

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7630444号
(P7630444)

(45)発行日 令和7年2月17日(2025.2.17)

(24)登録日 令和7年2月6日(2025.2.6)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 249/08 (2006.01)

C 0 7 D 249/08

5 3 5

請求項の数 15 (全36頁)

(21)出願番号	特願2021-564434(P2021-564434)	(73)特許権者	313015775
(86)(22)出願日	令和2年5月1日(2020.5.1)		カリオファーム セラピューティクス ,
(65)公表番号	特表2022-531576(P2022-531576		インコーポレイテッド
	A)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2
(43)公表日	令和4年7月7日(2022.7.7)		4 5 9 ニュートン , ウェルズ アベニュー
(86)国際出願番号	PCT/US2020/031124		ー 8 5
(87)国際公開番号	WO2020/223678	(74)代理人	100095832
(87)国際公開日	令和2年11月5日(2020.11.5)		弁理士 細田 芳徳
審査請求日	令和5年4月12日(2023.4.12)	(74)代理人	100187850
(31)優先権主張番号	62/841,649		弁理士 細田 芳弘
(32)優先日	令和1年5月1日(2019.5.1)	(72)発明者	オースタッド , ブライアン クリントン
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1
			8 7 6 テュークスベリー , ミッチェル
			ジー . ドライブ 1 7 0
		(72)発明者	ロー , デービッド , ジー .
			最終頁に続く

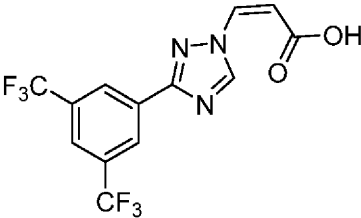
(54)【発明の名称】 X P O 1 阻害剤の調製プロセス及びX P O 1 阻害剤の調製に用いられる中間体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

構造式 I I I により表される化合物

【化 1】



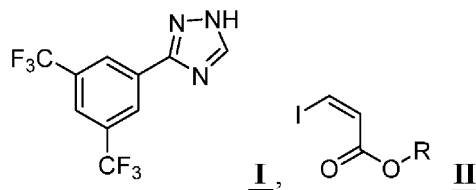
III

10

を形成するプロセスであって：

構造式 I により表される化合物と、構造式 I I により表される化合物

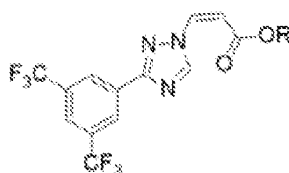
【化 2】



とを、1,4-ジアザビスクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)を触媒とし、Et₃N、ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)、ピペリジン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)から選択される有機塩基及び溶剤2-メチルテトラヒドロフラン(MeTHF)の存在下に反応させ、構造式IIIaにより表される化合物

10

【化 3】

IIIa

を生成するステップ、ここで、DABCOは、前記構造式 I により表される化合物の量に基づいて、0.05 ~ 0.2 モル当量の量で存在する；

20

単離することなく、前記構造式 IIIa により表される化合物と、無機塩基とを、イソプロピルアルコール(IPA)の存在下に反応させ、構造式 III により表される化合物を生成するステップ、ここで、前記無機塩基は、LiOH、NaOH又はKOHである；並びに

前記構造式 III により表される化合物を単離するステップを含み、ここで、Rは、C₂ ~ C₅アルキル又はC₆ ~ C₁₈アリールである、プロセス。

【請求項 2】

Rはイソプロピル又はフェニルである、請求項 1に記載のプロセス。

【請求項 3】

30

前記触媒及び前記有機塩基は、前記構造式 II により表される化合物の 1 モル当量未満の合わせた量で存在する、請求項 1 ~ 2のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 4】

前記触媒は、前記構造式 I により表される化合物の量に基づいて 0.1 モル当量の量で存在する、請求項 1 ~ 3のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 5】

前記有機塩基は、前記構造式 I により表される化合物の量に基づいて 0.5 ~ 2 モル当量の量で存在する、請求項 1 ~ 4のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 6】

前記有機塩基は、前記構造式 I により表される化合物の量に基づいて 1.0 モル当量の量で存在する、請求項 1 ~ 5のいずれか一項に記載のプロセス。

40

【請求項 7】

前記有機塩基は、DIPEAである、請求項 1 ~ 6のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 8】

前記構造式 II の化合物の量は、構造式 I の化合物の量に基づいて 1.0 ~ 1.5 モル当量である、請求項 1 ~ 7のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 9】

構造式 I により表される化合物と構造式 II により表される化合物とを反応させ構造式 IIIa により表される化合物を生成するステップは、前記構造式 I により表される化合物と、前記構造式 II により表される化合物とを、5 ~ 55 の温度で反応させるステッ

50

ブを含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 10】

構造式 III a により表される化合物と無機塩基とを反応させ構造式 III により表される化合物を生成するステップは、前記構造式 III a により表される化合物と、無機塩基とを、5 ~ 55 の温度で反応させるステップを含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 11】

反応混合物から前記構造式 III により表される化合物を単離するステップをさらに含む、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 12】

前記構造式 III により表される化合物を単離するステップは：

(i) 水及び HCl を、前記構造式 III により表される化合物を含む前記反応混合物に添加し、これにより、水相及び有機相を生成するステップ；

(ii) 前記有機相を分離し、任意選択により濃縮し、これにより、最終有機相を生成するステップ；

(iii) $\text{C}_5 \sim \text{C}_{12}$ 炭化水素溶剤を前記最終有機相に添加し、これにより、前記構造式 III により表される化合物の沈殿物を生成するステップ；並びに

(iv) 前記構造式 III により表される化合物の前記沈殿物を単離するステップを含む、請求項 11 に記載のプロセス。

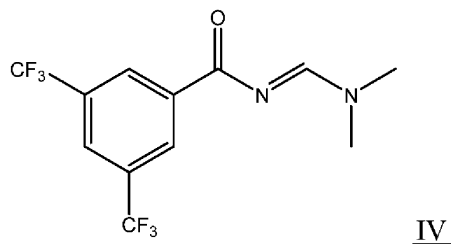
【請求項 13】

前記 $\text{C}_5 \sim \text{C}_{12}$ 炭化水素溶剤はヘプタン又はイソオクタンである、請求項 12 に記載のプロセス。

【請求項 14】

構造式 IV により表される化合物

【化 4】

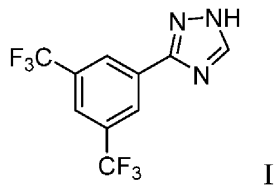


と、構造式 V により表されるヒドラジン



とを反応させ、構造式 I により表される化合物

【化 5】



を生成するステップ；及び

前記構造式 I により表される化合物を単離するステップ

をさらに含む、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 15】

前記構造式 IV により表される化合物と、構造式 V により表される前記ヒドラジンとを反応させるステップは、ギ酸、酢酸又はプロピオン酸から選択される有機酸の存在下で行われる、請求項 14 に記載のプロセス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

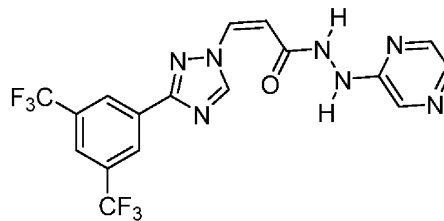
本出願は、2019年5月1日に出願の米国仮特許出願第62/841,649号に基づく利益を主張する。上記出願に係る全教示は、参照により本明細書において援用されている。

【背景技術】

【0002】

セリネクスルは、CRM1/XPO1活性に関連する生理学的状態の処置及び/又は予防に用いられる核外輸送の選択的阻害剤である。セリネクスルは、以下の構造式：

【化1】



により表される。

【0003】

セリネクスルの合成は、Karyopharm Therapeutics Inc.による国際公開第2013019548A1号パンフレットにおいて初めて開示された。ここに報告されている合成方法は少量のセリネクスルの提供には成功したが、彼等は、所望される高いZ-異性体含有量を有するセリネクスルを提供するために複数の精製ステップ（クロマトグラフィ及び結晶化）が必要であることに苦労していた。この出願において開示されているプロセスは、彼等が意図した規模には十分に好適であったが、これらの精製ステップが原因となり、商業的な製造を目的とした場合には非効率的である。

【0004】

その最後から2番目の中間体（以下に構造式IIIにより表されている）からのセリネクスルの向上した合成が、同じくKaryopharm Therapeutics Inc.による国際公開第2016025904A1号パンフレットに開示されている。中間体IIIをセリネクスルに転換する最終合成ステージに関連する難題は解決されているが、中間体IIIの調製方法は提供されていない。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

商業的に適切な規模におけるセリネクスル及びその中間体の調製に好適な効率的な製造プロセスに対する要求が存在している。

【0006】

本発明は、セリネクスルの合成に有用である中間体（例えば、構造式IIIにより表される化合物）を調製するための新規で効率的なプロセスを提供することを目的とする。これらのプロセスは、セリネクスルの前合成に関連する難題を解決するものである。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明は、構造式III

10

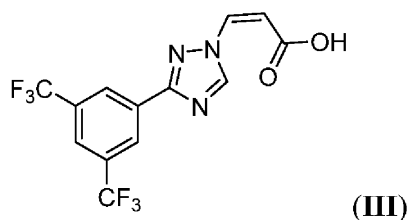
20

30

40

50

【化 2】

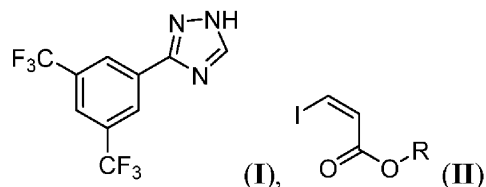


により表される化合物を形成するプロセスであって：

構造式 (I) により表される化合物と、構造式 (II) により表される化合物

10

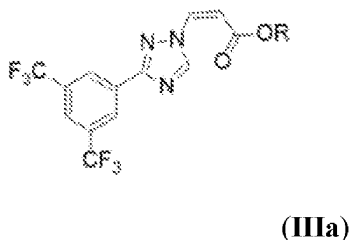
【化 3】



とを、触媒、有機塩基及びエーテル含有溶剤の存在下に、構造式 (IIIa) により表される化合物

【化 4】

20



の生成に好適な条件下で反応させるステップ；並びに

単離することなく、構造式 (IIIa) により表される化合物と、無機塩基とを、イソプロピルアルコール (IPA) の存在下に、構造式 (II) により表される化合物の生成に好適な条件下で反応させるステップ；並びに

30

構造式 (II) により表される化合物を単離するステップを含み、
ここで、R は、 $C_2 \sim C_5$ アルキル、 $C_6 \sim C_{18}$ アリール、5 ~ 18 員ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル又は 3 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルであり、その各々は、任意選択により、及び、独立して、ハロ、CN、OH、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})_2$ 及び $C_1 \sim C_3$ アルコキシから選択される 1 つ以上の置換基で置換されている、プロセスに関する。

【0008】

40

本明細書中以下の実施例に記載されているとおり、触媒、有機塩基、エーテル含有溶剤、無機塩基及び相間移動触媒の組み合わせを構造式 III により表される化合物の合成方法に採用することで、中間体を単離するステップを排除しながらも、有利に高い収率及び優れた立体選択性が予想外にも得られた。

【0009】

前述の事項は、添付の図面において図示されているとおり、本発明の例示的な実施形態の以下のより具体的な説明から明らかとされ、ここで、上記図面において、同様の符号は、異なる図を通して同一の構成要素を指すものである。図面は、必ずしも縮尺どおりではなく、本発明の実施形態の図示に際して強調がなされている。

【図面の簡単な説明】

50

【 0 0 1 0 】

【図 1】図 1 は、米国特許第 1 0 , 5 1 9 , 1 3 9 号明細書に記載されているセリネクソル形態 A の粉末 X 線回折 (X R P D) パターンである。

【図 2】図 2 は、米国特許第 1 0 , 5 1 9 , 1 3 9 号明細書に記載されているセリネクソルのアセトニトリル溶媒和物の X R P D パターンである。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 1 】

本発明に係る新規機構は、以下における本発明の発明を実施するための形態の考察により、当業者に明らかとなるであろう。しかしながら、提示されている本発明に係る発明を実施するための形態及び特定の実施例は、本発明の一定の実施形態を表している一方で、本発明の趣旨及び範囲内である種々の変更及び改変は以下の本発明に係る発明を実施するための形態及び特許請求の範囲から当業者に明らかとなるために、単なる例示を目的とするために提供されていることが理解されるべきである。

10

【 0 0 1 2 】

定義

本発明の化合物は広く上記のものを含み、本明細書に開示のクラス、サブクラス及び種によってさらに例示される。本明細書において用いられるところ、別段の定めがある場合を除き、以下の定義が適用されることとなる。本発明の目的のために、化学的要素は、P e r i o d i c T a b l e o f t h e E l e m e n t s , C A S v e r s i o n , H a n d b o o k o f C h e m i s t r y a n d P h y s i c s , 7 5 th E d . に従って識別される。また、有機化学の一般原則が“ O r g a n i c C h e m i s t r y ” , T h o m a s S o r r e l l , U n i v e r s i t y S c i e n c e B o o k s , S a u s a l i t o : 1 9 9 9、及び、“ M a r c h ' s A d v a n c e d O r g a n i c C h e m i s t r y ” , 5 th E d . , E d . : S m i t h , M . B . a n d M a r c h , J . , J o h n W i l e y & S o n s , N e w Y o r k : 2 0 0 1 に記載されており、その全内容が参照により本明細書に援用される。

20

【 0 0 1 3 】

本明細書において別段の特定がある場合を除き、本明細書において用いられている命名法は一般に、N o m e n c l a t u r e o f O r g a n i c C h e m i s t r y , S e c t i o n s A , B , C , D , E , F , a n d H , P e r g a m o n P r e s s , O x f o r d , 1 9 7 9 (例示的な化学構造名及び化学構造の命名上のルールについては、参照により本明細書において援用されている) に記載されている例及びルールに従う。任意選択により、化合物の名称は、化学物質命名プログラム : A C D / C h e m S k e t c h , V e r s i o n 5 . 0 9 / S e p t e m b e r 2 0 0 1 , A d v a n c e d C h e m i s t r y D e v e l o p m e n t , I n c . , T o r o n t o , C a n a d a を用いて生成し得る。

30

【 0 0 1 4 】

「アルキル」は、例えば、1 ~ 1 6 個の炭素原子を有する飽和脂肪族分岐又は直鎖一価炭化水素基を意味する。例えば、「(C ₁ ~ C ₆) アルキル」は、直鎖又は分岐鎖に配置された 1 ~ 6 個の炭素原子を有する基を意味する。「(C ₁ ~ C ₆) アルキル」は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル及びヘキシルを含む。一態様において、アルキル基は 2 ~ 5 個の炭素原子を含有する。

40

【 0 0 1 5 】

「アルカン」は、上記に定義されているとおり、水素に結合しているアルキル基からなる炭化水素分子を意味する。

【 0 0 1 6 】

「シクロアルキル」は、例えば、3 ~ 1 2 個の炭素原子を有する飽和脂肪族環式炭化水素基を意味する。これは、単環式又は多環式であることが可能である (例えば、縮合、架橋又はスピロ) 。例えば、単環式 (C ₃ ~ C ₈) シクロアルキルは、単環式環に配置された 3 ~ 8 個の炭素原子を有する基を意味する。単環式 (C ₃ ~ C ₈) シクロアルキルとしては

50

、特に限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル及びシクロオクタンが挙げられる。

【 0 0 1 7 】

「シクロアルカン」は、上記に定義されているとおり、水素に結合しているシクロアルキル基からなる炭化水素分子を意味する。

【 0 0 1 8 】

「ヘテロシクロアルキル」は、例えば 3 ~ 12 員を有し、炭素原子及び N、O 又は S から選択される同一であっても異なっているもよい 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含有し、並びに、任意選択により、1 つ以上の二重結合を含有する飽和環を意味する。これは、単環式又は多環式であることが可能である（例えば、縮合、架橋又はスピロ）。

10

【 0 0 1 9 】

「ハロアルキル」は、上記に定義されている直鎖又は分岐アルキル基を指し、ここで、水素原子は、その一部又は全部がハロゲン原子で置換されていてもよく、並びに、モノ、ポリ及びペルハロアルキル基を含んでいてもよく、ここで、ハロゲンは、フッ素、塩素及び臭素から独立して選択される。

【 0 0 2 0 】

「ヘテロアリール」は、一価の芳香族複素環式単環式又は多環式環基を意味する。ヘテロアリール環は、5 ~ 18 員を有していることが可能であり、並びに、炭素原子と N、O 及び S から独立して選択される 1 ~ 4 ヘテロ原子とを含有していることが可能である。これらは、単環式又は多環式であることが可能であると共に、これらに限定されないが、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、1, 2, 3 - トリアゾール、1, 2, 4 - トリアゾール、1, 3, 4 - オキサジアゾール、1, 2, 5 - チアジアゾール、1, 2, 5 - チアジアゾール 1 - オキシド、1, 2, 5 - チアジアゾール 1, 1 - ジオキシド、1, 3, 4 - チアジアゾール、ピリジン、ピリジン - N - オキシド、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、1, 2, 4 - トリアジン、1, 3, 5 - トリアジン、テトラゾール、インドリジン、インドール、イソインドール、ベンゾ[b]フラン、ベンゾ[b]チオフェン、インダゾール、ベンズイミダゾール、ベンズチアゾール、プリン、4 H - キノリジン、キノリン、イソキノリン、シノリン、フタラジン、キナゾリン、キノキサリン、1, 8 - ナフチリジン及びプテリジンが挙げられる。

20

30

【 0 0 2 1 】

「アルコキシ」は、酸素結合原子を介して結合している上記に定義されているアルキル基を意味する。「(C₁ ~ C₃) - アルコキシ」としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ及びイソプロポキシが挙げられる。

【 0 0 2 2 】

「アリール」は、例えば、6 ~ 18 個の炭素員を含有する芳香族単環式又は多環式炭化水素環系を意味する。アリール系としては、特に限定されないが、フェニル、ナフタレニル、フルオレニル、インデニル、アズレニル及びアントラセニルが挙げられる。

【 0 0 2 3 】

「アレーン」は、水素に結合しているアリール基からなる炭化水素分子を意味する。

40

【 0 0 2 4 】

上記に定義されている基の定義には、原子価によって許容される限りにおいて、炭素原子又は窒素原子で任意選択により置換されている基もまた包含される。好適な置換としては、これらに限定されないが、ハロ、CN、OH、C₁ ~ C₃ アルキル、C₁ ~ C₃ ハロアルキル、- NO₂、- NH₂、- NH (C₁ ~ C₃ アルキル)、- N (C₁ ~ C₃ アルキル)₂ 及び C₁ ~ C₃ アルコキシが挙げられる。

【 0 0 2 5 】

本明細書において用いられるところ、「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を指す。

【 0 0 2 6 】

50

本明細書において用いられるところ、「炭化水素溶剤」という用語は、5～12個の炭素原子を有するアルカン、シクロアルカン又はアレーンを意味する。

【0027】

「触媒」は、関与する化学反応の速度を特に高めることで変更可能であると共に、反応の終了時に再生成されるいずれかの化合物を意味する。本出願に好適な触媒の例としては、これらに限定されないが、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン(DBN)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)及び7-メチル-1,5,7-トリアザビシクロ[4.4.0]デカ-5-エン(MTBD)、1,5,7-トリアザビシクロ[4.4.0]デカ-5-エン(TBD)及びキヌクリジンが挙げられる。

10

【0028】

本明細書において用いられるところ、「有機塩基」は、プロトンを受容し、水溶液中においてヒドロキシルイオンを形成し、又は、電子対を供与することが可能である有機化合物を指す。有機塩基の例としては、これらに限定されないが、Et₃N、ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)、ピペリジン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)、N-メチル-モルホリン、ジメチルアニリン、イミダゾール、1-メチルピリジン、2-メチルピリジン、3-メチルピリジン、3,5-ジメチルピリジン、2,4-ジメチルピリジン、2,6-ジメチルピリジン及び2,4,6-トリメチルピリジンなどの窒素含有化合物が挙げられる。

【0029】

20

本明細書において用いられるところ、「無機塩基」は、プロトンを受容し、水性媒体中においてヒドロキシル基を形成し、又は、電子対を供与することが可能である無機化合物を指す。無機塩基の例としては、これらに限定されないが、LiOH、NaOH、KOH、CsOH、Ca(OH)₂、Mg(OH)₂及びBa(OH)₂などの金属水酸化物が挙げられる。

【0030】

本明細書において用いられるところ、「エーテル含有溶剤」は、周囲条件下で液体であると共にR'-O-R"部分を含む有機化合物を指し、ここで、R'及びR"は各々、直鎖又は分岐鎖アルキル又はシクロアルキルから独立して選択され、並びに、R'及びR"は、これら結合している酸素原子と一緒に5員～6員環を形成可能である。エーテル含有溶剤の例としては、これらに限定されないが、2-メチルテトラヒドロフラン(MeTHF)、ジエチルエーテル、メチルト-ブチルエーテル(MTBE)、テトラヒドロフラン(THF)、2,5-ジメチルテトラヒドロフラン(DiMeTHF)、ジメトキシエタン(DME)及びシクロペンチルメチルエーテル(CPME)が挙げられる。

30

【0031】

本発明の化合物における置換基及び置換パターンは、化学的に安定であると共に、技術分野において公知である技術、並びに、以下に記載されている方法により容易に合成可能である化合物が提供されるよう、技術分野における当業者により選択可能であることが理解される。通常、「置換されている」という用語は、「任意選択により」という用語が先行しているか否かに関わらず、指定されている部分に係る1個以上の水素が好適な置換基で置き換えられていることを意味する。別段の定めがある場合を除き、「任意選択により置換された基」は、基における置換可能な位置の各々に好適な置換基を有していることが可能であり、いずれかの所与の構造における2つ以上の位置が、特定の群から選択される2個以上の置換基で置換され得る場合、置換基は、すべての位置において、同一であることも異なっていることも可能である。或いは、「任意選択により置換された基」は置換されていなくてもよい。

40

【0032】

本発明によって想定される置換基の組み合わせは、安定であるか、又は、化学的に実現可能である化合物の形成がもたらされるものであることが好ましい。置換基自体が2つ以上の基で置換されている場合、これらの複数の基は、安定であり、化学的に実現可能であ

50

る構造がもたらされる限りにおいて、同一の炭素原子上にあることも、異なる炭素原子上にあることも可能であることが理解される。本明細書において用いられるところ、「安定」という用語は、本明細書に開示の目的の1つ以上に係る、生成、検出、並びに、一定の実施形態においては、その回収、精製及び使用を許容する条件に供された場合にも実質的に変化しない化合物を指す。

【0033】

別段の定めがある場合を除き、本明細書において示されている構造はまた、この構造に係るすべての異性体形態（例えば、鏡像異性、ジアステレオ異性及び幾何異性（又は、配座異性）形態）；例えば、不斉中心の各々に係るR及びS構成、Z及びE二重結合異性体を含むことが意図されている。従って、本発明の化合物の単一の立体化学異性体、並びに、鏡像異性、ジアステレオ異性及び幾何異性（又は、配座異性）混合物が、本発明の範囲内である。別段の定めがある場合を除き、本発明の化合物のすべての互変異性形態が、本発明の範囲内である。

10

【0034】

また、別段の定めがある場合を除き、本明細書において示されている構造はまた、1個以上の同位体的に富化された原子の存在のみが異なる化合物を含むことも意味している。例えば、重水素若しくは三重水素による水素の置き換え、又は、 ^{13}C - 若しくは ^{14}C - 富化炭素による炭素の置き換えにより生成される化合物は、本発明の範囲内である。このような化合物は、例えば、分析手段として、生物学的アッセイにおけるプローブとして、又は、本発明に係る治療薬として有用である。

20

【0035】

「立体異性体」という用語は、空間中における原子の配向のみが異なる個々の分子に係るすべての異性体に対する一般的な用語である。この用語は、鏡像異性体（エナンチオマー）、幾何（シス/トランス）異性体、及び、互いに鏡像ではないキラル中心を2つ以上有する化合物の異性体（ジアステレオマー）を含む。

【0036】

本明細書に開示の要素の導入に当り、冠詞「a」、「an」、「the」及び「said」は、1つ以上の要素が存在していることを意味することが意図されている。「を含む（comprising）」、「を有する（having）」及び「を含む（including）」という用語は、オープンエンド形式であることが意図されると共に、列挙されている要素以外の追加の要素が存在し得ることを意味する。

30

【0037】

略語

aq. 水性

CPME シクロペンチルメチルエーテル

DABCO 1, 4 - ジアザピシクロ[2.2.2]オクタン

DD 蒸留された、脱イオン

DEAN, N - ジイソプロピルエチルアミン

DMF ジメチルホルムアミド

EA又はEtOAc 酢酸エチル

40

Et₂O ジエチルエーテル

EtOH エタノール

Et エチル

eq 当量

h 時間

HCl 塩酸

IPA 2 - プロパノール

KOH 水酸化カリウム

LCS 液体クロマトグラフィ / 質量分光測定

LiOH 水酸化リチウム

50

MeCN アセトニトリル
 MeOH メタノール
 MTBE メチル t - ブチルエーテル
 min 分間
 Me メチル
 MeTHF 2 - メチルテトラヒドロフラン
 NaOH 水酸化ナトリウム
 NaCl 塩化ナトリウム
 NMT 以下
 NLT 以上
 ND 検出せず
 NMR 核磁気共鳴
 org. 有機
 RT, rt, r.t. 室温
 THF テトラヒドロフラン
 Temp 温度
 UPLC 又は HPLC 高性能液体クロマトグラフィ
 wts 重量当量

10

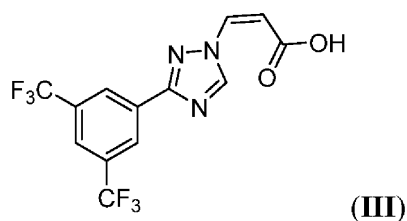
【0038】

本発明の方法

20

第1の実施形態において、本発明は、構造式 III により表される化合物

【化5】



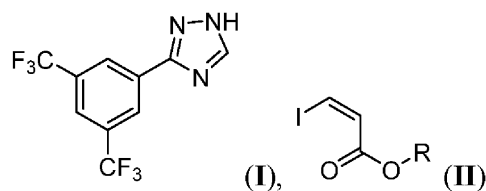
を形成するためのプロセスに関し、

30

このプロセスは：

構造式 (I) により表される化合物と、構造式 (II) により表される化合物

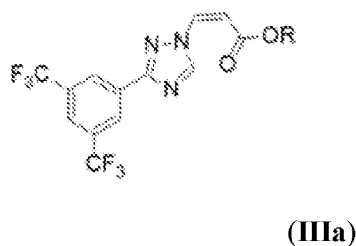
【化6】



とを、触媒、有機塩基及びエーテル含有溶剤の存在下に、構造式 (IIIa) により表される化合物

40

【化7】



50

の生成に好適な条件下で反応させるステップ；並びに

単離することなく、構造式（ⅠⅠⅠa）により表される化合物と、無機塩基とを、イソプロピルアルコール（IPA）の存在下に、構造式（ⅠⅠⅠ）により表される化合物の生成に好適な条件下で反応させるステップ；並びに

構造式（ⅠⅠⅠ）により表される化合物を単離するステップを含み、

ここで、Rは、C₂～C₅アルキル、C₆～C₁₈アリール、5～18員ヘテロアリール、C₃～C₁₂シクロアルキル又は3～12員ヘテロシクロアルキルであり、その各々は、任意選択により、及び、独立して、ハロ、CN、OH、C₁～C₃アルキル、C₁～C₃ハロアルキル、-NO₂、-NH₂、-NH（C₁～C₃アルキル）、-N（C₁～C₃アルキル）₂及びC₁～C₃アルコキシから選択される1つ以上の置換基で置換されている。

10

【0039】

第1の実施形態の第1の態様において、Rは、C₂～C₅アルキル又はC₆～C₁₈アリールである。例えば、RはC₂～C₅アルキルであり、例えば、Rはイソプロピルである。或いは、Rはフェニルである。

【0040】

第1の実施形態の第2の態様において、触媒は、構造式Ⅰにより表される化合物の量に基づいて0.05～0.2モル当量の量で存在する。例えば、触媒は、構造式Ⅰにより表される化合物の量に基づいて0.1モル当量の量で存在する。プロセスの可変要素に係る値及び値の例の残りは、第1の実施形態の第1の態様に関して上記したとおりである。

【0041】

20

第1の実施形態の第3の態様において、触媒は、1, 5 - ジアザビシクロ[4.3.0]ノン - 5 - エン、1, 4 - ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン（DABCO）、1, 8 - ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ - 7 - エン及び7 - メチル - 1, 5, 7 - トリアザビシクロ[4.4.0]デカ - 5 - エンからなる群から選択される。例えば、触媒はDABCOである。プロセスの可変要素に係る値及び値の例の残りは、第1の実施形態の第1及び第2の態様に関して上記したとおりである。

【0042】

第1の実施形態の第4の態様において、有機塩基は、構造式Ⅰにより表される化合物の量に基づいて0.5～2モル当量の量で存在し、例えば、有機塩基は、構造式Ⅰにより表される化合物の量に基づいて1.0モル当量の量で存在する。プロセスの可変要素に係る値及び値の例の残りは、第1の実施形態の第1～第3の態様に関して上記したとおりである。

30

【0043】

第1の実施形態の第5の態様において、有機塩基は、DIPEA、Et₃N、ピペリジン、ピリジン及び4 - (ジメチルアミノ)ピリジンからなる群から選択され、例えば、有機塩基はDIPEAである。プロセスの可変要素に係る値及び値の例の残りは、第1の実施形態の第1～第4の態様に関して上記したとおりである。

【0044】

第1の実施形態の第6の態様において、エーテル含有溶剤は、MeTHF、CPME及びMTBEからなる群から選択される。例えば、エーテル含有溶剤はMeTHFである。プロセスの可変要素に係る値及び値の例の残りは、第1の実施形態の第1～第5の態様に関して上記したとおりである。

40

【0045】

第1の実施形態の第7の態様において、構造式ⅠⅠの化合物は、構造式Ⅰの化合物の量に基づいて1.0～1.5モル当量の量で存在する。プロセスの可変要素に係る値及び値の例の残りは、第1の実施形態の第1～第6の態様に関して上記したとおりである。

【0046】

第1の実施形態の第8の態様において、無機塩基は、KOH又はNaOHである。例えば、無機塩基はKOHである。プロセスの可変要素に係る値及び値の例の残りは、第1の実施形態の第1～第7の態様に関して上記したとおりである。

50

【 0 0 4 7 】

第 1 の実施形態の第 9 の態様において、本発明は、構造式 I I I a により表される化合物の生成に好適な条件が、構造式 I により表される化合物と、構造式 I I により表される化合物とを、約 5 ～ 約 5 5 、約 1 0 ～ 約 4 0 など、約 1 0 ～ 約 3 0 など（例えば、1 0、1 1、1 2、1 3、1 4、1 5、1 6、1 7、1 8、1 9、2 0、2 1、2 2、2 3、2 4、2 5、2 6、2 7、2 8、2 9 及び 3 0）の温度で反応させるステップを含むプロセスに関する。プロセスの可変要素に係る値及び値の例の残りは、第 1 の実施形態の第 1 ～ 第 8 の態様に関して上記したとおりである。

【 0 0 4 8 】

第 1 の実施形態の第 1 0 の態様において、構造式 I I I a により表される化合物の生成に好適な条件は、構造式 I により表される化合物と、構造式 I I により表される化合物とを、約 5 時間～約 3 0 時間、約 1 0 時間～約 3 0 時間など（1 0、1 1、1 2、1 3、1 4、1 5、1 6、1 7、1 8、1 9、2 0、2 1、2 2、2 3、2 4、2 5、2 6、2 7、2 8、2 9 及び 3 0 など）の期間反応させるステップを含む。プロセスの可変要素に係る値及び値の例の残りは、第 1 の実施形態の第 1 ～ 第 9 の態様に関して上記したとおりである。

10

【 0 0 4 9 】

第 1 の実施形態の第 1 1 の態様において、構造式 I I I により表される化合物の生成に好適な条件は、構造式 I I I a により表される化合物と、無機塩基とを、約 5 ～ 約 5 5 、約 1 0 ～ 約 4 0 など、約 1 0 ～ 約 3 0 など（例えば、1 0、1 1、1 2、1 3、1 4、1 5、1 6、1 7、1 8、1 9、2 0、2 1、2 2、2 3、2 4、2 5、2 6、2 7、2 8、2 9 及び 3 0）の温度で反応させるステップを含む。プロセスの可変要素に係る値及び値の例の残りは、第 1 の実施形態の第 1 ～ 第 1 0 の態様に関して上記したとおりである。

20

【 0 0 5 0 】

第 1 の実施形態の第 1 2 の態様において、構造式 I I I により表される化合物の生成に好適な条件は、構造式 I I I a により表される化合物と、無機塩基とを、約 1 時間～約 2 0 時間、約 1 時間～約 1 0 時間など（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9 及び 1 0）、約 2 時間～約 4 時間などの期間反応ステップを含む。プロセスの可変要素に係る値及び値の例の残りは、第 1 の実施形態の第 1 ～ 第 1 1 の態様に関して上記したとおりである。

30

【 0 0 5 1 】

第 1 の実施形態の第 1 3 の態様において、本発明は、構造式 I I I により表される化合物を反応混合物から単離するステップをさらに含むプロセスに関する。例えば、本発明は、構造式 I I I により表される化合物を単離するステップが：

（ i ）水及び H C l を、構造式 I I I により表される化合物を含む反応混合物に添加し、これにより、水性相及び有機相を生成するステップ；

（ i i ）有機相を分離し、任意選択により濃縮し、これにより、最終有機相を生成するステップ；

（ i i i ）C₅～C₁₂炭化水素溶剤を最終有機相に添加し、これにより、構造式 I I I により表される化合物の沈殿物を生成するステップ；並びに

40

（ i v ）構造式 I I I により表される化合物の沈殿物を単離するステップ

を含むプロセスに関する。例えば、沈殿物は、遠心分離又はろ過により単離される。プロセスの可変要素に係る値及び値の例の残りは、第 1 の実施形態の第 1 ～ 第 1 2 の態様に関して上記したとおりである。

【 0 0 5 2 】

第 1 の実施形態の第 1 4 の態様において、C₅～C₁₂炭化水素溶剤はヘプタンである。プロセスの可変要素に係る値及び値の例の残りは、第 1 の実施形態の第 1 ～ 第 1 3 の態様に関して上記したとおりである。

【 0 0 5 3 】

50

第 1 の実施形態の第 15 の態様において、 $C_5 \sim C_{12}$ 炭化水素溶剤はイソオクタンである。プロセスの可変要素に係る値及び値の例の残りは、第 1 の実施形態の第 1 ～第 13 の態様に関して上記したとおりである。

【0054】

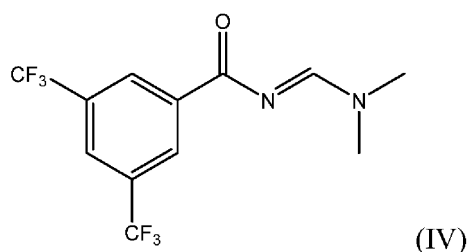
第 1 の実施形態の第 16 の態様において、触媒及び有機塩基は、構造式 II により表される化合物の 1 モル当量未満の合わせた総量で存在する。プロセスの可変要素に係る値及び値の例の残りは、第 1 の実施形態の第 1 ～第 15 の態様に関して上記したとおりである。

【0055】

第 2 の例示的实施形態において、本発明は、第 1 の例示的实施形態及びその第 1 ～第 16 の態様に関して本明細書に上記のプロセスであって、構造式 (IV) により表される化合物

10

【化 8】



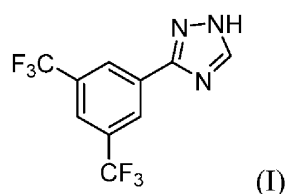
20

と、構造式 (V) により表されるヒドラジン

H_2NNH_2 (V)

とを、構造式 (I) により表される化合物

【化 9】



30

の生成に好適な条件下で反応させるステップ；及び
構造式 (I) により表される化合物を単離するステップ
をさらに含むプロセスである。

【0056】

第 2 の例示的实施形態の第 1 の態様において、構造式 (IV) により表される化合物と、構造式 (V) により表されるヒドラジンとを反応させるステップは、有機酸、例えばギ酸、酢酸又はプロピオン酸の存在下で行われる。一例において、有機酸は酢酸である。プロセスの可変要素に係る値及び値の例の残りは、第 1 の実施形態の第 1 ～第 16 の態様に関して上記したとおりである。

【0057】

40

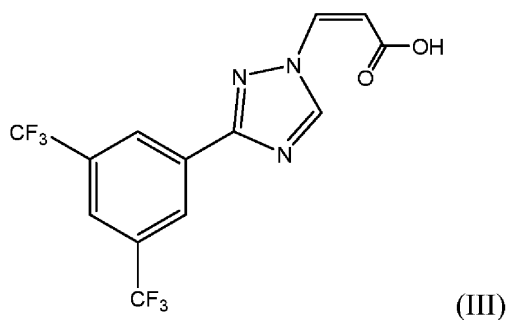
第 2 の例示的实施形態の第 2 の態様において、構造式 (I) により表される化合物の生成に好適な条件は、構造式 (IV) により表される化合物と、構造式 (V) により表されるヒドラジンとを 50 ～ 60 の温度で反応させるステップを含む。プロセスの可変要素に係る値及び値の例の残りは、第 1 の実施形態の第 1 ～第 16 の態様、及び、第 2 の例示的实施形態の第 1 の態様に関して上記したとおりである。

【0058】

第 3 の例示的实施形態において、本発明は、第 1 の例示的实施形態及びその第 1 ～第 16 の態様に関して本明細書に上記のプロセスであって、構造式 (III) により表される化合物

50

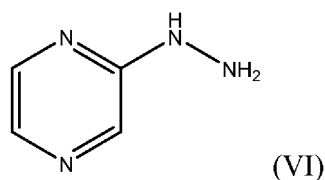
【化 1 0】



10

と、構造式 (V I) により表されるヒドラジン

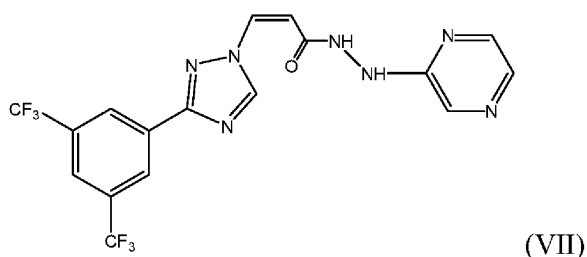
【化 1 1】



とを、極性溶剤、第 2 の有機塩基及びカップリング剤の存在下に、構造式 (V I I) により表される化合物

20

【化 1 2】



30

の生成に好適な条件下で反応させるステップ；

極性溶剤をアセトニトリル (A C N) に交換するステップ；及び

構造式 (V I I) により表される化合物を A C N から結晶形態 D として結晶化させるステップ

をさらに含むプロセスである。

【0 0 5 9】

第 3 の例示的实施形態の第 1 の態様において、第 2 の有機塩基は、D I P E A、E t₃N、ピペリジン、ピリジン及び 4 - (ジメチルアミノ) ピリジンからなる群から選択される。プロセスの変要素に係る値及び値の例の残りは、第 1 の実施形態の第 1 ~ 第 1 6 の態様、並びに、第 2 の例示的实施形態の第 1 及び第 2 の態様に関して上記したとおりである。

40

【0 0 6 0】

第 3 の例示的实施形態の第 2 の態様において、第 2 の有機塩基は D I P E A である。プロセスの変要素に係る値及び値の例の残りは、第 1 の実施形態の第 1 ~ 第 1 6 の態様、第 2 の例示的实施形態の第 1 及び第 2 の態様、並びに、第 3 の例示的实施形態の第 1 の態様に関して上記したとおりである。

【0 0 6 1】

第 3 の例示的实施形態の第 3 の態様において、極性溶剤は、C₁ ~ C₆ アルコール、M e T H F、C P M E 及び M T B E、例えば、M e T H F からなる群から選択される。プロセスの変要素に係る値及び値の例の残りは、第 1 の実施形態の第 1 ~ 第 1 6 の態様、第 2 の例示的实施形態の第 1 及び第 2 の態様、並びに、第 3 の例示的实施形態の第 1 ~ 第 2 の

50

態様に関して上記したとおりである。

【 0 0 6 2 】

第 3 の例示的实施形態の第 4 の態様において、カップリング剤は、プロピルホスホン酸無水物 (T 3 P)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (E D C) からなる群から選択される。例えば、カップリング剤は T 3 P である。プロセスの可変要素に係る値及び値の例の残りは、第 1 の実施形態の第 1 ~ 第 1 6 の態様、第 2 の例示的实施形態の第 1 及び第 2 の態様、並びに、第 3 の例示的实施形態の第 1 ~ 第 3 の態様に関して上記したとおりである。

【 0 0 6 3 】

第 3 の例示的实施形態の第 5 の態様において、構造式 (V I I) により表される化合物の生成に好適な条件は、構造式 (I I I) により表される化合物と、構造式 (V I) により表されるヒドラジンとを、 - 2 5 ~ - 1 5 の温度で反応させるステップを含む。プロセスの可変要素に係る値及び値の例の残りは、第 1 の実施形態の第 1 ~ 第 1 6 の態様、第 2 の例示的实施形態の第 1 及び第 2 の態様、並びに、第 3 の例示的实施形態の第 1 ~ 第 4 の態様に関して上記したとおりである。

【 0 0 6 4 】

第 3 の例示的实施形態の第 6 の態様において、このプロセスは、構造式 (V I I) により表される化合物の結晶形態 A の生成に好適な条件下で、構造式 (V I I) により表される化合物の形態 D を、水性イソプロピルアルコール (I P A) 中において再結晶化するステップをさらに含む。プロセスの可変要素に係る値及び値の例の残りは、第 1 の実施形態の第 1 ~ 第 1 6 の態様、第 2 の例示的实施形態の第 1 及び第 2 の態様、並びに、第 3 の例示的实施形態の第 1 ~ 第 5 の態様に関して上記したとおりである。

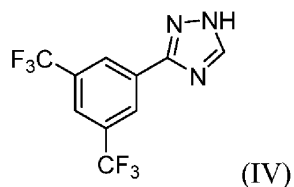
【 0 0 6 5 】

第 3 の例示的实施形態の第 7 の態様において、構造式 (V I I) により表される化合物の形態 A の生成に好適な条件は：形態 D を水性 I P A 中に溶解し、これにより、スラリーを生成するステップ；及び、スラリーを、 3 8 ~ 4 2 の温度で 5 時間 ~ 1 2 時間の時間保持するステップを含む。プロセスの可変要素に係る値及び値の例の残りは、第 1 の実施形態の第 1 ~ 第 1 6 の態様、第 2 の例示的实施形態の第 1 及び第 2 の態様、並びに、第 3 の例示的实施形態の第 1 ~ 第 6 の態様に関して上記したとおりである。

【 0 0 6 6 】

第 4 の例示的实施形態において、本発明は、第 1 の例示的实施形態及びその第 1 ~ 第 1 6 の態様に関して本明細書に上記のプロセスであって：構造式 (I V) により表される化合物

【 化 1 3 】



と、構造式 (V) により表されるヒドラジン



とを、構造式 (I) により表される化合物

10

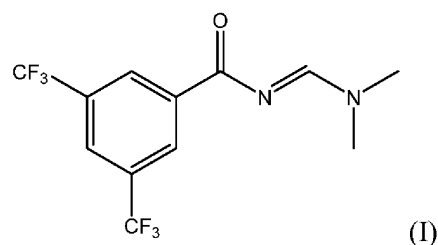
20

30

40

50

【化 1 4】



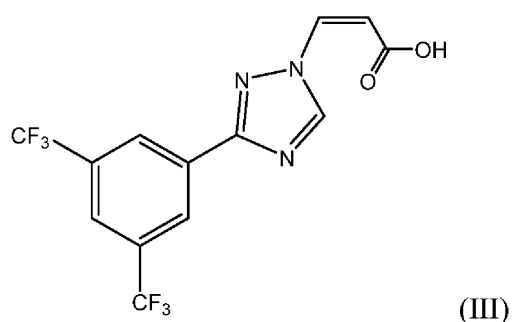
の生成に好適な条件下で反応させるステップ；

10

構造式（I）により表される化合物を単離するステップ；

本明細書に記載のプロセス（第1の実施形態及びそのすべての態様）に従って式（I I I）の化合物を調製するステップ、並びに、構造式（I I I）により表される化合物

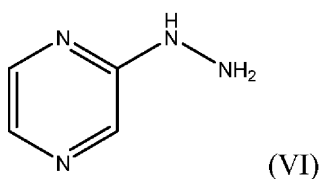
【化 1 5】



20

と、構造式（V I）により表されるヒドラジン

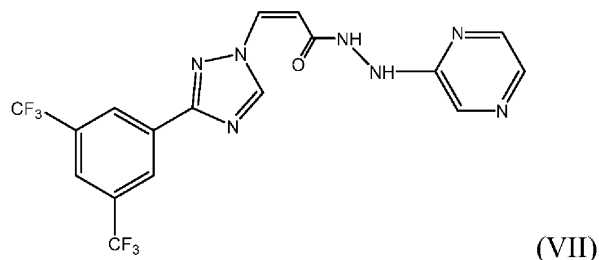
【化 1 6】



30

とを、極性溶剤、第2の有機塩基及びカップリング剤の存在下に、構造式（V I I）により表される化合物

【化 1 7】



40

の生成に好適な条件下で反応させるステップ；

極性溶剤をアセトニトリル（A C N）に交換するステップ；

構造式（V I I）により表される化合物をA C Nから結晶形態Dとして結晶化させるステップ；並びに、構造式（V I I）により表される化合物の結晶形態Aの生成に好適な条件下で、構造式（V I I）により表される化合物の形態Dを、水性イソプロピルアルコール（I P A）中において再結晶化するステップをさらに含むステップである。プロセスの可変要素に係る値及び値の例の残りは、第1の実施形態の第1～第16の態様、第2の例

50

示的实施形態の第1及び第2の態様、並びに、第3の例示的实施形態の第1～第7の態様に関して上記したとおりである。

【実施例】

【0067】

以下の実施例に記載の化合物は、標準的な基準化合物に対するU H P L Cを用いて同定及び分析した。異形体結晶形態の同定は、X R P Dを用いて確認及び分析した。

【0068】

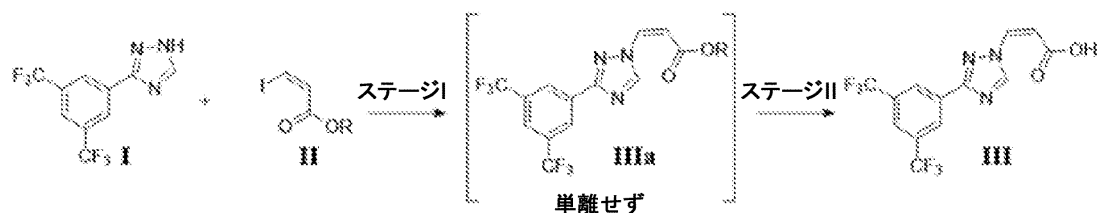
実施例1．構造式I I Iにより表される化合物の合成のためのテレスコーピングプロセスの開発。

構造式Iの化合物からの構造式I I Iにより表される化合物の合成のためのテレスコーピングプロセスを、スキーム1に示すとおり開発した。

【0069】

スキーム1

【化18】



構造式I I I aにより表される化合物の単離の必要性を排除することによる構造式I I Iにより表される化合物の合成のテレスコーピングステージI及びI I (スキーム1)が非常に望ましい。テレスコーピングステージI及びI Iにより、より高い全収率、より短いプロセス時間、並びに、溶剤及び試薬のより少ない操作のために、より効率的なプロセスが可能となる。以下に記載のとおり、複数の反応パラメータの意図されず、且つ、意外な組み合わせが見出され、これにより、新規で高度に有利なテレスコーピングプロセスの発見が可能となった。

【0070】

以下に記載のとおり、触媒、有機塩基及びエーテル含有溶剤の組み合わせにより、スキーム1のステージI (構造式I I I aにより表される化合物の合成)に係る高い転換速度及び立体選択性が意外なことにもたらされた。構造式I I I aにより表される化合物を、単離又は精製することなく加水分解に供した (ステージI I、スキーム1)。スキーム1のステージI Iにおいて、無機塩基 (例えば、K O H) を加水分解試薬として採用し、及び、I P Aを共溶剤として採用することで、構造式I I Iにより表される化合物が、予想外に高い収率及び立体選択性でもたらされた。

【0071】

開示のプロセスでは、構造式I I I aにより表される中間体化合物を単離する必要性が排除されている。

【0072】

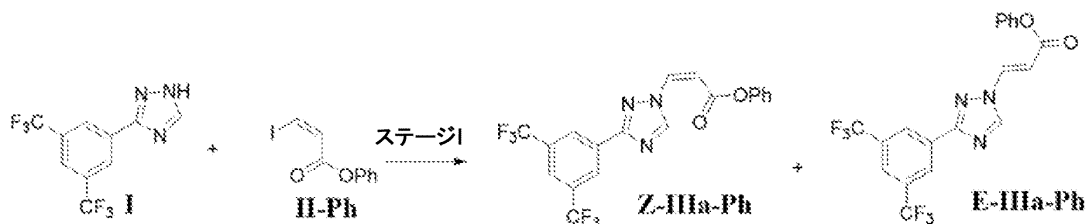
以下に示す実験は、スキーム1に示すテレスコーピングプロセスの開発を示す。R = P h中の構造式I Iにより表される化合物 (化合物I I - P h) を、この実験のために選択した。合成スキームをスキーム2に示す。スキーム2は、構造式I I I aにより表される化合物 (R = P h) の2つの異性体を示す。スキーム2に示すとおり、構造式Iにより表される化合物と構造式I I - P hにより表される化合物との反応は、構造式I I I aにより表される化合物のシス - 異性体及びトランス - 異性体であり、Rがフェニルである、構造式Z - I I I a - P hにより表される化合物及び構造式E - I I I a - P hにより表される化合物の混合物の形成をもたらす。所望の異性体はZ - 異性体 (構造式Z - I I I a - P hにより表される化合物) であるため、同時にステージIにおける反応の全体的な転

換率を高めながら、Z / E 異性体比を高めるための取り組みに集中した。

【 0 0 7 3 】

スキーム 2 .

【 化 1 9 】



10

1 . ステージ I の成果に対する D A B C O の量の影響

D I P E A などの有機塩基の存在下における触媒量の D A B C O は、R がフェニルである構造式 I I I a により表される化合物を高い転換率及び立体選択性でもたらしことが以下に説明した実験で実証された。

【 0 0 7 4 】

D A B C O 化学量論を低減させることの影響を調べた。溶剤として D M F を用い、構造式 I I - P h により表される化合物対構造式 I により表される化合物の 2 : 1 化学量論を用い、及び、構造式 I により表される化合物を基準として D A B C O 化学量論を 2 から、先ずは 1 . 1、次いで、0 . 1 に減らすことで、ステージ I に係る選択性が向上した (表 1、項目 1 ~ 3)。特に、D A B C O 化学量論を 0 . 1 に低減することで、Z - I I I a - P h 対 E - I I I a - P h の約 9 9 : 1 比がもたらされた。

20

【 0 0 7 5 】

さらに、試薬の化学量論を、構造式 I I - P h により表される化合物の 1 当量、構造式 I により表される化合物の 1 . 5 当量、及び、1 . 1 当量の D A B C O に変更し、温度を先ずは 0 ~ 5 に、次いで、- 2 5 ~ - 2 0 に下げることで、2 つの注目すべき影響が見られた。先ず、温度の低下に伴ってステージ I に係る選択性が増加した (0 ~ 5 では、構造式 Z - I I I a - P h により表される化合物対構造式 E - I I I a - P h により表される化合物の 8 3 : 1 7 比が観察され、- 2 0 ~ - 2 5 では、構造式 Z - I I I a - P h により表される化合物対構造式 E - I I I a - P h により表される化合物の 9 5 : 5 比が観察された ; 表 1、項目 4 ~ 5)。第 2 に、経時的に異性化の発生が観察された (表 1、項目 4 ~ 6)。

30

【 0 0 7 6 】

構造式 I I - P h により表される化合物及び構造式 I により表される化合物の両方に対して D A B C O の量を 0 . 9 5 当量に減らした場合、良好な選択性が見られると共に、経時的な異性化は見られなかった。これは、二重結合の異性化が過剰量の遊離 D A B C O に関連する影響であり得ることを示唆しており、ここで、遊離 D A B C O は、プロトン化されておらず、過剰量のヨードアクリレートを含まないと定義される。実験のさらなるレビューでは (例えば、表 1 中、項目 3 及び 7 と比して項目 4 及び 5)、構造式 I I - P h により表される化合物と比して、D A B C O の当量の総量が 1 未満である場合には、R がフェニルである構造式 I I I a により表される化合物の異性化はより遅くなるか、又は、停止させることが分かった。この知見は、D A B C O が不活性化 (ヨードアクリレートの二重結合に結合するか、又は、ヨウ化水素酸塩とされることで) されており、且つ、遊離塩基として利用可能ではない場合、反応はより影響されにくくなる可能性があることを示唆していた。

40

【 0 0 7 7 】

触媒 (例えば、D A B C O) 及び有機塩基 (例えば D I P E A) を反応混合物に添加した場合、並びに、触媒及び有機塩基の当量の総量が構造式 I I - P h により表される化合物の 1 当量未満である場合には、ステージ I における反応に係る収率及び選択性は特に有

50

利に高いことも実証されていた。

【 0 0 7 8 】

さらなる利点として、触媒量の D A B C O が存在する反応条件では、反応を完了に導くために 2 当量の構造式 I I - P h により表される化合物を用いる必要性がなかった。わずか 1 . 2 当量が、94 % の転換率をもたらすために有効であることが見出された（表 1、項目 8 ）。

【 0 0 7 9 】

【表 1】

表1.ステージIにおける反応のためのスクリーニング研究のまとめ。

項目	温度 (°C)	I の式	II-Ph の式	DABCO の式	DIPEA の式	時間 ^a	Z-IIIa-Ph, %	E-IIIa-Ph, %	転換率 ^b %
1	RT	1	2	2	0	0 分間	14	86	>99
						1 時間	13	87	
						3 時間	14	86	
2	RT	1	2	0.1	0	0 分間	>99	<1	23
						1 時間	>99	<1	
						2 時間	>99	<1	
3	RT	1	2	1.1	0	0 分間	23	77	94
						1 時間	23	77	
						3 時間	24	76	
4	0~5	1.5	1	1.1	0	2 分間	82.5	17.5	>99
						45 分間	15.0	85	
5	-20~ -25	1.5	1	1.1	0	0 分間	95	5	>95
						45 分間	80	20	
						4 時間	50	50	
6	0~5	1	2	2	0	0 分間	26.5	73.5	>95
						45 分間	16.5	83.5	
						2 時間	9	91	
7	RT	1	1	0.95	0	0 分間	97	3	64
						1 時間	97	3	
8	RT	1	1.2	0.1	1	0 分間	77	23	94
						1 時間	78	22	

^a時間0分間は、最後の試薬の最後の液滴が添加された瞬間に相当し、^b転換率は、構造式IIにより表される化合物のモル量を、構造式I、Z-IIIa-Ph及びE-IIIa-Phにより表される化合物のモル量の和で除することにより算出した。

【 0 0 8 0 】

上記の実験は、一定の条件下では、D I P E A などの有機塩基の存在下における触媒量の D A B C O は、高い転換率及び立体選択性で、R がフェニルである構造式 I I I a により表される化合物をもたらすことを実証する。

【 0 0 8 1 】

2. ステージ I の成果に対する溶剤の影響。

研究を実施して、ステージ I の転換速度及び立体選択性、並びに、テレスコピングステージ I 及び II に対する溶剤の影響を判定した。

【0082】

DMF はステージ II における加水分解条件に望ましい溶剤ではないため、他の溶剤をステージ I について調べた。以下に説明した実験は、MeTHF が、高い転換率及び選択性をもたらす、ステージ I に有利な溶剤であることを示していた。

【0083】

ステージ I の反応における溶剤の極性の影響を試験した。溶剤の極性の低下 (DMF からトルエン又は MeTHF へ) は、構造式 Z-I-IIa-Ph により表される化合物対構造式 E-I-IIa-Ph により表される化合物の比の改善をもたらした (DMF の場合におけるおよそ 80 : 20 から、表 1 の項目 8 に示すとおり、MeTHF の場合における 95 : 5 の高さまで改善 (表 2 を参照のこと))。溶剤の極性が下がると、所望の反応速度及び異性化速度の両方が低下した。トルエンと比して、MeTHF は、より高い選択性及び匹敵する活性をもたらした (表 2、項目 2 ~ 4)。MeTHF を用いると共にこの反応を室温で実施することによるステージ I のプロセスの高い転換率及び選択性のため、テレスコピングプロセスにおいてこの溶剤をキャリアとして用いて、ステージ I におけるプロセスをステージ II におけるその後の加水分解ステップとリンクさせることの可能性が提示された。

【0084】

【表 2】

表2.ステージIにおける反応のための溶剤スクリーニング研究のまとめ。

項目	溶剤	I の式	II-Ph の式	DABCO の式	DIPEA の式	時間	Z-IIa-Ph, %	E-IIa-Ph, %	転換率 %
1	PhMe	1.5	1	1.1	0	5 分間	98	2	78
						3 時間	94.8	5.2	
						20 時間	92.2	7.8	
2	PhMe	1	1.2	0.1	1	5 分間	86.8	13.2	>95
						20 時間	81	19	
3	MeTHF	1	1.1	1.1	1.1	5 分間	95	5	>95
						3 時間	89.7	10.3	
						20 時間	43.5	56.5	
4	MeTHF	1	1.2	0.1	1	30 分間	95.3	4.7	90.5
						20 時間	91.7	8.3	>95
5	MeTHF	1	1.2	0.1	1	30 分間	94.3	5.7	99
						20 時間	91.7	8.3	99
6	MeTHF	1	1.2	0.1	1	30 分間	94.5	5.5	96
						20 時間	90.6	9.4	>99

【0085】

ステージ I において MeTHF を溶剤として用いることで、構造式 I-IIa により表される化合物の高い転換率及び選択性をもたらされる。結果として、ステージ I 及びステージ II のテレスコピングの機会が提供され、それ故、構造式 I-IIa により表される化合物を単離するステップ、及び、関連する材料の損失が回避される。

【0086】

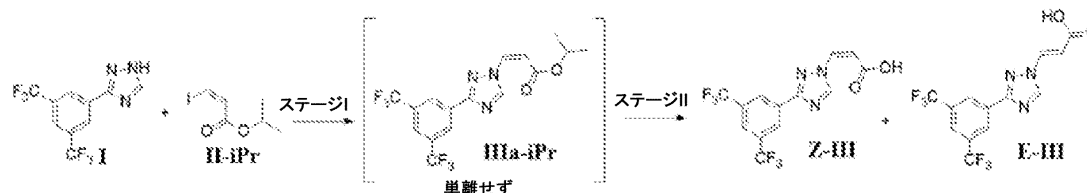
3. ステージ I I における金属水酸化物及び共溶剤の影響。

スキーム 3、ステージ I I を参照して、異なる組み合わせの無機塩基及び溶剤を判定するための実験を実施した。加水分解試薬として用いた場合、N a O H 及び K O H などの無機塩基、並びに、M e T H F 及び水と共に共溶剤として用いた場合、I P A は、有利な収率及び立体選択性を伴って構造式 I I I の化合物をもたらすことが判明した。

【 0 0 8 7 】

スキーム 3 .

【 化 2 0 】



10

加水分解試薬として水酸化リチウムを当初選択したが、これは、水酸化リチウムはもたらす反応動態学が好ましく、エステル加水分解プロセスに頻繁に用いられるためである。M e T H F 中における水酸化リチウム（5 当量）による構造式 I I I a - i P r により表される化合物の加水分解は、I P A 又は他の相間移動剤が不在の場合比較的遅い（表 3、項目 1 ~ 4）。このプロセスは顕著な異性化をも伴うものであり、これにより、構造式 E - I I I により表される望ましくない化合物が結果として生成されてしまっていた。

20

【 0 0 8 8 】

また、L i O H は薬学用途には好ましい試薬ではない。L i 塩はそれ自体が薬学的に有効な化合物であるため、L i O H を用いて生成される薬学中間体及び最終生成物では、L i レベルを綿密に監視しなければならない。従って、L i O H に対する代替として N a O H 及び K O H を試験した（表 3、項目 5 ~ 1 2、1 7 ~ 2 4）。

【 0 0 8 9 】

部分混和性を付与することにより有機相と水性相との間の反応を促進させる能力のために、I P A を共溶剤として試験した。共溶剤として I P A が存在することで、加水分解プロセスの成果が顕著に向上した（表 3、項目 1 3 ~ 2 4）。

30

【 0 0 9 0 】

40

50

【表 3】

表3.ステージIIの加水分解プロセスのスクリーニング実験のまとめ。

項目	加水分解条件	加水分解結果				
		時間,h	相	IIIa-iPr, %	Z-III, %	E-III, %
1	LiOH ^a	2	有機相	87.29	4.69	0.34
2			水性相	微量	微量	微量
3		4	有機相	79.59	15.09	0.59
4			水性相	37.32	27.48	1.8
5	NaOH	2	有機相	89.18	1.31	0.23
6			水性相	微量	微量	微量
7		4	有機相	86.77	3.41	0.32
8			水性相	61.11	3.86	0.37
9	KOH	2	有機相	89.99	0.94	0.25
10			水性相	微量	微量	微量
11		4	有機相	90.26	1.50	0.24
12			水性相	微量	微量	微量
13	LiOH, IPA ^b	2	有機相	53.92	42.27	1.28
14			水性相	1.51	89.92	3.21
15		4	有機相	0.26	94.43	4.18
16			水性相	ND	95.44	3.74
17	NaOH, IPA	2	有機相	42.59	53.03	1.51
18			水性相	6.95	77.74	1.90
19		4	有機相	0.55	94.61	3.76
20			水性相	ND	95.92	3.32
21	KOH, IPA	2	有機相	3.67	91.19	3.51
22			水性相	ND	95.92	3.23
23		4	有機相	ND	95.11	3.95
24			水性相	ND	97.03	2.28

^a構造式Iにより表される化合物の体積を基準として、5体積当量の水中の5当量の金属水酸化物 (LiOH、NaOH又はKOH)の添加;

^b構造式Iにより表される化合物の体積を基準として、2体積当量のIPAの添加。

【0091】

この実験において、ステージIの反応は以下の条件下で実施した：

・構造式Iにより表される化合物（12g）及びDABCO（0.1当量、0.48g）をMeTHF中に溶解し、続いて、構造式II-iPrにより表される化合物（1.2当量、12.3g）及びDIPEA（1.0当量、7.4mL）を添加した。

・反応混合物を20時間攪拌し、次いで、5体積当量の水で洗浄した（構造式Iにより表される化合物の体積に対して）。

・アリコートを取り（反応混合物の1/6）、表3中の加水分解条件に従って試薬で処理した。

【 0 0 9 2 】

表 3 中のデータは、 LiOH と比して、 NaOH 及び KOH は共に、 Z/E 異性化レベルを低く維持しながら、構造式 III a - i Pr により表される化合物の加水分解速度を向上させたことを示す。また、表 3 中のデータは、 IPA が、スキーム 3 のステージ II に係る転換率及び立体選択性の両方を向上させたことを示す。

【 0 0 9 3 】

実施例 2 . 構造式 III により表される化合物の合成。

以下の実施例は、 1.0 kg 規模での構造式 III により表される化合物の合成を開示する。構造式 III により表される化合物は、 99% 超の純度 (UPLC) を伴って、 $72 \sim 75\%$ の収率で合成される。

・窒素雰囲気下に、 50 L のガラス製反応器に、 $1,000 \text{ kg}$ の構造式 I により表される化合物 (1 当量)、 40 g の DABCO (0.1 当量) 及び $2,559 \text{ kg}$ の MeTHF を仕込み、混合物を撹拌して溶解させた。

・この混合物に、 $1,040 \text{ kg}$ の構造式 II の化合物によって表される化合物 (ここで、 R はイソプロピル基 (1.2 当量) である) を添加し、漏斗を 0.853 kg の MeTHF ですすいだ。

・この混合物に、滴下漏斗で 460 g の DIPEA (1.0 当量) を添加し、漏斗を 0.853 kg の MeTHF ですすいだ。

・混合物を $20 \sim 25^\circ\text{C}$ で 16 時間撹拌し、次いで、反応の完了を確認するためにサンプリングした。

・この容器に、穏やかに撹拌すると共に温度を $20 \sim 25^\circ\text{C}$ に維持しながら、 5.0 kg の DD 水を添加し、得られた混合物を 20 分間撹拌した。

・撹拌を停止し、層を分離させた。下部の水性層を除去し廃棄した。

・上部の有機層に、穏やかに撹拌すると共に温度を $20 \sim 25^\circ\text{C}$ に維持しながら、 30 g $37\% \text{ HCl}$ の $2,975 \text{ kg}$ の水中の溶液、続いて、 1.18 kg の塩水を添加した。

・混合物を $20 \sim 25^\circ\text{C}$ で 20 分間撹拌し、次いで、撹拌を停止し、層を分離させた。下部の水性相を除去し廃棄した。

・この容器に、 $20 \sim 25^\circ\text{C}$ で穏やかに撹拌しながら、 1.57 kg の IPA を添加した。

・この反応混合物に、穏やかに撹拌すると共に温度を $20 \sim 25^\circ\text{C}$ に維持しながら、 KOH $1,174 \text{ kg}$ (5 当量) の DD 水 5.0 kg 中の溶液を添加した。

・混合物を $20 \sim 25^\circ\text{C}$ で 3 時間撹拌し、次いで、反応の完了を確認するためにサンプリングした。

・反応が完了したら、穏やかに撹拌しながら、この混合物に $5,935 \text{ kg}$ の塩水を添加した。

・このバッチを、 $20 \sim 25^\circ\text{C}$ で 20 分間激しく撹拌した。次いで、撹拌を停止し、層を分離させた。下部の水性層を分離し、廃棄した。

・有機層に、激しく撹拌しながら、 $1,998 \text{ kg}$ の DD 水を添加し、続いて、 20 分間撹拌した。

・激しく撹拌しながら、 0.934 kg の $5 \text{ M } \text{HCl}$ 溶液 (aq.) で、混合物 (下部の相) の pH を $0 \sim 2$ を目標として調節した。

・穏やかに撹拌しながら、バッチの温度を $50 \sim 55^\circ\text{C}$ に昇温し、撹拌を 20 分間維持した。温度を $50 \sim 55^\circ\text{C}$ に維持しながら、下部の水性層を分離し、廃棄した。

・保持した有機相を $0 \sim 5^\circ\text{C}$ に冷却し、次いで、 3 L の目標体積まで蒸留した。

・蒸留が完了したら、バッチ温度を $50 \sim 55^\circ\text{C}$ に昇温し、その温度で 1 時間保持した。

・温度を $50 \sim 55^\circ\text{C}$ に維持すると共に穏やかに撹拌しながら、 $5,645 \text{ kg}$ のイソオクタンを、最短でも 30 分間かけて容器に添加した。

・イソオクタンの添加に続いて、温度を最短でも 60 分間かけて $20 \sim 25^\circ\text{C}$ に調節し、次いで、最短でも 1 時間 $20 \sim 25^\circ\text{C}$ に保持した。

・バッチを最短でも 1 時間かけて $0 \sim 5^\circ\text{C}$ に冷却し、次いで、その温度で少なくとも 1 時間保持した。

10

20

30

40

50

・バッチをろ過し、フィルタケーキを 2, 145 kg のイソオクタンにより、0 ~ 5 で洗淨した。

・ろ過した生成物を、乾燥するまで、フィルタ上において窒素流下に乾燥させた。

・構造式 I I I により表される化合物の収率は 72 ~ 75 %、純度は 99 % 超 (U P L C) であった。

【0094】

実施例 3 . 構造式 I I I により表される化合物の合成。

以下の実施例は、100 kg 規模での構造式 I I I により表される化合物の合成を開示する。構造式 I I I により表される化合物は、99 . 7 % 超の純度 (U P L C) を伴って、75 ± 10 % の収率で合成される。構造式 I I I により表される化合物の固形分はイソオクタンで析出する実施例 2 とは対照的に、この実施例において、構造式 I I I により表される化合物の固形分は、ヘプタンで析出する。

・4000 L の清浄な不活性ガラス内張反応器に、構造式 I の化合物 (1 当量)、D A B C O (0 . 1 当量) 及び M e T H F を仕込み、窒素雰囲気下で、得られた混合物を 15 / 20 で、少なくとも 15 分間攪拌して溶解させた。

・混合物の温度を 10 / 20 に調節し、構造式 I I の化合物により表される化合物 (ここで、R はイソプロピル基 (1 . 2 当量) である) を添加した。

・次いで、混合物に M e T H F リンスを仕込んだ。D I P E A (1 . 0 当量) をこの混合物に 10 / 20 (10 の目標温度) で添加し、続いて、10 / 20 で M e T H F リンスを添加した。

・混合物の激しい攪拌を維持するために必要な攪拌速度に調節しながら、得られた反応混合物を、15 で、反応の完了が確認されるまで (少なくとも 12 時間) 攪拌した。

・反応混合物を、15 で、少なくとも 2 時間、攪拌しながら保持した。

・10 / 25 の混合物温度を維持しながら、水を反応混合物に添加した。混合物を 15 / 20 で少なくとも 15 分間攪拌し、分離させ、下部の第 1 の水性相を除去した。

・残った有機相を新たな乾燥した不活性 6000 L ガラス内張反応器に移し、続いて、M e T H F リンスを移した。

・清浄な不活性ガラス内張反応器中において、水、塩化ナトリウム及び塩酸を仕込むことにより失活溶液を調製し、少なくとも 30 分間、15 / 25 で溶解するまで混合した。

・調製した失活溶液を有機相を含む第 2 の反応器 (6000 L 反応器) に添加し、少なくとも 15 分間、15 / 20 の混合物温度 (発熱はほとんど若しくはまったくない) で混合した。

・混合物を少なくともさらに 15 分間、15 / 20 で静置して、水性層及び有機層を分離させた。水性相を除去して、存在する場合界面相を有機相と共に残した。

・反応器を水ですすぎ、乾燥させ、その後、水及び K O H を仕込み、少なくとも 30 分間、15 / 25 で混合した。

・6000 L の反応器中の有機相に I P A を添加し、混合物を 5 ~ 10 分間、15 / 25 で攪拌した。

・15 で、第 3 の反応器からの水 / K O H 溶液を、第 2 の反応器の温度を 15 / 25 (添加は、発熱性であった) に保持しながら、有機相に添加し、これにより、反応混合物を生成した。

・次いで、6000 L のガラス内張反応器中の反応混合物を少なくとも 2 時間、窒素雰囲気下に、20 / 25 で攪拌し、次いで、サンプリングした。不適格な場合、反応器を少なくともさらに 2 時間、窒素雰囲気下に、20 / 25 で攪拌し続けて、構造式 I I I により表される化合物を形成した。適格な場合、反応を失活させた。

・別の反応器に、水及び塩化ナトリウムを添加し、少なくとも 30 分間、15 / 25 で溶解するまで攪拌した。

・塩化ナトリウム溶液を反応混合物に仕込み、少なくとも 15 分間、15 / 25 で激しく攪拌し、次いで、少なくとも 15 分間静置した。

・水性相を除去して、存在する場合界面相及び有機相を残した。

10

20

30

40

50

- ・反応器を水ですすぎ、乾燥させ、その後、水及びHClを仕込み、少なくとも10分間、20/25で混合した。
- ・6000Lの反応器中の有機相に、水を15/25で添加し、攪拌せずに5～10分間保持し、総体積を記録した。
- ・攪拌を再開し、必要な量のHCl溶液を添加して、0.5～2.0の目標pHを達成し、少なくとも10分間、15/25で混合した。
- ・混合物を、構造式IIIにより表される化合物が可溶化するまで50/55で加熱し、10分間攪拌し、次いで、少なくとも15分間静置した（バルク温度50/55）。
- ・水性相を除去し、界面相を有機層と共に残し、廃棄した。
- ・有機相を減圧下で30/40に冷却し、およそ3体積当量に濃縮した。濃縮プロセスが完了したら、最終有機相を50/55に加熱した。
- ・1時間以上かけて、99%ヘプタンを、内部温度が50/55である第2の反応器中の最終有機相に添加した。
- ・混合物を少なくとも3時間かけて0/5に冷却し、前記温度で少なくとも1.5時間攪拌した。
- ・MeTHF及び99%ヘプタンを組み合わせることによりケーキリンスを調製した。
- ・スラリーを遠心分離して一連の同等のケーキとし、ケーキの各々をMeTHF/ヘプタン混合物で洗浄した。
- ・構造式IIIにより表される化合物を攪拌ドライヤに移し、生成物が乾燥して均質な外観を呈するまで減圧下で乾燥させた。
- ・構造式IIIにより表される化合物を、75±10%収率、>99:1 Z/E比、及び、>99.7%純度で得た。

10

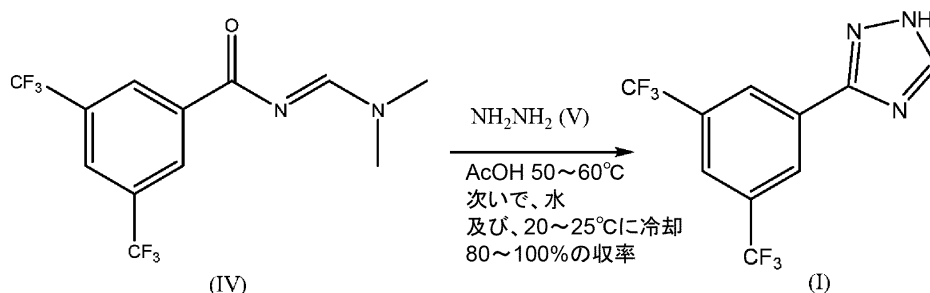
20

【0095】

実施例4：構造式(I)により表される化合物の合成

合成スキーム3

【化21】



30

化合物(IV)及び酢酸99%(4.2wts)を、清浄な不活性ガラス内張反応器に、窒素雰囲気の下で仕込み、25/35又はそれ未満で、化合物(IV)が溶解するまで攪拌しながら保持した。

【0096】

バルク温度を20/25に調節し、次いで、1.4モル当量のヒドラジン-水和水物(化合物(V))原液(0.225wts)を、20/30の温度を維持しながら、90分間NMTで容器に(発熱)仕込んだ。

40

【0097】

添加が完了したら、バッチ温度を55に昇温し、反応が完了するまで(UHPLCにより判定)、少なくとも5～16時間攪拌した(80rpm)。

【0098】

反応が完了したことが確認されたら、攪拌を伴って内部温度を55に維持しながら、脱塩水又は精製水(以下の説明においては「水」と称する)(5wts)を、混合物に、最短で2.5時間の時間をかけて、ゆっくりと均一に添加することにより、結晶化を生起させた。

50

【 0 0 9 9 】

追加の 5 w t s の水を、最短で 1 時間の時間をかけて、5 5 の温度範囲設定点で、混合物に添加した。

【 0 1 0 0 】

混合物を 5 5 で少なくとも 3 0 分間攪拌した。核形成を確認した後、結晶化を、最短で 3 時間の時間をかけて 2 0 / 2 5 にゆっくりと冷却し、ここでは、少なくとも 1 時間、2 0 / 2 5 で攪拌する。

【 0 1 0 1 】

化合物 (I) 生成物を遠心分離により単離し、水 (1 2 w t s) で洗浄し、攪拌ドライヤに移し、乾燥及び均質となるまで減圧下で乾燥させた。乾燥は、含水量及び溶剤含有量が仕様を満たすまで継続した。

10

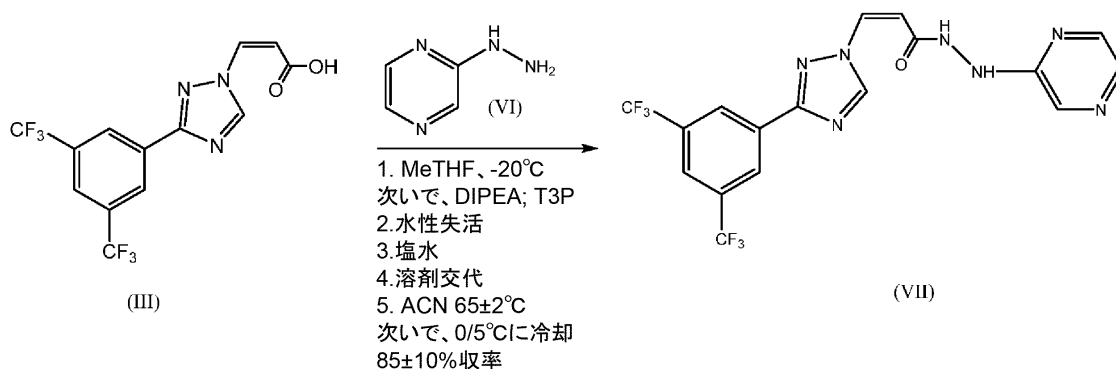
【 0 1 0 2 】

乾燥させた生成物は 3 0 に冷却され、梱包される。

【 0 1 0 3 】

実施例 5 : 構造式 (V I I) により表される化合物形態 D の合成
合成スキーム 5

【 化 2 2 】



20

化合物 (I I I)、化合物 (V I) (0 . 3 3 5 w t s ± 2 %) 及び M e T H F (5 . 8 w t s) を 4 0 0 0 L の乾燥させた不活性ガラス内張反応器に仕込み、混合物を、1 5 分間 N L T、1 5 / 2 0 で、窒素雰囲気下に攪拌した。

30

【 0 1 0 4 】

混合物を - 2 0 / - 2 5 に冷却した。次いで、D I P E A (0 . 8 4 6 w t s ± 2 %) を、温度を - 2 0 / - 2 5 の間に維持しながら (発熱)、M e T H F リンス (0 . 2 6 w t s) との混合物に添加した。

【 0 1 0 5 】

市販の 5 0 % プロピルホスホン酸無水物 (T 3 P (登録商標)) 溶液 (T 3 P (登録商標) 原液基準で 1 . 2 2 w t s ± 2 %) を、- 2 0 N M T の温度で 6 時間 N L T かけてこの混合物にゆっくりと添加し、続いて、M e T H F (0 . 8 6 w t s) ですすいだ。混合物を 3 0 分間 N L T、- 2 0 / - 2 5 の間で、窒素雰囲気下に攪拌した後、急速に攪拌しながら混合物の温度を 1 0 / 1 5 に調節した。温度が到達したら、反応を監視するためにサンプルを取った (既知の基準を用いた U H P L C)。

40

【 0 1 0 6 】

U H P L C により反応が適合である場合、これを M e T H F (0 . 4 3 w t s) で希釈し、攪拌しながら、1 0 / 1 5 で、精製水 (5 体積) で失活させた。

【 0 1 0 7 】

二相混合物を 1 5 分間 N L T、1 5 / 2 5 で攪拌し、次いで、これらの層を少なくとも 3 0 分間、1 5 / 2 5 で静置し、その後、水性層 (底) を除去した。

【 0 1 0 8 】

2 5 分間 N L T、1 5 / 2 5 で激しく攪拌しながら、存在する場合には保持した界面

50

相及び有機層を水（４．７体積）及び塩化ナトリウム（０．３ｗｔｓ）で洗浄した。

【０１０９】

混合物を３０分間ＮＬＴ、１５／２５で静置した後、水性層（底）及び存在する場合界面相を除去した。残った有機相を５分間ＮＭＴ、１５／２５でゆっくりと攪拌し、１５分間ＮＬＴ静置し、いずれかの追加の沈降した水性相を除去した。

【０１１０】

有機層を減圧下とし、混合物を、５５ ＮＭＴのジャケット温度で３５／４５に加熱した。５体積の残存体積に達するまで、混合物を２０／４５で濃縮した。

【０１１１】

濃縮プロセスが完了したら、混合物の温度を２０／２５に冷却した。

10

【０１１２】

有機混合物をろ過し、ＭｅＴＨＦリンス（０．４３ｗｔｓ）と共に濃縮容器に移した。

【０１１３】

ＭｅＴＨＦ溶液を５５ ＮＭＴのジャケット温度で３５／４５に加熱し、ろ過したＡＣＮ（７．８ｗｔｓ）を添加した。濃縮中、混合物の温度を、およそ１０体積に達するまで、５５ ＮＭＴのジャケット温度で２０／４５に維持しながら、蒸留を介して溶剤交代を行った。

【０１１４】

ろ過したＡＣＮ（３．９ｗｔｓ）を有機濃縮物に添加し、２０／４５で１５分間ＮＬＴ保持した。およそ１０体積に達するまで、混合物を、２０／４５で、減圧下に、５５

20

【０１１５】

ろ過したＡＣＮの仕込み（３．９ｗｔｓ）を繰り返し、混合物を１０体積に濃縮し、その後、ろ過したＡＣＮ（３．９ｗｔｓ）を添加し、１５分間ＮＬＴ、２０／４５で攪拌した。

【０１１６】

ＭｅＴＨＦ含有量が仕様を満たしたら（ＧＣにより判定）、有機混合物を、７５ ＮＭＴのジャケット温度で６５±２に加熱し、１５／３０分間で保持した。

【０１１７】

有機混合物を、ＡＣＮ（１６ｋｇ）リンスと共に結晶化容器に移した。混合物の温度を必要であれば６５±２に調節し、１５／３０分間保持した。

30

【０１１８】

混合物を３時間ＮＬＴかけて２０／２５に冷却し、１～２時間、２０／２５で攪拌し、次いで、混合物を、攪拌しながら３時間ＮＬＴかけて０／５にさらに冷却した。混合物を０／５で１時間ＮＬＴ保持した。

【０１１９】

結晶化混合物を遠心分離して一連の同等のケーキとし（３０ｋｇのウェットケーキの最大ケーキサイズ）、ケーキの各々を、冷やしたろ過したＡＣＮ（１４１ｋｇ／１８０Ｌ）で洗浄した。１４１ｋｇ／１８０Ｌのケーキ洗浄液は、１０体積ＮＬＴのＡＣＮと同等であった（ケーキが３０ｋｇ以下であれば）。

40

【０１２０】

母液及び洗浄液を除去した。大気圧及び周囲温度で４～６時間穏やかに攪拌した後、フィルタケーキを、生成物が乾燥して均質な外観を呈するまで、減圧下で（４５ ＮＭＴのジャケット温度）乾燥させた。乾燥減量に係る判断基準が満たされた場合にプロセスの完了とする。

【０１２１】

実施例６：構造式（ＶＩＩ）により表される化合物の結晶性異形体形態の転換；形態Ａの調製

本明細書において言及されている形態Ｄ及び形態Ａは、その全内容が参照におけるより本明細書に援用されている米国特許第１０，５１９，１３９号明細書において記載されて

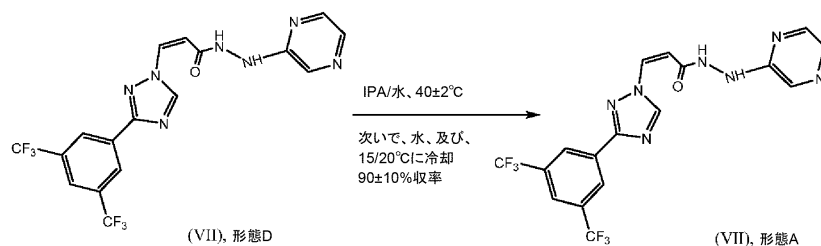
50

いる形態 A 及び形態 D である。

【 0 1 2 2 】

合成スキーム 6

【 化 2 3 】



10

化合物 (V I I) 形態 D を、 4 0 0 0 L の乾燥した不活性ガラス内張反応器に、ろ過した IPA (2 . 4 w t s) と共に仕込み、撹拌した。精製水 (3 w t s) を混合物に添加した。

【 0 1 2 3 】

温度を昇温し、次いで、 4 0 ± 2 で少なくとも 5 時間、且つ、 1 2 時間以下保持して、形態 D から形態 A への異形体転換を行った。

【 0 1 2 4 】

次いで、スラリーを少なくとも 1 時間かけて 1 5 / 2 0 に冷却し、精製水 (1 0 w t s) を 1 5 / 2 0 で撹拌しながら添加した。

20

【 0 1 2 5 】

混合物続いて水リンス (2 0 0 L) を、 6 0 0 0 L の乾燥した不活性ガラス内張反応器に移し、温度を、少なくとも 1 時間の間混合しながら 1 5 / 2 0 に保持した。

【 0 1 2 6 】

別の反応器において、ろ過した IPA (0 . 7 9 w t s) 及び水 (4 w t s) を添加し、最短でも 1 0 分間撹拌し、次いで、溶剤混合物を、ケーキ洗浄用の清浄な専用の容器に移した。

【 0 1 2 7 】

最少個数の遠心分離ケーキを算出し、個々のケーキのサイズが 4 0 k g のウェットケーキ以下であることを確実とし、このスラリーを、各々が 4 0 k g 以下であるおよそ同等のケーキに遠心分離した。

30

【 0 1 2 8 】

遠心分離ケーキの各々を一定体積の IPA / 水溶液 (1 5 0 L) で洗浄し、その後、遠心分離機から取り出した。

【 0 1 2 9 】

母液及び洗浄液を回収した。母液の一部を、必要に応じて遠心分離機の残存リンスに使用可能であった。フィルタケーキをプールし、生成物が乾燥して均質な外観を呈するまで減圧下で (4 5 の最高ジャケット温度) 乾燥させた。

【 0 1 3 0 】

40

すべての特許、公開された出願及び本明細書において引用された文献に係る関連する教示は、参照によりそれらの全体が援用される。

【 0 1 3 1 】

本発明を、その例示的实施形態を参照して特定的に示すと共に説明したが、添付の特許請求の範囲に包含される本発明の範囲から逸脱することなく、形態及び詳細に種々の変更を行い得ることを当業者は理解するであろう。

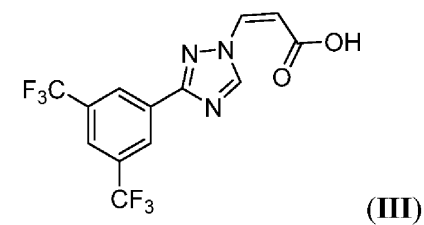
本発明の態様として以下のものが挙げられる。

項 1

構造式 I I I により表される化合物

50

【化 A - 1】

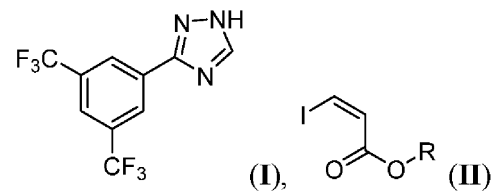


を形成するプロセスであって：

構造式 (I) により表される化合物と、構造式 (II) により表される化合物

10

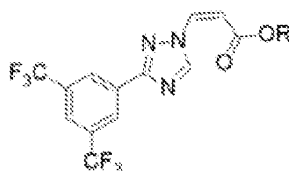
【化 A - 2】



とを、触媒、有機塩基及びエーテル含有溶剤の存在下に、構造式 (IIIa) により表される化合物

【化 A - 3】

20



の生成に好適な条件下で反応させるステップ；並びに

単離することなく、前記構造式 (IIIa) により表される化合物と、無機塩基とを、イソプロピルアルコール (IPA) の存在下に、構造式 (II) により表される化合物の生成に好適な条件下で反応させるステップ；並びに

30

前記構造式 (II) により表される化合物を単離するステップを含み、

ここで、R は、C₂～C₅ アルキル、C₆～C₁₈ アリール、5～18 員ヘテロアリール、C₃～C₁₂ シクロアルキル又は 3～12 員ヘテロシクロアルキルであり、その各々は、任意選択により、及び、独立して、ハロ、CN、OH、C₁～C₃ アルキル、C₁～C₃ ハロアルキル、-NO₂、-NH₂、-NH(C₁～C₃ アルキル)、-N(C₁～C₃ アルキル)₂ 及び C₁～C₃ アルコキシから選択される 1 つ以上の置換基で置換されている、プロセス。

項 2

R は、C₂～C₅ アルキル又は C₆～C₁₈ アリールである、項 1 に記載のプロセス。

40

項 3

R は C₂～C₅ アルキルである、項 1 又は 2 に記載のプロセス。

項 4

R はイソプロピルである、項 1～3 のいずれか一項に記載のプロセス。

項 5

R はフェニルである、項 1 又は 2 に記載のプロセス。

項 6

前記触媒及び前記有機塩基は、前記構造式 II により表される化合物の 1 モル当量未満の合わせた総量で存在する、項 1～5 のいずれか一項に記載のプロセス。

項 7

50

前記触媒は、前記構造式 I により表される化合物の量に基づいて、0.05 ~ 0.2 モル当量の量で存在する、項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載のプロセス。

項 8

前記触媒は、前記構造式 I により表される化合物の量に基づいて 0.1 モル当量の量で存在する、項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載のプロセス。

項 9

前記触媒は、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン及び7-メチル-1,5,7-トリアザビシクロ[4.4.0]デカ-5-エンからなる群から選択される、項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のプロセス。

10

項 10

前記触媒は DABCO である、項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載のプロセス。

項 11

前記有機塩基は、前記構造式 I により表される化合物の量に基づいて 0.5 ~ 2 モル当量の量で存在する、項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載のプロセス。

項 12

前記有機塩基は、前記構造式 I により表される化合物の前記量に基づいて 1.0 モル当量の量で存在する、項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載のプロセス。

項 13

前記有機塩基は、DIEA、Et₃N、ピペリジン、ピリジン及び4-(ジメチルアミノ)ピリジンからなる群から選択される、項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載のプロセス。

20

項 14

前記有機塩基は DIEA である、項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載のプロセス。

項 15

前記エーテル含有溶剤は、MeTHF、CPME 及び MTBE からなる群から選択される、項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載のプロセス。

項 16

前記エーテル含有溶剤は MeTHF である、項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載のプロセス。

項 17

30

前記構造式 I の化合物の前記量は、構造式 I の化合物の量に基づいて 1.0 ~ 1.5 モル当量である、項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載のプロセス。

項 18

前記無機塩基は、LiOH、NaOH 又は KOH である、項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載のプロセス。

項 19

前記無機塩基は KOH 又は NaOH である、項 1 ~ 18 のいずれか一項に記載のプロセス。

項 20

前記無機塩基は KOH である、項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載のプロセス。

40

項 21

前記構造式 I I a により表される化合物の生成に好適な前記条件は、前記構造式 I により表される化合物と、前記構造式 I I により表される化合物とを、5 ~ 55 の温度で反応させるステップを含む、項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載のプロセス。

項 22

前記構造式 I I a により表される化合物の生成に好適な前記条件は、前記構造式 I により表される化合物と、前記構造式 I I により表される化合物とを、5 時間 ~ 30 時間の期間反応させるステップを含む、項 1 ~ 21 のいずれか一項に記載のプロセス。

項 23

前記構造式 I I I により表される化合物の生成に好適な前記条件は、前記構造式 I I I

50

aにより表される化合物と、無機塩基とを、5 ～ 55 の温度で反応させるステップを含む、項1～22のいずれか一項に記載のプロセス。

項24

前記構造式ⅠⅠⅠにより表される化合物の生成に好適な前記条件は、前記構造式ⅠⅠⅠaにより表される化合物と、無機塩基とを、1時間～10時間の期間反応させるステップを含む、項1～23のいずれか一項に記載のプロセス。

項25

反応混合物から前記構造式ⅠⅠⅠにより表される化合物を単離するステップをさらに含む、項1～24のいずれか一項に記載のプロセス。

項26

前記構造式ⅠⅠⅠにより表される化合物を単離するステップは：

(i) 水及びHClを、前記構造式ⅠⅠⅠにより表される化合物を含む前記反応混合物に添加し、これにより、水性相及び有機相を生成するステップ；

(ii) 前記有機相を分離し、任意選択により濃縮し、これにより、最終有機相を生成するステップ；

(iii) C₅～C₁₂炭化水素溶剤を前記最終有機相に添加し、これにより、前記構造式ⅠⅠⅠにより表される化合物の沈殿物を生成するステップ；並びに

(iv) 前記構造式ⅠⅠⅠにより表される化合物の前記沈殿物を単離するステップを含む、項25に記載のプロセス。

項27

前記C₅～C₁₂炭化水素溶剤はヘプタンである、項26に記載のプロセス。

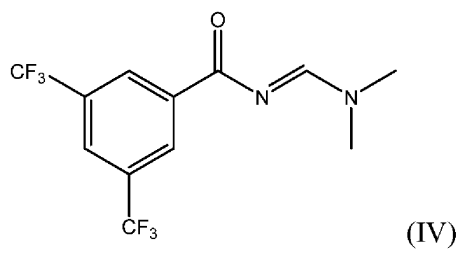
項28

前記C₅～C₁₂炭化水素溶剤はイソオクタンである、項26に記載のプロセス。

項29

構造式(ⅠⅤ)により表される化合物

【化A-4】

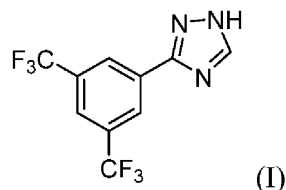


と、構造式(Ⅴ)により表されるヒドラジン

H₂NNH₂(Ⅴ)

とを、構造式(Ⅰ)により表される化合物

【化A-5】



の生成に好適な前記条件下で反応させるステップ；及び

前記構造式(Ⅰ)により表される化合物を単離するステップ

をさらに含む、項1～28のいずれか一項に記載のプロセス。

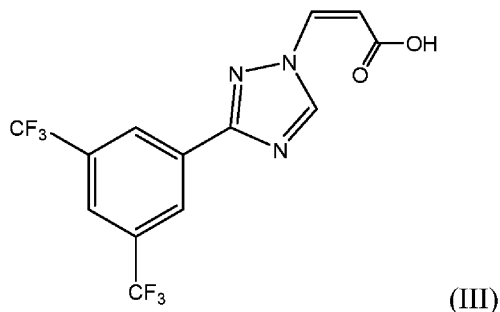
項30

前記構造式(ⅠⅤ)により表される化合物と、構造式(Ⅴ)により表される前記ヒドラジンとを反応させるステップは、有機酸の存在下で行われる、項29に記載のプロセス。

項 3 1前記有機酸は、ギ酸、酢酸又はプロピオン酸である、項 3 0 に記載のプロセス。項 3 2前記有機酸は酢酸である、項 3 1 に記載のプロセス。項 3 3前記構造式 (I) により表される化合物の生成に好適な前記条件は、前記構造式 (I V) により表される化合物と、構造式 (V) により表される前記ヒドラジンとを 5 0 ~ 6 0 の温度で反応させるステップを含む、項 2 9 ~ 3 2 のいずれか一項に記載のプロセス。項 3 4構造式 (I I I) により表される化合物

10

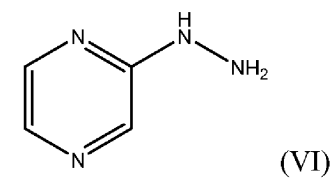
【化 A - 6】



20

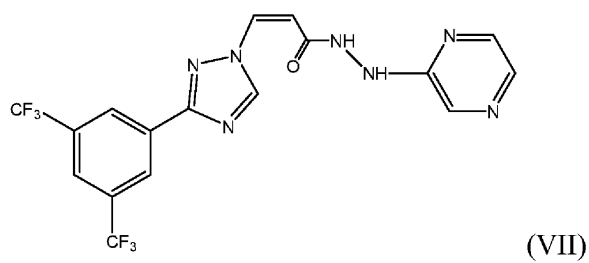
と、構造式 (V I) により表されるヒドラジン

【化 A - 7】

とを、極性溶剤、第 2 の有機塩基及びカップリング剤の存在下に、構造式 (V I I) により表される化合物

30

【化 A - 8】

の生成に好適な前記条件下で反応させるステップ；

40

前記極性溶剤をアセトニトリル (A C N) に交換するステップ；及び前記構造式 (V I I) により表される化合物を前記 A C N から、結晶形態 D として結晶化させるステップをさらに含む、項 1 ~ 2 8 のいずれか一項に記載のプロセス。項 3 5前記第 2 の有機塩基は、D I P E A、E t₃N、ピペリジン、ピリジン及び 4 - (ジメチルアミノ) ピリジンからなる群から選択される、項 3 4 に記載のプロセス。項 3 6前記第 2 の有機塩基は D I P E A である、項 3 5 に記載のプロセス。項 3 7

50

前記極性溶剤は、 $C_1 \sim C_6$ アルコール、MeTHF、CPME 及び MTBE からなる群から選択される、項 34 ~ 36 のいずれか一項に記載のプロセス。

項 38

前記極性溶剤は MeTHF である、項 37 に記載のプロセス。

項 39

前記カップリング剤は、プロピルホスホン酸無水物 (TPP)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (EDC) からなる群から選択される、項 34 ~ 38 のいずれか一項に記載のプロセス。

項 40

前記カップリング剤は前記 TPP である、項 39 に記載のプロセス。

10

項 41

前記構造式 (VII) により表される化合物の生成に好適な前記条件は、前記構造式 (III) により表される化合物と、構造式 (VI) により表される前記ヒドラジンとを、 $-25 \sim -15$ の温度で反応させるステップを含む、項 34 ~ 40 のいずれか一項に記載のプロセス。

項 42

前記構造式 (VII) により表される化合物の前記結晶形態 A の生成に好適な前記条件下で、前記構造式 (VII) により表される化合物の形態 D を、水性イソプロピルアルコール (IPA) 中において再結晶化するステップをさらに含む、項 34 ~ 41 のいずれか一項に記載のプロセス。

20

項 43

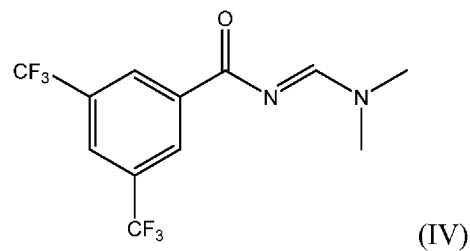
前記構造式 (VII) により表される化合物の形態 A の生成に好適な前記条件は：

形態 D を前記水性 IPA 中に溶解し、これにより、スラリーを生成するステップ；及び前記スラリーを、 $38 \sim 42$ の温度で 5 時間 ~ 12 時間の時間保持するステップを含む、項 42 に記載のプロセス。

項 44

構造式 (IV) により表される化合物

【化 A - 9】



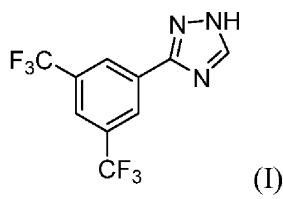
30

と、構造式 (V) により表されるヒドラジン

H_2NNH_2 (V)

とを、構造式 (I) により表される化合物

【化 A - 10】



40

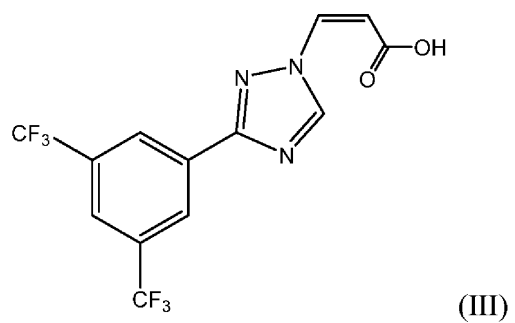
の生成に好適な前記条件下で反応させるステップ；

前記構造式 (I) により表される化合物を単離するステップ；

構造式 (III) により表される化合物

50

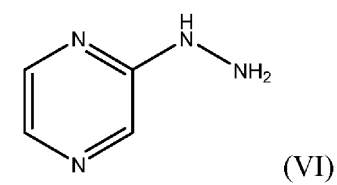
【化 A - 1 1】



10

と、構造式 (V I) により表されるヒドラジン

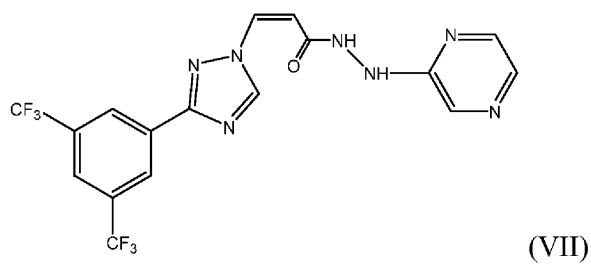
【化 A - 1 2】



とを、極性溶剤、第 2 の有機塩基及びカップリング剤の存在下に、構造式 (V I I) により表される化合物

20

【化 A - 1 3】



30

の生成に好適な前記条件下で反応させるステップ；

前記極性溶剤をアセトニトリル (A C N) に交換するステップ；

前記構造式 (V I I) により表される化合物を前記 A C N から、結晶形態 D として結晶化させるステップ；及び

前記構造式 (V I I) により表される化合物の前記結晶形態 A の生成に好適な前記条件下で、前記構造式 (V I I) により表される化合物の形態 D を、水性イソプロピルアルコール (I P A) 中において再結晶化するステップ

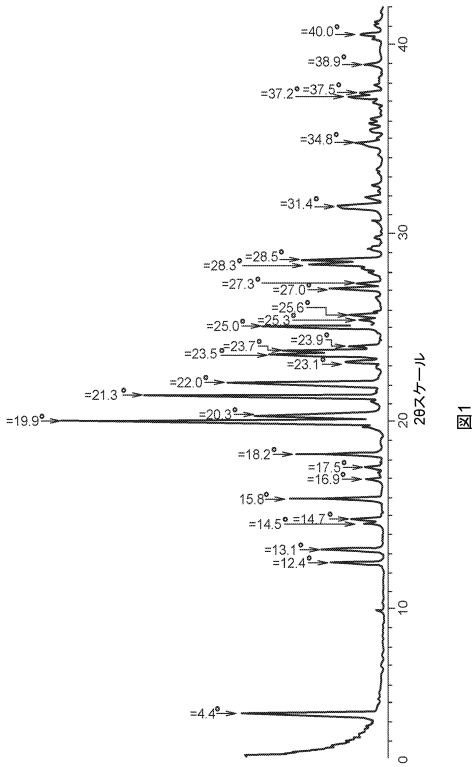
をさらに含む、項 1 ~ 2 8 のいずれか一項に記載のプロセス。

40

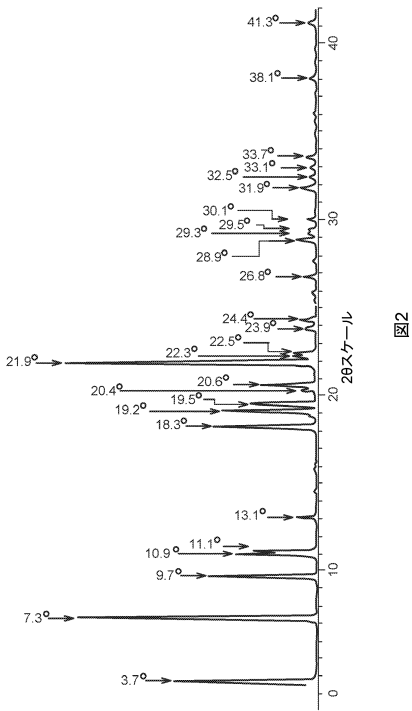
50

【図面】

【図 1】



【図 2】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

カナダ国 オンタリオ エヌ０ビー ２ケイ０ ロックウッド , アカデミー プレース １４３

審査官 伊佐地 公美

- (56)参考文献 国際公開第２０１７／１１８９４０(ＷＯ, Ａ１)
国際公開第２０１８／１２９２２７(ＷＯ, Ａ１)
特表２０１７－５２７５４９(ＪＰ, Ａ)
国際公開第２０１４／２０５３９３(ＷＯ, Ａ１)
特表２０１５－５１６４３４(ＪＰ, Ａ)
特表２０１４－５２１６５２(ＪＰ, Ａ)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ(ＳＴＮ)
ＣＡＳＲＥＡＣＴ(ＳＴＮ)