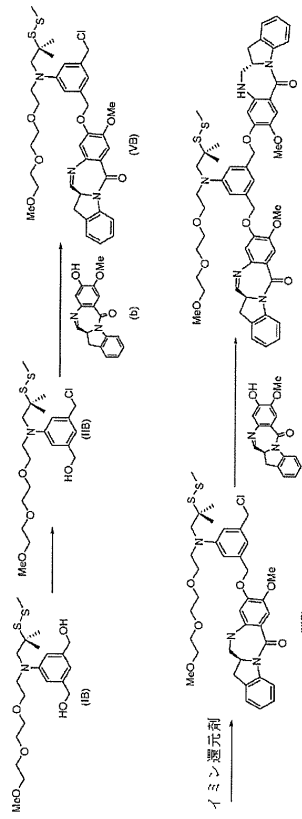
【 図 1 1 】



【 図 1 2 】



【 図 1 3 】



10

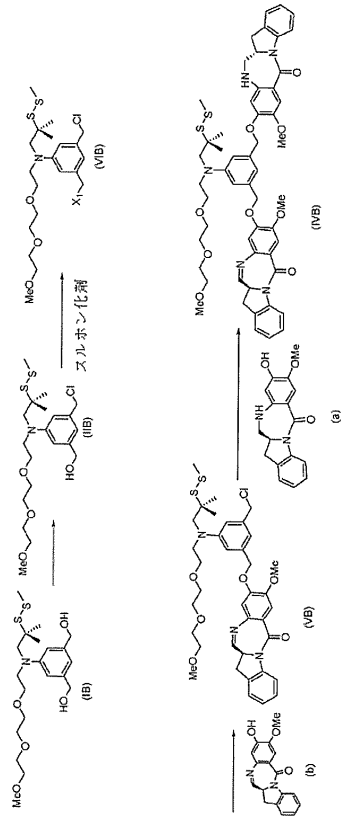
20

30

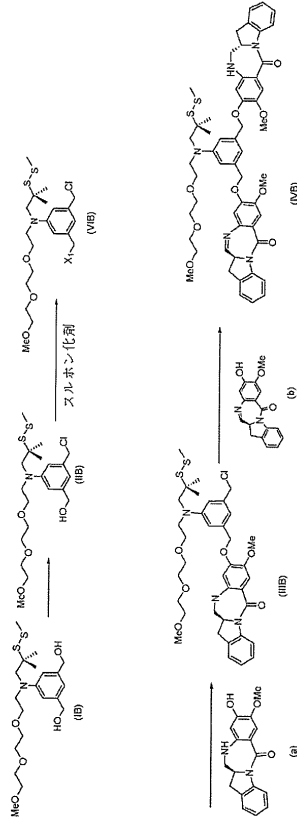
40

50

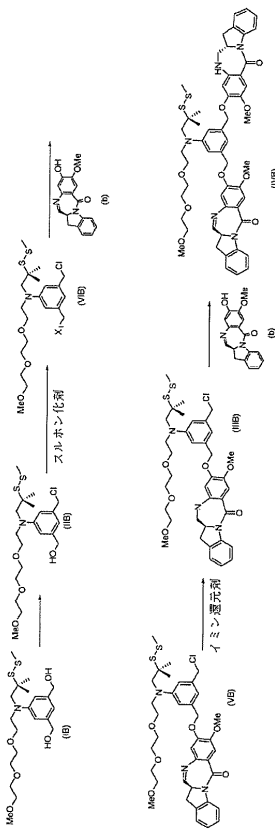
【 図 1 4 】



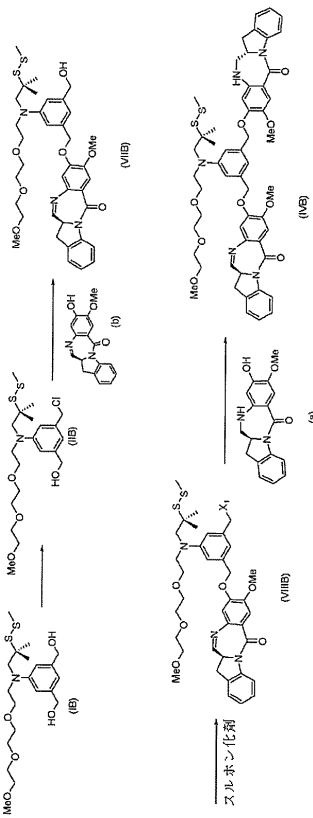
【 図 1 5 】



【 図 1 6 】



【 図 1 7 】



10

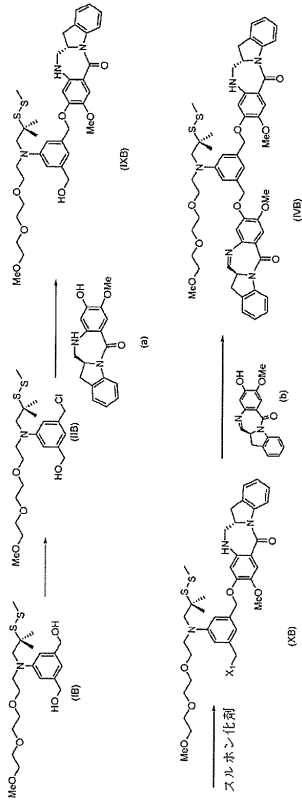
20

30

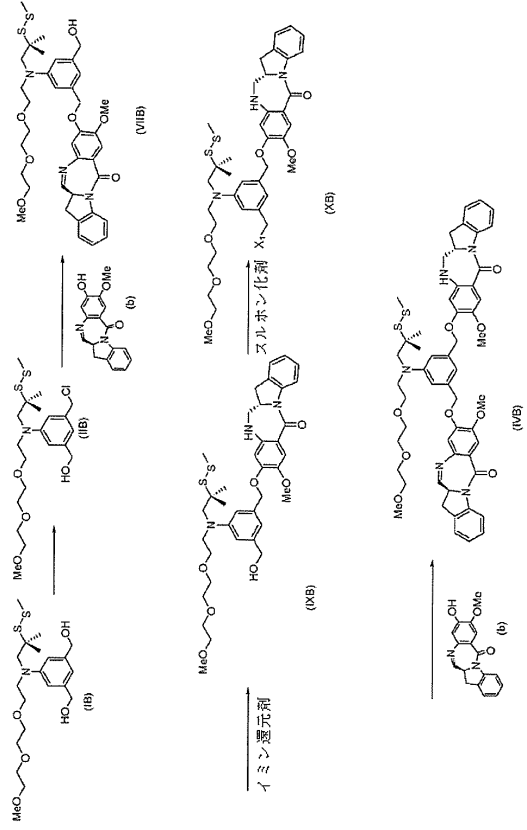
40

50

【 18 】



【 19 】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(72)発明者 シルバ, リチャード・エイ
アメリカ合衆国マサチューセッツ州02492, ニーダム, グリーンデール・アベニュー 587

審査官 西澤 龍彦

(56)参考文献 国際公開第2017/015496(WO, A1)
国際公開第2018/140435(WO, A1)
国際公開第2017/091745(WO, A1)
国際公開第2017/004026(WO, A1)
国際公開第2017/004025(WO, A1)
国際公開第2019/133652(WO, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C07K
CAplus/REGISTRY(STN)