

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7644009号

(P7644009)

(45)発行日 令和7年3月11日(2025.3.11)

(24)登録日 令和7年3月3日(2025.3.3)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 285/08 (2006.01)

C 0 7 D 285/08

A 6 1 P 5/24 (2006.01)

A 6 1 P 5/24

A 6 1 K 31/433 (2006.01)

A 6 1 K 31/433

請求項の数 14 (全40頁)

(21)出願番号 特願2021-535842(P2021-535842)
(86)(22)出願日 令和1年12月20日(2019.12.20)
(65)公表番号 特表2022-520698(P2022-520698
A)
(43)公表日 令和4年4月1日(2022.4.1)
(86)国際出願番号 PCT/EP2019/086733
(87)国際公開番号 WO2020/128003
(87)国際公開日 令和2年6月25日(2020.6.25)
審査請求日 令和4年12月19日(2022.12.19)
(31)優先権主張番号 18215106.8
(32)優先日 平成30年12月21日(2018.12.21)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
前置審査

(73)特許権者 512135861
オゲダ エス・エー・
ベルギー国, 1 0 7 0 アンデルレヒト
ブリュッセル, ビルディング 5, スク
エア マリー キュリー 5 0 / 1
(74)代理人 100114775
弁理士 高岡 亮一
(74)代理人 100121511
弁理士 小田 直
(74)代理人 100202751
弁理士 岩堀 明代
(74)代理人 100208580
弁理士 三好 玲奈
(74)代理人 100227329
弁理士 延原 愛

最終頁に続く

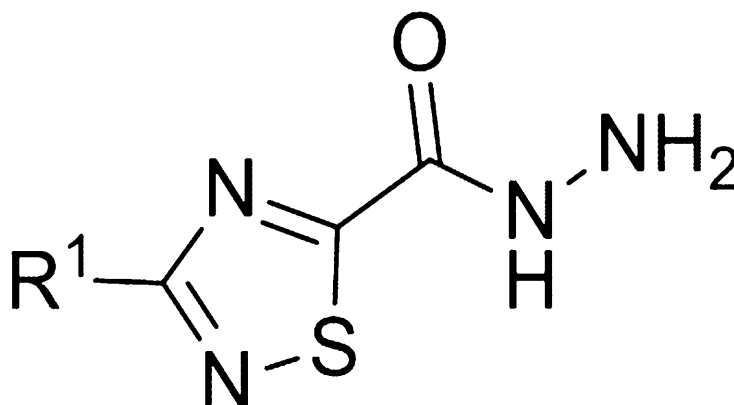
(54)【発明の名称】 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - カルボヒドラジドまたはそのメチル - d
3 重水素化形態の合成

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物:

【化1】

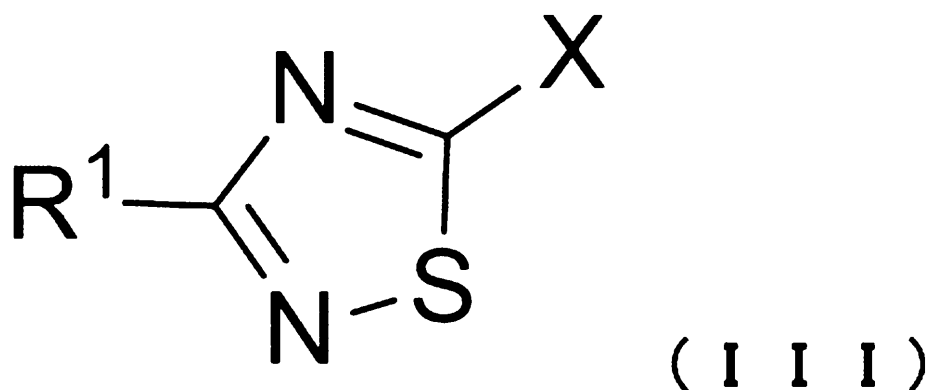


(I)

またはその塩を製造するプロセスであって、式中、R¹は、メチルまたはメチル - d 3 を表し;

a) 式(I I I)の化合物:

【化 2】

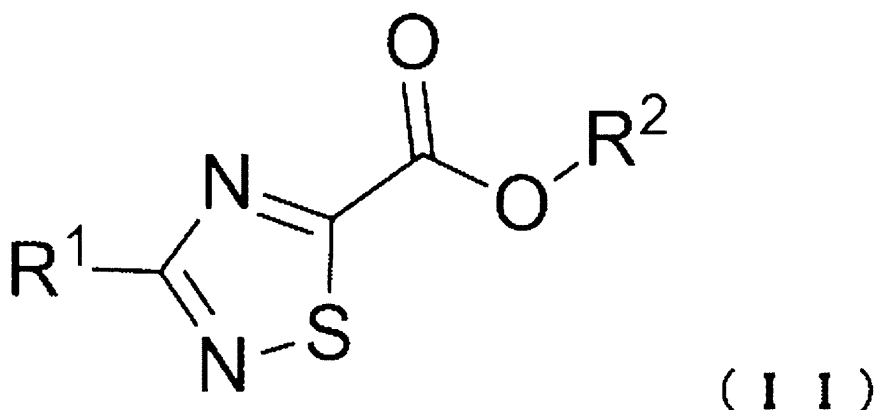


10

式中、Xは、ハロを表し、R¹は、メチルまたはメチル - d₃を表す；でアルコキシカルボニル化反応を行い

これにより、式 (I I) の化合物：

【化 3】



20

30

式中、R¹は、メチルまたはメチル - d₃を表し、R²はアルキルまたはアリールアルキルを表す；を得るステップと、

b) 前記式 (I I) の化合物をヒドラジン-水和物と反応させることによって、前記式 (I) の化合物を形成するステップと、を含む、プロセス。

【請求項 2】

Xがプロモまたはヨードを表す、請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 3】

R²が、メチルまたはエチルを表す、請求項 1 または請求項 2 に記載のプロセス。

40

【請求項 4】

ステップ a) の前記アルコキシカルボニル化反応が、一酸化炭素、パラジウム触媒、塩基およびアルコール溶媒の存在下で、任意により有機リン配位子の存在下で、行われる、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 5】

前記パラジウム触媒が、Pd(OAc)₂であり、前記有機リン配位子が、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(キサントホス)であり、前記塩基が、酢酸ナトリウムであり、前記溶媒が、エタノール、メタノール、およびメチル tert-ブチルエーテルとエタノールまたはメタノールの混合物から選択される、請求項 4 に記載のプロセス。

50

【請求項 6】

ステップ a) が、溶媒としてのエタノール中、またはエタノールとメチル *tert*-ブチルエーテルとの混合物中で行われる、請求項 4 または請求項 5 に記載のプロセス。

【請求項 7】

ステップ a) が、50 ~ 150 の範囲の温度で実施される、請求項 4 ~ 6 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 8】

ステップ a) が、Fe(CO)₅ の存在下で実施される、請求項 4 ~ 7 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 9】

前記パラジウム触媒が、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムクロリド(Pd(PPh₃)₂Cl₂)であり、前記塩基が、トリエチルアミンであり、前記溶媒がエタノールである、請求項 4 に記載のプロセス。

10

【請求項 10】

ステップ a) の前記アルコキシカルボニル化反応が、最初に前記式(III)の化合物を有機リチウム試薬と接触させ、次に、クロロホルメートまたはシアノホルメートを追加することによるリチウム交換によって行われる、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 11】

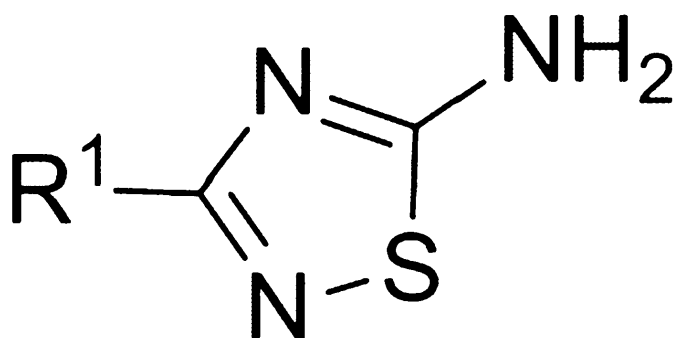
前記有機リチウム試薬が、*n*-ヘキシルリチウムであり、前記クロロホルメートが、アルキルクロロホルメートである、請求項 10 に記載のプロセス。

20

【請求項 12】

式(IV)の化合物：

【化 4】



(IV)

30

またはその塩に対するザンドマイヤー反応の予備ステップを含み、式中、R¹は、メチルまたはメチル-d₃を表し；

式(III)の化合物をもたらす、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 13】

前記ザンドマイヤー反応が、水性媒体中で、亜硝酸ナトリウムおよび臭化水素の存在下で行われる、請求項 12 に記載のプロセス。

40

【請求項 14】

前記ザンドマイヤー反応が、亜硝酸 *tert*-ブチルおよびヨウ素の存在下で、またはヨウ化カリウムおよび *p*-トルエンスルホン酸の存在下で実施される、請求項 12 に記載のプロセス。

【発明の詳細な説明】

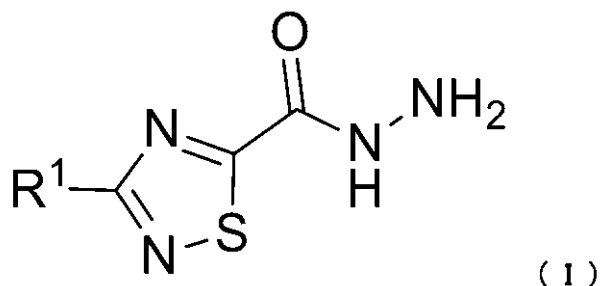
【技術分野】

【0001】

本発明は、化学合成の分野に関するものであり、化合物(I)：

50

【化 1】



10

またはその塩の合成方法を提供し、式中、 R^1 はメチルまたはメチル - d 3 を表し、したがって、3 - メチル - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - カルボヒドラジドまたはそのメチル - d 3 重水素化形態に対応する。これらの化合物は、医薬化合物、特にフェゾリネタントおよび重水素化フェゾリネタントの合成における重要な中間体として有用である。

【背景技術】

【0002】

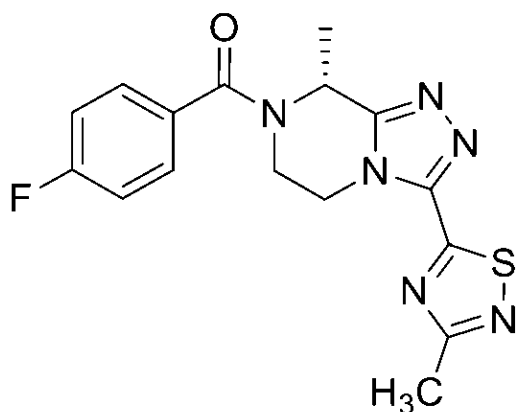
フェゾリネタントは、NK - 3 受容体の選択的アンタゴニストとして開発され、特に性ホルモン依存性疾患の治療および／または防止において、治療用化合物として有用である。フェゾリネタントは、(R) - (4 - フルオロフェニル) - (8 - メチル - 3 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) - 5, 6 - ジヒドロ - [1, 2, 4] トリゾロ[4, 3 - a]ピラジン - 7 (8H) - イル)メタノンであり、国際公開第2014/154895号に記載されている。

20

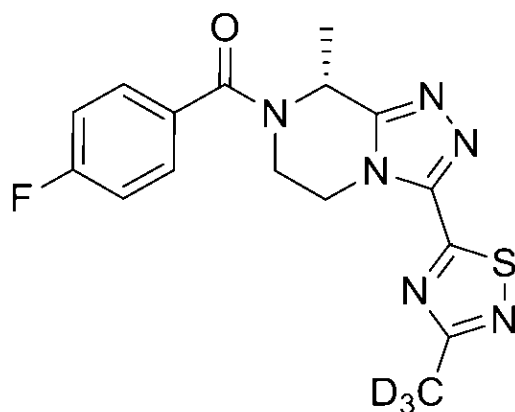
【0003】

重水素化フェゾリネタント、(R) - (4 - フルオロフェニル) - (8 - メチル - 3 - (3 - (メチル - d 3) - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) - 5, 6 - ジヒドロ - [1, 2, 4] トリゾロ[4, 3 - a]ピラジン - 7 (8H) - イル)メタノンも同じ目的で開発され、国際公開第2019/012033に記載されている。

【化 2】



フェゾリネタント



重水素化フェゾリネタント

30

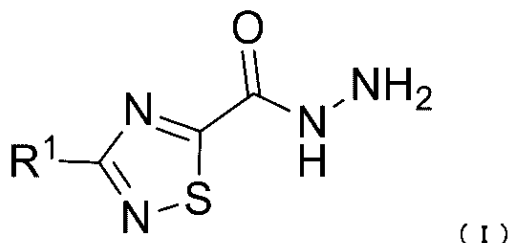
40

【0004】

フェゾリネタントおよび重水素化フェゾリネタントの合成方法は、国際公開第2014/154895号および国際公開第2019/012033号に記載されている。これらの方法は、重要な中間体(I)として3 - メチル - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - カルボヒドラジドまたはその重水素化形態を含み：

50

【化 3】



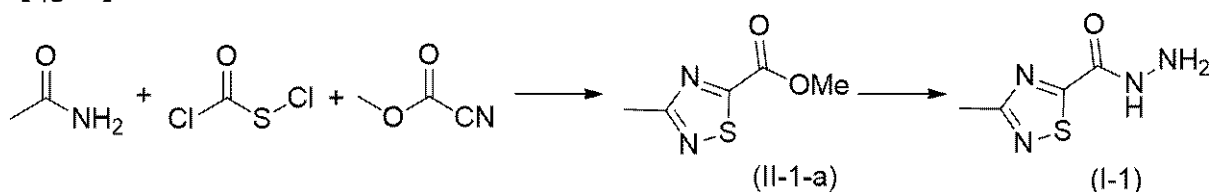
式中、 R^1 は、メチルまたはメチル - d 3 を表す。

10

【 0 0 0 5】

非重水素化中間体 3 - メチル - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - カルボヒドラジド (I - 1) の合成方法は、国際公開第 2 0 1 3 / 0 5 0 4 2 4 号に開示され、これは、対応するメチルエステル (I I - 1 - a) から調製され、後者はアセトアミド、クロロカルボニルスルフェニルクロリドおよびメチルシアノギ酸塩から 1 ステップで調製される。

【化 4】



20

【 0 0 0 6】

しかし、クロロカルボニルスルフェニルクロリドおよびメチルシアノホルメートは、大規模な調達の問題を引き起こす危険な試薬であり、スケールアップは避けるべきである。さらに、この合成経路は、最終的な医薬製品の品質に悪影響を与える硫黄不純物をもたらす。さらに、最適化した後でも、中間体 (I - 1) の全体的な収率は、依然として 3 0 % 未満である。

【 0 0 0 7】

対応する重水素化中間体 3 - (メチル - d 3) - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - カルボヒドラジド (I - 2) は、国際公開第 2 0 1 9 / 0 1 2 0 3 3 号に記載されているのと同じ方法で得たが、同じ欠点を有する。

30

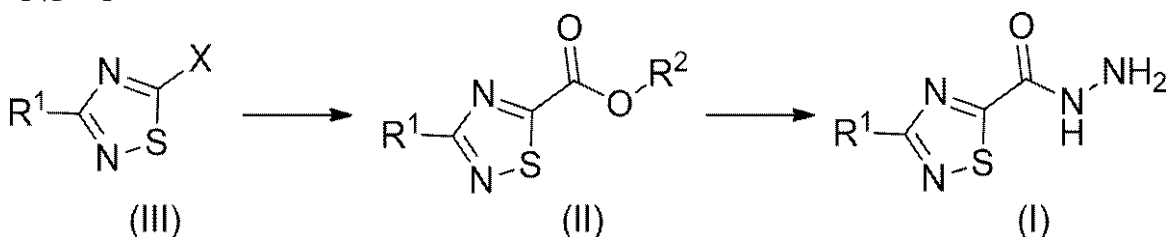
【 0 0 0 8】

したがって、中間体 (I) の、より安全であり、堅牢であり、スケラブルであり、より効率的な合成が必要である。

【 0 0 0 9】

本明細書では、対応するハロゲン化中間体 (I I I) のアルコキシカルボニル化によって得られる、対応するエステル (I I) またはその塩から中間体 (I) を合成する方法が提供され、

【化 5】



40

式中、 R^1 は、メチルまたはメチル - d 3 を表し、 R^2 は、アルキルまたはアリールアルキル基を表し、X は、ハロゲン原子を表す。

【 0 0 1 0】

50

このタイプのアルコキシカルボニル化は、チオフェン、フラン、チアゾール、イミダゾール、オキサゾール、ピラゾール、およびインドールなど、いくつかのより堅牢な 5 員複素環について、以前に報告された。それにもかかわらず、本発明のように、例えばチアジアゾール環などの開環をはるかに起こしやすい、より堅牢でない複素環（すなわち、2 つを超えるヘテロ原子を担持している）については報告されなかった。1, 2, 4 - チアジアゾールの開いた中間体の形成の場合、非常に反応性の高い中間体（メルカプトアミジンなど）および揮発性の副産物（特に R¹ がメチルの場合）がもたらされる（analog y for more robust oxazole in: Verrier^ら, Beilstein J. Org. Chem., 2011 年, 7, 1584 - 1601; Bellina^ら, Current Org. Chem., 2008 年, 12 (9), 774 - 790 および Strotman^ら, Org. Lett., 2010 年, 12, 3578 - 3581）。

10

【0011】

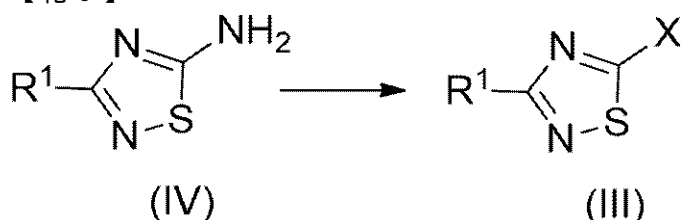
本発明のプロセスは、特別な試薬の特に危険な化学的性質を含まないという利点を示す。以下の実験部分で証明されているとおり、スケールアップ後であっても、全収率は、非常に満足のいくものである（67%以上）。

【0012】

式（III）の出発ハロゲン化合物は、式（IV）のアミン化合物からザンドマイヤー反応によって得ることができる。

【化6】

20

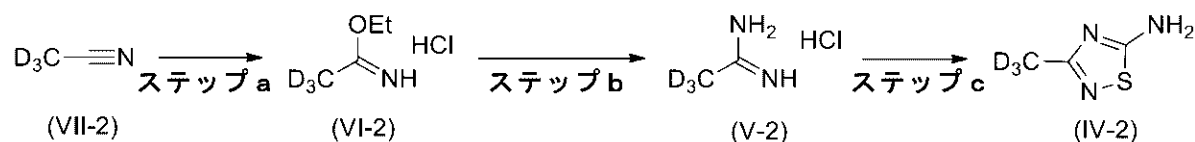


【0013】

本発明は、重水素化中間体（IV）を合成するための新規プロセスをさらに提供する。このプロセスには、重水素化アセトニトリル（VII-2）でのピナー反応を伴い、これは最初にピナー塩（VI-2）に変換され（ステップ a）、次に重水素化アセトアミジン（V-2）に変換され（ステップ b）、その後チアジアゾール環（ステップ c）を形成して、化合物（IV-2）を生成する：

30

【化7】



【0014】

40

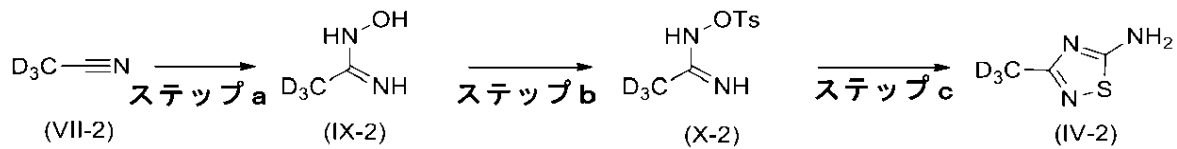
このプロセスは、以下の実験部分に示すように、非常に満足のいく同位体純度で実施できるという利点を示す。

【0015】

本発明はまた、重水素化中間体（IV）を合成するための代替の新しいプロセスを提供する。このプロセスでは、重水素化アセトニトリル（VII-2）から重水素化 N - ヒドロキシアセトアミジン（IX-2）を形成する。これは、トシル化によって活性化されて中間体（X-2）を形成し、チアジアゾール環を形成して、化合物（IV-2）を生成する：

50

【化 8】



【 0 0 1 6】

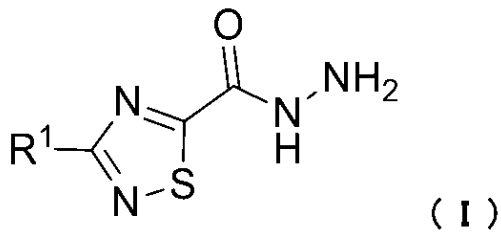
このプロセスには、非常に満足のいく同位体純度で実施できるという利点もある。

【発明の概要】

【 0 0 1 7】

したがって、本発明は、式 (I) の化合物：

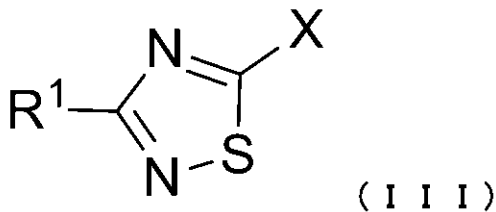
【化 9】



またはその塩の製造プロセスに関し、式中、 R^1 は、メチルまたはメチル - d 3 を表し；
本プロセスは、

a) 式 (I I I) の化合物：

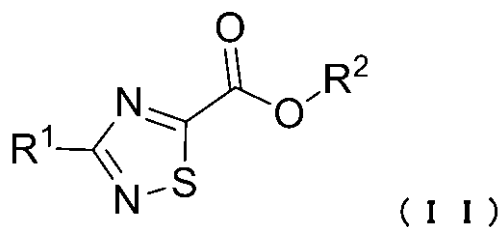
【化 1 0】



式中、 X は、ハロを表し、 R^1 は、メチルまたはメチル - d 3 を表す；でアルコキシカル
ボニル化反応を行い、

これにより、式 (I I) の化合物：

【化 1 1】



式中、 R^1 は、メチルまたはメチル - d 3 を表し、 R^2 はアルキルまたはアリールアルキ
ルを表す；を得るステップと、

b) 式 (I I) の化合物をヒドラジーン水和物と反応させることによって、式 (I) の化
合物を形成するステップと、を含む。

【 0 0 1 8】

一実施形態では、本発明のプロセスにおいて、 X は、プロモまたはヨードを表し、好ま
しくは、 X は、プロモを表す。一実施形態では、本発明のプロセスにおいて、 R^2 は、メ
チルまたはエチルを表し、好ましくは、 R^2 は、エチルを表す。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 9 】

一実施形態では、ステップ a) のアルコキシカルボニル化反応は、一酸化炭素、パラジウム触媒、塩基およびアルコール溶媒の存在下で、かつ任意により有機リン配位子の存在下で実施される。

【 0 0 2 0 】

一実施形態では、パラジウム触媒は、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ であり、有機リン配位子は、4, 5 - ビス(ジフェニルホスフィノ) - 9, 9 - ジメチルキサンテン(キサントホス)であり、塩基は、酢酸ナトリウムであり、溶媒はエタノール、メタノール、およびメチル *tert* - ブチルエーテルとエタノールまたはメタノールの混合物から選択される。好ましくは、ステップ a) は、溶媒としてのエタノール中、またはエタノールとメチル *tert* - ブチルエーテルとの混合物中で実施される。好ましくは、ステップ a) は、50 ~ 150 の範囲の温度、好ましくは 63 ~ 67 、より好ましくは約 65 で実施される。一実施形態では、ステップ a) は、 $\text{Fe}(\text{CO})_5$ の存在下で実施される。

10

【 0 0 2 1 】

別の実施形態では、パラジウム触媒は、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムクロリド($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) であり、塩基は、トリエチルアミンであり、溶媒はエタノールである。

【 0 0 2 2 】

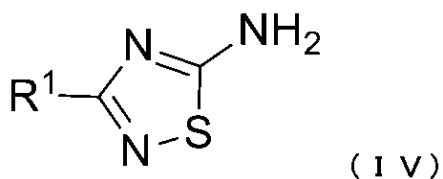
一実施形態では、ステップ a) のアルコキシカルボニル化反応は、最初に式(III)の化合物を有機リチウム試薬と接触させることによるリチウム交換によって行われ、次に、クロロホルメートまたはシアノホルメートを添加する。好ましくは、有機リチウム試薬は、*n* - ヘキシルリチウムであり、クロロホルメートは、アルキルクロロホルメート、好ましくはエチルクロロホルメートである。

20

【 0 0 2 3 】

一実施形態では、本発明のプロセスは、式(IV)の化合物：

【化12】



30

またはその塩に対するザンドマイヤー反応の予備ステップを含み、式中、 R^1 は、メチルまたはメチル - d3 を表し；

式(III)の化合物をもたらす。

【 0 0 2 4 】

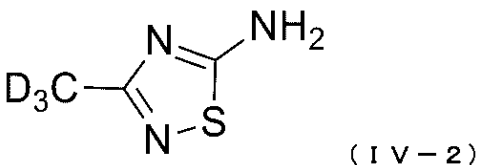
ザンドマイヤー反応は、水性媒体中で、亜硝酸ナトリウムおよび臭素水素の存在下で実施され得る。あるいは、ザンドマイヤー反応は、亜硝酸 *tert* - ブチルおよびヨウ素の存在下で、またはヨウ化カリウムおよび *p* - トルエンスルホン酸の存在下で実施され得る。

【 0 0 2 5 】

本発明はまた、3 - (メチル - d3) - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - アミン(IV-2)：

40

【化13】



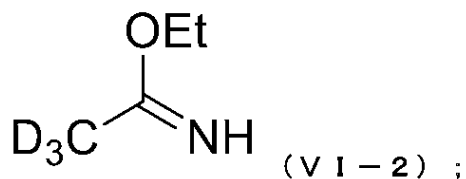
のまたはその塩の製造プロセスに関し、

50

本プロセスは、

a) HCl の存在下で d3 - アセトニトリルをエタノールと反応させて式 (VI - 2) のピナー塩を形成するステップと；

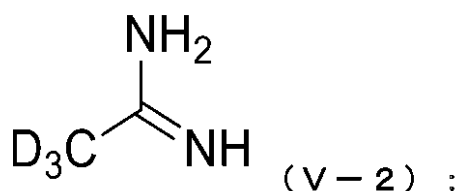
【化 14】



10

b) ピナー塩 (VI - 2) をアンモニアと反応させて d3 - アセトアミジン (V - 2) ；

【化 15】



またはその塩を形成するステップと、

20

c1) d3 - アセトアミジン (V - 2) を臭素、チオシアン酸塩およびナトリウムメトキシドと反応させて、式 (IV - 2) の化合物を得るステップ、または

c2) d3 - アセトアミジン (V - 2) を最初に次亜塩素酸ナトリウム (NaOCl) と反応させて、次にチオシアン酸塩と反応させて、式 (IV - 2) の化合物を得るステップと、を含む。

定義

【0026】

本発明において、以下の用語は、以下の意味を有する：

- 数字の前にある「約」とは、その数字の値のプラスマイナス 10 % の値を意味する。
- 「アルコール溶媒」とは、溶質（化学的に異なる液体、固体、または気体）を溶解して、溶液となる物質、すなわちアルコール、すなわち炭素原子に結合した少なくとも 1 つのヒドロキシル官能基 (-OH) を含む有機化合物を指す。アルコール溶媒の例としては、メタノール、エタノール、およびイソプロピルアルコールが挙げられる。
- 「アルコキシカルボニル化反応」とは、足場にアルコキシカルボニル部分を導入することが可能になる C - C 結合形成の化学反応を指す。「アルコキシカルボニル部分」とは、基 - C(=O) - O - アルキルを指し、ここで、アルキルは以下に定義されるとおりであり、アルキル自体は、例えば、アリール基によって置換され（すなわち、アリールアルキル基を形成し）、- C(=O) - O - アルキル - アリールをもたらす。
- 「アルキル」：式 $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ のヒドロカルビルラジカルを指し、式中、n は、1 以上の数である。一般に、本発明のアルキル基は、1 ~ 6 個の炭素原子、好ましくは 1 ~ 4 個の炭素原子を含む。アルキル基は、直鎖または分枝鎖であってもよく、本明細書に示されるとおり置換され得る。アルキル基の例は、メチル、エチル、n - プロピル、i - プロピル、ブチルおよびその異性体（例えば、n - ブチル、i - ブチルおよび t - ブチル）；ペンチルおよびその異性体、ヘキシルおよびその異性体である。
- 「アリール」は、単一の環（すなわち、フェニル）または一緒に融合したか、または共有結合により連結した、複数の芳香族環（例えば、ナフチル）を有し、典型的には 5 ~ 12 個の原子、好ましくは 6 ~ 10 個の原子を含む、ポリ不飽和芳香族ヒドロカルビル基を指し、ここで、少なくとも 1 つの環は、芳香族である。芳香環は、任意により、それに融合された 1 から 2 つの追加の環（シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールのいずれか）を含み得る。アリールの非限定的な例には、フェニル、ピフェニル、

30

40

50

ピフェニレニル、ナフタレン - 1 - または - 2 - イルが含まれる。一実施形態では、アリーール基は、フェニルである。任意により、アリーール基は、例えばアルコキシ基などの1つ以上の基によって置換され得る。特定の実施形態では、アリーール基は、1 ~ 3 個のアルコキシ基、好ましくは1 ~ 3 個のメトキシ基によって置換されている。

- 「アリーールアルキル」は、部分アリーール - アルキル - を指し、ここで、アリーールおよびアルキルは、本明細書で定義されるとおりである。アリーールアルキル基の例としては、ベンジル、4 - メトキシベンジル (PMB)、2, 4 - ジメトキシベンジル (DMB) および 2, 4, 6 - トリメトキシベンジル (TMB) が挙げられる。

- 「カルボニル化反応」は、足場上にカルボニル部分、例えば、基 - C(=O) - O - R²を導入することが可能になる C - C 結合形成の化学反応を指し、式中、R²は、例えば、アルキルまたはアリーールアルキルである。

10

- 「クロロホルメート」は、式 R O C (O) C l を有する反応物を指し、式中、R は、例えば、アルキルまたはアリーールアルキルを表し得、それぞれ、アルキルクロロホルメートおよびアリーールアルキルクロロホルメートをもたらす。

- 「シアノホルメート」は、式 R O C (O) C N を有する反応物を指し、式中、R は、例えば、アルキルまたはアリーールアルキルを表し得、それぞれ、アルキルシアノホルメートおよびアリーールアルキルシアノホルメートをもたらす。

- 「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを指す。本発明において、好ましいハロ基は、ブロモおよびヨードである。

- 「メチル - d 3」は重水素化部分 - C D₃を指す。

20

- 「有機リチウム試薬」とは、炭素 - リチウム結合を含む有機金属化合物を指す。有機リチウム試薬の例としては、n - ヘキシルリチウムおよび n - ブチルリチウムが挙げられる。

- 「有機リン配位子」は、リンを含む有機化合物、好ましくはホスフィン配位子、すなわち、式 P R₃の化合物を指し、式中、R は、有機誘導体である。有機リン配位子の例としては、トリフェニルホスフィン (PPh₃)、トリ - t e r t - ブチルホスフィン (PtBu₃)、4, 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9, 9 - ジメチルキサンテン (キサントホス)、2, 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフチル (BINAP)、1, 3 - ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン (dppp) およびジ (1 - アダマンチル) - n - ブチルホスフィン (cataCXium (登録商標) A) が挙げられる。

30

- 「パラジウム触媒」とは、反応を触媒できるパラジウム錯体を指す。パラジウム触媒の例としては、パラジウムアセテート (Pd(OAc)₂)、パラジウムクロリド (PdCl₂)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム、ビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウムおよびビス (トリフェニルホスフィン) パラジウムクロリド (Pd(PPh₃)₂Cl₂) が挙げられる。パラジウム触媒としては、触媒サイクルに関与する前に Pd(0) 錯体に還元されるか、または Pd(II) アリーール錯体に金属交換される Pd(PPh₃)₂Cl₂ など、i n s i t u で活性化される前触媒が挙げられる。

- 「ピナー塩」は、ニトリルとアルコールとの反応の生成物、すなわちイミノエステル塩 (アルキルイミデート塩) を指す。

40

- 「ザンドマイヤー反応」は、ラジカル求核芳香族置換によって、アリーールまたはヘテロアリーールジアゾニウム塩からハロゲン化アリーールまたはヘテロアリーールを合成するために使用される化学反応を指す。

- 「チオシアン酸塩」は、陰イオン [SCN]⁻を指す。それは、例えばカリウムまたはナトリウムなどの対イオンと共に、塩として使用され得る。

- 「トシル化」は、ヒドロキシル部分に p - トルエンスルホニル基 (トシル基とも呼ばれる) の導入を可能にする反応を指す。好ましい実施形態では、トシル化は、p - トルエンスルホニルクロリドを使用して行われる。

【発明を実施するための形態】

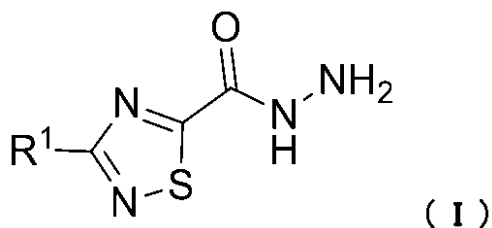
【0027】

50

化合物 (I) の合成

本発明は、式 (I) の化合物：

【化 1 6】



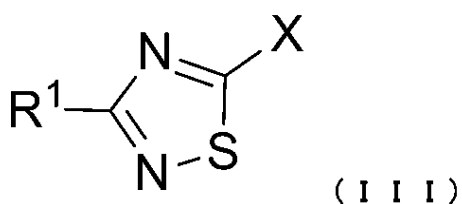
10

またはその塩を製造するプロセスに関し、式中、 R^1 は、メチルまたはメチル - d 3 を表し；

本プロセスは、

a) 式 (III) の化合物：

【化 1 7】

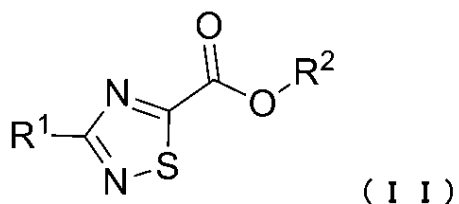


20

式中、X は、ハロを表し、 R^1 は、メチルまたはメチル - d 3 を表す；でアルコキシカルボニル化反応を行い

これにより、式 (II) の化合物：

【化 1 8】



30

式中、 R^1 は、メチルまたはメチル - d 3 を表し、 R^2 はアルキルまたはアリールアルキルを表す；を得るステップと、

b) 式 (II) の化合物をヒドラジン-水和物と反応させることによって、式 (I) の化合物を形成するステップと、を含む。

【0028】

本発明のプロセスで使用される最終化合物または中間体は、酸付加塩および塩基塩など、塩の形態であり得る。一実施形態では、塩は、薬学的に許容される塩である。好適な酸付加塩は、例えば、酢酸塩、アジピン酸塩、アスパラギン酸、安息香酸塩、ベシル酸塩、重炭酸塩 / 炭酸塩、重硫酸塩 / 硫酸塩、ホウ酸塩、カンシル酸塩、クエン酸塩、サイクラミン酸塩、エジシル酸塩、エシル酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸、ヘキサフルオロリン酸塩、ヒベンズ酸塩、塩酸塩 / 塩化物、臭化水素酸塩 / 臭化物、ヨウ化水素酸塩 / ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メシル酸塩、硫酸メチル、ナフチル酸塩、2 - ナブシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オロチン酸、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸、リン酸塩 / リン酸塩水素 / リン酸塩二水素、ピログルタミン酸塩、糖質、ステアリン酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、トリフルオロ酢酸塩およびキシナホ酸塩の塩である。好適な塩基塩は、例えば、アルミニウム、アルギニン、ベンザチン、カルシウム

40

50

、コリン、ジエチルアミン、ジオラミン、グリシン、リジン、マグネシウム、メグルミン、オラミン、カリウム、ナトリウム、トロメタミン、2 - (ジエチルアミノ) エタノール、エタノールアミン、モルホリン、4 - (2 - ヒドロキシエチル) モルホリンおよび亜鉛塩である。

ステップ a) - アルコキシカルボニル化

【0029】

一実施形態では、式 (III) の化合物において、X は、ブロモまたはヨードを表す。好ましい実施形態では、式 (III) の化合物において、X はブロモを表す。別の実施形態では、式 (III) の化合物において、X はヨードを表す。

【0030】

一実施形態では、式 (II) の化合物において、 R^2 は、C1 ~ C4 アルキル基、好ましくはメチルまたはエチルを表し、より好ましくは、 R^2 はエチルを表す。別の実施形態では、式 (II) の化合物において、 R^2 は、アリールアルキル基、好ましくは、ベンジル、4 - メトキシベンジル (PMB)、2, 4 - ジメトキシベンジル (DMB) または 2, 4, 6 - トリメトキシベンジル (TMB) を表す。

CO/Pd によるアルコキシカルボニル化

【0031】

一実施形態では、ステップ a) のアルコキシカルボニル化反応は、一酸化炭素の存在下で実施される。一実施形態では、一酸化炭素は、1 ~ 20 バール、好ましくは 3 . 5 ~ 8 . 5 バール、より好ましくは 4 ~ 5 バールの範囲の圧力で使用される。

【0032】

一実施形態では、ステップ a) のアルコキシカルボニル化反応は、パラジウム触媒の存在下で実施される。一実施形態では、パラジウム触媒は、例えば、パラジウムアセテート ($Pd(OAc)_2$)、パラジウムクロリド ($PdCl_2$)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム、ビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウムおよびビス (トリフェニルホスフィン) パラジウムクロリド ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) から選択される。好ましい実施形態では、パラジウム触媒は、パラジウムアセテートである。好ましい実施形態では、パラジウム触媒は、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウムクロリドである。

【0033】

一実施形態では、ステップ a) のアルコキシカルボニル化反応は、有機リン配位子の存在下で行われる。一実施形態では、有機リン配位子は、トリフェニルホスフィン (PPh_3)、トリ - tert - ブチルホスフィン ($PtBu_3$)、4, 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9, 9 - ジメチルキサンテン (キサントホス)、2, 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフチル (BINAP)、1, 3 - ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン (dppp) およびジ (1 - アダマンチル) - n - ブチルホスフィン (cataCXium (登録商標) A) から選択される。好ましい実施形態では、有機リン配位子は、4, 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9, 9 - ジメチルキサンテン (キサントホス) である。別の実施形態では、有機リン配位子は、トリフェニルホスフィン (PPh_3) である。

【0034】

あるいは、パラジウム触媒に応じて、ステップ a) のアルコキシカルボニル化反応は、有機リン配位子の非存在下で実施される。これは、例えば、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウムクロリド ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) をパラジウム触媒として使用するときの場合である。

【0035】

一実施形態では、ステップ a) のアルコキシカルボニル化反応は、塩基の存在下で行われる。一実施形態では、塩基は、酢酸ナトリウム ($NaOAc$)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (DIEA)、ルチジン、N - メチルモルホリン (NMM)、トリブチルアミン、トリエチルアミン (TEA) およびそれらの混合物から選択される。好ましい実施形態では、塩基は、酢酸ナトリウムである。一実施形態では、塩基は、乾燥形態で使

10

20

30

40

50

用される。

【0036】

一実施形態では、ステップa)は、追跡された R^2 部分を得るために適合された溶媒中で実施される。一実施形態では、ステップa)は、アルコール、好ましくはメタノールまたはエタノール中で実施される。一実施形態では、ステップa)は、アルコール溶媒とメチルtert-ブチルエーテル(MTBE)との混合物、例えば、MTBEとメタノールまたはエタノールとの混合物中で実施される。一実施形態では、 R^2 がエチルの場合、ステップa)はエタノールまたはエタノールとMTBEとの混合物中で実施される。溶媒は、乾燥していても乾燥していなくてもよい。一実施形態では、2~30容量、好ましくは5~10容量、より好ましくは約10容量の溶媒が使用される。

10

【0037】

一実施形態では、式(III)の化合物は、0.01M~1M、好ましくは0.1M~0.5M、より好ましくは0.2M~0.4Mの範囲の濃度で使用される。

【0038】

一実施形態では、塩基(酢酸ナトリウムなど)のモル当量数は、化合物(III)に関して1~3、好ましくは1.1~2;より好ましくは1.1~1.5の範囲、より好ましくは約1.3当量である。

【0039】

一実施形態では、パラジウム触媒(パラジウムアセテートなど)のモル当量数は、化合物(III)に関して0.003~0.1、好ましくは0.005~0.05;より好ましくは0.005~0.01の範囲、より好ましくは約0.005当量である。

20

【0040】

一実施形態では、有機リン配位子(キサントホスなど)のモル当量数は、化合物(III)に関して0.003~0.2の範囲、好ましくは0.005~0.15;より好ましくは0.005~0.05、より好ましくは約0.005当量である。

【0041】

一実施形態では、ステップa)は、50~150、好ましくは63~67、より好ましくは約65の範囲の温度で実施される。あるいは、ステップa)は、90~120、好ましくは100~110の範囲の温度で実施され得る。

【0042】

一実施形態では、ステップa)は、少なくとも3時間、好ましくは10時間~48時間、好ましくは15時間~40時間の時間で実施される。一実施形態では、ステップa)は、約19時間実施される。一実施形態では、ステップa)は、約30時間実施される。一実施形態では、ステップa)は、約37時間実施される。反応の持続時間は、反応に与する量のスケールに適合する。

30

【0043】

一実施形態では、完了後、得られた生成物をジクロロメタン、tert-ブチルメチルエーテル、またはメチル-シクロヘキサン、好ましくはメチル-シクロヘキサンにより抽出する。

【0044】

一実施形態では、得られた生成物(II)は、蒸留により精製され得る。

40

【0045】

一実施形態では、ステップa)のアルコキシカルボニル化反応は、一酸化炭素、パラジウム触媒、有機リン配位子、塩基およびアルコール溶媒の存在下で実施される。一実施形態では、パラジウム触媒は、パラジウムアセテートであり、有機リン配位子は、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサントセン(キサントホス)であり、塩基は、酢酸ナトリウムであり、溶媒は、エタノールであるかまたはMTBEとエタノールとの混合物である。別の実施形態では、パラジウム触媒は、パラジウムアセテートであり、有機リン配位子は、トリフェニルホスフィン(PPH_3)であり、塩基は、トリエチルアミンであり、溶媒は、エタノールであるかまたはMTBEとエタノールとの混合物で

50

ある。

【 0 0 4 6 】

別の実施形態では、ステップ a) のアルコキシカルボニル化反応は、一酸化炭素、パラジウム触媒、塩基およびアルコール溶媒の存在下で実施される。一実施形態では、パラジウム触媒は、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムクロリド ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) であり、塩基は、トリエチルアミンであり、溶媒は、エタノールであるかまたは MTBE とエタノールとの混合物である。

$\text{Fe}(\text{CO})_5$ によるアルコキシカルボニル化

【 0 0 4 7 】

一実施形態では、ステップ a) のアルコキシカルボニル化反応は、 $\text{Fe}(\text{CO})_5$ の存在下で実施される。

10

【 0 0 4 8 】

一実施形態では、ステップ a) のアルコキシカルボニル化反応は、アルコール溶媒中において一酸化炭素、パラジウム触媒、有機リン配位子、塩基および $\text{Fe}(\text{CO})_5$ の存在下で実施される。アルコキシカルボニル化条件に関して、特にこれらの成分に関して上で詳述した実施形態は、 $\text{Fe}(\text{CO})_5$ と共に使用される場合にも適用される。

【 0 0 4 9 】

一実施形態では、 $\text{Fe}(\text{CO})_5$ のモル当量数は、化合物 (I I I) に関して 0 . 0 1 ~ 0 . 5 の範囲、好ましくは 0 . 0 5 ~ 0 . 2 ; より好ましくは約 0 . 0 1 当量以上である。

20

Li 交換によるアルコキシカルボニル化

【 0 0 5 0 】

一実施形態では、ステップ a) のアルコキシカルボニル化反応は、リチウム交換によって行われる。

【 0 0 5 1 】

一実施形態では、ステップ a) のアルコキシカルボニル化反応は、最初に式 (I I I) の化合物を有機リチウム試薬と接触させ、次に、クロロホルメートまたはシアノホルメートを添加することによって実施され、式 (I I) の化合物を得る。

【 0 0 5 2 】

一実施形態では、有機リチウム試薬は、n - ヘキシルリチウムおよび n - ブチルリチウムから選択され、好ましくは、有機リチウム試薬は、n - ヘキシルリチウムである。

30

【 0 0 5 3 】

一実施形態では、クロロホルメートは、アルキルクロロホルメートおよびアリアルアルキルクロロホルメートから選択され、好ましくは、クロロホルメートアルキルは、エチルクロロホルメート、メチルクロロホルメートおよび s - ブチルクロロホルメートから選択され、アリアルアルキルクロロホルメートは、例えばベンジルクロロホルメートであり、より好ましくは、クロロホルメートは、エチルクロロホルメートなどのアルキルクロロホルメートである。

【 0 0 5 4 】

一実施形態では、シアノホルメートは、アルキルシアノホルメートおよびアリアルアルキルシアノホルメートから選択され、好ましくは、アルキルシアノホルメートは、エチルシアノホルメート、メチルシアノホルメート、および t - ブチルシアノホルメートから選択され、アリアルアルキルシアノホルメートは、例えば、ベンジルシアノホルメートであり、より好ましくは、シアノホルメートは、エチルシアノホルメートなどのアルキルシアノホルメートである。

40

【 0 0 5 5 】

一実施形態では、有機リチウム試薬 (好ましくはヘキシルリチウム) のモル当量数は、化合物 (I I I) に関して 1 ~ 2、好ましくは 1 ~ 1 . 5 の範囲、より好ましくは約 1 . 1 当量である。

【 0 0 5 6 】

50

一実施形態では、クロロホルメート（好ましくはエチルクロロホルメート）のモル当量数は、化合物（ⅠⅠⅠ）に関して1～10、好ましくは4～8の範囲である、より好ましくは約6当量である。

【0057】

一実施形態では、リチウム交換は、不活性雰囲気下で実施される。

【0058】

一実施形態では、リチウム交換は、メチルテトラヒドロフラン（MeTHF）、テトラヒドロフラン（THF）、tert-ブチルメチルエーテル（TBME）、n-ヘキサンおよびそれらの混合物などの乾燥溶媒であり、好ましくはメチルテトラヒドロフランである。

10

【0059】

一実施形態では、リチウム交換は、0より低い温度、好ましくは約-65で行われる。

【0060】

一実施形態では、得られた式（ⅠⅠ）の化合物は、蒸留によって精製され得る。

ステップb）- アシルヒドラジンの形成（ステップb）

【0061】

ステップb）において、式（Ⅰ）の化合物は、式（ⅠⅠ）の化合物をヒドラジン、好ましくはヒドラジン-水和物と反応させることによって形成される。

【0062】

20

一実施形態では、ヒドラジンのモル当量数は、式（ⅠⅠ）の化合物に関して1～2、好ましくは1.1～1.2の範囲であり、より好ましくは約1.14当量である。

【0063】

一実施形態では、ステップb）は、メタノール、エタノール、およびイソプロピルアルコールから選択された溶媒中で行われる。好ましい実施形態では、溶剤は、イソプロピルアルコールである。別の好ましい実施形態では、溶媒はエタノールである。

【0064】

一実施形態では、ステップb）は、10より低い温度、好ましくは0～5の範囲の温度で実施される。

【0065】

30

一実施形態では、ステップb）は、少なくとも30分、好ましくは少なくとも1時間、好ましくは1時間～48時間、より好ましくは1時間～24時間の範囲の時間で実施される。

【0066】

一実施形態では、完了後、式（Ⅰ）の化合物は、固体として回収され、メタノールまたはイソプロピルアルコールなどの溶媒で洗浄され得る。

ザンドマイヤー反応（予備ステップ）

【0067】

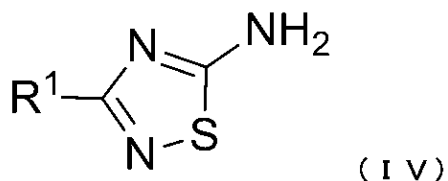
一実施形態では、本発明のプロセスは、式（ⅠⅤ）の化合物に対するザンドマイヤー反応の予備ステップを含み、これにより式（ⅠⅠⅠ）の化合物がもたらされる。例えば、XがBrの場合、化合物（ⅠⅠⅠ-1-a）は、Goerdelerら、Chem. Ber., 1956年, 89, 1534-1540、または米国出願第2007/0078155号に報告されている方法を使用して得ることができる。

40

【0068】

一実施形態では、式（ⅠⅠⅠ）のハロゲン化物化合物は、式（ⅠⅤ）の化合物：

【化 19】



またはその塩から、ザンドマイヤー反応によって得られ、式中、 R^1 は、メチルまたはメチル - d 3を表す。

【0069】

10

一実施形態では、ザンドマイヤー反応は、最初に亜硝酸の存在下でアミンからジアゾニウム塩を形成し、*in situ*で生成し、その後求核試薬としてハロゲン化物アニオンで置換することによって実施される。

【0070】

一実施形態では、ザンドマイヤー反応による臭素化は、亜硝酸ナトリウム ($NaNO_2$) および臭素水素 (HBr) の存在下で、好ましくは水性媒体中で行われる。このような場合、式 (I I I) の化合物において、 X はプロモである。

【0071】

一実施形態では、臭素水素のモル当量数は、(I V) の化合物に関して 1 ~ 5、好ましくは 2 ~ 4 の範囲であり、より好ましくは約 3 当量である。

20

【0072】

一実施形態では、亜硝酸ナトリウムのモル当量数は、式 (I V) の化合物に関して 1 . 15 ~ 4、好ましくは 1 . 5 ~ 2 の範囲であり、より好ましくは約 1 . 5 当量である。

【0073】

一実施形態では、ザンドマイヤー反応は、室温から 60 °C、好ましくは 35 °C ~ 50 °C、より好ましくは約 40 °C ~ 約 45 °C の範囲の温度で行われる。

【0074】

一実施形態では、ザンドマイヤー反応は、少なくとも 30 分、好ましくは 30 分 ~ 2 2 時間、好ましくは 30 分 ~ 2 時間、より好ましくは約 1 時間の時間で行われる。

【0075】

30

一実施形態では、ザンドマイヤー反応は、水中で、1 モル当量の式 (I V) のアミン化合物、3 モル当量の臭素水素および 1 . 5 モル当量の亜硝酸ナトリウムの存在下で行われる。好ましくは、反応は約 40 °C の温度で行われる。好ましくは、反応は 5 容量の水中で行われる。

【0076】

一実施形態では、完了後、生成物は、ジクロロメタンで抽出することによって回収される。好ましくは、有機相は、 $NaOH$ 溶液を使用して中和される。

【0077】

別の実施形態では、ザンドマイヤー反応による臭素化は、亜硝酸 *tert* - ブチル ($tBuONO$) および $CuBr_2$ の存在下で行われる。このような場合、式 (I I I) の化合物において、 X はプロモである。

40

【0078】

一実施形態では、 $CuBr_2$ のモル当量数は、(I V) の化合物に関して 1 ~ 3、好ましくは 1 ~ 1 . 1 の範囲であり、より好ましくは約 1 . 03 当量である。

【0079】

一実施形態では、*tert* - 亜硝酸ブチルのモル当量数は、(I V) の化合物に関して 1 ~ 3、好ましくは 1 ~ 2 の範囲であり、より好ましくは約 1 . 5 当量である。

【0080】

一実施形態では、ザンドマイヤー反応は、0 °C ~ 40 °C の範囲の温度、好ましくは 0 から室温の範囲の温度で実施される。

50

【 0 0 8 1 】

一実施形態では、ザンドマイヤー反応は、少なくとも 30 分、好ましくは 30 分 ~ 10 時間、好ましくは 30 分 ~ 5 時間、より好ましくは 2 時間 ~ 3 時間の時間で行われる。

【 0 0 8 2 】

一実施形態では、ザンドマイヤー反応は、アセトニトリル中、1 モル当量の式 (I V) のアミン化合物、1 . 0 3 モル当量の $CuBr_2$ および 1 . 5 モル当量の亜硝酸 *tert* - ブチルの存在下で行われる。好ましくは、反応は、最初に約 0 ~ 5 の温度で行われ、次に室温で行われる。

【 0 0 8 3 】

一実施形態では、完了後、生成物は、*tert* - ブチルメチルエーテルで抽出することによって回収される。

10

【 0 0 8 4 】

別の実施形態では、ザンドマイヤー反応によるヨウ素化は、亜硝酸 *tert* - ブチル (*t* B u O N O) およびヨウ素の存在下で行われる。このような場合、式 (I I I) の化合物において、X はヨードである。好ましくは、そのような反応は、例えばアセトニトリルなどの溶媒中で行われる。

【 0 0 8 5 】

一実施形態では、ヨウ素のモル当量数は、(I V) の化合物に関して 1 ~ 3、好ましくは 1 ~ 2 の範囲であり、より好ましくは約 1 当量である。

【 0 0 8 6 】

一実施形態では、亜硝酸 *tert* - ブチルのモル当量数は、(I V) の化合物に関して 1 ~ 5、好ましくは 3 ~ 5 の範囲であり、より好ましくは約 4 当量である。

20

【 0 0 8 7 】

一実施形態では、ザンドマイヤー反応は、室温から還流までの範囲の温度で実施される。

【 0 0 8 8 】

一実施形態では、ザンドマイヤー反応は、少なくとも 30 分、好ましくは 30 分 ~ 5 時間、好ましくは 30 分 ~ 2 時間の範囲、より好ましくは約 1 時間の時間で行われる。

【 0 0 8 9 】

一実施形態では、ザンドマイヤー反応は、1 モル当量の式 (I V) のアミン化合物、1 モル当量のヨウ素および 4 モル当量の亜硝酸 *tert* - ブチルの存在下で実施される。

30

【 0 0 9 0 】

一実施形態では、完了後、好ましくは Na_2SO_3 の添加により、過剰のヨウ素がクエンチされる。次に、得られた化合物をメチル - *tert* - ブチルエーテルを使用して抽出され得る。

【 0 0 9 1 】

別の実施形態では、ザンドマイヤー反応によるヨウ素化は、亜硝酸ナトリウム (*N a* N O ₂)、ヨウ化カリウム (*K* I)、および *p* - トルエンスルホン酸 (*T s* O H) の存在下で行われる。このような場合、式 (I I I) の化合物において、X はヨードである。

【 0 0 9 2 】

一実施形態では、ヨウ化カリウムのモル当量数は、(I V) の化合物に関して 1 ~ 4、好ましくは 2 ~ 3 の範囲であり、より好ましくは約 2 . 6 当量である。

40

【 0 0 9 3 】

一実施形態では、亜硝酸ナトリウムのモル当量数は、式 (I V) の化合物に関して 1 ~ 3、好ましくは 1 . 5 ~ 2 . 5 の範囲であり、より好ましくは約 2 当量である。

【 0 0 9 4 】

一実施形態では、*p* - トルエンスルホニルのモル当量数は、(I V) の化合物に関して 1 ~ 6、好ましくは 3 ~ 4 の範囲であり、より好ましくは約 3 . 5 当量である。

【 0 0 9 5 】

一実施形態では、ザンドマイヤー反応は、室温で実施される。

【 0 0 9 6 】

50

一実施形態では、ザンドマイヤー反応は、少なくとも 1 時間、好ましくは 1 時間 ~ 2 4 時間の範囲、好ましくは約 1 2 時間の時間実施される。

【 0 0 9 7 】

一実施形態では、ザンドマイヤー反応は、1 モル当量の式 (I V) のアミン化合物、2 . 6 モル当量のヨウ化カリウム、約 2 モル当量の亜硝酸ナトリウム、および 3 . 5 モル当量の p - トルエンスルホン酸の存在下で行われる。

重水素化合物 (I V - 2) の合成

【 0 0 9 8 】

非重水素化中間体 (I V - 1)、すなわち、式 (I V) の化合物 (式中、 R^1 がメチルであり、AMTD と呼ばれる) は、市販されているか、または当業者に公知である方法

10

【 0 0 9 9 】

対応する重水素化中間体 (I V - 2)、すなわち R^1 がメチル - d 3 である、式 (I V) の化合物に関して、これは、非重水素化合成経路から、どのような同位体純度を達成できるかは予測できない。本明細書では、非常に高い同位体純度、すなわち、9 0 % を超える、より好ましくは 9 5 % を超える全体的な同位体純度をもたらす中間体 (I V - 2) の合成方法が提供される。

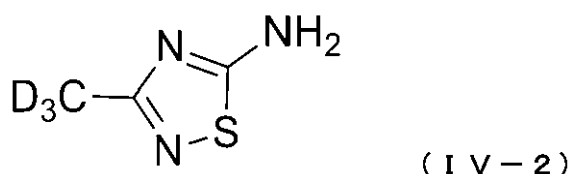
d 3 - アセトアミジン経路

【 0 1 0 0 】

したがって、本発明はまた、3 - (メチル - d 3) - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - アミン (I V - 2) :

20

【 化 2 0 】

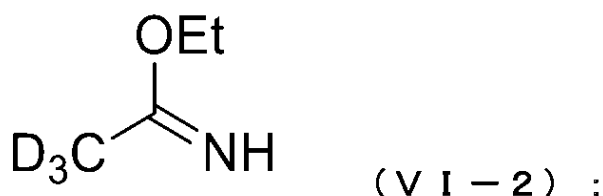


またはその塩の製造プロセスにさらに関し、
本プロセスは、

30

a) H C 1 の存在下で d 3 - アセトニトリルをエタノールと反応させて式 (V I - 2) :

【 化 2 1 】

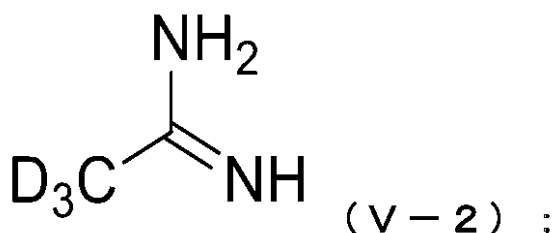


のピナー塩を形成するステップと、

40

b) ピナー塩 (V I - 2) をアンモニアと反応させて d 3 - アセトアミジン (V - 2) :

【 化 2 2 】



50

またはその塩を形成するステップと、

c 1) d 3 - アセトアミジン (V - 2) を臭素、チオシアン酸塩およびナトリウムメトキシドと反応させて、式 (I V - 2) の化合物を得るステップ、または

c 2) d 3 - アセトアミジン (V - 2) を最初に次亜塩素酸ナトリウム (NaOCl) と反応させて、次にチオシアン酸塩と反応させて、式 (I V - 2) の化合物を得るステップと、を含む。

【0101】

このプロセスでは、ステップ a) がピナー反応によるピナー塩の形成に対して行われる。「ピナー反応」とは、ニトリル (ここでは d 3 - アセトニトリル) とアルコール (ここではエタノール) との酸触媒反応で、ピナー塩とも呼ばれるイミノエーテル塩を形成することを指す。ピナー塩はそれ自体が反応性であり、ステップ b) のように、アンモニアなどで追加の求核付加を受けてアミジンを形成する。

10

【0102】

最後のステップは、「臭素経路」(ステップ c 1) または「次亜塩素酸塩経路」(ステップ c 2) のいずれかを介して実施され得、いずれも満足のいく結果がもたらされる。

【0103】

上記のとおり、本発明のプロセスで使用される最終化合物または中間体は、酸付加塩および塩基塩など、塩の形態であり得る。

ステップ a) - ピナー塩の形成

【0104】

ステップ a) において、式 (V I - 2) のピナー塩は、HCl の存在下で d 3 - アセトニトリルをエタノールと反応させることによって得られる。

20

【0105】

一実施形態では、ピナー塩 (V I - 2) は、ステップ a) において、エタノール (好ましくは無水エタノール) および d 3 - アセトニトリルを含む混合物に HCl ガスをバブリングすることによって形成される。

【0106】

一実施形態では、HCl バブリングは、15 より低い、好ましくは 10 より低い温度で行われる。

【0107】

一実施形態では、HCl ガスを少なくとも 10 時間、好ましくは少なくとも 8 時間、より好ましくは約 6 時間にわたって混合物によりバブリングする。

30

【0108】

一実施形態では、HCl バブリング終了後、反応混合物を室温で、好ましくは 20 ~ 25 の範囲の温度で撹拌する。

【0109】

一実施形態では、HCl バブリングの終了後、反応混合物を、少なくとも 10 時間、好ましくは 10 時間 ~ 24 時間、好ましくは 15 時間 ~ 20 時間、より好ましくは約 16 . 5 時間の時間で撹拌する。

【0110】

一実施形態では、完了後、反応混合物を、好ましくは 0 ~ 5 の範囲の温度で、tert - ブチルメチルエーテル (TBME) で処理して、ピナー塩 (V I - 2) を固体として単離する。

40

ステップ b) - 重水素化アセトアミジンの形成

【0111】

ステップ b) では、重水素化アセトアミジン (V - 2) は、ピナー塩 (V I - 2) をアンモニア (NH₃) と反応させることによって形成される。

【0112】

一実施形態では、ステップ b) で使用される溶媒は、エタノールまたはメタノールなどのアルコール、好ましくはエタノール、より好ましくは無水エタノールである。

50

【0113】

一実施形態では、ステップb)は、10より低い温度で、好ましくは0～5の範囲の温度で実施される。

【0114】

一実施形態では、アンモニア(NH₃)はガスとして使用され、反応混合物に直接吸収される。好ましくは3～5モル当量、好ましくは4.1モル当量のアンモニアが、ピナー塩(VI-2)に関して使用される。

【0115】

一実施形態では、ステップb)の反応は、少なくとも1時間、好ましくは1時間～6時間、好ましくは2時間～4時間、より好ましくは約3時間の時間で実施される。

10

【0116】

一実施形態では、完了後、反応混合物を蒸発させ、メチルシクロヘキサンで処理して、固体の形態でd3-アセトアミジン(V-2)を回収する。

【0117】

有利には、d3-アセトアミジン(V-2)は、少なくとも90%、好ましくは少なくとも95%の同位体純度で得られる。

ステップc1) - 「臭素経路」を介してチアジアゾール環を形成するための環化

【0118】

式(IV-2)の化合物がもたらされる最後のステップは、「臭素経路」(ステップc1)を介して実施され得る。

20

【0119】

ステップc1)では、式(IV-2)の化合物は、d3-アセトアミジン(V-2)を臭素、チオシアン酸塩およびナトリウムメトキシドと反応させることによって得られる。

【0120】

一実施形態では、チオシアン酸塩は、好ましくはチオシアン酸カリウムの形態で利用される。

【0121】

一実施形態では、ナトリウムメトキシドは、ナトリウムをメタノールに可溶化することによって得ることができる。

【0122】

一実施形態では、チオシアン酸塩のモル当量数は、d3-アセトアミジン(V-2)に関して1～2.6の範囲、好ましくは約1.1当量である。

30

【0123】

一実施形態では、ナトリウムメトキシド(NaOMe)のモル当量数は、d3-アセトアミジン(V-2)に関して2～5の範囲、好ましくは3～3.5、より好ましくは約3.1当量である。

【0124】

一実施形態では、臭素(Br₂)のモル当量数は、d3-アセトアミジン(V-2)に関して1～3の範囲、好ましくは1～2、より好ましくは約1.5当量である。

【0125】

一実施形態では、ステップc1)で使用される溶媒は、アルコールであり、好ましくはメタノールである。好ましくは、溶媒は乾燥しており、好ましくは乾燥メタノールである。

40

【0126】

一実施形態では、ステップc1)は、10より低い温度で、好ましくは0～5の範囲の温度で実施される。

【0127】

一実施形態では、ステップc1)の反応は、少なくとも1時間、好ましくは1時間～6時間、好ましくは1時間～3時間、より好ましくは約2時間の時間で実施される。

【0128】

一実施形態では、生成物は酢酸エチルにより抽出され、固体の形態で得られる。

50

【 0 1 2 9 】

有利なことに、チアジアゾール生成物 (I V - 2) は、少なくとも 9 0 % の同位体純度で得られる。

ステップ c 2) - 「次亜塩素酸塩経路」を介してチアジアゾール環を形成するための環化

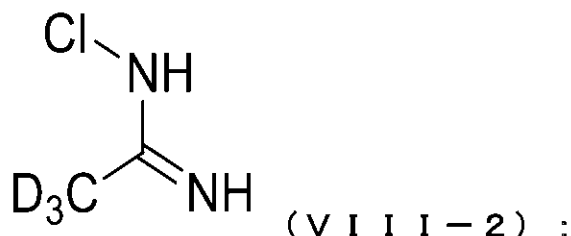
【 0 1 3 0 】

あるいは、式 (I V - 2) の化合物がもたらされる最後のステップは、「次亜塩素酸塩経路」(ステップ c 2) を介して実施され得る。

【 0 1 3 1 】

ステップ c 2) では、式 (I V - 2) の化合物は、最初に d 3 - アセトアミジン (V - 2) を次亜塩素酸ナトリウム (N a O C l) と反応させて、中間体 (V I I I - 2) 、
【化 2 3 】

10



またはその塩を形成し、

20

次に、形成された中間体 (V I I I - 2) をチオシアン酸塩と反応させることによって得られる。

【 0 1 3 2 】

一実施形態では、次亜塩素酸ナトリウム (N a O C l) は、水性形態で使用され、 N a O C l 五水和物を水に溶解することにより得ることができる。

【 0 1 3 3 】

一実施形態では、次亜塩素酸ナトリウム (N a O C l) のモル当量数は、 d 3 - アセトアミジン (V - 2) に関して 1 ~ 5 、好ましくは 1 . 5 ~ 2 の範囲である。

【 0 1 3 4 】

一実施形態では、次亜塩素酸ナトリウムとの反応に使用される溶媒は、水、好ましくは、脱イオン水である。

30

【 0 1 3 5 】

一実施形態では、次亜塩素酸ナトリウムとの反応は、 1 0 より低い温度、好ましくは 0 ~ 5 の範囲の温度で行われる。

【 0 1 3 6 】

一実施形態では、次亜塩素酸ナトリウムの反応は、少なくとも 3 0 分、好ましくは 1 時間 ~ 6 時間、好ましくは 1 時間 ~ 3 時間、より好ましくは約 2 時間の時間で実施される。

【 0 1 3 7 】

一実施形態では、得られた中間体 (V I I I - 2) を酢酸エチルにより抽出する。

【 0 1 3 8 】

一実施形態では、チオシアン酸塩は、好ましくはチオシアン酸ナトリウムの形態で使用する。

40

【 0 1 3 9 】

一実施形態では、チオシアン酸塩のモル当量数は、中間体 (V I I I - 2) に関して 1 ~ 2 、好ましくは 1 ~ 1 . 5 の範囲であり、より好ましくは約 1 . 1 当量である。

【 0 1 4 0 】

一実施形態では、中間体 (V I I I - 2) とチオシアン酸塩との反応に使用される溶媒は、アルコールであり、好ましくは、メタノールである。好ましくは、溶媒は乾燥しており、好ましくは乾燥メタノールである。

【 0 1 4 1 】

50

一実施形態では、中間体 (V I I I - 2) とチオシアン酸塩との反応は、10 より低い温度、好ましくは 0 ~ 5 の範囲の温度で実施される。

【0142】

一実施形態では、中間体 (V I I I - 2) とチオシアン酸塩との反応は、少なくとも 30 分、好ましくは 1 時間 ~ 6 時間、好ましくは 1 時間 ~ 3 時間の範囲、より好ましくは約 1.5 時間の時間で実施される。

【0143】

一実施形態では、生成物は酢酸エチルにより抽出され、固体の形態で得られる。

【0144】

有利なことに、チアジアゾール生成物 (I V - 2) は、少なくとも 95 % の同位体純度で得られる。

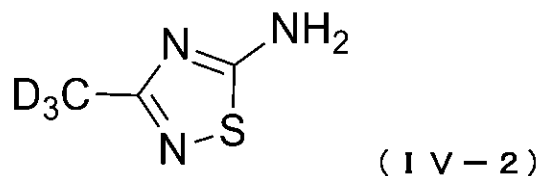
10

d3 - ヒドロキシアセトアミジン経路

【0145】

本発明はまた、3 - (メチル - d3) - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - アミン (I V - 2) :

【化24】



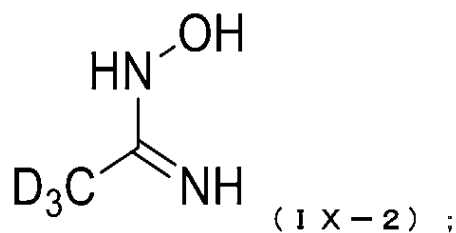
20

またはその塩の別の製造プロセスにさらに関し、

本プロセスは、

a) d3 - アセトニトリルをヒドロキシルアミン (H₂N - OH) と反応させて、d3 - ヒドロキシアセトアミジン (I X - 2)、

【化25】

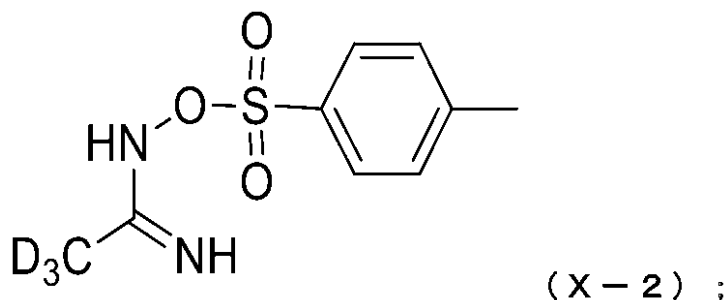


30

またはその塩を形成するステップと、

b) d3 - ヒドロキシアセトアミジン (I X - 2) のトシル化を行って、中間体 (X - 2)

【化26】



40

またはその塩を形成するステップと、

c) 中間体 (X - 2) をチオシアン酸塩と反応させて式 (I V - 2) の化合物を得るステップと、を含む。

ステップ a) - 重水素化ヒドロキシアセトアミジンの形成

50

【0146】

ステップa)では、d3 - ヒドロキシアセトアミジン (IX - 2) は、d3 - アセトニトリルをヒドロキシルアミン ($H_2N - OH$) と反応させることによって得られる。

【0147】

一実施形態では、ヒドロキシルアミンは、水性ヒドロキシルアミンまたはヒドロキシルアミン塩酸塩の形態で 사용할 ことができる。

【0148】

一実施形態では、ヒドロキシルアミンのモル当量数は、d3 - アセトニトリルに関して1 ~ 4、好ましくは2 ~ 2.5の範囲であり、より好ましくは約2.2当量である。

【0149】

一実施形態では、ステップa)で使用する溶媒は、アルコールであり、好ましくは、エタノールである。

【0150】

一実施形態では、ステップa)は、還流温度で実施される。

【0151】

一実施形態では、ステップa)の反応は、少なくとも1時間、好ましくは1時間 ~ 24時間、好ましくは約18時間の時間で実施される。

【0152】

有利なことに、同位体純度は、ステップa)の間保持される。
ステップb) - 重水素化ヒドロキシアセトアミジンのトシル化

【0153】

ステップb)では、d3 - ヒドロキシアセトアミジン (IX - 2) に対してトシル化反応を行い、対応するトシル化中間体 (X - 2) を生成する。トシル化は、p - トルエンスルホニルクロリドおよび塩基の存在下で実施され得る。

【0154】

一実施形態では、塩基は、トリエチルアミン (TEA)、酢酸ナトリウム ($NaOAc$)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (DIEA)、N - メチルモルホリン (NMM) およびそれらの混合物から選択される。好ましい実施形態では、塩基はトリエチルアミンである。

【0155】

一実施形態では、p - トルエンスルホニルクロリドのモル当量数は、d3 - ヒドロキシアセトアミジン (IX - 2) に関して0.8 ~ 1.5、好ましくは0.9 ~ 1.1の範囲、より好ましくは約0.9当量である。

【0156】

一実施形態では、塩基 (トリエチルアミンなど) のモル当量数は、d3 - ヒドロキシアセトアミジン (IX - 2) に関して1 ~ 2、好ましくは1 ~ 1.5の範囲、より好ましくは約1.3当量である。

【0157】

一実施形態では、ステップb)で使用する溶媒は、テトラヒドロフラン、好ましくは乾燥テトラヒドロフランである。

【0158】

一実施形態では、p - トルエンスルホニルクロリドの添加は、10より低い温度で、好ましくは0 ~ 5の範囲の温度で実施される。p - トルエンスルホニルクロリドの添加の完了後、反応は好ましくは室温で行われる。

【0159】

一実施形態では、ステップb)の反応は、少なくとも30分、好ましくは30分 ~ 3時間、好ましくは約1時間の時間で実施される。

【0160】

一実施形態では、生成物は酢酸エチルにより抽出される。

【0161】

10

20

30

40

50

有利なことに、同位体純度は、ステップ b) の間保持される。

ステップ c) - チアジアゾール環を形成するための環化

【 0 1 6 2 】

ステップ c) では、式 (I V - 2) の化合物は、d 3 - トシルオキシアセトアミジン (X - 2) をチオシアン酸塩と反応させることにより得られる。

【 0 1 6 3 】

一実施形態では、チオシアン酸塩は、好ましくはチオシアン酸カリウムの形態で利用される。

【 0 1 6 4 】

一実施形態では、ステップ c) は、任意により、塩基の存在下で実施され得る。塩基を利用する場合、それは、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (D I P E A) 、酢酸ナトリウム (N a O A c) 、トリエチルアミン (T E A) 、N - メチルモルホリン (N M M) およびそれらの混合物から選択され得る。

【 0 1 6 5 】

一実施形態では、チオシアン酸塩のモル当量数は、d 3 - トシルオキシアセトアミジン (X - 2) に関して 1 ~ 5 、好ましくは 2 ~ 4 の範囲であり、より好ましくは約 3 当量である。

【 0 1 6 6 】

一実施形態では、塩基 (D I P E A など) のモル当量数は、d 3 - トシルオキシアセトアミジン (X - 2) に関して 0 ~ 2 、好ましくは 1 ~ 2 ; より好ましくは 1 ~ 1 . 5 の範囲、より好ましくは約 1 . 1 当量である。

【 0 1 6 7 】

一実施形態では、ステップ c) で利用される溶媒は、アルコール (メタノールなど) 、ジメチルホルムアミド (D M F) 、アセトニトリル、テトラヒドロフラン (T H F) 、ジメチルスルホキシド (D M S O) およびそれらの混合物から選択される。一実施形態では、ステップ c) で利用される溶媒はメタノールである。

【 0 1 6 8 】

一実施形態では、ステップ c) は、2 0 ~ 5 0 の範囲の温度、好ましくは約 4 0 で実施される。

【 0 1 6 9 】

一実施形態では、ステップ c) の反応は、少なくとも 1 時間、好ましくは 2 時間 ~ 2 0 時間実施される。

【 0 1 7 0 】

有利なことに、チアジアゾール生成物 (I V - 2) は、少なくとも 9 5 % の同位体純度で得られる。

実施例

【 0 1 7 1 】

本発明は、以下の実施例によってさらに説明される。実施例のセクションで説明されている反応スキームは、一例として、様々な可能なアプローチを示している。

材料および方法

【 0 1 7 2 】

報告されているすべての温度は摂氏 () で表され、特に明記しない限り、すべての反応は室温 (r t) で実施した。

分析方法 :

【 0 1 7 3 】

分析薄層クロマトグラフィー (T L C) を利用して、反応をモニターし、フラッシュクロマトグラフィー条件を確立し、中間体または最終生成物の純度を確認した。利用した T L C プレートは、M e r c k T L C アルミニウムシートシリカゲル 6 0 F 2 5 4 であった。T L C プレートは、室温で紫外線照射 (波長 = 2 5 4 n m) を利用するか、1 6 0 で加熱したときに K M n O 4 リベレーターを利用して明らかにした。K M n O 4 T L C 暴露剤

10

20

30

40

50

は、3 gの過マンガン酸カリウムと20 gの炭酸ナトリウムを300 mLの蒸留水に溶解することによって調製した。

【0174】

^1H および ^{13}C NMRスペクトルは、Bruker Avance 500 MHzで記録した。化学シフトは、百万分率(ppm、 δ 単位)で表す。結合定数は、ヘルツ(Hz)で表す。分割パターンは見かけの多重度を表し、s(シングレット)、d(ダブルット)、t(トリプレット)、q(クアドラプレット)、h(ヘプトプレット)、m(マルチプレット)、またはbr(ブロード)として記述する。

【0175】

GC測定は、以下の条件いずれかで実施した；(条件A) 260 で水素炎イオン化検出器(FID)を使用して、Varian 3900において、次の温度プログラムを適用した：オープン温度を60 に4分間設定し、20 /分の速度で260 まで直線的に上昇させ、260 で10分間維持した。または(条件B) 260 で水素炎イオン化検出器(FID)を使用するShimadzu GC-2010において、インジェクタ温度は200 、分割比は50、注入量は1 μL であり、使用したカラムは、Rxi-17 Sil MS、30 m $\times$ 0.32 mm $\times$ 0.25 μm であった。次の温度プログラムを適用した：オープン温度を60 に5分間設定し、20 /分の速度で300 まで直線的に上昇させ、300 で8分間維持した。(条件C) 270 で水素炎イオン化検出器(FID)を使用するVarian 3900において、使用したカラムはDB-624、60 m $\times$ 0.32 mm $\times$ 3 μm であり、インジェクタ温度は200 、分割比は50であり、注入量は1 μL であった。次の温度プログラムを適用した：オープン温度を80 に4分間設定し、20 /分の速度で260 まで直線的に上昇させ、260 で11分間維持した。

【0176】

GC-MSスペクトルは、250 で電子イオン化検出器(EI)を使用してShimadzu GCMS-QP2010で実行した。使用したカラムは、Phenomenex XB-5 MS、30 m $\times$ 0.25 mm $\times$ 0.25 μm であった。適用したカラム流量は、1.50 mL /分であった。インジェクタ温度は250 、分割比は50であった。注入量は、1 μL であった。次の温度プログラムを適用した：最初の40 を5分間保持する、次に20 /分で250 まで上昇させ、次に250 で5分間維持した。

【0177】

HPLCスペクトルは、UV検出器を備えたThermo Scientific Ultimate 3000 HPLC装置で得た。

条件A：使用したカラムは、Phenomenex-Kinetex EVO C18 50 $\times$ 4.6 mm $\times$ 2.6 μm であった。溶離液は、溶液A(10 mM HCO_2NH_4 を含む H_2O)と溶液B(MeCN)との混合物であった。グラジエントは、次のように1.0 mL 分^{-1} の流量で適用した：1%溶液Bの初期条件を3分間保持し、7分間で90%溶液Bまで直線的に増加させ、2分間90%で保持し、1.0分で初期条件まで戻し、5分間維持する。

条件B：使用したカラムは、Purospher Star RP18e 55 mm $\times$ 4.6 mm $\times$ 3.0 μm であった。溶離液は、溶液A(20 mM HCO_2NH_4 を含む H_2O)と溶液B(MeCN)との混合物であった。グラジエントは、次のように1.0 mL 分^{-1} の流量で適用した：2%溶液Bの初期条件を1分間保持し、8分間で90%溶液Bまで直線的に増加させ、2分間90%で保持し、1.0分で初期条件まで戻し、3分間維持する。

【0178】

HPLC-MSスペクトルは、210 nmでのUV検出およびエレクトロスプレーイオン化(ESI)を使用して、Shimadzu LCMS-2020で得た。同位体純度の決定は、選択したイオンモニタリングモードでの各同位体のピーク面積の比較によって決定した。

10

20

30

40

50

条件 A：使用したカラムは、SeQuant ZIC-HILIC 150×4.6 mm×5 μmであった。溶離液は、25% 溶液 A (20 mM NH₄Ac を含む H₂O) および 75% 溶液 B (MeCN) との混合物で、流速は、1 mL 分⁻¹であった。

条件 B：使用したカラムは、YMC-Triart C18 100×3.0 mm×3 μm であった。溶離液は、溶液 A (0.1% HCO₂H を含む H₂O) と溶液 B (MeCN) との混合物であった。グラジエントは、次のように 0.5 mL 分⁻¹の流量で適用した：0% 溶液 B の初期条件を 12 分間保持し、5 分間で 90% 溶液 B まで直線的に増加させ、6 分間 90% で保持し、0.1 分で初期条件まで戻し、7 分間維持する。

条件 C：使用したカラムは、Phenomenex-Kinetex EVO C18 100×2.1 mm×2.6 μm であった。溶離液は、溶液 A (0.1% HCO₂H を含む H₂O) と溶液 B (MeCN) との混合物であった。グラジエントは、次のように 0.5 mL 分⁻¹の流量で適用した：2% 溶液 B の初期条件を 1 分間保持し、9 分間で 90% 溶液 B まで直線的に増加させ、3 分間 90% で保持し、0.1 分で初期条件まで戻し、5 分間維持する。

条件 D：使用したカラムは、YMC-Triart C18 100×3.0 mm×3 μm であった。溶離液は、溶液 A (0.1% HCO₂H を含む H₂O) と溶液 B (MeCN) との混合物であった。グラジエントは、次のように 0.5 mL 分⁻¹の流速で適用した：90% 溶液 B の初期条件を 23 分間保持し、0.1 分で 1% 溶液 B まで直線的に減少させ、7 分間維持した。

【0179】

あるいは、エレクトロスプレーイオン化 (ESI) を使用して、Agilent LCM/MS で HPLC-MS スペクトルを得た。Agilent の機器には、オートサンプラ 1100、バイナリポンプ 1100、紫外線多波長検出器 1100、および 6100 シングルクワッド質量分析計を備えている。条件 D：使用したカラムは、Sunfire 3.5 μm、C18、3.0×50 mm であった。使用した溶離液は、溶液 A (0.1% TFA を含む H₂O) と溶液 B (0.1% TFA を含む MeCN) の混合物であった。グラジエントは、次のように 1.3 mL / 分の流速で適用した：(最終化合物および中間体の分析のために)：5% 溶液 B の初期条件を 0.2 分間保持し、6 分間で 95% 溶液 B に直線的に増加させ、1.75 分間で 95% に保持し、0.25 分間で初期条件に戻し、2.0 分間維持した。

【0180】

塩素イオン含有量は、Mettler Toledo DL50 または同等の滴定装置 DM-141 または同等の電極、分析天びん、標準的な実験用ガラス器具を使用して得た。使用した化学物質は滴定剤であった：0.1 mol / L 硝酸銀 (0.1 mol / L 硝酸銀の調製：約 17 g の硝酸銀 (AgNO₃) を 1000 mL のメスフラスコに入れ、脱イオン水で溶解して容量まで希釈する。この溶液の因数を決定する。サンプルの調製：ハロゲン化物含有量に応じて、分析天びんで容器に 30 ~ 500 mg の固体サンプルを計量する。サンプルを溶媒で 60 mL まで希釈する。(脱イオン水、2-プロパノールなど)。結果の評価：

【数 1】

$$w/w\% = \frac{Q1 * M_x}{m} * 100$$

$$w/V\% = \frac{Q1 * M_x}{V} * 100$$

式中： $Q1$ ：等量点の滴定液（mmol）、 M_x ：モル質量（mg/mmol）、

m ：サンプル重量（mg）、および V ：サンプル量（μL）

【表 1】

ハロゲン化物	塩化物
M_x (mg/mmol)	35.45

【0181】

塩化物イオン含有量に基づくアッセイは、塩化物アッセイから次のとおりに計算した：

【数 2】

$$m_{UB-17363} = 97.56 \times n_{UB-17363} = 97.56 \times \frac{m_{product} - 53.45 \times \frac{m_{product} \times w_{Cl^-}}{35.45}}{44.07}$$

ここで、97.56 g/mol は、化合物（V-2）の分子量であり、53.45 g/mol は、NH₄Cl の分子量であり、 $m_{product}$ は、単離された HCl 塩の質量であり、 w_{Cl^-} は、滴定によって決定された塩化物イオンの重量パーセントである。

反応物

【0182】

溶媒、試薬、および出発物質は、特に指定がない限り、商用ベンダーから受け取って購入して使用した。

次の略語が使用される：

AMTD：5 - アミノ - 3 - メチル - 1, 2, 4 - チアジアゾール

c c a：約、

DCM：ジクロロメタン、

eq：同等物（複数可）、

EtOAc：酢酸エチル、

EtOH：エタノール、

g：グラム、

GC：ガスクロマトグラフィー、

Hex：n - ヘキサン、

HPLC：高速液体クロマトグラフィー、

IPA：イソプロピルアルコール、

L：リットル、

LCMS：質量分析と組み合わせた液体クロマトグラフィー

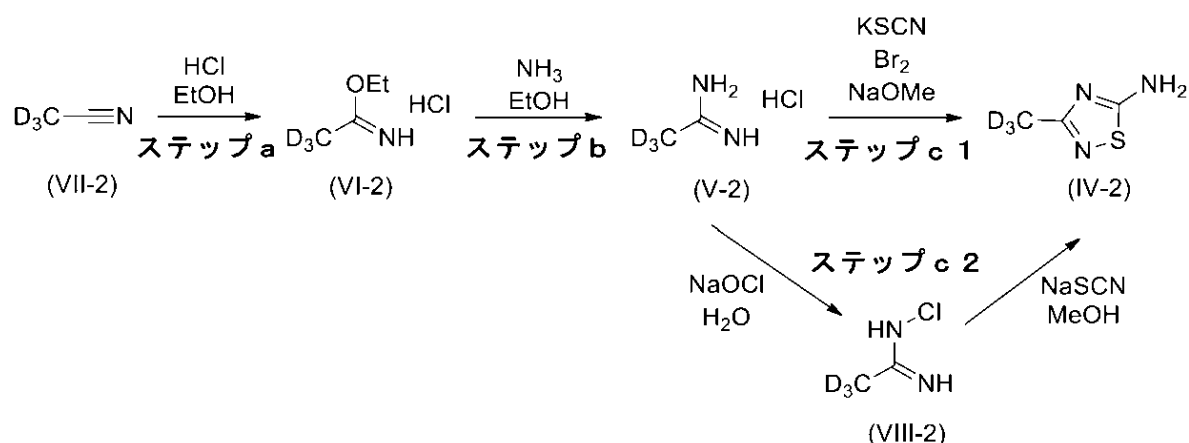
MeCN：アセトニトリル、

MeOH：メタノール、
 mL：ミリリットル、
 mol：モル、
 mmol：ミリモル、
 min：分、
 MS：質量分析、
 NMM：N - メチルモルホリン、
 MW：分子量、
 NMR：核磁気共鳴、
 rt：室温、
 TBME：tert - ブチルメチルエーテル、
 TEA：トリエチルアミン、
 THF：テトラヒドロフラン、
 TLC：薄層クロマトグラフィー、
 Ts：トシル（すなわち、p - トルエンスルホニル）
 vol.：容量

【0183】

本出願で開示されるすべての化合物は、CambridgeSoft (Cambridge、MA、USA) から購入したChemDraw Ultra 12 (登録商標) を使用して命名した。

実施例 1 A：アセトアミジン経路を介した重水素化 d3 - AMTD (IV - 2) の合成
 【化 27】



【0184】

d3 - アセトアミジン (V - 2) は、「臭素経路」(ステップ c 1) を介してもしくは「次亜塩素酸塩経路」(ステップ c 2) を介して、環化を受けて化合物 (IV - 2) のチアジアゾール環を形成する前に、ピナー塩 (VI - 2) を介したピナー反応によって得た。

ステップ a：ピナー塩の形成 (VI - 2)

【0185】

2つのガス入口、温度計、およびマグネチックスターラーを備えた 750 mL の 3つ口ガラスフラスコに、20 ~ 25 °C で、74 mL の無水 EtOH、および 51.2 g (1.161 mol、1.0 当量) の d3 - アセトニトリル (VII - 2) を入れ、次に 0 ~ 5 °C まで冷却した (氷塩混合物により冷却)。温度を 10 °C 未満に維持しながら、HCl ガスを 6 時間かけて混合物にバブリングした。反応混合物を 20 ~ 25 °C まで加温し、16.5 時間攪拌した (混合物は、攪拌が困難である濃厚な白い懸濁液となった)。混合物に 500 mL の TBME を添加した後、混合物を十分に攪拌し、白い懸濁液となった。0 ~ 5 °C で 1 時間攪拌後、ろ過し、2 x 50 mL の冷 TBME で洗浄した。ろ過した固体を 40 °C で真空乾燥させて、104.3 g の白色固体ピナー塩 (VI - 2) を得て、これを次

のステップでさらに精製することなく使用した。

ステップ b : d 3 - アセトアミジン (V - 2) の形成。

【 0 1 8 6 】

2つのガス入口、温度計、およびマグネチックスターラーを備えた2 Lの3つ口ガラスフラスコに、20 ~ 25 °Cで、835 mL (658.8 g)の無水EtOHを入れ、0 ~ 5 °Cまで冷却した(氷塩の混合物で冷却)。この温度で、57.3 g (3.37 mmol、4.1当量)のNH₃ガスを吸収した。次に、0 ~ 5 °Cで、104.3 g (823.8 mmol、1.0当量)のピナー塩(VI-2)を添加し、3時間撹拌した。反応をHPLCによりモニターした。反応混合物をロータリーエバポレーターにおいて、30 °Cで、乾固するまで蒸発させた。残留物に200 mLのメチルシクロヘキサンを添加し、0 ~ 5 °Cで15分間撹拌した(氷浴により冷却)。白い沈殿物をろ過し、25 mLの冷メチルシクロヘキサンで洗浄し、45 °Cで真空乾燥させた。77.1 g (790.3 mmol)の白色固体d 3 - アセトアミジン塩酸塩(V-2)を得た。補正収率: 89.3%。¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 9.20 (br, 1H), 8.75 (br, 2H), 7.51 (br, 1H)。HPLC-MSによる同位体純度(条件A): 95.8%。塩化物イオン含有量: 38.46 w/w%。塩化物イオン含有量に基づくアッセイ: 93.1 w/w%

10

ステップ c 1 : 臭素経路を介したd 3 - AMTD (IV-2) の合成

【 0 1 8 7 】

2つの滴下漏斗、温度計、およびマグネチックスターラーを備えた250 mLの4つ口ガラスフラスコに、20 ~ 25 °Cで、5.8 g (59.45 mmol、1.0当量)の塩酸d 3 - アセトアミジン(V-2)(同位体純度: 96.5%、塩化物含有量に基づくアッセイ: 64.7 w/w%)、6.35 g (65.4 mmol、1.1当量)を入れた。KSCN、および11 mLの脱水MeOH(4 モレキュラーシーブにより乾燥)。この混合物(懸濁液)を撹拌しながら10 未満まで冷却した。温度を0 ~ 5 °Cに保ち、42.6 mL (184.3 mmol、3.1当量)の25 w/w% NaOMe溶液(MeOH (54.03 g/mol)および4.6 mL (14.26 g、89.16 mmol、1.5当量)) Br₂(ニート、MW: 159.81 g/mol、d: 3.119 g/mL)を25分で混合物に同時に添加した。混合物は、灰紫色になり、次いで添加時に、白色の懸濁液が形成された。添加後、混合物を0 ~ 10 °Cで2時間撹拌し、TLC(溶離液CH₂Cl₂: MeOH = 5:1)によってモニターした。温度を25 未満に保ちながら、混合物に20 mLの水を徐々に添加した。混合物を周囲温度で15分間撹拌し、次いで40 mLのMeOHを減圧下(80 ~ 120 mbar、40 °C)で蒸留除去した。水性残留物(約40 mL)が懸濁液を形成し、これをろ過した。ケーキを3 x 40 mLのEtOAcで洗浄し、6.95 gの副生成物を白色の固体として得た。各ろ液は、最初の水性ろ液の抽出に使用した。水性ろ液を抽出した: 3 x 40 mLのEtOAc(これはケーキの3回の洗浄分である)、さらに3 x 40 mLのEtOAc。合わせた有機相を50 mLの飽和NaCl溶液で洗浄した。抽出物を真空中(100 ~ 120 mbar)で40 °Cで濃縮した。形成されたスラリー(30 mL)を加熱し、30分間還流した後、0 ~ 5 °Cまで冷却した。0 ~ 5 °Cで一晩放置した後、懸濁液をろ過し、2 x 5 mLの冷EtOAcで洗浄した。生成物(IV-2)は、オフホワイトの固体、1.62 gとして得た。補正収率: 30%。同位体純度: HPLC-MS(条件B)により93.4%、¹H-NMRにより93%。滴定によるアッセイ: 85 w/w%。¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 7.77(br, 2H), 2.18(s, 0.07H-CD₂Hシグナルに起因)。

20

30

40

ステップ c 2 : 次亜塩素酸塩経路によるd 3 - AMTD (IV-2) の合成

【 0 1 8 8 】

2つの滴下漏斗、温度計、およびマグネチックスターラーを備えた500 mLの4つ口ガラスフラスコに、20 ~ 25 °Cで15.15 g (132.5 mmol、1.0当量)のd₃ - アセトアミジン塩酸塩(V-2)(同位体純度: 96.7%、塩化物含有量: 85.7 w/w%に基づくアッセイ)、および75 mL(5容量)の脱イオン水を入れ、次に

50

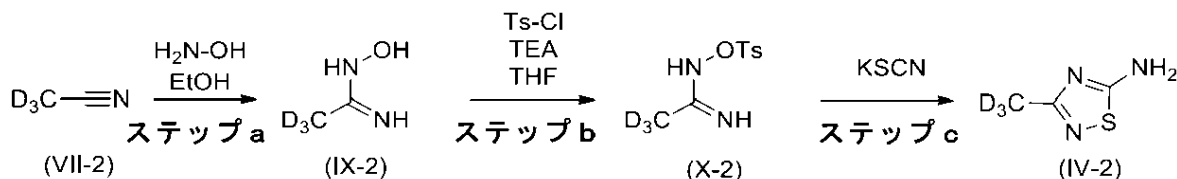
0 ~ 5 まで冷却する。温度を 0 ~ 5 に保ち、160 mL (10.5 容量) の水に溶解した 26.95 g (164 mmol、1.24 当量) の NaOCl 五水和物を 40 分かけて反応混合物に添加した。反応を TLC (CH₂Cl₂ : MeOH = 5 : 1) でモニターした。1 時間攪拌後、別の量の試薬を添加した。温度を 0 ~ 5 に保ち、80 mL (5.25 容量) の水に溶解した 13.48 g (82 mmol、0.62 当量) の NaOCl 五水和物を添加した。混合物を 0 ~ 5 で 1 時間攪拌した。次に、水性混合物に、85 g の NaCl を添加し、次に 3 x 200 mL の EtOAc により抽出し、次に Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、真空蒸発させた (40、10 mbar で)。中間体 (VIII-2) : 10.0 g のレッドオイル。

【0189】

次に、2 つの滴下漏斗、温度計、およびマグネチックスターラーを備えた 500 mL の 4 つ口ガラスフラスコに、20 ~ 25 で、10.0 g の中間体 (VIII-2) および 100 mL の脱水 MeOH (4 モレキュラーシーブで乾燥) を入れた。次に 0 ~ 5 まで冷却した。この溶液に、11.75 g (145.5 mmol、1.1 当量) の NaSCN を 20 分かけて注意深く添加した。組成した懸濁液を 1.5 時間攪拌し、次いで 60 mL の水でクエンチした。次に、反応混合物をろ過し、次に MeOH を 100 ~ 200 mbar、40 で真空蒸発させた。残留物 (80 mL) をろ過し、沈殿物を 3 x 100 mL の EtOAc で洗浄した。母液を各洗浄で抽出し、次に 100 mL の EtOAc で抽出した。有機相 (4 x 100 mL) を合わせて、27 mL に濃縮した。この残留物を 15 分間還流し、次に 0 ~ 5 まで冷却して、1 時間静置してろ過した。ろ過材料は、本生成物であった。粗 : 26% (4.1 g) 淡黄色の固体。補正収率 : 12% (1.93 g)。HPLC (条件 B) : 47 w/w%。同位体純度 : HPLC-MS により 96.8% (条件 B)。¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 7.77(br, 2H), 3.46(br, 1H), 2.18(s, 0.03H-CD₂Hシグナルに起因)。

実施例 1 B : ヒドロキシアセトアミジン経路を介した重水素化 d3 - AMTD (IV-2) の合成

【化 28】



【0190】

d3 - ヒドロキシアセトアミジン (IX-2) は、重水素化アセトニトリル (VII-2) から得た。次に、対応するトシル化中間体 (X-2) をチオシアン酸塩の存在下で環化して、化合物 (IV-2) のチアジアゾール環を形成した。

ステップ a : d3 - ヒドロキシアセトアミジン (IX-2) の形成

【0191】

還流冷却器、温度計、マグネチックスターラーを備えた 100 mL ガラス容器に、20 ~ 25 で、5.5 mL (4.65 g、105.4 mmol、1.0 当量) の d3 - アセトニトリル (d : 0.844 g/mL)、33 mL の EtOH、および 25.1 mL (27.87 g、422.3 mmol、4.0 当量) のヒドロキシルアミン水溶液 (50 w/w%、MW : 33 g/mol、d : 1.11 g/mL) を入れた。混合物を還流温度まで加熱し、還流温度で 5 時間攪拌した。溶媒を 40 で反応混合物から真空蒸発させた。生成物 (IX-2) を白色固体として得た。収率 : 84% (6.84 g)。同位体純度 : HPLC-MS により 98.5% (条件 C)。¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 8.67(br, 1H), 5.33(br, 2H)。¹³C-NMR(DMSO-d₆): δ 149.9, 16.3。

ステップ b : 化合物 (X-2) を形成するための d3 - ヒドロキシアセトアミジンのトシル化

【0192】

温度計およびマグネチックスターラーを備えた500mLのガラス容器に、20～25℃で、6.3g(81.74mmol、1.0当量)のd₃-ヒドロキシアセトアミジン(IX-2)、170mL(151g)の乾燥THF(モレキュラーシーブから)を入れた。混合物を周囲温度で30分間攪拌し、次いで14.8mL(10.75g、106.3mmol、1.3当量)のTEAを20～25℃で添加した。30分間攪拌後、45mLの乾燥THFを添加したが、混合物中に未溶解物質が残存していた。混合物を氷塩浴により0～5℃まで冷却し、次に14.02g(73.57mmol、0.9当量)のp-トルエンスルホニルクロリドをいくつかの部分に分けて、15分かけて混合物に添加した。添加後、冷却浴を取り外して混合物を20～25℃まで加温し、20～25℃で1時間攪拌した。混合物は白色懸濁液になった。モニター：TLC：CH₂Cl₂：MeOH=95：5。完了後(p-トルエンスルホニルクロリドの消費後)、沈殿物(9.9gの白色固体)をろ別し、2×40mLのTHFで洗浄した。ろ液を40℃で真空乾燥するまで蒸発させた。残留物に、130mL(118g)のEtOAcを添加し、有機相を1×65mLの水および1×65mLの飽和NaCl水溶液で洗浄した。水洗浄後、有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、2×20mLのEtOAcで洗浄した。溶媒を40℃で真空蒸発させて、無色の油を得、静置時に固化した。収率：84%(15.9g、68.88mmol)。同位体純度は保持された(HPLC-MS(条件C)により98.5%)。

10

ステップc：d₃-AMTD(IV-2)の合成

20

【0193】

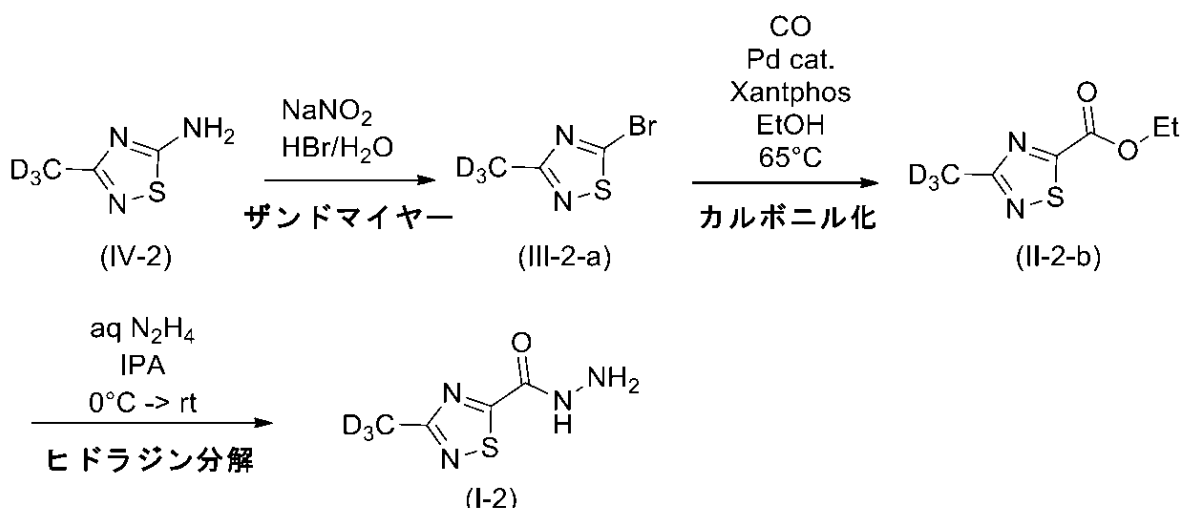
温度計およびマグネチックスターラーを備えた100mLガラス容器に、20～25℃で、6.39g(65.76mmol、3.0当量)のKSCN、25mL(19.8g)の脱水MeOH(モレキュラーシーブ)を入れた。攪拌中、5.06g(21.92mmol、1.0当量)のd₃-N-トシルオキシアセトアミジン(X-2)を固体として混合物に添加した。20～25℃で5分間攪拌後、4.2mL(3.12g、24.11mmol、1.1当量)のDIPEAを添加した。反応混合物を20～25℃で一晩攪拌し、徐々に白色の懸濁液になった。モニター：TLC：CH₂Cl₂：MeOH=95：5、KMnO₄により可視化。18時間後に反応は完了せず、次に40℃まで加熱し、2時間攪拌した。次に、沈殿物(白色固体)をろ別し、2×20mLのMeOHで洗浄した。ろ液に30mLの水を加え、次にMeOHを40℃で真空(100～150mbar)蒸発させた。水性残留物を7×50mLのEtOAcにより抽出し、合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、次に蒸発させた。粗生成物は、4.2gのオレンジ油であった。10mLのCH₂Cl₂で処理した後、700mgの粘着性沈殿物をろ過し、これを5mLのiPrOAcで処理し、そこから生成物を173mgの淡黄色の固体として単離した(粗収率：7%)。アッセイ：HPLC(条件B)により63w/w%。同位体純度：HPLC-MSにより73%(条件B)。CH₂Cl₂およびiPrOAc処理の母液を合わせ、40℃で真空蒸発させて、2.55gのオレンジ色の粘着性固体を得た。アッセイ：HPLC(条件B)により10w/w%。反応全体で、補正収率：14.5%(アッセイ0.109g+0.255g)。

30

40

実施例2：重水素化3-(メチル-d₃)-1,2,4-チアジアゾール-5-カルボヒドラジド(I-2)の合成

【化 2 9】



10

【0194】

同位体純度はすべてのステップにおいて保持した。

ステップ1：(III-2-a)をもたらすザンドマイヤー臭素化

【0195】

10 w/w % NaOH 溶液を満たしたガストラップにつながるガス出口、滴下漏斗、温度計、およびマグネチックスターラーを備えた 25 mL ガラス容器に、20 ~ 25 で、2.7 mL (2.85 g HBr を含む溶液 4.61 g、35.2 mmol、3.0 当量) の 62 w/w % HBr 溶液 (d: 1.702 g/mL)、2.1 mL の水、および 1.39 g (11.76 mmol、1 当量) の化合物 (IV-2) を入れた (同位体純度: 93.4 %、滴定による分析: 85 %)。混合物を 40 まで加熱した。次に、滴下漏斗から: 2 mL の水に溶解した 1.22 g (17.64 mmol、1.5 当量) の NaNO_2 を、温度を 40 ~ 45 に保つような速度で添加した (5 分)。添加中、茶色のガスが組成され、強いガスのバブリングが吸収器内で観察され、フラスコの底で油相が分離した。添加後、混合物を 1 時間攪拌し、TLC (Hex: EtOAc = 1:1) および HPLC によってモニターした。反応混合物を 20 ~ 25 まで冷却した。二相系を 2 x 10 mL のジクロロメタンで抽出した。合わせた有機相 (暗褐色) を 5 mL の 5 w/w % NaOH 溶液で洗浄した。相を分離させた。有機相を 40 で真空 (300 ~ 100 mbar) 蒸発させ、1.51 g の黄色の油 (III-2-a) を得た。収率: 78 % (1.51 g)。GC (条件 A): 94.4 %。GC-MS による同位体純度: 93.1 %。同位体純度の変化はいずれも、観察されなかった。

30

ステップ2：(II-2-b)を得るためのエトキシカルボニル化

【0196】

不活性雰囲気下で、20 ~ 25 で 50 mL オートクレープに: 1.2 g (6.60 mmol、1.0 当量) の粗化合物 (III-2-a) (同位体純度: 93.1 %、GC: 94.9 %)、12 mL (10 容量) の脱水エタノール、および 706 mg (8.58 mmol、1.3 当量) の NaOAc を入れた。次に、混合物に窒素ガスをバブリングし、次に 19 mg (0.033 mmol、0.005 モル当量) のキサントホス、および 7.5 mg (0.033 mmol、0.005 モル当量) の Pd(OAc)_2 を添加した。フラスコを閉じ、窒素で 4 回パージし、次いで CO で 4 回パージし、次に 4 バールまで CO を満たした。激しく攪拌しながら、混合物を 65 まで加熱した。反応が完了するまで (約 4.5 時間)、圧力を 4 バールに保ちながら、反応を 65 に保った。反応を GC によりモニターした。 CO を除去し、窒素でパージした後、溶媒を 40 で真空除去し、次に 15 mL のメチルシクロヘキサンを添加し、沈殿物をろ過し、5 mL のメチルシクロヘキサンで洗浄した。溶媒をロータリーエバポレーターで 40 で、真空 (10 mbar) 除去

40

50

した。この後処理の後、生成物 (II - 2 - b) は緑色の油として単離した。それをさらに精製することなく次のステップで使用した。収率：52% (706 mg)。GC (条件 A)：81%。LCMSによる同位体純度 (条件 C)：93.4%。¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 4.43(q, J=7.1 Hz, 2H), 1.34(t, J=7.1 Hz, 3H)。¹³C-NMR(DMSO-d₆): δ 179.0, 175.9(d), 158.4, 63.3, 18.2(h), 14.3。同位体純度の低下は、観察されなかった。

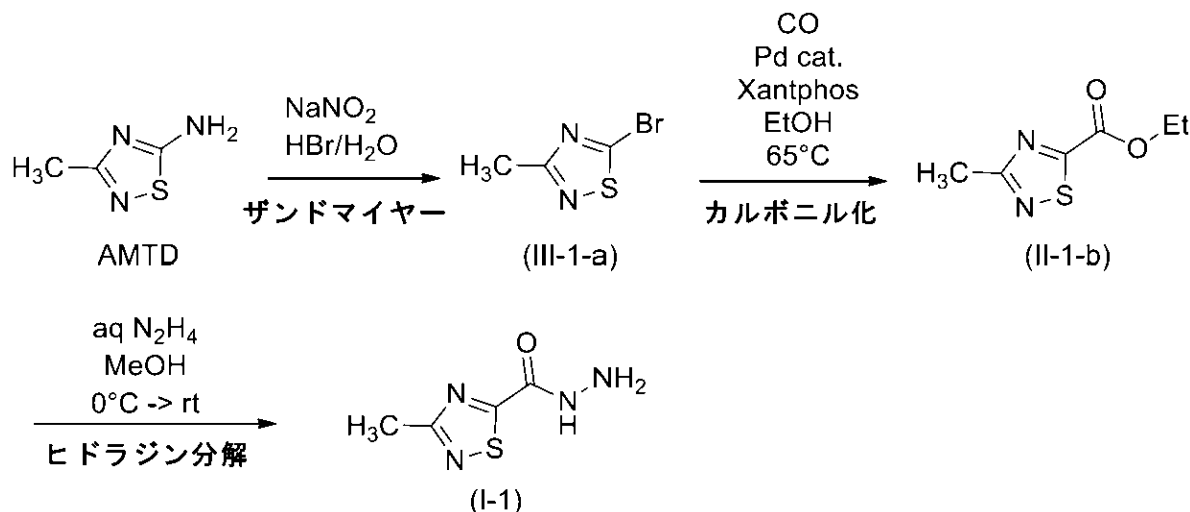
ステップ 3：(I - 2) をもたらすヒドラジン分解

【0197】

滴下漏斗、温度計、マグネチックスターラーを備えた 10 mL ガラス容器に、20 ~ 25 で、4 mL の IPA、および 177 μL (100 mg を含む 181 mg、3.11 mmol、1.14 当量) のヒドラジン水和物 (水中で 55 w/w%、d: 1.027 g/mL) を入れた。反応混合物を 0 まで冷却した。温度を 0 ~ 5 に保つような速度で、滴下漏斗から 595 mg (2.73 mmol、1.0 当量) の化合物 (II - 2 - b) (同位体純度：93.4%、GC: 81%) を含む 2 mL の IPA の溶液を混合物に添加した。添加後、混合物を 0 ~ 5 で 1 時間、次に室温で一晩攪拌した。反応を HPLC によりモニターした。完了後、懸濁液を 0 ~ 5 まで冷却し、ろ過し、ケーキを 2 x 1 mL の冷 IPA で洗浄し、35 で真空乾燥させた。この後処理の後、生成物 (I - 2) は淡黄色の固体として単離した。収率：72% (321 mg)。HPLC-MS (条件 D)：96.4%。HPLC-MS による同位体純度 (条件 C)：93.4%。¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 10.50(br, 1H), 4.79(br, 2H)。¹³C-NMR(DMSO-d₆): δ 183.4, 175.0(d), 157.8(d), 18.0(h)。同位体純度の低下は、観察されなかった。

実施例 3：3 - メチル - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - カルボヒドラジド (I - 1) の合成

【化 30】



ステップ 1：(III - 1 - a) をもたらすザンドマイヤー臭素化

【0198】

ザンドマイヤー臭素化手順は、100 kg の 5 - アミノ - 3 - メチル - 1, 2, 4 - チアジアゾール (AMTD) を使用して実施し、収率 82% であった。

439.5 kg (295 L) の 48% HBr 溶液および 100.0 kg の AMTD を、反応器内で 54 kg (L) の水に添加する。溶液を最高 40 まで加温し、すべての出発物質が溶解するまで (サンプリングにより確認) 攪拌する。出発物質が完全に溶解しない場合は、40 で 2 時間攪拌するので十分である。別の装置で 89.7 kg の亜硝酸ナトリウムを 150 kg (L) の水に溶解し、その溶液を容器に入れる。亜硝酸ナトリウム溶液を反応器部分に入れる。温度を 40 ~ 45 に保ちながら、約 6 時間かける。添加終了から 1 時間後にサンプリングを行う。エンドポイント基準：出発材料 < 1.0%。出発物質が 1.0% を超える場合は、反応混合物に追加するために追加の亜硝酸ナトリウム溶液 (10 ~ 20%) を必要とする。反応混合物がエンドポイント基準を満たしている場合は、

20 ~ 25 まで冷却し、399.0 kg (300 L) の DCM を添加する。10 分間攪拌し、10 分間静置した後、下部有機相を容器に入れる。水相は、反応器内で 133.0 kg (100 L) の DCM により抽出される。合わせた有機相の pH は、5 % 水酸化ナトリウム溶液を添加することによって 10 ~ 11 に調整する。pH が 11 を超えたときには、大量の水分が生成され得る。混合物を 20 分間攪拌し、30 分後、有機相を乾燥装置に分離し、最高 30 まで真空濃縮する (約 -0.9 bar)。サンプリング、濃度のエンドポイント基準：DCM 含有量最大 5.0 %。蒸留終了後、DCM 含有量が最大 5.0 % に達するには、真空中で 4 ~ 6 時間攪拌する必要がある。次のステップでは、DCM 含有量 2.0 % が好ましい場合がある。材料がエンドポイント基準を満たしている場合、PE で裏打ちされたバレルに充填される。(126.8 kg の化合物 (III - 1 - a) を得た ; 収率 : 81.6 % ; GC 純度 (条件 C) : 97.2 %。

10

ステップ 2 : (II - 1 - b) を得るためのエトキシカルボニル化

【0199】

エトキシカルボニル化手順は、87.5 kg の化合物 (III - 1 - a) を使用して正常に実施し、収率 87 % であった。

87.5 kg の化合物 (III - 1 - a) を、PE で裏打ちされたバレル内において 44 kg の無水エタノールに添加し、透明な溶液が得られるまで攪拌する。383 kg (484 L) の無水エタノールを乾燥した耐圧装置に充填する。N₂ により不活性化した後、0.672 kg のパラジウム (II) アセテートおよび 1.68 kg のキサントホスを含む 14.5 kg の氷酢酸から調製した触媒の溶液を添加する。52.5 kg の無水酢酸ナトリウムを混合物に添加する。システムを再び N₂ でパージし、反応混合物を 63 ~ 67 まで加温する。4 ~ 4.5 バールまで装置に CO を満たし、次いで、(III - 1 - a) 溶液を 2 ~ 3 時間供給する。添加後、16 kg (20 L) のエタノールをすすぎに使用する。12 時間ごとのサンプリング、エンドポイント基準：出発物質 (III - 1 - a) 最大 1.0 %。反応がエンドポイント基準に達したときに、圧力は、CATOX 触媒を介して放出され、装置は、N₂ により 6 回パージさせる。混合物をプロセスフィルタによりろ過して乾燥容器に入れ、80 kg (100 L) の無水エタノールで洗浄する。ろ液を最高 50 まで減圧濃縮させる。濃縮物を 120 kg のメチルシクロヘキサンで希釈し、30 ~ 40 分間攪拌する。溶液を、プロセスフィルタによってろ過し、40 kg のメチルシクロヘキサンで洗浄する。溶媒は、最高 50 まで減圧除去し、生成物は分別減圧蒸留によって単離する。(73.5 kg の化合物 (II - 1 - b) を得た ; 収率 : 87.0 % ; GC 純度 (条件 A) : 96.9 %。

20

30

ステップ 3 : (I - 1) をもたらすヒドラジン分解

【0200】

ヒドラジン分解手順は、50 kg の化合物 (II - 1 - b) を使用して正常に実施し、収率 91 % であった。

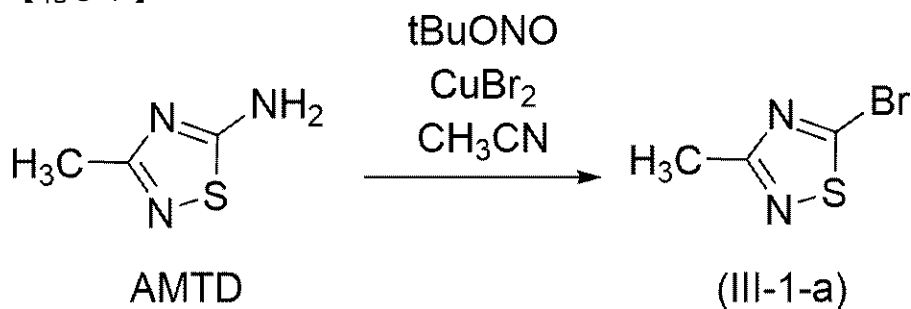
50.0 kg の化合物 (II - 1 - b) を 212.2 kg (270 L) のイソプロピルアルコールに溶解する。26.7 kg のヒドラジン水和物 (55 % 水溶液) を 340 kg (432 L) のイソプロピルアルコールに加え、混合物を 0 まで冷却する。(II - 1 - b) の溶液を、冷ヒドラジン水和物溶液に少しずつ添加して、温度を 0 ~ 5 に保ちながら、1 ~ 2 時間かける。添加完了後、混合物を 0 ~ 5 でさらに 1 時間攪拌する。1 時間攪拌後、(II - 1 - b) の含有量を確認し、(II - 1 - b) 含有量が 1.0 % を超える場合は、混合物を 20 ~ 25 まで加温し、サンプリングして反応の進行をモニターする。エンドポイント基準である (II - 1 - b) 1.0 % 未満になるまでに予想される反応時間は 20 時間である。反応がエンドポイント基準に達した場合、懸濁液を 0 ~ 5 まで冷却し、ろ過する。ろ過した材料を 31.8 kg (40 L) の 0 ~ 5 のイソプロピルアルコールで洗浄する。(37.5 kg の化合物 (I - 1) を得た ; 収率 : 91 % ; 純度 : 99.9 % (HPLC による) (条件 A)。

40

実施例 4 : (III - 1 - a) をもたらす亜硝酸 tert - ブチルを使用したザンドマイヤー臭素化

50

【化 3 1】



10

【0201】

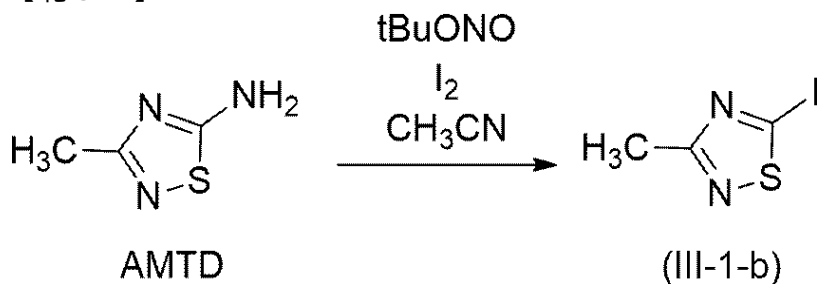
シュレンクフラスコに、 N_2 下で CuBr_2 (14 g、62.68 mmol、1.03 当量)、無水 MeCN (110 mL)、および亜硝酸 *tert*-ブチル (11 mL、92.59 mmol、1.5 当量) を入れ、次いで得られた暗緑色の混合物を 0 ~ 5 (氷浴) まで冷却させる。この混合物に、AMTD (7 g、60.78 mmol、1.0 当量) を 1 分かけて少しずつ添加した。得られた混合物を 0 ~ 5 で 30 分間攪拌し、次いで室温まで加温し、2 時間攪拌した。混合物を 25% アンモニア (50 mL) および 10% Na_2CO_3 (50 mL) の 1 : 1 混合物で希釈し、TBME (100 mL) を加えた。相を分離させ、水層を TBME (2 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 x 50 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、ろ過し、減圧下 (1 mbar、30

20

) で濃縮乾固して、化合物 (III-1-a) をオレンジ油に懸濁した黄色の固体として得た (7.16 g、39.99 mmol、収率 66%、HPLC-MS による 98% より高い純度 (条件 D))。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2.69(s, 3H)。

実施例 5 : (III-1-b) をもたらす亜硝酸 *tert*-ブチルを使用したザンドマイヤーヨウ素化

【化 3 2】



30

【0202】

ガス入口、滴下漏斗、および温度計を備えた 1000 mL の 3 つ口ガラスフラスコに、55.0 g (217.1 mmol、1.0 当量) のヨウ素、250 mL の乾燥 CH_3CN 、および 102.7 mL (89.54 g、868.4 mmol、4.0 当量) の tBuONO を入れた。反応混合物を 10 分間攪拌した。室温で、25.0 g (217.1 mmol、1.0 当量) の AMTD を固体として少しずつ添加した。数分後、反応混合物 (茶色) が突然還流を開始し、激しいガス発生が観察され、反応物を冷却して室温まで戻した。この時間 (約 40 分) は、TLC による反応を完了するのに十分であった。過剰のヨウ素は、450 mL の 20 w/w % Na_2SO_3 水溶液を添加することによってクエンチされ、混合物は黄色になったが、放置すると再び茶色がかった色になり、さらなる量の Na_2SO_3 (50 mL) 水溶液を添加すると、混合物は、黄色になったが、再び茶色がかった色になった。相を分離させ、水相を TBME (4 x 150 mL) で抽出した。合わせた有機相を 200 mL のブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、30 で真空蒸発させた。生成物 (III-1-b) は、茶色がかった固体として得た。粗収率 72.2% (補正収率 65.7%)、(35.4 g、純度 HPLC (条件 A) : 92.3 面積%、 $^1\text{H-NMR}$: 91 w/w %)。生成物を、還流した 2-プロパノール (2 mL / 粗製 g)

40

50

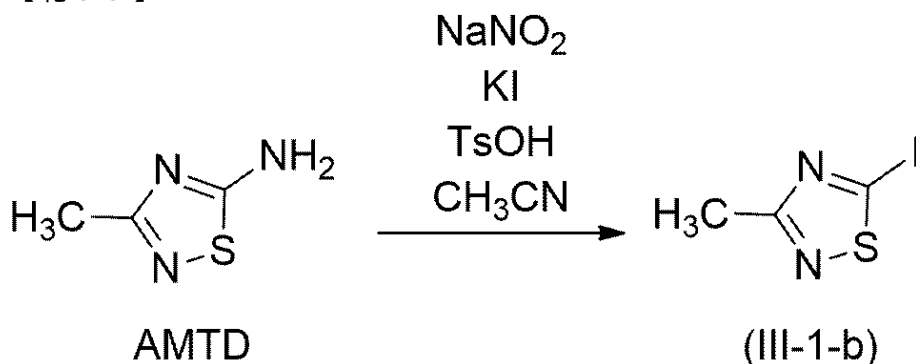
中での再結晶により精製した。収率 63% (23.9 g、純度 HPLC (条件 A) : 99.3 面積%、qNMR : 99 w/w%)。¹H-NMR(CDCl₃): δ 2.73(s, 3H)。¹³C-NMR(CDCl₃): δ 175.9, 124.8, 18.9。

【0203】

ヨウ素化中間体 (III-1-b) は、実施例 3 - ステップ 2 (CO、Pd(OAc)₂、キサントホス) の条件または実施例 9 (CO、Pd(PPh₃)₂Cl₂) の条件を用いて、上手く化合物 (II-1-a) に変換した。

実施例 6 : (III-1-b) をもたらす亜硝酸ナトリウムを使用したザンドマイヤーヨウ素化

【化 33】



【0204】

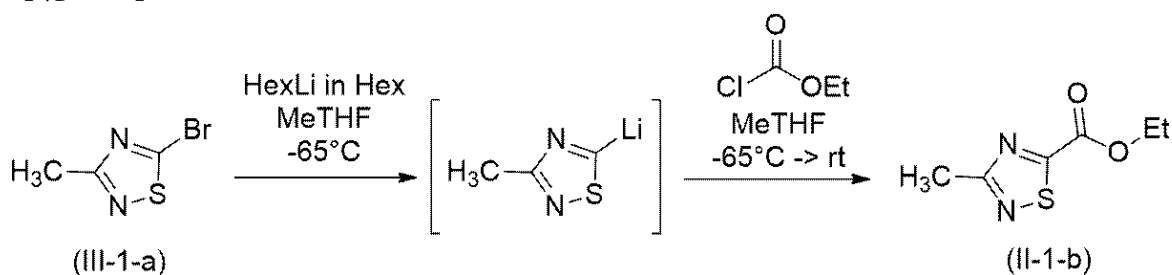
0 で 5 分間にわたって、AMTD (58 mg、0.50 mmol) およびパラトルエンスルホン酸一水和物 (305 mg、1.74 mmol) の混合物を含む無水 MeCN (2 mL) に、亜硝酸ナトリウム (70 mg、1.01 mmol) およびヨウ化カリウム (215 mg、1.3 mmol) を含む水溶液 (0.5 mL) を添加した (最初の滴下後、無色の溶液が黄色になり、次に黒色のシロップになったが、添加終了時には黒色溶液になる)。反応混合物を室温で一晩撹拌した。次に、反応混合物を NaHCO₃ 飽和液 (15 mL) で希釈し、EtOAc (3 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、ろ過し、減圧下 (1 ~ 2 mbar、30) で濃縮乾固して、149 mg を暗色の油として得た。HPLC - MS (条件 D) : 90 面積%。¹H-NMR(CDCl₃): δ 2.73(s, 3H)。¹³C-NMR(CDCl₃): δ 175.9, 124.8, 18.9。

実施例 7 : リチウム交換によるエトキシカルボニル化

【0205】

チアジアゾールへのアルコキシカルボニル基の導入は、リチウム交換によっても行われ得る。

【化 34】



【0206】

ガス入口、滴下漏斗および温度計を備えた 3 口ガラス容器において、10.0 g (55.87 mmol、1 当量) の化合物 (III-1-a) を、アルゴン下で 100 mL の乾燥 MeTHF に溶解させた。得られた混合物を -65 °C まで冷却した。次に、温度を -65 °C で維持しながら、15.6 g (22.0 mmol、55.87 mmol) のヘキシルリチウム (33%) を含むヘキサンを 20 分間滴下した：完全に添加後、得られた茶色の反

応混合物をサンプリングした：反応混合物+クロロギ酸エチル+水+TBME。TBME相をHPLCにより分析した（条件B）。インプロセス制御により、5.5%の未反応の出発物質が検出されたため、2.2mL(5.58mmol)のヘキシルリチウムを含むヘキサンを-65で反応混合物に添加した。20分後、出発臭化物の完全な消費が検出され、このため、反応混合物を、冷却したカニューレを介して、32mL(335.16mmol、6当量)のクロロギ酸エチルと30mLの乾燥MeTHFとの予冷した混合物に-65で15分間移した。その後、得られた濃いオレンジ色の反応混合物を室温まで加温し、次に200mLの脱イオン水を添加した。これらの相を分離させ、有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、13.2gの茶色の粗生成物を得た。粗生成物の8gを1mbarで、真空蒸留によって精製し、4つの画分を収集した。蒸留後、収集した画分を合わせて、1.9gの生成物（収率：29%、HPLC純度（条件B）：92%）を無色の油として得た。¹H-NMR(CDCl₃): δ 4.51(q, J=7.1Hz, 2H), 2.77(s, 3H), 1.44(t, J=7.1Hz, 3H)。¹³C-NMR(CDCl₃): δ 178.8, 175.2, 158.6, 63.4, 19.1, 14.3。

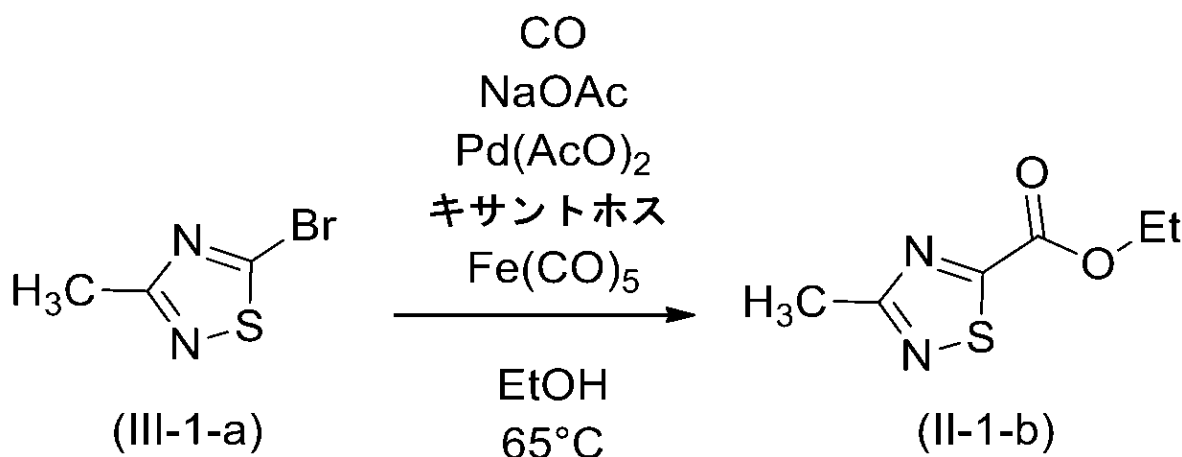
10

実施例8：Fe(CO)₅によるエトキシカルボニル化

【0207】

アルコキシカルボニル化は、Fe(CO)₅の存在下でも上手く行われた。

【化35】



20

30

【0208】

不活性雰囲気下で、20~25で、270mLオートクレープに、5.0g(28.0mmol、1.0当量)の粗化合物(III-1-a)(純度：96w/w%、3%ジクロロメタンを含む)、50.0mL(10容量)の乾燥エタノール(水256ppm)、および3.0g(36.55mmol、1.3当量)のNaOAc(水256ppm)を入れた。この混合物を介して窒素を5分間バブリングし、次に80.0mg(0.14mmol、0.005mol当量)のキシントホス、31.5mg(0.14mmol、0.005mol当量)のPd(OAc)₂および376μL(560mg、2.86mmol、0.1当量)のFe(CO)₅(d: 1.45g/mL)を添加した。フラスコを閉じ、窒素で4回パージし、次いでCOで4回パージし、次に4バールまでCOを満たした。激しく攪拌する間に、混合物を65まで加熱させた。加熱中に圧力が5バールに達した。反応が完了するまで(約24時間)、圧力を4バールで維持しながら、反応を65で維持した。反応はGC(条件A)、サンプリング：3.6mLのEtOHで希釈した0.4mLの反応混合物でモニターした。GCによる変換：17.5時間後：59%、24時間後：84.5%。

40

実施例9：Pd(PPh₃)₂Cl₂触媒によるエトキシカルボニル化

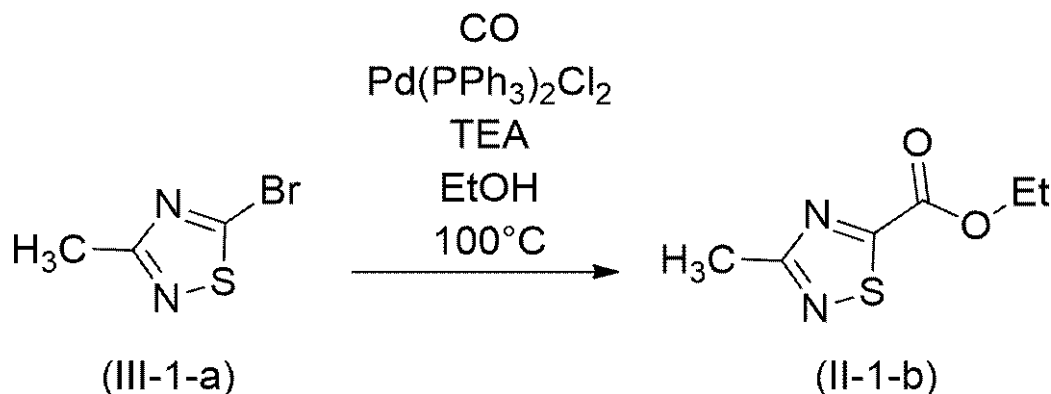
【0209】

アルコキシカルボニル化は、触媒としてのPd(PPh₃)₂Cl₂の存在下でも上手く実施された。

50

臭素化中間体 (III-1-a) でのアルコシカルボニル化

【化36】



10

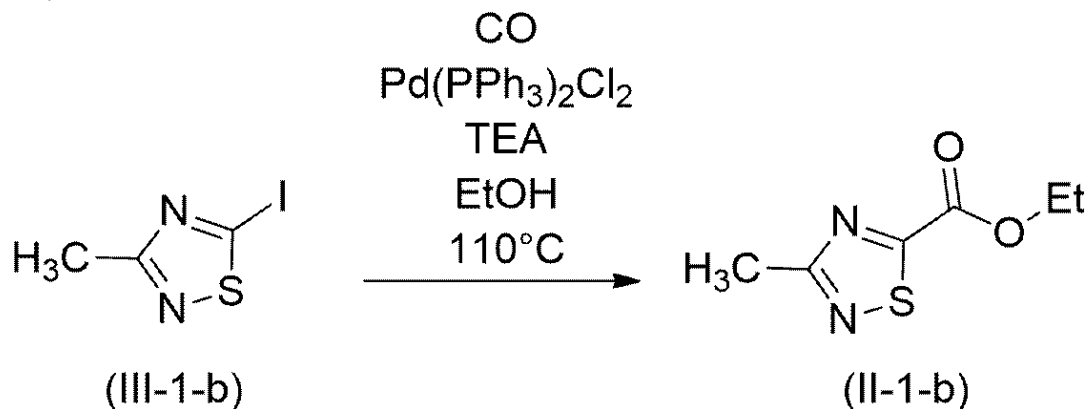
【0210】

不活性雰囲気下で、20～25℃で、マグネチックスターラーを備えた800mLオートクレープに、5.0g(27.9mmol、1.0当量)の蒸留(III-1-a)、140mL(28容量)の乾燥エタノール、および5mL(3.64g、35.9mmol、1.28当量)のTEAを入れた。この混合物を窒素で10分間パージし、次に1.0g(1.42mmol、0.05当量)のPd(PPh₃)₂Cl₂を添加した。フラスコを閉じ、窒素で3回パージし、次いでCOで3回パージし、次に5バールまでCOを満たした。激しく攪拌している間、混合物を100℃まで加熱し、圧力を6.5バールまで上げて、完了するまで(約31時間)攪拌した。反応は、8時間後、14時間後、および31時間後にLCMS(条件B)によりモニターした(サンプリング:150μLの反応混合物をセライトでろ過し、エタノール(2×150μL)で洗浄して、直接使用した)。次に、反応混合物を5gのセライトでろ過し、2×50mLのEtOHで洗浄した。ろ液からEtOHを40℃で真空蒸発させて、12.09gの茶色の固体を得、これを150mLTBMEに懸濁させた。次に、有機相を3×50mLの水で洗浄し、40℃で真空蒸発させて、油と固体との黄色の混合物を得た。粗収率:82.5%(3.96g)、LCMS(条件B):42面積%。¹H-NMR:推定66n/n%(PPh₃Oは考慮せず)。ヨウ素化中間体(III-1-b)でのアルコシカルボニル化

20

30

【化37】



40

【0211】

オートクレープ容器に、化合物(III-1-b)(1g、4.34mmol)、TEA(0.75mL、5.34mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(60mg、0.08mmol)を含む無水エタノール(20mL)を入れた。次に、容器を一酸化炭素で2回パージし、10バールまで加圧し、110℃まで加熱した。HPLC-MSモニタリング(条件D)では、4時間で完全な変換を示した。混合物をセライト上でろ過し、固体をEtOH(20mL)で洗浄し、ろ液を減圧下(1～2ミリバール、40℃)で濃縮乾固して、黄色のオレンジ色の固体を得た。このろ液をジ

50

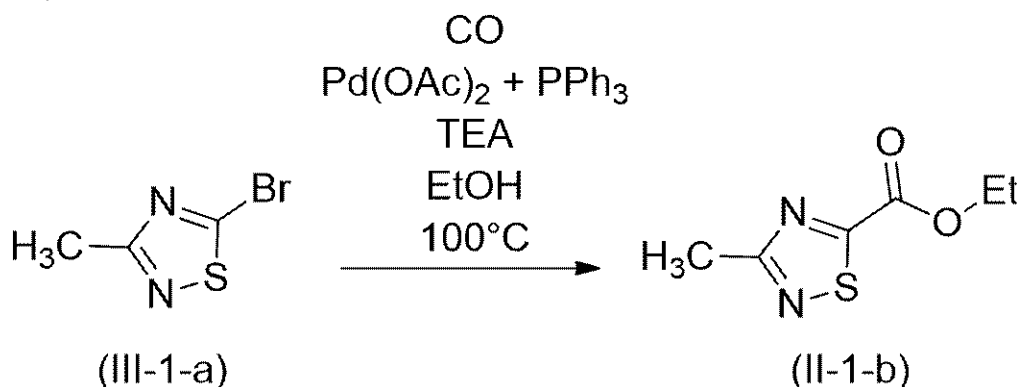
クロロメタン (5 m L) に可溶化し、沈殿物が形成されるまで T B M E (1 5 m L) を加えた。このオフホワイトの固体をろ別し、T B M E (1 0 m L) により洗浄し、ろ液を高真空 (2 m b a r 、 4 0) 下で濃縮乾固して、8 5 4 m g をオレンジ色の固体として得た。¹H - N M R (P P h ₃ O および T E A - H I 塩が検出された) に基づいて、純度は 5 9 w t % と推定し、補正収率 6 7 % を得た。

実施例 1 0 : P d (O A c) ₂ - P P h ₃ 触媒によるエトキシカルボニル化

【 0 2 1 2 】

アルコキシカルボニル化は、触媒として P d (O A c) ₂ - P P h ₃ の存在下でも上手く実施された。

【 化 3 8 】



【 0 2 1 3 】

不活性雰囲気下で、2 0 ~ 2 5 で、機械的に攪拌しながら 2 5 0 m L のオートクレーブに、3 . 7 5 g (2 0 . 9 m m o l 、 1 . 0 当量) の蒸留 (I I I - 1 - a) 、 1 0 5 m L (2 8 容量) の乾燥エタノール、および 3 . 7 5 m L (2 . 7 3 g 、 2 6 . 9 9 m m o l 、 1 . 2 9 当量) の T E A を入れた。この混合物を窒素で 1 0 分間パージした後、5 7 8 m g (1 . 0 5 m m o l 、 0 . 1 0 5 当量) の P P h ₃、および 2 3 5 m g (1 1 . 1 7 m m o l 、 0 . 0 5 当量) の P d (O A c) ₂ を添加した。フラスコを閉じ、窒素で 3 回パージし、次いで C O で 3 回パージし、次に 5 バールまで C O を満たした。激しく攪拌している間、混合物を 1 0 0 まで加熱し、圧力を 6 . 5 バールまで上げて、完了するまで (約 1 7 時間) 攪拌した。1 7 時間後、反応を H P L C (条件 B) によってモニターした (サンプルング : 1 5 0 μ L の反応混合物をセライト上でろ過し、エタノール (2 × 1 5 0 μ L) で洗浄し、直接使用した) 。次に、反応混合物を 5 g のセライトでろ過し、2 × 5 0 m L の E t O H で洗浄した。ろ液から E t O H を 4 0 で真空蒸発させて、7 . 0 3 g の茶色の固体を得、これを 1 5 0 m L T B M E に懸濁させた。次に、有機相を 3 × 5 0 m L の水で洗浄し、4 0 で真空蒸発させて、油と固体との黄色の混合物を得た。粗収率 : 8 4 . 7 % (3 . 0 5 g) 、 L C M S (条件 B) : 7 1 面積 % 。¹H - N M R : 推定 8 0 n / n % (P P h ₃ O は考慮せず) 。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(72)発明者 ホヴェイダ, ハミド

ベルギー国, 1190 ブリュッセルズ, 72, リュ マイアービアー

(72)発明者 ドゥセウィル, ギローム

ベルギー国, 5020 ヴェドリン, 19, リュ ジョセフ デベホーン

審査官 松澤 優子

(56)参考文献 特開平04-224570(JP, A)

特許第5031760(JP, B2)

特開平04-077477(JP, A)

特表2014-531464(JP, A)

Organic Synthesis, 1928年, Vol.8, pp.1-3, DOI:10.15227/orgsyn.008.0001

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C07D 285/08

A61P 5/24

A61K 31/433

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)

C A S R E A C T (S T N)