

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7635206号
(P7635206)

(45)発行日 令和7年2月25日(2025.2.25)

(24)登録日 令和7年2月14日(2025.2.14)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

C 0 7 D 401/14

C S P

C 0 7 D 401/04 (2006.01)

C 0 7 D 401/04

C 0 7 D 231/02 (2006.01)

C 0 7 D 231/02

C 0 7 D 207/08 (2006.01)

C 0 7 D 207/08

A 6 1 K 31/4353(2006.01)

A 6 1 K 31/4353

請求項の数 37 (全238頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-508828(P2022-508828)

(86)(22)出願日 令和2年8月13日(2020.8.13)

(65)公表番号 特表2022-544769(P2022-544769
A)

(43)公表日 令和4年10月21日(2022.10.21)

(86)国際出願番号 PCT/US2020/046116

(87)国際公開番号 WO2021/030554

(87)国際公開日 令和3年2月18日(2021.2.18)

審査請求日 令和5年6月27日(2023.6.27)

(31)優先権主張番号 62/886,660

(32)優先日 令和1年8月14日(2019.8.14)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 598032106

バーテックス ファーマシューティカルズ
インコーポレイテッドVERTEX PHARMACEUTI
CALS INCORPORATEDアメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
210, ボストン, ノーザン アベニ
ュー 50

(74)代理人 100078282

弁理士 山本 秀策

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 アンジェル, ポール

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
210, ボストン, ノーザン アベニ
ュー 50
最終頁に続く

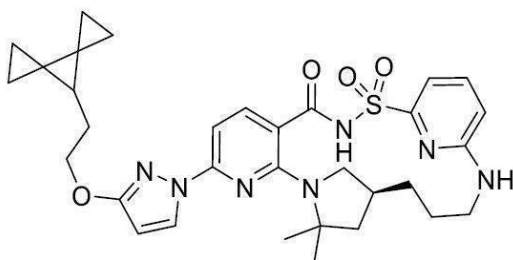
(54)【発明の名称】 C F T R モジュレータの作製プロセス

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

化合物 I :

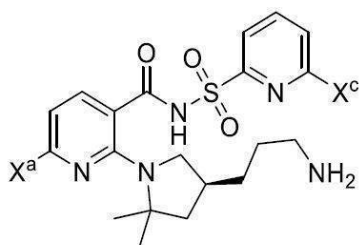
【化 3 4 7】



化合物 I

またはその薬学的に許容される塩を調製する方法であって、式 (I) の化合物 :

【化 3 4 8】



(I)

10

またはその塩を、化合物 I またはその薬学的に許容される塩に変換することを含み、式中、

X^a が、F、Cl、Br、I、および $-OSO_2R$ から選択され、

R が、 $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、および $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、ハロ、またはニトロで任意に置換されたアリールから選択され、

X^c が、F、Cl、Br、および I から選択される、方法。

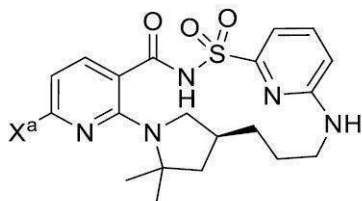
【請求項 2】

化合物 I またはその薬学的に許容される塩への前記式 (I) の化合物またはその塩の前記変換が、

20

1) 前記式 (I) の化合物またはその塩を、少なくとも 1 つの第 1 の塩基と組み合わせて、式 (II) の化合物：

【化 3 4 9】



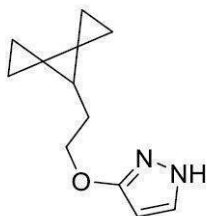
(II)

30

またはその塩を生成するステップと、

2) 前記式 (II) の化合物またはその塩を、化合物 1：

【化 3 5 0】



1

40

またはその塩、

および少なくとも 1 つの第 2 の塩基と組み合わせて、化合物 I またはその薬学的に許容される塩を生成するステップと、を含み、

前記式 (II) の化合物またはその塩において、

X^a が、F、Cl、Br、I、および $-OSO_2R$ から選択され、

R が、 $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、および $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、ハロ、またはニトロで任意に置換されたアリールから選択さ

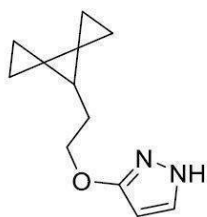
50

れる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

化合物 I またはその薬学的に許容される塩への前記式 (I) の化合物またはその塩の前記変換が、前記式 (I) の化合物またはその塩を、化合物 1 :

【化 3 5 1】



1

10

またはその塩、および少なくとも 1 つの第 3 の塩基と組み合わせて、化合物 I またはその薬学的に許容される塩を生成するステップと、を含み、

前記式 (I) の化合物またはその塩において、

X^a が、F、Cl、Br、I、および $-OSO_2R$ から選択され、

R が、 $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、および $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、ハロ、またはニトロで任意に置換されたアリールから選択され、

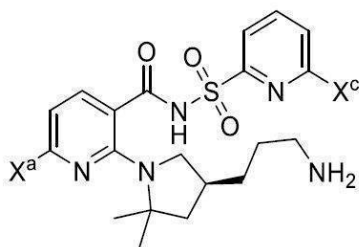
20

X^c が、F、Cl、Br、および I から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記式 (I) の化合物 :

【化 3 5 2】

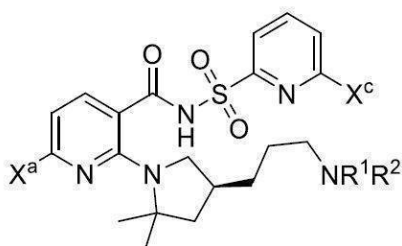


(I)

30

またはその塩が、式 (III) の化合物 :

【化 3 5 3】



(III)

40

またはその塩を、前記式 (I) の化合物またはその塩を変換することによって調製され、前記式 (III) の化合物またはその塩において、

X^a が、F、Cl、Br、I、および $-OSO_2R$ から選択され、

50

R が、 $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、および $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、ハロ、またはニトロで任意に置換されたアリールから選択され、

X^c が、F、Cl、Br、およびIから選択され、

式中、

R^1 が、水素であり、 R^2 が、一価の窒素保護基であり、

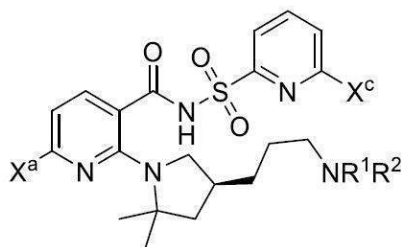
R^1 および R^2 が、独立して、一価の窒素保護基から選択されるか、または

R^1 および R^2 が、それらが結合する原子とともに、窒素保護基を形成する、請求項1に記載の方法。

【請求項5】

前記式(III)の化合物：

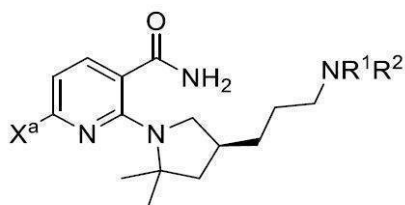
【化354】



(III)

またはその塩が、式(V)の化合物：

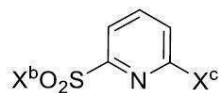
【化355】



(IV)

またはその塩を、式(V)の化合物：

【化356】



(V)

またはその塩と組み合わせて、前記式(III)の化合物またはその塩を生成することによって調製され、

式中、

X^a が、F、Cl、Br、I、および $-OSO_2R$ から選択され、

R が、 $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、および $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、ハロ、またはニトロで任意に置換されたアリールから選択され、

X^b が、Cl、F、 $-OC_6F_5$ 、

10

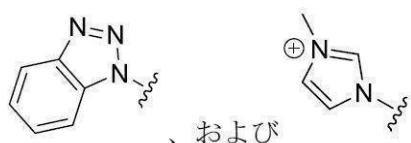
20

30

40

50

【化 3 5 7】



から選択され、

X^c が、F、Cl、Br、および I から選択され、

式中、

R^1 が、水素であり、 R^2 が、一価の窒素保護基であり、

R^1 および R^2 が、独立して、一価の窒素保護基から選択されるか、または

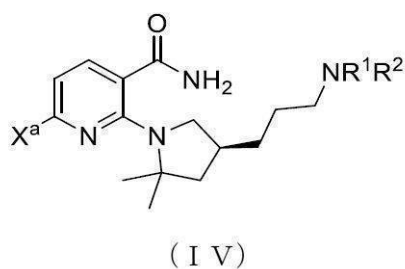
R^1 および R^2 が、それらが結合する原子とともに、窒素保護基を形成する、請求項

4 に記載の方法。

【請求項 6】

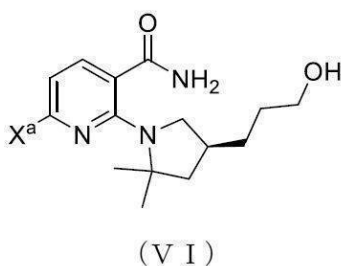
前記式 (I V) の化合物：

【化 3 5 8】



またはその塩が、式 (V I) の化合物：

【化 3 5 9】



またはその塩を、前記式 (I V) の化合物またはその塩に変換することによって調製され、

前記式 (V I) の化合物またはその塩において、

X^a が、F、Cl、Br、I、および $-OSO_2R$ から選択され、

R が、 $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、および $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、ハロ、またはニトロで任意に置換されたアリールから選択される、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記式 (V I) の化合物：

10

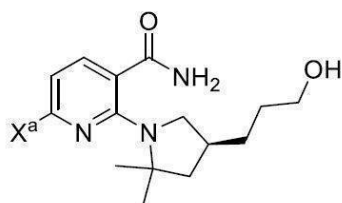
20

30

40

50

【化 3 6 0】



(VI)

またはその塩が、化合物 2 :

10

【化 3 6 1】

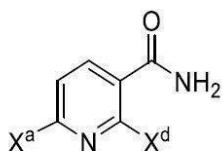


2

20

またはその塩を、式 (VII) の化合物 :

【化 3 6 2】



(VII)

30

またはその塩と組み合わせて、前記式 (VI) の化合物またはその塩を生成することによって調製され、

前記式 (VII) の化合物またはその塩において、

X^a が、F、Cl、Br、I、および $-OSO_2R$ から選択され、

R が、 $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、および $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、ハロ、またはニトロで任意に置換されたアリアルから選択され、

X^d が、F、Cl、Br、および I から選択される、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

化合物 2 :

40

【化 3 6 3】

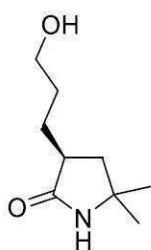


2

10

またはその塩が、化合物 3 :

【化 3 6 4】



3

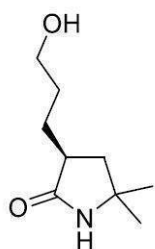
20

またはその塩を、化合物 2 またはその塩に変換することによって調製される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

化合物 3 :

【化 3 6 5】

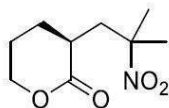


3

30

またはその塩が、化合物 4 :

【化 3 6 6】



4

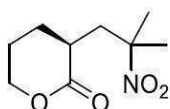
40

またはその塩を、化合物 3 またはその塩に変換することによって調製される、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

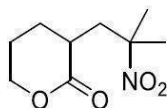
50

化合物 4 :
【化 3 6 7】



4

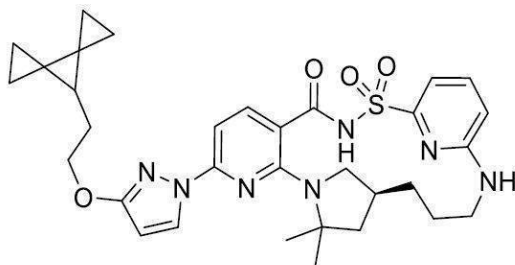
またはその塩が、化合物 (±) - 4 :
【化 3 6 8】



(±) - 4

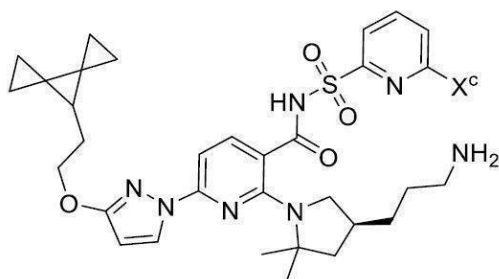
またはその塩のキラル分割によって調製される、請求項 9 に記載の方法。
【請求項 1 1】

化合物 I :
【化 3 6 9】



化合物 I

またはその薬学的に許容される塩を調製する方法であって、式 (V I I I) の化合物 :
【化 3 7 0】



(V I I I)

またはその塩を、化合物 I またはその薬学的に許容される塩に変換することを含み、
前記式 (V I I I) の化合物またはその塩において、X^c が、F、Cl、Br、および
I から選択される、方法。

【請求項 1 2】

前記式 (V I I I) の化合物 :

10

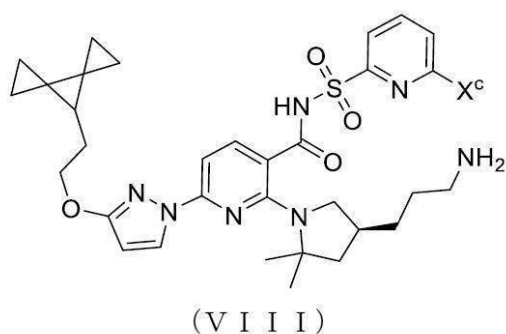
20

30

40

50

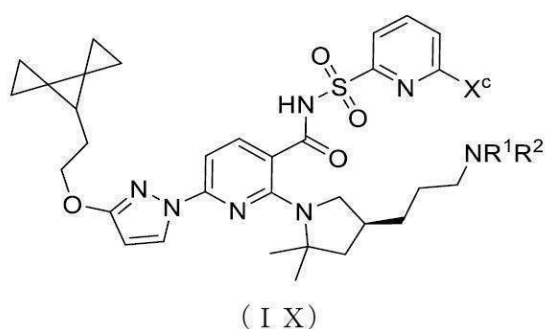
【化 3 7 1】



10

またはその塩が、式 (IX) の化合物：

【化 3 7 2】



20

またはその塩を、前記式 (VII I) の化合物またはその塩に変換することによって調製され、

前記式 (IX) の化合物またはその塩において、

X^c が、F、Cl、Br、および I から選択され、

式中、

R^1 が、水素であり、 R^2 が、一価の窒素保護基であり、

30

R^1 および R^2 が、独立して、一価の窒素保護基から選択されるか、または

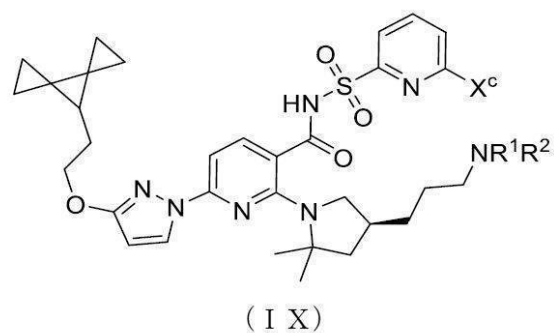
R^1 および R^2 が、それらが結合する原子とともに、窒素保護基を形成する、請求項

11 に記載の方法。

【請求項 13】

前記式 (IX) の化合物：

【化 3 7 3】

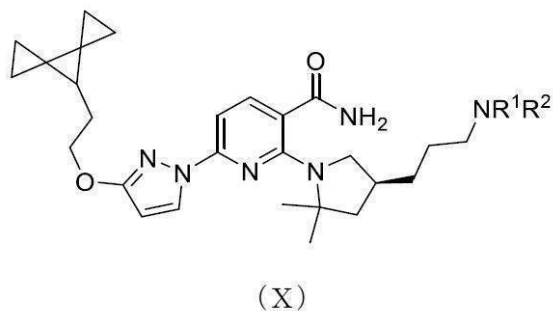


40

またはその塩が、式 (X) の化合物：

50

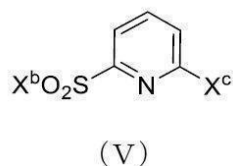
【化 3 7 4】



10

またはその塩を、式 (V) の化合物：

【化 3 7 5】



またはその塩と組み合わせて、前記式 (IX) の化合物またはその塩を生成することによって調製され、

20

前記式 (X) の化合物またはその塩において、

 R^1 が、水素であり、 R^2 が、一価の窒素保護基であり、 R^1 および R^2 が、独立して、一価の窒素保護基から選択されるか、または R^1 および R^2 が、それらが結合する原子とともに、窒素保護基を形成し、

前記式 (V) の化合物またはその塩において、

 X^b が、Cl、F、 $-OC_6F_5$ 、

【化 3 7 6】



30

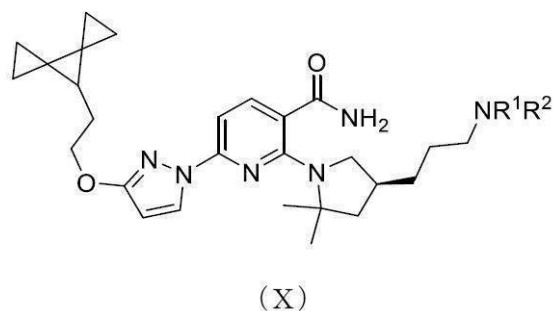
から選択され、

 X^c が、F、Cl、Br、および I から選択される、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

前記式 (X) の化合物：

【化 3 7 7】

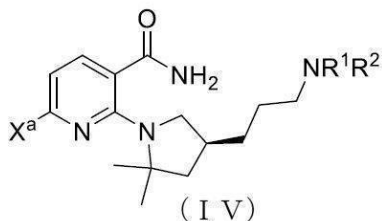


40

またはその塩が、式 (IV) の化合物：

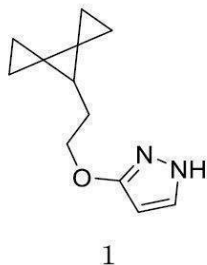
50

【化 3 7 8】



またはその塩を、化合物 1 :

【化 3 7 9】



またはその塩と組み合わせて、前記式 (X) の化合物またはその塩を生成することによって調製され、

前記式 (I V) の化合物またはその塩において、

X^a が、F、Cl、Br、I、および $-OSO_2R$ から選択され、

R が、 $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、および $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、ハロ、またはニトロで任意に置換されたアリールから選択され、

式中、

R^1 が、水素であり、 R^2 が、一価の窒素保護基であり、

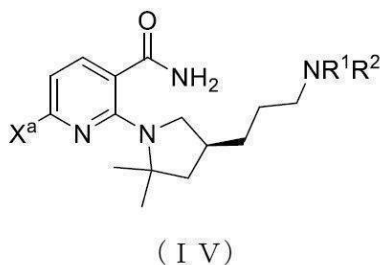
R^1 および R^2 が、独立して、一価の窒素保護基から選択されるか、または

R^1 および R^2 が、それらが結合する原子とともに、窒素保護基を形成する、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

前記式 (I V) の化合物 :

【化 3 80】



またはその塩が、式 (X I) の化合物 :

10

20

30

40

50

【化 3 8 1】

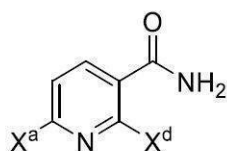


(X I)

10

またはその塩を、式 (V I I) の化合物：

【化 3 8 2】



(V I I)

20

またはその塩と組み合わせて、前記式 (I V) の化合物またはその塩を生成することによって調製され、

前記式 (X I) の化合物またはその塩において、

R^1 が、水素であり、 R^2 が、一価の窒素保護基であり、

R^1 および R^2 が、独立して、一価の窒素保護基から選択されるか、または

R^1 および R^2 が、それらが結合する原子とともに、窒素保護基を形成し、

前記式 (V I I) の化合物またはその塩において、

X^a が、F、Cl、Br、I、および $-OSO_2R$ から選択され、

R が、 $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、および $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、ハロ、またはニトロで任意に置換されたアリールから選択され、

30

X^d が、F、Cl、Br、および I から選択される、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

前記式 (X I) の化合物：

【化 3 8 3】



(X I)

40

またはその塩が、式 (X I I) の化合物：

50

【化 3 8 4】



(X I I)

10

またはその塩を、前記式 (X I) の化合物またはその塩に変換することによって調製され、

前記式 (X I I) の化合物またはその塩において、 R^3 が、一価の窒素保護基である、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

前記式 (X I I) の化合物：

【化 3 8 5】



(X I I)

20

またはその塩が、式 (X V) の化合物：

【化 3 8 6】



(X V)

30

またはその塩を、前記式 (X I I) の化合物またはその塩に変換することによって調製され、

前記式 (X V) の化合物またはその塩において、 R^3 が、一価の窒素保護基である、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

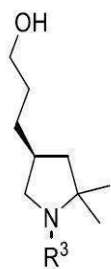
前記式 (X I I) の化合物またはその塩への前記式 (X V) の化合物またはその塩の前記変換が、

1) 前記式 (X V) の化合物：

40

50

【化 3 8 7】



(X V)

10

またはその塩を、式 (X I V) の化合物：

【化 3 8 8】



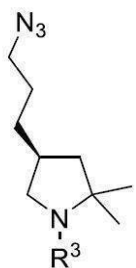
(X I V)

20

またはその塩に変換するステップと、

2) 前記式 (X I V) の化合物またはその塩を、式 (X I I I) の化合物：

【化 3 8 9】



(X I I I)

30

またはその塩に変換するステップと、

3) 前記式 (X I I I) の化合物またはその塩を、前記式 (X I I) の化合物またはその塩に変換するステップと、を含み、

前記式 (X I I I) ~ (X V) の化合物またはそれらの塩において、 R^3 が、一価の窒素保護基であり、前記式 (X I V) の化合物またはその塩において、

40

R^4 が、 $-SO_2R$ であり、

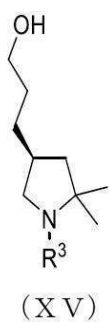
R が、 $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、および $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、ハロ、またはニトロで任意に置換されたアリールから選択される、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記式 (X V) の化合物：

50

【化 3 9 0】



10

またはその塩が、化合物 2 :

【化 3 9 1】



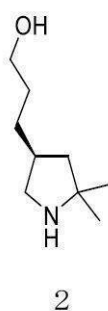
20

またはその塩を、前記式 (X V) の化合物またはその塩に変換することによって調製される、請求項 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 0】

化合物 2 :

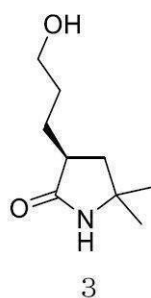
【化 3 9 2】



30

またはその塩が、化合物 3 :

【化 3 9 3】



40

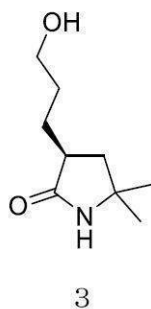
50

またはその塩を、化合物 2 またはその塩に変換することによって調製される、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 1】

化合物 3 ：

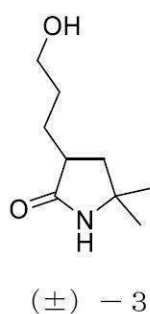
【化 3 9 4】



10

またはその塩が、化合物 (±) - 3 ：

【化 3 9 5】



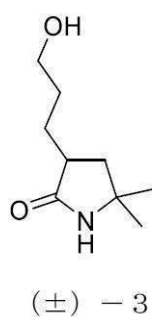
20

またはその塩のキラル分割によって調製される、請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 2】

化合物 (±) - 3 ：

【化 3 9 6】

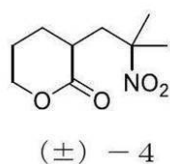


30

40

またはその塩が、化合物 (±) - 4 ：

【化 3 9 7】



またはその塩を、化合物 (±) - 3 またはその塩に変換することによって調製される、

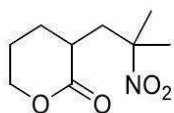
50

請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

化合物 (±) - 4 :

【化 3 9 8】

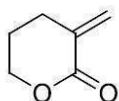


(±) - 4

10

またはその塩が、化合物 5 :

【化 3 9 9】



5

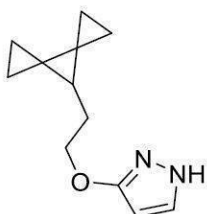
またはその塩を、2-ニトロプロパンと組み合わせて、化合物 (±) - 4 またはその塩を生成することによって調製される、請求項 2 2 に記載の方法。

20

【請求項 2 4】

化合物 1 :

【化 4 0 0】

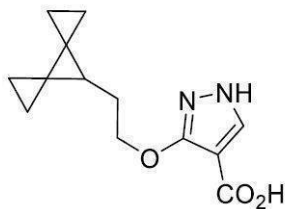


1

30

またはその塩が、化合物 6 :

【化 4 0 1】



6

40

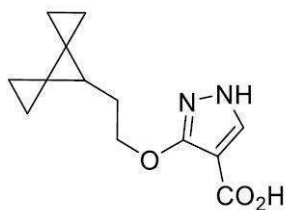
またはその塩を、化合物 1 またはその塩に変換することによって調製される、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 2 5】

化合物 6 :

50

【化 4 0 2】

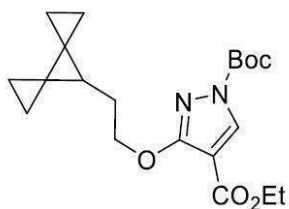


6

10

またはその塩が、化合物 7 :

【化 4 0 3】



7

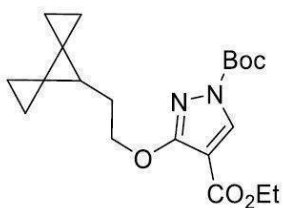
20

またはその塩を、化合物 6 またはその塩に変換することによって調製される、請求項 2 4 に記載の方法。

【請求項 2 6】

化合物 7 :

【化 4 0 4】

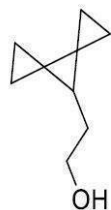


7

30

またはその塩が、化合物 8 :

【化 4 0 5】



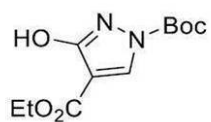
8

40

またはその塩を、化合物 9 :

50

【化 4 0 6】



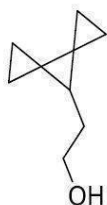
9

またはその塩と組み合わせて、化合物 7 またはその塩を生成することによって調製される、請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 2 7】

化合物 8 ː

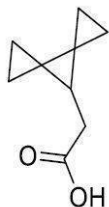
【化 4 0 7】



8

またはその塩が、化合物 1 0 ː

【化 4 0 8】



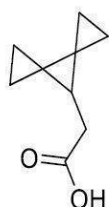
1 0

またはその塩を、化合物 8 またはその塩に変換することによって調製される、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 2 8】

化合物 1 0 ː

【化 4 0 9】



1 0

またはその塩が、化合物 1 1 ː

10

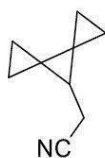
20

30

40

50

【化 4 1 0】



1 1

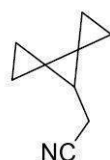
またはその塩を、化合物 1 0 またはその塩に変換することによって調製される、請求項 2 7 に記載の方法。

10

【請求項 2 9】

化合物 1 1 ː

【化 4 1 1】

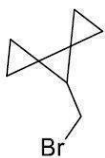


1 1

20

またはその塩が、化合物 1 2 ː

【化 4 1 2】



1 2

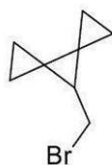
30

またはその塩を、化合物 1 1 またはその塩に変換することによって調製される、請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 0】

化合物 1 2 ː

【化 4 1 3】



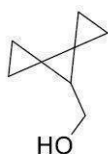
1 2

40

またはその塩が、化合物 1 3 ː

50

【化 4 1 4】



1 3

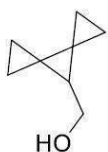
またはその塩を、化合物 1 2 またはその塩に変換することによって調製される、請求項 2 9 に記載の方法。

10

【請求項 3 1】

化合物 1 3 ；

【化 4 1 5】

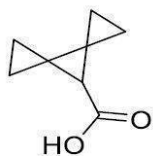


1 3

20

またはその塩が、化合物 1 4 ；

【化 4 1 6】



1 4

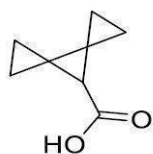
30

またはその塩を、化合物 1 3 またはその塩に変換することによって調製される、請求項 3 0 に記載の方法。

【請求項 3 2】

化合物 1 4 ；

【化 4 1 7】



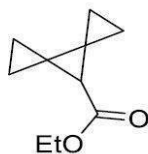
1 4

40

またはその塩が、化合物 1 5 ；

50

【化 4 1 8】



1 5

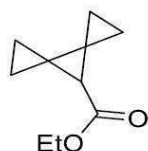
またはその塩を、化合物 1 4 またはその塩に変換することによって調製される、請求項 3 1 に記載の方法。

10

【請求項 3 3】

化合物 1 5 ；

【化 4 1 9】



1 5

20

またはその塩が、化合物 1 6 ；

【化 4 2 0】



1 6

またはその塩を、化合物 1 5 またはその塩に変換することによって調製される、請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 3 4】

化合物 1 6 ；

30

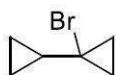
【化 4 2 1】



1 6

またはその塩が、化合物 1 7 ；

【化 4 2 2】



1 7

40

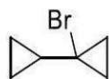
またはその塩を、化合物 1 6 またはその塩に変換することによって調製される、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 5】

化合物 1 7 ；

50

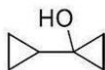
【化 4 2 3】



1 7

またはその塩が、化合物 1 8 ；

【化 4 2 4】



1 8

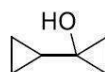
10

またはその塩を、化合物 1 7 またはその塩に変換することによって調製される、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 6】

化合物 1 8 ；

【化 4 2 5】

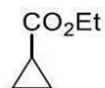


1 8

20

またはその塩が、化合物 1 9 ；

【化 4 2 6】



1 9

30

またはその塩を、化合物 1 8 またはその塩に変換することによって調製される、請求項 3 5 に記載の方法。

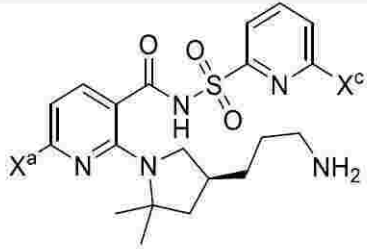
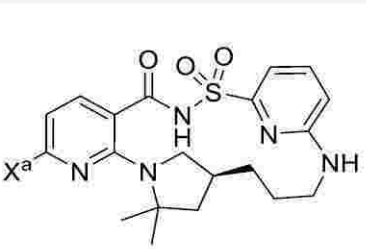
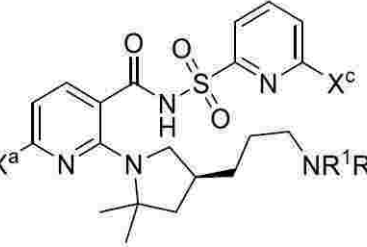
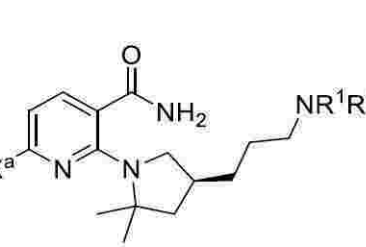
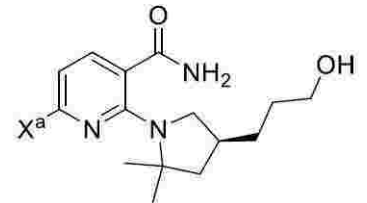
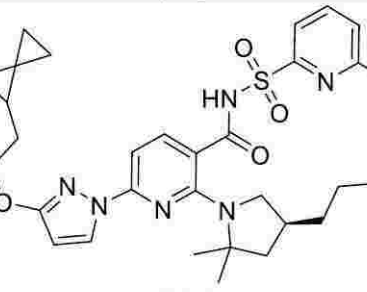
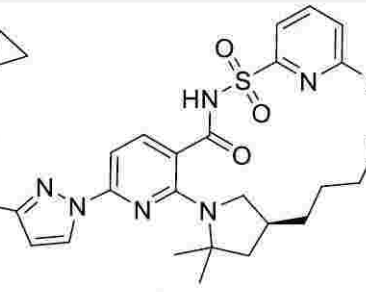
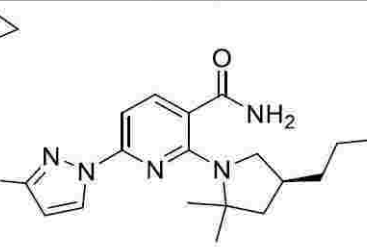
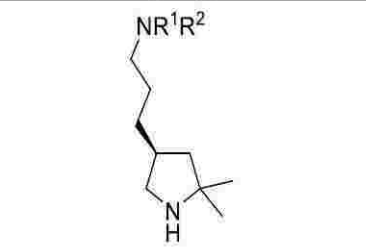
【請求項 3 7】

以下 ；

40

50

【表 9 - 1】

 (I),	 (II),
 (III),	 (IV),
 (VI),	
 (VIII),	 (IX),
 (X),	 (XI),

10

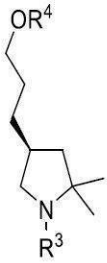
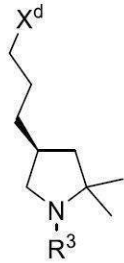
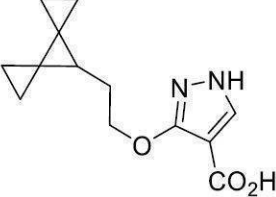
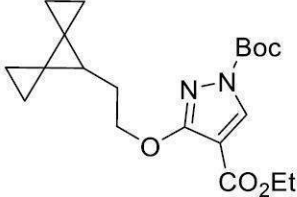
20

30

40

50

【表 9 - 2】

 (XII)	 (XIII)、
 (XIV)、	 (XIVa)、
 6、および	 7、

から選択される化合物ならびにそれらの塩であって、

式中、

X^a が、F、Cl、Br、I、および $-OSO_2R$ から選択され、

R が、 $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、および $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、ハロ、またはニトロで任意に置換されたアリールから選択され、

X^c が、F、Cl、Br、および I から選択され、

X^d が、F、Cl、Br、および I から選択され、

R^3 が、一価の窒素保護基であり、

R^4 が、 $-SO_2R$ であり、

R が、 $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、および $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、ハロ、またはニトロで任意に置換されたアリールから選択され、

式中、

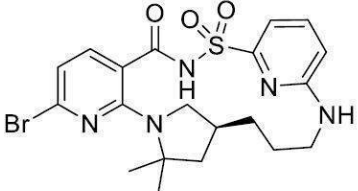
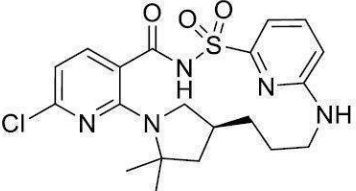
R^1 が、水素であり、 R^2 が、一価の窒素保護基であり、

R^1 および R^2 が、独立して、一価の窒素保護基から選択されるか、または

R^1 および R^2 が、それらが結合する原子とともに、窒素保護基を形成し、

前記化合物が、

【表 8】

 40、	 41、
 2、	 42、
 43、もしくは	 44、

またはその塩ではない、化合物ならびにそれらの塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2019年8月14日に出願された米国仮出願第62／886，660号からの優先権を主張し、これは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

嚢胞性線維症膜貫通コンダクタンス制御因子（「CFTR」）のモジュレータを作製するためのプロセスが、本明細書に開示される。

【背景技術】

【0003】

嚢胞性線維症（CF）は、世界中の約7万人の子供および成人に影響を及ぼす劣性遺伝性疾患である。CFの治療が進んでいるにもかかわらず、治療法はない。

【0004】

CFを有する患者では、呼吸上皮において内因的に発現されるCFTRの変異は、頂端アニオン分泌の低減をもたらし、イオン輸送および流体輸送の不均衡を引き起こす。アニオン輸送における結果として生じた減少は、肺における粘液蓄積の増進およびそれに付随する微生物感染に寄与し、これは最終的にCF患者に死をもたらす。呼吸器疾患に加えて、CF患者は、典型的には、胃腸の問題および脾機能不全を患い、これが治療されないまま放置されると、死に至る。加えて、CFを有する男性の大部分は不妊であり、CFを有する女性では生殖能力が低減する。

【0005】

CFTR遺伝子の配列解析は、疾患を引き起こす様々な変異を明らかにした（Cutting, G. R. et al. (1990) Nature 346:366-369、Dean, M. et al. (1990) Cell 61:863:870、およびKerem, B-S. et al. (1989) Science 245:1073-1080、Ke

rem, B-S et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:8447-8451)。これまでに、CF遺伝子における2000超の変異が同定されている。現在、CFTRデータベースは、これらの同定された変異のうちの412の情報を含み、346の変異を疾患を引き起こすものとして定義するための十分な証拠が存在する。疾患を引き起こす最も一般的な変異は、CFTRアミノ酸配列の508位でのフェニルアラニンの欠失であり、一般に、 $\Delta F508$ 変異と称される。この変異は、嚢胞性線維症の症例のほとんどの症例で起こり、重症疾患と関連付けられる。

【0006】

CFTRにおける残基508の欠失は、新生タンパク質が正確に折り畳まれることを妨げる。これは、変異タンパク質が小胞体(ER)から出、形質膜へと輸送されることを不可能にする。結果として、膜内に存在するアニオン輸送のためのCFTRチャネルの数は、野生型CFTR、すなわち、変異を有しないCFTRを発現する細胞において観察されるよりはるかに少ない。輸送障害に加えて、この変異は、チャネルゲート開閉の異常をもたらす。膜内のチャネル数の低減およびゲート開閉の異常は、共に、上皮にわたるアニオン輸送および流体輸送の低減をもたらす。(Quinton, P. M. (1990), FASEB J. 4:2709-2727)。 $\Delta F508$ 変異による異常なチャネルは、依然として機能的でありながら、野生型CFTRチャネルよりも機能的ではない。(Dalemans et al. (1991), Nature Lond. 354:526-528, Pasyk and Foskett (1995), J. Cell. Biochem. 270:12347-50)。 $\Delta F508$ に加えて、輸送、合成、および／またはチャネルゲート開閉の異常をもたらすCFTRにおける他の疾患を引き起こす変異が、アニオン分泌を変化させ、かつ疾患の進行および／または重症度を修正するように上方制御または下方制御され得る。

【0007】

CFTRは、吸収および分泌上皮細胞を含む様々な細胞型において発現されるcAMP／ATP媒介性アニオンチャネルであり、CFTRは、膜にわたるアニオンフラックス、ならびに他のイオンチャネルおよびタンパク質の活性を制御する。上皮細胞において、CFTRが正常に機能することは、呼吸および消化組織を含む全身にわたる電解質輸送の維持のために重要である。CFTRは、各々が6つの膜貫通ヘリックスおよび1つのヌクレオチド結合ドメインを含む膜貫通ドメインのタンデムリピートで構成されるタンパク質をコードする約1480個のアミノ酸から構成される。2つの膜貫通ドメインは、チャネル活性および細胞輸送を制御する複数のリン酸化部位を有する極性のある大きな制御(R)ドメインによって連結されている。

塩化物輸送は、頂端膜に存在するENaCおよびCFTR、ならびに細胞の基底面に発現される $Na^+-K^+-ATPase$ ポンプおよび Cl^- チャネルの協調活性によって発生する。管腔側からの塩化物の二次的な能動輸送は、細胞内塩化物の蓄積をもたらし、次いで、その塩化物が Cl^- チャネルを介して細胞から受動的に出て、ベクトル輸送をもたらす。基底面上の $Na^+/2Cl^-/K^+$ 共輸送体、 $Na^+-K^+-ATPase$ ポンプ、および基底膜 K^+ チャネル、ならびに管腔側のCFTRの配置は、管腔側のCFTRを介する塩化物の分泌を協調させる。水は、おそらく、それ自体は決して能動的には輸送されないもので、上皮にわたるその流れは、ナトリウムおよび塩化物の総体流により生成される小さな経上皮浸透勾配に依存する。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0008】

【文献】Cutting, G. R. et al. (1990) Nature 346:366-369

【文献】Dean, M. et al. (1990) Cell 61:863:870

【文献】Kerem, B-S. et al. (1989) Science 245:1073-1080, Kerem

【文献】B-S et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. US A 87:8447-8451

【文献】Quinton, P. M. (1990), FASEB J. 4:2709-2727

【文献】Dalemans et al. (1991), Nature Lond. 354:526-528

【文献】Pasyk and Foskett (1995), J. Cell. Biochem. 270:12347-50

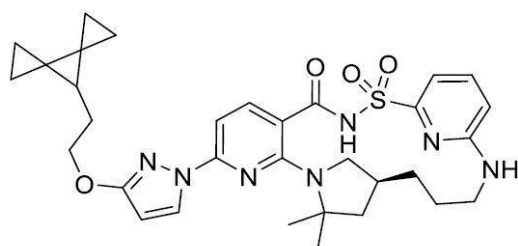
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0009】

(14S)-8-[3-(2-{ジスピロ[2.0.2⁴.1³]ヘプタン-7-イル}エトキシ)-1H-ピラゾール-1-イル]-12,12-ジメチル-2λ⁶-チア-3,9,11,18,23-ペンタアザテトラシクロ[17.3.1.1¹¹,14.0⁵,1⁰]テトラコサ-1(22),5,7,9,19(23),20-ヘキサエン-2,2,4-トリオン(化合物I)

【化1】



化合物I

(別名(14S)-8-[3-(2-{ジスピロ[2.0.2.1]ヘプタン-7-イル}エトキシ)-1H-ピラゾール-1-イル]-12,12-ジメチル-2λ⁶-チア-3,9,11,18,23-ペンタアザテトラシクロ[17.3.1.1¹¹,14.0⁵,1⁰]テトラコサ-1(22),5,7,9,19(23),20-ヘキサエン-2,2,4-トリオン)は、CFTR活性のモジュレータとしてPCT出願第PCT/US2019/018042号(参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)に開示されており、そのため、CFなどのCFTR媒介性疾患の治療に有用である。しかしながら、この化合物またはその薬学的に許容される塩を、例えば、既知のプロセスと比較して、より高い収率で、より高い選択性で、またはより高い純度で送達する、化合物Iの合成のための効率的なプロセスの必要性が依然として存在する。

【0010】

(14S)-8-[3-(2-{ジスピロ[2.0.2⁴.1³]ヘプタン-7-イル}エトキシ)-1H-ピラゾール-1-イル]-12,12-ジメチル-2λ⁶-チア-3,9,11,18,23-ペンタアザテトラシクロ[17.3.1.1¹¹,14.0⁵,1⁰]テトラコサ-1(22),5,7,9,19(23),20-ヘキサエン-2,2,4-トリオン(化合物I)、

10

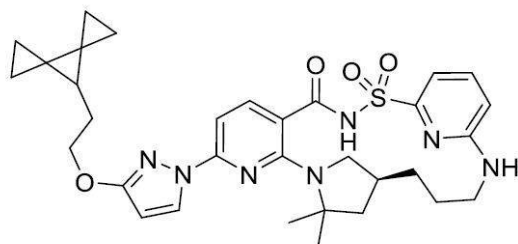
20

30

40

50

【化2】



化合物 I

10

およびその薬学的に許容される塩を作製するためプロセスが、本明細書に開示される。

【発明を実施するための形態】

【0011】

定義

本明細書で使用される場合、「CFTR」は、嚢胞性線維症膜貫通コンダクタンス制御因子を意味する。

【0012】

本明細書で使用される場合、「治療 (treatment)」、「治療すること (treating)」などという用語は、対象におけるCFもしくはその症状の改善、またはCFもしくはその症状の重症度の軽減、またはCFもしくはその症状の発症の遅延を意味する。本明細書で使用される場合、「治療」には、対象の成長の増強、体重増加の増加、肺の粘液の低減、膵臓および／または肝臓機能の改善、肺感染症の低減、ならびに／または咳もしくは息切れの低減が含まれるが、これらに限定されない。これらの症状のうちのいずれかの改善または重症度の軽減は、当該技術分野で既知の標準的な方法および技術に従って容易に評価され得る。

20

【0013】

「患者」および「対象」という用語は、互換的に使用され、ヒトを含む動物を指す。

【0014】

本明細書で使用される場合、「変異」は、CFTR遺伝子またはCFTRタンパク質における変異を指し得る。「CFTR遺伝子変異」は、CFTR遺伝子における変異を指し、「CFTRタンパク質変異」は、CFTRタンパク質における変異を指す。一般に、遺伝的欠陥もしくは変異、または遺伝子中のヌクレオチドの変化は、その遺伝子から翻訳されるCFTRタンパク質の変異、またはフレームシフト（複数可）をもたらす。

30

【0015】

「ΔF508」という用語は、508位にアミノ酸フェニルアラニンを欠いている変異CFTRタンパク質を指す。

【0016】

本明細書で使用される場合、「モジュレータ」という用語は、タンパク質などの生物学的化合物または分子の活性を増加させる化合物を指す。例えば、CFTRモジュレータは、CFTRの活性を増加させる化合物である。CFTRモジュレータから生じる活性の増加には、CFTRを補正し、増強し、安定化し、および／または増幅する化合物が含まれるが、これらに限定されない。

40

【0017】

本明細書で使用される場合、「非晶質」という用語は、その分子の位置において長距離秩序を有しない固体材料を指す。非晶質固体は、明確に画定された配置、例えば、分子充填が存在せず、また、長距離秩序が存在しないように、分子が無作為に配置されている、概して過冷却された液体である。非晶質固体は、一般に、等方的であり、すなわち、すべての方向において同様の特性を示し、確実な融点を有しない。例えば、非晶質材料は、そのX線粉末回折 (XRPD) パターンにおいて、鋭い特徴的な結晶性のピーク（複数可）

50

を有しない（すなわち、XRPDによって決定される結晶性ではない）固体材料である。代わりに、そのXRPDパターンにおいて1つ以上の幅広いピーク（例えば、ハロ）が見られる。幅広いピークは、非晶質固体の特徴である。非晶質材料および結晶性材料のXRPDの比較については、US 2004/0006237を参照されたい。

【0018】

本明細書で使用される場合、「実質的に非晶質」という用語は、その分子の位置においてほとんどまたはまったく長距離秩序を有しない固体材料を指す。例えば、実質的に非晶質な材料は、15%未満の結晶化度（例えば、10%未満の結晶化度または5%未満の結晶化度）を有する。「実質的に非晶質」という用語は、記述語「非晶質」を含み、これは、結晶化度が全くない（0%）材料を指すことにも留意されたい。

10

【0019】

本明細書で使用される場合、「安定な」という用語は、それらの生成、検出、および好ましくはそれらの回収、精製、および本明細書に開示される目的のうちの1つ以上のための使用を可能にする条件に供されるときに、実質的に変化しない化合物を指す。

【0020】

本明細書で使用される場合、「化学的に安定な」という用語は、化合物Iの固体形態が、特定の期間、例えば、1日、2日、3日、1週間、2週間、またはそれ以上の特定の条件、例えば、40℃/75%の相対湿度に供された場合、1つ以上の異なる化合物に分解されないことを意味する。いくつかの実施形態では、化合物Iの固体形態の25%未満が分解される。いくつかの実施形態では、化合物Iの形態の約20%未満、約15%未満、約10%未満、約5%未満、約3%未満、約1%未満、約0.5%未満は、指定された条件下で分解される。いくつかの実施形態では、検出可能な量の化合物Iの固体形態は、分解されない。

20

【0021】

本明細書で使用される場合、「物理的に安定な」という用語は、化合物Iの固体形態が、特定の期間、例えば、1日、2日、3日、1週間、2週間、またはそれ以上の特定の条件、例えば、40℃/75%の相対湿度に供された場合、化合物Iの1つ以上の異なる物理的形態（例えば、XRPD、DSCなどによって測定される異なる固体形態）に変化しないことを意味する。いくつかの実施形態では、化合物Iの固体形態の25%未満は、特定の条件に供された場合、1つ以上の異なる物理的形態に変化する。いくつかの実施形態では、化合物Iの固体形態の約20%未満、約15%未満、約10%未満、約5%未満、約3%未満、約1%未満、約0.5%未満は、特定の条件に供された場合、化合物Iの1つ以上の異なる物理的形態に変化する。いくつかの実施形態では、検出可能な量の化合物Iの固体形態は、化合物Iの1つ以上の物理的に異なる固体形態に変化しない。

30

【0022】

本明細書で使用される場合、「約（about）」および「およそ（approximately）」という用語は、量、体積、反応時間、反応温度などに関連して使用される場合、当業者によって決定される特定の値に対する許容誤差を意味し、値の測定方法または決定方法に部分的に依存する。ある特定の実施形態では、「約」または「およそ」という用語は、1、2、3、または4標準偏差以内を意味する。ある特定の実施形態では、「約」または「およそ」という用語は、所与の値または範囲の30%、25%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.1%、または0.05%以内を意味する。

40

【0023】

「化合物」という用語は、本開示の化合物に言及する場合、分子の構成原子間に同位体変動が存在し得ることを除いては、同一の化学構造を有する分子の集合を指す。

【0024】

本明細書に記載の化合物は、通常、上に示されるように、または本開示の特定のクラス、サブクラス、および種によって例示されるように、1つ以上の置換基で任意に置換される。「任意に置換された」という句は、「置換または非置換」という句と互換的に使用

50

されることを理解されたい。一般に、「置換された」という用語は、「任意に」という用語が先行するかどうかにかかわらず、「置換」基の少なくとも1つの水素を置換基で置き換えることを示す。別途示されない限り、「任意に置換された」基は、基の各置換可能な位置に好適な置換基を有し得、任意の所与の構造内の1つを超える位置が、指定された基から選択される1つを超える置換基で置換され得るとき、置換基は、各位置において同じであっても異なってもよい。本開示によって想定される置換基の組み合わせは、好ましくは、安定なまたは化学的に実現可能な化合物の形成をもたらすものである。

【0025】

本明細書で使用される場合、「安定した化合物」という用語は、それらの製造を可能にするのに十分な安定性を有し、本明細書で詳述される目的（例えば、治療用製品への製剤化、治療用化合物の製造で使用するための中間体、単離もしくは貯蔵可能な中間体、および／または治療剤に応答する疾患もしくは状態の治療）に有用であるのに十分な期間、化合物の完全性を維持する化合物を指す。

【0026】

「脂肪族」または「脂肪族基」という用語は、本明細書で使用される場合、完全に飽和しているか、または1つ以上の不飽和単位を含有する直鎖（すなわち、非分枝）もしくは分枝鎖、置換もしくは非置換炭化水素鎖、あるいは完全に飽和しているか、または1つ以上の不飽和単位を含有するが、芳香族ではなく、分子の残りの部分に単一の結合点を有する単環式炭化水素もしくは二環式炭化水素（本明細書では、「炭素環」、「脂肪環式」、もしくは「シクロアルキル」と称される）を意味する。別途明記されない限り、脂肪族基は、1～20個の脂肪族炭素原子を含有する。いくつかの実施形態では、脂肪族基は、1～10個の脂肪族炭素原子を含有する。他の実施形態では、脂肪族基は、1～8個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の実施形態では、脂肪族基は、1～6個の脂肪族炭素原子を含有し、さらに他の実施形態では、脂肪族基は、1～4個の脂肪族炭素原子を含有する。いくつかの実施形態では、「脂環式」（または「炭素環」もしくは「シクロアルキル」）は、完全に飽和しているか、または1つ以上の不飽和単位を含むが、芳香族ではなく、分子の残りの部分に単一の結合点を有する単環式C₃～8炭化水素、二環式または三環式C₈～14炭化水素を指し、当該二環式環系内の任意の個々の環は、3～7員を有する。好適な脂肪族基としては、直鎖または分枝鎖、置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル基、ならびに（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキル、または（シクロアルキル）アルケニルなどのそれらのハイブリッドが挙げられるが、これらに限定されない。好適な脂環式基としては、シクロアルキル、二環式シクロアルキル（例えば、デカリン）、ノルボルニルまたは〔2.2.2〕ビスシクロオクチルなどの架橋ビスシクロアルキル、およびアダマンチルなどの架橋三環式が挙げられる。

【0027】

「不飽和」という用語は、本明細書で使用される場合、ある部分が、1つ以上の不飽和単位を有することを意味する。

【0028】

本明細書で使用される場合、「アルキル基」という用語は、炭素原子（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20個の炭素原子など）を含有する飽和、分枝、または非分枝の脂肪族炭化水素を指す。アルキル基は、置換または非置換であってよい。

【0029】

本明細書で使用される場合、「ハロアルキル基」という用語は、1個以上のハロゲン原子で置換されたアルキル基を指す。

【0030】

「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、F、Cl、Br、またはIを意味する。

【0031】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル基」は、環内に3～12個の炭素を含有する環状非芳香族炭化水素基（例えば、3～10個の炭素など）を指す。シクロアルキル

10

20

30

40

50

基は、モノスピロ環およびジスピロ環を含む、単環式、二環式、三環式、架橋式、縮合式、およびスピロ環を包含する。シクロアルキル基の非限定的な例は、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、アダマンチル、ノルボルニル、スピロ〔2.2〕ペンタン、およびジスピロ〔2.0.2.1〕ヘプタンである。シクロアルキル基は、置換または非置換であってよい。

【0032】

本明細書で使用される場合、「ヘテロ脂肪族」という用語は、1個または2個の炭素原子が独立して、1個以上のヘテロ原子、例えば、酸素、硫黄、窒素、リン、またはケイ素によって置き換えられた脂肪族基を意味する。複素脂肪族基は、置換または非置換、分枝または非分枝、環式または非環式であってよく、「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロ脂環式 (heterocycloaliphatic)」、および「複素環式」基を含む。

10

【0033】

「ヘテロ原子」という用語は、酸素、硫黄、窒素、リン、またはケイ素（窒素、硫黄、リン、またはケイ素の任意の酸化形態、任意の塩基性窒素の4級化形態、および複素環式環の置換可能な窒素、例えば、N(3,4-ジヒドロ-2H-ピロリルの場合)、NH(ピロリジニルの場合)、またはNR⁺(N置換ピロリジニルの場合)を含む)のうちの1つ以上を意味する。

【0034】

本明細書で使用される場合、「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロ脂環式」、または「複素環式」という用語は、1つ以上の環員が、独立して選択されるヘテロ原子である非芳香族、単環式、二環式、または三環式環系を意味する。いくつかの実施形態では、「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロ脂環式」、または「複素環式」基は、3~14個の環員を有し、1個以上の環員は、酸素、硫黄、窒素、およびリンから独立して選択されるヘテロ原子であり、系内の各環は、3~7個の環員を含有する。

20

【0035】

「ハロ脂環式」および「ハロアルコキシ」という用語は、場合によっては、1個以上のハロ原子で置換され得る脂環式またはアルコキシを意味する。ハロ脂環式の例としては、-CHF₂、-CH₂F、-CF₃、-CF₂-, およびペルハロアルキル、例えば、-CF₂CF₃が挙げられる。

30

【0036】

本明細書で使用される場合、「アルコキシ基」という用語は、酸素原子に共有結合されたアルキルまたはシクロアルキル基を指す。アルコキシ基は、置換または非置換、および分枝または非分枝置換であってよい。

【0037】

単独で使用される、または「アラルキル」、「アラルコキシ」、もしくは「アリーロキシアルキル」などの、より大きな部分の一部として使用される「アリール」という用語は、合計で5~14個の環員を有する単環式、二環式、および三環式環系を指し、系内の少なくとも1つの環は、芳香族であり、系内の各環は、3~7個の環員を含有する。「アリール」という用語はまた、本明細書で以下に定義されるヘテロアリール環系を指す。

40

【0038】

単独で使用される、または「ヘテロアラルキル」もしくは「ヘテロアリールアルコキシ」などの、より大きな部分の一部として使用される「ヘテロアリール」という用語は、合計で5~14個の環員を有する単環式、二環式、および三環式環系を指し、系内の少なくとも1つの環は、芳香族であり、系内の少なくとも1つの環は、1個以上のヘテロ原子を含有し、系内の各環は、3~7個の環員を含有する。

【0039】

アリール（アラルキル、アラルコキシ、アリーロキシアルキルなどを含む）またはヘテロアリール（ヘテロアラルキルおよびヘテロアリールアルコキシなどを含む）基は、1つ以上の置換基で任意に置換され得る。

50

【0040】

本明細書で使用される場合、「保護基」という用語は、その後の化学反応で化学選択性を得るために、官能基の化学修飾によって分子に導入される任意の化学基を指す。

【0041】

保護基を添加する（一般に「保護する」と称されるプロセス）および除去する（一般に「脱保護する」と称されるプロセス）方法は、当該技術分野において周知であり、例えば、P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, 3rd edition (Thieme, 2005)、および Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th edition (John Wiley & Sons, New York, 2007) において入手可能であり、これらの両方が、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

10

【0042】

本開示で使用され得るアミンの有用な保護基の非限定的な例としては、一価保護基、例えば、*t*-ブチルオキシカルボニル (Boc)、ベンジル (Bn)、 β -メトキシエトキシトリチル (MEM)、テトラヒドロピラニル (THP)、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル (Fmoc)、ベンジルオキシカルボニル (Cbz)、ホルミル、アセチル (Ac)、トリフルオロアセチル (TFA)、トリチル (Tr)、および *p*-トルエンシルホニル (Ts)、ならびに二価保護基、例えば、ベンジリデン、4, 5-ジフェニル-3-オキサゾリン-2-オン、*N*-フタルイミド、*N*-ジクロロフタルイミド、*N*-テトラクロロフタルイミド、*N*-4-ニトロフタルイミド、*N*-チオジグリコロイルアミン、*N*-ジチアスクシンイミド、*N*-2, 3-ジフェニルマレイミド、*N*-2, 3-ジメチルマレイミド、*N*-2, 5-ジメチルピロール、*N*-2, 5-ビス (トリイソプロピルシロキシ) ピロール (BIPSOP)、*N*-1, 1, 4, 4-テトラメチルジシリルアザシクロペンタン (STABASE)、*N*-1, 1, 3, 3-テトラメチル-1, 3-ジシライソインドリン (Benzostabase, BSB)、*N*-ジフェニルシリルジエチレン、*N*-5-置換 1, 3-ジメチル-1, 3, 5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、*N*-5-置換 1, 3-ジベンジル-1, 3, 5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、1-置換 3, 5-ジニトロ-4-ピリドン、および 1, 3, 5-ジオキサジンが挙げられる。

20

【0043】

本開示で使用され得るアルコールに対して有用な保護基の非限定的な例としては、例えば、アセチル (Ac)、ベンゾイル (Bz)、ベンジル (Bn)、 β -メトキシエトキシメチル (MEM)、ジメトキシトリチル (DMT)、メトキシメチル (MOM)、メトキシトリチル (MMT)、*p*-メトキシベンジル (PMB)、ピバロイル (Piv)、テトラヒドロピラニル (THP)、トリチル (Tr)、トリメチルシリル (TMS)、トリエチルシリル (TES)、トリイソプロピルシリル (TIPS)、*t*-ブチルジメチルシリル (TBS)、および *t*-ブチルジフェニルシリル (TBDPS) が挙げられる。

30

【0044】

本開示で使用され得るカルボン酸に対して有用な保護基の非限定的な例としては、例えば、メチルまたはエチルエステル、置換アルキルエステル、例えば、9-フルオレニルメチル、メトキシメチル (MOM)、メチルチオメチル (MTM)、テトラヒドロピラニル (THP)、テトラヒドロフラニル、 β -メトキシエトキシメチル (MEM)、2- (トリメチルシリル) エトキシメチル (SEM)、ベンジルオキシメチル (BOM)、ピバロイルオキシメチル (POM)、フェニルアセトキシメチル、およびシアノメチル、アセチル (Ac)、フェナシル、置換フェナシルエステル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2-ハロエチル、 ω -クロロアルキル、2- (トリメチルシリル) エチル、2-メチルチオエチル、*t*-ブチル、3-メチル-3-ペンチル、ジシクロプロピルメチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、アリル、メタリル、シンナミル、フェニル (Ph)、シリルエステル、ベンジル、ならびに置換ベンジル、2, 6-ジアルキルフェニル、およびペンタフルオロフェニル (PFPh) が挙げられる。

40

50

【0045】

本開示で使用され得る好適な溶媒の非限定的な例としては、例えば、水 (H_2O)、メタノール (MeOH)、塩化メチレンまたはジクロロメタン (DCM ; CH_2Cl_2)、アセトニトリル (MeCN ; CH_3CN)、 N 、 N -ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、酢酸メチル (MeOAc)、酢酸エチル (EtOAc)、酢酸イソプロピル (IPAc)、 tert -ブチルアセテート (t-BuOAc)、イソプロピルアルコール (IPA)、テトラヒドロフラン (THF)、2-メチルテトラヒドロフラン (2-MeTHF)、メチルエチルケトン (MEK)、 tert -ブタノール、ジエチルエーテル (Et_2O)、メチル tert -ブチルエーテル (MTBE)、1, 4-ジオキサン、および N -メチルピロリドン (NMP) が挙げられる。

10

【0046】

本開示で使用され得るアミン塩基の非限定的な例としては、例えば、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー7-エン (DBU)、 N -メチルモルホリン (NMM)、トリエチルアミン (Et_3N ; TEA)、ジイソプロピルエチルアミン ($i\text{-Pr}_2\text{EtN}$; DIPEA)、ピリジン、2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン、7-メチル-1, 5, 7-トリアザビシクロ [4. 4. 0] デカー5-エン (MTBD)、 t-Bu -テトラメチルグアニジン、ピリジン、1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノン-5-エン (DBN)、およびカリウムビス (トリメチルシリル) アミド (KHMDs) が挙げられる。いくつかの実施形態では、アミン塩基は、 IPA にある。

【0047】

本開示で使用され得る炭酸塩塩基の非限定的な例としては、例えば、炭酸ナトリウム (Na_2CO_3)、炭酸カリウム (K_2CO_3)、炭酸セシウム (Cs_2CO_3)、炭酸リチウム (Li_2CO_3)、重炭酸ナトリウム (NaHCO_3)、および重炭酸カリウム (KHCO_3) が挙げられる。

20

【0048】

本開示で使用され得るアルコキシド塩基の非限定的な例としては、例えば、 t-AmOLi (リチウム t -アミレート)、 t-AmONa (ナトリウム t -アミレート)、 t-AmOK (カリウム t -アミレート)、ナトリウム tert -ブトキシド (NaOtBu)、カリウム tert -ブトキシド (KOtBu)、およびナトリウムメトキシド (NaOMe ; NaOCH_3) が挙げられる。いくつかの実施形態では、アルコキシド塩基は、 THF にある。いくつかの実施形態では、アルコキシド塩基は、 2-MeTHF にある。いくつかの実施形態では、アルコキシド塩基は、 IPA にある。

30

【0049】

本開示で使用され得る水酸化物塩基の非限定的な例としては、例えば、水酸化ナトリウム (NaOH)、水酸化カリウム (KOH)、および水酸化リチウム (LiOH) が挙げられる。いくつかの実施形態では、水酸化物塩基は、 THF にある。いくつかの実施形態では、水酸化物塩基は、 2-MeTHF にある。いくつかの実施形態では、水酸化物塩基は、 IPA にある。

【0050】

本開示で使用され得るリン酸塩基の非限定的な例としては、例えば、三塩基性リン酸ナトリウム (Na_3PO_4)、三塩基性リン酸カリウム (K_3PO_4)、二塩基性リン酸カリウム (K_2HPO_4)、および一塩基性リン酸カリウム (KH_2PO_4) が挙げられる。

40

【0051】

本開示で使用され得る好適なスルホネートエステル- OSO_2R の非限定的な例としては、例えば、メタンスルホニル ($\text{R}=\text{Me}$)、 p -トルエンスルホニル ($\text{R}=4\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{-}$)、および4-ニトロベンジルスルホニル ($\text{R}=4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-}$) が挙げられる。

【0052】

別途明記されない限り、本明細書に示される構造はまた、構造のすべての異性体形態、例えば、幾何 (または立体配座) 異性体、例えば、(Z) および (E) 二重結合異性体、

50

ならびに（Z）および（E）立体配座異性体を含むことを意味する。したがって、本開示の化合物の幾何および立体配座混合物は、本開示の範囲内である。

【0053】

別途明記されない限り、本開示の化合物のすべての互変異性体形態は、本開示の範囲内である。

【0054】

「立体異性体」は、エナンチオマーおよびジアステレオマーの両方を指す。

【0055】

「Tert」および「t-」は、互換的に使用され、3級を意味する。

【0056】

本開示はまた、本開示の化合物の塩を調製するためのプロセスも提供する。

【0057】

本開示の化合物の塩は、その化合物の酸性基と、塩基性基、例えば、アミノ官能基、またはその化合物の塩基性基と、酸性基、例えば、カルボキシル官能基との間に形成される。いくつかの実施形態では、塩は、薬学的に許容される塩である。

【0058】

本明細書で使用される「薬学的に許容される」という用語は、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などなしに、ヒトおよび他の哺乳動物の組織と接触させて使用するのに適している、健全な医学的判断の範囲内で、合理的な利益／リスク比で釣り合っている成分を指す。

【0059】

「薬学的に許容される塩」とは、レシピエントへの投与の際に、本開示の化合物を直接的または間接的に提供することができる、任意の非毒性の塩を意味する。「薬学的に許容される対イオン」は、レシピエントへの投与の際に塩から放出される場合、毒性のない塩のイオン部分である。当業者であれば、「化合物またはその薬学的に許容される塩」の量が開示されるとき、化合物の薬学的に許容される塩形態の量は、化合物の遊離塩基の濃度に相当する量であることを認識し得る。開示される量の、本明細書での化合物またはそれらの薬学的に許容される塩が、それらの遊離塩基形態に基づくことに留意されたい。例えば、「10mgの化合物Iから選択される少なくとも1つの化合物およびそれらの薬学的に許容される塩」は、10mgの化合物Iおよび10mgの化合物Iに相当する化合物Iの薬学的に許容される塩の濃度を含む。

【0060】

好適な薬学的に許容される塩は、例えば、S. M. Berge, et al. J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19に開示されるものである。例えば、その物品の表1は、以下の薬学的に許容される塩を提供する。

10

20

30

40

50

【表 1】

表 1. 薬学的に許容される塩

酢酸塩	ヨウ化物	ベンザチン
ベンゼンスルホン酸塩	イセチオン酸塩	クロロプロカイン
安息香酸塩	乳酸塩	コリン
重炭酸塩	ラクトビオン酸塩	ジエタノールアミン
酒石酸水素塩	リンゴ酸塩	エチレンジアミン
臭化物	マレイン酸塩	メグルミン
エデト酸カルシウム	マンデル酸塩	プロカイン
カンシル酸塩	メシル酸塩	アルミニウム
炭酸塩	臭化メチル	カルシウム
塩化物	硝酸メチル	リチウム
クエン酸塩	硫酸メチル	マグネシウム
二塩酸塩	ムチン酸塩	カリウム
エデト酸塩	ナプシル酸塩	ナトリウム
エジシル酸塩	硝酸塩	亜鉛
エストール酸塩	パモ酸塩 (エンボン酸塩)	
エシル酸塩	パントテン酸塩	
フマル酸塩	リン酸塩/ニリン酸塩	
グルセプト酸塩	ポリガラクトロン酸塩	
グルコン酸塩	サリチル酸塩	
グルタミン酸塩	ステアリン酸塩	
グリコリルアルサニル酸塩	塩基性酢酸塩	
ヘキシルレゾルシン酸塩	コハク酸塩	
ヒドラバミン	硫酸塩	
臭化水素酸塩	タンニン酸塩	
塩酸塩	酒石酸塩	
ヒドロキシナフトエ酸塩	テオシエ酸塩	
	トリエチオジド	

【0061】

適切な酸に由来する薬学的に許容される塩の非限定的な例としては、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、および過塩素酸などの無機酸で形成された塩；酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、またはマロン酸などの有機酸で形成された塩；およびイオン交換などの当該技術分野で使用される他の方法を使用することによって形成された塩が挙げられる。薬学的に許容される塩の非限定的な例としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンホルスルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタノン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシーエタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸、ラウリル硫酸、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ペクリン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアネート、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、および吉草酸塩が挙げられる。適切な塩基に由来する薬学的に許容される塩の非限定的な例としては、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム、および $N^+ (C_{1-4} \text{アルキル})_4$ 塩が挙げられる。本開示はまた、本明細書に開示される化合物の任意の塩基性窒素含有基の四級化を想定している。アルカリおよびアルカリ土類

金属塩の好適な非限定的な例としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、およびマグネシウムが挙げられる。薬学的に許容される塩のさらなる非限定的な例としては、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩、およびアリールスルホン酸塩などの対イオンを使用して形成されるアンモニウム、4級アンモニウム、およびアミンカチオンが挙げられる。薬学的に許容される塩の他の好適な非限定的例としては、ベシル酸塩およびグルコサミン塩が挙げられる。

【0062】

本開示の化合物において、特定の同位体として具体的に指定されていない任意の原子は、その原子の任意の安定した同位体を表すことを意味する。別途明記されない限り、ある位置が、「H」または「水素」として具体的に指定されている場合、その位置は、その天然存在度の同位体組成で水素を有すると理解される。

10

【0063】

本明細書で使用される場合、「誘導体」という用語は、分子のうちの1つ以上の原子が別の原子で置換され得ることを除いて、本開示の化合物と同一の化学構造を有する分子の集合体を指す。加えて、別途明記されない限り、本明細書に示される構造はまた、1つ以上の同位体濃縮原子の存在においてのみ異なる化合物を含むことを意味する。例えば、重水素もしくは三重水素による水素の置き換え、または ^{13}C もしくは ^{14}C による炭素の置き換えを除いて、本発明の構造を有する化合物は、本開示の範囲内である。かかる化合物は、例えば、分析ツール、生物学的アッセイにおけるプローブ、または改善された治療プロファイルを有する化合物として有用である。

20

【0064】

いくつかの実施形態では、誘導体は、ケイ素誘導体であり、開示された化合物中の少なくとも1個の炭素原子が、ケイ素によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、ケイ素によって置き換えられた少なくとも1個の炭素原子は、非芳香族炭素であり得る。いくつかの実施形態では、ケイ素によって置き換えられた少なくとも1個の炭素原子は、芳香族炭素であり得る。ある特定の実施形態では、本発明のケイ素誘導体はまた、重水素および／またはゲルマニウムによって置き換えられた1個以上の水素原子も有し得る。

【0065】

他の実施形態では、誘導体は、ゲルマニウム誘導体であり、開示された化合物中の少なくとも1個の炭素原子が、ゲルマニウムによって置き換えられている。ある特定の実施形態では、本発明のゲルマニウム誘導体はまた、重水素および／またはケイ素によって置き換えられた1個以上の水素原子も有し得る。

30

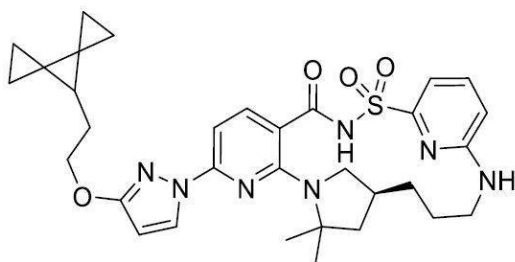
【0066】

ケイ素およびゲルマニウムの一般的な特性が、炭素の特性に類似しているため、ケイ素またはゲルマニウムによる炭素の置き換えは、炭素を含有する元の化合物と類似の生物学的活性を有する化合物を生じ得る。

【0067】

本開示は、化合物Ⅰ、

【化3】



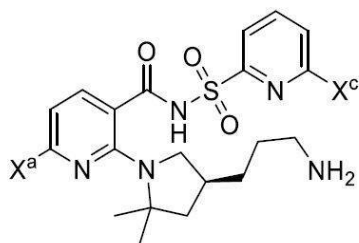
化合物Ⅰ

40

またはその薬学的に許容される塩を調製する方法を提供し、式（Ⅰ）の化合物、

50

【化 4】



(I)

10

またはその塩を、化合物 I またはその薬学的に許容される塩に変換することを含み、式中、

X^a が、F、Cl、Br、I、および $-\text{OSO}_2\text{R}$ から選択され、

R が、 $-\text{C}_{1-10}$ アルキル、 $-\text{C}_{1-10}$ ハロアルキル、および $-\text{C}_{1-10}$ アルキル、 $-\text{C}_{1-10}$ ハロアルキル、ハロ、またはニトロで任意に置換されたアリールから選択され、

X^c が、F、Cl、Br、および I から選択される。

【0068】

いくつかの実施形態では、 X^a は、Br であり、 X^c は、F である。

【0069】

20

いくつかの実施形態では、化合物 I またはその薬学的に許容される塩への式 (I) の化合物またはその塩の変換が、

1) 式 (I) の化合物またはその塩を、少なくとも 1 つの第 1 の塩基と組み合わせて、式 (II) の化合物、

【化 5】



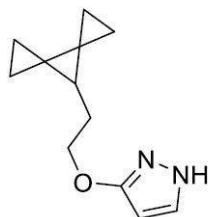
(II)

30

またはその塩を生成するステップと、

2) 式 (II) の化合物またはその塩を、化合物 1、

【化 6】



1

40

またはその塩、および少なくとも 1 つの第 2 の塩基と組み合わせて、化合物 I またはその薬学的に許容される塩を生成するステップと、を含み、式 (II) の化合物またはその塩において、

X^a が、F、Cl、Br、I、および $-\text{OSO}_2\text{R}$ から選択され、

50

Rが、 $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、および $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、ハロ、またはニトロで任意に置換されたアリールから選択される。

【0070】

いくつかの実施形態では、式(II)の化合物またはその塩において、 X^a は、Brである。

【0071】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの第1の塩基は、炭酸塩塩基、水酸化物塩基、アルコキシド塩基、酢酸塩塩基、アミン塩基、リン酸塩塩基、および硫酸塩塩基から選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの第1の塩基は、炭酸ナトリウム(Na_2CO_3)、炭酸カリウム(K_2CO_3)、2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)、7-メチル-1, 5, 7-トリアザビシクロ[4. 4. 0]デカ-5-エン(MTBD)、*t*-Bu-テトラメチルグアニジン、重炭酸カリウム($KHCO_3$)、および三塩基性リン酸カリウム(K_3PO_4)から選択される。

【0072】

いくつかの実施形態では、式(II)の化合物またはその塩と、化合物1またはその塩との組み合わせは、少なくとも1つの金属触媒を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの金属触媒は、パラジウム触媒および銅触媒から選択される。

【0073】

いくつかの実施形態では、パラジウム触媒は、[(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート($tBuXPhos Pd G3$)、[1, 1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(Pd_2dba_3)/2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル) Pd_2dba_3 /N-フェニル-2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ピロール、 Pd_2dba_3 /2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2'-メチルビフェニル、 Pd_2dba_3 /5-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-1', 3', 5'-トリフェニル-1'H-[1, 4']ビピラゾール、 Pd_2dba_3 /2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-1-(2-メトキシフェニル)-1'H-ピロール、 Pd_2dba_3 /2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェニル、 Pd_2dba_3 /2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル(Pd_2dba_3 /BrettPhos)、 Pd_2dba_3 /ジ-tert-ブチル(2, 2-ジフェニル-1-メチル-1-シクロプロピル)ホスフィン、 Pd_2dba_3 /1-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2, 2-ジフェニル-1-メチルシクロプロパン、ジクロロ[1, 3-ビス(2, 6-ジ-3-ペンチルフェニル)イミダゾール-2-イリデン](3-クロロピリジル)パラジウム(II)、 Pd_2dba_3 /1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、ジクロロ[1, 1'-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)、(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート($XPhos Pd G3$)、ジクロロ[2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル]パラジウム(II)($Pd(BINAP)Cl_2$)、 Pd_2dba_3 /ビス[(2-ジフェニルホスフィノ)フェニル]エーテル(Pd_2dba_3 /DPEPhos)、 Pd_2dba_3 /1, 2, 3, 4, 5-ペンタフェニル-1'-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン、 Pd_2dba_3 /2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-2', 4', 6'-トリイソプロピル-3, 6-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル、 Pd_2dba_3 /2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N, N-ジメチルアミノ)ビフェニル、 Pd_2dba_3 /1, 1'-ビス(ジ-tert-ブ

10

20

30

40

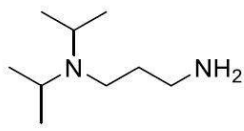
50

チルホスフィノ) フェロセン、2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル/ Pd_2dba_3 (tert-ブチルXPhos/ Pd_2dba_3)、[2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル] [2-(2-アミノエチル) フェニル] パラジウム (II) クロリド (tBuXPhos-Pd-G1)、アリル (2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル) パラジウム (II) トリフラート、[(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホネート (t-BuBrettPhos-Pd-G3)、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-2', 4', 6'-トリイソプロピル-3, 6-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル/ Pd_2dba_3 (t-BuBrettPhos/ Pd_2dba_3)、トリフルオロメタンスルホネートアリル [(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II)、(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホネート/ Pd_2dba_3 (SPhos/ Pd_2dba_3)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$)、[1, 1'-ビス (ジ-tert-ブチルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) ($\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$)、ジクロロ [1, 3-ビス (2, 6-ジ-3-ペンチルフェニル) イミダゾール-2-イリデン] (3-クロロピリジル) パラジウム (II) (PEPSIIpent)、ジ-tert-ブチル (2, 2-ジフェニル-1-メチル-1-シクロプロピル) ホスフィン/ Pd_2dba_3 (cBRIDP/ Pd_2dba_3)、および 1-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2, 2-ジフェニル-1-メチルシクロプロパン/ Pd_2dba_3 (Cy-cBRIDP/ Pd_2dba_3) から選択される。活性触媒であるパラジウム (0) 2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル (tBuXPhos、tert-ブチルXPhos) は、パラジウム (II) tBuXPhos 前触媒 (G1~G3)、またはパラジウム (0) 源、例えば、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ または $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ と、ジ-tert-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル (tBuXPhos、tert-ブチルXPhos) との組み合わせを使用して、ならびに最終的に、還元剤およびジ-tert-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル (tBuXPhos、tert-ブチルXPhos) の存在下で、パラジウム (II) 源、例えば、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ または $\text{Pd}(\text{Cl})_2$ を使用することによって生成することができる。

【0074】

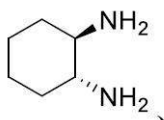
いくつかの実施形態では、銅触媒は、フッ化銅 (II)、臭化銅 (I) (CuBr)、ヨウ化銅 (I) (CuI)、銅 (I) チオフェン-2-カルボキシレート、および銅 (I) トリフルオロメタンスルホネートトルエン複合体から選択され、N, N'-ジメチルエチレンジアミン、N, N'-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン)、1, 10-フェナントリン、8-ヒドロキシキノリン、トランス-シクロヘキサン-1, 2-ジアミン、シス-シクロヘキサン-1, 2-ジアミン、N, N-ジメチルグリシン、2-ピコリン酸、2, 2'-ビピリジン、2-アセチルシクロヘキサノン、1, 3-ジ-tert-ブチル-1, 3-プロパンジオン、rac-BINOL、ジピバロイルメタン、2-イソブチリルシクロヘキサノン、2-アミノ-4, 6-ピリミジンジオール、(1R, 2S, 4S, 5R)-6-メトキシシクロヘキサン-1, 2, 3, 4, 5-ペントール、サリチルアルドオキシム、グリコール酸、L-プロリン、2, 2'-ジピリジル、およびN-シクロヘキシル-2, 6-ビス (1-メチルエチル) ベンゼンアミンなどのリガンドで任意に置換される。いくつかの実施形態では、銅触媒は、N, N-ジイソプロピル-1, 3-プロパンジアミン

【化 7】



トランス-1,2-ジアミノシクロヘキサン

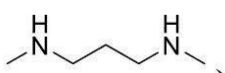
【化 8】



10

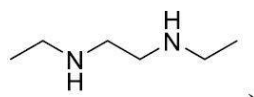
N,N'-ジメチル-1,3-プロパンジアミン

【化 9】



N,N'-ジエチルエタン-1,2-ジアミン

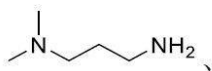
【化 10】



20

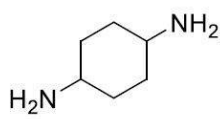
3-(ジメチルアミノ)-プロピルアミン

【化 11】



1,4-ジアミノシクロヘキサン

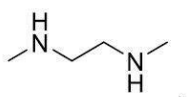
【化 12】



30

N,N'-ジメチルエタン-1,2-ジアミン

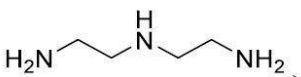
【化 13】



40

ジエチレントリアミン

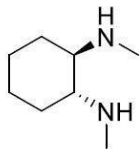
【化 14】



およびトランス-N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン

50

【化15】



から選択されるリガンドで任意に置換される。

【0075】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの金属触媒は、[(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート(tBuXPhos Pd G3)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)(Pd₂dba₃)、ヨウ化銅(CuI)、またはそれらの組み合わせである。

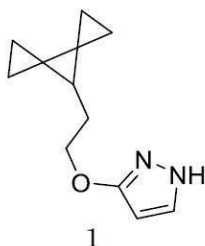
【0076】

いくつかの実施形態では、ステップ2)は、[(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート(tBuXPhos Pd G3)と比較して、過剰な2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル(tBuXPhos)をさらに含む。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの第2の塩基は、炭酸カリウム(K₂CO₃)または炭酸セシウム(Cs₂CO₃)などの炭酸塩塩基である。

【0077】

いくつかの実施形態では、化合物Iまたはその薬学的に許容される塩への式(I)の化合物またはその塩の変換は、式(I)の化合物またはその塩を、化合物1、

【化16】



またはその塩、および少なくとも1つの第3の塩基と組み合わせて、化合物Iまたはその薬学的に許容される塩を生成するステップを含み、

式(I)の化合物またはその塩において、

X^aが、F、Cl、Br、I、および-O-SO₂Rから選択され、

Rが、-C₁₋₁₀アルキル、-C₁₋₁₀ハロアルキル、および-C₁₋₁₀アルキル、-C₁₋₁₀ハロアルキル、ハロ、またはニトロで任意に置換されたアリールから選択され、

X^cが、F、Cl、Br、およびIから選択される。

【0078】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物またはその塩において、X^aは、Brであり、X^cは、Fである。

【0079】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの第3の塩基は、炭酸塩塩基、水酸化物塩基、アルコキシド塩基、酢酸塩塩基、アミン塩基、リン酸塩塩基、および硫酸塩塩基から選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの第3の塩基は、炭酸ナトリウム(Na₂CO₃)、炭酸カリウム(K₂CO₃)、2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、7-メチル-

1, 5, 7-トリアザビシクロ [4. 4. 0] デカー-5-エン (MTBD)、*t*-Bu-テトラメチルグアニジン、重炭酸カリウム (KHCO₃)、およびリン酸カリウム (K₃PO₄) から選択される。

【0080】

いくつかの実施形態では、式 (II) の化合物またはその塩と、化合物 1 またはその塩との組み合わせは、少なくとも 1 つの金属触媒をさらに含む。いくつかの実施形態では、少なくとも 1 つの金属触媒は、パラジウム触媒および銅触媒から選択される。

【0081】

いくつかの実施形態では、パラジウム触媒は、[(2-ジ-*tert*-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホネート (*t*BuXPhos Pd G3)、[1, 1'-ビス (ジ-*tert*-ブチルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (Pd₂dba₃)/2-ジ-*tert*-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル Pd₂dba₃/N-フェニル-2-(ジ-*tert*-ブチルホスフィノ) ピロール、Pd₂dba₃/2-ジ-*tert*-ブチルホスフィノ-2'-メチルビフェニル、Pd₂dba₃/5-(ジ-*tert*-ブチルホスフィノ)-1', 3', 5'-トリフェニル-1'H-[1, 4'] ビピラゾール、Pd₂dba₃/2-(ジ-*tert*-ブチルホスフィノ)-1-(2-メトキシフェニル)-1'H-ピロール、Pd₂dba₃/2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェニル、Pd₂dba₃/2-(ジシクロヘキシルホスフィノ) 3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル (Pd₂dba₃/BrettPhos)、Pd₂dba₃/ジ-*tert*-ブチル (2, 2-ジフェニル-1-メチル-1-シクロプロピル) ホスフィン、Pd₂dba₃/1-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2, 2-ジフェニル-1-メチルシクロプロパン、ジクロロ [1, 3-ビス (2, 6-ジ-3-ペンチルフェニル) イミダゾール-2-イリデン] (3-クロロピリジル) パラジウム (II)、Pd₂dba₃/1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン、ジクロロ [1, 1'-ビス (ジシクロヘキシルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II)、(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホネート (XPhos Pd G3)、ジクロロ [2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル] パラジウム (II) (Pd(BINAP)Cl₂)、Pd₂dba₃/ビス [(2-ジフェニルホスフィノ) フェニル] エーテル (Pd₂dba₃/DPEPhos)、Pd₂dba₃/1, 2, 3, 4, 5-ペンタフェニル-1'-(ジ-*tert*-ブチルホスフィノ) フェロセン、Pd₂dba₃/2-(ジ-*tert*-ブチルホスフィノ)-2', 4', 6'-トリイソプロピル-3, 6-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル、Pd₂dba₃/2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N, N-ジメチルアミノ) ビフェニル、Pd₂dba₃/1, 1'-ビス (ジ-*tert*-ブチルホスフィノ) フェロセン、2-ジ-*tert*-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル/Pd₂dba₃ (*tert*-ブチルXPhos/Pd₂dba₃)、[2-(ジ-*tert*-ブチルホスフィノ)-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル] [2-(2-アミノエチル) フェニル] パラジウム (II) クロリド (*t*BuXPhos-Pd-G1)、アリル (2-ジ-*tert*-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル) パラジウム (II) トリフラート、[(2-ジ-*tert*-ブチルホスフィノ-3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホネート (*t*-BuBrettPhos-Pd-G3)、2-(ジ-*tert*-ブチルホスフィノ)-2', 4', 6'-トリイソプロピル-3, 6-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル/Pd₂dba₃ (*t*-BuBrettPhos/Pd₂dba₃)、トリフルオロメタンスルホネートアリ

10

20

30

40

50

ル〔(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)〕パラジウム(II)、(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェニル)〔2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)〕パラジウム(II)メタンスルホネート/Pd₂dba₃(SPhos/Pd₂dba₃)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(Pd(dppf)Cl₂)、[1, 1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(Pd(dtbpf)Cl₂)、ジクロロ[1, 3-ビス(2, 6-ジ-3-ペンチルフェニル)イミダゾール-2-イリデン](3-クロロピリジル)パラジウム(II)(PEPSIIPent)、ジ-tert-ブチル(2, 2-ジフェニル-1-メチル-1-シクロプロピル)ホスフィン/Pd₂dba₃(cBRIDP/Pd₂dba₃)、および1-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2, 2-ジフェニル-1-メチルシクロプロパン/Pd₂dba₃(Cy-cBRIDP/Pd₂dba₃)から選択される。活性触媒であるパラジウム(0)2-tert-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル(tBuXPhos、tert-ブチルXPhos)は、パラジウム(II)tBuXPhos前触媒(G1~G3)、またはパラジウム(0)源、例えば、Pd₂(dba)₃またはPd(PPh₃)₄と、ジ-tert-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル(tBuXPhos、tert-ブチルXPhos)との組み合わせを使用して、ならびに最終的に、還元剤およびジ-tert-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル(tBuXPhos、tert-ブチルXPhos)の存在下で、パラジウム(II)源、例えば、Pd(OAc)₂またはPd(Cl)₂を使用することによって生成することができる。

【0082】

いくつかの実施形態では、銅触媒は、フッ化銅(II)、臭化銅(I)(CuBr)、ヨウ化銅(I)(CuI)、銅(I)チオフェン-2-カルボキシレート、および銅(I)トリフルオロメタンスルホネートトルエン複合体から選択され、N, N'-ジメチルエチレンジアミン、N, N'-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン)、1, 10-フェナントリン、8-ヒドロキシキノリン、トランス-シクロヘキサン-1, 2-ジアミン、シス-シクロヘキサン-1, 2-ジアミン、N, N-ジメチルグリシン、2-ピコリン酸、2, 2'-ビピリジン、2-アセチルシクロヘキサノン、1, 3-ジ-tert-ブチル-1, 3-プロパンジオン、rac-BINOL、ジピバロイルメタン、2-イソブチリルシクロヘキサノン、2-アミノ-4, 6-ピリミジンジオール、(1R, 2S, 4S, 5R)-6-メトキシシクロヘキサン-1, 2, 3, 4, 5-ペントール、サリチルアルドオキシム、グリコール酸、L-プロリン、2, 2'-ジピリジル、およびN-シクロヘキシル-2, 6-ビス(1-メチルエチル)ベンゼンアミンなどのリガンドで任意に置換される。いくつかの実施形態では、銅触媒は、N, N-ジイソプロピル-1, 3-プロパンジアミン、トランス-1, 2-ジアミノシクロヘキサン、N, N'-ジメチル-1, 3-プロパンジアミン、N, N'-ジエチルエタン-1, 2-ジアミン、3-(ジメチルアミノ)-プロピルアミン、1, 4-ジアミノシクロヘキサン、N, N'-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン、ジエチレントリアミン、およびトランス-N, N-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミンから選択されるリガンドで任意に置換される。

【0083】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの金属触媒は、[(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート(tBuXPhos Pd G3)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)(Pd₂dba₃)、ヨウ化銅(CuI)、またはそれらの組み合わせである。

【0084】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物、

10

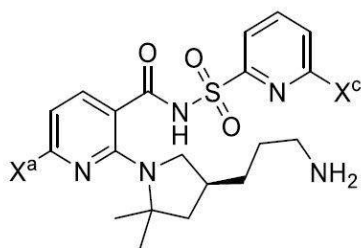
20

30

40

50

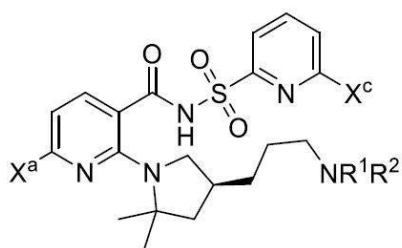
【化 17】



(I)

またはその塩は、式 (I I I) の化合物、

【化 18】



(I I I)

またはその塩を、式 (I) の化合物またはその塩を変換することによって調製され、式 (I I I) の化合物またはその塩において、

X^a が、F、Cl、Br、I、および $-OSO_2R$ から選択され、

R が、 $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、および $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、ハロ、またはニトロで任意に置換されたアリールから選択され、

X^c が、F、Cl、Br、および I から選択され、

式中、

R^1 が、水素であり、 R^2 が、一価の窒素保護基であり、

R^1 および R^2 が、独立して、一価の窒素保護基から選択されるか、または

R^1 および R^2 が、それらが結合する原子とともに、窒素保護基を形成する。

【0085】

いくつかの実施形態では、各一価の窒素保護基は、独立して、 t -ブチルオキシカルボニル (Boc)、ベンジル (Bn)、テトラヒドロピラニル (THP)、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル (Fmoc)、ベンジルオキシカルボニル (Cbz)、ホルミル、アセチル (Ac)、トリフルオロアセチル (TFA)、トリチル (Tr)、および p -トルエンスルホニル (Ts) から選択される。いくつかの実施形態では、 R^1 および R^2 は、それらが結合する原子とともに、ベンジリデン、4,5-ジフェニル-3-オキサゾリン-2-オン、 N -フタルイミド、 N -ジクロロフタルイミド、 N -テトラクロロフタルイミド、 N -4-ニトロフタルイミド、 N -チオジグリコロイルアミン、 N -ジチアスクシンイミド、 N -2,3-ジフェニルマレイミド、 N -2,3-ジメチルマレイミド、 N -2,5-ジメチルピロール、 N -2,5-ビス (トリイソプロピルシロキシ) ピロール (BIPSOP)、 N -1,1,4,4-テトラメチルジシリルアザシクロペンタン (STABASE)、 N -1,1,3,3-テトラメチル-1,3-ジシライソインドリン (Benzostabase、BSB)、 N -ジフェニルシリルジエチレン、 N -5-置換 1,3-ジメチル-1,3,5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、 N -5-置換 1,3-ジベンジル-1,3,5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、1-置換 3,5-ジニトロ-4-ピリドン、および 1,3,5-ジオキサジンから選択される窒素保護基を形成する。

【0086】

いくつかの実施形態では、式（ⅠⅠⅠ）の化合物またはその塩において、 X^a は、 Br であり、 X^c は、 F であり、 R^1 および R^2 は、それらが結合する原子とともに、 N -フルイミドを形成する。

【0087】

いくつかの実施形態では、式（Ⅰ）の化合物またはその塩への式（ⅠⅠⅠ）の化合物またはその塩の変換が、

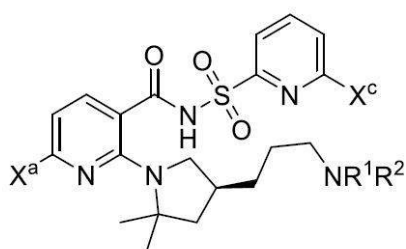
1) 水、および水酸化リチウム ($LiOH$)、ヒドラジン、エタノールアミン、および N -メチルアミンから選択される塩基の存在下で、式（ⅠⅠⅠ）の化合物またはその塩を組み合わせるステップと、

2) ステップ1)の生成物を、シュウ酸、塩酸 (HCl)、リン酸 (H_3PO_4)、およびクエン酸から選択される酸と任意に組み合わせ、次いで、反応混合物を、水、ならびに炭酸カリウム (K_2CO_3) および炭酸セシウム (Cs_2CO_3) から選択される塩基で処理して、式（Ⅰ）の化合物またはその塩を生成するステップと、を含む。

【0088】

いくつかの実施形態では、式（ⅠⅠⅠ）の化合物、

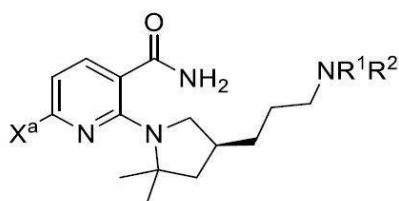
【化19】



(ⅠⅠⅠ)

またはその塩は、式（ⅠⅤ）の化合物、

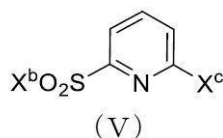
【化20】



(ⅠⅤ)

またはその塩を、式（Ⅴ）の化合物、

【化21】



(Ⅴ)

またはその塩と組み合わせて、式（ⅠⅠⅠ）の化合物またはその塩を生成することによって調製され、

式中、

X^a が、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、および $-OSO_2R$ から選択され、

R が、 $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、および $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、ハロ、またはニトロで任意に置換されたアリアルから選択さ

10

20

30

40

50

れ、

X^b が、Cl、F、 $-\text{OC}_6\text{F}_5$ 、

【化22】



から選択され、

X^c が、F、Cl、Br、およびIから選択され、

式中、

R^1 が、水素であり、 R^2 が、一価の窒素保護基であり、

R^1 および R^2 が、独立して、一価の窒素保護基から選択されるか、または

R^1 および R^2 が、それらが結合する原子とともに、窒素保護基を形成する。

【0089】

いくつかの実施形態では、 R^1 および R^2 は、それらが結合する原子とともに、ベンジリデン、4,5-ジフェニル-3-オキサゾリン-2-オン、N-フタルイミド、N-ジクロロフタルイミド、N-テトラクロロフタルイミド、N-4-ニトロフタルイミド、N-チオジグリコロイルアミン、N-ジチアスクシンイミド、N-2,3-ジフェニルマレイミド、N-2,3-ジメチルマレイミド、N-2,5-ジメチルピロール、N-2,5-ビス(トリイソプロピルシロキシ)ピロール(BIPSOP)、N-1,1,4,4-テトラメチルジシリルアザシクロペンタン(STABASE)、N-1,1,3,3-テトラメチル-1,3-ジシライソインドリン(Benzostabase、BSB)、N-ジフェニルシリルジエチレン、N-5-置換1,3-ジメチル-1,3,5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、N-5-置換1,3-ジベンジル-1,3,5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、1-置換3,5-ジニトロ-4-ピリドン、および1,3,5-ジオキサジンから選択される窒素保護基を形成する。

【0090】

いくつかの実施形態では、式(IV)の化合物またはその塩において、 X^a は、Brであり、 R^1 および R^2 は、それらが結合する原子とともに、N-フタルイミドを形成する。いくつかの実施形態では、式(IV)の化合物またはその塩において、 X^a は、Brであり、 R^1 は、水素であり、 R^2 は、ベンジルオキシカルボニル(Cbz)である。

【0091】

いくつかの実施形態では、式(V)の化合物またはその塩において、 X^b は、 $-\text{OC}_6\text{F}_5$ であり、 X^c は、Fである。いくつかの実施形態では、式(IV)の化合物のアミドまたはその塩のアミドは、窒素保護基で保護される。

【0092】

いくつかの実施形態では、式(IV)の化合物またはその塩と、式(V)の化合物またはその塩との組み合わせは、少なくとも1つの第4の塩基の存在下で行われる。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの第4の塩基は、アルコキシ塩基である。いくつかの実施形態では、アルコキシ塩基は、リチウムt-アミレート(t-AmOLi)、ナトリウムt-アミレート(t-AmONa)、カリウムt-アミレート(t-AmOK)、およびリチウムt-ブトキシド(LiOt-Bu)から選択される。

【0093】

いくつかの実施形態では、式(IV)の化合物、

10

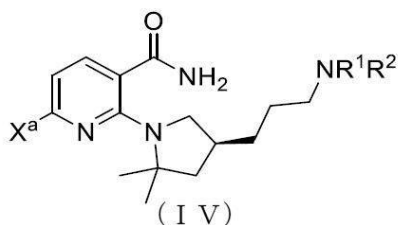
20

30

40

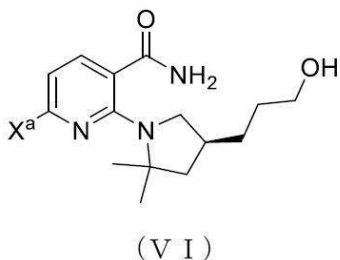
50

【化 2 3】



またはその塩は、式 (V I) の化合物、

【化 2 4】



またはその塩を、式 (I V) の化合物またはその塩に変換することによって調製され、式 (V I) の化合物またはその塩において、

X^a が、F、Cl、Br、I、および $-OSO_2R$ から選択され、

R が、 $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、および $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、ハロ、またはニトロで任意に置換されたアリールから選択される。

【0094】

いくつかの実施形態では、式 (I V) の化合物のアミドまたはその塩のアミドは、窒素保護基で保護される。

【0095】

いくつかの実施形態では、式 (V I) の化合物またはその塩において、 X^a は、Br である。

【0096】

いくつかの実施形態では、式 (I V) の化合物またはその塩への式 (V I) の化合物またはその塩の変換が、

1) 式 (V I) の化合物またはその塩のヒドロキシ基を、スルホネートエステル ($-OSO_2R$) または Cl に変換するステップと、

2) ステップ 1) のスルホネートエステルまたは Cl をアミンおよび少なくとも 1 つの第 5 の塩基と組み合わせて、式 (I V) の化合物またはその塩を生成するステップと、を含む。

【0097】

いくつかの実施形態では、スルホネートエステル ($-OSO_2R$) の R 基は、 $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、および $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、ハロ、またはニトロで任意に置換されたアリールから選択される。いくつかの実施形態では、ステップ 1) におけるスルホネートエステルへのヒドロキシ基の変換は、メタンスルホニルクロリド (MSCl) およびトリエチルアミン (TEA) の存在下で行われる。いくつかの実施形態では、ステップ 2) におけるアミンは、N-フタルイミドであり、ステップ 2) における少なくとも 1 つの第 5 の塩基は、炭酸カリウム (K_2CO_3) または炭酸セシウム (Cs_2CO_3) などの炭酸塩塩基である。

【0098】

いくつかの実施形態では、式 (V I) の化合物、

10

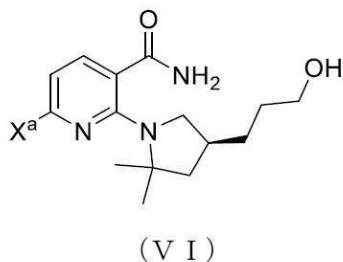
20

30

40

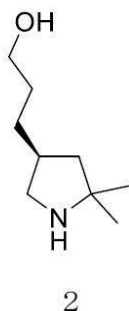
50

【化 2 5】



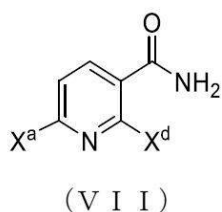
またはその塩は、化合物 2、

【化 2 6】



またはその塩を、式 (V I I) の化合物、

【化 2 7】



またはその塩と組み合わせて、式 (V I) の化合物またはその塩を生成することによって調製され、

式 (V I I) の化合物またはその塩において、

X^a が、F、Cl、Br、I、および $-OSO_2R$ から選択され、

R が、 $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、および $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、ハロ、またはニトロで任意に置換されたアリールから選択され、

X^d が、F、Cl、Br、および I から選択される。

【0099】

いくつかの実施形態では、式 (V I I) の化合物またはその塩において、 X^a は、Br であり、 X^d は、F である。

【0100】

いくつかの実施形態では、化合物 2 またはその塩と、式 (V I I) の化合物またはその塩との組み合わせは、少なくとも 1 つの第 6 の塩基の存在下で行われる。いくつかの実施形態では、少なくとも 1 つの第 6 の塩基は、カリウム t-ブトキシド ($KOt-Bu$)、水酸化リチウム ($LiOH$)、三塩基性リン酸カリウム (K_3PO_4)、二塩基性リン酸カリウム (K_2HPO_4)、炭酸セシウム (Cs_2CO_3)、2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン、7-メチル-1, 5, 7-トリアザビシクロ [4. 4. 0] デカ-5-エン (MTBD)、テトラメチルグアニジン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウン

10

20

30

40

50

デカー７－エン（DBU）、トリエチルアミン（TEA）、トリブチルアミン（ Bu_3N ）、重炭酸ナトリウム（ NaHCO_3 ）、重炭酸カリウム（ KHCO_3 ）、炭酸ナトリウム（ Na_2CO_3 ）、および炭酸カリウム（ K_2CO_3 ）から選択される。いくつかの実施形態では、化合物２またはその塩と、式（VII）の化合物またはその塩との組み合わせは、２－MeTHF中の基質中の水溶液中の炭酸カリウム（ K_2CO_3 ）の存在下で行われる。

【０１０１】

いくつかの実施形態では、化合物２、

【化２８】

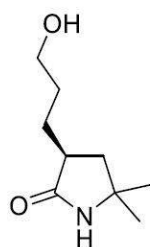


2

10

またはその塩は、化合物３、

【化２９】



3

20

30

またはその塩を、化合物２またはその塩に変換することによって調製される。

【０１０２】

いくつかの実施形態では、化合物２またはその塩への化合物３またはその塩の変換は、還元剤の存在下で行われる。いくつかの実施形態では、還元剤は、水素化アルミニウムリチウム（ LiAlH_4 ）、ビス（２－メトキシエトキシ）水素化アルミニウムナトリウム、ボラン（ BH_3 ）、およびボラン－テトラヒドロフラン（ $\text{BH}_3\text{-THF}$ ）から選択される。

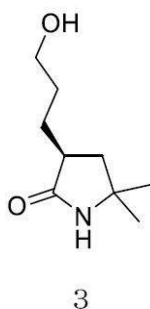
【０１０３】

いくつかの実施形態では、化合物３、

40

50

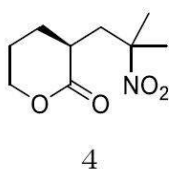
【化 3 0】



10

またはその塩は、化合物 4、

【化 3 1】



20

またはその塩を、化合物 3 またはその塩に変換することによって調製される。

【0 1 0 4】

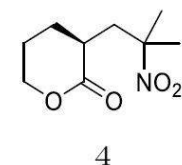
いくつかの実施形態では、化合物 3 またはその塩への化合物 4 またはその塩の変換は、還元反応条件の存在下で行われる。いくつかの実施形態では、還元反応条件は、水素ガス (H_2)、ならびにラネーニッケル ($Ra-Ni$)、パラジウム炭素 (Pd/C)、パラジウムアルミナ (Pd/Al_2O_3)、塩化パラジウム (II) ($PdCl_2$)、酸化白金 (PtO_2)、パラジウム/白金炭素 ($Pd/Pt/C$)、白金炭素 (Pt/C)、および塩化ニッケル (II) / 水素化ホウ素ナトリウム ($NiCl_2/NaBH_4$) から選択される少なくとも 1 つの金属触媒を含む。

【0 1 0 5】

30

いくつかの実施形態では、化合物 4、

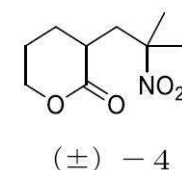
【化 3 2】



またはその塩は、化合物 (±) - 4、

【化 3 3】

40



またはその塩のキラル分割によって調製される。

【0 1 0 6】

いくつかの実施形態では、化合物 (±) - 4 またはその塩のキラル分解は、キラルカラムクロマトグラフィー、キラル模擬移動床 (SMB)、生物学的分割、酵素分解、液体ク

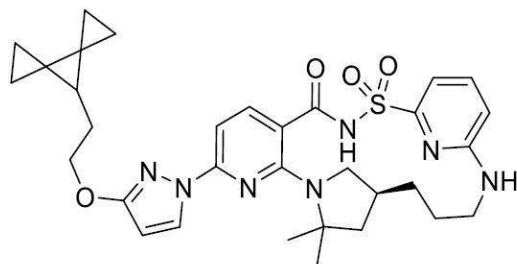
50

ロマトグラフィー、塩分解、および非対称水素化から選択される方法を使用して行われる。

【0107】

本開示は、化合物Ⅰ、

【化34】

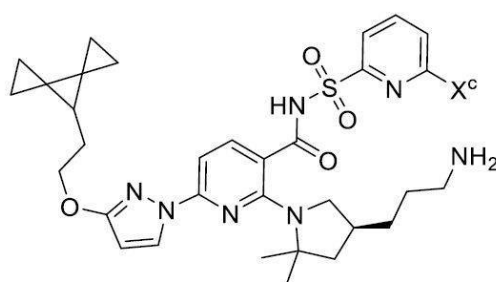


化合物Ⅰ

10

またはその薬学的に許容される塩を調製する方法を提供し、式(VIII)の化合物、

【化35】



(VIII)

20

またはその塩を、化合物Ⅰまたはその薬学的に許容される塩に変換することを含み、式(VIII)の化合物またはその塩において、X^cは、F、Cl、Br、およびIから選択される。

【0108】

いくつかの実施形態では、化合物Ⅰまたはその薬学的に塩への式(VIII)の化合物またはその塩の変換は、少なくとも1つの第7の塩基の存在下で行われる。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの第7の塩基は、炭酸カリウム(K₂CO₃)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカン-7-エン(DBU)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,1,3,3-テトラメチルグアニジン、水酸化カリウム(KOH)、水酸化カリウム/トリトンB(KOH/トリトンB)、水酸化カリウム//テトラ-n-ブチルアンモニウムヨウ化物(KOH/nBu₄NH₄I)、水酸化カリウム/テトラ-n-オクチルアンモニウム臭化物(KOH/n-Oct₄NH₄Br)、水酸化リチウム(LiOH)、および炭酸リチウム(Li₂CO₃)から選択される。いくつかの実施形態では、化合物Ⅰまたはその薬学的に塩への式(VIII)の化合物またはその塩の変換は、塩化マグネシウム(MgCl₂)をさらに含む。

【0109】

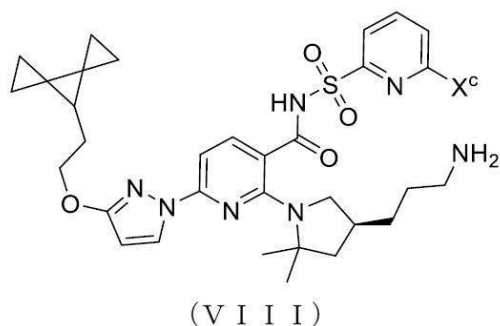
いくつかの実施形態では、式(VIII)の化合物、

30

40

50

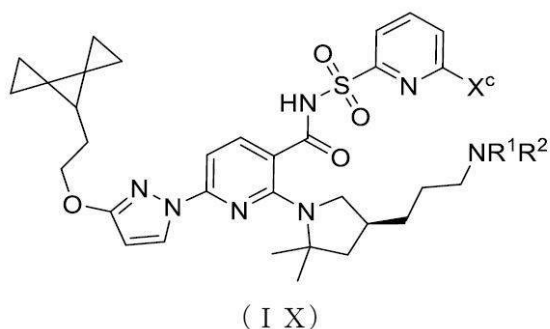
【化 3 6】



10

またはその塩は、式 (IX) の化合物、

【化 3 7】



20

またはその塩を、式 (VII I) の化合物またはその塩に変換することによって調製され、式 (IX) の化合物またはその塩において、

X^c が、F、Cl、Br、および I から選択され、
式中、

R^1 が、水素であり、 R^2 が、一価の窒素保護基であり、

R^1 および R^2 が、独立して、一価の窒素保護基から選択されるか、または

R^1 および R^2 が、それらが結合する原子とともに、窒素保護基を形成する。

30

【0110】

いくつかの実施形態では、各一価の窒素保護基は、独立して、tert-ブチルオキシカルボニル (Boc)、ベンジル (Bn)、テトラヒドロピラニル (THP)、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル (Fmoc)、ベンジロキシカルボニル (Cbz)、ホルミル、アセチル (Ac)、トリフルオロアセチル (TFA)、トリチル (Tr)、および p-トルエンスルホニル (Ts) から選択される。いくつかの実施形態では、 R^1 および R^2 は、それらが結合する原子とともに、ベンジリデン、4,5-ジフェニル-3-オキサゾリン-2-オン、N-フタルイミド、N-ジクロロフタルイミド、N-テトラクロロフタルイミド、N-4-ニトロフタルイミド、N-チオジグリコイルアミン、N-ジチアスクシンイミド、N-2,3-ジフェニルマレイミド、N-2,3-ジメチルマレイミド、N-2,5-ジメチルピロール、N-2,5-ビス(トリイソプロピルシロキシ)ピロール (BIPSOP)、N-1,1,4,4-テトラメチルジシリルアザシクロペンタン (STABASE)、N-1,1,3,3-テトラメチル-1,3-ジシライソインドリン (Benzostabase、BSB)、N-ジフェニルシリルジエチレン、N-5-置換 1,3-ジメチル-1,3,5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、N-5-置換 1,3-ジベンジル-1,3,5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、1-置換 3,5-ジニトロ-4-ピリドン、および 1,3,5-ジオキサジンから選択される窒素保護基を形成する。

40

【0111】

いくつかの実施形態では、式 (IX) の化合物またはその塩において、 X^c は、F であ

50

り、 R^1 は、水素であり、 R^2 は、ベンジルオキシカルボニル (Cbz) である。

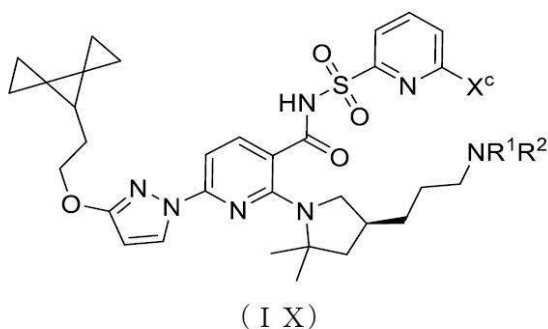
【0112】

いくつかの実施形態では、式 (VII) の化合物またはその塩への式 (IX) の化合物またはその塩の変換は、還元反応条件の存在下で行われる。いくつかの実施形態では、還元反応条件は、水素ガス (H_2)、ならびにパラジウム炭素 (Pd/C)、 $HCO_2H/Et_3N/Pd(C)$ 、 NH_4HCO_2/K_2CO_3 およびパラジウム炭素、 K_2HPO_4 および Pd/C 、 K_3PO_4 および Pd/C 、 $NH_2NH_2/Pd(C)$ 、ならびに 1, 4-シクロヘキサジエン/ $Pd(C)$ から選択される。

【0113】

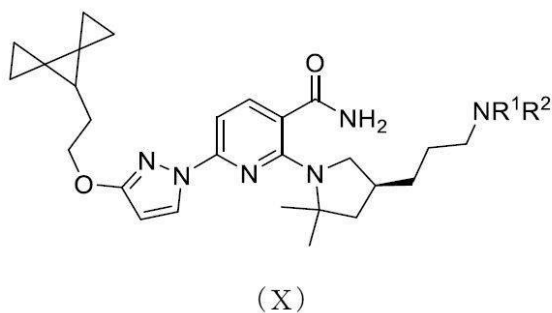
いくつかの実施形態では、式 (IX) の化合物、
【化38】

10



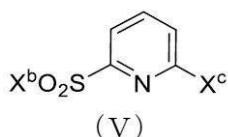
20

またはその塩は、式 (X) の化合物、
【化39】



30

またはその塩を、式 (V) の化合物、
【化40】



40

またはその塩と組み合わせて、式 (IX) の化合物またはその塩を生成することによって調製され、

式 (X) の化合物またはその塩において、

R^1 が、水素であり、 R^2 が、一価の窒素保護基であり、

R^1 および R^2 が、独立して、一価の窒素保護基から選択されるか、または

R^1 および R^2 が、それらが結合する原子とともに、窒素保護基を形成し、

式 (V) の化合物またはその塩において、

X^b が、Cl、F、 $-OC_6F_5$ 、

50

【化 4 1】



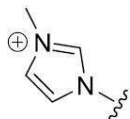
から選択され、

X^c が、F、Cl、Br、および I から選択される。

【0114】

式 (V) の化合物またはその塩のいくつかの実施形態では、 X^b は、

【化 4 2】



であり、塩は、 $-OTf$ 塩である。

【0115】

いくつかの実施形態では、各一価の窒素保護基は、独立して、*t*-ブチルオキシカルボニル (Boc)、ベンジル (Bn)、テトラヒドロピラニル (THP)、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル (Fmoc)、ベンジルオキシカルボニル (Cbz)、ホルミル、アセチル (Ac)、トリフルオロアセチル (TFA)、トリチル (Tr)、および *p*-トルエンスルホニル (Ts) から選択される。いくつかの実施形態では、 R^1 および R^2 は、それらが結合する原子とともに、ベンジリデン、4,5-ジフェニル-3-オキサゾリン-2-オン、*N*-フタルイミド、*N*-ジクロロフタルイミド、*N*-テトラクロロフタルイミド、*N*-4-ニトロフタルイミド、*N*-チオジグリコイルアミン、*N*-ジチアスクシンイミド、*N*-2,3-ジフェニルマレイミド、*N*-2,3-ジメチルマレイミド、*N*-2,5-ジメチルピロール、*N*-2,5-ビス(トリイソプロピルシロキシ)ピロール (BIPSOP)、*N*-1,1,4,4-テトラメチルジシリルアザシクロペンタン (STABASE)、*N*-1,1,3,3-テトラメチル-1,3-ジシライソインドリン (Benzostabase、BSB)、*N*-ジフェニルシリルジエチレン、*N*-5-置換1,3-ジメチル-1,3,5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、*N*-5-置換1,3-ジベンジル-1,3,5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、1-置換3,5-ジニトロ-4-ピリドン、および1,3,5-ジオキサジンから選択される窒素保護基を形成する。

【0116】

いくつかの実施形態では、式 (X) の化合物またはその塩において、 R^1 は、水素であり、 R^2 は、Cbz であるか、または R^1 および R^2 は、それらが結合する原子とともに、*N*-フタルイミドを形成する。

【0117】

いくつかの実施形態では、式 (V) の化合物またはその塩において、 X^b は、 $-OC_6F_5$ であり、 X^c は、F である。

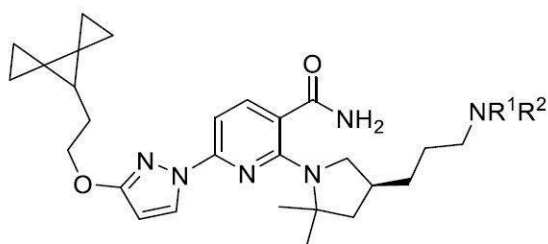
【0118】

いくつかの実施形態では、式 (X) の化合物またはその塩と、式 (V) の化合物またはその塩との組み合わせは、少なくとも1つの第8の塩基の存在下で行われる。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの第8の塩基は、アルコキシ塩基である。いくつかの実施形態では、アルコキシ塩基は、リチウム *t*-アミレート (*t*-AmOLi)、ナトリウム *t*-アミレート (*t*-AmONa)、カリウム *t*-アミレート (*t*-AmOK)、およびリチウム *t*-ブトキシド (LiO*t*-Bu) から選択される。

【0119】

いくつかの実施形態では、式 (X) の化合物、

【化 4 3】

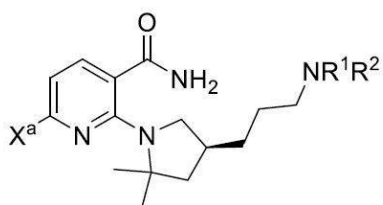


(X)

10

またはその塩は、式 (I V) の化合物、

【化 4 4】

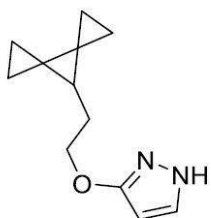


(I V)

20

またはその塩を、化合物 1、

【化 4 5】



1

30

またはその塩と組み合わせて、式 (X) の化合物またはその塩を生成することによって調製され、

式 (I V) の化合物またはその塩において、

X^a が、F、Cl、Br、I、および $-OSO_2R$ から選択され、

R が、 $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、および $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、ハロ、またはニトロで任意に置換されたアリールから選択され、

40

式中、

R^1 が、水素であり、 R^2 が、一価の窒素保護基であり、

R^1 および R^2 が、独立して、一価の窒素保護基から選択されるか、または

R^1 および R^2 が、それらが結合する原子とともに、窒素保護基を形成する。

【0120】

いくつかの実施形態では、各一価の窒素保護基は、独立して、 t -ブチルオキシカルボニル (Boc)、ベンジル (Bn)、テトラヒドロピラニル (THP)、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル (Fmoc)、ベンジルオキシカルボニル (Cbz)、ホルミル、アセチル (Ac)、トリフルオロアセチル (TFA)、トリチル (Tr)、および p -トルエンシルホニル (Ts) から選択される。いくつかの実施形態では、 R^1 および R^2

50

は、それらが結合する原子とともに、ベンジリデン、4,5-ジフェニル-3-オキサゾリン-2-オン、N-フタルイミド、N-ジクロロフタルイミド、N-テトラクロロフタルイミド、N-4-ニトロフタルイミド、N-チオジグリコロイルアミン、N-ジチアスクシンイミド、N-2,3-ジフェニルマレイミド、N-2,3-ジメチルマレイミド、N-2,5-ジメチルピロール、N-2,5-ビス(トリイソプロピルシロキシ)ピロール(BIP SOP)、N-1,1,4,4-テトラメチルジシリルアザシクロペンタン(STABASE)、N-1,1,3,3-テトラメチル-1,3-ジシライソインドリン(Benzostabase、BSB)、N-ジフェニルシリルジエチレン、N-5-置換1,3-ジメチル-1,3,5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、N-5-置換1,3-ジベンジル-1,3,5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、1-置換3,5-ジニトロ-4-ピリドン、および1,3,5-ジオキサジンから選択される窒素保護基を形成する。

【0121】

いくつかの実施形態では、式(IV)の化合物またはその塩において、 X^a は、Brであり、 R^1 および R^2 は、それらが結合する原子とともに、N-フタルイミドを形成する。いくつかの実施形態では、式(IV)の化合物またはその塩において、 X^a は、Brであり、 R^1 は、水素であり、 R^2 は、ベンジルオキシカルボニル(Cbz)である。

【0122】

いくつかの実施形態では、式(IV)の化合物のアミドまたはその塩のアミドは、窒素保護基で保護される。

【0123】

いくつかの実施形態では、式(IV)の化合物またはその塩と、化合物1またはその塩との組み合わせは、少なくとも1つの第9の塩基の存在下で行われる。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの第9の塩基は、炭酸塩塩基、水酸化物塩基、アルコキシド塩基、酢酸塩塩基、アミン塩基、リン酸塩塩基、および硫酸塩塩基から選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの第9の塩基は、炭酸ナトリウム(Na_2CO_3)、炭酸カリウム(K_2CO_3)、炭酸セシウム(Cs_2CO_3)、炭酸リチウム(Li_2CO_3)、水酸化ナトリウム(NaOH)、水酸化カリウム(KOH)、ナトリウムtert-ブトキシド($NaOt-Bu$)、カリウムtert-ブトキシド($KOt-Bu$)、ピリジン、2,2,6,6-テトラメチルピペリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、7-メチル-1,5,7-トリアザビシクロ[4.4.0]デカ-5-エン(MTBD)、t-Bu-テトラメチルグアニジン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド($KHMDS$)、ピリジン、重炭酸ナトリウム($NaHCO_3$)、重炭酸カリウム($KHCO_3$)、三塩基性リン酸ナトリウム(Na_3PO_4)、および三塩基性リン酸カリウム(K_3PO_4)から選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの第9の塩基は、THFにある。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの第9の塩基は、2-MeTHFにある。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの第9の塩基は、IPAにある。

【0124】

いくつかの実施形態では、式(II)の化合物またはその塩と、化合物1またはその塩との組み合わせは、少なくとも1つの金属触媒をさらに含む。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの金属触媒は、パラジウム触媒および銅触媒から選択される。いくつかの実施形態では、パラジウム触媒は、[(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート($tBuXPhos-Pd-G3$)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(Pd_2dba_3)/2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル、 Pd_2dba_3 /2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2'-メチルビフェニル、

10

20

30

40

50

$\text{Pd}_2\text{dba}_3/5$ - (ジ-tert-ブチルホスフィノ) - 1', 3', 5' - トリフェニル - 1' H - [1, 4'] ビピラゾール、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3/2$ - (ジ-tert-ブチルホスフィノ) - 1 - (2-メトキシフェニル) - 1 H - ピロール、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3/2$ - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 6' - ジメトキシビフェニル、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3/2$ - (ジシクロヘキシルホスフィノ) 3, 6 - ジメトキシ - 2', 4', 6' - トリイソプロピル - 1, 1' - ビフェニル ($\text{Pd}_2\text{dba}_3/\text{BrettPhos}$)、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3/\text{ジ-tert-ブチル}$ (2, 2 - ジフェニル - 1 - メチル - 1 - シクロプロピル) ホスフィン、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3/1$ - (ジシクロヘキシルホスフィノ) - 2, 2 - ジフェニル - 1 - メチルシクロプロパン、ジクロロ [1, 3 - ビス (2, 6 - ジ - 3 - ペンチルフェニル) イミダゾール - 2 - イリデン] (3 - クロロピリジル) パラジウム (II)、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3/1$, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン、ジクロロ [1, 1' - ビス (ジシクロヘキシルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II)、(2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 4', 6' - トリイソプロピル - 1, 1' - ビフェニル) [2 - (2' - アミノ - 1, 1' - ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホネート (XPhos Pd G3)、ジクロロ [2, 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフチル] パラジウム (II) ($\text{Pd}(\text{BINAP})\text{Cl}_2$)、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3/\text{ビス}$ [(2 - ジフェニルホスフィノ) フェニル] エーテル ($\text{Pd}_2\text{dba}_3/\text{DPEPPhos}$)、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3/1, 2, 3, 4, 5$ - ペンタフェニル - 1' - (ジ-tert-ブチルホスフィノ) フェロセン、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3/2$ - (ジ-tert-ブチルホスフィノ) - 2', 4', 6' - トリイソプロピル - 3, 6 - ジメトキシ - 1, 1' - ビフェニル、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3/2$ - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2' - (N, N - ジメチルアミノ) ビフェニル、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3/1$, 1' - ビス (ジ-tert-ブチルホスフィノ) フェロセン、2 - ジ-tert-ブチルホスフィノ - 2', 4', 6' - トリイソプロピルビフェニル/ Pd_2dba_3 (tert-ブチル $\text{XPhos}/\text{Pd}_2\text{dba}_3$)、[2 - (ジ-tert-ブチルホスフィノ) - 2', 4', 6' - トリイソプロピル - 1, 1' - ビフェニル] [2 - (2 - アミノエチル) フェニル] パラジウム (II) クロリド (tBuXPhos-Pd-G1)、アリル (2 - ジ-tert-ブチルホスフィノ - 2', 4', 6' - トリイソプロピル - 1, 1' - ビフェニル) パラジウム (II) トリフラート、[(2 - ジ-tert-ブチルホスフィノ - 3, 6 - ジメトキシ - 2', 4', 6' - トリイソプロピル - 1, 1' - ビフェニル) - 2 - (2' - アミノ - 1, 1' - ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホネート ($\text{t-BuBrettPhos-Pd-G3}$)、2 - (ジ-tert-ブチルホスフィノ) - 2', 4', 6' - トリイソプロピル - 3, 6 - ジメトキシ - 1, 1' - ビフェニル/ Pd_2dba_3 ($\text{t-BuBrettPhos}/\text{Pd}_2\text{dba}_3$)、トリフルオロメタンスルホネートアリル [(2 - ジ-tert-ブチルホスフィノ - 3, 6 - ジメトキシ - 2', 4', 6' - トリイソプロピル - 1, 1' - ビフェニル) - 2 - (2' - アミノ - 1, 1' - ビフェニル)] パラジウム (II)、(2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 6' - ジメトキシビフェニル) [2 - (2' - アミノ - 1, 1' - ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホネート/ Pd_2dba_3 ($\text{SPhos}/\text{Pd}_2\text{dba}_3$)、[1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$)、[1, 1' - b (ジ-tert-ブチルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) ($\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$)、ジクロロ [1, 3 - ビス (2, 6 - ジ - 3 - ペンチルフェニル) イミダゾール - 2 - イリデン] (3 - クロロピリジル) パラジウム (II) (PEPSIIpent)、ジ-tert-ブチル (2, 2 - ジフェニル - 1 - メチル - 1 - シクロプロピル) ホスフィン/ Pd_2dba_3 ($\text{cBRIDP}/\text{Pd}_2\text{dba}_3$)、および 1 - (ジシクロヘキシルホスフィノ) - 2, 2 - ジフェニル - 1 - メチルシクロプロパン/ Pd_2dba_3 ($\text{Cy-cBRIDP}/\text{Pd}_2\text{dba}_3$) から選択される。活性触媒であるパラジウム (0) 2-tert-ブチルホスフィノ - 2', 4', 6' - トリイソプロピルビフェニル (tBuXPhos 、tert-ブチル XPhos) は、パラジウム (II) tBuXPhos 前触媒 (G1 ~ G3)、またはパラジウム (0) 源、例えば、Pd

10

20

30

40

50

$2(dba)_3$ または $Pd(PPh_3)_4$ と、ジ-tert-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル ($tBuXPhos$ 、tert-ブチル $XPhos$) との組み合わせを使用して、ならびに最終的に、還元剤およびジ-tert-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル ($tBuXPhos$ 、tert-ブチル $XPhos$) の存在下で、パラジウム (II) 源、例えば、 $Pd(OAc)_2$ または $Pd(Cl)_2$ を使用することによって生成することができる。

【0125】

いくつかの実施形態では、銅触媒は、フッ化銅 (II)、臭化銅 (I) ($CuBr$)、ヨウ化銅 (I) (CuI)、銅 (I) チオフェン-2-カルボキシレート、および銅 (I) トリフルオロメタンスルホネートトルエン複合体から選択され、N, N'-ジメチルエチレンジアミン、N, N'-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン)、1, 10-フェナントリン、8-ヒドロキシキノリン、トランス-シクロヘキサン-1, 2-ジアミン、シス-シクロヘキサン-1, 2-ジアミン、N, N-ジメチルグリシン、2-ピコリン酸、2, 2'-ビピリジン、2-アセチルシクロヘキサノン、1, 3-ジ-tert-ブチル-1, 3-プロパンジオン、rac-BINOL、ジビバロイルメタン、2-イソブチリルシクロヘキサノン、2-アミノ-4, 6-ピリミジンジオール、(1R, 2S, 4S, 5R)-6-メトキシシクロヘキサン-1, 2, 3, 4, 5-ペントール、サリチルアルドオキシム、グリコール酸、L-プロリン、2, 2'-ジピリジル、およびN-シクロヘキシル-2, 6-ビス(1-メチルエチル)ベンゼンアミンなどのリガンドで任意に置換される。いくつかの実施形態では、銅触媒は、N, N-ジイソプロピル-1, 3-プロパンジアミン、トランス-1, 2-ジアミノシクロヘキサン、N, N'-ジメチル-1, 3-プロパンジアミン、N, N'-ジエチルエタン-1, 2-ジアミン、3-(ジメチルアミノ)-プロピルアミン、1, 4-ジアミノシクロヘキサン、N, N'-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン、ジエチレントリアミン、およびトランス-N, N-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミンから選択されるリガンドで任意に置換される。

【0126】

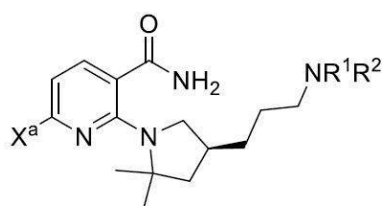
いくつかの実施形態では、少なくとも1つの金属触媒は、[(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム (II) メタンスルホネート ($tBuXPhos Pd G3$)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム (0) (Pd_2dba_3)、ヨウ化銅 (CuI)、またはそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、式 (IV) の化合物またはその塩を、化合物1またはその塩と組み合わせることは、ヨウ化銅 (CuI) をさらに含む。

【0127】

いくつかの実施形態では、式 (IV) の化合物またはその塩と、化合物1またはその塩との組み合わせは、ジシクロヘキシルアミン (DMCHDA) をさらに含む。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの第9の塩基は、炭酸カリウム (K_2CO_3) である。

【0128】

いくつかの実施形態では、式 (IV) の化合物、
【化46】



(IV)

またはその塩は、式 (XI) の化合物、

【化 4 7】

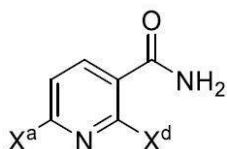


(X I)

10

またはその塩を、式 (V I I) の化合物、

【化 4 8】



(V I I)

20

またはその塩と組み合わせて、式 (I V) の化合物またはその塩を生成することによって調製され、

式 (X I) の化合物またはその塩において、

R^1 が、水素であり、 R^2 が、一価の窒素保護基であり、

R^1 および R^2 が、独立して、一価の窒素保護基から選択されるか、または

R^1 および R^2 が、それらが結合する原子とともに、窒素保護基を形成し、

式 (V I I) の化合物またはその塩において、

X^a が、F、Cl、Br、I、および $-OSO_2R$ から選択され、

R が、 $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、および $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、ハロ、またはニトロで任意に置換されたアリールから選択され、

30

X^d が、F、Cl、Br、および I から選択される。

【0129】

いくつかの実施形態では、各一価の窒素保護基は、独立して、 t -ブチルオキシカルボニル (Boc)、ベンジル (Bn)、テトラヒドロピラニル (THP)、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル (Fmoc)、ベンジルオキシカルボニル (Cbz)、ホルミル、アセチル (Ac)、トリフルオロアセチル (TFA)、トリチル (Tr)、および p -トルエンスルホニル (Ts) から選択される。いくつかの実施形態では、 R^1 および R^2 は、それらが結合する原子とともに、ベンジリデン、4,5-ジフェニル-3-オキサゾリン-2-オン、 N -フタルイミド、 N -ジクロロフタルイミド、 N -テトラクロロフタルイミド、 N -4-ニトロフタルイミド、 N -チオジグリコロイルアミン、 N -ジチアスクシンイミド、 N -2,3-ジフェニルマレイミド、 N -2,3-ジメチルマレイミド、 N -2,5-ジメチルピロール、 N -2,5-ビス(トリイソプロピルシロキシ)ピロール (BIPSOP)、 N -1,1,4,4-テトラメチルジシリルアザシクロペンタン (STABASE)、 N -1,1,3,3-テトラメチル-1,3-ジシライソインドリン (Benzostabase, BSB)、 N -ジフェニルシリルジエチレン、 N -5-置換1,3-ジメチル-1,3,5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、 N -5-置換1,3-ジベンジル-1,3,5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、1-置換3,5-ジニトロ-4-ピリドン、および1,3,5-ジオキサジンから選択される窒素保護基を形成する。

40

50

【0130】

いくつかの実施形態では、式（X I）の化合物またはその塩において、 R^1 は、水素であり、 R^2 は、ベンジルオキシカルボニル（Cbz）である。いくつかの実施形態では、式（X I）の化合物またはその塩において、 R^1 および R^2 は、それらが結合する原子とともに、N-フタルイミドを形成する。

【0131】

いくつかの実施形態では、式（V I I）の化合物またはその塩において、 X^a は、Brであり、 X^d は、Fである。

【0132】

いくつかの実施形態では、式（I V）の化合物のアミドまたはその塩のアミドは、窒素保護基で保護される。

【0133】

いくつかの実施形態では、式（X I）の化合物またはその塩と、式（V I I）の化合物またはその塩との組み合わせは、少なくとも1つの第10の塩基の存在下で行われる。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの第10の塩基は、アミン塩基、炭酸塩塩基、水酸化物塩基、およびリン酸塩塩基から選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの第10の塩基は、炭酸カリウム（ K_2CO_3 ）である。いくつかの実施形態では、式（X I）の化合物またはその塩と、式（V I I）の化合物またはその塩との組み合わせは、塩化亜鉛（ $ZnCl_2$ ）、塩化マグネシウム（ $MgCl_2$ ）、酸化アルミニウム（ Al_2O_3 ）、フッ化セシウム（CsF）、インジウム（I I I）トリフラート（ $In(OTf)_3$ ）、またはインジウム（I I I）塩化物（ $InCl_3$ ）をさらに含む。いくつかの実施形態では、式（X I）の化合物またはその塩と、式（V I I）の化合物またはその塩との組み合わせは、塩化亜鉛（ $ZnCl_2$ ）をさらに含む。

【0134】

いくつかの実施形態では、式（X I）の化合物、

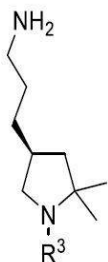
【化49】



(X I)

またはその塩は、式（X I I）の化合物、

【化50】



(X I I)

またはその塩を、式（X I）の化合物またはその塩に変換することによって調製され、式（X I I）の化合物またはその塩において、 R^3 が、一価の窒素保護基である。いくつかの実施形態では、各一価の窒素保護基は、t-ブチルオキシカルボニル（Boc）、ベ

ンジルオキシカルボニル (Cbz)、およびN-フタルイミドから選択される。いくつかの実施形態では、式 (XII) の化合物またはその塩において、R³ は、*t*-ブチルオキシカルボニル (Boc) である。

【0135】

いくつかの実施形態では、式 (XI) の化合物またはその塩への式 (XII) の化合物またはその塩の変換が、

1) 式 (XII) の化合物の1級アミンまたはその塩を、保護アミン-NR¹R²に変換するステップと、

2) R³を脱保護して、式 (XI) の化合物またはその塩を生成するステップと、を含む。

10

【0136】

いくつかの実施形態では、ステップ1)における変換は、クロロギ酸ベンジル (Cbz-Cl) および炭酸カリウム (KOH) の存在下で行われる。いくつかの実施形態では、ステップ2)におけるR³は、塩酸 (HCl)、メタンサルホン酸 (MsOH)、またはトリフルオロ酢酸で脱保護される。

【0137】

いくつかの実施形態では、式 (XII) の化合物、

【化51】



(XII)

20

またはその塩は、式 (XV) の化合物、

【化52】



(XV)

30

またはその塩を、式 (XII) の化合物またはその塩に変換することによって調製され、式 (XV) の化合物またはその塩において、R³が、一価の窒素保護基である。いくつかの実施形態では、各一価の窒素保護基は、独立して、*t*-ブチルオキシカルボニル (Boc)、ベンジル (Bn)、テトラヒドロピラニル (THP)、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル (Fmoc)、ベンジルオキシカルボニル (Cbz)、ホルミル、アセチル (Ac)、トリフルオロアセチル (TFA)、トリチル (Tr)、およびp-トルエンスルホニル (Ts) から選択される。いくつかの実施形態では、式 (XV) の化合物またはその塩において、R³は、*t*-ブチルオキシカルボニル (Boc) である。

【0138】

いくつかの実施形態では、式 (XII) の化合物またはその塩への式 (XV) の化合物

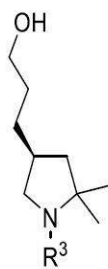
40

50

またはその塩の変換が、

1) 式 (X V) の化合物、

【化 5 3】



(X V)

10

またはその塩を、式 (X I V) の化合物、

【化 5 4】



(X I V)

20

またはその塩に変換するステップと、

2) 式 (X I V) の化合物またはその塩を、式 (X I I I) の化合物、

【化 5 5】



(X I I I)

30

またはその塩に変換するステップと、

3) 式 (X I I I) の化合物またはその塩を、式 (X I I) の化合物またはその塩に変換するステップと、を含み、

式 (X I I I) ~ (X V) の化合物またはそれらの塩において、 R^3 は、一価の窒素保護基であり、

式 (X I V) の化合物またはその塩において、

R^4 が、 $-SO_2R$ であり、

R が、 $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、および $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、ハロ、またはニトロで任意に置換されたアリールから選択される。

【0139】

いくつかの実施形態では、各一価の窒素保護基は、独立して、 α -ブチルオキシカルボ

40

50

ニル (Boc)、ベンジル (Bn)、テトラヒドロピラニル (THP)、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル (Fmoc)、ベンジルオキシカルボニル (Cbz)、ホルミル、アセチル (Ac)、トリフルオロアセチル (TFA)、トリチル (Tr)、および p-トルエンスルホニル (Ts) から選択される。いくつかの実施形態では、式 (XIII) ~ (XV) の化合物またはその塩において、 R^3 は、t-ブチルオキシカルボニル (Boc) である。いくつかの実施形態では、式 (XIV) の化合物またはその塩において、 R^4 は、4-ニトロベンジルスルホニル (Ns) である。

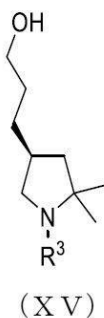
【0140】

いくつかの実施形態では、式 (XII) の化合物またはその塩への式 (XV) の化合物またはその塩の変換のステップ1) は、4-ニトロベンジルスルホニルクロリド (NsCl) および少なくとも1つの第11の塩基の存在下で行われる。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの第11の塩基は、アミン塩基または炭酸塩塩基である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの第11の塩基は、トリエチルアミン (Et_3N)、1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ-7-エン (DBU)、1,5-ジアザビシクロ [4.3.0] ノン-5-エン (DBN)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン ($iPr)_2NEt$) である。いくつかの実施形態では、式 (XII) の化合物またはその塩への式 (XV) の化合物またはその塩の変換のステップ2) は、アジド源の存在下で行われる。いくつかの実施形態では、アジド源は、アジ化ナトリウム (NaN_3) である。いくつかの実施形態では、式 (XII) の化合物またはその塩への式 (XV) の化合物またはその塩の変換のステップ3) は、還元反応条件の存在下で行われる。いくつかの実施形態では、還元反応条件は、水素ガス (H_2)、および二酸化白金 (PtO_2) またはパラジウム炭素 (Pd/C) を含む。

【0141】

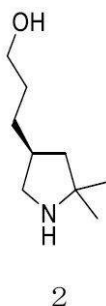
いくつかの実施形態では、式 (XV) の化合物、

【化56】



またはその塩は、化合物2、

【化57】



またはその塩を、式 (XV) の化合物またはその塩に変換することによって調製される。

【0142】

いくつかの実施形態では、式 (XV) の化合物またはその塩への化合物2またはその塩

の変換は、ジ-tert-ブチルジカーボネート（ Boc_2O ）の存在下で行われる。いくつかの実施形態では、式（XV）の化合物またはその塩は、L-グルタミン酸で処理される。

【0143】

いくつかの実施形態では、化合物2、

【化58】



2

10

またはその塩は、化合物3、

【化59】



3

20

またはその塩を、化合物2またはその塩に変換することによって調製される。

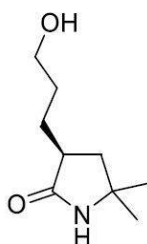
【0144】

いくつかの実施形態では、化合物2またはその塩への化合物3またはその塩の変換は、還元剤の存在下で行われる。いくつかの実施形態では、還元剤は、水素化アルミニウムリチウム（ LiAlH_4 ）、ビス（2-メトキシエトキシ）水素化アルミニウムナトリウム、ボラン（ BH_3 ）、およびボラン-テトラヒドロフラン（ $\text{BH}_3\text{-THF}$ ）から選択される。いくつかの実施形態では、溶媒は、2-メチルテトラヒドロフラン（ 2-MeTHF ）またはテトラヒドロフラン（ THF ）である。

【0145】

いくつかの実施形態では、化合物3、

【化60】



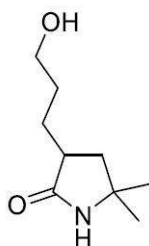
3

40

またはその塩は、化合物（±）-3、

50

【化 6 1】



(±) - 3

10

またはその塩のキラル分割によって調製される。

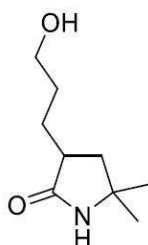
【0146】

いくつかの実施形態では、化合物 (±) - 3 またはその塩のキラル分解は、キラルカラムクロマトグラフィー、キラル模擬移動床 (SMB)、生物学的分割、酵素分解、液体クロマトグラフィー、塩分解、および非対称水素化から選択される方法を使用して行われる。

【0147】

いくつかの実施形態では、化合物 (±) - 3、

【化 6 2】

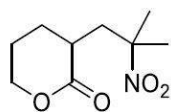


(±) - 3

20

またはその塩は、化合物 (±) - 4、

【化 6 3】



(±) - 4

30

またはその塩を、化合物 (±) - 3 またはその塩に変換することによって調製される。

【0148】

いくつかの実施形態では、化合物 (±) - 3、またはその塩への化合物 (±) - 4 またはその塩の変換は、還元反応条件の存在下で行われる。

40

【0149】

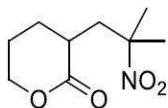
いくつかの実施形態では、還元反応条件は、水素ガス (H₂) およびラネーニッケルを含む。

【0150】

いくつかの実施形態では、化合物 (±) - 4、

50

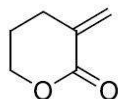
【化 6 4】



(±) - 4

またはその塩は、化合物 5、

【化 6 5】



5

またはその塩を、2-ニトロプロパンと組み合わせて、化合物 (±) - 4 またはその塩を生成することによって調製される。

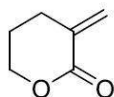
【0 1 5 1】

いくつかの実施形態では、化合物 5 またはその塩と、2-ニトロプロパンとの組み合わせは、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー 7-エン (DBU) の存在下で行われる。

【0 1 5 2】

いくつかの実施形態では、化合物 5、

【化 6 6】



5

またはその塩は、δ-バレロラクトンを化合物 5 またはその塩に変換することによって調製される。

【0 1 5 3】

いくつかの実施形態では、化合物 5 またはその塩への δ-バレロラクトンの変換は、

1) δ-バレロラクトンをギ酸アルキルおよび少なくとも 1 つの第 1 2 の塩基と組み合わせるステップと、

2) ステップ 1) の生成物をパラホルムアルデヒドと組み合わせるステップと、を含む。

【0 1 5 4】

いくつかの実施形態では、本方法は、ステップ 2) の生成物を SiO₂ と接触させて、化合物 5 またはその塩を生成することをさらに含む。いくつかの実施形態では、ギ酸アルキルはギ酸エチルであり、少なくとも 1 つの第 1 2 の塩基は、水素化ナトリウム (NaH) である。

【0 1 5 5】

いくつかの実施形態では、化合物 1、

10

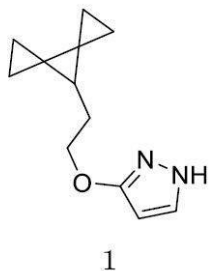
20

30

40

50

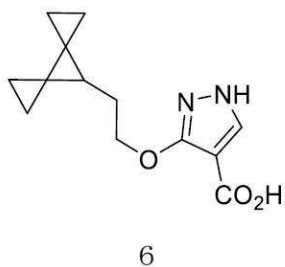
【化 6 7】



10

またはその塩は、化合物 6、

【化 6 8】



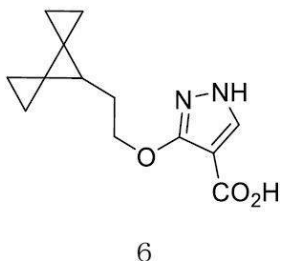
20

またはその塩を、化合物 1 またはその塩に変換することによって調製される。いくつかの実施形態では、化合物 1 またはその塩への化合物 6 またはその塩の変換は、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー 7-エン (DBU) の存在下で行われる。

【0 1 5 6】

いくつかの実施形態では、化合物 6、

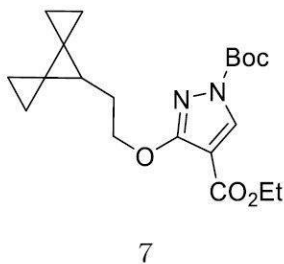
【化 6 9】



30

またはその塩は、化合物 7、

【化 7 0】



40

またはその塩を、化合物 6 またはその塩に変換することによって調製される。

【0 1 5 7】

いくつかの実施形態では、化合物 6 またはその塩への化合物 7 またはその塩の変換は、少なくとも 1 つの第 13 の塩基および少なくとも 1 つの溶媒の存在下で行われる。いくつ

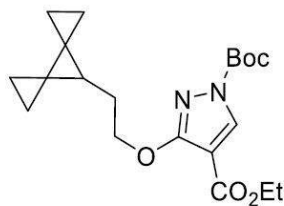
50

かの実施形態では、少なくとも1つの第13の塩基は、水酸化カリウム（KOH）である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの溶媒は、メタノール（MeOH）である。

【0158】

いくつかの実施形態では、化合物7、

【化71】

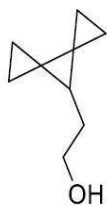


7

10

またはその塩は、化合物8、

【化72】

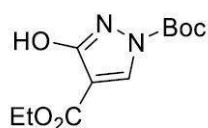


8

20

またはその塩を、化合物9、

【化73】



9

30

またはその塩と組み合わせて、化合物7またはその塩を生成することによって調製される。

【0159】

いくつかの実施形態では、化合物8またはその塩と、化合物9またはその塩との組み合わせは、ホスフィンおよびアゾジカルボキシレートが存在下で行われる。いくつかの実施形態では、ホスフィン、トリフェニルホスフィン（PPh₃）である。いくつかの実施形態では、アゾジカルボキシレートは、ジイソプロピルアゾカルボキシレート（DIAD）である。いくつかの実施形態では、化合物8またはその塩と、化合物9またはその塩との組み合わせは、スルホニルクロリドおよび少なくとも1つの第14の塩基が存在下で行われる。いくつかの実施形態では、スルホニルクロリドは、メタンスルホニルクロリド（MsCl）または

40

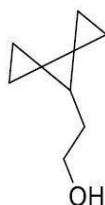
p-トルエンスルホニルクロリド（TsCl）である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの第14の塩基は、トリエチルアミン（Et₃N）である。

【0160】

いくつかの実施形態では、化合物8、

50

【化 7 4】

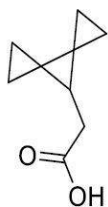


8

10

またはその塩は、化合物 1 0、

【化 7 5】



1 0

20

またはその塩を、化合物 8 またはその塩に変換することによって調製される。

【0 1 6 1】

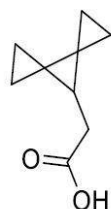
いくつかの実施形態では、化合物 8 またはその塩への化合物 1 0 またはその塩の変換は、還元剤の存在下で行われる。いくつかの実施形態では、還元剤は、水素化アルミニウムリチウム (LiAlH_4)、三フッ化ホウ素／水素化ホウ素ナトリウム ($\text{BF}_3/\text{NaBH}_4$)、ボラン (BH_3)、ならびにボランジメチルスルフィド (BH_3SMe_2) およびボランテトラヒドロフラン ($\text{BH}_3\text{-THF}$) などのボラン複合体、ビトリド (ビス (2-メトキシエトキシ) 水素化アルミニウムナトリウム)、水素化ホウ素亜鉛 ($\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$)、および水素化ジイソブチルアルミニウム (DIBAL-H) から選択される。

30

【0 1 6 2】

いくつかの実施形態では、化合物 1 0、

【化 7 6】



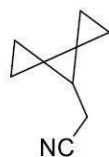
1 0

40

またはその塩は、化合物 1 1、

50

【化 7 7】



1 1

またはその塩を、化合物 1 0 またはその塩に変換することによって調製される。

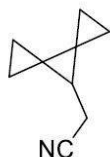
【0 1 6 3】

いくつかの実施形態では、化合物 1 0 またはその塩への化合物 1 1 またはその塩の変換は、少なくとも 1 つの第 1 5 の塩基および少なくとも 1 つの溶媒の存在下で行われる。いくつかの実施形態では、少なくとも 1 つの第 1 5 の塩基は、水酸化ナトリウム (NaOH)、水酸化カリウム (KOH)、および水酸化バリウム (Ba(OH)₂) から選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも 1 つの溶媒は、エタノール (EtOH)、メタノール (MeOH)、エチレングリコール、ジエチレングリコール、および水から選択される。代替的な実施形態では、化合物 1 0 またはその塩への化合物 1 1 またはその塩の変換は、塩酸 (HCl)、臭化水素酸 (HBr)、硫酸 (H₂SO₄)、水中のリン酸 (H₃PO₄)、および酢酸 (HOAc) などの酸性加水分解条件で行われる。代替的な実施形態では、化合物 1 0 またはその塩への化合物 1 1 またはその塩の変換は、ニトリラーゼ酵素の存在下で行われる。

【0 1 6 4】

いくつかの実施形態では、化合物 1 1、

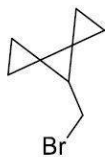
【化 7 8】



1 1

またはその塩は、化合物 1 2、

【化 7 9】



1 2

またはその塩を、化合物 1 1 またはその塩に変換することによって調製される。

【0 1 6 5】

いくつかの実施形態では、化合物 1 1 またはその塩への化合物 1 2 またはその塩の変換は、シアニド源の存在下で行われる。いくつかの実施形態では、シアニド源は、シアン化ナトリウム (NaCN) である。

【0 1 6 6】

いくつかの実施形態では、化合物 1 2、

10

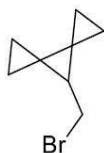
20

30

40

50

【化 8 0】

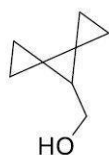


1 2

またはその塩は、化合物 1 3、

10

【化 8 1】



1 3

またはその塩を、化合物 1 2 またはその塩に変換することによって調製される。

20

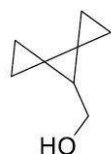
【0 1 6 7】

いくつかの実施形態では、化合物 1 2 またはその塩への化合物 1 3 またはその塩の変換は、ホスフィン、臭素源、および少なくとも 1 つの第 1 6 の塩基の存在下で行われる。いくつかの実施形態では、ホスフィンは、トリフェニルホスフィン (PPh_3) である。いくつかの実施形態では、臭素源は、分子臭素 (Br_2) である。いくつかの実施形態では、少なくとも 1 つの第 1 6 の塩基は、ピリジンである。

【0 1 6 8】

いくつかの実施形態では、化合物 1 3、

【化 8 2】

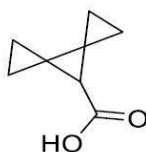


1 3

30

またはその塩は、化合物 1 4、

【化 8 3】



1 4

40

またはその塩を、化合物 1 3 またはその塩に変換することによって調製される。

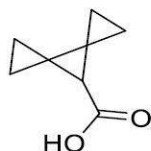
【0 1 6 9】

いくつかの実施形態では、化合物 1 3 またはその塩への化合物 1 4 またはその塩の変換は、還元剤の存在下で行われる。いくつかの実施形態では、還元剤は、水素化アルミニウムリチウム (LiAlH_4)、三フッ化ホウ素／水素化ホウ素ナトリウム (BF_3/Na

50

BH₄)、ボラン (BH₃)、ならびにボランジメチルスルフィド (BH₃SM_e₂) およびボランテトラヒドロフラン (BH₃-THF) などのボラン複合体、ビトリド (ビス (2-メトキシエトキシ) 水素化アルミニウムナトリウム)、水素化ホウ素亜鉛 (Zn (BH₄)₂)、および水素化ジイソブチルアルミニウム (DIBAL-H) から選択される。
【0170】

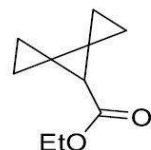
いくつかの実施形態では、化合物 14、
【化 84】



14

10

またはその塩は、化合物 15、
【化 85】



15

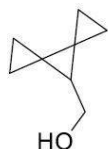
20

またはその塩を、化合物 14 またはその塩に変換することによって調製される。
【0171】

いくつかの実施形態では、化合物 14 またはその塩への化合物 15 またはその塩の変換は、MeOH 中の水酸化ナトリウム (NaOH) の存在下で行われる。

【0172】

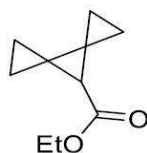
いくつかの実施形態では、化合物 13、
【化 86】



13

30

またはその塩は、化合物 15、
【化 87】



15

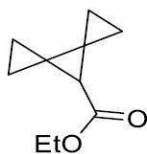
40

またはその塩を、化合物 13 またはその塩に変換することによって調製される。

50

【0173】

いくつかの実施形態では、化合物15、
【化88】



15

10

またはその塩は、化合物16、

【化89】



16

またはその塩を、化合物15またはその塩に変換することによって調製される。

【0174】

いくつかの実施形態では、化合物15またはその塩への化合物16またはその塩の変換は、エチル2-ジアゾアセテートおよびトリフラート銅 ($\text{Cu}(\text{OTf})_2$) の存在下で行われる。いくつかの実施形態では、金属触媒は、酢酸ロジウム ($\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$) である。いくつかの実施形態では、化合物15またはその塩への化合物16またはその塩の変換は、酵素の存在下で行われる。

20

【0175】

いくつかの実施形態では、化合物16、
【化90】

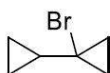


16

30

またはその塩は、化合物17、

【化91】



17

またはその塩を、化合物16またはその塩に変換することによって調製される。

40

【0176】

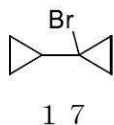
いくつかの実施形態では、化合物16またはその塩への化合物17またはその塩の変換は、少なくとも1つの第17の塩基の存在下で行われる。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの第17の塩基は、カリウムt-ブトキシド (KOt-Bu) である。

【0177】

いくつかの実施形態では、化合物17、

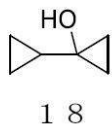
50

【化 9 2】



またはその塩は、化合物 18、

【化 9 3】



10

またはその塩を、化合物 17 またはその塩に変換することによって調製される。

【0178】

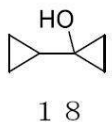
いくつかの実施形態では、化合物 18 またはその塩と、化合物 17 またはその塩との組み合わせは、ホスフィン、臭素源、および少なくとも 1 つの第 18 の塩基の存在下で行われる。いくつかの実施形態では、ホスフィンは、トリフェニルホスフィン (PPh_3) である。いくつかの実施形態では、臭素源は、分子臭素 (Br_2) である。いくつかの実施形態では、少なくとも 1 つの第 18 の塩基は、ピリジンである。

20

【0179】

いくつかの実施形態では、化合物 18、

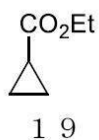
【化 9 4】



またはその塩は、化合物 19、

30

【化 9 5】



またはその塩を、化合物 18 またはその塩に変換することによって調製される。

【0180】

いくつかの実施形態では、化合物 18 またはその塩への化合物 19 またはその塩の変換は、臭化エチルマグネシウム (EtMgBr) およびチタン (IV) イソプロポキシド ($\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$) の存在下で行われる。

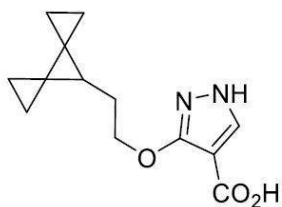
40

【0181】

いくつかの実施形態では、化合物 6、

50

【化 9 6】

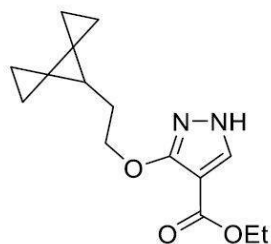


6

10

またはその塩は、化合物 2 0、

【化 9 7】



2 0

20

またはその塩を、化合物 6 またはその塩に変換することによって調製される。

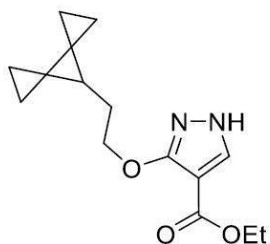
【 0 1 8 2】

いくつかの実施形態では、化合物 6 またはその塩への化合物 2 0 またはその塩の変換は、メタノール（MeOH）中の水酸化カリウム（KOH）の存在下で行われる。

【 0 1 8 3】

いくつかの実施形態では、化合物 2 0、

【化 9 8】

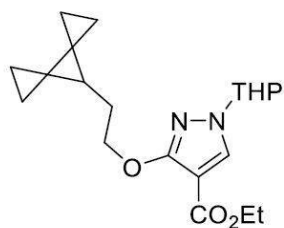


2 0

30

またはその塩は、化合物 2 1、

【化 9 9】



2 1

40

50

またはその塩を、化合物 20 またはその塩に変換することによって調製される。

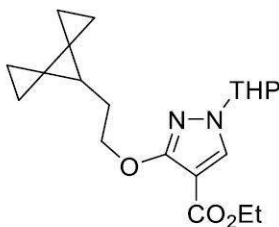
【0184】

いくつかの実施形態では、化合物 20 への化合物 21 の変換は、塩酸 (HCl) の存在下で行われる。

【0185】

いくつかの実施形態では、化合物 21、

【化100】

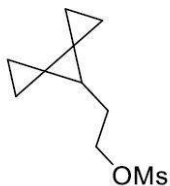


21

10

またはその塩は、化合物 22 を、

【化101】

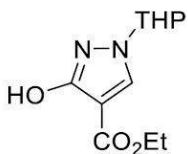


22

20

化合物 23、

【化102】



23

30

またはその塩と組み合わせて、化合物 21 またはその塩を生成することによって調製される。

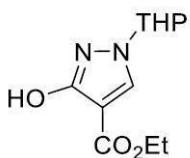
【0186】

いくつかの実施形態では、化合物 22 と、化合物 23 またはその塩との組み合わせは、少なくとも 1 つの第 19 の塩基の存在下で行われる。

【0187】

いくつかの実施形態では、化合物 23、

【化103】



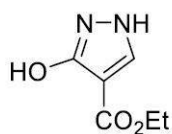
23

40

50

またはその塩は、化合物 2 4、

【化 1 0 4】



2 4

またはその塩を、化合物 2 3 またはその塩に変換することによって調製される。

【0 1 8 8】

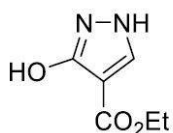
10

いくつかの実施形態では、化合物 2 3 またはその塩への化合物 2 4 またはその塩の変換は、ジヒドロピランおよび p-トルエンスルホン酸 (p T s O H) の存在下で行われる。

【0 1 8 9】

いくつかの実施形態では、化合物 2 4、

【化 1 0 5】

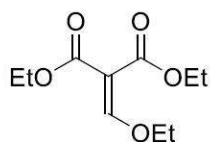


2 4

20

またはその塩は、化合物 2 5 を、

【化 1 0 6】



2 5

30

化合物 2 4 またはその塩に変換することによって調製される。

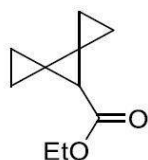
【0 1 9 0】

いくつかの実施形態では、化合物 2 4 またはその塩への化合物 2 5 の変換は、ヒドラジンの存在下で行われる。

【0 1 9 1】

いくつかの実施形態では、化合物 1 5、

【化 1 0 7】



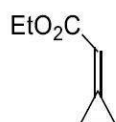
1 5

40

またはその塩は、化合物 2 6 を、

50

【化 1 0 8】



2 6

化合物 1 5 またはその塩に変換することによって調製される。

【 0 1 9 2】

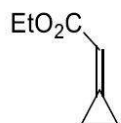
10

いくつかの実施形態では、化合物 1 5 またはその塩への化合物 2 6 の変換は、シクロプロピル（ジフェニル）スルホニウム（テトラフルオロボラート）および少なくとも 1 つの第 2 0 の塩基の存在下で行われる。いくつかの実施形態では、少なくとも 1 つの第 2 0 の塩基は、水酸化セシウム水和物（ $\text{Cs}(\text{OH})_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ ）である。

【 0 1 9 3】

いくつかの実施形態では、化合物 2 6 は、

【化 1 0 9】

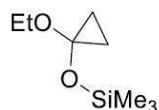


2 6

20

化合物 2 7 を、

【化 1 1 0】



2 7

30

化合物 2 6 に変換することによって調製される。

【 0 1 9 4】

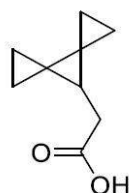
いくつかの実施形態では、化合物 2 6 への化合物 2 7 の変換は、エチル（トリフェニルホスホラニリデン）アセテートの存在下で行われる。

【 0 1 9 5】

いくつかの実施形態では、化合物 1 0、

【化 1 1 1】

40

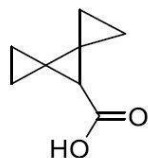


1 0

またはその塩は、化合物 1 4、

50

【化 1 1 2】



1 4

またはその塩を、化合物 1 0 またはその塩に変換することによって調製される。

10

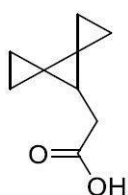
【0 1 9 6】

いくつかの実施形態では、化合物 1 0 またはその塩への化合物 1 4 またはその塩の変換は、塩化チオニル、続いてジアゾメタンの存在下で行われる。

【0 1 9 7】

いくつかの実施形態では、化合物 1 0、

【化 1 1 3】

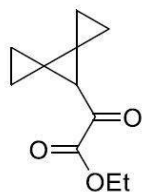


1 0

20

またはその塩は、化合物 2 8、

【化 1 1 4】



2 8

30

またはその塩を、化合物 1 0 またはその塩に変換することによって調製される。

【0 1 9 8】

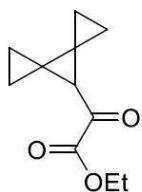
いくつかの実施形態では、化合物 1 0 またはその塩への化合物 2 8 またはその塩の変換は、ヒドラジンの存在下で行われる。

【0 1 9 9】

40

いくつかの実施形態では、化合物 2 8、

【化 1 1 5】

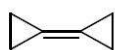


2 8

50

またはその塩は、化合物 16 を、

【化 1 1 6】



16

化合物 28 またはその塩に変換することによって調製される。

【0 2 0 0】

いくつかの実施形態では、化合物 28 またはその塩への化合物 16 の変換は、オクタン酸ロジウム（I I）二量体および化合物 28 またはその塩の存在下で行われる。

10

【0 2 0 1】

いくつかの実施形態では、式（X I）の化合物、

【化 1 1 7】

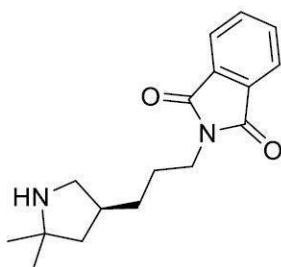


(X I)

20

またはその塩は、化合物 30、

【化 1 1 8】



30

30

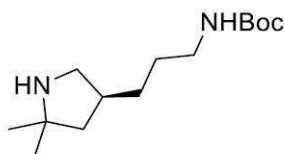
またはその塩である。

【0 2 0 2】

いくつかの実施形態では、化合物 30 またはその塩は、化合物 31、

【化 1 1 9】

40



31

またはその塩を、化合物 30 またはその塩に変換することによって調製される。

【0 2 0 3】

いくつかの実施形態では、化合物 30 もしくはその塩への化合物 31 もしくはその塩の

50

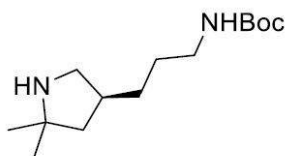
変換は、

- 1) 化合物 3 1 またはその塩を、トリフルオロ酢酸の存在下で反応させることと、
- 2) ステップ 1) の生成物をフタル酸無水物と組み合わせて、化合物 3 0 またはその塩を生成することと、を含む。

【0204】

いくつかの実施形態では、化合物 3 1、

【化120】

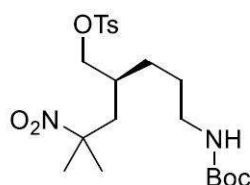


3 1

10

またはその塩は、化合物 3 2、

【化121】



3 2

20

またはその塩を、化合物 3 1 またはその塩に変換することによって調製される。

【0205】

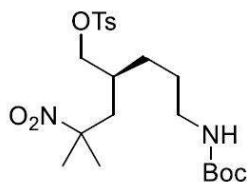
いくつかの実施形態では、化合物 3 1 またはその塩への化合物 3 2 またはその塩の変換は、水素源、金属触媒、および少なくとも 1 つの第 2 1 の塩基の存在下で行われる。いくつかの実施形態では、水素源は、水素ガスである。いくつかの実施形態では、金属触媒は、ラネー-Ni である。いくつかの実施形態では、少なくとも 1 つの第 2 1 の塩基は、炭酸カリウム (K_2CO_3) である。

30

【0206】

いくつかの実施形態では、化合物 3 2、

【化122】



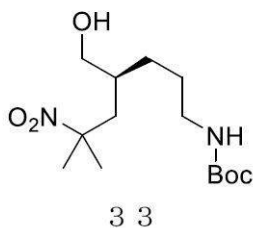
3 2

40

またはその塩は、化合物 3 3、

50

【化 1 2 3】



またはその塩を、化合物 3 2 またはその塩に変換することによって調製される。

10

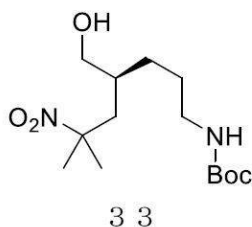
【0 2 0 7】

いくつかの実施形態では、化合物 3 2 またはその塩への化合物 3 3 またはその塩の変換は、スルホニルクロリドおよび少なくとも 1 つの第 2 2 の塩基の存在下で行われる。いくつかの実施形態では、スルホニルクロリドは、p-トルエンスルホニルクロリドである。いくつかの実施形態では、少なくとも 1 つの第 2 2 の塩基は、トリエチルアミン (E t₃ N) およびトリメチルアミン塩酸塩である。

【0 2 0 8】

いくつかの実施形態では、化合物 3 3、

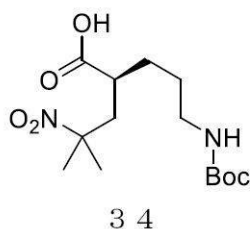
【化 1 2 4】



20

またはその塩は、化合物 3 4、

【化 1 2 5】



30

またはその塩を、化合物 3 3 またはその塩に変換することによって調製される。

【0 2 0 9】

いくつかの実施形態では、化合物 3 3 またはその塩への化合物 3 4 またはその塩の変換は、

40

- 1) 化合物 3 4 またはその塩を、カルボン酸活性剤と反応させることと、
- 2) ステップ 1) の生成物を還元剤と反応させることと、を含む。

【0 2 1 0】

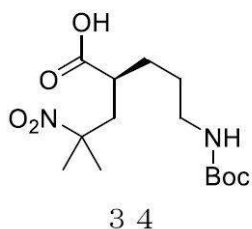
いくつかの実施形態では、活性剤は、カルボニルジイミダゾールである。いくつかの実施形態では、還元剤は、水素化ホウ素ナトリウム (N a B H₄) である。

【0 2 1 1】

いくつかの実施形態では、化合物 3 4、

50

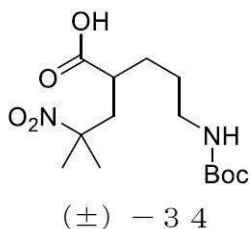
【化 1 2 6】



またはその塩は、化合物（±）－ 3 4、

10

【化 1 2 7】



またはその塩を、化合物 3 4 またはその塩に変換することによって調製される。

20

【0 2 1 2】

いくつかの実施形態では、化合物 3 4 またはその塩への化合物（±）－ 3 4 またはその塩の変換は、

- 1) 化合物（±）－ 3 4 をキラルアミンと反応させることと、
- 2) ステップ 1) の生成物を酸と反応させることと、を含む。

【0 2 1 3】

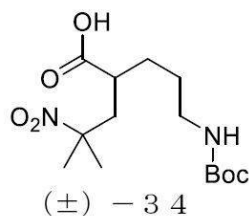
いくつかの実施形態では、キラルアミンは、（R）－（－）－α－メチルベンジルアミンである。いくつかの実施形態では、酸は、塩酸（HCl）である。

【0 2 1 4】

いくつかの実施形態では、化合物（±）－ 3 4、

30

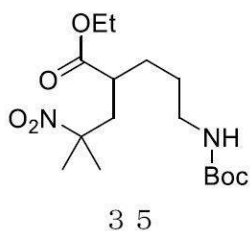
【化 1 2 8】



またはその塩は、化合物 3 5、

40

【化 1 2 9】



またはその塩を、化合物（±）－ 3 4 またはその塩に変換することによって調製される。

【0 2 1 5】

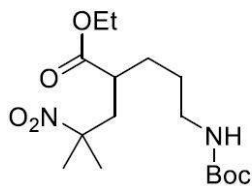
50

いくつかの実施形態では、化合物（±）－３４またはその塩への化合物３５またはその塩の変換は、水酸化物塩基の存在下で行われる。いくつかの実施形態では、水酸化物塩基は、水酸化ナトリウム（NaOH）である。

【０２１６】

いくつかの実施形態では、化合物３５、

【化１３０】

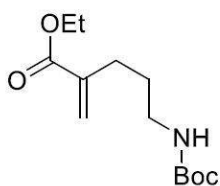


３５

10

またはその塩は、化合物３６、

【化１３１】



３６

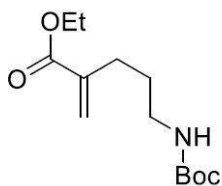
20

またはその塩を、化合物３５またはその塩に変換することによって調製される。

【０２１７】

いくつかの実施形態では、化合物３６、

【化１３２】

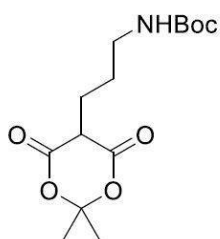


３６

30

またはその塩は、化合物３７、

【化１３３】



３７

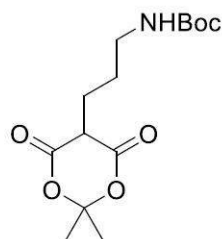
40

またはその塩を、化合物３６またはその塩に変換することによって調製される。

【０２１８】

50

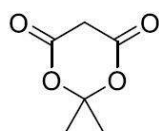
いくつかの実施形態では、化合物 3 7、
【化 1 3 4】



3 7

10

またはその塩は、化合物 3 8、
【化 1 3 5】



3 8

20

またはその塩を、化合物 3 7 またはその塩に変換することによって調製される。

【0 2 1 9】

いくつかの実施形態では、化合物 3 7 またはその塩への化合物 3 8 またはその塩の変換は、

- 1) 化合物 3 8 またはその塩を、3-tert-butoxycarbonyl-L-proline およびカップリング試薬と反応させることと、
- 2) ステップ 1) の生成物を還元剤と反応させることと、を含む。

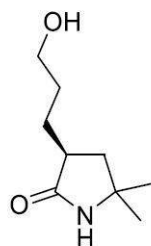
【0 2 2 0】

いくつかの実施形態では、カップリング剤は、DCC である。いくつかの実施形態では、ステップ 1) は、DMAPI をさらに含む。いくつかの実施形態では、還元剤は、水素化ホウ素ナトリウムである。いくつかの実施形態では、ステップ 2) は、酢酸を添加することをさらに含む。

30

【0 2 2 1】

いくつかの実施形態では、化合物 3、
【化 1 3 6】



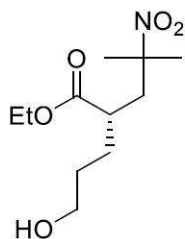
3

40

またはその塩は、化合物 3 9、

50

【化 1 3 7】



3 9

10

またはその塩を、化合物 3 またはその塩に変換することによって調製される。

【 0 2 2 2】

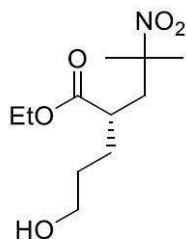
いくつかの実施形態では、化合物 3 またはその塩への化合物 3 9 またはその塩の変換は、還元反応条件の存在下で行われる。いくつかの実施形態では、還元反応条件は、水素源および金属触媒である。いくつかの実施形態では、水素源は、水素ガスである。いくつかの実施形態では、金属触媒は、ラネー N i である。

【 0 2 2 3】

いくつかの実施形態では、化合物 3 9、

【化 1 3 8】

20

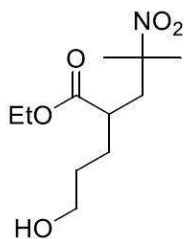


3 9

30

またはその塩は、化合物 (±) - 3 9、

【化 1 3 9】



(±) - 3 9

40

またはその塩を、化合物 3 9 またはその塩に変換することによって調製される。

【 0 2 2 4】

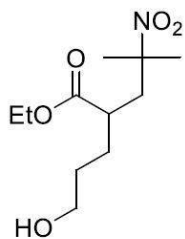
いくつかの実施形態では、化合物 3 9 またはその塩への化合物 (±) - 3 9 またはその塩の変換は、酵素の存在下で行われる。いくつかの実施形態では、この酵素は、パラターゼ酵素である。

【 0 2 2 5】

いくつかの実施形態では、化合物 (±) - 3 9、

50

【化 1 4 0】

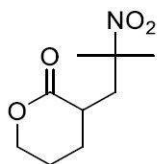


(±) - 3 9

10

またはその塩は、化合物 (±) - 4、

【化 1 4 1】



(±) - 4

20

またはその塩を、化合物 (±) - 3 9 またはその塩に変換することによって調製される。

【 0 2 2 6】

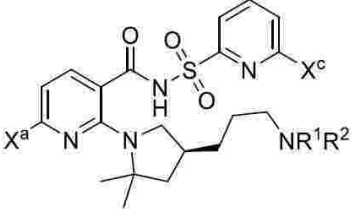
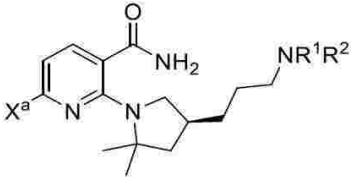
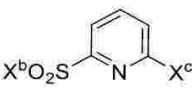
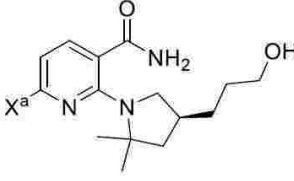
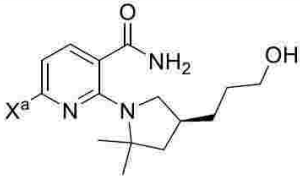
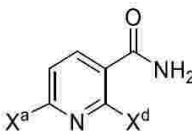
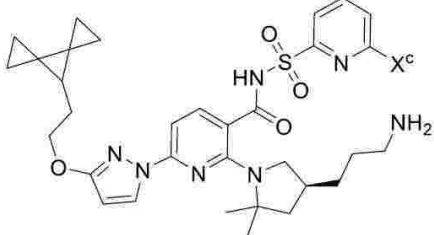
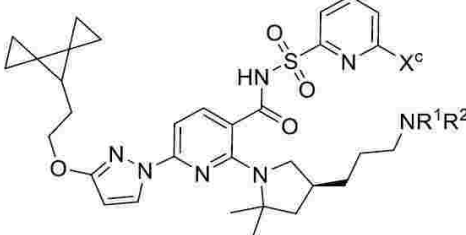
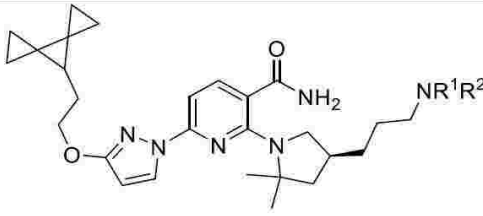
いくつかの実施形態では、化合物 I の合成に有用な化合物は、以下から選択される化合物、

30

40

50

【表 2 - 1】

 (I)、	 (II)、
 (III)、	 (IV)、
 (V)、	 (VI)、
 (VII)、	 (VIII)、
 (IX)、	 (X)、
 (XI)、	 (XII)、

10

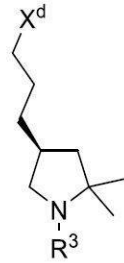
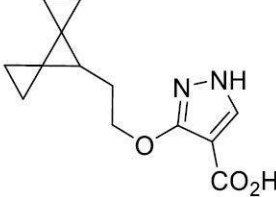
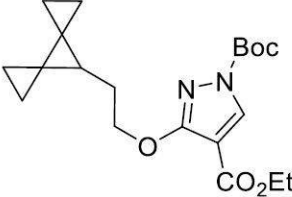
20

30

40

50

【表 2 - 2】

 (XII)、	 (XIII)、
 (XIV)、	 (XIVa)、
 6、および	 7、

10

20

ならびにそれらの塩であり、
式中、

X^a が、F、Cl、Br、I、および $-OSO_2R$ から選択され、

R が、 $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、および $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、ハロ、またはニトロで任意に置換されたアリールから選択され、

30

X^b が、Cl、F、 $-OC_6F_5$ 、

【化 1 4 2】



から選択され、

X^c が、F、Cl、Br、および I から選択され、

40

X^d が、F、Cl、Br、および I から選択され、

R^3 が、一価の窒素保護基であり、

R^4 が、 $-SO_2R$ であり、

R が、 $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、および $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、ハロ、またはニトロで任意に置換されたアリールから選択され、

式中、

R^1 が、水素であり、 R^2 が、一価の窒素保護基であり、

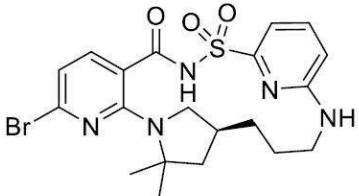
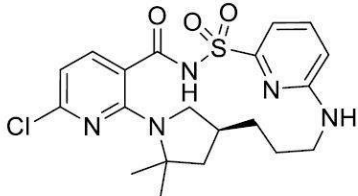
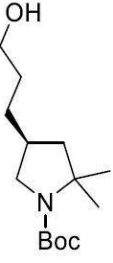
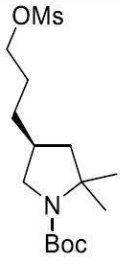
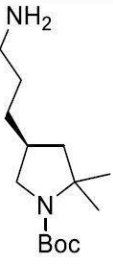
R^1 および R^2 が、独立して、一価の窒素保護基から選択されるか、または

R^1 および R^2 が、それらが結合する原子とともに、窒素保護基を形成し、

50

化合物は、

【表 3】

 40、	 41、
 2、	 42、
 43、もしくは	 44、

またはその塩ではない。

【0227】

いくつかの実施形態では、Rは、独立して、メチルおよびp-トリルから選択される。

【0228】

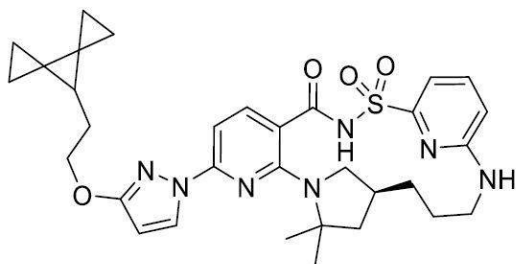
いくつかの実施形態では、各一価の窒素保護基は、独立して、t-ブチルオキシカルボニル (Boc)、ベンジル (Bn)、テトラヒドロピラニル (THP)、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル (Fmoc)、ベンジルオキシカルボニル (Cbz)、ホルミル、アセチル (Ac)、トリフルオロアセチル (TFA)、トリチル (Tr)、およびp-トリルエンスルホニル (Ts) から選択される。いくつかの実施形態では、R¹およびR²は、それらが結合する原子とともに、ベンジリデン、4,5-ジフェニル-3-オキサゾリン-2-オン、N-フタルイミド、N-ジクロロフタルイミド、N-テトラクロロフタルイミド、N-4-ニトロフタルイミド、N-チオジグリコイルアミン、N-ジチアスクシンイミド、N-2,3-ジフェニルマレイミド、N-2,3-ジメチルマレイミド、N-2,5-ジメチルピロール、N-2,5-ビス(トリイソプロピルシロキシ)ピロール (BIPSOP)、N-1,1,4,4-テトラメチルジシリルアザシクロペンタン (STABASE)、N-1,1,3,3-テトラメチル-1,3-ジシライソインドリン (Benzostabase、BSB)、N-ジフェニルシリルジエチレン、N-5-置換1,3-ジメチル-1,3,5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、N-5-置換1,3-ジベンジル-1,3,5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、1-置換3,5-ジニトロ-4-ピリドン、および1,3,5-ジオキサジンから選択される窒素保護基を形成する。

【0229】

例示的な実施形態のリスト：

1. 化合物I、

【化 1 4 3】

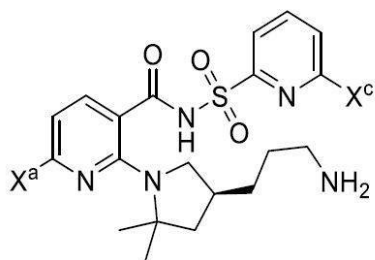


化合物 I

10

またはその薬学的に許容される塩を調製する方法であって、式 (I) の化合物、

【化 1 4 4】



(I)

20

またはその塩を、化合物 I またはその薬学的に許容される塩に変換することを含み、式中、

X^a が、F、Cl、Br、I、および $-OSO_2R$ から選択され、

R が、 $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、および $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、ハロ、またはニトロで任意に置換されたアリールから選択され、

X^c が、F、Cl、Br、および I から選択される、方法。

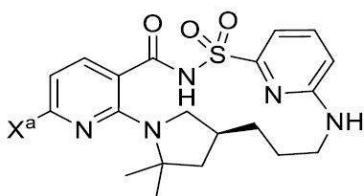
30

2. X^a が、Br であり、 X^c が、F である、実施形態 1 に記載の方法。

3. 化合物 I またはその薬学的に許容される塩への式 (I) の化合物またはその塩の変換が、

1) 式 (I) の化合物またはその塩を、少なくとも 1 つの第 1 の塩基と組み合わせて、式 (II) の化合物、

【化 1 4 5】



(II)

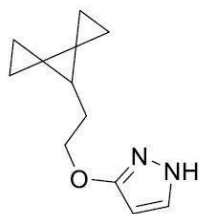
40

またはその塩を生成するステップと、

2) 式 (II) の化合物またはその塩を、化合物 1、

50

【化 1 4 6】



1

10

またはその塩、

および少なくとも1つの第2の塩基と組み合わせて、化合物Iまたはその薬学的に許容される塩を生成するステップと、を含み、

式(II)の化合物またはその塩において、

X^a が、F、Cl、Br、I、および $-OSO_2R$ から選択され、

Rが、 $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、および $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、ハロ、またはニトロで任意に置換されたアリールから選択される、実施形態1に記載の方法。

4. 式(II)の化合物またはその塩において、 X^a が、Brである、実施形態3に記載の方法。

20

5. 少なくとも1つの第1の塩基が、炭酸塩塩基、水酸化物塩基、アルコキシド塩基、酢酸塩塩基、アミン塩基、リン酸塩塩基、および硫酸塩塩基から選択される、実施形態3または4に記載の方法。

6. 少なくとも1つの第1の塩基が、炭酸ナトリウム(Na_2CO_3)、炭酸カリウム(K_2CO_3)、2,2,6,6-テトラメチルピペリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、7-メチル-1,5,7-トリアザビシクロ[4.4.0]デカ-5-エン(MTBD)、*t*-Bu-テトラメチルグアニジン、重炭酸カリウム($KHCO_3$)、および三塩基性リン酸カリウム(K_3PO_4)から選択される、実施形態3~5のいずれか1つに記載の方法。

7. 少なくとも1つの第2の塩基が、炭酸カリウム(K_2CO_3)である、実施形態3~6のいずれか1つに記載の方法。

30

8. 式(II)の化合物またはその塩と、化合物1またはその塩との組み合わせが、少なくとも1つの金属触媒をさらに含む、実施形態3~7のいずれか1つに記載の方法。

9. 少なくとも1つの金属触媒が、パラジウム触媒および銅触媒から選択される、実施形態8に記載の方法。

10. パラジウム触媒が、[(2-*tert*-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート($tBuXPhosPdG3$)、[1,1'-ビス(2-*tert*-ブチルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(Pd_2dba_3)/2-*tert*-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル) Pd_2dba_3 /N-フェニル-2-(2-*tert*-ブチルホスフィノ)ピロール、 Pd_2dba_3 /2-*tert*-ブチルホスフィノ-2'-メチルビフェニル、 Pd_2dba_3 /5-(2-*tert*-ブチルホスフィノ)-1',3',5'-トリフェニル-1'H-[1,4']ビピラゾール、 Pd_2dba_3 /2-(2-*tert*-ブチルホスフィノ)-1-(2-メトキシフェニル)-1'H-ピロール、 Pd_2dba_3 /2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル、 Pd_2dba_3 /2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル(Pd_2dba_3 /BrettPhos)、 Pd_2dba_3 /2-*tert*-ブチル(2,2-ジフェニル-1-メチル-1-シクロプロピル)ホスフィン、

40

50

$\text{Pd}_2\text{dba}_3/1$ - (ジシクロヘキシルホスフィノ) - 2, 2-ジフェニル-1-メチルシクロプロパン、ジクロロ [1, 3-ビス (2, 6-ジ-3-ペンチルフェニル) イミダゾール-2-イリデン] (3-クロロピリジル) パラジウム (II)、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3/1, 1'$ -ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン、ジクロロ [1, 1'-ビス (ジシクロヘキシルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II)、(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホネート、ジクロロ [2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1, 1'-ビナフチル] パラジウム (II) ($\text{Pd}(\text{BINAP})\text{Cl}_2$)、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3/\text{ビス}$ [(2-ジフェニルホスフィノ) フェニル] エーテル ($\text{Pd}_2\text{dba}_3/\text{DPEPhos}$)、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3/1, 2, 3, 4, 5$ -ペンタフェニル-1'- (ジ-tert-ブチルホスフィノ) フェロセン、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3/2$ - (ジ-tert-ブチルホスフィノ) -2', 4', 6'-トリイソプロピル-3, 6-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3/2$ -ジシクロヘキシルホスフィノ-2' - (N, N-ジメチルアミノ) ビフェニル、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3/1, 1'$ -ビス (ジ-tert-ブチルホスフィノ) フェロセン、2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル/ Pd_2dba_3 (tert-ブチルXPhos/ Pd_2dba_3)、[2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ) -2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル] [2-(2-アミノエチル) フェニル] パラジウム (II) クロリド (tBuXPhos-Pd-G1)、アリル (2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル) パラジウム (II) トリフラート、[(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル) -2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホネート ($\text{t-BuBrettPhos-Pd-G3}$)、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ) -2', 4', 6'-トリイソプロピル-3, 6-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル/ Pd_2dba_3 ($\text{t-BuBrettPhos/Pd}_2\text{dba}_3$)、トリフルオロメタンスルホネートアリル [(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル) -2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II)、(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホネート/ Pd_2dba_3 (SPhos/ Pd_2dba_3)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 、[1, 1'-ビス (ジ-tert-ブチルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) ($\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$)、ジクロロ [1, 3-ビス (2, 6-ジ-3-ペンチルフェニル) イミダゾール-2-イリデン] (3-クロロピリジル) パラジウム (II) (PEPSIIpent)、ジ-tert-ブチル (2, 2-ジフェニル-1-メチル-1-シクロプロピル) ホスフィン/ Pd_2dba_3 (cBRIDP/ Pd_2dba_3)、および1-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2, 2-ジフェニル-1-メチルシクロプロパン/ Pd_2dba_3 (Cy-cBRIDP/ Pd_2dba_3) から選択される、実施形態9に記載の方法。

11. 銅触媒が、フッ化銅 (II)、臭化銅 (I) (CuBr)、ヨウ化銅 (I) (CuI)、銅 (I) チオフェン-2-カルボキシレート、および銅 (I) トリフルオロメタンスルホネートトルエン複合体から選択され、N, N'-ジメチルエチレンジアミン、N, N'-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン)、1, 10-フェナントリン、8-ヒドロキシキノリン、トランス-シクロヘキサン-1, 2-ジアミン、シス-シクロヘキサン-1, 2-ジアミン、N, N-ジメチルグリシン、2-ピコリン酸、2, 2'-ビピリジン、2-アセチルシクロヘキサノン、1, 3-ジ-tert-ブチル-1, 3-プロパンジオン、rac-BINOL、ジピバロイルメタン、2-イソブチリルシクロヘキサノン、2-アミノ-4, 6-ピリミジンジオール、(1R, 2S, 4S, 5R)-6-メトキシシクロヘキサン-1, 2, 3, 4, 5-ペントール、サリチルアルドオキシム、

グリコール酸、L-プロリン、2, 2'-ジピリジル、およびN-シクロヘキシル-2, 6-ビス(1-メチルエチル)ベンゼンアミン、N, N'-ジイソプロピル-1, 3-プロパンジアミン、トランス-1, 2-ジアミノシクロヘキサン、N, N'-ジメチル-1, 3-プロパンジアミン、N, N'-ジエチルエタン-1, 2-ジアミン、3-(ジメチルアミノ)-プロピルアミン、1, 4-ジアミノシクロヘキサン、N, N'-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン、ジエチレントリアミン、およびトランス-N, N'-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミンなどのリガンドで任意に置換される、実施形態9に記載の方法。

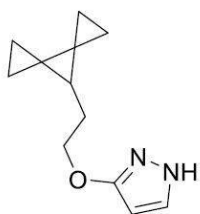
12. 少なくとも1つの金属触媒が、[(2-tert-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート(tBuXPhos Pd G3)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)(Pd₂dba₃)、ヨウ化銅(CuI)、またはそれらの組み合わせである、実施形態8~11のいずれか1つに記載の方法。

10

13. 式(II)の化合物またはその塩と、化合物1またはその塩との組み合わせが、[(2-tert-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート(tBuXPhos Pd G3)と比較して、過剰な2-tert-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル(tBuXPhos)をさらに含む、実施形態8~12のいずれか1つに記載の方法。

14. 化合物Iまたはその薬学的に許容される塩への式(I)の化合物またはその塩の変換が、式(I)の化合物またはその塩を、化合物1、
【化147】

20



1

30

またはその塩、および少なくとも1つの第3の塩基と組み合わせて、化合物Iまたはその薬学的に許容される塩を生成することを含み、
式(I)の化合物またはその塩において、

X^aが、F、Cl、Br、I、および-OSO₂Rから選択され、

Rが、-C₁₋₁₀アルキル、-C₁₋₁₀ハロアルキル、および-C₁₋₁₀アルキル、-C₁₋₁₀ハロアルキル、ハロ、またはニトロで任意に置換されたアリールから選択され、

X^cが、F、Cl、Br、およびIから選択される、実施形態1に記載の方法。

15. 式(I)の化合物またはその塩において、X^aが、Brであり、X^cが、Fである、実施形態14に記載の方法。

40

16. 少なくとも1つの第3の塩基が、炭酸塩塩基、水酸化物塩基、アルコキシド塩基、酢酸塩塩基、アミン塩基、リン酸塩塩基、および硫酸塩塩基から選択される、実施形態14または15に記載の方法。

17. 少なくとも1つの第3の塩基が、炭酸ナトリウム(Na₂CO₃)、炭酸カリウム(K₂CO₃)、2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、7-メチル-1, 5, 7-トリアザビシクロ[4.4.0]デカ-5-エン(MTBD)、t-Bu-テトラメチルグアニジン、重炭酸カリウム(KHCO₃)、および三塩基性リン酸カリウム(K₃PO₄)から選択される、実施形態14~16のいずれか1つに記載の方法。

50

18. 少なくとも1つの第3の塩基が、炭酸カリウム (K_2CO_3) である、実施形態14～17のいずれか1つに記載の方法。

19. 式(I)の化合物またはその塩と、化合物1またはその塩との組み合わせが、少なくとも1つの金属触媒をさらに含む、実施形態14～18のいずれか1つに記載の方法。

20. 少なくとも1つの金属触媒が、パラジウム触媒および銅触媒から選択される、実施形態19に記載の方法。

21. パラジウム触媒が、[(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム(II)メタンスルホネート ($tBuXPhos Pd G3$)、[1, 1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン] ジクロロパラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (Pd_2dba_3)/2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル Pd_2dba_3 /N-フェニル-2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ピロール、 Pd_2dba_3 /2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2'-メチルビフェニル、 Pd_2dba_3 /5-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-1', 3', 5'-トリフェニル-1'H-[1, 4']ビピラゾール、 Pd_2dba_3 /2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-1-(2-メトキシフェニル)-1'H-ピロール、 Pd_2dba_3 /2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェニル、 Pd_2dba_3 /2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル (Pd_2dba_3 /BrettPhos)、 Pd_2dba_3 /ジ-tert-ブチル(2, 2-ジフェニル-1-メチル-1-シクロプロピル)ホスフィン、 Pd_2dba_3 /1-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2, 2-ジフェニル-1-メチルシクロプロパン、ジクロロ[1, 3-ビス(2, 6-ジ-3-ペンチルフェニル)イミダゾール-2-イリデン](3-クロロピリジル)パラジウム(II)、 Pd_2dba_3 /1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、ジクロロ[1, 1'-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)、(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート、ジクロロ[2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル]パラジウム(II) ($Pd(BINAP)Cl_2$)、 Pd_2dba_3 /ビス[(2-ジフェニルホスフィノ)フェニル]エーテル (Pd_2dba_3 /DPEPhos)、 Pd_2dba_3 /1, 2, 3, 4, 5-ペンタフェニル-1'- (ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン、 Pd_2dba_3 /2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-2', 4', 6'-トリイソプロピル-3, 6-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル、 Pd_2dba_3 /2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'- (N, N-ジメチルアミノ)ビフェニル、 Pd_2dba_3 /1, 1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン、2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル/ Pd_2dba_3 (tert-ブチルXPhos/ Pd_2dba_3)、[2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル][2-(2'-アミノエチル)フェニル]パラジウム(II)クロリド ($tBuXPhos-Pd-G1$)、アリル(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)パラジウム(II)トリフラート、[(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート ($t-BuBrettPhos-Pd-G3$)、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-2', 4', 6'-トリイソプロピル-3, 6-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル/ Pd_2dba_3 ($t-BuBrettPhos$ / Pd_2dba_3)、トリフルオロメタンスルホネートアリル[(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(II)、(2-ジシクロヘキシル

10

20

30

40

50

ホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホネート/Pd₂dba₃ (SPhos/Pd₂dba₃)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (Pd(dppf)Cl₂)、[1, 1'-ビス (ジ-tert-ブチルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (Pd(dtbpf)Cl₂)、ジクロロ [1, 3-ビス (2, 6-ジ-3-ペンチルフェニル) イミダゾール-2-イリデン] (3-クロロピリジル) パラジウム (II) (PEPSIIpent)、ジ-tert-ブチル (2, 2-ジフェニル-1-メチル-1-シクロプロピル) ホスフィン/Pd₂dba₃ (cBRIDP/Pd₂dba₃)、および 1-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2, 2-ジフェニル-1-メチルシクロプロパン/Pd₂dba₃ (Cy-cBRIDP/Pd₂dba₃) から選択される、実施形態 20 に記載の方法。

10

22. 銅触媒が、フッ化銅 (II)、臭化銅 (I) (CuBr)、ヨウ化銅 (I) (CuI)、銅 (I) チオフェン-2-カルボキシレート、および銅 (I) トリフルオロメタンスルホネートトルエン複合体から選択され、N, N'-ジメチルエチレンジアミン、N, N'-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン)、1, 10-フェナントリン、8-ヒドロキシキノリン、トランス-シクロヘキサン-1, 2-ジアミン、シス-シクロヘキサン-1, 2-ジアミン、N, N-ジメチルグリシン、2-ピコリン酸、2, 2'-ビピリジン、2-アセチルシクロヘキサノン、1, 3-ジ-tert-ブチル-1, 3-プロパンジオン、rac-BINOL、ジピバロイルメタン、2-イソブチルシクロヘキサノン、2-アミノ-4, 6-ピリミジンジオール、(1R, 2S, 4S, 5R)-6-メトキシシクロヘキサン-1, 2, 3, 4, 5-ペントール、サリチルアルドオキシム、グリコール酸、L-プロリン、2, 2'-ジピリジル、および N-シクロヘキシル-2, 6-ビス (1-メチルエチル) ベンゼンアミン、N, N-ジイソプロピル-1, 3-プロパンジアミン、トランス-1, 2-ジアミノシクロヘキサン、N, N'-ジメチル-1, 3-プロパンジアミン、N, N'-ジエチルエタン-1, 2-ジアミン、3-(ジメチルアミノ)-プロピルアミン、1, 4-ジアミノシクロヘキサン、N, N'-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン、ジエチレントリアミン、およびトランス-N, N-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミンなどのリガンドで任意に置換される、実施形態 20 に記載の方法。

20

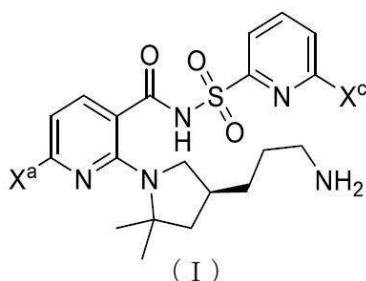
23. 少なくとも 1 つの金属触媒が、[(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホネート (tBuXPhos Pd G3)、ビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (0) (Pd₂dba₃)、ヨウ化銅 (CuI)、またはそれらの組み合わせである、実施形態 19~22 のいずれか 1 つに記載の方法。

30

24. 式 (I) の化合物またはその塩と、化合物 1 またはその塩との組み合わせが、[(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホネート (tBuXPhos Pd G3) と比較して、過剰な 2-tert-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル (tBuXPhos) をさらに含む、実施形態 19~23 のいずれか 1 つに記載の方法。

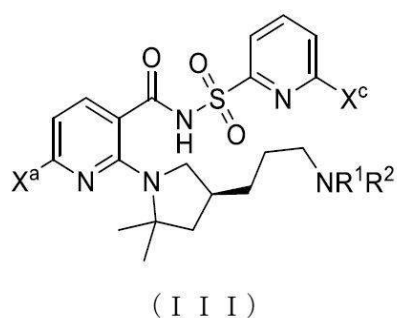
40

25. 式 (I) の化合物、
【化 148】



50

またはその塩が、式 (I I I) の化合物、
【化 1 4 9】



10

またはその塩を、式 (I) の化合物またはその塩を変換することによって調製され、
式 (I I I) の化合物またはその塩において、

X^a が、F、Cl、Br、I、および $-OSO_2R$ から選択され、

R が、 $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、および $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、ハロ、またはニトロで任意に置換されたアリールから選択され、

X^c が、F、Cl、Br、および I から選択され、

式中、

R^1 が、水素であり、 R^2 が、一価の窒素保護基であり、

R^1 および R^2 が、独立して、一価の窒素保護基から選択されるか、または

R^1 および R^2 が、それらが結合する原子とともに、窒素保護基を形成する、実施形態 1 および 3 ~ 24 のいずれか 1 つに記載の方法。

26. 各一価の窒素保護基が、独立して、*t*-ブチルオキシカルボニル (Boc)、ベンジル (Bn)、テトラヒドロピラニル (THP)、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル (Fmoc)、ベンジルオキシカルボニル (Cbz)、ホルミル、アセチル (Ac)、トリフルオロアセチル (TFA)、トリチル (Tr)、および *p*-トルエンシルホニル (Ts) から選択される、実施形態 25 に記載の方法。

27. R^1 および R^2 が、それらが結合する原子とともに、ベンジリデン、4,5-ジフェニル-3-オキサゾリン-2-オン、*N*-フタルイミド、*N*-ジクロロフタルイミド、*N*-テトラクロロフタルイミド、*N*-4-ニトロフタルイミド、*N*-チオジグリコロイルアミン、*N*-ジチアスクシンイミド、*N*-2,3-ジフェニルマレイミド、*N*-2,3-ジメチルマレイミド、*N*-2,5-ジメチルピロール、*N*-2,5-ビス(トリイソプロピルシロキシ)ピロール (BIPSOP)、*N*-1,1,4,4-テトラメチルジシリルアザシクロペンタン (STABASE)、*N*-1,1,3,3-テトラメチル-1,3-ジシライソインドリン (Benzostabase, BSB)、*N*-ジフェニルシリルジエチレン、*N*-5-置換 1,3-ジメチル-1,3,5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、*N*-5-置換 1,3-ジベンジル-1,3,5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、1-置換 3,5-ジニトロ-4-ピリドン、および 1,3,5-ジオキサジンから選択される窒素保護基を形成する、実施形態 25 に記載の方法。

28. 式 (I I I) の化合物またはその塩において、 X^a が、Br であり、 X^c が、F であり、 R^1 および R^2 が、それらが結合する原子とともに、*N*-フタルイミドを形成する、実施形態 25 または 27 に記載の方法。

29. 式 (I) の化合物またはその塩への式 (I I I) の化合物またはその塩の変換が、
1) 水、および水酸化リチウム (LiOH)、ヒドラジン、エタノールアミン、および *N*-メチルアミンから選択される塩基の存在下で、式 (I I I) の化合物またはその塩を組み合わせるステップと、

2) ステップ 1) の生成物を、シュウ酸、塩酸 (HCl)、リン酸 (H_3PO_4)、およびクエン酸から選択される酸と任意に組み合わせ、次いで、反応混合物を、水、ならび

20

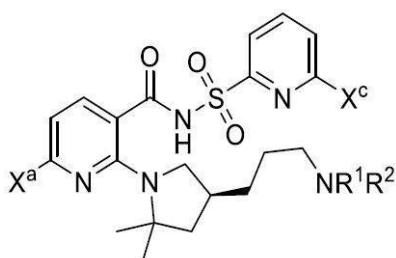
30

40

50

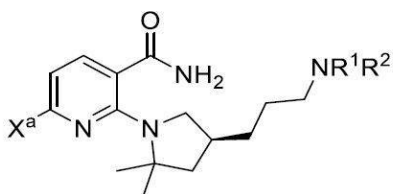
に炭酸カリウム (K_2CO_3) および炭酸セシウム (Cs_2CO_3) から選択される塩基で処理して、式 (I) の化合物またはその塩を生成するステップと、を含む、実施形態 28 に記載の方法。

30. 式 (III) の化合物、
【化 150】



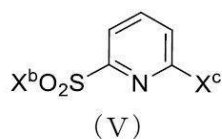
(III)

またはその塩が、式 (IV) の化合物、
【化 151】



(IV)

またはその塩を、式 (V) の化合物、
【化 152】



(V)

またはその塩と組み合わせて、式 (III) の化合物またはその塩を生成することによって調製され、

式中、

X^a が、F、Cl、Br、I、および $-OSO_2R$ から選択され、

R が、 $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、および $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、ハロ、またはニトロで任意に置換されたアリールから選択され、

X^b が、Cl、F、 $-OC_6F_5$ 、

【化 153】



、および

から選択され、

X^c が、F、Cl、Br、および I から選択され、

式中、

R^1 が、水素であり、 R^2 が、一価の窒素保護基であり、
 R^1 および R^2 が、独立して、一価の窒素保護基から選択されるか、または
 R^1 および R^2 が、それらが結合する原子とともに、窒素保護基を形成する、実施形態
 25～27および29のいずれか1つに記載の方法。

31. 各一価の窒素保護基が、独立して、*t*-ブチルオキシカルボニル (Boc)、ベン
 ズル (Bn)、テトラヒドロピラニル (THP)、9-フルオレニルメチルオキシカル
 ボニル (Fmoc)、ベンジルオキシカルボニル (Cbz)、ホルミル、アセチル (Ac)
)、トリフルオロアセチル (TFA)、トリチル (Tr)、および *p*-トルエンシルホニ
 ル (Ts) から選択される、実施形態30に記載の方法。

32. R^1 および R^2 が、それらが結合する原子とともに、ベンジリデン、4,5-ジ
 フェニル-3-オキサゾリン-2-オン、*N*-フタルイミド、*N*-ジクロロフタルイミド
 、*N*-テトラクロロフタルイミド、*N*-4-ニトロフタルイミド、*N*-チオジグリコロイ
 ルアミン、*N*-ジチアスクシンイミド、*N*-2,3-ジフェニルマレイミド、*N*-2,3-
 ジメチルマレイミド、*N*-2,5-ジメチルピロール、*N*-2,5-ビス (トリイソプ
 ロピルシロキシ) ピロール (BIPSOP)、*N*-1,1,4,4-テトラメチルジシリ
 ルアザシクロペンタン (STABASE)、*N*-1,1,3,3-テトラメチル-1,3-
 ジシライソインドリン (Benzostabase, BSB)、*N*-ジフェニルシリル
 ジエチレン、*N*-5-置換1,3-ジメチル-1,3,5-トリアザシクロヘキサン-2-
 オン、*N*-5-置換1,3-ジベンジル-1,3,5-トリアザシクロヘキサン-2-
 オン、1-置換3,5-ジニトロ-4-ピリドン、および1,3,5-ジオキサジンから
 選択される窒素保護基を形成する、実施形態30に記載の方法。

33. 式 (IV) の化合物またはその塩において、 X^a が、Brであり、 R^1 および R^2
 が、それらが結合する原子とともに、*N*-フタルイミドを形成する、実施形態30または
 32に記載の方法。

34. 式 (IV) の化合物またはその塩において、 X^a が、Brであり、 R^1 が、水素
 であり、 R^2 が、ベンジルオキシカルボニル (Cbz) である、実施形態30または31
 に記載の方法。

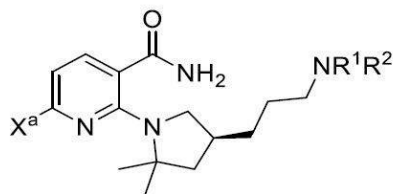
35. 式 (V) の化合物またはその塩において、 X^b が、 $-OC_6F_5$ であり、 X^c が、
 Fである、実施形態30～34のいずれか1つに記載の方法。

36. 式 (IV) の化合物またはその塩と、式 (V) の化合物またはその塩との組み合
 わせが、少なくとも1つの第4の塩基の存在下で行われる、実施形態30～35のいづれ
 か1つに記載の方法。

37. 少なくとも1つの第4の塩基が、アルコキシ塩基である、実施形態36に記載の
 方法。

38. アルコキシ塩基が、リチウム*t*-アミレート (*t*-AmOLi)、ナトリウム*t*-
t-アミレート (*t*-AmONa)、カリウム*t*-アミレート (*t*-AmOK)、およびリ
 チウム*t*-ブトキシド (LiO*t*-Bu) から選択される、実施形態37に記載の方法。

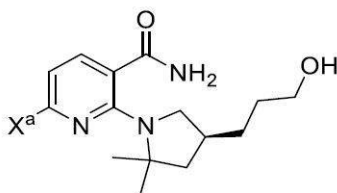
39. 式 (IV) の化合物、
 【化154】



(IV)

またはその塩が、式 (VI) の化合物、

【化 1 5 5】



(V I)

またはその塩を、式 (I V) の化合物またはその塩に変換することによって調製され、
式 (V I) の化合物またはその塩において、

X^a が、F、Cl、Br、I、および $-OSO_2R$ から選択され、

R が、 $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、および $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、ハロ、またはニトロで任意に置換されたアリールから選択される、実施形態 30 ~ 32 および 35 ~ 38 のいずれか 1 つに記載の方法。

40. 式 (V I) の化合物またはその塩において、 X^a が、Br である、実施形態 39 に記載の方法。

41. 式 (I V) の化合物またはその塩への式 (V I) の化合物またはその塩の変換が、

1) 式 (V I) の化合物またはその塩のヒドロキシ基を、スルホネートエステル ($-OSO_2R$) または Cl に変換するステップと、

2) ステップ 1) のスルホネートエステルまたは Cl をアミンおよび少なくとも 1 つの第 5 の塩基と組み合わせて、式 (I V) の化合物またはその塩を生成するステップと、を含む、実施形態 39 または 40 に記載の方法。

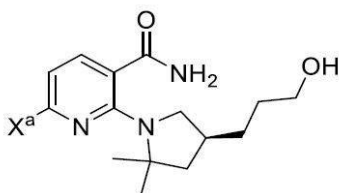
42. スルホネートエステル ($-OSO_2R$) の R 基が、 $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、および $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、ハロ、またはニトロで任意に置換されたアリールから選択される、実施形態 41 に記載の方法。

43. ステップ 1) におけるスルホネートエステルへのヒドロキシ基の変換が、メタンスルホニルクロリド ($MsCl$) およびトリエチルアミン (Et_3N) の存在下で行われる、実施形態 41 に記載の方法。

44. ステップ 2) におけるアミンが、N-フタルイミドであり、少なくとも 1 つの第 5 の塩基が、炭酸カリウム (K_2CO_3) である、実施形態 41 または 42 に記載の方法。

45. 式 (V I) の化合物、

【化 1 5 6】



(V I)

またはその塩が、化合物 2、

10

20

30

40

50

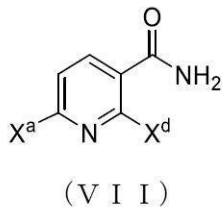
【化 1 5 7】



10

またはその塩を、式 (V I I) の化合物、

【化 1 5 8】



20

またはその塩と組み合わせて、式 (V I) の化合物またはその塩を生成することによって調製され、

式 (V I I) の化合物またはその塩において、

X^a が、F、Cl、Br、I、および $-OSO_2R$ から選択され、

R が、 $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、および $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、ハロ、またはニトロで任意に置換されたアリールから選択され、

X^d が、F、Cl、Br、および I から選択される、実施形態 39 および 41 ~ 44 のいずれか 1 つに記載の方法。

46. 式 (V I I) の化合物またはその塩において、 X^a が、Br であり、 X^d が、F である、実施形態 45 に記載の方法。

30

47. 化合物 2 またはその塩と、式 (V I I) の化合物またはその塩との組み合わせが、少なくとも 1 つの第 6 の塩基の存在下で行われる、実施形態 45 または 46 のいずれか 1 つに記載の方法。

48. 少なくとも 1 つの第 6 の塩基が、カリウム *t*-ブトキシド ($KOt-Bu$)、水酸化リチウム ($LiOH$)、三塩基性リン酸カリウム (K_3PO_4)、二塩基性リン酸カリウム (K_2HPO_4)、炭酸セシウム (Cs_2CO_3)、2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン、7-メチル-1, 5, 7-トリアザビシクロ [4. 4. 0] デカ-5-エン (MTBD)、テトラメチルグアニジン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー-7-エン (DBU)、トリエチルアミン (Et_3N)、トリブチルアミン (Bu_3N)、重炭酸ナトリウム ($NaHCO_3$)、重炭酸カリウム ($KHCO_3$)、炭酸ナトリウム (Na_2CO_3)、および炭酸カリウム (K_2CO_3) から選択される、実施形態 47 に記載の方法。

40

49. 化合物 2 またはその塩と、式 (V I I) の化合物またはその塩との組み合わせが、炭酸カリウム (K_2CO_3)、水、および 2-メチルテトラヒドロフラン (2-MeTHF) の存在下で行われる、実施形態 45 ~ 48 のいずれか 1 つに記載の方法。

50. 化合物 2、

50

【化 1 5 9】

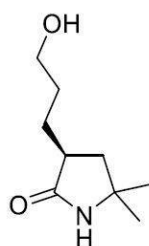


2

10

またはその塩が、化合物 3、

【化 1 6 0】



3

20

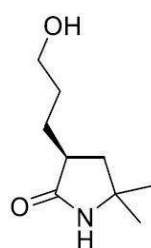
またはその塩を、化合物 2 またはその塩に変換することによって調製される、実施形態 4 5 ～ 4 9 のいずれか 1 つに記載の方法。

5 1．化合物 2 またはその塩への化合物 3 またはその塩の変換が、還元剤または還元反応条件の存在下で行われる、実施形態 5 0 に記載の方法。

5 2．還元剤が、水素化アルミニウムリチウム (LiAlH₄) である、実施形態 5 1 に記載の方法。

5 3．化合物 3、

【化 1 6 1】

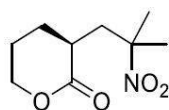


3

30

またはその塩が、化合物 4、

【化 1 6 2】



4

40

またはその塩を、化合物 3 またはその塩に変換することによって調製される、実施形態 5 0 ～ 5 2 のいずれか 1 つに記載の方法。

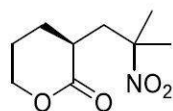
5 4．化合物 3 またはその塩への化合物 4 またはその塩の変換が、還元反応条件の存在

50

下で行われる、実施形態 53 に記載の方法。

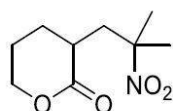
55. 還元反応条件が、水素ガス (H_2)、ならびにラネーニッケル ($Ra-Ni$)、パラジウム炭素 (Pd/C)、パラジウムアルミナ (Pd/Al_2O_3)、塩化パラジウム (II) ($PdCl_2$)、酸化白金 (PtO_2)、パラジウム／白金炭素 ($Pd/Pt/C$)、白金炭素 (Pt/C)、および塩化ニッケル (II)／水素化ホウ素ナトリウム ($NiCl_2/NaBH_4$) から選択される少なくとも 1 つの金属触媒を含む、実施形態 54 に記載の方法。

56. 化合物 4、
【化 163】



4

またはその塩が、化合物 (±) - 4、
【化 164】

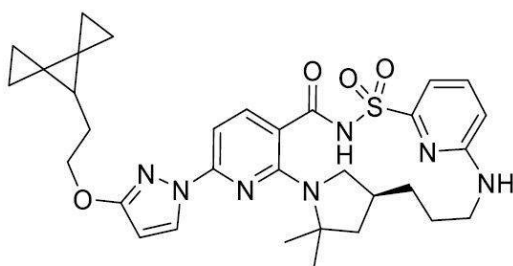


(±) - 4

またはその塩のキラル分割によって調製される、実施形態 53 ～ 55 のいずれか 1 つに記載の方法。

57. 化合物 (±) - 4 またはその塩のキラル分解が、キラルカラムクロマトグラフィー、キラル模擬移動床 (SMB) クロマトグラフィー、生物学的分割、酵素分解、液体クロマトグラフィー、塩分解、および非対称水素化から選択される方法を使用して行われる、実施形態 56 に記載の方法。

58. 化合物 I、
【化 165】



化合物 I

またはその薬学的に許容される塩を調製する方法であって、式 (VII) の化合物、

10

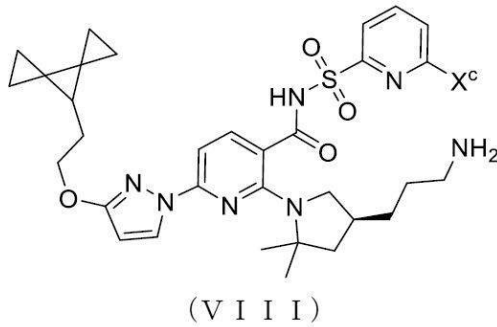
20

30

40

50

【化 1 6 6】



10

またはその塩を、化合物 I またはその薬学的に許容される塩に変換することを含み、式 (VII I) の化合物またはその塩において、 X^c が、F、Cl、Br、および I から選択される、方法。

59. 化合物 I またはその薬学的に塩への式 (VII I) の化合物またはその塩の変換が、少なくとも 1 つの第 7 の塩基の存在下で行われる、実施形態 58 に記載の方法。

60. 少なくとも 1 つの第 7 の塩基が、炭酸カリウム (K_2CO_3)、1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカー 7-エン (DBU)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA)、1,4-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン (DABCO)、1,1,3,3-テトラメチルグアニジン、水酸化カリウム (KOH)、水酸化カリウム/トリトン B (KOH/トリトン B)、水酸化カリウム/テトラ n-ブチルアンモニウムヨウ化物 (KOH/ nBu_4NH_4I)、水酸化カリウム/テトラ n-オクチルアンモニウム臭化物 (KOH/ $n-Oct_4NH_4Br$)、水酸化リチウム (LiOH)、および炭酸リチウム (Li_2CO_3) から選択される、実施形態 59 に記載の方法。

20

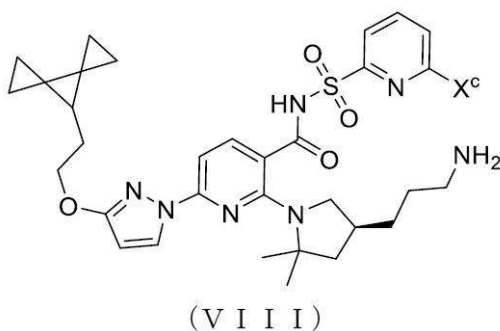
61. 少なくとも 1 つの第 7 の塩基が、炭酸カリウム (K_2CO_3) である、実施形態 59 または 60 に記載の方法。

62. 化合物 I またはその薬学的に許容される塩への式 (VII I) の化合物またはその塩の変換が、塩化マグネシウム ($MgCl_2$) をさらに含む、実施形態 61 に記載の方法。

63. 式 (VII I) の化合物、

30

【化 1 6 7】

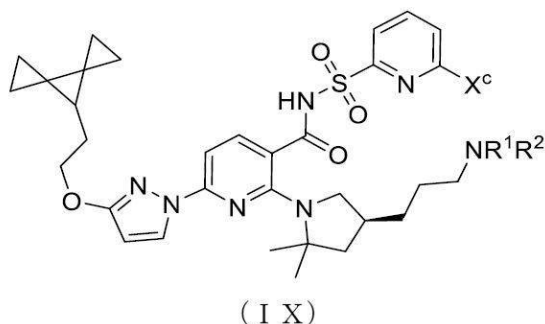


40

またはその塩が、式 (IX) の化合物、

50

【化 1 6 8】



10

またはその塩を、式 (VII) の化合物またはその塩に変換することによって調製され、式 (IX) の化合物またはその塩において、

X^c が、F、Cl、Br、および I から選択され、
式中、

R^1 が、水素であり、 R^2 が、一価の窒素保護基であり、

R^1 および R^2 が、独立して、一価の窒素保護基から選択されるか、または

R^1 および R^2 が、それらが結合する原子とともに、窒素保護基を形成する、実施形態 58 ~ 62 のいずれか 1 つに記載の方法。

64. 各一価の窒素保護基が、独立して、*t*-ブチルオキシカルボニル (Boc)、ベンジル (Bn)、テトラヒドロピラン (THP)、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル (Fmoc)、ベンジルオキシカルボニル (Cbz)、ホルミル、アセチル (Ac)、トリフルオロアセチル (TFA)、トリチル (Tr)、および *p*-トルエンスルホニル (Ts) から選択される、実施形態 63 に記載の方法。

20

65. R^1 および R^2 が、それらが結合する原子とともに、ベンジリデン、4,5-ジフェニル-3-オキサゾリン-2-オン、*N*-フタルイミド、*N*-ジクロロフタルイミド、*N*-テトラクロロフタルイミド、*N*-4-ニトロフタルイミド、*N*-チオグリコイルアミン、*N*-ジチアスクシンイミド、*N*-2,3-ジフェニルマレイミド、*N*-2,3-ジメチルマレイミド、*N*-2,5-ジメチルピロール、*N*-2,5-ビス(トリイソプロピルシロキシ)ピロール (BIPSOP)、*N*-1,1,4,4-テトラメチルジシリルアザシクロペンタン (STABASE)、*N*-1,1,3,3-テトラメチル-1,3-ジシライソインドリン (Benzostabase, BSB)、*N*-ジフェニルシリルジエチレン、*N*-5-置換 1,3-ジメチル-1,3,5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、*N*-5-置換 1,3-ジベンジル-1,3,5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、1-置換 3,5-ジニトロ-4-ピリドン、および 1,3,5-ジオキサジンから選択される窒素保護基を形成する、実施形態 63 に記載の方法。

30

66. 式 (IX) の化合物またはその塩において、 X^c が、F であり、 R^1 が、水素であり、 R^2 が、ベンジルオキシカルボニル (Cbz) である、実施形態 63 または 64 に記載の方法。

67. 式 (VII) の化合物またはその塩への式 (IX) の化合物またはその塩の変換が、還元反応条件の存在下で行われる、実施形態 63 ~ 66 のいずれか 1 つに記載の方法。

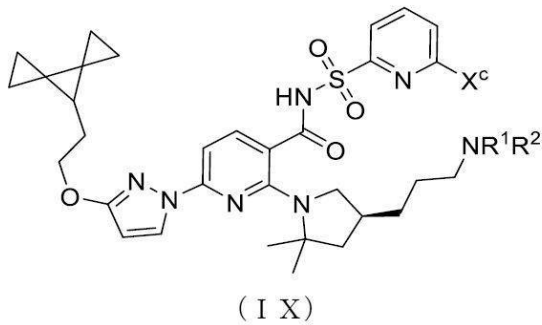
40

68. 還元反応条件が、水素ガス (H_2)、ならびにパラジウム炭素 (Pd/C)、ギ酸/トリエチルアミン/パラジウム炭素 ($HCO_2H/Et_3N/(Pd/C)$)、ギ酸アンモニウム/炭酸カリウムおよびパラジウム炭素 (NH_4HCO_2/K_2CO_3 および Pd/C)、二塩基性リン酸カリウムおよびパラジウム炭素 (K_2HPO_4 および Pd/C)、リン酸カリウムおよびパラジウム炭素 (K_3PO_4 および Pd/C)、ヒドラジンおよびパラジウム炭素 ($NH_2NH_2/(Pd/C)$)、ならびに 1,4-シクロヘキサジエンおよびパラジウム炭素から選択される、実施形態 67 に記載の方法。

69. 式 (IX) の化合物、

50

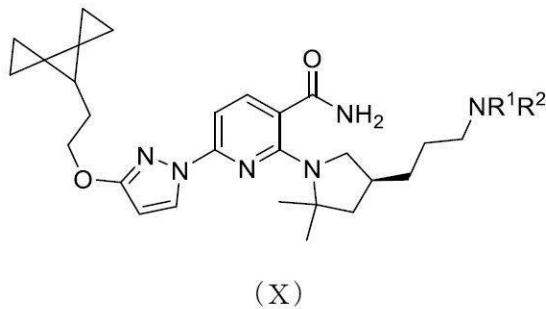
【化 1 6 9】



10

またはその塩が、式 (X) の化合物、

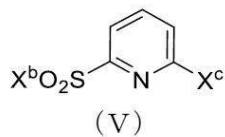
【化 1 7 0】



20

またはその塩を、式 (V) の化合物、

【化 1 7 1】



30

またはその塩と組み合わせて、式 (IX) の化合物またはその塩を生成することによって調製され、

式 (X) の化合物またはその塩において、

R^1 が、水素であり、 R^2 が、一価の窒素保護基であり、

R^1 および R^2 が、独立して、一価の窒素保護基から選択されるか、または

R^1 および R^2 が、それらが結合する原子とともに、窒素保護基を形成し、

式 (V) の化合物またはその塩において、

X^b が、Cl、F、 $-OC_6F_5$ 、

【化 1 7 2】



40

から選択され、

X^c が、F、Cl、Br、および I から選択される、実施形態 63～65、67、および 68 のいずれか 1 つに記載の方法。

70. 各一価の窒素保護基が、独立して、tert-ブチルオキシカルボニル (Boc)、ベンジル (Bn)、テトラヒドロピラニル (THP)、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル (Fmoc)、ベンジロキシカルボニル (Cbz)、ホルミル、アセチル (Ac

50

)、トリフルオロアセチル (TFA)、トリチル (Tr)、および p-トルエンスルホニル (Ts) から選択される、実施形態 69 に記載の方法。

71. R^1 および R^2 が、それらが結合する原子とともに、ベンジリデン、4,5-ジフェニル-3-オキサゾリン-2-オン、N-フタルイミド、N-ジクロロフタルイミド、N-テトラクロロフタルイミド、N-4-ニトロフタルイミド、N-チオジグリコロイルアミン、N-ジチアスクシンイミド、N-2,3-ジフェニルマレイミド、N-2,3-ジメチルマレイミド、N-2,5-ジメチルピロール、N-2,5-ビス(トリイソプロピルシロキシ)ピロール (BIPSOP)、N-1,1,4,4-テトラメチルジシリルアザシクロペンタン (STABASE)、N-1,1,3,3-テトラメチル-1,3-ジシライソインドリン (Benzostabase, BSB)、N-ジフェニルシリルジエチレン、N-5-置換 1,3-ジメチル-1,3,5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、N-5-置換 1,3-ジベンジル-1,3,5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、1-置換 3,5-ジニトロ-4-ピリドン、および 1,3,5-ジオキサジンから選択される窒素保護基を形成する、実施形態 69 に記載の方法。

10

72. 式 (X) の化合物またはその塩において、 R^1 が、水素であり、 R^2 が、Cbz であるか、または R^1 および R^2 が、それらが結合する原子とともに、N-フタルイミドを形成する、実施形態 69 ~ 71 のいずれか 1 つに記載の方法。

73. 式 (V) の化合物またはその塩において、 X^b が、 $-\text{OC}_6\text{F}_5$ であり、 X^c が、F である、実施形態 69 ~ 72 のいずれか 1 つに記載の方法。

74. 式 (X) の化合物またはその塩と、式 (V) の化合物またはその塩との組み合わせが、少なくとも 1 つの第 8 の塩基の存在下で行われる、実施形態 69 ~ 73 のいずれか 1 つに記載の方法。

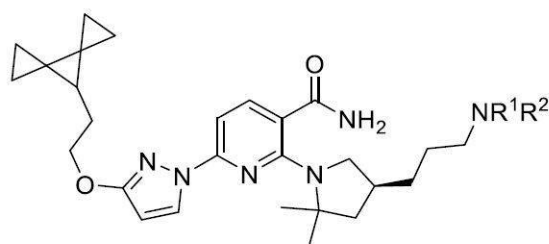
20

75. 少なくとも 1 つの第 8 の塩基が、アルコキシ塩基である、実施形態 74 に記載の方法。

76. アルコキシ塩基が、リチウム t-アミレート (t-AmOLi)、ナトリウム t-アミレート (t-AmONa)、カリウム t-アミレート (t-AmOK)、およびリチウム t-ブトキシド (LiOt-Bu) から選択される、実施形態 75 に記載の方法。

77. 式 (X) の化合物、

【化 173】

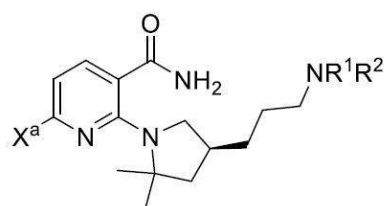


(X)

30

またはその塩が、式 (IV) の化合物、

【化 174】



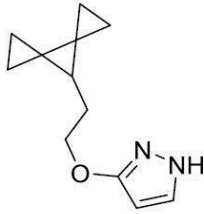
(IV)

40

またはその塩を、化合物 1、

50

【化 1 7 5】



1

またはその塩と組み合わせて、式 (X) の化合物またはその塩を生成することによって調製され、

式 (I V) の化合物またはその塩において、

X^a が、F、Cl、Br、I、および $-OSO_2R$ から選択され、

R が、 $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、および $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、ハロ、またはニトロで任意に置換されたアリールから選択され、

式中、

R^1 が、水素であり、 R^2 が、一価の窒素保護基であり、

R^1 および R^2 が、独立して、一価の窒素保護基から選択されるか、または

R^1 および R^2 が、それらが結合する原子とともに、窒素保護基を形成する、実施形態 69 ~ 76 のいずれか 1 つに記載の方法。

78. 各一価の窒素保護基が、独立して、*t*-ブチルオキシカルボニル (Boc)、ベンジル (Bn)、テトラヒドロピラニル (THP)、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル (Fmoc)、ベンジルオキシカルボニル (Cbz)、ホルミル、アセチル (Ac)、トリフルオロアセチル (TFA)、トリチル (Tr)、および *p*-トルエンシルホニル (Ts) から選択される、実施形態 77 に記載の方法。

79. R^1 および R^2 が、それらが結合する原子とともに、ベンジリデン、4,5-ジフェニル-3-オキサゾリン-2-オン、*N*-フタルイミド、*N*-ジクロロフタルイミド、*N*-テトラクロロフタルイミド、*N*-4-ニトロフタルイミド、*N*-チオジグリコロイルアミン、*N*-ジチアスクシンイミド、*N*-2,3-ジフェニルマレイミド、*N*-2,3-ジメチルマレイミド、*N*-2,5-ジメチルピロール、*N*-2,5-ビス (トリイソプロピルシロキシ) ピロール (BIPSOP)、*N*-1,1,4,4-テトラメチルジシリルアザシクロペンタン (STABASE)、*N*-1,1,3,3-テトラメチル-1,3-ジシライソインドリン (Benzostabase, BSB)、*N*-ジフェニルシリルジエチレン、*N*-5-置換 1,3-ジメチル-1,3,5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、*N*-5-置換 1,3-ジベンジル-1,3,5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、1-置換 3,5-ジニトロ-4-ピリドン、および 1,3,5-ジオキサジンから選択される窒素保護基を形成する、実施形態 77 に記載の方法。

80. 式 (I V) の化合物またはその塩において、 X^a が、Br であり、 R^1 および R^2 が、それらが結合する原子とともに、*N*-フタルイミドを形成する、実施形態 77 または 79 に記載の方法。

81. 式 (I V) の化合物またはその塩において、 X^a が、Br であり、 R^1 が、水素であり、 R^2 が、ベンジルオキシカルボニル (Cbz) である、実施形態 77 または 78 に記載の方法。

82. 式 (I V) の化合物またはその塩と、化合物またはその塩との組み合わせが、少なくとも 1 つの第 9 の塩基の存在下で行われる、実施形態 77 ~ 81 のいずれか 1 つに記載の方法。

83. 少なくとも 1 つの第 9 の塩基が、炭酸塩塩基、水酸化物塩基、アルコキシド塩基、酢酸塩塩基、アミン塩基、リン酸塩塩基、および硫酸塩塩基から選択される、実施形態 82 に記載の方法。

84. 少なくとも1つの第9の塩基が、炭酸ナトリウム (Na_2CO_3)、炭酸カリウム (K_2CO_3)、炭酸セシウム (Cs_2CO_3)、炭酸リチウム (Li_2CO_3)、水酸化ナトリウム (NaOH)、任意にTHF、MeTHF、またはIPA中で、水酸化カリウム (KOH)、ナトリウム *tert*-ブトキシド (NaOt-Bu)、任意にTHF、MeTHF、またはIPA中で、カリウム *tert*-ブトキシド (NaOt-Bu)、ピリジン、2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エン (DBU)、任意にIPA中で、7-メチル-1, 5, 7-トリアザビシクロ [4. 4. 0] デカ-5-エン (MTBD)、*t*-Bu-テトラメチルグアニジン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (DIEEA)、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド (KHMDs)、ピリジン、重炭酸ナトリウム (NaHCO_3)、重炭酸カリウム (KHCO_3)、三塩基性リン酸ナトリウム (Na_3PO_4)、および三塩基性リン酸カリウム (K_3PO_4) から選択される、実施形態82または83に記載の方法。

10

85. 少なくとも1つの第9の塩基が、炭酸カリウム (K_2CO_3) である、実施形態82~84のいずれか1つに記載の方法。

86. 式 (IV) の化合物またはその塩と、化合物1またはその塩との組み合わせが、少なくとも1つの金属触媒をさらに含む、実施形態77~85のいずれか1つに記載の方法。

87. 少なくとも1つの金属触媒が、パラジウム触媒および銅触媒から選択される、実施形態86に記載の方法。

88a. パラジウム触媒が、[(2-ジ-*tert*-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート (tBuXPhos Pd G3)、[1, 1'-ビス(ジ-*tert*-ブチルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (Pd_2dba_3)/2-ジ-*tert*-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル Pd_2dba_3 /N-フェニル-2-(ジ-*tert*-ブチルホスフィノ)ピロール、 Pd_2dba_3 /2-ジ-*tert*-ブチルホスフィノ-2'-メチルビフェニル、 Pd_2dba_3 /5-(ジ-*tert*-ブチルホスフィノ)-1', 3', 5'-トリフェニル-1'-H-[1, 4']ビピラゾール、 Pd_2dba_3 /2-(ジ-*tert*-ブチルホスフィノ)-1-(2-メトキシフェニル)-1'-H-ピロール、 Pd_2dba_3 /2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェニル、 Pd_2dba_3 /2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)3, 6'-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル (Pd_2dba_3 /BrettPhos)、 Pd_2dba_3 /ジ-*tert*-ブチル(2, 2-ジフェニル-1-メチル-1-シクロプロピル)ホスフィン、 Pd_2dba_3 /1-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2, 2-ジフェニル-1-メチルシクロプロパン、ジクロロ[1, 3-ビス(2, 6-ジ-3-ペンチルフェニル)イミダゾール-2-イリデン](3-クロロピリジル)パラジウム(II)、 Pd_2dba_3 /1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、ジクロロ[1, 1'-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)、(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート (XPhos Pd G3)、ジクロロ[2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル]パラジウム(II) ($\text{Pd}(\text{BINAP})\text{Cl}_2$)、 Pd_2dba_3 /ビス[(2-ジフェニルホスフィノ)フェニル]エーテル (Pd_2dba_3 /DPEPhos)、 Pd_2dba_3 /1, 2, 3, 4, 5-ペンタフェニル-1'--(ジ-*tert*-ブチルホスフィノ)フェロセン、 Pd_2dba_3 /2-(ジ-*tert*-ブチルホスフィノ)-2', 4', 6'-トリイソプロピル-3, 6'-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル、 Pd_2dba_3 /2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N, N-ジメチルアミノ)ビフェニル、 Pd_2dba_3 /1, 1'-ビス(ジ-*tert*-ブチルホスフィノ)フェロセン、2-ジ-*tert*-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフ

20

30

40

50

エニル／Pd₂dba₃ (tert-ブチルXPhos／Pd₂dba₃)、[2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル] [2-(2-アミノエチル)フェニル]パラジウム(II)クロリド(tBuXPhos-Pd-G1)、アリル(2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)パラジウム(II)トリフラート、[(2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート(t-BuBrettPhos-Pd-G3)、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-2', 4', 6'-トリイソプロピル-3, 6-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル／Pd₂dba₃ (t-BuBrettPhos／Pd₂dba₃)、トリフルオロメタンスルホネートアリル[(2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(II)、(2-ジシクロヘキシルホスフィノ)-2', 6'-ジメトキシビフェニル[2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート／Pd₂dba₃ (SPhos／Pd₂dba₃)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(Pd(dppf)Cl₂)、[1, 1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(Pd(dtbpf)Cl₂)、ジクロロ[1, 3-ビス(2, 6-ジ-3-ペンチルフェニル)イミダゾール-2-イリデン](3-クロロピリジル)パラジウム(II)(PEPSI I pent)、ジ-tert-ブチル(2, 2-ジフェニル-1-メチル-1-シクロプロピル)ホスフィン／Pd₂dba₃ (cBRIDP／Pd₂dba₃)、および1-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2, 2-ジフェニル-1-メチルシクロプロパン／Pd₂dba₃ (Cy-cBRIDP／Pd₂dba₃)から選択される、実施形態87に記載の方法。

88b. 活性触媒であるパラジウム(0)2-tert-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル(tBuXPhos、tert-ブチルXPhos)が、パラジウム(II)tBuXPhos前触媒(G1~G3)、またはパラジウム(0)源、例えば、Pd₂(dba)₃またはPd(PPh₃)₄、およびジ-tert-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル(tBuXPhos、tert-ブチルXPhos)の組み合わせを使用して、ならびに最終的に、還元剤およびジ-tert-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル(tBuXPhos、tert-ブチルXPhos)の存在下で、パラジウム(II)源、例えば、Pd(OAc)₂またはPd(Cl)₂を使用することによって生成される、実施形態87に記載の方法。

89. 銅触媒が、フッ化銅(II)、臭化銅(I)(CuBr)、ヨウ化銅(I)(CuI)、銅(I)チオフェン-2-カルボキシレート、および銅(I)トリフルオロメタンスルホネートトルエン複合体から選択され、N, N'-ジメチルエチレンジアミン、N, N'-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン)、1, 10-フェナントリン、8-ヒドロキシキノリン、トランス-シクロヘキサン-1, 2-ジアミン、シス-シクロヘキサン-1, 2-ジアミン、N, N'-ジメチルグリシン、2-ピコリン酸、2, 2'-ビピリジン、2-アセチルシクロヘキサノン、1, 3-ジ-tert-ブチル-1, 3-プロパンジオン、rac-BINOL、ジピバロイルメタン、2-イソブチルシクロヘキサノン、2-アミノ-4, 6-ピリミジンジオール、(1R, 2S, 4S, 5R)-6-メトキシシクロヘキサン-1, 2, 3, 4, 5-ペントール、サリチルアルドオキシム、グリコール酸、L-プロリン、2, 2'-ジピリジル、N-シクロヘキシル-2, 6-ビス(1-メチルエチル)ベンゼンアミン、N, N'-ジイソプロピル-1, 3-プロパンジオン、トランス-1, 2-ジアミノシクロヘキサン、N, N'-ジメチル-1, 3-プロパンジオン、N, N'-ジエチルエタン-1, 2-ジアミン、3-(ジメチルアミノ)-プロピルアミン、1, 4-ジアミノシクロヘキサン、N, N'-ジメチルエタン-1, 2-

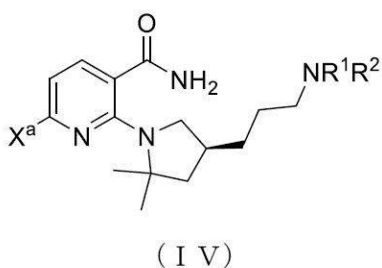
ジアミン、ジエチレントリアミン、およびトランス-*N*, *N*-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミンなどのリガンドで任意に置換される、実施形態 87 に記載の方法。

90. 少なくとも 1 つの金属触媒が、[(2-*tert*-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホネート (*t*BuXPhos Pd G3)、ビス(ジベンジリデンアセトン) パラジウム (0) (*Pd*₂*dba*₃)、ヨウ化銅 (CuI)、またはそれらの組み合わせである、実施形態 86 ~ 89 のいずれか 1 つに記載の方法。

91. 式 (IV) の化合物またはその塩と、化合物 1 またはその塩との組み合わせが、ヨウ化銅 (CuI) をさらに含む、実施形態 77 ~ 88 のいずれか 1 つに記載の方法。

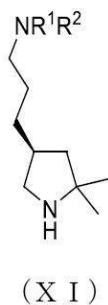
92. 式 (IV) の化合物またはその塩と、化合物 1 またはその塩との組み合わせが、ジシクロヘキシルアミン (DMCHA) をさらに含む、実施形態 91 に記載の方法。

93. 式 (IV) の化合物、
【化 176】



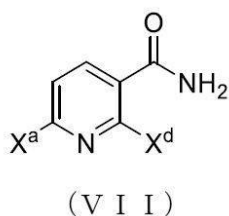
またはその塩が、式 (XI) の化合物、

【化 177】



またはその塩を、式 (VII) の化合物、

【化 178】



またはその塩と組み合わせて、式 (IV) の化合物またはその塩を生成することによって調製され、

式 (XI) の化合物またはその塩において、

*R*¹ が、水素であり、*R*² が、一価の窒素保護基であり、

*R*¹ および *R*² が、独立して、一価の窒素保護基から選択されるか、または

*R*¹ および *R*² が、それらが結合する原子とともに、窒素保護基を形成し、

式 (VII) の化合物またはその塩において、

X^a が、F、Cl、Br、I、および $-OSO_2R$ から選択され、

Rが、 $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、および $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、ハロ、またはニトロで任意に置換されたアリールから選択され、

X^d が、F、Cl、Br、およびIから選択される、実施形態77~79および82~92のいずれか1つに記載の方法。

94. 各一価の窒素保護基が、独立して、*t*-ブチルオキシカルボニル (Boc)、ベンジル (Bn)、テトラヒドロピラニル (THP)、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル (Fmoc)、ベンジルオキシカルボニル (Cbz)、ホルミル、アセチル (Ac)、トリフルオロアセチル (TFA)、トリチル (Tr)、および *p*-トルエンスルホニル (Ts) から選択される、実施形態93に記載の方法。

95. R^1 および R^2 が、それらが結合する原子とともに、ベンジリデン、4,5-ジフェニル-3-オキサゾリン-2-オン、*N*-フタルイミド、*N*-ジクロロフタルイミド、*N*-テトラクロロフタルイミド、*N*-4-ニトロフタルイミド、*N*-チオジグリコロイルアミン、*N*-ジチアスクシンイミド、*N*-2,3-ジフェニルマレイミド、*N*-2,3-ジメチルマレイミド、*N*-2,5-ジメチルピロール、*N*-2,5-ビス(トリイソプロピルシロキシ)ピロール (BIPSOP)、*N*-1,1,4,4-テトラメチルジシリルアザシクロペンタン (STABASE)、*N*-1,1,3,3-テトラメチル-1,3-ジシライソインドリン (Benzostabase, BSB)、*N*-ジフェニルシリルジエチレン、*N*-5-置換1,3-ジメチル-1,3,5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、*N*-5-置換1,3-ジベンジル-1,3,5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、1-置換3,5-ジニトロ-4-ピリドン、および1,3,5-ジオキサジンから選択される窒素保護基を形成する、実施形態93に記載の方法。

96. 式(XI)の化合物またはその塩において、 R^1 が、水素であり、 R^2 が、ベンジルオキシカルボニル (Cbz) である、実施形態93または94に記載の方法。

97. 式(XI)の化合物またはその塩において、 R^1 および R^2 が、それらが結合する原子とともに、*N*-フタルイミドを形成する、実施形態93または95に記載の方法。

98. 式(VII)の化合物またはその塩において、 X^a が、Brであり、 X^d が、Fである、実施形態93~97のいずれか1つに記載の方法。

99. 式(XI)の化合物またはその塩と、式(VII)の化合物またはその塩との組み合わせが、少なくとも1つの第10の塩基の存在下で行われる、実施形態93~98のいずれか1つに記載の方法。

100. 少なくとも1つの第10の塩基が、炭酸塩塩基である、実施形態99に記載の方法。

101. 少なくとも1つの第10の塩基が、炭酸カリウム (K_2CO_3) である、実施形態99または100に記載の方法。

102. 式(XI)の化合物またはその塩と、式(VII)の化合物またはその塩との組み合わせが、塩化亜鉛 ($ZnCl_2$) をさらに含む、実施形態101に記載の方法。

103. 式(XI)の化合物、

【化179】



(X I)

またはその塩が、式 (X I I) の化合物、
【化 1 8 0】



(X I I)

10

またはその塩を、式 (X I) の化合物またはその塩に変換することによって調製され、式 (X I I) の化合物またはその塩において、R³ が、一価の窒素保護基である、実施形態 93～102 のいずれか 1 つに記載の方法。

104. 各一価の窒素保護基が、*t*-ブチルオキシカルボニル (Boc)、ベンジルオキシカルボニル (Cbz)、および *N*-フタルイミドから選択される、実施形態 103 に記載の方法。

105. 式 (X I I) の化合物またはその塩において、R³ が、*t*-ブチルオキシカルボニル (Boc) である、実施形態 103 または 104 に記載の方法。

20

106. 式 (X I) の化合物またはその塩への式 (X I I) の化合物またはその塩の変換が、

1) (X I I) の化合物の 1 級アミンまたはその塩を、保護アミン-NR¹R²に変換するステップと、

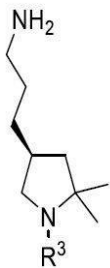
2) R³ を脱保護して、式 (X I) の化合物またはその塩を生成するステップと、を含む、実施形態 103～105 のいずれか 1 つに記載の方法。

107. ステップ 1) における変換が、クロロギ酸ベンジル (Cbz-Cl) および炭酸カリウム (KOH) の存在下で行われる、実施形態 106 に記載の方法。

108. ステップ 2) における R³ が、塩酸 (HCl)、メタンスルホン酸 (MsOH)、またはトリフルオロ酢酸で脱保護される、実施形態 106 または 107 に記載の方法。

30

109. 式 (X I I) の化合物、
【化 1 8 1】



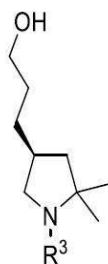
(X I I)

40

またはその塩が、式 (X V) の化合物、

50

【化 1 8 2】



(XV)

10

またはその塩を、式 (X I I) の化合物またはその塩に変換することによって調製され、式 (X V) の化合物またはその塩において、 R^3 が、一価の窒素保護基である、実施形態 1 0 3 ~ 1 0 8 のいずれか 1 つに記載の方法。

1 1 0. 各一価の窒素保護基が、独立して、*t*-ブチルオキシカルボニル (B o c)、ベンジル (B n)、テトラヒドロピラニル (T H P)、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル (F m o c)、ベンジルオキシカルボニル (C b z)、ホルミル、アセチル (A c)、トリフルオロアセチル (T F A)、トリチル (T r)、および *p*-トルエンシルホニル (T s) から選択される、実施形態 1 0 9 に記載の方法。

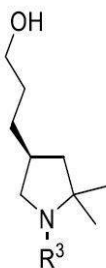
20

1 1 1. 式 (X V) の化合物またはその塩において、 R^3 が、*t*-ブチルオキシカルボニル (B o c) である、実施形態 1 0 9 または 1 1 0 に記載の方法。

1 1 2. 式 (X I I) の化合物またはその塩への式 (X V) の化合物またはその塩の変換が、

1) 式 (X V) の化合物、

【化 1 8 3】



(XV)

30

またはその塩を、式 (X I V) の化合物、

【化 1 8 4】



(XIV)

40

またはその塩に変換するステップと、

2) 式 (X I V) の化合物またはその塩を、式 (X I I I) の化合物、

50

【化 185】



(XIII)

10

またはその塩に変換するステップと、

3) 式 (XIII) の化合物またはその塩を、式 (XI) の化合物またはその塩に変換するステップと、を含み、

式 (XIII) ~ (XV) の化合物またはそれらの塩において、R³が、一価の窒素保護基であり、式 (XV) の化合物またはその塩において、

R⁴が、-SO₂Rであり、

Rが、-C₁₋₁₀アルキル、-C₁₋₁₀ハロアルキル、および-C₁₋₁₀アルキル、-C₁₋₁₀ハロアルキル、ハロ、またはニトロで任意に置換されたアリールから選択される、実施形態 109 ~ 111 のいずれか 1 つに記載の方法。

20

113. 各一価の窒素保護基が、独立して、tert-ブチルオキシカルボニル (Boc)、ベンジル (Bn)、テトラヒドロピラニル (THP)、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル (Fmoc)、ベンジルオキシカルボニル (Cbz)、ホルミル、アセチル (Ac)、トリフルオロアセチル (TFA)、トリチル (Tr)、および p-トルエンシルホニル (Ts) から選択される、実施形態 112 に記載の方法。

114. 式 (XIII) ~ (XV) の化合物またはそれらの塩において、R³が、tert-ブチルオキシカルボニル (Boc) である、実施形態 112 または 113 に記載の方法。

115. 式 (XV) の化合物またはその塩において、R⁴が、4-ニトロベンジルスルホニルクロリド (NsCl) である、実施形態 112 ~ 114 のいずれか 1 つに記載の方法。

30

116. 式 (XV) の化合物またはその塩への式 (XV) の化合物またはその塩の変換が、4-ニトロベンジルスルホニルクロリド (NsCl) および少なくとも 1 つの第 11 の塩基の存在下で行われる、実施形態 112 ~ 115 のいずれか 1 つに記載の方法。

117. 少なくとも 1 つの第 11 の塩基が、アミン塩基または炭酸塩塩基である、実施形態 116 に記載の方法。

118. 式 (XIII) の化合物またはその塩への式 (XV) の化合物またはその塩の変換が、アジド源の存在下で行われる、実施形態 112 ~ 117 のいずれか 1 つに記載の方法。

119. アジド源が、アジ化ナトリウム (NaN₃) である、実施形態 118 に記載の方法。

40

120. 式 (XI) の化合物またはその塩への式 (XIII) の化合物またはその塩の変換が、還元反応条件の存在下で行われる、実施形態 112 ~ 119 のいずれか 1 つに記載の方法。

121. 還元反応条件が、水素ガス (H₂) ならびに二酸化白金 (PtO₂) およびパラジウム炭素 (Pd/C) から選択される金属触媒を含む、実施形態 120 に記載の方法。

122. 式 (XV) の化合物、

50

【化 1 8 6】



(X V)

10

またはその塩が、化合物 2、

【化 1 8 7】



2

20

またはその塩を、式 (X V) の化合物またはその塩に変換することによって調製される、実施形態 1 1 2 ~ 1 2 1 のいずれか 1 つに記載の方法。

1 2 3. 式 (X V) の化合物またはその塩への化合物 2 またはその塩の変換が、ジ-tert-ブチルジカーボネート (Boc₂O) の存在下で行われる、実施形態 1 2 2 に記載の方法。

1 2 4. 式 (X V) の化合物またはその塩を、L-グルタミン酸と組み合わせることをさらに含む、実施形態 1 2 3 に記載の方法。

30

1 2 5. 化合物 2、

【化 1 8 8】



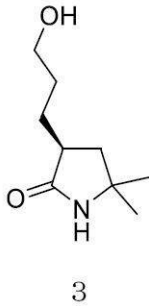
2

40

またはその塩が、化合物 3、

50

【化 1 8 9】



10

またはその塩を、化合物 2 またはその塩に変換することによって調製される、実施形態 1 2 2 または 1 2 4 に記載の方法。

1 2 6．化合物 2 またはその塩への化合物 3 またはその塩の変換が、還元剤または少なくとも 1 つの溶媒の存在下で行われる、実施形態 1 2 5 に記載の方法。

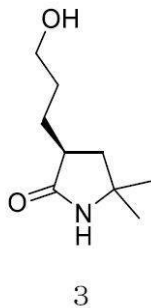
1 2 7．還元剤が、水素化アルミニウムリチウム (LiAlH_4) である、実施形態 1 2 6 に記載の方法。

1 2 8．少なくとも 1 つの溶媒が、2-メチルテトラヒドロフラン (2-MeTHF) である、実施形態 1 2 7 に記載の方法。

1 2 9．化合物 3、

【化 1 9 0】

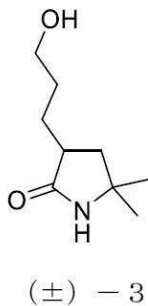
20



30

またはその塩が、化合物 (±) - 3、

【化 1 9 1】



40

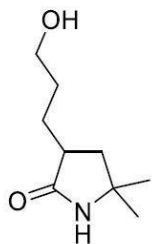
またはその塩のキラル分割によって調製される、実施形態 1 2 5 ~ 1 2 8 のいずれか 1 つに記載の方法。

1 3 0．化合物 (±) - 3 のキラル分解が、キラルカラムクロマトグラフィー、キラル模擬移動床 (SMB) クロマトグラフィー、生物学的分割、酵素分解、液体クロマトグラフィー、塩分解、および非対称水素化から選択される方法を使用して行われる、実施形態 1 2 9 に記載の方法。

1 3 1．化合物 (±) - 3、

50

【化 1 9 2】

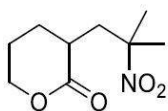


(±) - 3

10

またはその塩が、化合物 (±) - 4、

【化 1 9 3】



(±) - 4

20

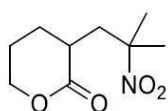
またはその塩を、化合物 (±) - 3 またはその塩に変換することによって調製される、実施形態 1 2 9 または 1 3 0 に記載の方法。

1 3 2. 化合物 (±) - 3 またはその塩への化合物 (±) - 4 またはその塩の変換が、還元反応条件の存在下で行われる、実施形態 1 3 1 に記載の方法。

1 3 3. 還元反応条件が、水素ガス (H₂) およびラネーニッケルを含む、実施形態 1 3 2 に記載の方法。

1 3 4. 化合物 (±) - 4、

【化 1 9 4】

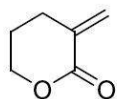


(±) - 4

30

またはその塩が、化合物 5、

【化 1 9 5】



5

40

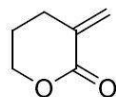
またはその塩を、2-ニトロプロパンと組み合わせて、化合物 (±) - 4 またはその塩を生成することによって調製される、実施形態 1 3 1 ~ 1 3 3 のいずれか 1 つに記載の方法。

1 3 5. 化合物 5 またはその塩と、2-ニトロプロパンとの組み合わせが、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エン (DBU) の存在下で行われる、実施形態 1 3 4 に記載の方法。

1 3 6. 化合物 5、

50

【化 1 9 6】



5

またはその塩が、 δ -バレロラクトンを化合物 5 またはその塩に変換することによって調製される、実施形態 1 3 4 または 1 3 5 に記載の方法。

1 3 7. 化合物 5 またはその塩への δ -バレロラクトンの変換が、

10

1) δ -バレロラクトンをギ酸アルキルおよび少なくとも 1 つの第 1 2 の塩基と組み合わせるステップと、

2) ステップ 1) の生成物をパラホルムアルデヒドと組み合わせるステップと、を含む、実施形態 1 3 6 に記載の方法。

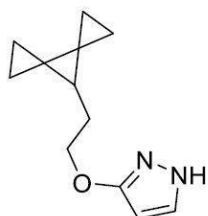
1 3 8. 方法が、ステップ 2) の生成物を SiO_2 と接触させて、化合物 5 またはその塩を生成することをさらに含む、実施形態 1 3 7 に記載の方法。

1 3 9. ギ酸アルキルが、ギ酸エチルであり、少なくとも 1 つの第 1 2 の塩基が、水素化ナトリウム (NaH) である、実施形態 1 3 7 または 1 3 8 に記載の方法。

1 4 0. 化合物 1、

【化 1 9 7】

20

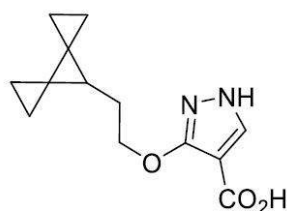


1

またはその塩が、化合物 6、

30

【化 1 9 8】



6

またはその塩を、化合物 1 またはその塩に変換することによって調製される、実施形態 3 ~ 2 4 および 7 7 ~ 9 2 のいずれか 1 つに記載の方法。

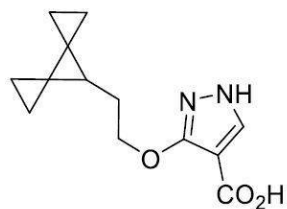
40

1 4 1. 化合物 1 またはその塩への化合物 6 またはその塩の変換が、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンダー 7-エン (DBU) の存在下で行われる、実施形態 1 4 0 に記載の方法。

1 4 2. 化合物 6、

50

【化 1 9 9】

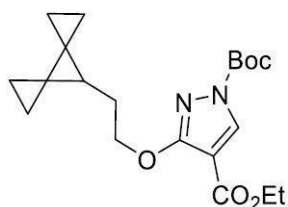


6

10

またはその塩が、化合物 7、

【化 2 0 0】



7

20

またはその塩を、化合物 6 またはその塩に変換することによって調製される、実施形態 1 4 0 または 1 4 1 に記載の方法。

1 4 3. 化合物 6 またはその塩への化合物 7 またはその塩の変換が、少なくとも 1 つの第 1 3 の塩基および少なくとも 1 つの溶媒の存在下で行われる、実施形態 1 4 2 に記載の方法。

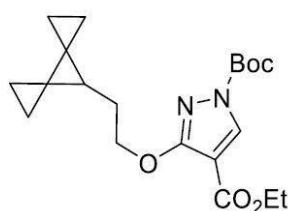
1 4 4. 少なくとも 1 つの第 1 3 の塩基が、水酸化カリウム (KOH) である、実施形態 1 4 3 に記載の方法。

1 4 5. 少なくとも 1 つの溶媒が、メタノール (MeOH) である、実施形態 1 4 3 または 1 4 4 に記載の方法。

1 4 6. 化合物 7、

30

【化 2 0 1】



7

40

またはその塩が、化合物 8、

【化 2 0 2】

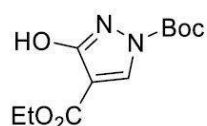


8

50

またはその塩を、化合物 9、

【化 2 0 3】



9

またはその塩と組み合わせて、化合物 7 またはその塩を生成することによって調製される、実施形態 1 4 2 ~ 1 4 5 のいずれか 1 つに記載の方法。

1 4 7. 化合物 8 またはその塩と、化合物 9 またはその塩との組み合わせが、ホスフィンおよびアゾジカルボキシレートの存在下で行われる、実施形態 1 4 6 に記載の方法。

1 4 8. ホスフィンが、トリフェニルホスフィン (P P h₃) である、実施形態 1 4 7 に記載の方法。

1 4 9. アゾジカルボキシレートが、ジイソプロピルアゾカルボキシレート (D I A D) である、実施形態 1 4 7 または 1 4 8 に記載の方法。

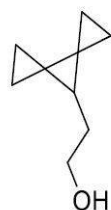
1 5 0. 化合物 8 またはその塩と、化合物 9 またはその塩との組み合わせが、スルホニルクロリドおよび少なくとも 1 つの第 1 4 の塩基の存在下で行われる、実施形態 1 4 6 ~ 1 4 9 のいずれか 1 つに記載の方法。

1 5 1. スルホニルクロリドが、メタンスルホニルクロリド (M s C l) または p - トルエンスルホニルクロリド (T s C l) である、実施形態 1 5 0 に記載の方法。

1 5 2. 少なくとも 1 つの第 1 4 の塩基が、トリエチルアミン (E t₃ N) である、実施形態 1 5 0 または 1 5 1 に記載の方法。

1 5 3. 化合物 8、

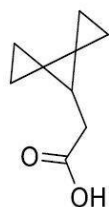
【化 2 0 4】



8

またはその塩が、化合物 1 0、

【化 2 0 5】



1 0

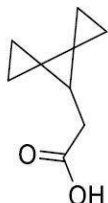
またはその塩を、化合物 8 またはその塩に変換することによって調製される、実施形態 1 4 6 ~ 1 5 2 のいずれか 1 つに記載の方法。

1 5 4. 化合物 8 またはその塩への化合物 1 0 またはその塩の変換が、還元剤の存在下で行われる、実施形態 1 5 3 に記載の方法。

1 5 5. 還元剤が、水素化アルミニウムリチウム (L i A l H₄)、三フッ化ホウ素／水素化ホウ素ナトリウム (B F₃ / N a B H₄)、ボラン (B H₃)、ならびにボランジメ

チルスルフィド (BH_3SMe_2) およびボランテトラヒドロフラン ($\text{BH}_3\text{-THF}$) などのボラン複合体、ビトリド (ビス (2-メトキシエトキシ) 水素化アルミニウムナトリウム)、水素化ホウ素亜鉛 ($\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$)、および水素化ジイソブチルアルミニウム (DIBAL-H) から選択される、実施形態 154 に記載の方法。

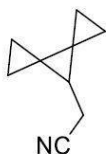
156. 化合物 10、
【化 206】



10

10

またはその塩が、化合物 11、
【化 207】



11

20

またはその塩を、化合物 10 またはその塩に変換することによって調製される、実施形態 153 ~ 155 のいずれか 1 つに記載の方法。

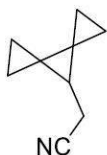
157. 化合物 10 またはその塩への化合物 11 またはその塩の変換が、少なくとも 1 つの第 15 の塩基および少なくとも 1 つの溶媒の存在下で行われる、実施形態 156 に記載の方法。

158. 少なくとも 1 つの第 15 の塩基が、水酸化ナトリウム (NaOH)、水酸化カリウム (KOH)、および水酸化バリウム ($\text{Ba}(\text{OH})_2$) から選択される、実施形態 157 に記載の方法。

30

159. 少なくとも 1 つの溶媒が、エタノール (EtOH)、メタノール (MeOH)、エチレングリコール、ジエチレングリコール、および水から選択される、実施形態 157 または 158 に記載の方法。

160. 化合物 11、
【化 208】



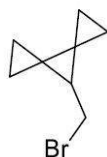
11

40

またはその塩が、化合物 12、

50

【化 2 0 9】



1 2

またはその塩を、化合物 1 1 またはその塩に変換することによって調製される、実施形態 1 5 6 ~ 1 5 9 のいずれか 1 つに記載の方法。

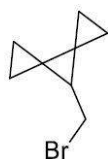
10

1 6 1. 化合物 1 1 またはその塩への化合物 1 2 またはその塩の変換が、シアニド源の存在下で行われる、実施形態 1 6 0 に記載の方法。

1 6 2. シアニド源が、シアン化ナトリウム (NaCN) である、実施形態 1 6 1 に記載の方法。

1 6 3. 化合物 1 2、

【化 2 1 0】

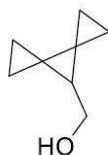


1 2

20

またはその塩が、化合物 1 3、

【化 2 1 1】



1 3

30

またはその塩を、化合物 1 2 またはその塩に変換することによって調製される、実施形態 1 6 0 または 1 6 2 のいずれか 1 つに記載の方法。

1 6 4. 化合物 1 2 またはその塩への化合物 1 3 またはその塩の変換が、ホスフィン、臭素源、および少なくとも 1 つの第 1 6 の塩基の存在下で行われる、実施形態 1 6 3 に記載の方法。

1 6 5. ホスフィンが、トリフェニルホスフィン (PPh₃) である、実施形態 1 6 4 に記載の方法。

1 6 6. 臭素源が、分子臭素 (Br₂) である、実施形態 1 6 4 または 1 6 5 に記載の方法。

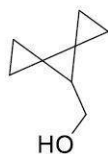
40

1 6 7. 少なくとも 1 つの第 1 6 の塩基が、ピリジンである、実施形態 1 6 4 ~ 1 6 6 のいずれか 1 つに記載の方法。

1 6 8. 化合物 1 3、

50

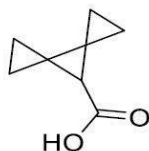
【化 2 1 2】



1 3

またはその塩が、化合物 1 4、

【化 2 1 3】



1 4

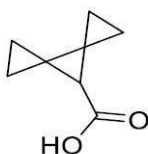
またはその塩を、化合物 1 3 またはその塩に変換することによって調製される、実施形態 1 6 3 ~ 1 6 7 のいずれか 1 つに記載の方法。

1 6 9. 化合物 1 3 またはその塩への化合物 1 4 またはその塩の変換が、還元剤の存在下で行われる、実施形態 1 6 8 に記載の方法。

1 7 0. 還元剤が、水素化アルミニウムリチウム (LiAlH_4)、三フッ化ホウ素／水素化ホウ素ナトリウム ($\text{BF}_3/\text{NaBH}_4$)、ボラン (BH_3)、ならびにボランジメチルスルフィド (BH_3SMe_2) およびボランテトラヒドロフラン ($\text{BH}_3\text{-THF}$) などのボラン複合体、ビトリド (ビス (2-メトキシエトキシ) 水素化アルミニウムナトリウム)、水素化ホウ素亜鉛 ($\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$)、および水素化ジイソブチルアルミニウム (DIBAL-H) から選択される、実施形態 1 6 9 に記載の方法。

1 7 1. 化合物 1 4、

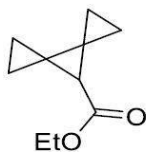
【化 2 1 4】



1 4

またはその塩が、化合物 1 5、

【化 2 1 5】



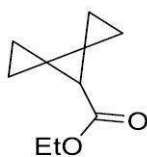
1 5

またはその塩を、化合物 1 4 またはその塩に変換することによって調製される、実施形態 1 6 8 ~ 1 7 0 のいずれか 1 つに記載の方法。

1 7 2. 化合物 1 4 またはその塩への化合物 1 5 またはその塩の変換が、メタノール (

MeOH) 中の水酸化ナトリウム (NaOH) の存在下で行われる、実施形態 171 に記載の方法。

173. 化合物 15、
【化 216】



15

10

またはその塩が、化合物 16、
【化 217】



16

またはその塩を、化合物 15 またはその塩に変換することによって調製される、実施形態 171 または 172 に記載の方法。

20

174. 化合物 15 またはその塩への化合物 16 またはその塩の変換が、エチル 2-ジ
アゾアセテートおよび金属触媒の存在下で行われる、実施形態 173 に記載の方法。

175. 金属触媒が、酢酸ロジウム (II) 二量体 ($\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$) または銅トリ
フレート ($\text{Cu}(\text{OTf})_2$) である、実施形態 174 に記載の方法。

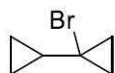
176. 化合物 16、
【化 218】



16

30

またはその塩が、化合物 17、
【化 219】



17

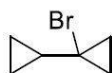
またはその塩を、化合物 16 またはその塩に変換することによって調製される、実施形態 173 ~ 175 のいずれか 1 つに記載の方法。

40

177. 化合物 16 またはその塩への化合物 17 またはその塩の変換が、少なくとも 1
つの第 17 の塩基の存在下で行われる、実施形態 176 に記載の方法。

178. 少なくとも 1 つの第 17 の塩基が、カリウム t-ブトキシド (KOt-Bu)
である、実施形態 177 に記載の方法。

179. 化合物 17、
【化 220】

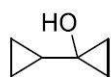


17

50

またはその塩が、化合物 18、

【化 2 2 1】



18

またはその塩を、化合物 17 またはその塩に変換することによって調製される、実施形態 176～178 のいずれか 1 つに記載の方法。

180. 化合物 18 またはその塩と、化合物 17 またはその塩との組み合わせが、ホスフィン、臭素源、および少なくとも 1 つの第 18 の塩基の存在下で行われる、実施形態 179 に記載の方法。

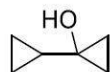
181. ホスフィンが、トリフェニルホスフィン (PPh_3) である、実施形態 180 に記載の方法。

182. 臭素源が、分子臭素 (Br_2) である、実施形態 180 または 181 に記載の方法。

183. 少なくとも 1 つの第 18 の塩基が、ピリジンである、実施形態 180～182 のいずれか 1 つに記載の方法。

184. 化合物 18、

【化 2 2 2】



18

またはその塩が、化合物 19、

【化 2 2 3】



19

またはその塩を、化合物 18 またはその塩に変換することによって調製される、実施形態 179～183 のいずれか 1 つに記載の方法。

185. 化合物 18 またはその塩への化合物 19 またはその塩の変換が、臭化エチルマグネシウム (EtMgBr) およびチタン (IV) イソプロポキシド ($\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$) の存在下で行われる、実施形態 184 に記載の方法。

186. 以下から選択される化合物、

10

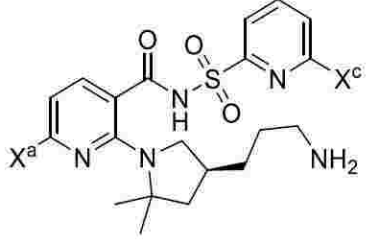
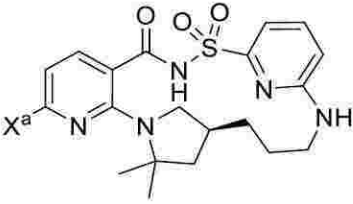
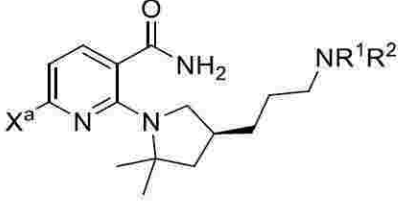
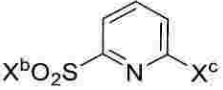
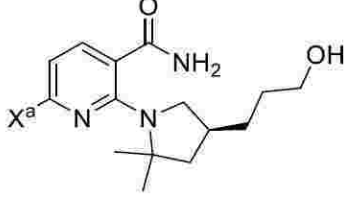
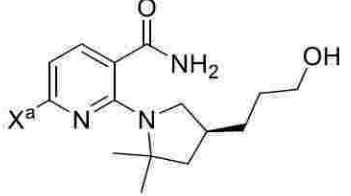
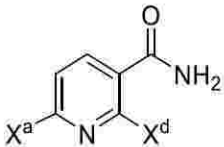
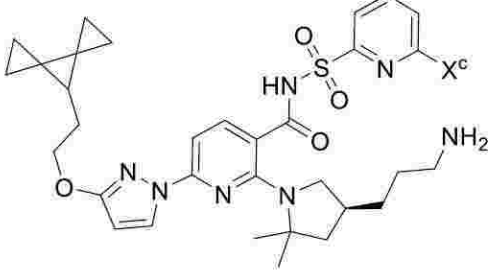
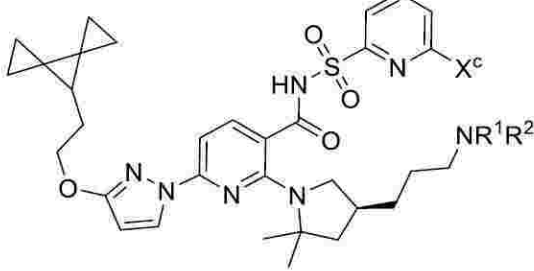
20

30

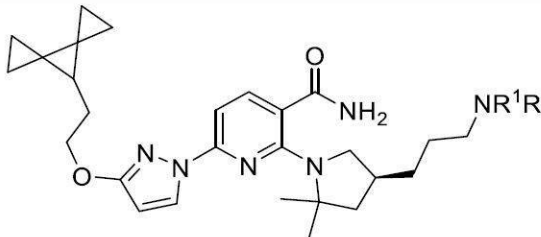
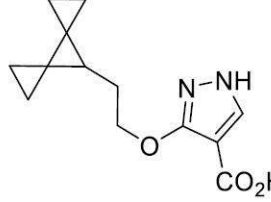
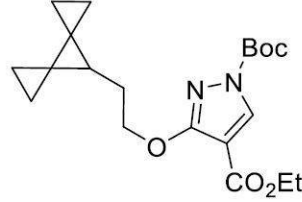
40

50

【表 4 - 1】

 (I)、	 (II)、
 (III)、	 (IV)、
 (V)、	 (VI)、
 (VI)、	 (VII)、
 (VIII)、	 (IX)、

【表 4 - 2】

 (X)、	 (XI)
 (XII)	 (XIII)、
 (XIV)、	 (XIVa)、
 6、および	 7、

ならびにその塩であって、
式中、

X^a が、F、Cl、Br、I、および $-OSO_2R$ から選択され、

R が、 $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、および $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、ハロ、またはニトロで任意に置換されたアリールから選択され、

X^b が、Cl、F、 $-OC_6F_5$ 、

【化 2 2 4】



から選択され、

X^c が、F、Cl、Br、および I から選択され、

X^d が、F、Cl、Br、および I から選択され、

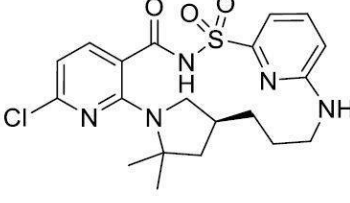
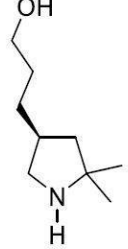
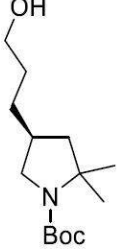
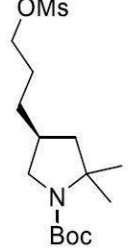
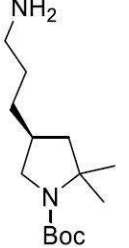
R^3 が、一価の窒素保護基であり、

R^4 が、 $-SO_2R$ であり、

R が、 $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、および $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、ハロ、またはニトロで任意に置換されたアリールから選択され、
式中、

R^1 が、水素であり、 R^2 が、一価の窒素保護基であり、
 R^1 および R^2 が、独立して、一価の窒素保護基から選択されるか、または
 R^1 および R^2 が、それらが結合する原子とともに、窒素保護基を形成し、
化合物が、

【表 5】

 40、	 41、
 2、	 42、
 43、もしくは	 44、

またはその塩ではない、化合物、ならびにその塩。

187. 各一価の窒素保護基が、独立して、 t -ブチルオキシカルボニル (Boc)、ベンジル (Bn)、テトラヒドロピラニル (THP)、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル (Fmoc)、ベンジルオキシカルボニル (Cbz)、ホルミル、アセチル (Ac)、トリフルオロアセチル (TFA)、トリチル (Tr)、および p -トルエンスルホニル (Ts) から選択される、実施形態 186 に記載の化合物。

188. R^1 および R^2 が、それらが結合する原子とともに、ベンジリデン、4,5-ジフェニル-3-オキサゾリン-2-オン、 N -フタルイミド、 N -ジクロロフタルイミド、 N -テトラクロロフタルイミド、 N -4-ニトロフタルイミド、 N -チオジグリコイルアミン、 N -ジチアスクシンイミド、 N -2,3-ジフェニルマレイミド、 N -2,3-ジメチルマレイミド、 N -2,5-ジメチルピロール、 N -2,5-ビス(トリイソプロピルシロキシ)ピロール (BIPSOP)、 N -1,1,4,4-テトラメチルジシリルアザシクロペンタン (STABASE)、 N -1,1,3,3-テトラメチル-1,3-ジシライソインドリン (Benzostabase, BSB)、 N -ジフェニルシリルジエチレン、 N -5-置換 1,3-ジメチル-1,3,5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、 N -5-置換 1,3-ジベンジル-1,3,5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、1-置換 3,5-ジニトロ-4-ピリドン、および 1,3,5-ジオキサジンから選択される窒素保護基を形成する、実施形態 186 に記載の化合物。

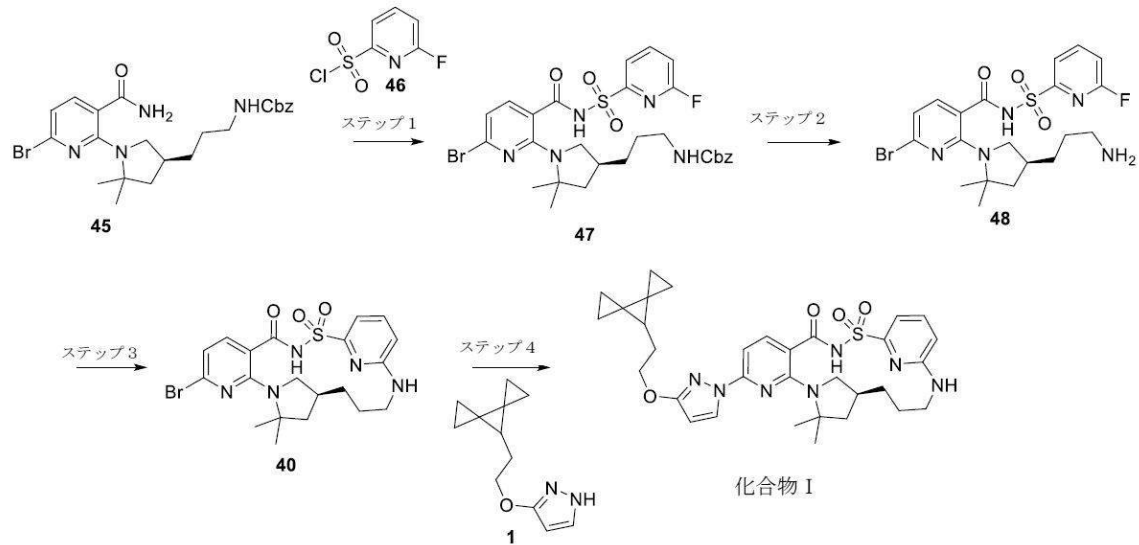
【0230】

一般的な合成

化合物 I は、スキーム 1 に従って合成することができる。

【化225】

スキーム 1. 化合物 I の合成



10

20

【0231】

いくつかの実施形態では、本開示は、

- 1) 化合物 45 を化合物 46 と組み合わせて、化合物 47 を生成するステップ、
- 2) 化合物 47 を化合物 48 に変換するステップ、
- 3) 化合物 48 を化合物 40 に変換するステップ、および
- 4) 化合物 40 を化合物 1 と組み合わせて、化合物 I を生成するステップ、のうちの 1 つ以上を含むプロセスを対象とする。

【0232】

いくつかの実施形態では、化合物 45 を、アルコキシド塩基の存在下で化合物 46 と組み合わせて、化合物 47 を生成する。

30

【0233】

いくつかの実施形態では、化合物 47 は、酸の存在下で化合物 48 に変換される。

【0234】

いくつかの実施形態では、化合物 48 は、塩基の存在下で化合物 40 に変換される。

【0235】

いくつかの実施形態では、化合物 40 を、塩基および任意に金属触媒の存在下で化合物 1 と組み合わせて、化合物 I を生成する。

【0236】

いくつかの実施形態では、化合物 40 を、銅触媒の存在下で化合物 1 と組み合わせて、化合物 I を生成する。

40

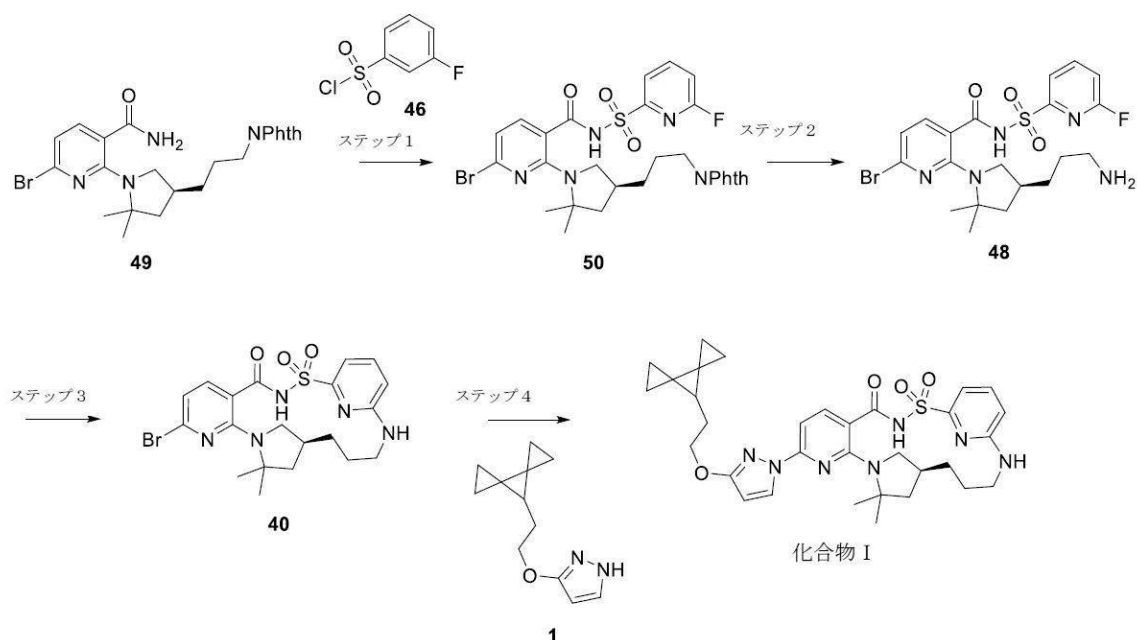
【0237】

化合物 I は、スキーム 2 に従って合成することもできる。

50

【化 2 2 6】

スキーム 2. 化合物 I の代替合成



10

【 0 2 3 8】

いくつかの実施形態では、本開示は、

- 1) 化合物 49 を、アルコキシド塩基の存在下で化合物 46 と組み合わせて、化合物 50 を生成するステップ、
- 2) 化合物 50 を化合物 48 に変換するステップ、
- 3) 化合物 48 を化合物 40 に変換するステップ、および
- 4) 化合物 40 を化合物 1 と組み合わせて、化合物 I を生成するステップ、のうちの 1 つ以上を含むプロセスを対象とする。

【 0 2 3 9】

いくつかの実施形態では、化合物 49 を、アルコキシド塩基の存在下で化合物 46 と組み合わせて、化合物 50 を生成する。

【 0 2 4 0】

いくつかの実施形態では、化合物 50 は、水性塩基の存在下で化合物 48 に変換される。

【 0 2 4 1】

いくつかの実施形態では、化合物 48 は、塩基の存在下で化合物 40 に変換される。

【 0 2 4 2】

いくつかの実施形態では、化合物 40 を、塩基および任意に少なくとも 1 つの金属触媒の存在下で化合物 1 と組み合わせて、化合物 I を生成する。

【 0 2 4 3】

化合物 I は、スキーム 3 に従って合成することもできる。

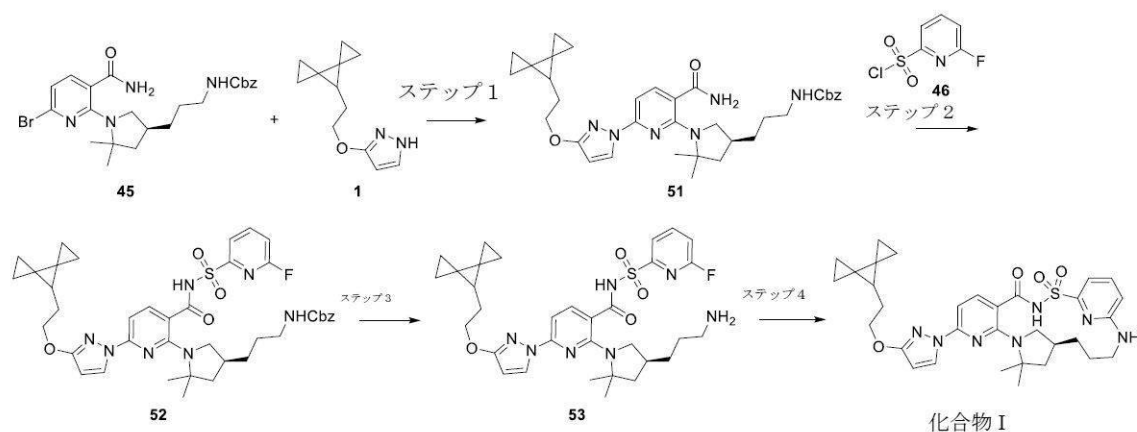
30

40

50

【化 2 2 7】

スキーム 3. 化合物 I の代替合成



10

【0 2 4 4】

いくつかの実施形態では、本開示は、

- 1) 化合物 4 5 を化合物 1 と組み合わせて、化合物 5 1 を生成するステップ、
- 2) 化合物 5 1 を化合物 4 6 と組み合わせて、化合物 5 2 を生成するステップ、
- 3) 化合物 5 2 を化合物 5 3 に変換するステップ、および
- 4) 化合物 5 3 を化合物 I に変換するステップ、のうちの 1 つ以上を含むプロセスを対象とする。

20

【0 2 4 5】

いくつかの実施形態では、化合物 4 5 を、塩基および任意に少なくとも 1 つの金属触媒の存在下で化合物 1 と組み合わせて、化合物 5 1 を生成する。

【0 2 4 6】

いくつかの実施形態では、化合物 5 1 を、アルコキシド塩基の存在下で化合物 4 6 と組み合わせて、化合物 5 2 を生成する。

【0 2 4 7】

いくつかの実施形態では、化合物 5 2 は、酸の存在下で化合物 5 3 に変換される。

30

【0 2 4 8】

いくつかの実施形態では、化合物 5 2 は、パラジウム炭素の存在下で化合物 5 3 に変換される。

【0 2 4 9】

いくつかの実施形態では、化合物 5 3 を、塩基および任意に金属触媒の存在下で化合物 1 に変換される。

【0 2 5 0】

化合物 I は、本明細書に開示される一般的合成および合成実施例に従って調製した。

【0 2 5 1】

本明細書に記載される本開示が、より完全に理解され得るために、以下の一般的な実験手順および実施例が記載される。これらの手順および実施例は、例示的な目的のためのものであり、いかなる方法においても本開示を限定するものと解釈されるものではないことを理解されたい。

40

【実施例】

【0 2 5 2】

一般的な実験手順

以下の実施例の特定の略語の定義を下に要約する。

50

【表 6 - 1】

略語	化学物質名
Al ₂ O ₃	酸化アルミニウム、アルミナ
t-AmOK	カリウム 2-メチル-2-プトキシド、カリウム tert-アミレート、カリウム tert-アモキシド
t-AmOLi	リチウム 2-メチル-2-プトキシド、リチウム tert-アミレート、リチウム tert-アモキシド
t-AmONa	ナトリウム 2-メチル-2-プトキシド、ナトリウム tert-アミレート、ナトリウム tert-アモキシド
Ba(OH) ₂	水酸化バリウム
BH ₃	ボラン
BH ₃ SMe ₂	ボランジメチルスルフィド
BH ₃ -THF	ボラン-テトラヒドロフラン
Boc	t-ブチルオキシカルボニル
Boc ₂ O	ジ-tert-ブチルジカーボネート、Boc無水物
Br ₂	臭素
Bu ₃ N	トリブチルアミン
nBu ₄ NH ₄ I	テトラ-n-ブチルアンモニウム
t-BuOK	カリウムtert-プトキシド
t-BuXPhos	2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2',4',6' -トリイソプロピルビフェニル
t-BuXPhos Pd G3	[(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2',4',6' -トリイソプロピル-1,1' -ビフェ

10

20

30

40

50

【表 6 - 2】

	ニル)-2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート
Cbz	ベンジルオキシカルボニル
Cbz-Cl	クロロギ酸ベンジル
Cs ₂ CO ₃	炭酸セシウム
CsF	フッ化セシウム
CuBr	臭化銅
CuI	ヨウ化銅
Cu(OTf) ₂	銅(II)トリフレート
CDI	1,1-カルボニルジイミダゾール
DABCO	1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン
DBU	1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン
DBN	1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン
DCM	ジクロロメタン、塩化メチレン
DIAD	ジイソプロピルアゾジカルボキシレート
DIEA(DIPEA)	N,N-ジイソプロピルエチルアミン
DMA	N,N-ジメチルアセトアミド
DMCHDA	N,N-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
EtMgBr	臭化エチルマグネシウム
Et ₂ O	ジエチルエーテル
EtOH	エタノール
H ₂	水素ガス
H ₂ O	水
HATU	1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスファート
HCl	塩酸
HCO ₂ H	ギ酸
H ₃ PO ₄	リン酸
In(OTf) ₃	インジウム(III)トリフレート
InCl ₃	インジウム(III)クロリド
IPA	イソプロパノール
IPAc	酢酸イソプロピル
K ₂ CO ₃	炭酸カリウム
KHCO ₃	重炭酸カリウム
K ₂ HPO ₄	二塩基性リン酸カリウム
KOt-Bu	カリウムt-ブトキシド
KOH	水酸化カリウム
K ₃ PO ₄	リン酸カリウム
LiAlH ₄	水素化アルミニウムリチウム
Li ₂ CO ₃	炭酸リチウム
LiOH	水酸化リチウム
MeOH	メタノール
MeCN(CH ₃ CN)	アセトニトリル
2-MeTHF	2-メチルテトラヒドロフラン
MgCl ₂	塩化マグネシウム

10

20

30

40

50

【表 6 - 3】

MTBD	7-メチル-1,5,7-トリアザビシクロ[4.4.0]デカ-5-エン
MsCl	塩化メタンスルホニル、塩化メシル
MsOH	メタンスルホン酸
NaCN	シアン化ナトリウム
Na ₂ CO ₃	炭酸ナトリウム
NaH	水素化ナトリウム
NaHCO ₃	重炭酸ナトリウム
NaN ₃	アジ化ナトリウム
NaOH	水酸化ナトリウム
NiCl ₂	塩化ニッケル(II)
NMP	N-メチルピロリドン
NaCl	4-ニトロベンゼンスルホニルクロリド、塩化ノシル
MTBE	メチルtert-ブチルエーテル
MeTHF	2-メチルテトラヒドロフラン
n-Oct ₄ NH ₄ Br	テトラ-n-オクチルアンモニウムブロミド
Pd/Al ₂ O ₃	パラジウムアルミナ
Pd/C	パラジウム炭素
PdCl ₂	塩化パラジウム(II)
Pd ₂ (dba) ₃	ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)
Phth	N-フタルイミド
PPh ₃	トリフェニルホスフィン
Pt/C	白金炭素
PtO ₂	二酸化白金、アダム触媒
ラネーNi(Ra-Ni)	ラネーニッケル
Rh ₂ (OAc) ₄	酢酸ロジウム(II)二量体、四酢酸ジルホジウム
SiO ₂	二酸化ケイ素、シリカ
SMB	模擬移動床クロマトグラフィー
TEA(Et ₃ N)	トリエチルアミン
THF	テトラヒドロフラン
Ti(i-PrO) ₄	チタン(IV)イソプロポキシド
TsCl	p-トルエンスルホニルクロリド、塩化トシル
p-TsOH	p-トルエンスルホン酸、トシル酸
ZnCl ₂	塩化亜鉛
Zn(BH ₄) ₂	水素化ホウ素亜鉛

【0253】

試薬および出発材料を、別途明記されない限り、商業的供給源から得て、精製せずに使用した。

【0254】

合成実施例

化合物の名称が、本出願のどこかで化合物の構造と矛盾する場合、その構造が名称に優先し、制御されることが意図される。

【0255】

実施例1：3-(2-(ジスピロ[2.0.2⁴.1³]ヘプタン-7-イル)エトキシ)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(6)の合成

10

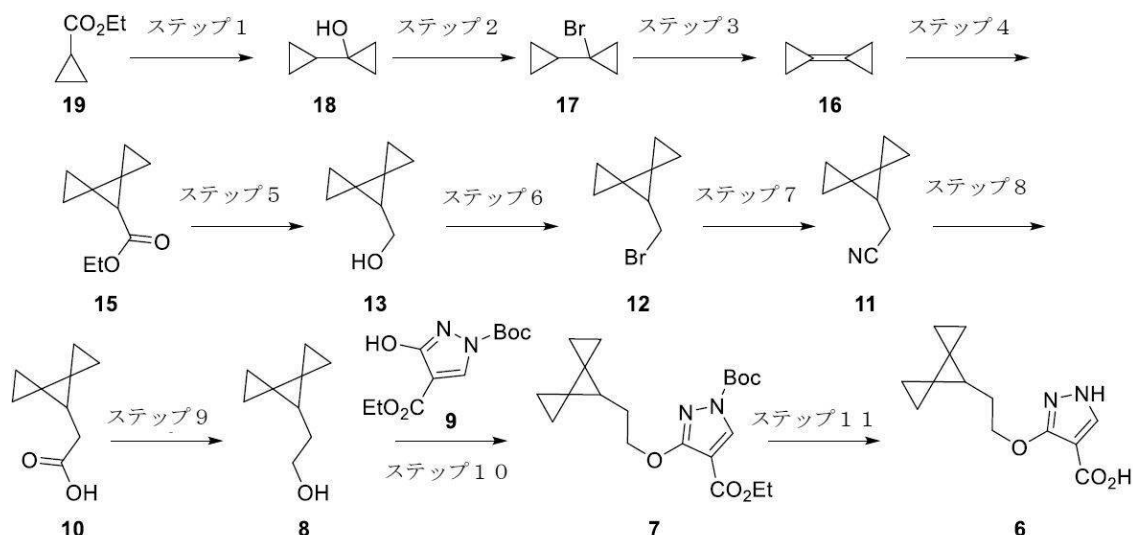
20

30

40

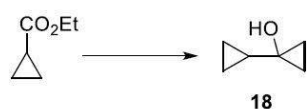
50

【化228】



ステップ1：[1, 1'-ビ(シクロプロパン)]-1-オール(18)の合成

【化229】



2-MeTHF (1.31 L) およびチタン(IV)イソプロポキシド (71 mL、240.6 mmol) 中のメチルシクロプロパンカルボキシレート (109 g、1.09 mol) の溶液を、モートンフラスコ中で攪拌し、次いで18℃に冷却した。臭化エチルマグネシウム (753 mLの3M、2.259 mol) を2時間にわたって滴加して、15～20℃の温度を制御した。混合物をさらに2時間攪拌し、次いで5℃に冷却し、温度を10℃未満に維持しながら、冷却(約5～10℃) NaHSO₄ (20 w/v%の1.31 L、2.182 mol) で滴加して(ゆっくり)クエンチした。有機相を単離し、水相をヘキサン(500 mL)で再抽出した。水相を廃棄した。有機相を組み合わせ、飽和NaHCO₃水溶液(200 mLの10 w/v%、238 mmol)、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮し(30℃/約40トル)、淡黄色液体として108.6 gの[1, 1'-ビ(シクロプロパン)]-1-オールを得た。試料は、約8重量%の2-MeTHFおよび2重量%のiPrOHを¹H NMRで含有したため、所望の生成物の補正収率は、91%であった。

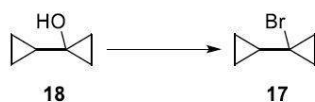
【0256】

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 1.99 (s, 1H), 1.35 (tt, J=8.2, 5.1 Hz, 1H), 1.22 (dd, J=9.0, 6.1 Hz, 1H), 0.70-0.65 (m, 2H), 0.52-0.45 (m, 2H), 0.43-0.38 (m, 2H), 0.21-0.15 (m, 2H)。

【0257】

ステップ2：1-ブromo-1, 1'-ビ(シクロプロパン)(17)の合成

【化230】



CH₂Cl₂ (770 mL) 中のPh₃P (216 g、824 mmol) の溶液を、-1

0℃に冷却した。 CH_2Cl_2 (154 mL) 中の Br_2 (132 g、42.6 mL、824 mmol) の溶液を、15分間にわたって添加した。混合物をさらに15分間攪拌し、次いでピリジン (6.21 g、6.35 mL、78.5 mmol) を添加したときに、-20℃にさらに冷却した。[1, 1'-ビ (シクロプロパン)] -1-オール (77.0 g、785 mmol)、ピリジン (65.2 g、66.7 mL、824 mmol)、および DCM (385 mL) の溶液を、約-15~-20℃で温度を維持しながら滴加した。混合物を、-20~-10℃で45分間攪拌し、次いで、反応が完了する (約1時間) まで、還流 (42℃) に加熱した。混合物を周囲温度に冷却し、濃縮して、溶媒の大部分を除去した。混合物をヘキサン (1 L) 中でスラリー化し、一晩静置し、次いで濾過した。濾過ケーキを、ヘキサン (2×500 mL) で洗浄した。次いで、混合濾液および洗浄液を、HCl 水溶液 (392 mL の 1 M、392 mmol)、次いで水 (200 mL) で洗浄し、次いで Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮して、黄色の液体として 82.2 g (65% 収率) の 1-ブロモ-1, 1'-ビ (シクロプロパン) を得た。

【0258】

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 5.30 (s, 1H), 1.61 (tt, $J=8.2, 5.0$ Hz, 1H), 1.07-1.02 (m, 2H), 0.78-0.66 (m, 2H), 0.67-0.51 (m, 2H), 0.35-0.21 (m, 2H)。

【0259】

ステップ3: 1, 1'-ビ (シクロプロピリデン) (16) の合成

【化231】



DMSO (225 mL) 中の $t\text{-BuOK}$ (62.7 g、559 mmol) の溶液を、周囲温度で攪拌した。次いで、DMSO (150 mL) 中の粗 1-ブロモ-1-シクロプロピル-シクロプロパン (75.0 g、465.7 mmol) の溶液を、温度を氷水浴で 10~25℃に維持しながら滴加した。1時間後、添加を完了し、混合物を周囲温度に温めた。20分後、 ^1H NMR は、反応物がかなり清浄であり、ほぼ完了したことを示した。

【0260】

一晩攪拌した後、生成物を、凝縮器で、-5℃でレシーバーを氷/i-PrOH 浴中でフラスコ間真空蒸留することによって単離した。100 トールから 40 トールまでゆっくりと真空にした。ポット外部温度を 70℃から 80℃に上昇させた。蒸留液をレシーバーにゆっくりと収集し (20~30℃のヘッド温度)、所望の生成物、 $t\text{-BuOH}$ および少量の DMSO (1.0:1.1:0.15 のモル比) の混合物である 40.8 g の無色の液体を得た。

【0261】

上記の生成物を、14/20 インチの Vigreux カラムを使用して、窒素ブランケット下、大気圧で再蒸留した。凝縮器を 2℃に冷却し、レシーバーを氷水浴に入れた。収集した蒸留液 (bp 60~62℃) により、無色の液体として 28.7 g を得、これは再び所望の生成物、 $t\text{-BuOH}$ および DMSO の混合物 (1.0:1.8:0.15 のモル比) であった。計算された収率 (^1H NMR) は、10.0 g の 1, 1'-ビ (シクロプロピリデン) であった。

【0262】

外部ポット温度を周囲温度から 70℃に上昇させながら、減圧 (50~30 トール) 下で蒸留を続けた。追加の蒸留液を冷却したレシーバー (氷/i-PrOH) に収集して、微量の $t\text{-BuOH}$ および DMSO を含有する追加の 6.9 g の 1, 1'-ビ (シクロプロピリデン) を収集し、合計収率を 16.9 g (45%) とした。

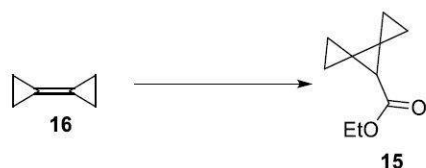
【0263】

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 1.19 (s, 8H)。

【0264】

ステップ4：エチルジスピロ[2.0.2⁴.1³]ヘプタン-7-カルボキシレート(15)の合成

【化232】



10

窒素パージした1 L ジャケット付き反応容器に、Rh(OAc)₂ (14.43 g、32.64 mmol)、1,1'-ビ(シクロプロピリデン) (170 g、2.122 mol)、およびDCM (377.7 mL)を充填した。ジャケットを0℃(内部温度0.6℃)で冷却した。定量ポンプを使用して、エチル2-ジアゾアセテート(411.6 g、379.4 mL、3.607 mol)を0.08 mL/分(4.8 mL/時)で添加した。68時間後(295 mLを添加)、添加を停止した(添加したエチル2-ジアゾアセテートの総量は、約320 mLまたは1.3当量であった)。濃い琥珀色の反応混合物を、20℃に温めた。セライトを添加し(29 g; 2 g/g触媒)、反応混合物を一晩静置した。

【0265】

20

反応混合物の一部を、セライト充填床を使用して濾過した。DCMを充填したSiO₂ (80 g)床を調製した。残りの濾過されていない懸濁液を、SiO₂ (40 g)でスラリー化し、SiO₂床を使用して真空中で濾過した。フラスコ/床を、DCM (3×400 mL)で洗浄した。セライト濾液およびSiO₂濾液/洗浄液を混合し、濃縮して、409 g (116%)の暗褐色の液体を得た。

【0266】

SiO₂ (300 g)の床にヘキサンを充填した。上記で得られた濃縮物を、ヘプタン/ヘキサン(約300 mL)に溶解した。得られた溶液を、ヘキサン(400 mL)を使用して、充填したSiO₂床にロードした。カラムを10% EtOAc/ヘキサンで溶出し、約400 mLの画分を収集し、溶出溶媒は、橙色に変色した(褐色バンドはSiO₂床上に留まった)。画分1は橙色、画分2は黄色、画分3は淡黄色、画分4は黄色味を帯びている。画分1~3を混合し、濃縮して、橙色の液体として341.6 gのエチルジスピロ[2.0.2⁴.1³]ヘプタン-7-カルボキシレート(収率97%)を得た。

30

【0267】

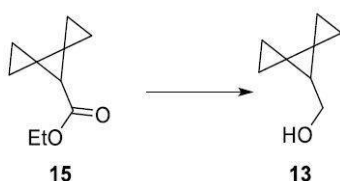
^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 4.13 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.24 (s, 1H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.08–0.94 (m, 4H), 0.90–0.82 (m, 2H), 0.78 (ddd, J = 8.3, 5.1, 3.6 Hz, 2H)。

【0268】

ステップ5：ジスピロ[2.0.2⁴.1³]ヘプタン-7-イルメタノール(13)の合成

40

【化233】



THF (750 mL)中のLiAlH₄ (24 g、616.0 mmol)のスラリーに、THF (250 mL)中のエチルジスピロ[2.0.2⁴.1³]ヘプタン-7-カル

50

ボキシレート（100 g、601.6 mmol）の溶液をゆっくりと添加し、混合物を穏やかに還流させた。反応温度を、氷浴および添加速度で制御した。添加は90分かかり、混合物を、周囲温度で16時間攪拌した。混合物を氷浴で冷却し、水（24 mL、1.332 mol）、続いてNaOH（24 mLの2 M、48.00 mmol）、次いで水（72 mL、3.997 mol）を添加して反応をクエンチした。スラリーをセライト上で濾過し、濾液を真空中で濃縮した。油を、300 mLのDCMで希釈し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、淡黄色の油としてジスピロ〔2.0.2⁴.1³〕ヘプタン-7-イルメタノール（58.5 g、78%）を得た。

【0269】

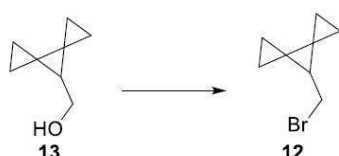
¹H NMR（400 MHz、クロロホルム-d）δ 3.71（d, J=6.7 Hz, 2H）, 1.71（t, J=6.7 Hz, 1H）, 1.51-1.39（m, 1H）, 0.93-0.81（m, 4H）, 0.71-0.61（m, 2H）, 0.61-0.49（m, 2H）。

10

【0270】

ステップ6：7-（ブロモメチル）ジスピロ〔2.0.2⁴.1³〕ヘプタン（12）の合成

【化234】



20

DCM（600 mL）中のPh₃P（98.5 g、375.5 mmol）の溶液に、DCM（100 mL）中のBr₂（59.6 g、372.9 mmol）の溶液を-15℃で滴加した。反応混合物を、-15℃で15分間攪拌し、次いで-30℃に冷却した。混合物に、DCM（100 mL）中のジスピロ〔2.0.2⁴.1³〕ヘプタン-7-イルメタノール（43.2 g、347.9 mmol）およびピリジン（30 mL、370.9 mmol）の溶液を20分にわたって滴加した。添加後、反応物を-5℃で1時間攪拌し、その際、¹H NMRによる分析により完全な反応を示した。反応混合物を、約100 mLのスラリーが残るまで、真空（35℃/200 トール）で濃縮した。スラリーを約500 mLの10% Et₂O／ヘキサンで希釈し、固体を濾過した。濾液を真空中で濃縮し、さらに多くの沈殿物を得、これを濾過によって除去した。濾液を再び濃縮し、スラリーを250 mLの10% Et₂O／ヘキサンで希釈した。沈殿物を濾過によって除去し、50 mLのEt₂Oで洗浄した。濾液を真空中で濃縮して、7-（ブロモメチル）ジスピロ〔2.0.2⁴.1³〕ヘプタン（65 g、100%）を得た。

30

【0271】

¹H NMR（400 MHz、クロロホルム-d）δ 3.49（d, J=7.5 Hz, 2H）, 1.90（t, J=7.5 Hz, 1H）, 1.02-0.91（m, 5H）, 0.70（ddd, J=9.2, 5.1, 4.0 Hz, 2H）, 0.54（dddd, J=8.6, 4.8, 3.7, 1.0 Hz, 2H）。

40

【0272】

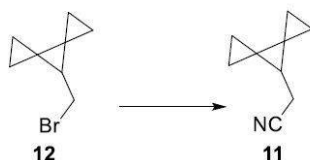
生成物を、さらに精製することなく、次のステップに使用した。

【0273】

ステップ7：2-（ジスピロ〔2.0.2⁴.1³〕ヘプタン-7-イル）アセトニトリル（11）の合成

50

【化 2 3 5】



DMSO (400 mL) 中の 7- (ブロモメチル) ジスピロ [2.0.2⁴.1³] ヘプタン (65 g、347.5 mmol) の溶液に、NaCN (17.5 g、357.1 mmol) を添加した。赤色混合物を、周囲温度で 16 時間攪拌した。反応物を Na₂CO₃ (1,000 mL) 中に注ぎ、Et₂O (500 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機相を水 (500 mL)、ブライン (500 mL) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、残留 Et₂O および PPh₃O を含有する濃い赤色油として 2- (ジスピロ [2.0.2⁴.1³] ヘプタン-7-イル) アセトニトリル (45.9 g、99%) を得た。

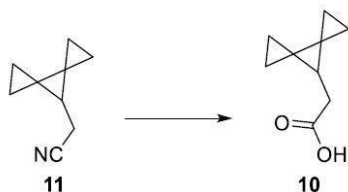
【0274】

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 2.42 (d, J=6.6 Hz, 2H), 1.69 (t, J=6.6 Hz, 1H), 1.03-0.88 (m, 4H), 0.78-0.68 (m, 2H), 0.64-0.55 (m, 2H)。

【0275】

ステップ 8: 2- (ジスピロ [2.0.2⁴.1³] ヘプタン-7-イル) 酢酸 (10) の合成

【化 2 3 6】



エタノール (300 mL) および水 (100 mL) 中の 2- (ジスピロ [2.0.2⁴.1³] ヘプタン-7-イル) アセトニトリル (45 g、337.9 mmol) の溶液に、NaOH (100 g の 50 w/w%、1.250 mol) を添加した。混合物を 70°C で 16 時間攪拌した。エタノールを真空中で除去し、残りの水相を水 (200 mL) で希釈し、MTBE (400 mL) で 2 回抽出した。水相を 6M HCl (220 mL、1.320 mol) で酸性化し、暗色混合物を、MTBE (400 mL) で 2 回抽出した。有機相をブライン (400 mL) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、MTBE および微量の PPh₃O を含有する暗黄色固体として、2- (ジスピロ [2.0.2⁴.1³] ヘプタン-7-イル) 酢酸 (31.8 g、62%) を得た。

【0276】

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 2.44 (d, J=6.9 Hz, 2H), 1.67 (t, J=6.9 Hz, 1H), 0.91 (ddd, J=9.0, 5.2, 3.9 Hz, 2H), 0.81 (dddd, J=8.9, 5.2, 4.0, 0.6 Hz, 2H), 0.68 (ddd, J=8.9, 5.2, 3.8 Hz, 2H), 0.55-0.45 (m, 2H)。

【0277】

ステップ 9: 2- (ジスピロ [2.0.2⁴.1³] ヘプタン-7-イル) エタン-1-オール (8) の合成

10

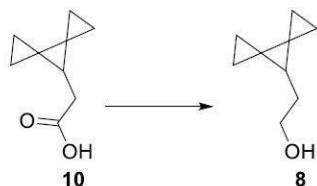
20

30

40

50

【化 2 3 7】



THF (320 mL) 中の 2-(ジスピロ[2.0.2⁴.1³]ヘプタン-7-イル)酢酸 (28.4 g、186.6 mmol) の溶液に、LiAlH₄ (8.2 g、210.5 mmol) (ペレット) を添加した。混合物を周囲温度で 16 時間攪拌した (¹H NMR は完全な反応を示した)。反応物を、水 (8.2 mL、455.2 mmol)、NaOH (15 w/w% の 8.2 mL)、次いで水 (24.6 mL、1.366 mol) を注意深く順次加えて反応をクエンチした。スラリーに、MgSO₄ を添加し、スラリーを周囲温度で 30 分間攪拌した。淡黄色の沈殿物をセライトを使用して濾過し、MTBE で洗浄した。濾液を真空中 (35 °C、150 トール) で濃縮し、約 9% の MTBE を含有する黄色の油として、2-(ジスピロ[2.0.2⁴.1³]ヘプタン-7-イル)エタン-1-オール (24.3 g、収率 94%) を得た。

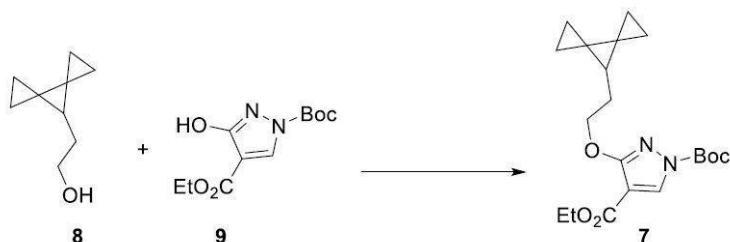
【0 2 7 8】

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 3.62 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.68 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 0.89–0.74 (m, 4H), 0.65 (ddd, J = 8.0, 4.7, 3.5 Hz, 2H), 0.53–0.44 (m, 2H)。

【0 2 7 9】

ステップ 10: 1-(tert-ブチル)4-エチル3-(2-(ジスピロ[2.0.2⁴.1³]ヘプタン-7-イル)エトキシ)-1H-ピラゾール-1,4-ジカルボキシレート (7) の合成

【化 2 3 8】



DIAD (490 mL、2.49 mol、1.15 当量) を、トルエン (3 L) 中の 2-(ジスピロ[2.0.2⁴.1³]ヘプタン-7-イル)エタン-1-オール (85 重量%、345 g、2.17 mol、1 当量)、1-tert-ブチル 4-エチル 3-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1,4-ジカルボキシレート (555.6 g、2.17 mol、1 当量)、およびトリフェニルホスフィン (654.6 g、2.49 mol、1.15 当量) の懸濁液に添加した。40 °C で一晩攪拌した後、反応物をヘプタン (1.2 L) で希釈し、60 分間にわたって 20 °C に冷却し、トリフェニルホスフィンオキシド-DIAD 複合体の大部分が結晶化することを可能にした。周囲温度で、混合物を濾過した時点で、ケーキをヘプタン (1.5 L) で洗浄し、吸引乾燥した。濾液を減圧下で濃縮し、粘性黄色油として粗 1-(tert-ブチル)4-エチル 3-(2-(ジスピロ[2.0.2⁴.1³]ヘプタン-7-イル)エトキシ)-1H-ピラゾール-1,4-ジカルボキシレート (1.2 kg) を得た。残渣を、ヘキサン中の 20% 酢酸エチルで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。無色の油を、ヘプタン (200 mL) で希釈し、0 °C で約 30 分間攪拌した。得られた白色固体を濾過して、1-(tert

ーブチル) 4-エチル 3-(2-(ジスピロ[2.0.2⁴.1³]ヘプタン-7-イル)エトキシ)-1H-ピラゾール-1,4-ジカルボキシレート(603.7g、収率74%、純度95%超)を得た。

【0280】

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.31 (s, 1H), 4.37-4.26 (m, 4H), 1.92 (d, J=6.9Hz, 2H), 1.64 (s, 9H), 1.36 (t, 1H), 1.32 (t, J=4.2Hz, 3H), 0.86-0.82 (m, 4H), 0.64-0.60

(m, 2H), 0.49-0.46 (m, 2H)。

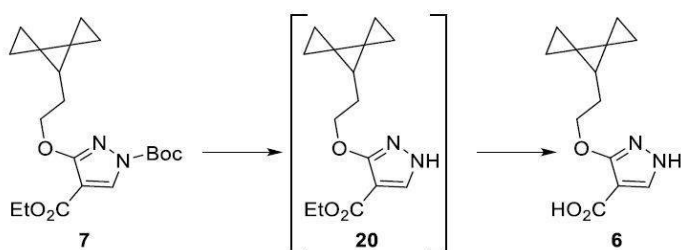
【0281】

質量スペクトル(ポジティブモード): m/z = 377.3 [M+H]⁺。

【0282】

ステップ11: 3-(2-(ジスピロ[2.0.2⁴.1³]ヘプタン-7-イル)エトキシ)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(6)の合成

【化239】



水中の水酸化カリウムの45%の溶液(760mL、8.8mol、10.0当量)を、内部温度を50℃未満に維持して、メタノール(1L)中の1-(tert-ブチル)4-エチル 3-(2-(ジスピロ[2.0.2⁴.1³]ヘプタン-7-イル)エトキシ)-1H-ピラゾール-1,4-ジカルボキシレート(330g、877mmol、1.0当量)の加熱溶液(40℃)に少しずつ添加した。反応物を、50℃で一晩攪拌し、この時点でLCMSは反応が完了したことを示した。反応物を減圧下で部分的に濃縮し、メタノールの大部分を除去した。得られた溶液を、水(1.65L)および2-MeTHF(1L)で希釈した。層を激しく振って、分離した。水層を、2-MeTHF(660mL)で再び洗浄した。水層を5℃に冷却し、内部温度を10~30℃に維持しながら、6MのHCl水溶液(2.24L)でpH1に部分的に調整した。この生成物は、ほぼpH7で結晶化し始め、強いオフガスを伴っていた。得られた懸濁液を、2-MeTHF(2.7L)で希釈し、生成物を有機層に溶解させた。攪拌を停止し、層を分離した。水層を、2-MeTHF(660mL)で再抽出した。組み合わせた有機層を、飽和ブライン(660mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を、減圧下で、50℃で濃縮した。ヘプタン(2L)を添加し、混合物を減圧下で部分的に濃縮して、2-MeTHFの大部分を除去した。混合物を攪拌し、室温に冷却した。得られた固体を濾過し、ヘプタン(660mL)で洗浄した。生成物を真空下、35℃で一晩乾燥させ、白色固体として3-(2-(ジスピロ[2.0.2⁴.1³]ヘプタン-7-イル)エトキシ)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(200.2g、収率92%、純度99%超)を得た。

【0283】

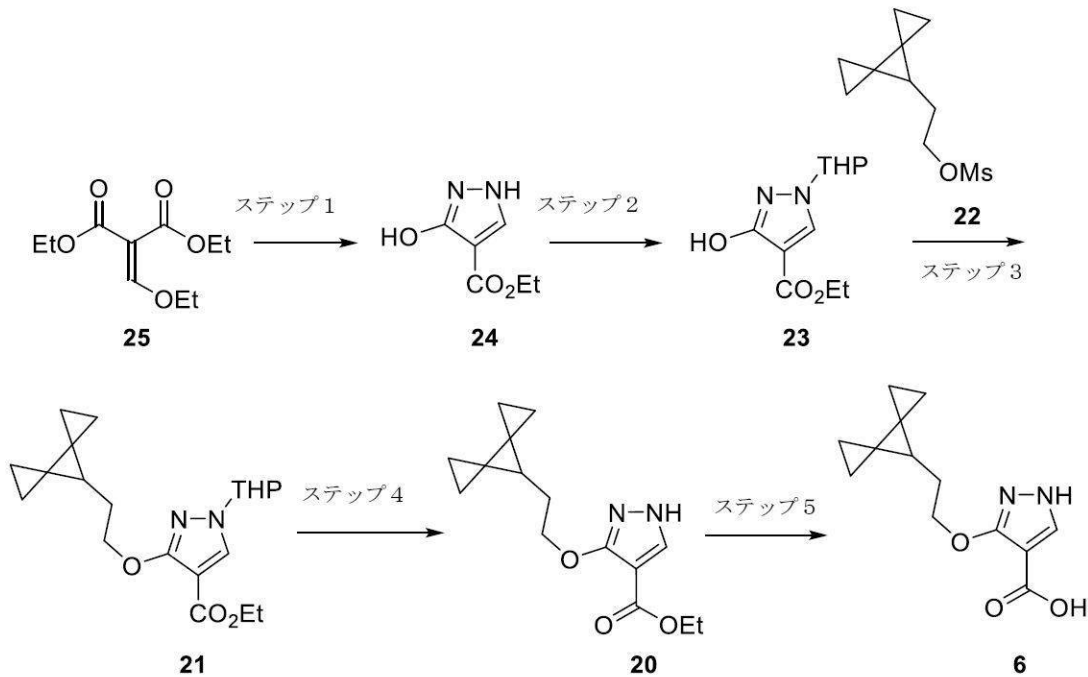
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.96 (s, 1H), 4.13 (t, J=13.0Hz, 2H), 1.74 (t, J=6.9Hz, 2H), 1.41 (t, 1H), 0.83-0.77 (m, 4H), 0.62-0.57 (m, 2H), 0.45-0.41 (m, 2H)。

【0284】

質量スペクトル（ポジティブモード）： $m/z = 497.2 [2M+H]^+$ 。

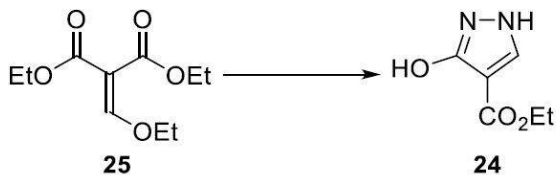
【0285】

実施例2：3-（2-（ジスピロ[2.0.2⁴.1³]ヘプタン-7-イル）エトキシ）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（6）の代替合成
【化240】



ステップ1：エチル3-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート（24）の合成

【化241】

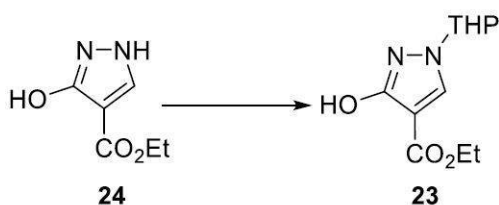


55 w/w%のヒドラジン水和物（29 mL、515 mmol、1.03当量）を、エタノール（0.45 L）中のジエチル2-（エトキシメチレン）プロパンジオエート（108 g、500 mmol、1当量）の溶液に滴加した。得られた混合物を20時間還流に加熱し、その後、HPLCは、完全な反応を示した。混合物は、周囲温度に冷却したときにスラリーであった。固体を濾過によって収集し、EtOH（2×100 mL）で洗浄し、40℃で真空オーブンで乾燥させて、オフホワイト色の固体として46 g（60%）のエチル3-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-4-カルボキシレートを得た。

【0286】

ステップ2：エチル3-ヒドロキシ-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート（23）の合成

【化242】

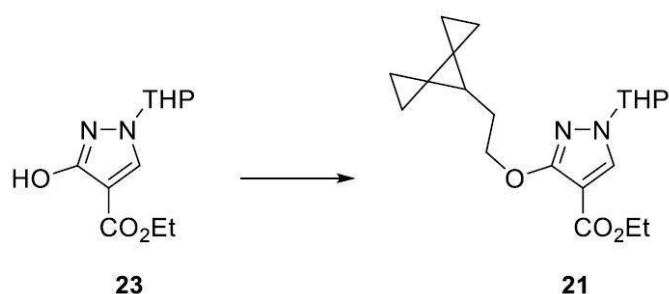


2, 3-ジヒドロピラン (18 mL、197.2 mmol、1.03 当量) を、アセトニトリル (180 mL) 中のエチル 3-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (30 g、192 mmol、1 当量) の溶液に添加し、得られた混合物を 0℃ で冷却した。p-トルエンスルホン酸水和物 (1.26 g、6.6 mmol、0.035 当量) を、固体として一度に添加した。2 時間後、混合物を 10℃ に温めた。2 時間後、HPLC は、完全な変換を示した。固体を濾過によって収集し、アセトニトリル (2 × 35 mL) で洗浄し、40℃ で真空オーブン中で乾燥させて、オフホワイト色の固体としてエチル 3-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (39.2 g、85%) を得た。

【0287】

ステップ 3：エチル 3-(2-(ジスピロ [2.0.2⁴.1³] ヘプタン-7-イル) エトキシ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (21) の合成

【化 243】

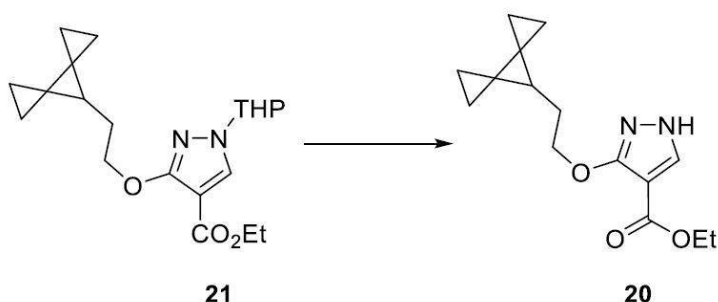


DMF (50 mL) 中の 2-(ジスピロ [2.0.2⁴.1³] ヘプタン-7-イル) エチルメタンスルホネート (9.2 g、43.2 mmol、1.04 当量) およびエチル 3-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (10 g、41.6 mmol、1 当量) の混合物を、室温で撹拌した。次いで、1, 1, 3, 3-テトラメチルグアニジン (5.7 mL、45.7 mmol、1.1 当量) を添加し、混合物を 60℃ に加熱した。12 時間加熱した後、HPLC は、完全な反応を示した。100 mL の水を添加し、続いて 75 mL の酢酸エチルを添加した。相を分離し、有機層を 25 mL の水で洗浄した。有機層を濾過し、濃縮し、40℃ で真空オーブン中で乾燥させ、淡黄色固体としてエチル 3-(2-(ジスピロ [2.0.2⁴.1³] ヘプタン-7-イル) エトキシ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (14.3 g) を得、これをさらに精製せずに使用した。

【0288】

ステップ 4：3-(2-(ジスピロ [2.0.2⁴.1³] ヘプタン-7-イル) エトキシ)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (20) の合成

【化 244】



1, 4-ジオキサン (138 mL、572 mmol、2.9 当量) 中の 4N HCl 中のエチル 3-(2-(ジスピロ [2.0.2⁴.1³] ヘプタン-7-イル) エトキシ)-

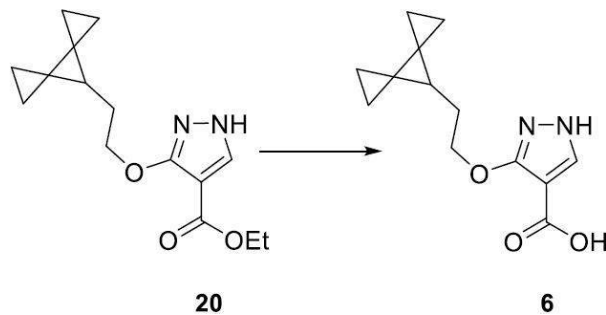
1-(4-((2-((ジスピロ[2.0.2⁴.1³]ヘプタン-7-イル)エトキシ)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (7.15 g、19.7 mmol、1当量) の溶液を、室温で攪拌した。沈殿物は、約30分間の攪拌後に形成を開始した。1時間後、ヘプタン(75 mL)を添加し、固体を濾過によって収集し、ヘプタン(2×10 mL)で洗浄し、40℃で真空オーブン中で乾燥させて、淡黄色固体としてエチル3-(2-(ジスピロ[2.0.2⁴.1³]ヘプタン-7-イル)エトキシ)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(4.03 g)を得、これをその後使用した。

【0289】

ステップ5：3-(2-(ジスピロ[2.0.2⁴.1³]ヘプタン-7-イル)エトキシ)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(6)の合成

10

【化245】



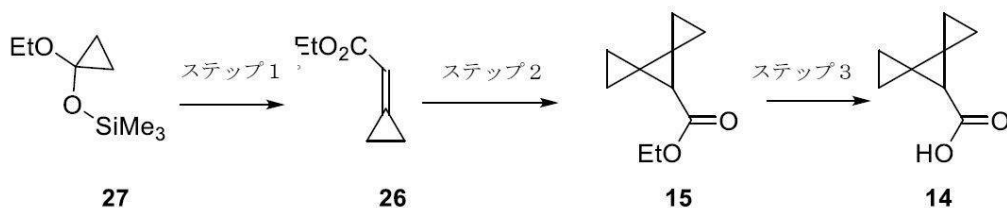
20

45%の水酸化カリウム水溶液(6 g、106 mmol、10当量)を、メタノール(12 mL)中のエチル3-(2-(ジスピロ[2.0.2⁴.1³]ヘプタン-7-イル)エトキシ)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(4.03 g、14.5 mmol、1.0当量)の溶液に添加し、混合物を45℃で20時間攪拌した。水(20 mL)および2-メチルテトラヒドロフラン(18 mL)を添加し、層を分離した。水層を2-メチルテトラヒドロフラン(8 mL)で洗浄し、6N HClでpH1に調整した。2-メチルテトラヒドロフラン(35 mL)を添加し、層を分離した。水相を、2-メチルテトラヒドロフラン(20 mL)で洗浄した。有機層を組み合わせ、ブライン(10 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、白色固体として3-(2-(ジスピロ[2.0.2⁴.1³]ヘプタン-7-イル)エトキシ)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(2.73 g、純度95.3%、2-(ジスピロ[2.0.2⁴.1³]ヘプタン-7-イル)エチルメタンスルホネートから3ステップにわたって収率48%)を得た。

30

【0290】

実施例3：ジスピロ[2.0.2⁴.1³]ヘプタン-7-カルボン酸(14)の代替合成【化246】

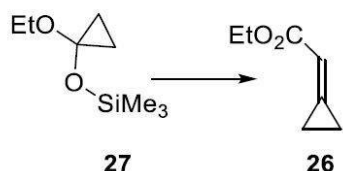


40

ステップ1：エチル2-シクロプロピリデンアセテート(26)の合成

50

【化 2 4 7】



磁気攪拌棒を備えた 3000 mL の丸底フラスコに、(1-エトキシシクロプロポキシ)トリメチルシラン (200 g、1147 mmol、1.1 当量) を添加した。次いで、メタノール (600 mL) を添加し、得られた溶液を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧 (25℃の水浴) 下で蒸発させた。残留した油を、磁気攪拌棒を用いてテトラエチレングリコールジメチルエーテル (700 mL) 中に溶解した。次いで、安息香酸 (28 g、229 mmol、0.22 当量) を添加し、得られた混合物を 100℃ (ヒートブロック) に加熱した。エチル (トリフェニルホスホラニリデン) アセテート (360 g、1033 mmol、1.0 当量) を、1000 mL の添加漏斗中のジクロロメタン (550 mL) 中に溶解し、2 時間にわたって上記のシクロプロパノン溶液に滴加した。添加後、添加漏斗のスイッチを閉じて、濃縮したジクロロメタンを収集した。得られた混合物を、100℃でさらに 1 時間加熱し、次いで、室温に冷却した。次いで、反応混合物を、83~100℃の 0.54 トールでの分別蒸留によって精製し (凝縮器中の流体の冷却温度は -6℃であり、この条件下のすべての蒸留物を生成物として特定した)、合計で粗エチル 2-シクロプロピリデンアセテート (164.19 g、Q-NMR により純度 61%) を得た。粗エチル 2-シクロプロピリデンアセテートを、ペンタン (400 mL) 中に溶解し、氷冷飽和炭酸ナトリウム溶液 (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧 (25℃の水浴) 下で濃縮し、無色の液体としてエチル 2-シクロプロピリデンアセテート (92.52 g、Q-NMR により純度 80%、収率 57%) を得た。

【0291】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.23 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 4.22 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.49–1.42 (m, 2H), 1.33–1.20 (m, 5H)。

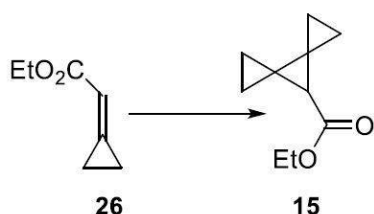
【0292】

質量スペクトル (ポジティブモード) : $m/z = 125.8$ $[\text{M}]^+$ 。

【0293】

ステップ 2 : エチルジスピロ [2.0.2⁴.1³] ヘプタン-7-カルボキシレート (15) の合成

【化 2 4 8】



シクロプロピル (ジフェニル) スルホニウム (テトラフルオロボラート) (95%、265 g、800 mmol、1.01 当量) を、オーバーヘッド攪拌器を備えた 22 L の丸底フラスコ中で非無水ジメチルスルホキシド (4000 mL) 中に溶解した。室温の水を、二次容器に添加した。エチル 2-シクロプロピリデンアセテート (Q-NMR による純度 79%、33.75 g; Q-NMR による純度 80%、92.52 g、793 mmol、1.0 当量) を添加し、続いて水酸化セシウム水和物 (約 10% H_2O 、133 g、800 mmol、1.01 当量を含有する) を一度に添加した。120 分で、氷を二次容

器に添加し、反応物を氷冷メチル *tert*-ブチルエーテル (8 L) で希釈した。氷冷飽和塩化アンモニウム溶液 (6 L) を、温度を 25℃未満に保ちながらゆっくりと添加した。水層を、メチル *tert*-ブチルエーテル (4 L × 3) で抽出し、組み合わせた有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧 (25℃の水浴) 下で濃縮し、淡黄色液体として合計で粗エチルジスピロ [2.0.2⁴.1³] ヘプタン-7-カルボキシレート (316.67 g) を得た。

【0294】

約 17% のエチル 2-シクロプロピリデンアセテート (68.17 g、約 170.7 mmol、1.0 当量) を有する粗エチルジスピロ [2.0.2⁴.1³] ヘプタン-7-カルボキシレートを、室温で非無水ジメチルスルホキシド (300 mL) 中に溶解した。シクロプロピル (ジフェニル) スルホニウム (テトラフルオロボラート) (95%、19.2 g、58 mmol、0.34 当量) を添加し、続いて水酸化セシウム水和物 (約 10% H₂O、9.7 g、58 mmol、0.34 当量を含有する) を一度に添加した。120 分で、反応物をメチル *tert*-ブチルエーテル (800 mL) で希釈した。DMSO 層を分離し、氷浴で 0℃に冷却した。MTBE 層を、飽和塩化アンモニウム溶液 (650 mL) で洗浄した。この水層を分離し、上記の DMSO 混合物にゆっくりと添加した。得られた水層をメチル *tert*-ブチルエーテル (800 mL) で抽出し、組み合わせた有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧 (25℃の水浴) 下で濃縮し、粗エチルジスピロ [2.0.2⁴.1³] ヘプタン-7-カルボキシレートを得た。この反応の (別のバッチ (約 17% のエチル 2-シクロプロピリデンアセテートを用いた 204.51 g の粗エチルジスピロ [2.0.2⁴.1³] ヘプタン-7-カルボキシレート) を同じ方法で処理し、両方のバッチを組み合わせて精製した。次いで、この組み合わせた混合物を、68~120℃の 0.68 トールでの分別蒸留によって精製し (凝縮器中の流体の冷却温度は -6℃であり、この条件下のすべての蒸留物を生成物として特定した)、無色の液体として粗エチルジスピロ [2.0.2⁴.1³] ヘプタン-7-カルボキシレート (83.32 g、Q-NMR による純度 65%、収率 47%) を得た。

【0295】

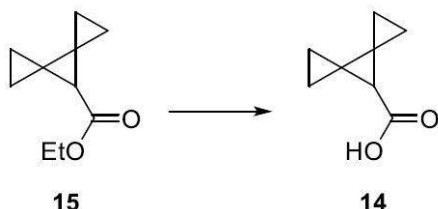
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.23 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.49–1.42 (m, 2H), 1.33–1.20 (m, 5H)。

【0296】

質量スペクトル (ポジティブモード) : m/z = 165.1 [M-H]⁺。

【0297】

ステップ 3 : ジスピロ [2.0.2⁴.1³] ヘプタン-7-カルボン酸 (14) の合成 [化 249]



メタノール/THF (8:1、126 mL) 中のエチルジスピロ [2.0.2⁴.1³] ヘプタン-7-カルボキシレート (5.0 g、30.0 mmol、1.0 当量) およびジフェニルスルフィド (6.24 g) の粗混合物に、水 (30 mL) 中の水酸化リチウム (0.72 g、30.0 mmol、1.0 当量) および水酸化ナトリウム水溶液 (21.0 g、525.0 mmol、17.5 当量) を添加した。得られた混合物を、40℃で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、次いで、残渣を水 (80 mL) 中に溶解し、メチル *tert*-ブチルエーテル (80 mL) で洗浄した。5 N HCl (約 110 mL) を使用して、水層の pH を、2 に調整した。沈殿物を吸引濾過によって収集し、一定の重量に

乾燥させ、白色固体としてジスピロ〔2.0.2⁴.1³〕ヘプタン-7-カルボン酸（2.98 g、収率72%、純度95%超）を得た。

【0298】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.26 (s, 1H), 1.11–1.02 (m, 4H), 0.90–0.80 (m, 4H)。

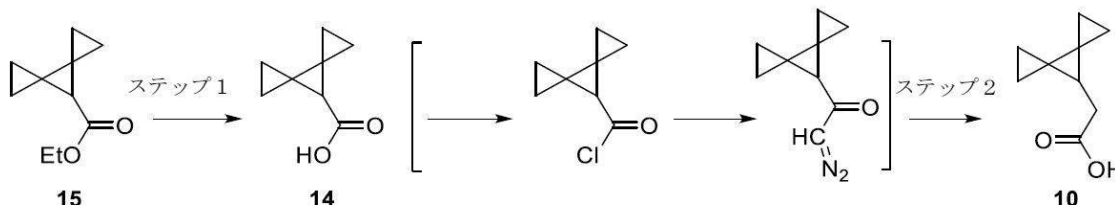
【0299】

質量スペクトル（ポジティブモード）：m/z = 137.0 [M-H]⁺。

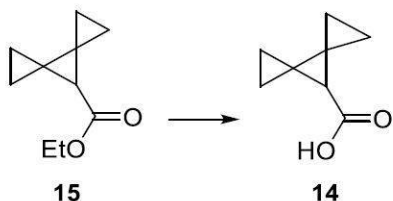
【0300】

実施例4：2-（ジスピロ〔2.0.2⁴.1³〕ヘプタン-7-イル）酢酸（10）の代替合成

【化250】



ステップ1：ジスピロ〔2.0.2⁴.1³〕ヘプタン-7-カルボン酸（14）の合成
【化251】



水酸化ナトリウム（21.5 g、542 mmol、2.0当量）を、メタノールおよび水の4：1の混合物（500 mL）中のエチルジスピロ〔2.0.2⁴.1³〕ヘプタン-7-カルボキシレート（45.0 g、271 mmol、1当量）の溶液に添加し、55℃で4時間撹拌した。LC-MSは、反応が完了したことを示した。ほとんどの溶媒を減圧下で除去し、次いで残渣を水（100 mL）中に懸濁し、5 N HClを使用して、pHを2に調整した。形成された沈殿物を吸引濾過によって収集し、一定の重量に乾燥させて、オフホワイト色の固体としてジスピロ〔2.0.2⁴.1³〕ヘプタン-7-カルボン酸（31 g、収率85%、純度95%超）を得た。

【0301】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.25 (s, 1H), 1.05 (m, 4H), 0.88–0.96 (m, 4H)。

【0302】

質量スペクトル（ポジティブモード）：m/z = 136.9 [M-H]⁺。

【0303】

ステップ2：2-（ジスピロ〔2.0.2⁴.1³〕ヘプタン-7-イル）酢酸（10）の合成

10

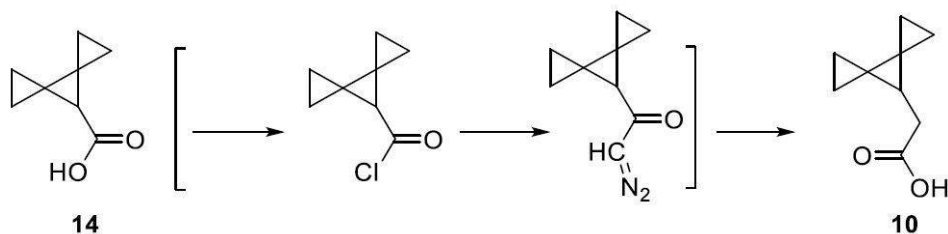
20

30

40

50

【化 2 5 2】



塩化チオニル（176 mL、2.4 mol、9.6 当量）を、ジスピロ〔2.0.2⁴.1³〕ヘプタン-7-カルボン酸（35 g、251 mmol、1.0 当量）に添加し、得られた溶液を 60℃で 2 時間加熱した。反応物を室温に冷却し、減圧下で濃縮し、次いで、すべての塩化チオニルが除去されるまで、トルエン（2×50 mL）で共沸した。残渣を、無水アセトニトリル（3 L）で希釈した。トリメチルシリルジアゾメタン（ヘキサン中 2 M、190 mL、380 mmol、1.5 当量）を 5 分間にわたって添加した。2 時間攪拌した後、酢酸銀（64 g、380 mmol、1.5 当量）、トリエチルアミン（70 mL、502 mmol、2.0 当量）、および水（200 mL）を順次添加した。一晩攪拌した後、反応物をセライトの 2 インチパッドを通して濾過し、これをアセトニトリル（100 mL）ですすいだ。組み合わせた濾液を減圧下で濃縮し、アセトニトリルの大部分を除去した。得られた半固体を、1 N HCl（300 mL）およびジクロロメタン（300 mL）で希釈した。混合物を、セライト（1 インチパッド）を通して再び濾過し、これを追加のジクロロメタン（100 mL）で洗浄した。層を分離し、有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、黄色固体（約 2.3% のジスピロ〔2.0.2⁴.1³〕ヘプタン-7-カルボン酸を含有する）として 2-（ジスピロ〔2.0.2⁴.1³〕ヘプタン-7-イル）酢酸（28 g、収率 78%、GC-MS により純度約 85%）を得た。

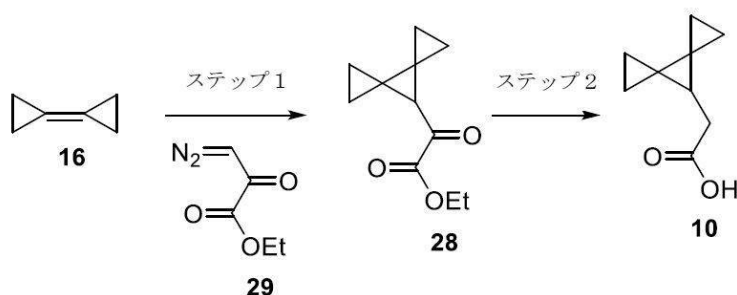
【0304】

¹H NMR（400 MHz、クロロホルム-d）δ 2.44（d, J=6.9 Hz, 2 H）, 1.67（t, J=6.9 Hz, 1 H）, 0.91（ddd, J=9.0, 5.2, 3.9 Hz, 2 H）, 0.81（dddd, J=8.9, 5.2, 4.0, 0.6 Hz, 2 H）, 0.68（ddd, J=8.9, 5.2, 3.8 Hz, 2 H）, 0.55-0.45（m, 2 H）。

【0305】

実施例 5：2-（ジスピロ〔2.0.2⁴.1³〕ヘプタン-7-イル）酢酸（10）の代替合成

【化 2 5 3】



ステップ 1：エチル 2-（ジスピロ〔2.0.2⁴.1³〕ヘプタン-7-イル）-2-オキソアセテート（28）の合成

10

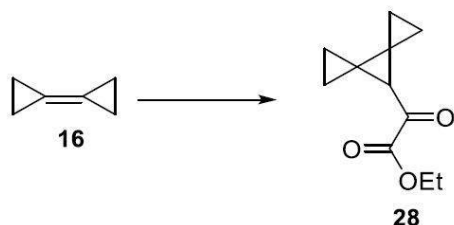
20

30

40

50

【化 2 5 4】



ジクロロメタン（約 48 mL、溶液の総体積は 60 mL であった）中のエチル 3-ジア
ゾー 2-オキソプロピオネート（16.2 g、125 mmol、2.0 当量）の溶液を、
0℃でジクロロメタン（10 mL）中のオクタン酸ロジウム二量体（0.78 g、1 mm
ol、0.016 当量）および 1,1'-ビ（シクロプロピリデン）（5 g、62.5 mm
ol、1 当量）の懸濁液に、0.04 mL/分の注射ポンプにより、24 時間にわたって
添加し、針先端を溶媒表面の下に保持した。24 時間後、¹H-NMR 分析は、出発材料
（約 10% のホモカップリング副生成物を含む）の 80% 変換を示した。反応混合物を室
温まで温め、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、ヘプタン中の 0~30% の酢酸エチルの
勾配で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィー（Redi Sep 2×220 g）
によって精製し、淡黄色の液体としてエチル 2-（ジスピロ [2.0.2⁴.1³] ヘプ
タン-7-イル）-2-オキソアセテート（7.1 g、収率 58%、¹H NMR による純
度 95% 超）を得た。

【0306】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.28 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.24 (s, 1H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.15–1.09 (m, 2H), 1.01–0.95 (m, 2H), 0.92–0.80 (m, 4H)。

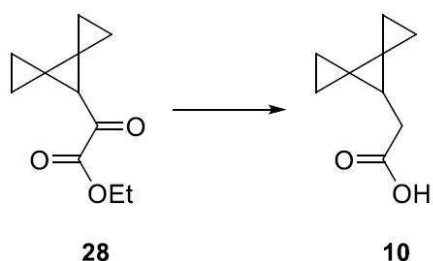
【0307】

質量スペクトル（ポジティブモード）：m/z = 195.1 [M+H]⁺。

【0308】

ステップ 2：2-（ジスピロ [2.0.2⁴.1³] ヘプタン-7-イル）酢酸（10）
の合成

【化 2 5 5】



エチル 2-（ジスピロ [2.0.2⁴.1³] ヘプタン-7-イル）-2-オキソアセ
テート（5 g、25.7 mmol、1.0 当量）を、ヒドラジン水和物（水中 50~60
%、4.95 g、77 mmol、3.0 当量）および水（5 mL）の溶液に、-20℃で
滴加した。反応混合物は、添加後、緩い固体となった。混合物を、30 分間にわたって室
温に温め、80℃に 5 分間加熱した。反応混合物を室温に冷却した後、反応混合物が溶液
になる間、水酸化カリウム（3.6 g、64.4 mmol、2.5 当量）を 3 回に分けて
添加した。反応物を 80℃で 16 時間攪拌し、その後、GC-MS は反応が完了したことを
示した。反応混合物を室温に冷却し、水（15 mL）で希釈し、ジエチルエーテル（3
0 mL）で洗浄した。水層を、濃 HCl（約 6 mL）を用いて pH 1 に調整した。水層を
、トルエン（4×50 mL）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（50 mL）

で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、淡黄色固体として2-(ジスピロ[2.0.2⁴.1³]ヘプタン-7-イル)酢酸(3.2g、82%収率、¹H NMRおよびGC-MSにより純度約94%)を得た。

【0309】

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 2.44 (d, J=6.9Hz, 1H), 1.63 (t, 1H), 0.91-0.88 (m, 2H), 0.82-0.80 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 0.52 (m, 2H)。

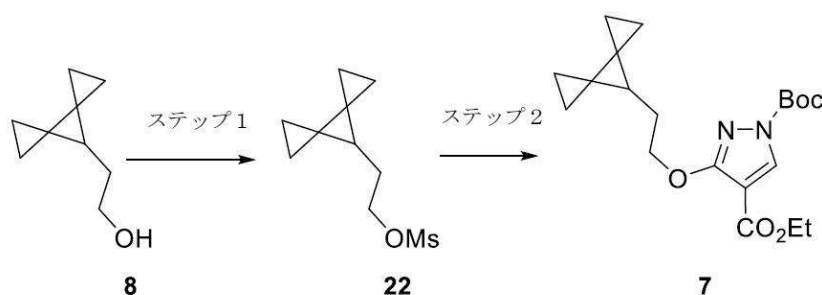
【0310】

質量スペクトル(ポジティブモード): m/z = 151.1 [M-H]⁺。

【0311】

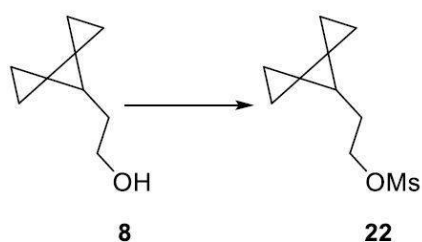
実施例6: 1-(tert-ブチル)4-エチル3-(2-(ジスピロ[2.0.2⁴.1³]ヘプタン-7-イル)エトキシ)-1H-ピラゾール-1,4-ジカルボキシレート(7)の代替合成

【化256】



ステップ1: 2-(ジスピロ[2.0.2⁴.1³]ヘプタン-7-イル)エチルメタンスルホネート(22)の合成

【化257】



2-MeTHF(160mL)中の2-(ジスピロ[2.0.2⁴.1³]ヘプタン-7-イル)-エタン-1-オール(20g、144.6mmol、1当量)およびトリエチルアミン(26.1mL、185.8mmol、1.28当量)の混合物を、0℃で冷却した。反応温度を0℃に維持しながら、2-MeTHF(90mL)中のMsCl(15.1mL、193.7mmol; 1.34当量)の溶液を、1時間にわたって滴加した。添加が完了した後、混合物を、0℃でさらに1時間攪拌した。混合物を、周囲温度まで温めた。反応混合物を水(80mL)でクエンチし、相を分離した。有機相を、飽和NaHCO₃水溶液(80mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を真空乾燥し、褐色固体として2-(ジスピロ[2.0.2⁴.1³]ヘプタン-7-イル)エチルメタンスルホネート(33.1g)を得、これを用いて使用した。

【0312】

ステップ2: 1-(tert-ブチル)4-エチル3-(2-(ジスピロ[2.0.2⁴.1³]ヘプタン-7-イル)エトキシ)-1H-ピラゾール-1,4-ジカルボキシレート(7)の合成

10

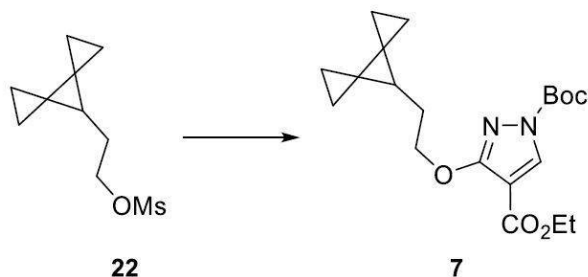
20

30

40

50

【化 2 5 8】



DMF (180 mL) 中の 1-tert-ブチル 4-エチル 3-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1, 4-ジカルボキシレート (38.7 g、151.2 mmol、1 当量)、2-(ジスピロ [2.0.2⁴.1³] ヘプタン-7-イル) エチルメタンスルホネート (33.1 g、152.7 mmol、1.01 当量)、および Cs₂CO₃ (55.1 g、169.3 mmol、1.12 当量) の混合物を、50℃で 24 時間加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物を、水 (360 mL) および 2-MeTHF (360 mL) で希釈し、相を分離した。水相を、2-MeTHF (2×150 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘプタン中の 0~35% の酢酸エチルの勾配で溶出するフラッシュクロマトグラフィーシステム (Redi Sep 220 g) によって精製し、白色固体として化合物 1-(tert-ブチル) 4-エチル 3-(2-(ジスピロ [2.0.2⁴.1³] ヘプタン-7-イル) エトキシ)-1H-ピラゾール-1, 4-ジカルボキシレート (34.3 g、2-(ジスピロ [2.0.2⁴.1³] ヘプタン-7-イル)-エタン-1-オールからの 2 ステップにわたって収率 67%、純度 97%) を得た。

【0313】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (s, 1H), 4.35 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.31 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 1.93 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 1.63 (s, 9H), 1.48 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 1.35 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 0.90-0.78 (m, 4H), 0.67-0.62 (m, 2H), 0.50-0.47 (m, 2H)。

【0314】

質量スペクトル (ポジティブモード) : m/z = 377.2 [M+H]⁺。

【0315】

実施例 7 : (S)-6-ブロモ-2-(4-(3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)プロピル)-2,2-ジメチルピロリジン-1-イル)ニコチンアミド (49) の合成

10

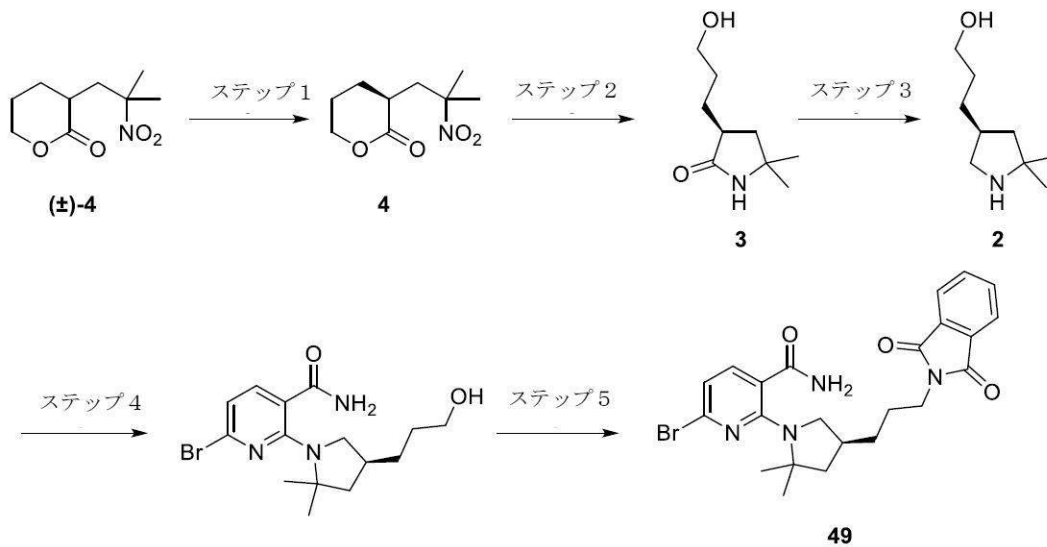
20

30

40

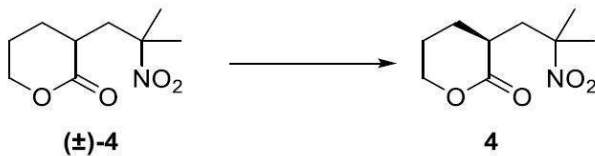
50

【化 2 5 9】



ステップ 1：(S) - 3 - (2 - メチル - 2 - ニトロプロピル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン (4) の調製

【化 2 6 0】



ラセミ 3 - (2 - メチル - 2 - ニトロプロピル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オンを、MeOH / ACN 70 / 30 v / v (標的 80 + / - 2 g / L) 中 80 g / L + / - 8 g / L 中に溶解し、移動相として MeOH / ACN 70 / 30 v / v を使用して、静止相として Chiralpak AD 20 μm 上で分離した。(S) - 3 - (2 - メチル - 2 - ニトロプロピル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オンの任意の再結晶化：(S) - 3 - (2 - メチル - 2 - ニトロプロピル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン (9.5 kg、1.0 当量) を、イソプロパノール (76 L、8 体積) 中で攪拌し、次いで 70 °C 超に加熱して、固体を溶解させた。次いで、混合物を 4 ~ 5 時間にわたって 20 °C に冷却し、固体を濾過によって単離し、ケーキをイソプロパノール (4.75 L、0.5 体積) で洗浄し、吸引乾燥させた。物質を真空下で乾燥させ、(S) - 3 - (2 - メチル - 2 - ニトロプロピル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オンを約 90 % 回収した。

【0 3 1 6】

ステップ 2：(S) - 3 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 5, 5 - ジメチルピロリジン - 2 - オン (3) の合成

10

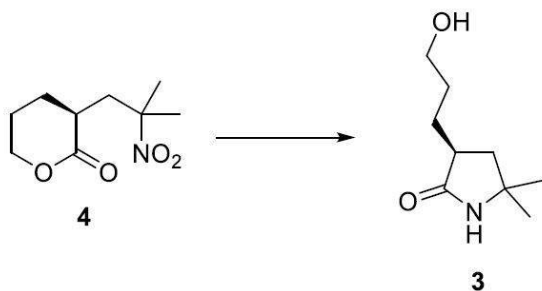
20

30

40

50

【化 2 6 1】



ラネーニッケル 2400 (77 重量%、2.8 kg) の懸濁液を 2 日間沈降させた。立位液体を、デカントして廃棄し、残留した触媒を水の補助物質 (2.6 kg) とともに反応器に充填し、次いで N_2 で脱気した。第 2 の反応器において、(S)-3-(2-メチル-2-ニトロプロピル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-オン (13.9 kg) および EtOH (170.8 kg) の混合物を 30℃ に加熱し、次いで N_2 で脱気し、次いでラネーニッケルを含有する反応器に移した。移送は、EtOH (29.8 kg) すすぎを用いて完了した。混合物を窒素で 3 回パージし、水素で 3 回パージした。反応器の内容物を 60~65℃ に加熱し、反応が完了する (18 時間) まで H_2 (4~8 psi) 下で撹拌した。混合物を、15~20℃ に冷却し、次いで、窒素で 3 回パージし、次いで、EtOH (3.2 kg) で湿らせたセライト (3.0 kg) のパッドを通して濾過した。反応器およびセライトケーキを、EtOH (2×14.0 kg) で洗浄した。濾液を、約 25 L の最終体積になるまで蒸留し、次いで、45℃ に加熱した。次いで、MTBE (269.4 kg) を、48~50℃ の温度を維持した後、48~55℃ の周囲圧力で、約 30 L の最終体積になるまで蒸留した。MTBE のさらに 2 つの部分 (269.4 kg、次いで 187.4 kg) を順次添加し、次いで、約 30 L の体積になるまで濃縮した。

【0317】

反応器の内容物を、(S)-3-(3-ヒドロキシプロピル)-5,5-ジメチルピロリジン-2-オン (70.1 g) で 40℃ で播種した。播種した結晶スラリーを、3.5 時間にわたって 15℃ に冷却し、次いで、12~15℃ で 16.5 時間撹拌し、次いで濾過した。次いで、反応器および濾過ケーキを、冷却 (-2~-10℃) MTBE (2×10 kg) で洗浄した。濾過ケーキを、一定の重量に乾燥させ、白色の結晶性固体として (S)-3-(3-ヒドロキシプロピル)-5,5-ジメチルピロリジン-2-オン (10.4 kg、88%) を得た。

【0318】

(S)-3-(3-ヒドロキシプロピル)-5,5-ジメチルピロリジン-2-オンの再結晶化：(S)-3-(3-ヒドロキシプロピル)-5,5-ジメチルピロリジン-2-オン (10.3 kg) および DCM (28.2 kg) の混合物を撹拌し、25℃ に 2 時間加熱し、次いで、インラインフィルタ (45 μm) を通して別の反応器に移した。初期反応器を、DCM (6.8 kg) で、21℃ で 10 分間すすぎ、次いで、インラインフィルタを通して反応器に移した。MTBE (38.1 kg) を、25~30℃ の溶液に充填した後、混合物を 35~52℃ の大気圧で 2.5 時間にわたって約 30 L の最終体積になるまで蒸留した。MTBE (38.2 kg) を、45~50℃ の反応器に充填した。得られた懸濁液を、49~55℃ で 3.25 時間にわたって約 30 L の最終体積になるまで蒸留した。反応器の内容物を、2.5 時間にわたって 21℃ に冷却し、20℃ で 16 時間撹拌した。懸濁液を濾過した。反応器および濾過ケーキを、MTBE (7.7 kg、0.0℃) ですすいだ。濾過ケーキを、2 日間にわたって乾燥させた。収量：9.1 kg (88.3%) のオフホワイト色の固体。

【0319】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.63 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.38 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.37 (qd, $J=9.5, 4.$

4 Hz, 1H), 2.02 (dd, $J=12.4, 8.6$ Hz, 1H), 1.78–1.63 (m, 1H), 1.50–1.33 (m, 3H), 1.16 (d, $J=17.9$ Hz, 7H)。

【0320】

ESI-MS m/z 計算値 171.12593、実測値 172.0 $[M+1]^+$ 。

【0321】

GCMS: 100% (AUC)。

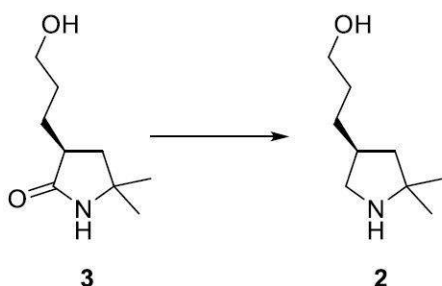
【0322】

キラルHPLC: 100% (AUC)。

【0323】

ステップ3: (S)-3-(5,5-ジメチルピロリジン-3-イル)プロパン-1-オール(2)の合成

【化262】



LiAlH₄ペレット(332.5g、8.760mol、1.50当量)を、2-MeTHF(10.00L、10体積)を有する反応器に、30~40℃でゆっくりと添加した。次いで、混合物を75℃に加熱した。(S)-3-(3-ヒドロキシプロピル)-5,5-ジメチルピロリジン-2-オン(1,000g、5.840mol、1.00当量)および2-MeTHF(10.00L、10体積)の混合物を、別個の反応器で調製し、65℃まで加熱し、次いで、これをLiAlH₄混合物を含有する反応器に2時間にわたって慎重に移した。混合物を、反応が完了する(18~24時間)まで70℃で撹拌し、次いで、0~10℃に冷却した。次いで、混合物の温度を30℃未満に維持しながら、水(400.0mL、1×LiAlH₄重量)を慎重に添加した。次いで、混合物温度を30℃未満に維持しながら、15%NaOH水溶液(400.0mL、1×LiAlH₄重量)を添加し、続いて、水(400.0mL、1×LiAlH₄重量)を添加した。次いで、得られた混合物を60℃に加熱し、その温度で少なくとも30分間保持した。混合物を20~30℃に冷却し、次いでセライト(200g、20重量%)を添加した。次いで、混合物をセライトのパッドを通して濾過した。反応器および濾過ケーキを、2-MeTHF(4.0L、4.0体積)ですすいだ。濾液を真空下で濃縮し、透明な油としてピロリジン化合物(S)-3-(5,5-ジメチルピロリジン-3-イル)プロパン-1-オール(872g; 収率94.95%)を得た。

【0324】

¹H NMR(400MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 3.36 (t, $J=6.3$ Hz, 3H), 2.95 (dd, $J=10.6, 7.6$ Hz, 1H), 2.40 (dd, $J=10.6, 7.7$ Hz, 1H), 2.12–1.97 (m, 1H), 1.69 (dd, $J=12.1, 8.2$ Hz, 1H), 1.47–1.25 (m, 5H), 1.08 (s, 3H), 1.02 (s, 3H)。

【0325】

ステップ4: (S)-6-ブromo-2-(4-(3-ヒドロキシプロピル)-2,2-ジメチルピロリジン-1-イル)ニコチンアミドの合成

10

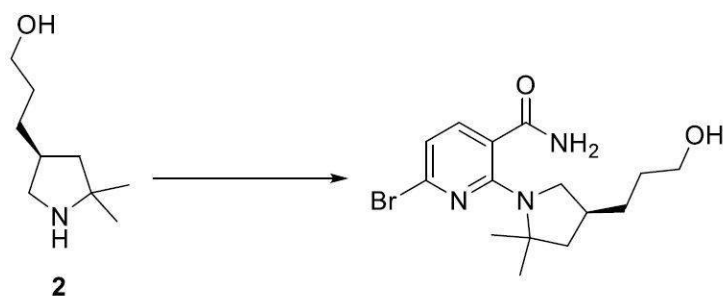
20

30

40

50

【化 2 6 3】



2-メチルテトラヒドロフラン (23 L) 中の (S)-3-(5,5-ジメチルピロリジン-3-イル)プロパン-1-オール (2325 g、14.8 mol) および 6-ブromo-2-フルオロピリジン-3-カルボキサミド (3400 g、15.5 mol) の混合物を攪拌し、次いで、炭酸カリウム (2650 g、19.2 mol) および脱イオン水 (7 L) を添加した。混合物を、反応が完了する (16 時間以上) まで 25℃未満で攪拌した。

【0326】

水相を除去し、上部の有機相を、水 (7 L) および 2% 塩化ナトリウム水溶液 (7 L) で洗浄した。有機層を、減圧下で約 19 L まで濃縮した。2-メチルテトラヒドロフランを、2 回の順次添加および濃縮のアセトニトリル (2×20 L)、続いて蒸留により混合物から追跡した。残留する溶液に、アセトニトリル (20 L) を添加し、反応物を 85℃に 2 時間温め、次いで、10℃/時で 25℃に冷却した。スラリーを、10℃に冷却し、4 時間攪拌し、次いで濾過した。ケーキをアセトニトリル (2×3 L) で 2 回すすぎ、次いで、固体を真空下で乾燥させ、結晶性白色固体として (S)-6-ブromo-2-(4-(3-(1,3-dioxoisobindolyn-2-yl)propyl)-2,2-dimethylpyrrolidin-1-yl)ニコチンアミド (3850 g、収率 73%) を得た。

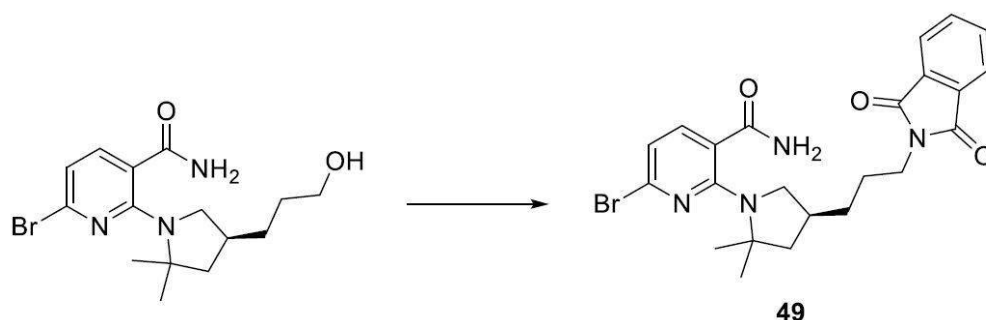
【0327】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.78 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.34 (dd, $J=7.7, 1.0$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.42 (t, $J=5.1$ Hz, 1H), 3.39 (q, $J=5.7$ Hz, 2H), 3.29–3.12 (m, 2H), 2.19 (dt, $J=10.9, 5.8$ Hz, 1H), 1.92 (dd, $J=11.9, 5.7$ Hz, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.48–1.29 (m, 5H)。

【0328】

ステップ 5: (S)-6-ブromo-2-(4-(3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)プロピル)-2,2-ジメチルピロリジン-1-イル)ニコチンアミド (49) の合成

【化 2 6 4】



(S)-6-ブromo-2-(4-(3-(1,3-dioxoisobindolyn-2-yl)propyl)-2,2-dimethylpyrrolidin-1-yl)ニコチンアミド (2.65 kg、7.4 mol)、2-メチルテトラ

ヒドロフラン（１６Ｌ）、およびトリエチルアミン（９００ｇ、８．８８ｍｏｌ）の混合物を２０℃で攪拌し、次いで、塩化メタンスルホニル（９３３ｇ、８．１４ｍｏｌ）を２時間にわたって添加した。混合物を、反応が完了するまで（典型的には１６時間）、２０℃で攪拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをtert-ブチルメチルエーテル（２×４Ｌ）ですすいだ。組み合わせた濾液（メシル酸中間体を含有する）を反応器に移し、ジメチルスルホキシド（１６Ｌ）で希釈した。混合物に、フタルイミド（１１９８ｇ、８．１４ｍｏｌ）を添加した。溶液が得られるまで混合物を攪拌し、次いで炭酸カリウム（１０２３ｇ、７．４ｍｏｌ）を添加し、反応が完了するまで（２時間）、混合物を攪拌し、７０℃に加熱した。混合物を、２０℃に冷却し、２-メチルテトラヒドロフラン（１６Ｌ）で希釈し、続いて脱イオン水（２１Ｌ）を添加した。相を分離し、上部の有機相を、脱イオン水（１０Ｌ）および飽和塩化ナトリウム水溶液（２×１Ｌ）で洗浄した。有機相を、トルエン（１６Ｌ）で希釈し、約１０Ｌ体積になるまで減圧下で濃縮した。固体を濾過によって単離し、濾過ケーキを、トルエン（２×２Ｌ）ですすいだ。得られた固体を乾燥させ、オフホワイト色の固体として、化合物（Ｓ）-６-ブromo-２-（４-（３-（１，３-ジオキソイソインドリン-２-イル）プロピル）-２，２-ジメチルピロリジン-１-イル）ニコチンアミド（３３９３ｇ、６．９９ｍｏｌ、収率９４％）を得た。

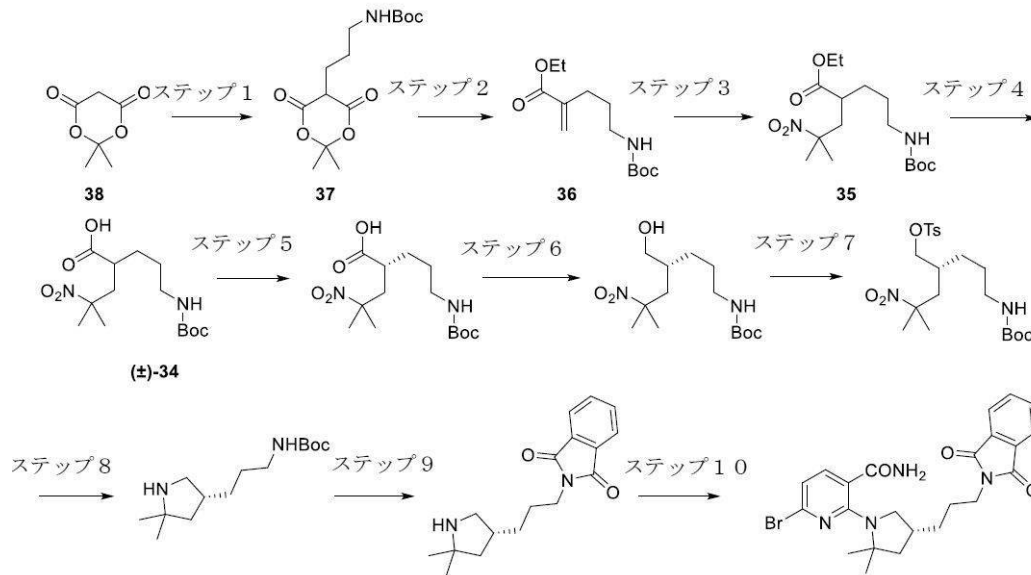
【０３２９】

¹H NMR（４００MHz，DMSO-d₆）δ 7.91-7.80（m，4H），7.80-7.71（m，1H），7.42-7.36（m，1H），7.34（d，J=7.7Hz，1H），7.29-7.09（m，3H），6.67（d，J=7.7Hz，1H），3.59（t，J=6.9Hz，2H），3.23（t，J=10.4Hz，1H），3.16（dd，J=10.2，7.4Hz，1H），2.30（s，2H），2.28-2.13（m，1H），1.90（dd，J=12.0，5.6Hz，1H），1.71-1.53（m，2H），1.51（s，3H），1.48（s，3H），1.47-1.23（m，3H）。

【０３３０】

実施例８：（Ｒ）-６-ブromo-２-（４-（３-（１，３-ジオキソイソインドリン-２-イル）プロピル）-２，２-ジメチルピロリジン-１-イル）ニコチンアミドの合成
この実施例の反応は、（Ｓ）-（-）-α-メチルベンジルアミンを試薬として使用したため、（Ｒ）-６-ブromo-２-（４-（３-（１，３-ジオキソイソインドリン-２-イル）プロピル）-２，２-ジメチルピロリジン-１-イル）ニコチンアミドを提供する。（Ｓ）-６-ブromo-２-（４-（３-（１，３-ジオキソイソインドリン-２-イル）プロピル）-２，２-ジメチルピロリジン-１-イル）ニコチンアミドは、試薬として同じ反応物および（Ｒ）-（-）-α-メチルベンジルアミンを使用して得ることができる。

【化 2 6 5】



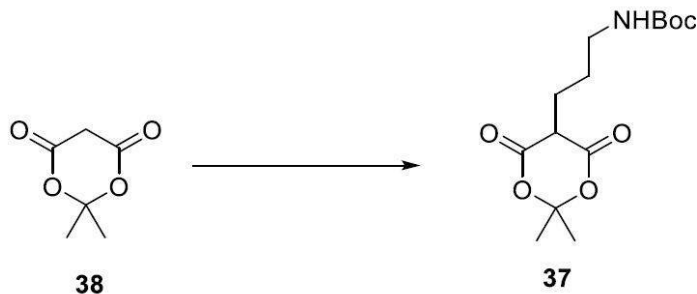
10

【 0 3 3 1】

ステップ1：tert-ブチル（3-（2，2-ジメチル-4，6-ジオキソ-1，3-ジオキサン-5-イル）プロピル）カルバメート（37）の合成

20

【化 2 6 6】



30

ジクロロメタン（600 mL）中の3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピオン酸（30.0 g、158.6 mmol）、2，2-ジメチル-〔1，3〕ジオキサン-4，6-ジオン（27.4 g、190.3 mmol）、および4-ジメチルアミノピリジン（31.03 g、254.0 mmol）の攪拌溶液に、ジクロロメタン（300 mL）中のN，N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド（39.3 g、190.3 mmol）の溶液を0℃で滴加した。添加が完了した後、反応混合物を室温まで温め、16時間攪拌した。沈殿したジシクロヘキシル尿素を濾過し、濾液を5%硫酸水素カリウム水溶液（3×200 mL）、続いてブライン（100 mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。硫酸マグネシウムを濾過し、濾液を0℃に冷却した。氷酢酸（91 mL、1.59 mol）をゆっくりと添加し、続いて水素化ホウ素ナトリウム（15.0 g、397.0 mmol）を少量ずつ添加した。添加が完了した後、反応混合物を室温まで温め、18時間攪拌した。反応混合物を0℃に再冷却し、水（200 mL）でクエンチした。有機層を分離し、水（2×300 mL）、続いてブライン（100 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、オフホワイト色の固体として粗2，2-ジメチル-5-（3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピル）-〔1，3〕ジオキサン-4，6-ジオン（49.05 g、103%、約10%の未反応の2，2-ジメチル-〔1，3〕ジオキサン-4，6-ジオンを含む）を得た。粗生成物を、さらに精製することなく次のステップにもたらした。

40

【 0 3 3 2】

50

LCMS方法：最終純度は、Kinetex C18カラム（50×3.0mm）および12分間にわたる5～100%の移動相Bの二重勾配ランを使用して、逆相HPLCによって決定した。移動相A＝水（0.1% CF₃CO₂H）。移動相B＝アセトニトリル（0.1% CF₃CO₂H）。流量＝1.5mL／分、注入量＝10μL、カラム温度＝30℃。

【0333】

¹H NMR（250MHz, CDCl₃）δ（ppm）：4.62（broad s, 1H）, 3.74–3.72（m, 1H）, 3.22–3.15（m, 2H）, 2.17–2.08（m, 2H）, 1.81（s, 3H）, 1.75（s, 3H）, 1.70–1.66（m, 2H）, 1.43（s, 9H）。

10

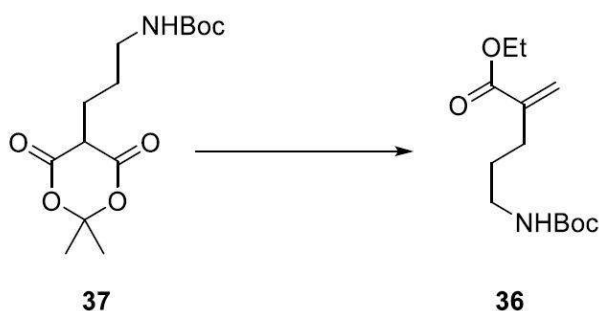
【0334】

ESI-MS m/z 計算値301.3、実測値302.2 [M+1]⁺。保持時間：3.87分。

【0335】

ステップ2：エチル5-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-2-メチレンペンタノエート（36）の合成

【化267】



20

無水エタノール（850mL）中の2,2-ジメチル-5-（3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピル）-[1,3]ジオキサソラン-4,6-ジオン（23.7g、78.6mmol）の攪拌溶液に、窒素雰囲気下、N,N'-ジメチルメチレンジイミニウムヨウ化物（36.5g、197.0mmol）を添加した。反応混合物を65℃に18時間加熱した。反応混合物を濃縮し、粗生成物を酢酸エチル（400mL）で抽出した。有機層を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（400mL）、10%硫酸水素カリウム水溶液（400mL）、およびブライン（100mL）で洗浄し、次いで、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。生成物を、0～15%のヘキサン-酢酸エチルを使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、無色の油として5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-メチレン-1-ペンタン酸エチルエステル（14.76g、73%）を得た。

30

【0336】

¹H NMR（250MHz, CDCl₃）δ（ppm）：6.17（s, 1H）, 5.56（s, 1H）, 4.60（broad s, 1H）, 4.24–4.16（q, J=7.1Hz, 2H）, 3.17–3.10（m, 2H）, 2.30–2.36（m, 2H）, 1.72–1.60（m, 2H）, 1.44（s, 9H）, 1.30（t, J=7.1Hz, 3H）。

40

【0337】

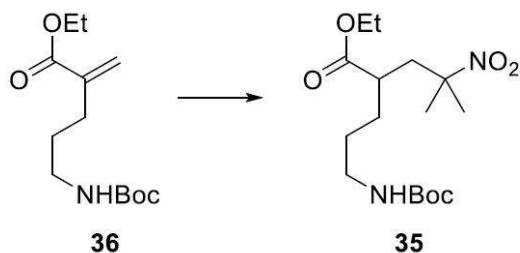
ESI-MS m/z 計算値257.3、実測値258.7 [M+1]⁺。保持時間：5.12分。

【0338】

ステップ3：エチル2-（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）-4-メチル-4-ニトロペンタノエート（35）の合成

50

【化 2 6 8】



無水アセトニトリル（250 mL）中の5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-メチレン-ペンタン酸エチルエステル（16.95 g、65.87 mmol）および2-ニトロプロパン（29.4 g、330.0 mmol）の攪拌溶液に、窒素雰囲気下で、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン（12.03 g、79.0 mmol）を添加し、反応混合物を90℃に2時間加熱した。反応混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチル（400 mL）で抽出した。有機層を、5%硫酸水素カリウム水溶液（2×300 mL）、続いてブライン（100 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。生成物を、0～25%のヘキサン-アセトンを使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、黄色油として2-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピル)-4-メチル-4-ニトロ-ペンタン酸エチルエステル（20.65 g、90%）を得た。

【0339】

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4.51 (broad s, 1 H), 4.17–4.08 (q, $J=7.1$ Hz, 2 H), 3.13–3.08 (m, 2 H), 2.45–2.29 (m, 2 H), 2.17–2.04 (m, 1 H), 1.73–1.64 (m, 1 H), 1.58–1.36 (m, 18 H), 1.25 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H)。

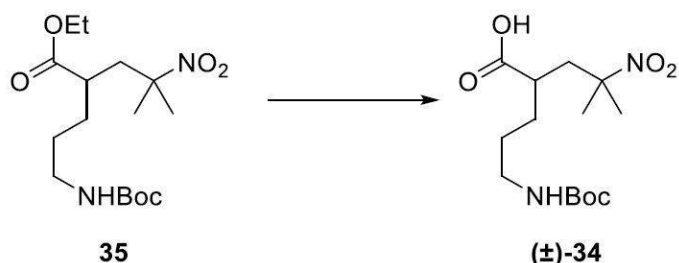
【0340】

ESI-MS m/z 計算値346.4、実測値347.3 [$M+1$]。保持時間：5.65分。

【0341】

ステップ4：2-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)-4-メチル-4-ニトロペンタン酸(±)-34の合成

【化 2 6 9】



エタノール（20 mL）中の2-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピル)-4-メチル-4-ニトロ-ペンタン酸エチルエステル（5 g、14.43 mmol）の混合物に、窒素雰囲気下で、10 w/v %のNaOH（7 mL、17.50 mmol）を添加し、反応混合物を50℃に加熱した。5時間後、追加の0.7 mLの10 w/v %のNaOHを添加した。さらに2時間加熱した後、LCは、完全な反応を示した。20 mLの水を、反応混合物に添加し、混合物を濃縮して、EtOHを除去した。15 mLのIPAを添加した。混合後、層を分離し、水層を6 M HCl（pH 2～3）で酸性に

した。20 mLのIPA cを添加した。混合後、有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、2-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピル)-4-メチル-4-ニトロペンタン酸を得た。

【0342】

上記からの粗生成物を、30 mLのIPA c中に溶解した。添加漏斗を介してジシクロヘキシルアミン(2.6 mL、13.05 mmol)を滴加した。攪拌時に、結晶化を開始した。スラリーを数時間攪拌した後、固体を濾過によって収集し、IPA c(2×7 mL)で洗浄した。塩を、N₂ブリードで50℃の真空オーブンで乾燥させて、6.37 gの2-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピル)-4-メチル-4-ニトロペンタン酸ジシクロヘキシルアンモニウム塩(2ステップで88%)を得た。

10

【0343】

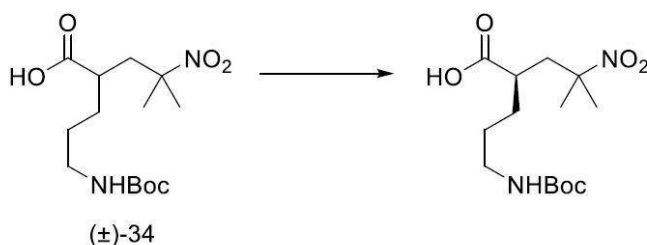
次いで、塩を40 mLのIPA c中でスラリー化した。20 mLの10 w/v %クエン酸水溶液を添加した。混合物を、すべての固体が溶解するまで激しく攪拌した。次いで、層を分離し、有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。50 mLのヘプタンを添加し、混合物を濃縮した。40 mLのヘプタンを固体に添加し、スラリーを周囲温度で攪拌した。スラリーを数時間攪拌した後、固体を濾過によって収集し、ヘプタン(2×8 mL)で洗浄した。生成物を、N₂ブリードで50℃の真空オーブンで乾燥させて、3.27 gの2-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピル)-4-メチル-4-ニトロペンタン酸(プロセス全体で71%)を得た。

【0344】

ステップ5: (R)-2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)-4-メチル-4-ニトロペンタン酸の合成

20

【化270】



30

初期結晶化: CH₃CN(25 mL、0.628 M、5体積)中の2-{3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}-4-メチル-4-ニトロペンタン酸(5 g、15.705 mmol、1当量)を含有する100 mLのフラスコに、(S)-(-)-α-メチルベンジルアミン(0.952 g、1.012 mL、7.852 mmol、0.5当量)を添加した。周囲温度で攪拌し、混合物は最初に透明になり、次いで5~10分以内にスラリーになった。

【0345】

混合物を75℃に加熱し、71~75℃で1時間保持し、次いで60℃に冷却し、60℃で1時間保持した。次いで、混合物を50℃に冷却し、約25 mgの(R)-2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)-4-メチル-4-ニトロペンタン酸で播種した。混合物は濁り、1時間後に40℃に冷却し、得られたスラリーを40℃で1時間保持し、次いで周囲温度に冷却し、一晚攪拌した。スラリーを濾過によって収集し、ACN(3×3 mL)で洗浄し、N₂ブリードで40℃の一晚真空オーブン下で乾燥させた。2.27 gを得た(TY=3.45 g、65%)。エナンチオマー比は、95:5[% (AUC)]であった。母液比は、26:74であった。

40

【0346】

第1の再結晶: 50 mLのRBF中で、CH₃CN(15.54 mL、0.325 M、7体積)中で(1R)-1-フェニルエタンアミニウム2-{3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}-4-メチル-4-ニトロペンタノエート(2.22

50

g、5.051 mmol、1当量)。混合物を75℃に加熱し、混合物は、66℃で均質になり、71～75℃で1時間保持した。次いで、60℃に冷却し、スラリーを形成した。60℃で1時間保する。50℃まで冷却し、1時間保持する。40℃に冷却する。40℃で1時間保持し、次いで、一晚攪拌しながら周囲に冷却する。固体を濾過によって収集し、N₂ブリードで40℃の真空オープンで一晩乾燥させて、白色固体として2.056 gの生成物(92%)を得た。エナンチオマー比は、97:3 [% (AUC)]であった。母液比は、25:75であった。

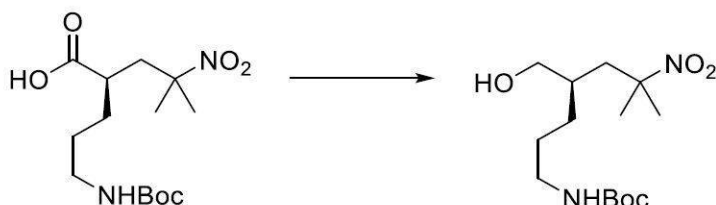
【0347】

第2の再結晶：100 mLの丸底フラスコに、CH₃CN (16 mL、0.284 M、8体積)中の(1R)-1-フェニルエタンアミニウム2-{3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}-4-メチル-4-ニトロペンタノエート(2 g、4.55 mmol、1当量)を添加した。混合物を75℃に加熱した。混合物は、66℃超で均質になり、次いで、71～75℃で1時間保持した。次いで、混合物を65℃に冷却した。スラリーを形成し、1時間保持した。次いで、混合物を、60℃に冷却して1時間保持し、次いで55℃に冷却して1時間保持し、次いで50℃に冷却して1時間保持し、次いで45℃に冷却して1時間保持し、次いで周囲に冷却して一晚攪拌した。固体を濾過によって収集し、N₂ブリードで40℃の真空オープンで一晩乾燥させて、白色固体として1.92 gの生成物(96%、全体で57%)を得た。エナンチオマー比は、99:1 [% (AUC)]であった。母液比は、53:47であった。

【0348】

ステップ6：tert-ブチル(R)-(4-(ヒドロキシメチル)-6-メチル-6-ニトロヘプチル)カルバメートの合成

【化271】



CDI (305.7 mg、1.885 mmol)を、THF (1.500 mL)中の(R)-2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピル]-4-メチル-4-ニトロペンタン酸(500 mg、1.571 mmol)の溶液に、室温で添加した。混合物を、周囲温度で攪拌した。カルボン酸のCDI活性化を、ACN中のn-ブチルアミンを使用して確認した。UPLCを、80分、3時間、および4時間で確認した。

【0349】

次いで、この反応混合物を、0～5℃で、THF (1.000 mL)およびH₂O (625.0 μL)の混合物中のNaBH₄ (178.3 mg、188.7 μL、4.713 mmol)の溶液に、15分間にわたって移した。添加物は、発熱性であった。混合物を、周囲温度で90分間攪拌した。UPLCは、出発材料が完全に消費されたことを示した。

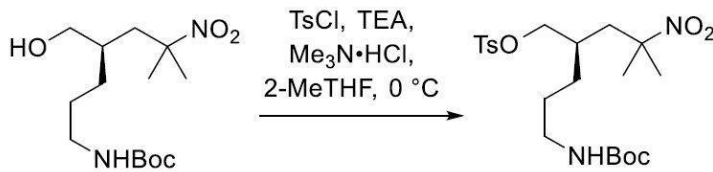
【0350】

EtOAc (2.5 mL)およびクエン酸水溶液(約2.415 g、1.450 mL、12.57 mmol) (2.5 mLの水中)を添加し、反応をクエンチした。層を分離した。水層のpHは、3であった。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、回転蒸発(80ミリバール、20℃の浴温度)によって濃縮した。MTBE (5 mL)を粗生成物に添加し、1.5 mLの飽和重炭素/水(1:1)で洗浄し、その時点で、水層pHは、5であった。洗浄を繰り返し、この時点で、水層は、pH 7となった。MTBE層をNa₂SO₄上で乾燥させ、回転蒸発(300～150ミリバール、20℃の浴温度)によって濃縮し、さらに精製することなく次のステップの反応に使用した。

【0351】

ステップ7：(R)-2-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)-4-メチル-4-ニトロペンチル 4-メチルベンゼンスルホネートの合成

【化272】



2-MeTHF (3.5 mL、0.451 M、7.292 体積) 中の (R)-tert-ブチル N-[5-ヒドロキシ-4-(2-メチル-2-ニトロプロピル)ペンチル]カルバメート (480 mg、1.577 mmol、1 当量)、トリエチルアミン (0.319 g、0.443 mL、3.154 mmol、2 当量)、およびトリメチルアミン塩酸塩 (0.154 g、1.608 mmol、1.02 当量) の混合物に、p-トルエンシルホニルクロリド (0.451 g、2.365 mmol、1.5 当量) を 0~5 °C で添加した。反応物をこの温度で 1 時間攪拌し、次いで周囲温度に温め、周囲温度でさらに 3 時間攪拌した。UPLC により、出発材料が完全に消費された。反応混合物を、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。粗物を、EtOAc/ヘキサンで溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製した。

【0352】

ステップ8：tert-ブチル (R)-(3-(5,5-ジメチルピロリジン-3-イル)プロピル)カルバメートの合成

【化273】



MeTHF (9 mL、0.123 M、16.364 体積) 中の (R)-tert-ブチル N-(6-メチル-4-{[(4-メチルベンゼンスルホニル)オキシ]メチル}-6-ニトロヘプチル)カルバメート (0.55 g、1.103 mmol、1 当量) の溶液に、炭酸カリウム (0.153 g、1.103 mmol、1 当量) およびラネーニッケル (0.13 g、1.103 mmol、1 当量) を添加した。混合物を脱気し (真空)、次いで水素バルーンでパージした (3 回)。反応物を 78 °C に加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、セライトを通して濾過し、ケーキを MeTHF (50 mL) で洗浄した。濾過した溶液を水で洗浄し、いくつかの生成物を水層 (pH 5~6) に行き、水層を MeTHF で再抽出した。組み合わせた MeTHF 層を、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。ハウジングの真空器で一晩乾燥させた後、640 mg の粗生成物を油として得、さらに精製することなく使用した。

【0353】

ステップ9：(R)-2-(3-(5,5-ジメチルピロリジン-3-イル)プロピル)イソインドリン-1,3-ジオンの合成

10

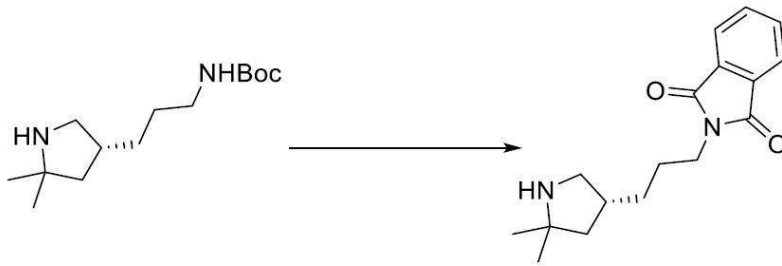
20

30

40

50

【化 2 7 4】

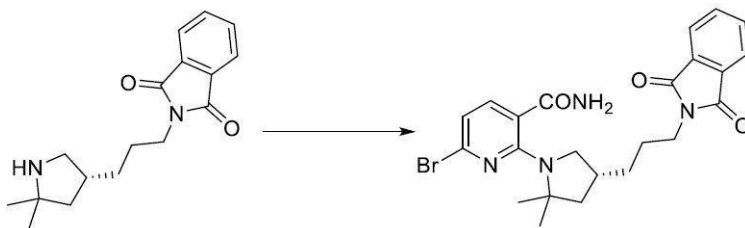


tert-ブチル (R) - (3 - (5, 5 - ジメチルピロリジン - 3 - イル) プロピル) カルバメートから (R) - 2 - (3 - (5, 5 - ジメチルピロリジン - 3 - イル) プロピル) イソインドリン - 1, 3 - ジオンを調製するための方法を、上記のスキームに示す。

【0354】

ステップ10：(R) - 6 - ブロモ - 2 - (4 - (3 - (1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) プロピル) - 2, 2 - ジメチルピロリジン - 1 - イル) ニコチンアミドの合成

【化 2 7 5】



1 L の 3 口丸底フラスコに、(R) - 2 - (3 - (5, 5 - ジメチルピロリジン - 3 - イル) プロピル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン (38.98 g、136.1 mmol、1.03 当量)、6 - ブロモ - 2 - フルオロニコチンアミド (28.91 g、132.0 mmol、1 当量)、および MeCN (202 mL、7 体積) を添加し、続いて K_2CO_3 (-325 メッシュ、21.16 g、153.1 mmol、1.16 当量) を添加した。混合物を 40℃ に加熱し、反応を LC 分析によってモニタリングした。反応は、17 時間後に完了した。反応混合物を周囲温度に冷却した。300 mL (10.3 体積) の水を添加漏斗を通して添加し、スラリーを得た。得られた固体を濾過によって収集した。固体を水 / MeCN (1 / 2、2 × 40 mL、1.4 体積) で洗浄し、次いで、45℃ で真空オーブンで乾燥させ、(R) - 6 - ブロモ - 2 - (4 - (3 - (1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) プロピル) - 2, 2 - ジメチルピロリジン - 1 - イル) ニコチンアミド (56.5 g、88%) を得た。

【0355】

実施例 9：(S) - 6 - ブロモ - 2 - (4 - (3 - (1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) プロピル) - 2, 2 - ジメチルピロリジン - 1 - イル) - N - ((6 - フルオロピリジン - 2 - イル) スルホニル) ニコチンアミド (50) の合成

10

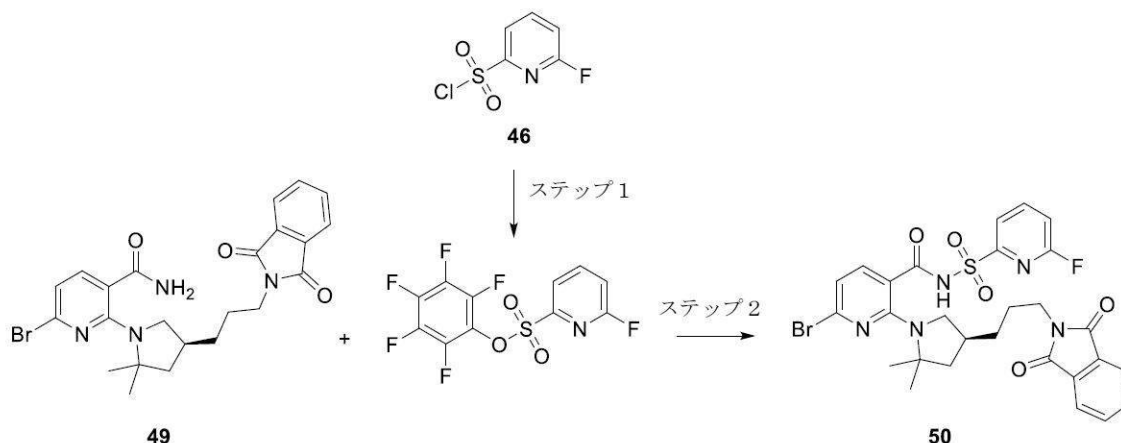
20

30

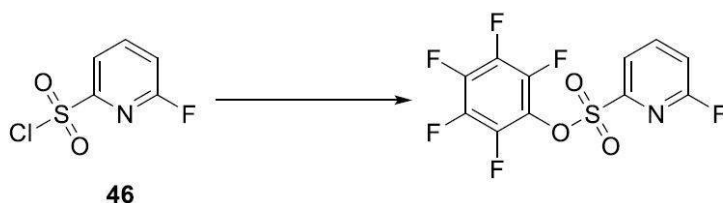
40

50

【化 2 7 6】



ステップ 1：ペルフルオロフェニル 6-フルオロピリジン-2-スルホネートの合成
【化 2 7 7】



iPrOAc (175 mL) 中の 2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェノール (33.21 g、180.4 mmol) の溶液に、KHCO₃ 水溶液 (約 90.30 mL の 20 w/v %、180.4 mmol) を添加した。混合物を周囲温度で 10 分間攪拌した。次いで、iPrOAc (25 mL) 中の 6-フルオロピリジン-2-スルホニルクロリド (35.29 g、180.4 mmol) の溶液を、温度を 20℃未満に維持しながら添加した。反応混合物を周囲温度で 1 時間攪拌して、反応を完了した。水層を除去し、有機層を水 (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、次いでロータリーエバポレーターによって濃縮し、溶媒の大部分を除去し、白色固体を沈殿させた。ヘプタン (70 mL) を添加し、スラリーを周囲温度で攪拌した。固体を濾過によって収集し、ヘプタン (30 mL) ですすぎ、真空下で乾燥させて、白色固体として 58.76 g のペルフルオロフェニル 6-フルオロピリジン-2-スルホネートを得た。母液をロータリーエバポレーターによって濃縮し、次いで、1 mL (iPrOAc) / 20 mL (ヘプタン) を添加し、周囲温度で一晩攪拌した。得られた固体を収集し、真空オーブン下、N₂ ブリードで周囲温度で一晩乾燥させ、第 2 の作物として 0.87 g を得た。合計で、59.63 g (収率 96%) のペルフルオロフェニル 6-フルオロピリジン-2-スルホネートを得た。

【0356】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.46 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H)。

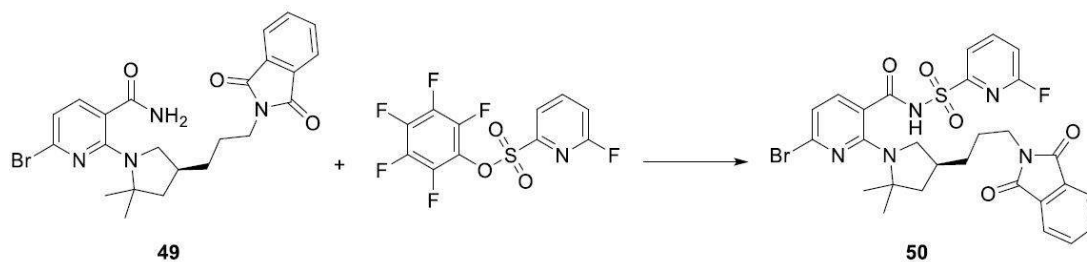
【0357】

¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -64.25 (s, 1F), -152.20 - -152.69 (m, 2F), -154.84 (t, J = 23.3 Hz, 2F), -161.00 - -161.74 (m, 1F)。

【0358】

ステップ 2：(S)-6-ブromo-2-(4-(3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)プロピル)-2,2-ジメチルピロリジン-1-イル)-N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)ニコチンアミド (50) の合成

【化 2 7 8】



リチウム *tert*-ブトキシド (1, 905.13 g、2.20 当量、THF 中の 20 w/w%) の溶液を、2-MeTHF (10.5 L、10.0 体積) 中の (S)-6-ブロモ-2-(4-(3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)プロピル)-2,2-ジメチルピロリジン-1-イル)ニコチンアミド (1,050 g、1.00 当量) およびペルフルオロフェニル 6-フルオロピリジン-2-スルホネート (890.93 g、1.20 当量) の混合物に添加し、内部温度を -2℃未満に維持した。混合物を、反応が完了するまで (典型的には、0.5 時間)、-10℃で撹拌した。内部温度を 20℃未満に保ちながら、HCl 水溶液 (5.25 L、5 体積、1 N) を添加した。次いで、2-MeTHF (5.0 L、5 体積) を周囲温度で反応器に添加し、次いで、相を分離させた。下部の水層を廃棄した。有機相を水 (5 体積) で洗浄し、次いで、温度を 50℃未満に維持しながら、真空下で 5 体積に濃縮した。2-MeTHF (10.0 L、10 体積) を添加し、再び、混合物を 5 体積に濃縮した。2-MeTHF (5 体積) を添加し、異種混合物を、完全な溶解が生じるまで撹拌しながら 70℃に加熱した。次いで、混合物を 6 時間にわたって 45℃に直線的に冷却し、次いで 45℃で 6 時間保持した。次いで、混合物を 2 時間にわたって 25℃に冷却し、次いで、ヘプタン (10.0 L、10 体積) を 3 時間にわたって混合物に添加した。混合物を反応器から排出させ、固体を単離した。次いで、反応器および濾過ケーキを、2-MeTHF (2.0 L、2 体積) およびヘプタン (2.0 L、2 体積) の混合物で 2 回洗浄した。固体を、真空下、45℃で乾燥させ、(S)-6-ブロモ-2-(4-(3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)プロピル)-2,2-ジメチルピロリジン-1-イル)-N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)ニコチンアミドを得た。

【0359】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.05 (s, 1H), 8.37 (q, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J=7.4, 1.9$ Hz, 1H), 7.95-7.88 (m, 2H), 7.88-7.81 (m, 2H), 7.59 (dd, $J=8.1, 2.4$ Hz, 2H), 6.78 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 3.59 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.45 (dd, $J=8.8, 3.9$ Hz, 2H), 2.17 (s, 1H), 1.87 (dd, $J=11.9, 5.5$ Hz, 1H), 1.56 (ddd, $J=22.3, 16.7, 8.9, 4.1$ Hz, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.35 (t, $J=12.1$ Hz, 1H), 1.21 (ddd, $J=13.3, 10.5, 5.4$ Hz, 1H), 1.00 (dtd, $J=14.1, 9.4, 5.7$ Hz, 1H)。

【0360】

実施例 10: (14S)-8-ブロモ-12,12-ジメチル-2 λ^6 -チア-3,9,11,18,23-ペンタアザテトラシクロ[17.3.1.1 ^{11} ,14.0 ^{5} ,10]テトラコサー-1(23),5,7,9,19,21-ヘキサエン-2,2,4-トリオネン(40)の合成

10

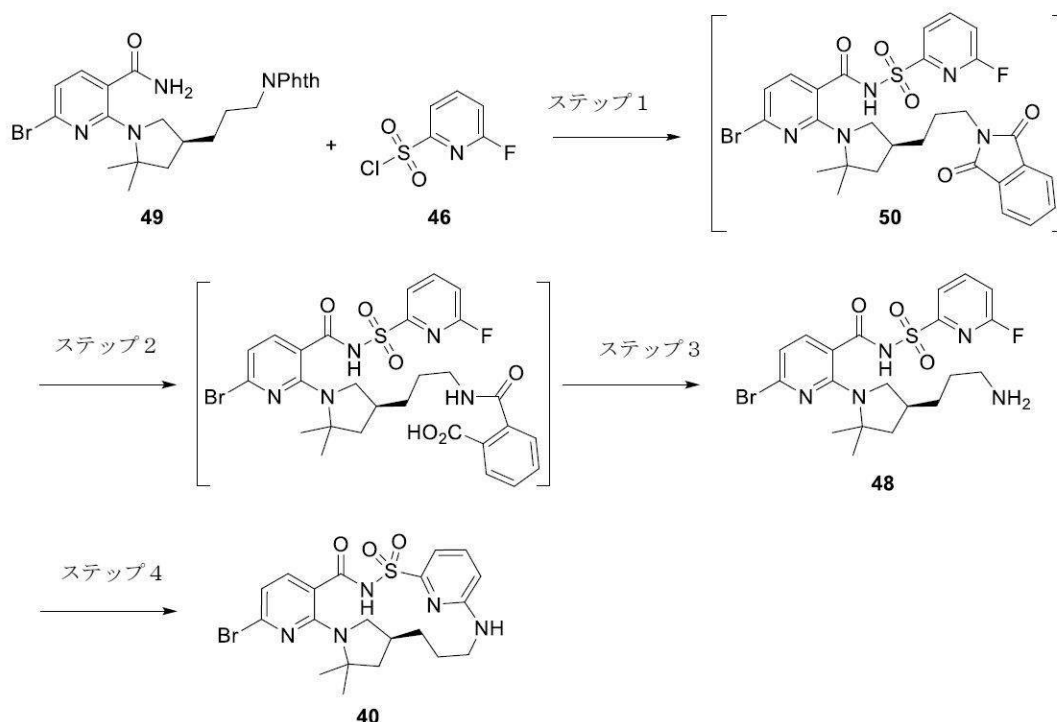
20

30

40

50

【化 2 7 9】

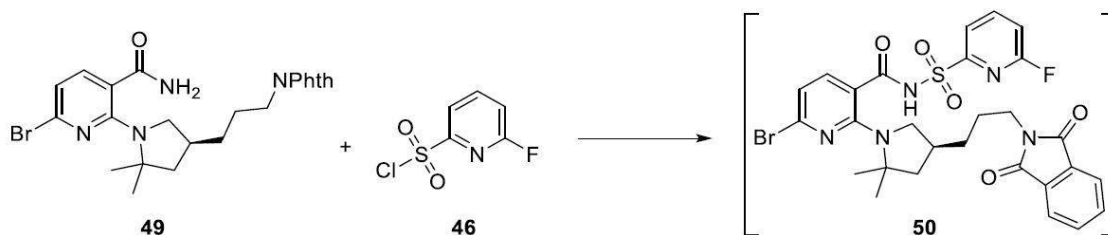


10

20

ステップ 1：(S)-6-ブロモ-2-(4-(3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)プロピル)-2,2-ジメチルピロリジン-1-イル)-N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)ニコチンアミド (50) の代替合成

【化 2 8 0】



30

6-フルオロピリジン-2-スルホニルクロリド (529 g、340 mL、2.71 mol) を、2-MeTHF (6.56 L; 6 体積当量) 中のトルエン (1.20 kg、2.26 mol; 91.2% 効力) 中の (S)-6-ブロモ-2-(4-(3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)プロピル)-2,2-ジメチルピロリジン-1-イル)ニコチンアミドの 2:1 の比の溶液に、0~5℃で添加し、続いてリチウム 2-メチルブタン-2-オレート (t-OAmLi; 40 w/w% の 1.22 kg、40 w/w% の 1.67 L、5.19 mol; 2.3 当量) を、反応温度を 5~10℃に維持しながら、添加した。添加が完了した後、反応溶液を、反応が完了するまで 0~10℃で攪拌した (HPLC は、1%未満の AUC を示し、(S)-6-ブロモ-2-(4-(3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)プロピル)-2,2-ジメチルピロリジン-1-イル)ニコチンアミドが残る)。反応溶液は、いかなるさらに処理することなく次のステップに進められた。

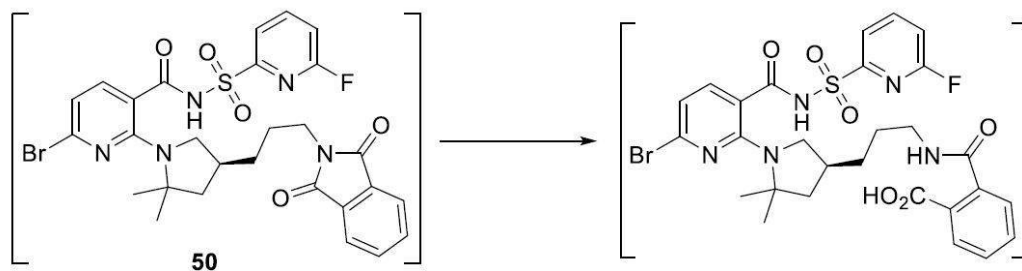
40

【0361】

ステップ 2：(S)-2-((3-(1-(6-ブロモ-3-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)カルバモイル)ピリジン-2-イル)-5,5-ジメチルピロリジン-3-イル)プロピル)カルバモイル)安息香酸の合成

50

【化 2 8 1】

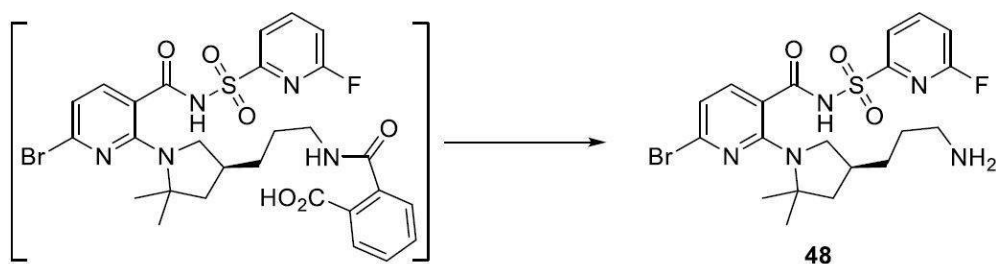


前述のステップから (S) - 6 - ブロモ - 2 - (4 - (3 - (1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) プロピル) - 2 , 2 - ジメチルピロリジン - 1 - イル) - N - ((6 - フルオロピリジン - 2 - イル) スルホニル) ニコチンアミドを含有する反応溶液を、水 (2 . 1 9 L ; 2 体積当量) 中の $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2 8 4 g 、 6 . 7 7 \text{mol} ; 3 当量) の溶液を添加したときに、冷却し、 10°C 未満に維持した。二相混合物を、反応が完了するまで (約 2 時間) 、 $5 \sim 15^\circ\text{C}$ で攪拌した。反応温度を 10°C 未満に維持しながら、 2M HCl (5 . 6 4 L 、 1 1 . 3 \text{mol} ; 5 当量) を、約 1 時間にわたって滴加した。水相の pH は、約 2 であった。次いで、相を分離し、有機層を最小体積なるまでに濃縮し、 2-MeTHF ($40^\circ\text{C} / 150 \sim 70$ トール) の大部分を除去した。反応混合物を、いかなるさらに処理することなく次のステップに進められた。

【 0 3 6 2】

ステップ 3 : (S) - 2 - (4 - (3 - アミノプロピル) - 2 , 2 - ジメチルピロリジン - 1 - イル) - 6 - ブロモ - N - ((6 - フルオロピリジン - 2 - イル) スルホニル) ニコチンアミド (4 8) の合成

【化 2 8 2】



前述のステップから (S) - 2 - ((3 - (1 - (6 - ブロモ - 3 - ((6 - フルオロピリジン - 2 - イル) スルホニル) カルバモイル) ピリジン - 2 - イル) - 5 , 5 - ジメチルピロリジン - 3 - イル) プロピル) カルバモイル) 安息香酸を含有する濃縮物を、 CH_3CN (6 . 5 6 L ; 6 体積当量) および水 (3 . 8 3 L ; 2 体積当量) で希釈し、次いで、シュウ酸 (5 0 8 g 、 5 . 6 4 \text{mol} ; 2 . 5 当量) を添加し、反応が完了するまで (約 4 時間) 、得られた溶液を 60°C で加熱した。溶液を $0 \sim 10^\circ\text{C}$ に冷却し、次いで、反応温度を 10°C 未満に維持しながら、水 (3 . 8 3 L ; 3 . 5 体積当量) 中の K_2CO_3 (2 . 1 8 \text{kg} 、 1 5 . 8 \text{mol} ; 7 当量) の溶液を滴加した。固体を濾過によって収集した。湿潤濾過ケーキを、水 ($2 \times 2 . 2 \text{L}$; 2 体積当量) 、次いで $i\text{-PrOH}$ ($2 \times 6 0 0 \text{mL}$; 0 . 5 体積当量) で連続的に洗浄し、吸引で空気乾燥し、真空乾燥させて ($50^\circ\text{C} / 30$ トール) 、 (S) - 2 - (4 - (3 - アミノプロピル) - 2 , 2 - ジメチルピロリジン - 1 - イル) - 6 - ブロモ - N - ((6 - フルオロピリジン - 2 - イル) スルホニル) ニコチンアミド (9 5 9 g ; 8 3 % 3 ステップ ; 9 8 % 超の AUC) を、微細な白色粉末として得た。

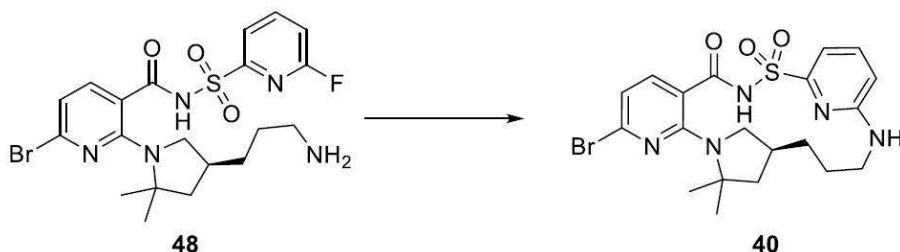
【 0 3 6 3】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ 8 . 0 9 (q , $J = 7 . 9 \text{Hz}$, 1 H) , 7 . 8 3 (dd , $J = 7 . 5$, 2 . 2 \text{Hz} , 1 H) , 7 . 6 7 (s , 3 H) , 7 . 3

9 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J=8.2, 2.4$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.20–2.99 (m, 2H), 2.81 (td, $J=7.2, 4.7$ Hz, 2H), 2.08 (dh, $J=15.3, 7.0$ Hz, 1H), 1.84 (dd, $J=11.8, 5.7$ Hz, 1H), 1.54 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.37 (t, $J=11.9$ Hz, 1H), 1.26 (dddd, $J=29.1, 13.8, 7.4$ Hz, 2H).
【0364】

ステップ4: (14S)-8-ブロモ-12, 12-ジメチル-2λ⁶-チア-3, 9, 11, 18, 23-ペンタアザテトラシクロ[17.3.1.1¹¹, 14.0⁵, 10]テトラコサ-1(23), 5, 7, 9, 19, 21-ヘキサエン-2, 2, 4-トリオネン(40)の合成

【化283】



DMSO (7.60 L; 8体積当量)中の(S)-2-(4-(3-アミノプロピル)-2, 2-ジメチルピロリジン-1-イル)-6-ブロモ-N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)ニコチンアミド(950 g, 1.85 mol)およびNa₂CO₃(392 g, 3.69 mol; 2当量)の混合物を、反応が完了するまで(約6時間)85℃で加熱した。懸濁液を15℃未満に冷却し、MeTHF(19.0 L; 20体積当量)で希釈した。反応温度を15℃未満に維持しながら、水(13.3 L)をゆっくりと添加した。反応温度を15℃未満に維持しながら、2M HCl(4.62 L, 9.24 mol; 5当量)を添加した(pH約2)。相を分離し、有機相を、NaCl(190 g, 2重量%)を含有する水(9.50 L, 10体積当量)で2回洗浄した。有機相を最小体積(45℃/180トル)になるまで濃縮し、i-PrOAc(2~3×500 mL)で追跡して、MeTHFを除去した。濃縮物を、i-PrOAc(3.800 L; 4体積当量)で逆充填し、結晶化が生じるまで45℃で攪拌した。(混合物は、必要に応じて、(14S)-8-ブロモ-12, 12-ジメチル-2λ⁶-チア-3, 9, 11, 18, 23-ペンタアザテトラシクロ[17.3.1.1¹¹, 14.0⁵, 10]テトラコサ-1(23), 5, 7, 9, 19, 21-ヘキサエン-2, 2, 4-トリオンで播種し得る)。懸濁液を、少なくとも30分間攪拌した後、20℃に冷却した。20℃で少なくとも2時間熟成した後、固体を濾過によって収集した。濾過ケーキを、1:1のi-PrOAc/MTBE(500 mL)で洗浄し、吸引で空気乾燥させ、真空乾燥させ(40~55℃/100トル未満/N₂ブリード)、(14S)-8-ブロモ-12, 12-ジメチル-2λ⁶-チア-3, 9, 11, 18, 23-ペンタアザテトラシクロ[17.3.1.1¹¹, 14.0⁵, 10]テトラコサ-1(23), 5, 7, 9, 19, 21-ヘキサエン-2, 2, 4-トリオン・0.8 i-PrOAc(830 g, i-PrOAc溶媒和物について補正された収率78%)を、わずかな黄色がかった白色粉末として得た。
【0365】

濾液を約400 mLの総体積まで濃縮することによって、第2の作物を得た。次いで、混合物を播種し、15~20℃で熟成した。固体を濾過によって収集した。濾過ケーキを、1:1のi-PrOAc/MTBE(200 mL)およびMTBE(100 mL)で洗浄し、吸引で空気乾燥させ、真空乾燥させ(55℃/100トル未満/N₂ブリード)、(14S)-8-ブロモ-12, 12-ジメチル-2λ⁶-チア-3, 9, 11, 18

， 23-ペンタアザテトラシクロ [17.3.1.1¹¹, 14.0⁵, 1⁰] テトラコサー-1 (23), 5, 7, 9, 19, 21-ヘキサエン-2, 2, 4-トリオン・0.67 i-PrOAc (113 g、補正収率11%) を、淡黄色固体として得た。

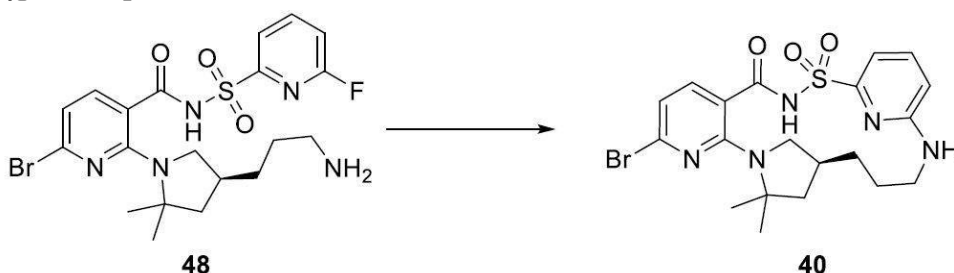
【0366】

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.13 (s, 1H), 7.66 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.43 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.79 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.56 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.99 (七重線, J=6.3 Hz, 1H), 4.57 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.02-3.85 (m, 1H), 3.27-3.09 (m, 2H), 2.96 (t, J=10.2 Hz, 1H), 2.35 (p, J=9.5 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.95 (dd, J=12.1, 6.7 Hz, 1H), 1.72-1.59 (m, 6H), 1.58 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.43 (d, J=40.1 Hz, 1H), 1.23 (d, J=6.3 Hz, 5H)。

【0367】

実施例 11: (14S)-8-ブロモ-12, 12-ジメチル-2λ⁶-チア-3, 9, 11, 18, 23-ペンタアザテトラシクロ [17.3.1.1¹¹, 14.0⁵, 1⁰] テトラコサー-1 (23), 5, 7, 9, 19, 21-ヘキサエン-2, 2, 4-トリオネン (40) の合成

【化284】



DMSO (0.4 L; 10体積当量) 中の (S)-2-(4-(3-アミノプロピル)-2, 2-ジメチルピロリジン-1-イル)-6-ブロモ-N-((6-フルオロピリジン-2-イル) スルホニル) ニコチンアミド (40.2 g、78.2 mmol) および K₂CO₃ (-325メッシュ、27.0 g、195.5 mmol; 2.5当量) の混合物を、反応が完了するまで70℃で加熱した。懸濁液を15℃未満に冷却し、IPA c (0.3 L; 7.5体積当量) で希釈した。反応温度を15℃未満に維持しながら、1M HCl (0.41 L、406.8 mmol; 4.3当量) を、添加した (pH約2)。

【0368】

20℃で少なくとも2時間熟成した後、固体を濾過によって収集した。濾過ケーキを、水 (4×50 mL)、続いてIPA c (2×75 mL) で洗浄し、吸引で空気乾燥させ、真空乾燥させ (45℃/100トル未満/N₂ブリード)、(14S)-8-ブロモ-12, 12-ジメチル-2λ⁶-チア-3, 9, 11, 18, 23-ペンタアザテトラシクロ [17.3.1.1¹¹, 14.0⁵, 1⁰] テトラコサー-1 (23), 5, 7, 9, 19, 21-ヘキサエン-2, 2, 4-トリオン・1 DMSO (29 g、DMSO溶媒和物について補正された収率73%) を得た。

【0369】

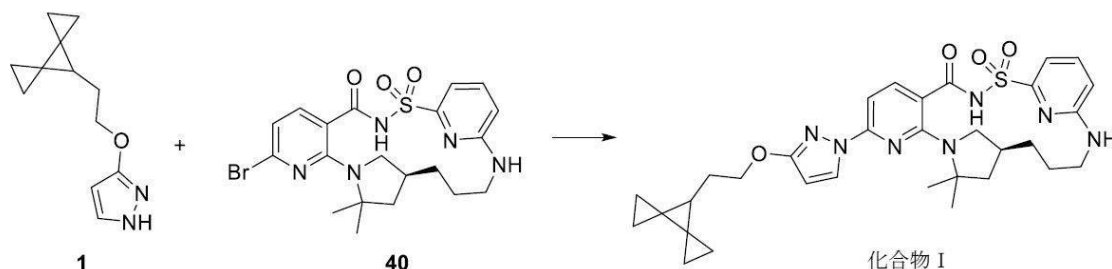
¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.13 (s, 1H), 7.66 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.43 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.79 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.56 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.99 (七重線, J=6.3 Hz, 1H), 4.57 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.02-3.85 (m, 1H), 3.27-3.09 (m, 2H), 2.96 (t, J=10.2 Hz, 1H), 2.5 (s, 6H, DMSO), 2.35 (p, J=9.5 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.95 (dd,

$J = 12.1, 6.7 \text{ Hz}, 1 \text{ H}$), $1.72 - 1.59 \text{ (m, 6 H)}$, 1.58 (s, 3 H) , 1.55 (s, 3 H) , $1.43 \text{ (d, } J = 40.1 \text{ Hz, 1 H)}$, $1.23 \text{ (d, } J = 6.3 \text{ Hz, 5 H)}$ 。

【0370】

実施例12A: (14S)-8-[3-(2-{ジスピロ[2.0.2⁴.1³]ヘプタン-7-イル}エトキシ)-1H-ピラゾール-1-イル]-12,12-ジメチル-2λ⁶-チア-3,9,11,18,23-ペンタアザテトラシクロ[17.3.1.1¹¹.14.0⁵.1⁰]テトラコサ-1(22),5,7,9,19(23),20-ヘキサエン-2,2,4-トリオン(化合物I)の合成

【化285】



(14S)-8-ブromo-12,12-ジメチル-2λ⁶-チア-3,9,11,18,23-ペンタアザテトラシクロ[17.3.1.1¹¹.14.0⁵.1⁰]テトラコサ-1(23),5,7,9,19,21-ヘキサエン-2,2,4-トリオン(86w/w%の120g IPA c [103.2gの(14S)-8-ブromo-12,12-ジメチル-2λ⁶-チア-3,9,11,18,23-ペンタアザテトラシクロ[17.3.1.1¹¹.14.0⁵.1⁰]テトラコサ-1(23),5,7,9,19,21-ヘキサエン-2,2,4-トリオン]を有する、0.21mol、1当量)、3-(2-ジスピロ[2.0.2⁴.1³]ヘプタン-7-イル)エトキシ)-1H-ピラゾール(42.6g、0.21mol、1当量)、K₂CO₃(325メッシュ、63.4g、0.46mol、2.2当量)、CuI(3.3g、17.2mmol、0.083当量)、およびBuOAc(740mL、活性な(14S)-8-ブromo-12,12-ジメチル-2λ⁶-チア-3,9,11,18,23-ペンタアザテトラシクロ[17.3.1.1¹¹.14.0⁵.1⁰]テトラコサ-1(23),5,7,9,19,21-ヘキサエン-2,2,4-トリオン)に基づいた7.2体積)の混合物を、室温で攪拌した。次いで、DMF(300mL、2.9体積)およびN,N'-ジメチルシクロヘキサ-1,2-ジアミン(14.6gまたは16.2mL、0.1mol、0.49当量)を添加し、反応器内容物をN₂でパージした。次いで、混合物を、反応が完了するまで(約4時間)、120℃に加熱した。

【0371】

混合物を周囲に冷却し、次いで10w/v%シュウ酸水溶液(860mL、0.96mol、4.6当量)を滴加した。混合物を少なくとも1時間攪拌し、次いで、固体を濾過によって除去した。除去した固体を、IPA c (2×120mL)で洗浄した。有機層を単離し、次いで8w/v%クエン酸三ナトリウム水溶液(600mL)、次いで1:1のv/vの水/ブライン(400mL)で洗浄した。有機層を、セライトのパッドを通して濾過した。濾過パッドをIPA c (150mL)で洗浄し、濾液を濃縮した。1-PrOH(800mLの7.8体積)を添加し、混合物を濃縮した。このステップをもう一度繰り返し、次いでトルエン(800mL)を添加し、混合物を濃縮した。このステップをもう一度繰り返し、厚いスラリーを得る。粗混合物を、300mL(2.9体積)のトルエンの体積になるまで濃縮した。(混合物が均質である場合、混合物に化合物I形態Aを播種した)。一晚スラリーを攪拌した後、固体を濾過することによって収集し、固体をトルエン(2×100mL、0.97体積)で洗浄した。固体を真空下で乾燥させ、化合物I形態Aを白色/オフホワイト色の固体(107.0g、83%、94.5%(AUC)H

10

20

30

40

50

PLC純度)として得た。

【0372】

化合物I形態A [22.2 g、94.6% (AUC)] を、トルエン (440 mL、化合物Iに基づいて20体積) 中に懸濁し、混合物を少なくとも2時間還流に加熱した。混合物を、8時間にわたって周囲温度に冷却し、次いで、一晚攪拌した。固体を濾過によって収集し、固体をトルエン (40 mL、1.8体積) で洗浄した。乾燥の損失がNMT 1.0%になるまで、固体を窒素ブリードで50℃で真空下で乾燥させ、白色／オフホワイトの固体として化合物I形態A (18.8 g、84%、96.8% (AUC) HPLC純度) を得た。

【0373】

化合物I形態A [17.5 g、97.0% (AUC)] をトルエン (350 mL、20体積) 中に懸濁し、混合物を還流に加熱した。還流状態で少なくとも2時間保持した後、混合物を、8時間にわたって周囲温度に冷却し、次いで周囲温度で一晩攪拌した。固体を濾過によって収集し、固体をトルエン (40 mL、1.8体積) で洗浄して、次いで真空下で乾燥させて、化合物I形態Aを白色／オフホワイト色の固体 (15.7 g、89%、98.4% (AUC) HPLC純度) として得た。

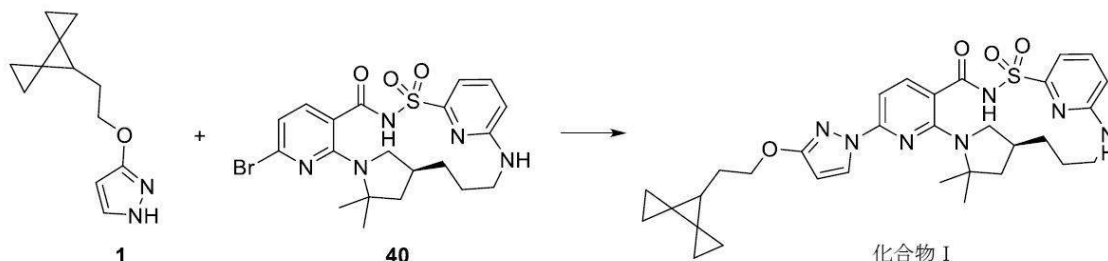
【0374】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.52 (s, 1H), 8.21 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.12–6.83 (m, 3H), 6.72 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.09 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 4.22 (td, $J=6.8$, 2.3 Hz, 2H), 4.04–3.84 (m, 1H), 3.16 (s, 1H), 2.96 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 2.70 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 2.13 (s, 1H), 1.84 (dq, $J=20.2$, 6.6, 5.9 Hz, 4H), 1.70–1.40 (m, 10H), 1.32 (q, $J=12.2$ Hz, 1H), 0.90–0.75 (m, 4H), 0.65 (dd, $J=8.6$, 4.2 Hz, 2H), 0.51 (dd, $J=8.5$, 4.2 Hz, 2H)。

【0375】

実施例12B: (14S)–8–[3–(2–{ジスピロ[2.0.2⁴.1³]ヘプタン–7–イル}エトキシ)–1H–ピラゾール–1–イル]–12, 12–ジメチル–2 λ^6 –チア–3, 9, 11, 18, 23–ペンタアザテトラシクロ[17.3.1.1¹¹, 14.0⁵, 1⁰]テトラコサー–1(22), 5, 7, 9, 19(23), 20–ヘキサエン–2, 2, 4–トリオン(化合物I)の代替合成

【化286】



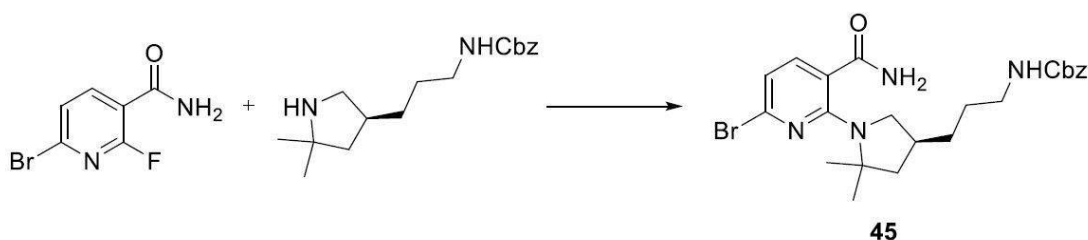
次いで、(14S)–8–ブロモ–12, 12–ジメチル–2 λ^6 –チア–3, 9, 11, 18, 23–ペンタアザテトラシクロ[17.3.1.1¹¹, 14.0⁵, 1⁰]テトラコサー–1(23), 5, 7, 9, 19, 21–ヘキサエン–2, 2, 4–トリオン (110 g、182.441 mmol、1.00当量、iPrOAc 溶媒和物)、3–(2–(ジスピロ[2.0.2⁴.1³]ヘプタン–7–イル)エトキシ)–1H–ピラゾール (48.447 g、237.174 mmol、1.3当量)、およびMEK (8体積) の混合物を、40℃に加熱し、次いでN₂で脱気した。次いで、tBuXphos Pd G3 (1.922 g、2.372 mmol、1.25 mol%) を混合物に添加した。次

いで、MEK（2.00体積）中のMTBD（67.034 g、428.737 mmol、2.35当量）の脱気溶液を、40℃を維持しながら、1時間にわたって反応器に添加した。次いで、反応物を、完了するまで（約2時間）、40℃で攪拌し、次いで、20℃に冷却した。次いで、1M HClを用いて水性後処理を行い、次いで、有機層を、Silvia Met Sチオール（66 g、60 w/w%、（14S）-8-ブromo-12, 12-ジメチル-2λ⁶-チア-3, 9, 11, 18, 23-ペンタアザテトラシクロ[17.3.1.1¹¹, 14.0⁵, 10]テトラコサ-1（23）, 5, 7, 9, 19, 21-ヘキサエン-2, 2, 4-トリオネンに対して）で50℃で6時間攪拌した。混合物を20℃に冷却し、次いでセライトを通して濾過し、次いで真空下で濃縮した。溶媒を、真空蒸留によってトルエン（3体積）に入れ替え、次いで20℃に冷却し、少なくとも3時間攪拌した。固体を濾過によって単離し、次いで真空下で乾燥させ、化合物I形態A（92 g、収率81%）を得た。

【0376】

実施例13：ベンジル（S）-（3-（1-（6-ブromo-3-カルバモイルピリジン-2-イル）-5, 5-ジメチルピロリジン-3-イル）プロピル）カルバメート（45）の合成

【化287】



アセトニトリル（260 mL）中の6-ブromo-2-フルオロニコチンアミド（40.0 g、183 mmol）、ベンジル（S）-（3-（5, 5-ジメチルピロリジン-3-イル）プロピル）カルバメート・HCl（65.7 g、201 mmol；1.1当量）、およびK₂CO₃（30.3 g、219 mmol）の攪拌懸濁液を、反応が完了するまで（約20時間）、40℃で温め、次いで周囲温度に冷却した。水（480 mL）をゆっくりと添加し、得られた固体を濾過によって収集した。濾過ケーキを、2：1の水：CH₃CN（2×120 mL）で洗浄し、次いで乾燥させて、オフホワイト色の粉末としてベンジル（S）-（3-（1-（6-ブromo-3-カルバモイルピリジン-2-イル）-5, 5-ジメチルピロリジン-3-イル）プロピル）カルバメート（86.8 g；97%；99.0% AUC）を得た。

【0377】

¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 7.80（d, J = 2.3 Hz, 1H）, 7.40（d, J = 2.2 Hz, 1H）, 7.39–7.25（m, 7H）, 6.68（d, J = 7.7 Hz, 1H）, 5.01（s, 2H）, 3.29–3.10（m, 2H）, 3.00（q, J = 6.6 Hz, 2H）, 2.19（s, 1H）, 1.90（dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H）, 1.53（s, 3H）, 1.49（s, 3H）, 1.47–1.24（m, 5H）。

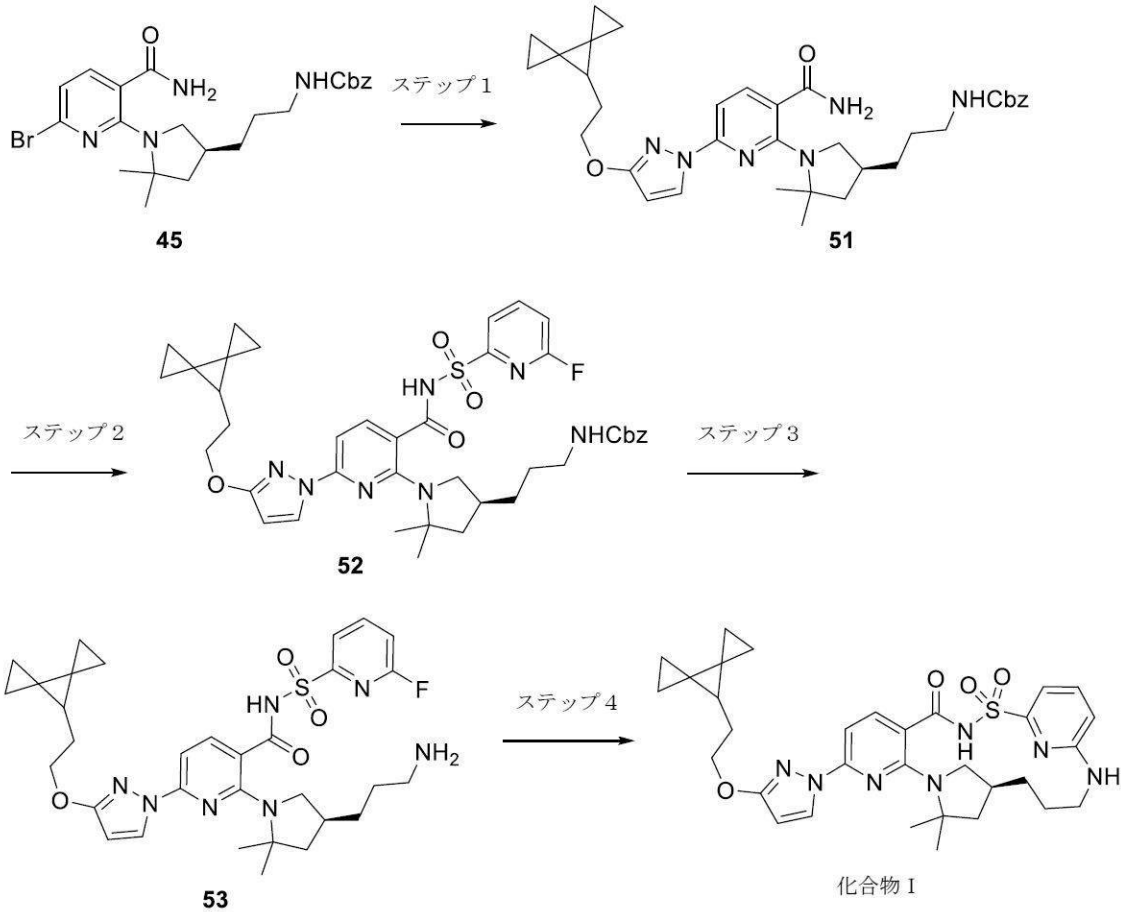
【0378】

UPLC-MS：M + 1 = 489 / 491（適合）。

【0379】

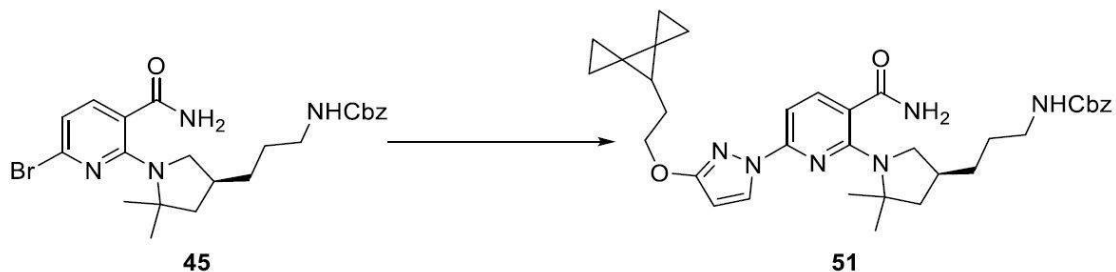
実施例14：（14S）-8-〔3-（2-〔ジスピロ〔2.0.2⁴.1³〕ヘプタン-7-イル〕エトキシ）-1H-ピラゾール-1-イル〕-12, 12-ジメチル-2λ⁶-チア-3, 9, 11, 18, 23-ペンタアザテトラシクロ[17.3.1.1¹¹, 14.0⁵, 10]テトラコサ-1（22）, 5, 7, 9, 19（23）, 20-ヘキサエン-2, 2, 4-トリオン（化合物I）の代替合成

【化 2 8 8】



ステップ 1：ベンジル（S）－（3－（1－（3－カルバモイル－6－（3－（2－（ジスピロ〔2.0.2⁴.1³〕ヘプタン－7－イル）エトキシ）－1H－ピラゾール－1－イル）ピリジン－2－イル）－5，5－ジメチルピロリジン－3－イル）プロピル）カルバメート（51）の合成

【化 2 8 9】



DMF（425 mL）中のベンジル（S）－（3－（1－（6－ブromo－3－カルバモイルピリジン－2－イル）－5，5－ジメチルピロリジン－3－イル）プロピル）カルバメート（85.0 g、174 mmol）、3－（2－（ジスピロ〔2.0.2⁴.1³〕ヘプタン－7－イル）エトキシ）－1H－ピラゾール（42.57 g、208.4 mmol、1.2 当量）、K₂CO₃（52.8 g、382 mmol、2.2 当量）、および（1R，2R）－N¹，N²－ジメチルシクロヘキサン－1，2－ジアミン（19.8 g、21.9 mL、139 mmol、0.8 当量）の懸濁液を、N₂で20分間パージした。CuI（3.3 g、17 mmol、0.1 当量）を添加し、混合物をさらに5分間パージし、次いで、反応が完了するまで（約3.5時間）90℃で加熱した。次に、反応物を周囲温度で冷却した。2-MeTHF（850 mL）および0.5 MのNH₄OH（452 mL、226 mmol）を添加し、最上部の有機相を単離し、次いで0.5 MのNH₄O

H (2×174 mL、86.8 mmol)、0.5 MのHCl (347 mL、174 mmol)、水 (150 mL) / ブライン (50 mL)、および飽和NaHCO₃ (50 mL) で連続的に洗浄した。溶液を乾燥させ (Na₂SO₄)、次いで油になるまで濃縮した。CH₃CN (255 mL) を添加し、次いで真空下で除去して、黄褐色固体を得た。固体をCH₃CN (255 mL) で40℃で20分間スラリーにし、懸濁液を得、次いで、懸濁液を室温に冷却し、攪拌した。固体を濾過によって単離し、次いで乾燥させ、白色粉末としてベンジル (S) - (3 - (1 - (3 - カルバモイル - 6 - (3 - (2 - (ジスピロ [2.0.2⁴.1³] ヘプタン - 7 - イル) エトキシ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 5, 5 - ジメチルピロリジン - 3 - イル) プロピル) カルバメート (70.4 g; 66%; 95.8% AUC) を得た。

10

【0380】

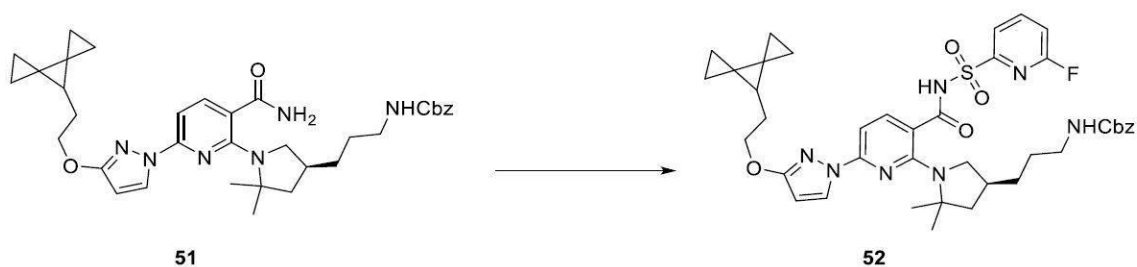
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.19 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 - 7.20 (m, 7H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.20 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.32 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.19 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.01 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 2.21 (s, 1H), 1.94 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.81 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.53 - 1.23 (m, 6H), 0.90 - 0.77 (m, 4H), 0.67 - 0.60 (m, 2H), 0.53 - 0.46 (m, 2H)。

20

【0381】

ステップ2：ベンジル (S) - (3 - (1 - (6 - (3 - (2 - (ジスピロ [2.0.2⁴.1³] ヘプタン - 7 - イル) エトキシ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 3 - ((6 - フルオロピリジン - 2 - イル) スルホニル) カルバモイル) ピリジン - 2 - イル) - 5, 5 - ジメチルピロリジン - 3 - イル) プロピル) カルバメート (52) の合成

【化290】



30

2-MeTHF (408 mL、6 体積当量) 中のベンジル (S) - (3 - (1 - (3 - カルバモイル - 6 - (3 - (2 - (ジスピロ [2.0.2⁴.1³] ヘプタン - 7 - イル) エトキシ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 5, 5 - ジメチルピロリジン - 3 - イル) プロピル) カルバメート (68.0 g、111 mmol) の溶液を、0~5℃に冷却し、次いで、2-MeTHF (136 mL、2 体積当量) 中の6-フルオロピリジン-2-スルホニルクロリド (92.9 w/w%の29.2 g、139 mmol、1.25 当量) を添加した。リチウム2-メチルブタン-2-オレート (82.3、255 mmol; 2.3 当量) の40 w/w%のヘプタン溶液をゆっくりと添加し、反応温度を0~5℃に維持した。溶液を、反応が完了するまで (30分間) 攪拌し、次いで水 (272 mL; 4 体積当量) 中のEtOAc (408 mL、6 体積当量) およびNaHSO₄ (32.0 g、266 mmol、2.4 当量) の溶液を添加した。有機相を単離し、次いで水 (272 mL; 4 体積当量) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、褐色半固体になるまで濃縮した。MIBK (238 mL; 3.5 体積当量) を添加し、混合物を70℃に加熱し、次いで、結晶性ベンジル (S) - (3 - (1 - (6 - (3 - (2 - (ジスピロ [2.0.2⁴.1³] ヘプタン - 7 - イル) エトキシ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 3 - ((6 - フルオロピリジン - 2 - イル) スルホニル) カルバモイル) ピリ

40

50

ジン-2-イル)-5, 5-ジメチルピロリジン-3-イル) プロピル) カルバメートで播種し、次いで周囲温度に冷却し、次いで2時間攪拌した。固体を濾過によって収集し、次いで乾燥させて、ベンジル (S) - (3- (1- (6- (3- (2- (ジスピロ [2.0.2⁴.1³] ヘプタン-7-イル) エトキシ) -1H-ピラゾール-1-イル) -3- ((6-フルオロピリジン-2-イル) スルホニル) カルバモイル) ピリジン-2-イル) -5, 5-ジメチルピロリジン-3-イル) プロピル) カルバメート (53.7 g、63% ; 97.5% AUC) を白色粉末として得た。

【0382】

SiO₂ プラグ濾過し、i-PrOH/MIBKから結晶化した後、第2の作物としてさらなる生成物を得、ベンジル (S) - (3- (1- (6- (3- (2- (ジスピロ [2.0.2⁴.1³] ヘプタン-7-イル) エトキシ) -1H-ピラゾール-1-イル) -3- ((6-フルオロピリジン-2-イル) スルホニル) カルバモイル) ピリジン-2-イル) -5, 5-ジメチルピロリジン-3-イル) プロピル) カルバメート (14.4 g ; 17% ; 92.5% AUC) をオフホワイト色の粉末として得た。

【0383】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.34 (q, J=7.8 Hz, 1H), 8.13 (dd, J=7.4, 2.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J=4.2 Hz, 4H), 7.34-7.21 (m, 2H), 6.94 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.10 (d, J=2.8 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.22 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.01 (七重線, J=6.7 Hz, 2H), 2.46 (dd, J=10.4, 7.0 Hz, 1H), 2.13 (s, 1H), 1.89 (dd, J=11.8, 5.5 Hz, 1H), 1.81 (q, J=6.6 Hz, 2H), 1.54 (s, 6H), 1.47 (t, J=6.5 Hz, 1H), 1.34 (td, J=13.1, 12.6, 6.7 Hz, 3H), 1.17 (dt, J=16.1, 5.2 Hz, 1H), 0.97 (dt, J=13.4, 8.8 Hz, 1H), 0.89-0.75 (m, 4H), 0.71-0.57 (m, 2H), 0.56-0.41 (m, 2H)。

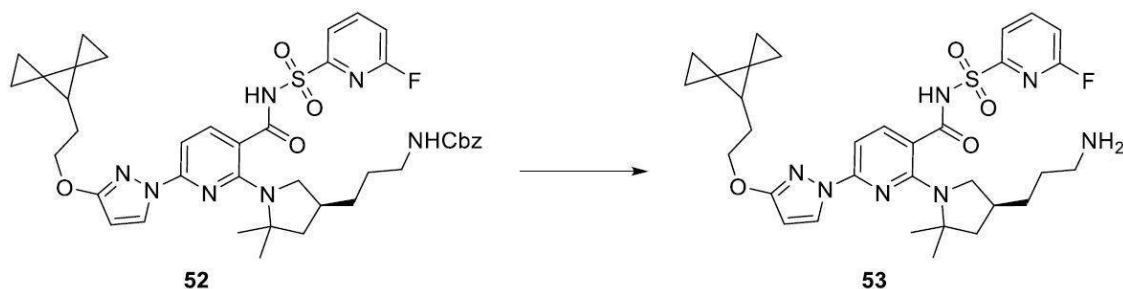
【0384】

¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -65.73。

【0385】

ステップ3: (S) - 2- (4- (3-アミノプロピル) -2, 2-ジメチルピロリジン-1-イル) -6- (3- (2- (ジスピロ [2.0.2⁴.1³] ヘプタン-7-イル) エトキシ) -1H-ピラゾール-1-イル) -N- ((6-フルオロピリジン-2-イル) スルホニル) ニコチンアミド ((S) -53) の合成

【化291】

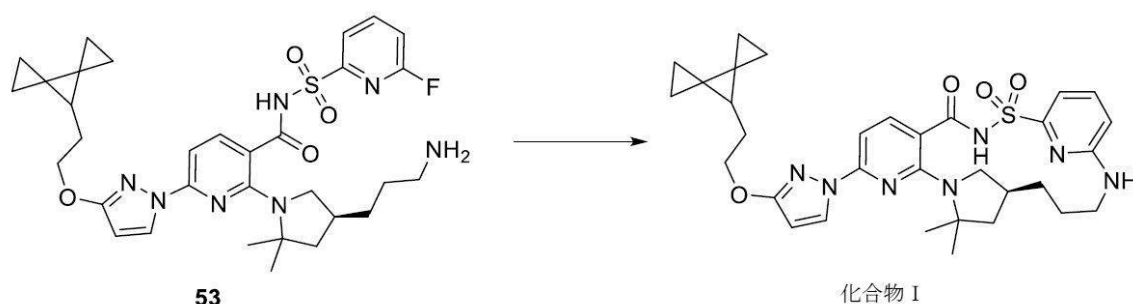


MeOH (240 mL、6体積当量) 中のベンジル (S) - (3- (1- (6- (3- (2- (ジスピロ [2.0.2⁴.1³] ヘプタン-7-イル) エトキシ) -1H-ピラゾール-1-イル) -3- ((6-フルオロピリジン-2-イル) スルホニル) カルバモイル) ピリジン-2-イル) -5, 5-ジメチルピロリジン-3-イル) プロピル) カルバメート (40.0 g、51.8 mmol)、ギ酸アンモニウム (26.1 g、415

mmol、8当量)、DABCO(116mg、1.03mmol、0.02当量)、および10% Pd炭素(1.0g、0.94mmol、0.02当量)の懸濁液を、反応が完了するまで(約70分間)、周囲温度で攪拌した。触媒を濾過によって除去し、濾液を真空下で濃縮して、油とした。混合物を、40℃でMeTHF(200mL)およびEtOAc(200mL)中でスラリー化し、次いで、固体を濾過によって除去した。濾過ケーキを、2-MeTHF(3×30mL)ですすぎ、次いで、組み合わせた濾液および洗浄液を真空下で濃縮し、(S)-2-(4-(3-アミノプロピル)-2,2-ジメチルピロリジン-1-イル)-6-(3-(2-(ジスピロ[2.0.2⁴.1³]ヘプタン-7-イル)エトキシ)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)ニコチンアミド(36.0g; HCO₂H塩の102%; 96.2% AUC)を白色の粒状粉末として得、これをさらに精製することなく使用した。
【0386】

¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 8.15(d, J=2.7Hz, 1H), 8.11(q, J=7.9Hz, 1H), 7.86(dd, J=7.4, 2.2Hz, 1H), 7.70(d, J=7.9Hz, 1H), 7.24(dd, J=8.3, 2.4Hz, 1H), 6.79(d, J=7.9Hz, 1H), 6.01(d, J=2.7Hz, 1H), 4.20(t, J=6.7Hz, 2H), 3.15(t, J=10.6Hz, 1H), 3.06(dd, J=10.9, 7.3Hz, 1H), 2.82(七重線, J=7.2, 6.3Hz, 2H), 2.08(s, 1H), 1.81(q, J=6.5Hz, 2H), 1.55(s, 5H), 1.51(s, 3H), 1.47(t, J=6.5Hz, 1H), 1.42-1.27(m, 3H), 1.26-1.15(m, 1H), 0.83(d, J=5.5Hz, 4H), 0.64(dd, J=8.5, 4.2Hz, 2H), 0.50(dd, J=8.5, 4.0Hz, 2H)。
【0387】

ステップ4: (14S)-8-[3-(2-{ジスピロ[2.0.2⁴.1³]ヘプタン-7-イル}エトキシ)-1H-ピラゾール-1-イル]-12,12-ジメチル-2λ⁶-チア-3,9,11,18,23-ペンタアザテトラシクロ[17.3.1.1¹¹.1¹⁴.0⁵.1⁰]テトラコサ-1(22),5,7,9,19(23),20-ヘキサエン-2,2,4-トリオン(化合物I)の合成
【化292】



DMSO(350mL; 10体積当量)中の(S)-2-(4-(3-アミノプロピル)-2,2-ジメチルピロリジン-1-イル)-6-(3-(2-(ジスピロ[2.0.2⁴.1³]ヘプタン-7-イル)エトキシ)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)ニコチンアミド・HCO₂H(35.0g、51.2mmol)およびK₂CO₃(21.2g、154mmol; 3当量)の混合物を、N₂ブランケット下で90℃で6時間加熱し、次いで室温に冷却した。懸濁液を、EtOAc(525mL、15体積当量)および水(280mL、8体積当量)で希釈した。相を分離し、水相をEtOAc(210mL)で抽出した。組み合わせた有機相を、水(280mL)中で希釈した20w/v%のクエン酸の溶液(49.2mL、51

．2mmol)で洗浄し、水性pHは、3～4であった。次いで、有機相を水(2×280mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮し(40℃/30トル)、粗化合物I(35.9g、理論収率114%、94.9%AUC)を淡橙色泡沫として得た。

【0388】

粗生成物を、熱(105℃)PhMe(210mL;6体積当量)中に溶解し、黄色の溶液を約40℃で得た。溶液は、約80℃で自己核融合し、徐々に結晶化を生じた。反応混合物は、105℃の懸濁液のままであった。懸濁液を、10℃/時で20℃に冷却し、一晚攪拌した。固体を濾過によって収集し、濾過ケーキをPhMe(2×20mL)で洗浄した。湿潤固体を、吸引で空気乾燥させ、次いで真空乾燥させ(50℃/300トル/N₂ブリード)、明るい白色粉末として結晶性化合物I(25.3g;80%;98.7%AUC)を得た。

【0389】

¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) 12.52(s,1H), 8.21(d,J=2.9Hz,1H), 7.83(d,J=8.2Hz,1H), 7.59(t,J=7.9Hz,1H), 7.12-6.83(m,3H), 6.72(d,J=8.5Hz,1H), 6.09(d,J=2.8Hz,1H), 4.22(td,J=6.8,2.3Hz,2H), 4.04-3.84(m,1H), 3.16(s,1H), 2.96(d,J=13.1Hz,1H), 2.70(d,J=11.3Hz,1H), 2.13(s,1H), 1.84(dq,J=20.2,6.6,5.9Hz,4H), 1.70-1.40(m,10H), 1.32(q,J=12.2Hz,1H), 0.90-0.75(m,4H), 0.65(dd,J=8.6,4.2Hz,2H), 0.51(dd,J=8.5,4.2Hz,2H)。

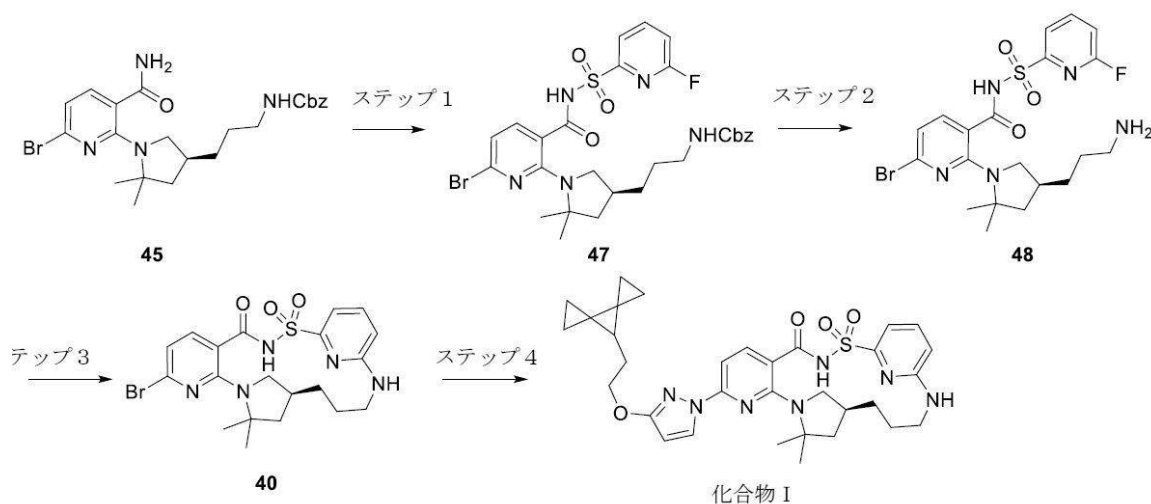
【0390】

UPLC-MS:[M+1]=618.5(適合)。

【0391】

実施例15:(14S)-8-[3-(2-{ジスピロ[2.0.2⁴.1³]ヘプタン-7-イル}エトキシ)-1H-ピラゾール-1-イル]-12,12-ジメチル-2λ⁶-チア-3,9,11,18,23-ペンタアザテトラシクロ[17.3.1.1¹¹,14.0⁵,1⁰]テトラコサ-1(22),5,7,9,19(23),20-ヘキサエン-2,2,4-トリオン(化合物I)の代替合成

【化293】



ステップ1:ベンジル(S)-(3-(1-(6-ブromo-3-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)カルバモイル)ピリジン-2-イル)-5,5-ジメチルピロリジン-3-イル)プロピル)カルバメート(47)の合成

10

20

30

40

50

10



30

【化 2 9 5】



50

14 mL、9.0 M、370.2 mmol) を調製した。得られた溶液に、ベンジル (S) - (3 - (1 - (6 - ブロモ - 3 - ((6 - フルオロピリジン - 2 - イル) スルホニル) カルバモイル) 165 イリジン - 2 - イル) - 5, 5 - ジメチルピロリジン - 3 - イル) プロピル) カルバメート (8.0 g、12.34 mmol、1.0 当量) を添加し、反応が完了したとみなすまで、得られた反応混合物を 30 °C で攪拌した。反応混合物を、10 °C 超で冷却し、NaOH 水溶液 (4 M 水溶液、約 100 mL、400 mmol) で塩基性化し、2-MeTHF (160.0 mL、20.0 体積当量) で希釈し、20 ~ 25 °C で攪拌し、分離した。水相を、2-MeTHF (80.0 mL、10.0 体積当量) で再抽出した。有機相を組み合わせ、部分的に濃縮し (4 ~ 8 体積当量)、生成物を溶液から結晶化させた。次いで、混合物を濾過し、固体を 2-MeTHF (16.0 mL、2.0 体積当量) ですすぎ、固体を真空乾燥させて、(S) - 2 - (4 - (3 - アミノプロピル) - 2, 2 - ジメチルピロリジン - 1 - イル) - 6 - ブロモ - N - ((6 - フルオロピリジン - 2 - イル) スルホニル) ニコチンアミド (2.96 g、45%) をオフホワイト色の結晶性固体として得た。

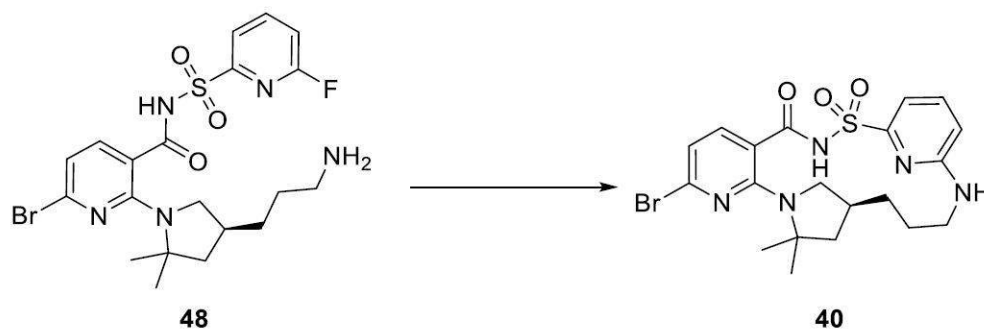
【0394】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.08 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 7.3, 2.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.86 - 3.79 (m, 0H), 3.77 - 3.68 (m, 0H), 3.55 (td, J = 8.0, 6.4 Hz, 0H), 3.03 - 2.87 (m, 2H), 1.97 - 1.89 (m, 0H), 1.86 - 1.77 (m, 1H), 1.46 (s, 6H), 1.30 (ddt, J = 12.9, 5.3, 3.8 Hz, 2H), 1.14 - 1.07 (m, 2H)。

【0395】

ステップ 3: (14S) - 8 - ブロモ - 12, 12 - ジメチル - 2 λ^6 - チア - 3, 9, 11, 18, 23 - ペンタアザテトラシクロ [17.3.1.1¹¹, 14.0⁵, 10] テトラコサー - 1 (23), 5, 7, 9, 19, 21 - ヘキサエン - 2, 2, 4 - トリオネン (40) の代替合成

【化296】



DMSO (28.00 mL、10.0 体積当量) 中の (S) - 2 - (4 - (3 - アミノプロピル) - 2, 2 - ジメチルピロリジン - 1 - イル) - 6 - ブロモ - N - ((6 - フルオロピリジン - 2 - イル) スルホニル) ニコチンアミド (2.80 g、5.443 mmol、1.0 当量) の混合物を攪拌し、MgCl₂ (518.2 mg、5.443 mmol、1.0 当量) を添加し、次いで、K₂CO₃ (1.881 g、13.61 mmol、2.50 当量、325 メッシュ) を添加し、80 °C で完全に (20 時間) まで攪拌した。混合物を、10 °C に冷却し、EtOAc (42.00 mL、15.0 体積当量) で希釈し、1 M HCl 水溶液 (32.66 mL、32.66 mmol、6.0 当量) で酸性化し、水相を、EtOAc (22.40 mL、8.0 体積当量) で再抽出し、有機相を組み合わせ、水 (22.40 mL、8.0 体積当量) で洗浄し、次いで、ブライン (8.400 mL、3.0 体積当量) で 2 回洗浄した。溶液を濃縮し、2.59 g (収率 = 96%) の (

(14S)-8-ブromo-12,12-ジメチル-2λ⁶-チア-3,9,11,18,23-ペンタアザテトラシクロ[17.3.1.1¹¹,14.0⁵,10]テトラコサー-1(23),5,7,9,19,21-ヘキサエン-2,2,4-トリオンを琥珀色の発泡体として得た。

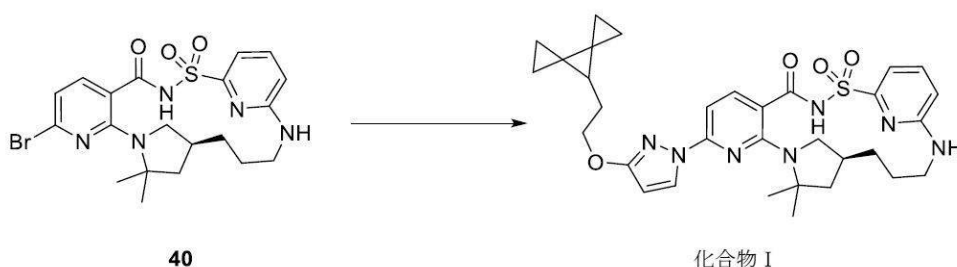
【0396】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.63 (s, 1H), 7.67-7.44 (m, 2H), 7.06 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.73 (dd, J=17.6, 8.2 Hz, 2H), 4.86 (p, J=6.3 Hz, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.94 (d, J=13.5 Hz, 1H), 2.61 (d, J=10.6 Hz, 1H), 2.11 (s, 1H), 1.90-1.68 (m, 1H), 1.55 (s, 2H), 1.42 (s, 2H), 1.36-1.23 (m, 1H), 1.17 (d, J=6.3 Hz, 6H)。

【0397】

ステップ4: (14S)-8-[3-(2-{ジスピロ[2.0.2⁴.1³]ヘプタン-7-イル}エトキシ)-1H-ピラゾール-1-イル]-12,12-ジメチル-2λ⁶-チア-3,9,11,18,23-ペンタアザテトラシクロ[17.3.1.1¹¹,14.0⁵,10]テトラコサー-1(22),5,7,9,19(23),20-ヘキサエン-2,2,4-トリオン(化合物I)の代替合成

【化297】



容器に、DMF (17,500 mL、7.0体積当量)、酢酸ブチル (17,500 mL、7.0体積当量)、(14S)-8-ブromo-12,12-ジメチル-2λ⁶-チア-3,9,11,18,23-ペンタアザテトラシクロ[17.3.1.1¹¹,14.0⁵,10]テトラコサー-1(23),5,7,9,19,21-ヘキサエン-2,2,4-トリオン (2,500 g、5,056.58 mmol、1.00当量)、および3-(2-(ジスピロ[2.0.2⁴.1³]ヘプタン-7-イル)エトキシ)-1H-ピラゾール (1,122.716 g、5,056.58 mmol、1.00当量)をロードした。混合物を室温で攪拌し、次いで、K₂CO₃ (325メッシュ、1,537.514 g、11,124.477 mmol、2.2当量)、CuI (79.931 g、419.696 mmol、0.083当量)、およびトランス-シクロヘキサ-1,2-ジアミン (238.794 g、1,678.785 mmol、0.332当量)を添加した。混合物を、完了するまで、120℃に加熱し、次いで、混合物を30℃超まで冷却し、シュウ酸水溶液 (2,094.236 gのシュウ酸を25,000 mLの水に混合することによって調製された27.0 Lの0.8 M水溶液)を添加して、pHを3超に調整した。得られた混合物を、酢酸イソプロピル (7,500 mL、3.0体積当量)の添加によって希釈し、セライトを通して濾過し、酢酸イソプロピル (2,500 mL、1.0体積当量)で洗浄した。濾液層を分離させた(遅い)。次いで、有機相をクエン酸ナトリウム水溶液 (8%溶液、クエン酸三ナトリウム1,150.963 gから作製、4,459.904 mmol、15.0 L、6.0体積当量の水中に溶解した5.0当量)で洗浄し、有機相をブライン (5.0 L、水溶液中の10 w/w% NaClの2.0体積当量)で洗浄し、有機相をセライトを通して濾過し、セライトケーキを酢酸イソプロピル (2.5 L、1.0体積当量)ですすいだ。有機相を濃い油になるまで濃縮し、トルエン (50,000 mL、20.0体積当量)で希釈し、反応器 (60℃の反応器ジャケット)に移し、攪拌し

、次いで還流まで加熱し、還流で2時間保持し、次いで8時間にわたって20℃に冷却し、次いで濾過した。濾過ケーキを、トルエン(5.0L、2.0体積当量)で洗浄し、真空(50～55℃、真空)で乾燥させ、化合物I(1,290g、収率41.296%)を結晶性固体として得た。

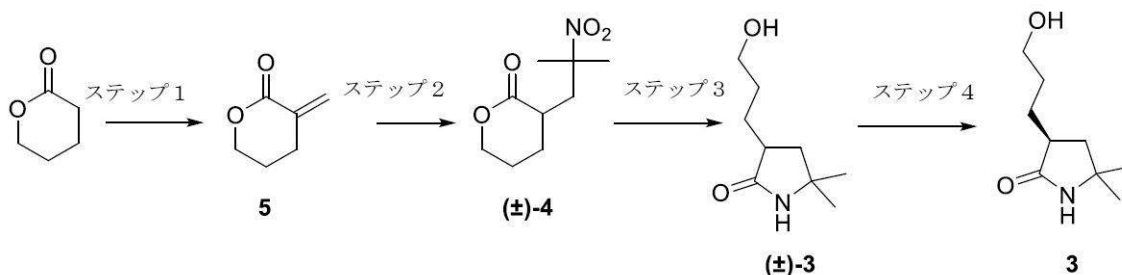
【0398】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.49 (s, 1H), 8.20 (d, $J=2.8\text{ Hz}$, 1H), 7.82 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (dd, $J=8.5, 7.2\text{ Hz}$, 1H), 7.06 (d, $J=7.1\text{ Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 6.92 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 1H), 6.71 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 6.08 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 4.21 (td, $J=6.6, 1.4\text{ Hz}$, 2H), 3.92 (d, $J=12.0\text{ Hz}$, 1H), 3.15 (d, $J=9.1\text{ Hz}$, 1H), 2.95 (d, $J=13.4\text{ Hz}$, 1H), 2.71 (t, $J=10.5\text{ Hz}$, 1H), 2.12 (s, 1H), 1.83 (tq, $J=14.8, 8.1, 6.7\text{ Hz}$, 4H), 1.66–1.43 (m, 11H), 1.39–1.24 (m, 1H), 0.88–0.79 (m, 4H), 0.69–0.58 (m, 2H), 0.54–0.44 (m, 2H)。

【0399】

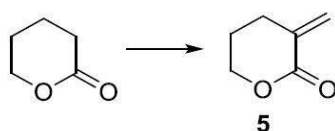
実施例16：(S)-3-(3-ヒドロキシプロピル)-5,5-ジメチルピロリジン-2-オン(3)の合成

【化298】



ステップ1：3-メチレンテトラヒドロ-2H-ピラン-2-オン(5)の合成

【化299】



ステップ1a：5Lの3口丸底フラスコに、機械的攪拌器、加熱マントル、添加漏斗、J-Kemの温度プローブ／コントローラ、および窒素入口／出口を備え付けた。容器を、窒素雰囲気下で水素化ナトリウム(59.91gの60w/w%、1.498mol)、続いてヘプタン(1.5L)で充填し、灰色の懸濁液を得た。攪拌を開始し、内部温度を19℃で記録した。次いで、容器に、シリンジを介して添加されたエチルアルコール(3.451g、74.91mmol)を充填し、ガス発生をもたらした。添加漏斗に、テトラヒドロピラン-2-オン(150g、1.498mol)およびギ酸エチル(111g、1.50mol)の透明な淡黄色溶液を充填した。溶液を1時間にわたって滴加し、ガス発生をもたらし、徐々に発熱を45℃にした。次いで、得られた濃い白色懸濁液を65℃に2時間加熱し、次いで、室温に冷却した。混合物を、室温で一晩(約10時間)攪拌し続けた。反応混合物を、窒素の流れ下で、ガラスフリットのブフナー漏斗(中程度の多孔性)を通して真空濾過した。濾過ケーキを置き換え、ヘプタン(2×250mL)で洗浄し、数分間吸引した。やや湿ったヘプタンケーキをガラストレイに移し、真空オーブンで45℃で15時間乾燥させ、所望の生成物(E)-(2-オキソテトラヒドロピラン

ー３－イリデン) メタノレートとして白色固体 (205 g、1.36 mol、収率91%) を得た。

【0400】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.99 (s, 1H), 3.90–3.83 (m, 2H), 2.09 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 1.57 (qd, $J=6.4, 4.7$ Hz, 2H) .

【0401】

ステップ1b: 5 Lの3口丸底フラスコに、機械的攪拌器、加熱マントル、添加漏斗、J-Kemの温度プローブ／コントローラ、および窒素入口／出口を備え付けた。容器に、(E)－(2－オキソテトラヒドロピラン－3－イリデン) メタノレート－Na塩 (205 g、1.366 mol) およびテトラヒドロフラン (1640 mL) を窒素雰囲気下で充填し、白色懸濁液を提供した。攪拌を開始し、ポット温度を19℃で記録した。次いで、容器に、固体として添加したパラホルムアルデヒド (136.6 g、4.549 mol) を一度に充填した。得られた懸濁液を63℃に加熱し、条件を15時間維持した。得られた白色ゼラチン混合物を減圧下で濃縮し、テトラヒドロフランの大部分を除去した。残りの残渣を、酢酸エチル (1000 mL)、飽和塩化ナトリウム (500 mL)、および飽和炭酸水素ナトリウム (500 mL) で分液漏斗内で分配した。有機相を除去し、残留水相を酢酸エチル (5×300 mL) で抽出した。組み合わせた有機相を、硫酸ナトリウム (500 g) 上で乾燥させ、次いで、20 mmのセライト層を有するガラスフリットのブフナー漏斗を通して真空濾過した。濾過ケーキを置き換え、酢酸エチル (250 mL) で洗浄した。透明な濾液を減圧下で濃縮し、透明な淡黄色油 (135 g) を所望の粗生成物として得た。材料を、1時間にわたってヘキサン中の100%ヘキサン～60%酢酸エチルの勾配で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、450 mLの画分を収集した。注記：生成物は、3：1のHex／EtOAcで溶出するシリカゲル上のTLC分析によって検出され、UV下で可視化され得る。生成物画分を組み合わせ、減圧下で濃縮し、透明な無色油 (132 g、1.18 mol、収率86%) を所望の生成物3－メチレンテトラヒドロピラン－2－オンとして得た。

【0402】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.18 (q, $J=1.9$ Hz, 1H), 5.60 (q, $J=1.9$ Hz, 1H), 4.40–4.26 (m, 2H), 2.61 (ddt, $J=7.0, 6.3, 2.0$ Hz, 2H), 1.90–1.75 (m, 2H) . プロトンNMRは、約16重量%の残留酢酸エチルを示す。次いで、補正された収率は、 $(100-16=84) \times 0.84 (132) = 110.9$ g (収率72%) であり得る。

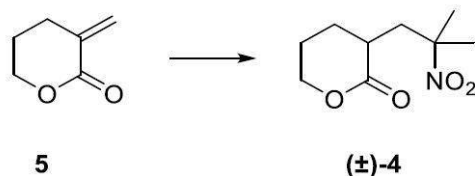
【0403】

ワンポット手順におけるこの化合物の調製が報告されている。J. Org. Chem. 2016, 81, 11235–11249を参照のこと。この化合物の蒸留は、Synthesis 1985, (1), 35–38において52℃および0.2トルで報告されている。

【0404】

ステップ2: 3－(2－メチル－2－ニトロプロピル) テトラヒドロ－2H－ピラン－2－オン ((±)－4) の合成

【化300】



5 Lの3口丸底フラスコに、機械的攪拌器、二次格納として使用される冷却浴、J-K

20

30

【化 3 0 1】



50

いで水素でパージした。懸濁液を激しく攪拌し、水素下（1 atm）にて60℃で20時間加熱した。反応物を室温に冷却し、次いで窒素でパージし、セライトで濾過し、エタノールで慎重に洗浄して、残留触媒の乾燥を防止した。透明な無色濾液を蒸発させ、固体残渣（105 g）をMTBE（約1.5 L）中に懸濁し、濃い懸濁液（約200 mLのMTBE）に還流して濃縮した。固体を濾過によって収集し、ドライアイス冷却MTBEで洗浄した。この固体を加温下でDCM（約300 mL）中に溶解し、MTBE（約1 L）で播種しながらゆっくりと希釈して、無色の懸濁液を得た。無色の懸濁液を約500 mLになるまで減圧下、45℃で濃縮し、懸濁液を室温で一晩攪拌した。無色の懸濁液を濾過し、ドライアイス冷却MTBEで洗浄し、乾燥させて、3-（3-ヒドロキシプロピル）-5, 5-ジメチル-ピロリジン-2-オン（94.1 g、88%）を得た。

10

【0408】

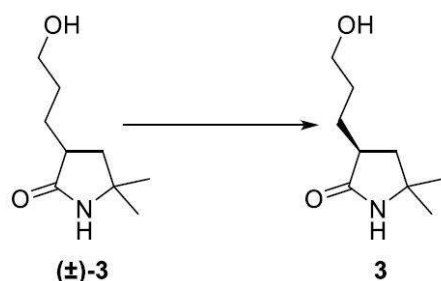
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.63 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.38 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.37 (qd, $J=9.5, 4.4$ Hz, 1H), 2.02 (dd, $J=12.4, 8.6$ Hz, 1H), 1.78–1.63 (m, 1H), 1.50–1.33 (m, 3H), 1.16 (d, $J=17.9$ Hz, 7H). ESI-MS m/z 計算値171.12593、実測値172.0 [M+1] $^+$.

【0409】

ステップ4：(S)-3-（3-ヒドロキシプロピル）-5, 5-ジメチルピロリジン-2-オン（3）の合成

20

【化302】



30

3-（3-ヒドロキシプロピル）-5, 5-ジメチル-ピロリジン-2-オン（1813 g）を、ヘキサン：エタノール（85：15）のアイソクラチック混合物で溶出させたChiralpak（登録商標）AZカラムを使用して周囲温度で分離し、溶媒の除去後、無色の固体として(S)-3-（3-ヒドロキシプロピル）-5, 5-ジメチルピロリジン-2-オン（810 g）を得た。

【0410】

98.6%のエナンチオマー過剰（Chiralpak（登録商標）AZカラム、210 nm）；(S)-エナンチオマーは、13.1分で溶出する。(R)-エナンチオマーは、22.5分で溶出する。

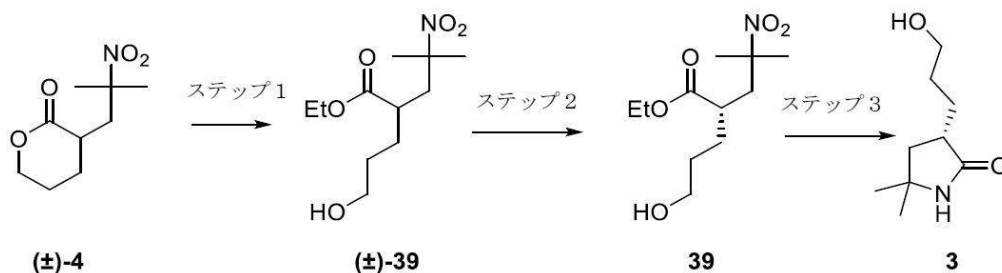
【0411】

40

実施例17：(S)-3-（3-ヒドロキシプロピル）-5, 5-ジメチルピロリジン-2-オン（3）の代替合成

50

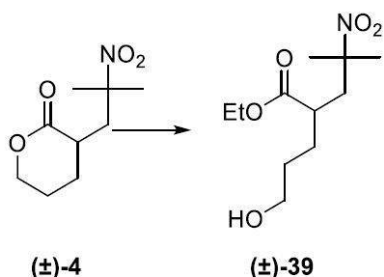
【化 3 0 3】



ステップ 1：エチル 2-（3-ヒドロキシプロピル）-4-メチル-4-ニトロペンタノエート（（±）-39）の合成

10

【化 3 0 4】



20

還流凝縮器、窒素パージ、450 rpmの攪拌器、および20℃のジャケットを備えた500 mLのジャケット付き反応器に、3-（2-メチル-2-ニトロプロピル）テトラヒドロピラン-2-オン（55.0 g、273.3 mmol、1.0当量）およびEtOH（440.0 mL、8.0体積）をロードし、攪拌した。出発材料は、溶解しなかった。反応混合物に、HCl、4 Mジオキサン（13.67 mLの4 M、54.66 mmol、0.20当量）を添加し、温度を2℃上昇させ、続いて吸熱および温度を19℃に低下させた。出発材料は、溶解しなかった。反応の進行に続いて、HPLCを行い、2時間後に完了したとみなした（98.0%超の変換）。反応溶液を、20% KHCO₃水溶液で中和し、次いで、得られた混合物を部分的に濃縮して、バルクEtOHを除去した（EtOHの75~85%を除去した）。混合物を、2-MeTHF（550.0 mL、10.0体積）および水（275.0 mL、5.0体積）で希釈し、次いで500 mL反応器に戻し、攪拌し、次いで停止し、層を分離させ、水層を排出した。有機層を、ブライン（165.0 mL、3.0体積）で洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、セライトを通して濾過し、ケーキを2-MeTHF（110.0 mL、2.0体積）で洗浄した。透明な淡琥珀色濾液を濃縮して、所望の生成物エチル 2-（3-ヒドロキシプロピル）-4-メチル-4-ニトロペンタノエート（62.98 g、93%）を淡い琥珀色油として得た。

30

【0 4 1 2】

40

¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 4.43（br s，1H），4.04（q，J=7.1 Hz，2H），3.35（t，J=6.3 Hz，2H），2.38-2.24（m，2H），2.07-1.96（m，1H），1.50（m，7H），1.46-1.28（m，1H），1.18（t，J=7.1 Hz，3H）。

【0 4 1 3】

ステップ 2：エチル（S）-2-（3-ヒドロキシプロピル）-4-メチル-4-ニトロペンタノエート（39）の合成

50

混合物を、真空／窒素で3回、次いで真空／水素で3回循環させた。懸濁液を激しく攪拌し、反応が完了するまで水素下（2バル）で60℃で加熱した。

【0415】

反応物を室温に冷却し、真空／窒素で3回循環させ、セライト上で濾過し、エタノール（50mL）で洗浄した。溶媒を濾液から除去し、次いで、MeCN（50mL）を添加し、溶媒を除去して、（S）-3-（3-ヒドロキシプロピル）-5,5-ジメチルピロリジン-2-オン（2.88g、83%）をオフホワイト色の固体として得た。

【0416】

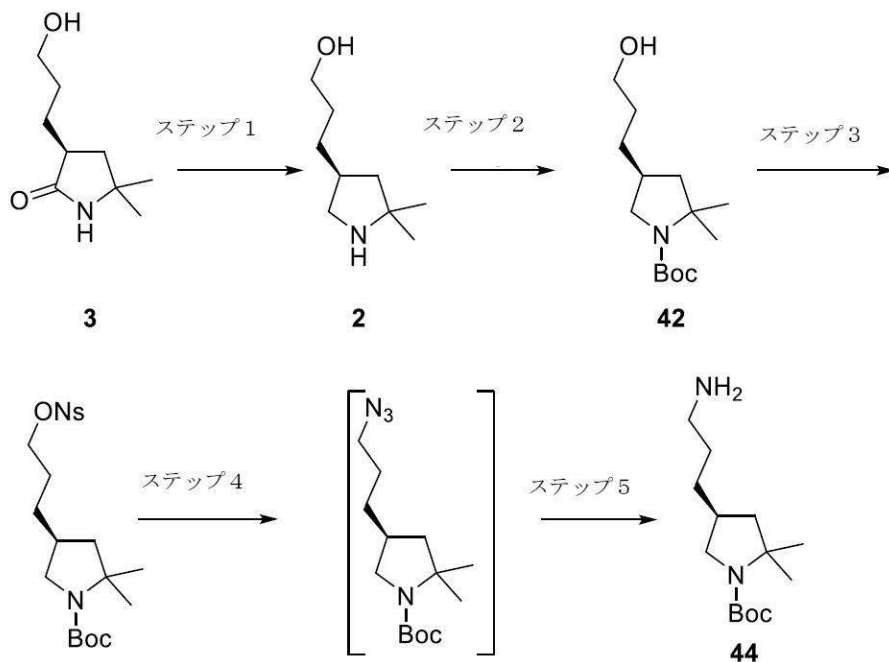
^1H NMR（400MHz, DMSO- d_6 ） δ 7.63（s, 1H）, 4.38（s, 1H）, 3.38（t, $J=6.5$ Hz, 2H）, 2.37（qd, $J=9.5, 4.4$ Hz, 1H）, 2.02（dd, $J=12.4, 8.6$ Hz, 1H）, 1.78-1.63（m, 1H）, 1.50-1.33（m, 3H）, 1.16（d, $J=17.9$ Hz, 7H）.

【0417】

ESI-MS m/z 計算値171.12593、実測値172.0 $[M+1]^+$.

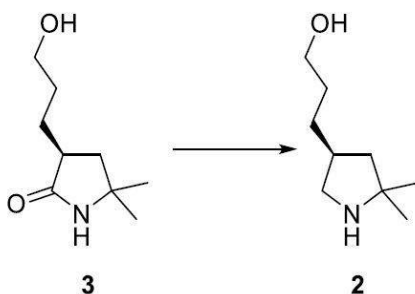
【0418】

実施例18：tert-ブチル（S）-2,2-ジメチル-4-（3-（（6-スルファモイルピリジン-2-イル）アミノ）プロピル）ピロリジン-1-カルボキシレート（化307）



ステップ1：（S）-3-（5,5-ジメチルピロリジン-3-イル）プロパン-1-オール（2）の合成

【化308】



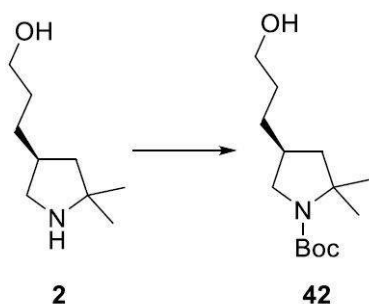
150rpmで攪拌し、40℃に設定したジャケットおよび窒素パージによる還流凝縮

器（10℃）を備えた50Lの反応器に、2-MeTHF（10.00L、10体積）を添加し、続いてLAHペレット（332.5g、8.760mol、1.50当量）を少量ずつ添加した。ペレット添加後、内部温度を38℃で記録した。次いで、攪拌速度を175rpmに調整し、混合物を75℃の内部温度に加熱した。20LのRBFに、（S）-3-（3-ヒドロキシプロピル）-5,5-ジメチルピロリジン-2-オン（1.000g、5.840mol、1.00当量）および2-MeTHF（10.00L、10体積）を添加した。得られた混合物を攪拌し、水浴中で65℃で加熱した。得られた混合物を、加熱された添加漏斗を介して、LAH混合物を含有する反応器に2時間かけて添加した。混合物を攪拌し、次いで、Fieser法を使用してクエンチした。水を、反応器温度制御を用いて、内部温度制御を30℃未満に維持しながら、3.5℃で、-2℃のジャケットで滴加した（400.0mL、1×LAH重量）。水酸化ナトリウム（水溶液、15%；400.0mL、1×LAH重量）を添加し、続いて水（400.0mL、1×LAH重量）を少量ずつ添加した。得られた混合物を、60℃に少なくとも30分間加熱し、次いで25±5℃に冷却した。セライト（200g、20重量%）を添加し、攪拌し、次いで、12インチ径のQVFフィルタをセライトの半インチ層に充填し、反応器から混合物を濾過した。反応器を、2-MeTHF（4.0L、4.0体積）ですすぎ、得られた混合物を濾過した。濾液（透明、淡い琥珀色）を、真空（50℃の浴、真空）中で濃縮して、透明な油（872グラム、収率94.95%）を得た。

【0419】

ステップ2：tert-ブチル（S）-4-（3-ヒドロキシプロピル）-2,2-ジメチルピロリジン-1-カルボキシレート（42）の合成

【化309】



20℃に設定したジャケット、175rpmでの攪拌、および20℃に設定した凝縮器を用いた、N₂パージによる、50Lのガラス製のジャケット付き反応器に、水（3.480L、4.0体積）および炭酸カリウム（1.914kg、13.85mol、2.5当量）を添加した。次いで、得られた混合物に、2-MeTHF（3.480L、4.0体積）中の（S）-3-（5,5-ジメチルピロリジン-3-イル）プロパン-1-オール（870g、5.532mol、1.0当量）の溶液を添加した。2-MeTHF（3.480L、4.0体積）およびBoc₂O（1.096kg、5.023mol、0.90当量）を、ガラス容器中で混合した。反応器温度は、2-MeTHFおよびBoc₂Oの混合物を添加漏斗を介して35分間にわたって添加する前に、20℃を維持するように設定した。得られた混合物を30分間攪拌した。

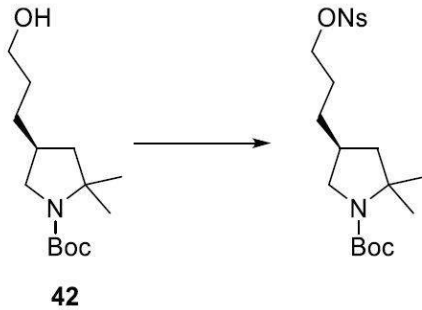
【0420】

得られた乳剤に、L-グルタミン酸（203.5g、1.383mol、0.25当量）を添加し、乳剤を室温で一晩攪拌した。攪拌器を停止させ、層を分離させた。水（2.610L、3.0体積）を添加し、混合物を攪拌した。有機層を単離し、水層を、2-MeTHF（2.610L、3.0体積）で抽出した。組み合わせた有機層を、重硫酸ナトリウム水溶液（0.5M、1.740L、2.0体積）、酸性水層pHで洗浄し、次いで、0.5M NaHSO₄水溶液（870.0mL、1.0体積）で洗浄した。次いで、有機層を、0.5M K₂CO₃水溶液（1.740L、2.0体積）（pHストリップを

有する pH 12)、および 0.5 M K_2CO_3 水溶液 (1.740 L、2.0 体積) で洗浄した。次いで、有機層をブライン (870.0 mL、1.0 体積) で洗浄し、次いで Na_2SO_4 上で乾燥させ、セライトを通して濾過した。濾過ケーキを、2-MeTHF (870.0 mL、1.0 体積) ですすいだ。濾液を真空中で濃縮し、tert-ブチル (S)-4-(3-ヒドロキシプロピル)-2,2-ジメチルピロリジン-1-カルボキシレート (1,336 g、94%) を透明な粘性油として得た。

【0421】

ステップ3: tert-ブチル (S)-2,2-ジメチル-4-(3-((4-ニトロフェニル)スルホニル)オキシ)プロピル)ピロリジン-1-カルボキシレートの合成
【化310】



20℃に設定したジャケット、175 rpmでの攪拌、還流凝縮器 (10℃) を用いた、 N_2 パージによる、50 L のジャケット付き反応器に、tert-ブチル (S)-4-(3-ヒドロキシプロピル)-2,2-ジメチルピロリジン-1-カルボキシレート (1,330 g、5.168 mol、1.0 当量)、DCM (7.980 L、6.0 体積)、および 4-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (1.753 kg、7.752 mol、1.50 当量) を添加した。得られた混合物を、5℃の反応器内部温度で攪拌した。トリエチルアミン (1.046 kg、10.34 mol、2.0 当量) を、添加漏斗を介して、15℃未満の反応温度を維持する速度で添加した。

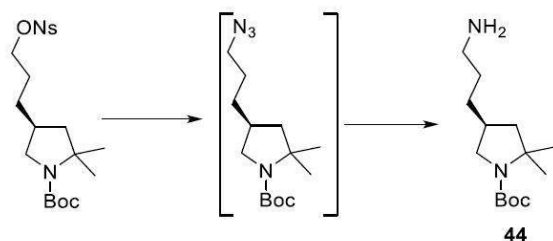
【0422】

得られた混合物を約30分間攪拌した後、水 (3.990 L、3.0 体積) および飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (2.660 L、2.0 体積) を添加した。得られた混合物を攪拌し、室温に温めた。このスケールでさらなる発熱が5℃から12℃になり、ジャケットが20℃に設定された。次いで、攪拌を停止し、有機物を単離し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (3.990 L、3.0 体積) で洗浄した。琥珀色の有機溶液を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、セライトを通して濾過した。濾過ケーキを、DCM (1.330 L、1.0 体積) で洗浄した。濾液を真空中で部分的に濃縮し、次いで、IPA (5.320 L、4.0 体積) を添加した。真空中で部分的に濃縮し、種子材料 (tert-ブチル (S)-2,2-ジメチル-4-(3-((4-ニトロフェニル)スルホニル)オキシ)プロピル)ピロリジン-1-カルボキシレート、250 mg) を添加し、ロータリーエバポレーターフラスコに戻し、室温で一晩攪拌し、次いで氷水浴を添加し、攪拌を続け、1~2時間冷却した。QVF フィルタ (直径12インチ) を通して、混合物を濾過した。濾過ケーキを、冷 IPA (1.330 L、1.0 体積) で洗浄し、濾過ケーキをロトバップフラスコにすくい入れ、真空 (50℃、ロータリーエバポレーター、真空) 中で乾燥させた。固体を、ベージュ色の微細固体として2,091 グラム (収率91.43%) になるまで乾燥させた。

【0423】

ステップ4: tert-ブチル (S)-4-(3-アミノプロピル)-2,2-ジメチルピロリジン-1-カルボキシレートの合成

【化 3 1 1】



ステップ 4 a : 20℃に設定したジャケット、175rpmでの攪拌、還流凝縮器 (10℃) を用いた、窒素パージによる、50Lのジャケット付き反応器に、tert-ブチル (S)-2,2-ジメチル-4-(3-((4-ニトロフェニル)スルホニル)オキシ)プロピル)ピロリジン-1-カルボキシレート (2090g、4.723mol、1.00当量) および NMP (10.45L、5.0体積) を添加した。攪拌しながら、内部温度を20℃に維持するようにシステムを設定した。アジ化ナトリウム (307.0g、4.723mol、1.00当量) を、2回に分けて反応器に添加し、NMP (2.090L、1.0体積) ですすいだ。得られた混合物を1時間攪拌した後、2-MeTHF (25.08L) で希釈した。有機層を単離し、1:1の水、飽和NaHCO₃溶液 (16.72L、8.0体積) で洗浄した。追加の水 (4.180L、2.0体積) を添加し、攪拌し、次いで分離させた。水層を、2-MeTHF (6.270L、3.0体積) で抽出した。有機層を組み合わせ、2:1の水/重炭酸ナトリウム (6.270L、合計3.0体積、2体積の水:1体積の重炭素)、次いで2:1の水/ブライン (6.270L、3.0体積)、1:1の水/ブライン (4.180L、2.0体積)、およびブライン (4.180L、2.0体積) で洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、セライトを通して濾過した。濾過ケーキを、2-MeTHF (2.090L、1.0体積) で洗浄し、濾過物をロータリーエバポレーター内で5+/-1体積になるまで部分的に濃縮した。透明な琥珀色溶液として3.02kgになるまで濃縮した。さらに精製することなく使用した収率を75%と推定する。

【0424】

ステップ 4 b : 20℃でジャケットを有するBuchi 1Lの圧力システムに、窒素でパージし、2-MeTHF (約700mL) 中のtert-ブチル (4S)-4-(3-アジドプロピル)-2,2-ジメチル-ピロリジン-1-カルボキシレート (200g、708.3mmol) 溶液を添加し、続いて酸化白金 (2.0g、8.85mmol、1.0重量%) を添加し、2-MeTHF (50.00mL、0.25体積) ですすいだ。得られた混合物を400rpmで攪拌し、反応チャンバを3サイクルのN₂/真空で脱気し、続いて3サイクルのH₂/真空で脱気した。H₂圧力を2.0バールに設定し、システムをH₂自動送りに設定し、2.0バールを維持し、攪拌を21.1℃で900rpmに増加させた後、ジャケットを20℃に設定し、ヘッドスペースを窒素/真空時間で循環させることによって排気した。反応混合物を、セライトを通して濾過した。濾過ケーキを2-MeTHF (100.0mL、0.5体積) ですすぎ、濾液を攪拌容器に移し、2-MeTHF (2000.0mL、10.0体積) で希釈した後、攪拌しながら冷水1NHCl (1Mの1.062L、1.062mol、5.0体積) を添加した。攪拌を停止し、pHを指示ストリップで測定し、層を分離した。有機層を、冷1NHCl水溶液 (354.1mLの1M、354.2mmol、0.5当量) で抽出した。水層を反応器内で組み合わせ、室温で攪拌した。2-MeTHF (1.600L、8.0体積) を添加し、必要に応じて、(4M) NaOH水溶液 (約354.2mLの4M、1.417mol) を添加することによって、混合物を塩基性化した。層を分離し、次いで、清浄な容器に排出した。水層を単離し、2-MeTHF (400.0mL、2.0体積) で抽出した。有機層を組み合わせ、反応器に添加し、次いで、ブライン (600.0mL、3.0体積) で洗浄し、次いで、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、次いで、セライトを通して濾過した

。濾過ケーキを、2-MeTHF (400.0 mL、2.0 体積) ですすいだ。濾液を真空 (50℃、真空) 中で濃縮して、油を得た。材料を、さらに精製することなく使用した。

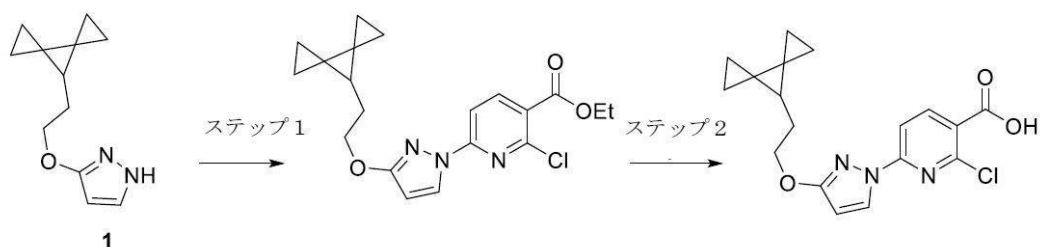
【0425】

ステップ4c：粗アミン油 (990 g、3.87 mol) を、2-MeTHF (25.0 L、25 体積) で希釈し、50 L の反応器に移し、25℃で撹拌した。必要量のシュウ酸 (208.9 g、425.0 mmol、0.60 当量) を測定し、ガラス carboy に分注し、次いで、2-MeTHF (5.0 L、5.0 体積) を添加し、撹拌して、酸を溶解させた。アミン溶液へのシュウ酸溶液の緩徐な添加を開始した。塩は添加すると形成を開始し、大きな固体の塊が形成されるのを防ぐためにゆっくりとした添加することを必要とする場合があることに注意されたい。塩は、ゆっくりと変化するゲルを形成するように見えた。混合物を、室温で一晩撹拌した。固体の外観は、ゲルから微細な固体を含有する混合物に変化した。混合物を濾過し (緩徐濾過)、次いで、ケーキを2-MeTHF (4.00 L、4.0 体積) で洗浄し、フィルタ内で吸引乾燥させた。ケーキを、フィルタからすくいあげ、真空 (50℃、真空、ロータリーエバポレーター) 中で乾燥させた。オフホワイト色の固体として、1,057 g の tert-ブチル (S)-4-(3-アミノプロピル)-2,2-ジメチルピロリジン-1-カルボキシレートヘミオキサレート塩を得た。粗アミン油 (990 g、3.87 mol) を、2-MeTHF (25.0 L、25 体積) で希釈し、50 L の反応器に移し、25℃で撹拌した。シュウ酸 (208.9 g、425.0 mmol、0.60 当量) を測定し、ガラス carboy に分配し、次いで、撹拌しながら2-MeTHF (5.0 L、5.0 体積) に溶解して、酸を溶解した。アミン溶液へのシュウ酸溶液の緩徐な添加を行った。塩は添加すると形成を開始し、大きな固体の塊が形成されるのを防ぐためにゆっくりとした添加することを必要とする場合があることに注意されたい。塩は、ゆっくりと変化するゲルを形成するように見えた。混合物を、室温で一晩撹拌した。固体の外観は、ゲルから微細な固体を含有する混合物に変化した。混合物を濾過し (緩徐濾過)、次いで、ケーキを2-MeTHF (4.00 L、4.0 体積) で洗浄し、フィルタ内で吸引乾燥させた。ケーキを、フィルタからすくいあげ、真空 (50℃、真空、ロータリーエバポレーター) 中で乾燥させた。オフホワイト色の固体として、1,057 g の tert-ブチル (S)-4-(3-アミノプロピル)-2,2-ジメチルピロリジン-1-カルボキシレートヘミオキサレート塩を得た。

【0426】

実施例19：2-クロロ-6-(3-(2-(ジスピロ[2.0.2⁴.1³]ヘプタン-7-イル)エトキシ)-1H-ピラゾール-1-イル)ニコチン酸の合成

【化312】



ステップ1：エチル2-クロロ-6-(3-(2-(ジスピロ[2.0.2⁴.1³]ヘプタン-7-イル)エトキシ)-1H-ピラゾール-1-イル)ニコチネートの合成

10

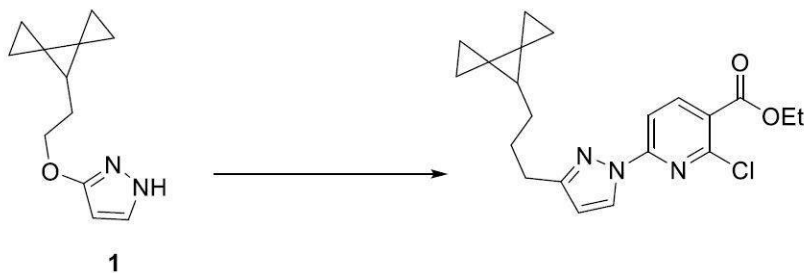
20

30

40

50

【化 3 1 3】



DMF (240 mL) 中の 3-(2-(ジスピロ[2.0.2⁴.1³]ヘプタン-7-イル)エトキシ)-1H-ピラゾール (40.0 g、196 mmol)、エチル 2,6-ジクロロニコチネート (43.1 g、196 mmol)、および K₂CO₃ (35.2 g、255 mmol) の懸濁液を、室温で撹拌した。溶解により、吸熱が 22~16℃ となった。DABCO (3.3 g、29 mmol) を、一度に添加した。添加物は穏やかに発熱し、反応温度を 20 分間にわたって 17℃ から 23℃ に上昇させた。反応温度を 20~30℃ に維持した。約 20 時間後、HPLC 分析は、反応が完了したことを示した (2,6-ジクロロニコチン酸エチルは残っていない; 約 90% AUC)。混合物を水 (400 mL) の滴加により希釈し、白色固体を形成して、温度を 22℃ から 32℃ に徐々に上昇させた。混合物を再冷却して、温度を 15~25℃ に維持した。濾過が不成功に終わった (固体をフィルタで遮断した) 後、懸濁液を EtOAc (480 mL) で希釈し、相を分離した。有機相を、水 (200 mL) / ブライン (50 mL) (2 回) で洗浄し、有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮し (40℃ / 30 トール)、粗エチル 2-クロロ-6-(3-(2-(ジスピロ[2.0.2⁴.1³]ヘプタン-7-イル)エトキシ)-1H-ピラゾール-1-イル)ニコチン酸塩 (73.1 g、96%) を、結晶性になる琥珀色油として得た。

【0427】

粗固体を温かい (80℃) i-PrOH (200 mL) 中に溶解し、2 時間にわたって室温に冷却した。溶液を、ゆっくりとした核形成 / 結晶化事象のために、38~40℃ で播種した。35~34℃ で多くの結晶化が観察された。懸濁液を室温で一晩撹拌させた。

【0428】

得られた懸濁液は、非常に濃厚であった (オートミールの一貫性)。固体を濾過 (焼結ガラス / 紙) によって収集し、濾過ケーキを i-PrOH (50 mL) で洗浄し、吸引で空気乾燥させ、次いで真空乾燥させ (55℃ / 300 トール / N₂ ブリッド)、白色粉末としてエチル 2-クロロ-6-(3-(2-(ジスピロ[2.0.2⁴.1³]ヘプタン-7-イル)エトキシ)-1H-ピラゾール-1-イル)ニコチネート (60.2 g; 79%; 98.6% AUC) を得た。濾液を 3℃ に冷却し、許容な純度 (約 98% AUC) の白色粉末として、第 2 の作物 (5.8 g、8%) を収集した。総収量: 60.2 + 5.8 = 66.0 g (87%)。

【0429】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.45–8.36 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.34 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.25 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.82 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 1.47 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 0.89–0.77 (m, 1H), 0.83 (s, 4H), 0.71–0.60 (m, 3H), 0.54–0.44 (m, 2H)。

【0430】

ステップ 2: 2-クロロ-6-(3-(2-(ジスピロ[2.0.2⁴.1³]ヘプタン-7-イル)エトキシ)-1H-ピラゾール-1-イル)ニコチン酸の合成

Chemical reaction scheme showing the hydrolysis of ethyl 2-chloro-6-(2-(adamantan-1-ylmethoxy)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyridine-3-carboxylate to its corresponding acid. The reaction involves the removal of the ethyl ester group and replacement with a carboxylic acid group.

CCOC(=O)c1cc(Cl)nc2c1nc3c2nc4c3OCC56CC7CC8CC9CC(C7)CC(C8)CC9654
 $\longrightarrow$
OC(=O)c1cc(Cl)nc2c1nc3c2nc4c3OCC56CC7CC8CC9CC(C7)CC(C8)CC9654

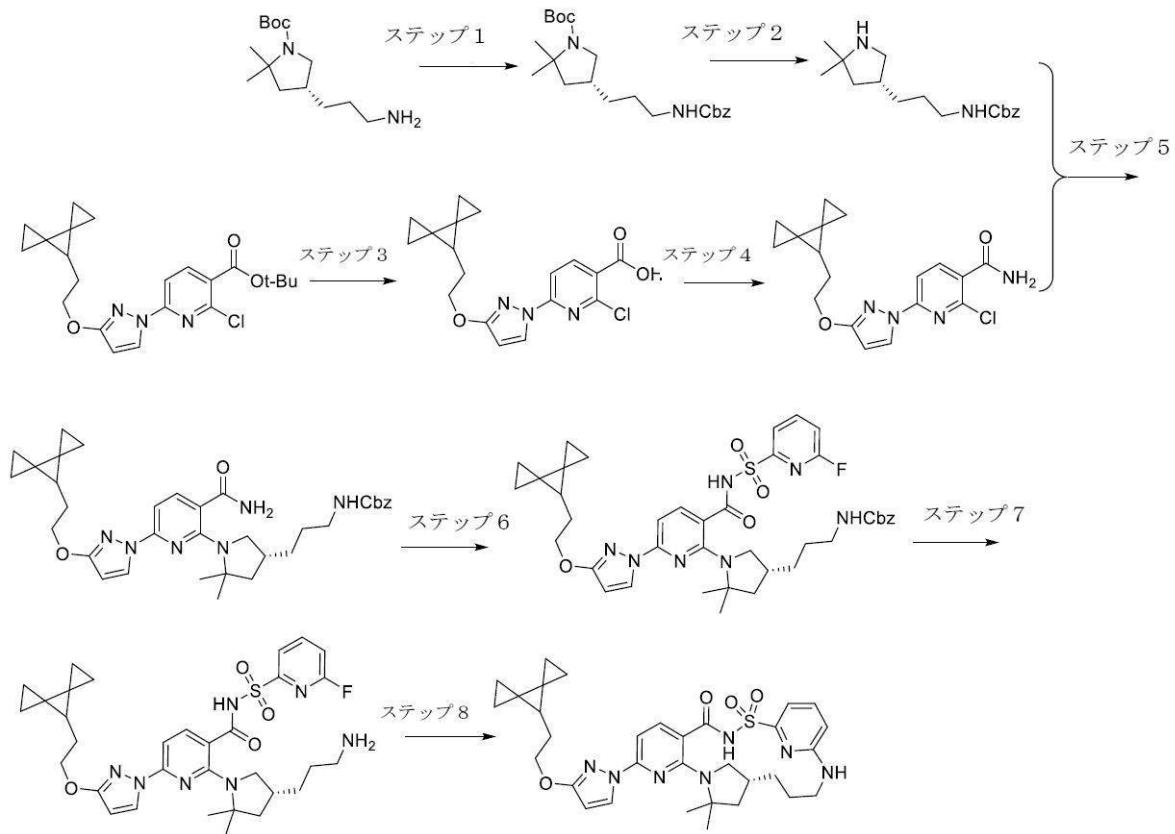
20

30

40

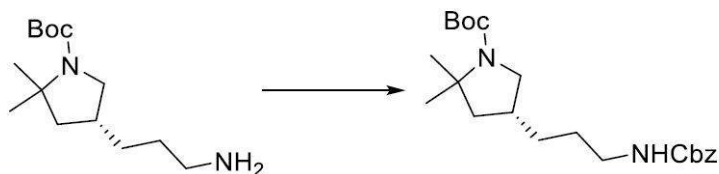
50

【化 3 1 5】



ステップ 1: *tert*-ブチル (R) - 4 - (3 - ((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)プロピル) - 2, 2-ジメチルピロリジン-1-カルボキシレート の合成

【化 3 1 6】



PhMe (132 mL) 中の *tert*-ブチル (4R) - 4 - (3-アミノプロピル) - 2, 2-ジメチル-ピロリジン-1-カルボキシレート (22.0 g、85.8 mmol) および NaOH (86 mL の 2 M、172 mmol) の二相混合物を、0 ~ 10 °C で冷却し、次いで反応温度を 10 °C 未満に維持しながら、PhMe (44 mL) 中の Cbz-Cl (22.0 g、18.4 mL、129 mmol) の溶液を 15 分間にわたって添加した。反応が完了したら、二相混合物を室温に加温し、相を分離した。水相を PhMe (44.00 mL) で抽出し、混合有機相を水 (88 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して、*tert*-ブチル (4R) - 4 - [3 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロピル] - 2, 2-ジメチル-ピロリジン-1-カルボキシレート (36.1 g、108%) を無色の油として得た。

【0 4 3 4】

ステップ 2: ベンジル (R) - (3 - (5, 5-ジメチルピロリジン-3-イル)プロピル)カルバメートの合成

10

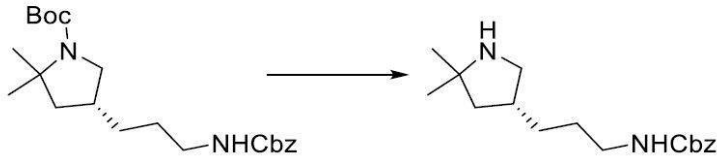
20

30

40

50

【化 3 1 7】



DCM (60 mL) 中の *tert*-ブチル (4*R*)-4-[3-(ベンジロキシカルボニルアミノ)プロピル]-2,2-ジメチルピロリジン-1-カルボキシレート (30.0 g、76.8 mmol) の溶液を、ジオキサン中の HCl (96 mL の 4 M、384 mmol) の溶液で処理し、反応が完了するまで室温で攪拌し、次いで、溶媒を真空下で除去した。濃縮物を水 (180 mL) と MTBE (120 mL) との間で分配し、相を分離した。水層を、MTBE (120 mL) で洗浄した。水相を MTBE (180 mL) で希釈し、NaOH (46 mL の 2 M、92 mmol) (pH 約 14) で塩基性化した。相を分離し、水相を MTBE (120 mL) で抽出した。組み合わせた有機相を、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮し (40°C/20 トール)、ベンジル N-[3-[(3*R*)-5,5-ジメチルピロリジン-3-イル]プロピル]カルバメート (15.2 g、68%) を無色液体として得た。

【0 4 3 5】

UPLC-MS 分析: *t*R = 0.99 分 / *M*+1 = 291 (構造に適合)。

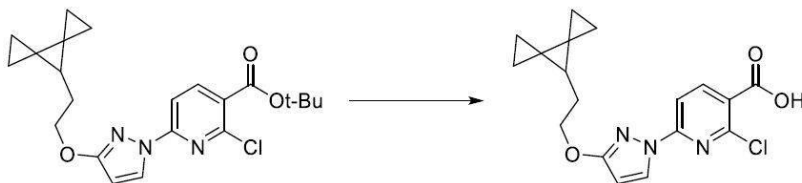
【0 4 3 6】

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.43–7.23 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 4.79 (s, 1H), 3.26–3.05 (m, 3H), 2.55 (dd, *J* = 11.0, 8.0 Hz, 1H), 2.13 (dq, *J* = 15.5, 7.8 Hz, 1H), 1.79 (dd, *J* = 12.5, 8.0 Hz, 2H), 1.48 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.37 (ddd, *J* = 9.8, 7.2, 3.3 Hz, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.12 (s, 4H)。

【0 4 3 7】

ステップ 3: 2-クロロ-6-(3-(2-(ジスピロ [2.0.2⁴.1³] ヘプタン-7-イル)エトキシ)-1*H*-ピラゾール-1-イル)ニコチン酸の合成

【化 3 1 8】



DCM (100 mL) 中の *tert*-ブチル 2-クロロ-6-[3-(2-ジスピロ [2.0.2⁴.1³] ヘプタン-7-イルエトキシ)ピラゾール-1-イル]ピリジン-3-カルボキシレート (10.0 g、24.0 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (26 mL、338 mmol) を添加した。反応物を、窒素ガス下、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、白色固体を得た。白色固体に MTBE を添加し、混合物を 3 回濃縮して、2-クロロ-6-[3-(2-ジスピロ [2.0.2⁴.1³] ヘプタン-7-イルエトキシ)ピラゾール-1-イル]ピリジン-3-カルボン酸 (9.00 g、96%) を得た。粗 NMR は、MTBE およびいくつかのベースライン不純物を示した。

【0 4 3 8】

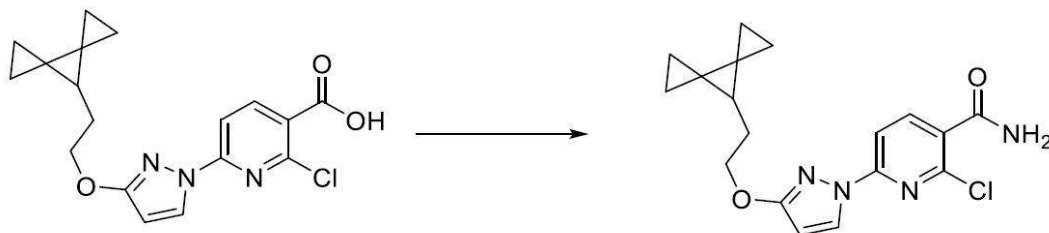
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.61 (s, 1H), 8.50–8.32 (m, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.24 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.82 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.47 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 0.88–0.78 (m, 4H)

), 0.68–0.61 (m, 2H), 0.50 (ddd, J = 8.2, 4.5, 2.2 Hz, 2H).

【0439】

ステップ4：2-クロロ-6-〔3-〔2-〔ジスピロ〔2.0.2⁴.1³〕ヘプタン-7-イル)エトキシ〕-1H-ピラゾール-1-イル〕ニコチンアミドの合成

【化319】



10

2-MeTHF (45 mL) および DMF (152 mg、161 μ L、2.1 mmol) 中の 2-クロロ-6-〔3-〔2-〔ジスピロ〔2.0.2⁴.1³〕ヘプタン-7-イル)エトキシ〕ピラゾール-1-イル〕ピリジン-3-カルボン酸 (7.5 g、20.8 mmol) の懸濁液を室温で攪拌し、次いで SOCl_2 (3.35 g、2.05 mL、28.1 mmol) を添加し、40℃で加熱した。反応が完了したら、反応物を、内部温度を 15℃未満に維持しながら、水 (26 mL) 中の NH_4OH (約 28 mL の 14.8 M、417 mmol) の冷却溶液を含有する別々のフラスコに添加した。反応が完了したら (20 分)、混合物を MTBE (120 mL) および水 (60 mL) で希釈し、次いで EtOAc (180 mL) で希釈した。相を分離し、次いで有機相を乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮して、ベージュ色の粉末を得た。粉末を、MTBE (50 mL; 7 体積当量) で攪拌し、温めてスラリーを形成し、次いで室温に冷却した。固体を濾過によって収集し、次いで MTBE (2 $\times$ 5 mL) ですすぎ、乾燥させて、2-クロロ-6-〔3-〔2-〔ジスピロ〔2.0.2⁴.1³〕ヘプタン-7-イル)エトキシ〕ピラゾール-1-イル〕ピリジン-3-カルボキサミド (6.70 g; 90%) をオフホワイト色の粉末として得た。

20

【0440】

HPLC 分析: 98.6% AUC (272 nm)

30

【0441】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.82 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 1.47 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 0.90–0.76 (m, 4H), 0.69–0.58 (m, 2H), 0.56–0.45 (m, 2H)。

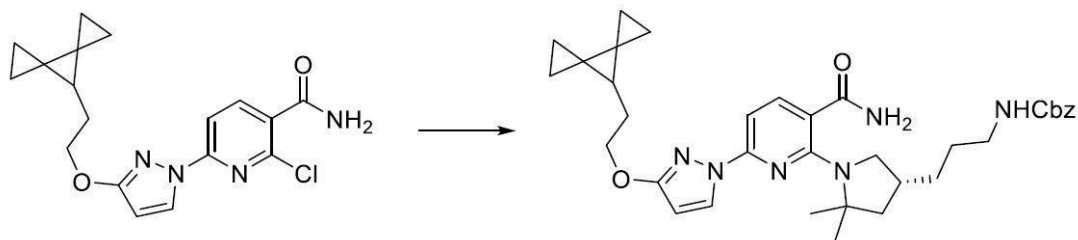
【0442】

ステップ5：ベンジル (R) - (3-〔1-〔3-カルバモイル-6-〔3-〔2-〔ジスピロ〔2.0.2⁴.1³〕ヘプタン-7-イル)エトキシ〕-1H-ピラゾール-1-イル〕ピリジン-2-イル〕-5,5-ジメチルピロリジン-3-イル)プロピル)カルバメートの合成

40

50

【化 3 2 0】



n-BuOAc (40 mL) 中の 2-クロロ-6-[3-(2-ジスピロ[2.0.2⁴.1³]ヘプタン-7-イルエトキシ)ピラゾール-1-イル]ピリジン-3-カルボキサミド (5.0 g、13.9 mmol)、ベンジル N-[3-[(3R)-5,5-ジメチルピロリジン-3-イル]プロピル]カルバメート (4.86 g、16.7 mmol)、K₂CO₃ (約 5.8 g、42 mmol)、および ZnCl₂ (約 1.9 g、14 mmol) の懸濁液を、反応が完了する (約 2.5 日) まで 120℃ で加熱した。

【0443】

懸濁液を、EtOAc (60 mL) で希釈し、HCl (約 42 mL の 2M、84 mmol)、CO₂ 脱気、pH 約 1 で酸性化した。相を分離し、水相を EtOAc (60 mL) で抽出し、有機相を混合し、水 (60 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して、14.0 g (164%) の暗琥珀色の液体を得た (残留 n-BuOAc が残存していた)。

【0444】

DCM で希釈し、EtOAc/ヘキサンで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を含む画分を組み合わせ、濃縮して、ベンジル N-[3-[(3R)-1-[3-カルバモイル-6-[3-(2-ジスピロ[2.0.2⁴.1³]ヘプタン-7-イルエトキシ)ピラゾール-1-イル]-2-ピリジル]-5,5-ジメチルピロリジン-3-イル]プロピル]カルバメート (3.05 g; 36%) を黄色の発泡体として得た。

【0445】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.19 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.42-7.20 (m, 7H), 6.84 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.05 (d, J=2.7 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.20 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.32 (t, J=10.4 Hz, 1H), 3.19 (t, J=8.8 Hz, 1H), 3.01 (q, J=6.5 Hz, 2H), 2.21 (s, 1H), 1.94 (dd, J=11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.81 (q, J=6.6 Hz, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.53-1.23 (m, 6H), 0.90-0.77 (m, 4H), 0.67-0.60 (m, 2H), 0.53-0.46 (m, 2H)。

【0446】

ステップ 6: ベンジル (R)- (3- (1- (6- (3- (2- (ジスピロ[2.0.2⁴.1³]ヘプタン-7-イル) エトキシ) -1H-ピラゾール-1-イル) -3- ((6-フルオロピリジン-2-イル) スルホニル) カルバモイル) ピリジン-2-イル) -5,5-ジメチルピロリジン-3-イル) プロピル) カルバメートの合成

10

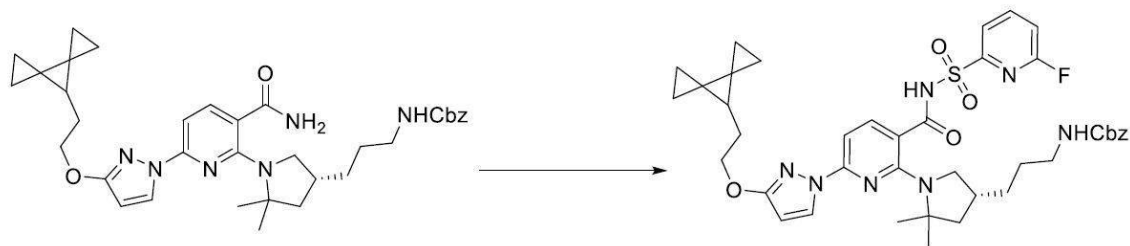
20

30

40

50

【化 3 2 1】



2-MeTHF (15 mL) 中のベンジル N- [3- [(3R)-1- [3-カルバモイル-6- [3- (2-ジスピロ [2.0.2⁴.1³] ヘプタン-7-イルエトキシ) ピラゾール-1-イル] -2-ピリジル] -5, 5-ジメチル-ピロリジン-3-イル] プロピル] カルバメート (2.50 g、4.08 mmol) の溶液を 0~5℃で冷却し、次いで、2-MeTHF (5 mL) 中の 6-フルオロピリジン-2-スルホニルクロリド (約 1.19 g、6.12 mmol) の溶液を添加し、続いて、反応温度を 5℃未満に維持しながら、リチウム 2-メチルブタン-2-オレート (3.3 mL、40 w/w%、10.2 mmol) を 15 分間にわたって添加した。分析は、約 10~15% の未反応の出発材料を示したので、6-フルオロピリジン-2-スルホニルクロリド (0.20 g、1.0 mmol) の追加の部分を添加し、続いてリチウム 2-メチルブタン-2-オレート (40 w/w% の 330 μL、1.0 mmol) を添加した。混合物を、反応が完了するまで (約 20 分) 攪拌し、次いで、EtOAc (20 mL) と HCl (12 mL の 1M、12 mmol) との間で分配した。相を分離し、有機相を水 (10 mL) で洗浄し、次いで乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して、褐色のタフィ/発泡体を得た。順相カラムクロマトグラフィー (勾配 EtOAc/ヘキサン)、続いて逆相カラムクロマトグラフィー (勾配 CH₃CN/H₂O) による精製により、ベンジル N- [3- [(3R)-1- [6- [3- (2-ジスピロ [2.0.2⁴.1³] ヘプタン-7-イルエトキシ) ピラゾール-1-イル] -3- [(6-フルオロ-2-ピリジル) スルホニルカルバモイル] -2-ピリジル] -5, 5-ジメチル-ピロリジン-3-イル] プロピル] カルバメート (1.10 g; 35%; 97+% AUC) を白色粉末として得た。

【0447】

純度の低い画分 (0.80 g; 約 84% AUC) を温かい EtOH (約 10 mL) 中に溶解し、攪拌し、室温に冷却した。約 10 分後に結晶化が生じた。懸濁液を約 1 時間攪拌し、固体を濾過 (フリットングシリンジ) によって収集した。濾過ケーキを、EtOH (3 mL) ですすぎ、固体の空気乾燥/真空乾燥 (55℃) して、さらにベンジル N- [3- [(3R)-1- [6- [3- (2-ジスピロ [2.0.2⁴.1³] ヘプタン-7-イルエトキシ) ピラゾール-1-イル] -3- [(6-フルオロ-2-ピリジル) スルホニルカルバモイル] -2-ピリジル] -5, 5-ジメチル-ピロリジン-3-イル] プロピル] カルバメート (0.61 g、76% 回収率) の自由流動性白色粉末を得た。

【0448】

HPLC 分析: 95.2% AUC (272 nm)。

【0449】

総収量 = 1.10 g + 0.61 g = 1.71 g (54%)。

【0450】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.34 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 4.2 Hz, 4H), 7.34-7.21 (m, 2H), 6.94 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.22 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.01 (七重線, J = 6.7 Hz, 2H), 2.46 (dd, J = 10.4, 7.0 Hz, 1H), 2.13 (s, 1H), 1.89 (dd, J = 11

. 8, 5.5 Hz, 1H), 1.81 (q, $J=6.6$ Hz, 2H), 1.54 (s, 6H), 1.47 (t, $J=6.5$ Hz, 1H), 1.34 (td, $J=13.1, 12.6, 6.7$ Hz, 3H), 1.17 (dt, $J=16.1, 5.2$ Hz, 1H), 0.97 (dt, $J=13.4, 8.8$ Hz, 1H), 0.89–0.75 (m, 4H), 0.71–0.57 (m, 2H), 0.56–0.41 (m, 2H)。

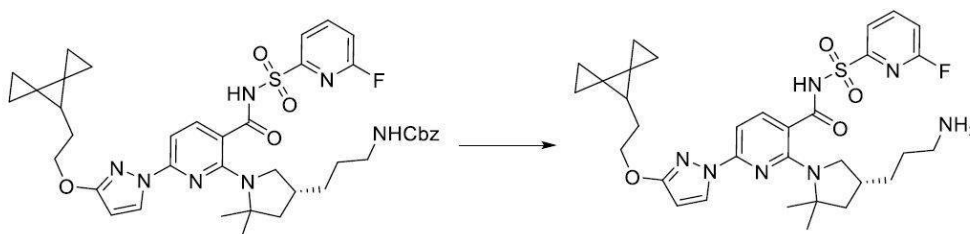
【0451】

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO) δ –65.73。

【0452】

ステップ7: (R)–2–(4–(3–アミノプロピル)–2,2–ジメチルピロリジン–1–イル)–6–(3–(2–(ジスピロ[2.0.2⁴.1³]ヘプタン–7–イル)エトキシ)–1H–ピラゾール–1–イル)–N–((6–フルオロピリジン–2–イル)スルホニル)ニコチンアミド((R)–53)の合成

【化322】



MeOH (8 mL) 中のベンジルN–[3–[(3R)–1–[6–[3–(2–ジスピロ[2.0.2⁴.1³]ヘプタン–7–イルエトキシ)ピラゾール–1–イル]–3–[(6–フルオロ–2–ピリジル)スルホニルカルバモイル]–2–ピリジル]–5,5–ジメチル–ピロリジン–3–イル]プロピルカルバメート(1.00 g、1.30 mmol)およびPd炭素(10 w/w%の69 mg)の混合物を、H₂(1 バール)の雰囲気下、約40℃で攪拌し、反応が完了するまで(2.5時間)攪拌した。触媒を濾過によって触媒から除去し、濾液を濃縮して、白色のタフィ／固体として粗物を得た。逆相フラッシュカラム(勾配CH₃CN/H₂O)による精製、続いてMTBE(10 mL)中のスラリー化により、2–[(4R)–4–(3–アミノプロピル)–2,2–ジメチル–ピロリジン–1–イル]–6–[3–(2–ジスピロ[2.0.2⁴.1³]ヘプタン–7–イルエトキシ)ピラゾール–1–イル]–N–[(6–フルオロ–2–ピリジル)スルホニル]ピリジン–3–カルボキサミド(190 mg、23%、95.0% AUC)を白色粉末として得た。

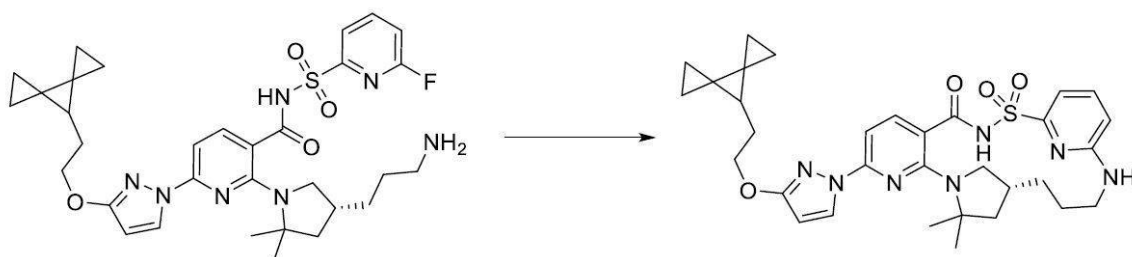
【0453】

^1H NMR (500 MHz, DMSO–d₆) δ 8.15 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 8.11 (q, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J=7.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J=8.3, 2.4$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.01 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 4.20 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 3.15 (t, $J=10.6$ Hz, 1H), 3.06 (dd, $J=10.9, 7.3$ Hz, 1H), 2.82 (七重線, $J=7.2, 6.3$ Hz, 2H), 2.08 (s, 1H), 1.81 (q, $J=6.5$ Hz, 2H), 1.55 (s, 5H), 1.51 (s, 3H), 1.47 (t, $J=6.5$ Hz, 1H), 1.42–1.27 (m, 3H), 1.26–1.15 (m, 1H), 0.83 (d, $J=5.5$ Hz, 4H), 0.64 (dd, $J=8.5, 4.2$ Hz, 2H), 0.50 (dd, $J=8.5, 4.0$ Hz, 2H)。

【0454】

ステップ8: (14R)–8–[3–(2–{ジスピロ[2.0.2⁴.1³]ヘプタン–7–イル}エトキシ)–1H–ピラゾール–1–イル]–12,12–ジメチル–2λ⁶–チア–3,9,11,18,23–ペンタアザテトラシクロ[17.3.1.1¹¹.14.0⁵,1⁰]テトラコサー1(22),5,7,9,19(23),20–ヘキサエ

ン-2, 2, 4-トリオンの合成
【化323】



DMSO (2.400 mL) 中の 2-[(4R)-4-(3-アミノプロピル)-2,2-ジメチルピロリジン-1-イル]-6-[3-(2-ジスピロ[2.0.2⁴.1³]ヘプタン-7-イルエトキシ)ピラゾール-1-イル]-N-[(6-フルオロ-2-ピリジル)スルホニル]ピリジン-3-カルボキサミド (300 mg、0.4704 mmol)、K₂CO₃ (162.5 mg、1.176 mmol)、および MgCl₂ (44.79 mg、0.4704 mmol) の懸濁液を、出発材料が消費されるまで 80℃ で約 6 時間加熱した。懸濁液を、EtOAc (12 mL) と 0.5 M の HCl (4.7 mL、2.35 mmol) との間で分配した。相を分離し、水相を EtOAc (6 mL) で抽出した。混合有機相を水 (3×2 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して、(14R)-8-[3-(2-{ジスピロ[2.0.2⁴.1³]ヘプタン-7-イル}エトキシ)-1H-ピラゾール-1-イル]-12,12-ジメチル-2λ⁶-チア-3,9,11,18,23-ペンタアザテトラシクロ[17.3.1.1¹¹,14.0⁵,1⁰]テトラコサ-1(22),5,7,9,19(23),20-ヘキサエン-2,2,4-トリオン (262 mg; 90%) を琥珀色固体として得た。

【0455】

HPLC 分析は、未反応の出発材料の微量 (0.2%) で 94.8% AUC を示した。

【0456】

UPLC-MS 分析: M+1 = 618 (構造に適合)。

【0457】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.52 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.12–6.83 (m, 3H), 6.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.22 (td, J = 6.8, 2.3 Hz, 2H), 4.04–3.84 (m, 1H), 3.16 (s, 1H), 2.96 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 2.70 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.13 (s, 1H), 1.84 (dq, J = 20.2, 6.6, 5.9 Hz, 4H), 1.70–1.40 (m, 10H), 1.32 (q, J = 12.2 Hz, 1H), 0.90–0.75 (m, 4H), 0.65 (dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 2H), 0.51 (dd, J = 8.5, 4.2 Hz, 2H)。

【0458】

実施例 21: tert-ブチル(S)-(3-(1-(6-ブromo-3-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)カルバモイル)ピリジン-2-イル)-5,5-ジメチルピロリジン-3-イル)プロピル)カルバメートの合成

10

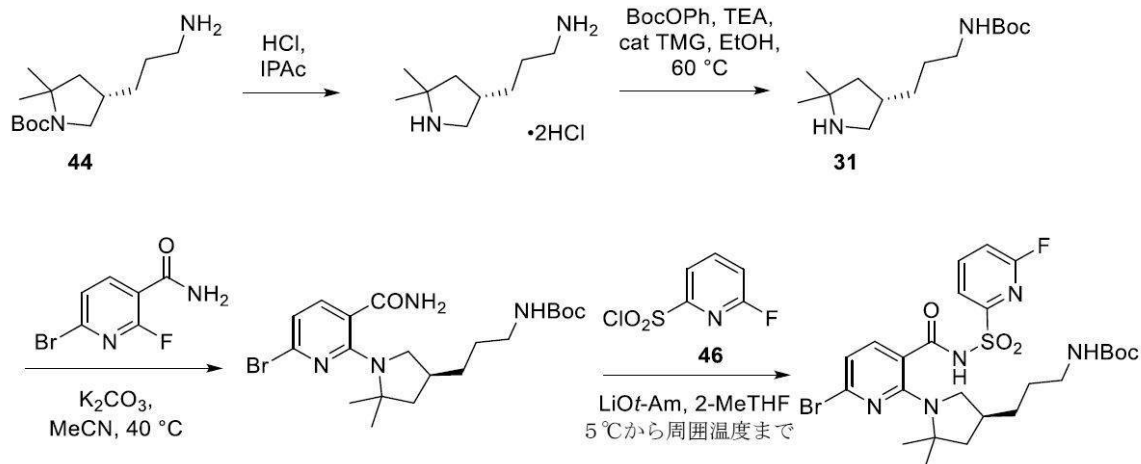
20

30

40

50

【化 3 2 4】

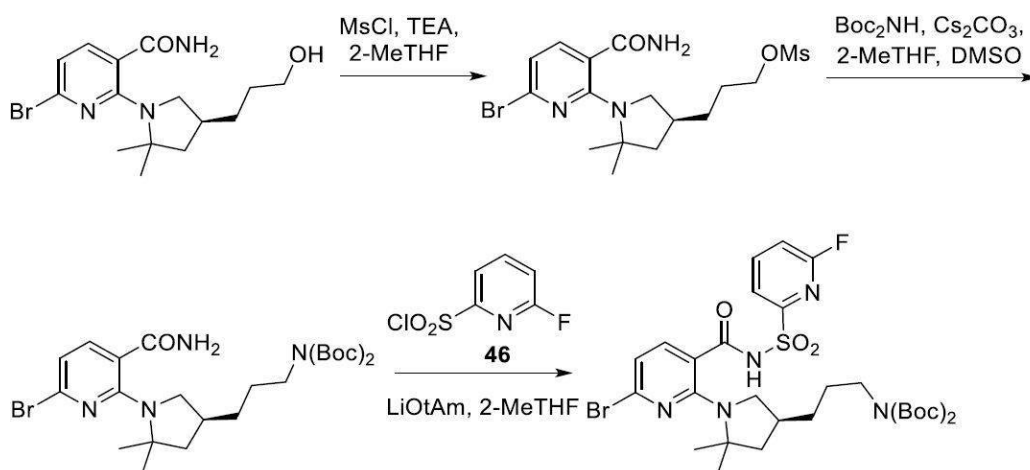


tert-ブチル (S) - (3 - (1 - (6 - ブロモ - 3 - ((6 - フルオロピリジン - 2 - イル) スルホニル) カルバモイル) ピリジン - 2 - イル) - 5, 5 - ジメチルピロリジン - 3 - イル) プロピル) カルバメートを調製するための方法を、上記のスキームに示す。いくつかの実施形態では、N および O は、本明細書に開示される保護基の範囲から選択される 1 つ以上の保護基を有し得る。

【0 4 5 9】

実施例 22 : (S) - 6 - ブロモ - 2 - (4 - (3 - (ビス - Boc - アミノ) プロピル) - 2, 2 - ジメチルピロリジン - 1 - イル) - N - ((6 - フルオロピリジン - 2 - イル) スルホニル) ニコチンアミドの合成

【化 3 2 5】



(S) - 6 - ブロモ - 2 - (4 - (3 - (ビス - Boc - アミノ) プロピル) - 2, 2 - ジメチルピロリジン - 1 - イル) - N - ((6 - フルオロピリジン - 2 - イル) スルホニル) ニコチンアミドを調製するための方法を、上記のスキームに示す。いくつかの実施形態では、N および O は、本明細書に開示される保護基の範囲から選択される 1 つ以上の保護基を有し得る。

【0 4 6 0】

実施例 23 : ベンジル (S) - (3 - (1 - (6 - ブロモ - 3 - カルバモイルピリジン - 2 - イル) - 5, 5 - ジメチルピロリジン - 3 - イル) プロピル) カルバメート (45) の合成

10

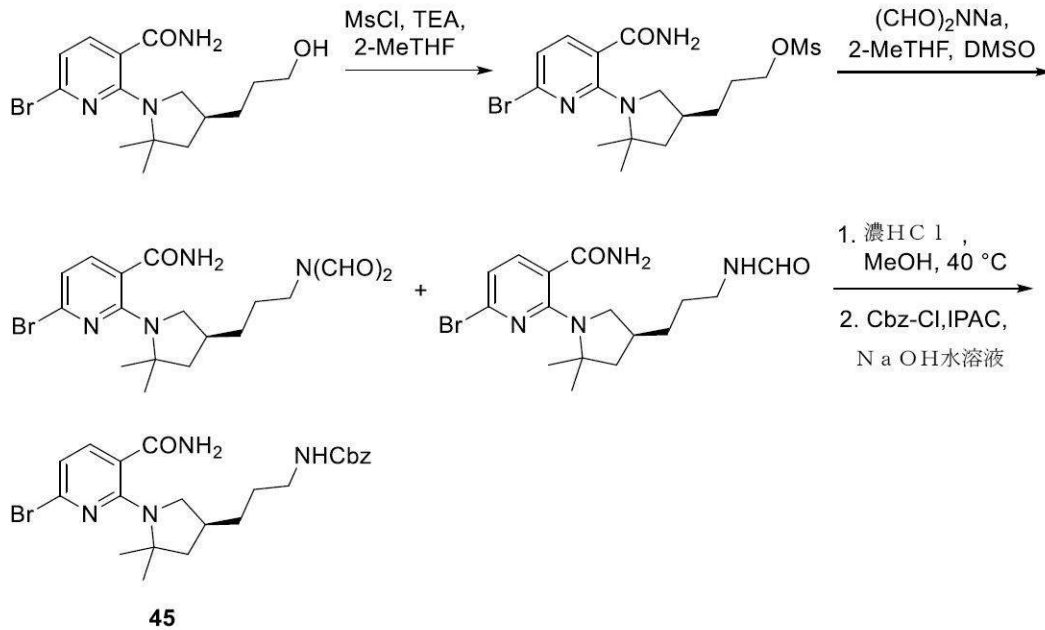
20

30

40

50

【化 3 2 6】

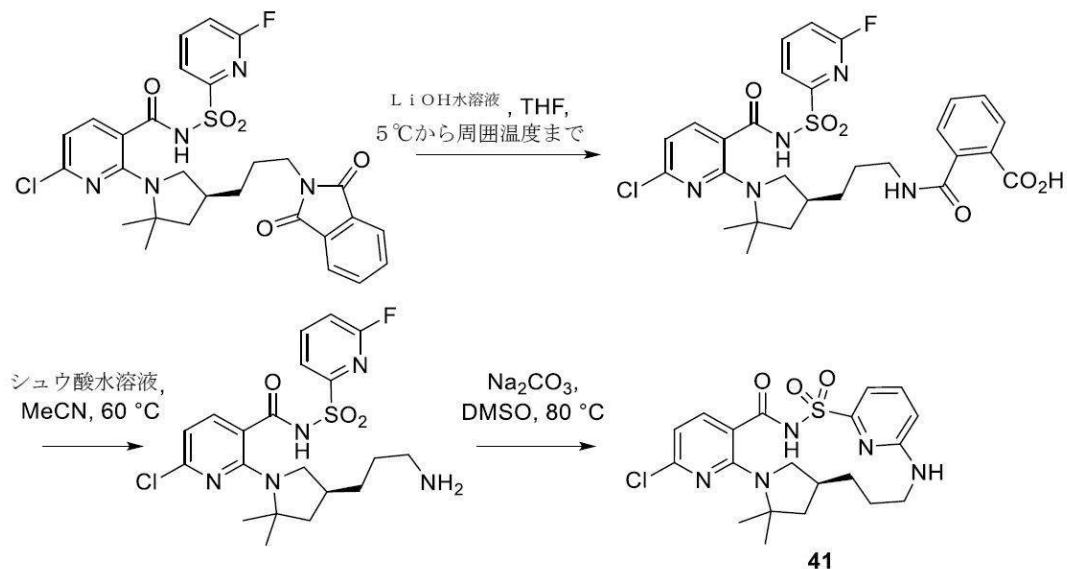


化合物 45 を調製するための代替方法を、上記のスキームに示す。いくつかの実施形態では、N および O は、本明細書に開示される保護基の範囲から選択される 1 つ以上の保護基を有し得る。

【 0 4 6 1】

実施例 24：(13S)-26-クロロ-15, 15-ジメチル-5-チア-4, 7-ジアザ-2(2, 3), 6(2, 6)-ジピリジナ-1(1, 3)-ピロリジナシクロデカファン-3-オン5, 5-ジオキシド(41)の合成

【化 3 2 7】



化合物 41 を調製するための方法を、上記のスキームに示す。いくつかの実施形態では、N および O は、本明細書に開示される保護基の範囲から選択される 1 つ以上の保護基を有し得る。

【 0 4 6 2】

実施例 25：(R)-2-(4-(3-アミノプロピル)-2, 2-ジメチルピロリジン-1-イル)-6-クロロ-N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)ニコチンアミドの合成

10

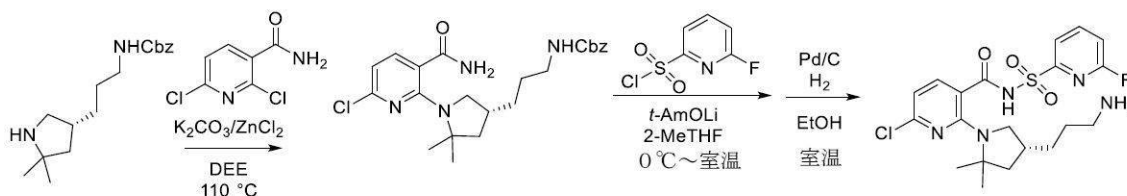
20

30

40

50

【化 3 2 8】

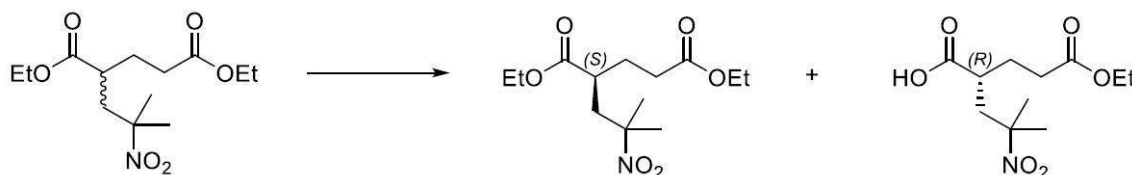


(R) - 2 - (4 - (3 - アミノプロピル) - 2 , 2 - ジメチルピロリジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - N - ((6 - フルオロピリジン - 2 - イル) スルホニル) ニコチンアミドを調製するための方法を、上記のスキームに示す。いくつかの実施形態では、NおよびOは、本明細書に開示される保護基の範囲から選択される1つ以上の保護基を有し得る。

【 0 4 6 3 】

実施例 2 6 : ジエチル 2 - (2 - メチル - 2 - ニトロプロピル) ペンタンジオエートのジエステル酵素分解能

【化 3 2 9】

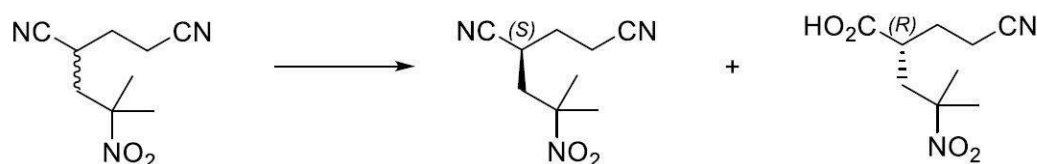


ジエチル 2 - (2 - メチル - 2 - ニトロプロピル) ペンタンジオエートのキラル分解能のための方法を、上記のスキームに示す。いくつかの実施形態では、Oは、本明細書に開示される保護基の範囲から選択される1つ以上の保護基を有し得る。

【 0 4 6 4 】

実施例 2 7 : 2 - (2 - メチル - 2 - ニトロプロピル) ペンタンジニトリルのジニトリル酵素分解能

【化 3 3 0】

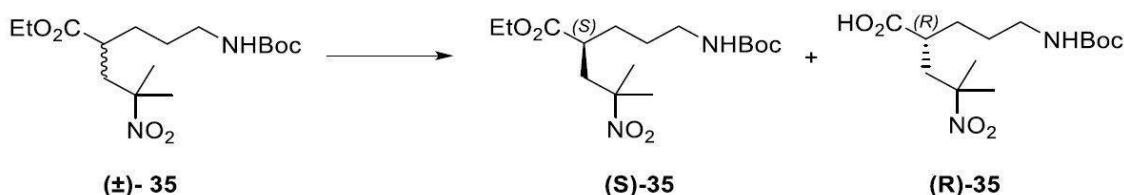


2 - (2 - メチル - 2 - ニトロプロピル) ペンタンジニトリルのキラル分解能のための方法を、上記のスキームに示す。

【 0 4 6 5 】

実施例 2 8 : エチル 2 - (3 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) プロピル) - 4 - メチル - 4 - ニトロペンタノエート (3 5) のエステル酵素分解能

【化 3 3 1】



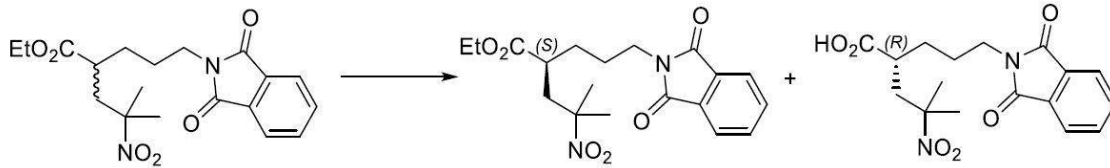
化合物 3 5 のキラル分解能のための方法を、上記のスキームに示す。いくつかの実施形態では、NおよびOは、本明細書に開示される保護基の範囲から選択される1つ以上の保

護基を有し得る。

【0466】

実施例29：エチル2-（3-（1，3-ジオキソイソインドリン-2-イル）プロピル）-4-メチル-4-ニトロペンタノエートのエステル酵素分解能

【化332】



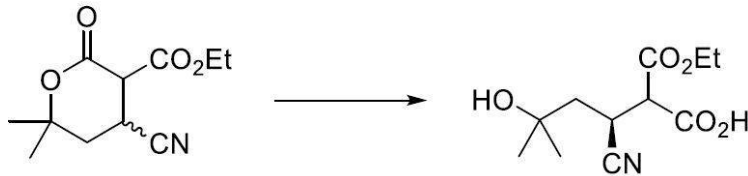
10

エチル2-（3-（1，3-ジオキソイソインドリン-2-イル）プロピル）-4-メチル-4-ニトロペンタノエートのキラル分解能のための方法を、上記のスキームに示す。いくつかの実施形態では、NおよびOは、本明細書に開示される保護基の範囲から選択される1つ以上の保護基を有し得る。

【0467】

実施例30：エチル4-シアノ-6，6-ジメチル-2-オキソテトラヒドロ-2H-ピラン-3-カルボキシレートのエナンチオ選択的開環

【化333】



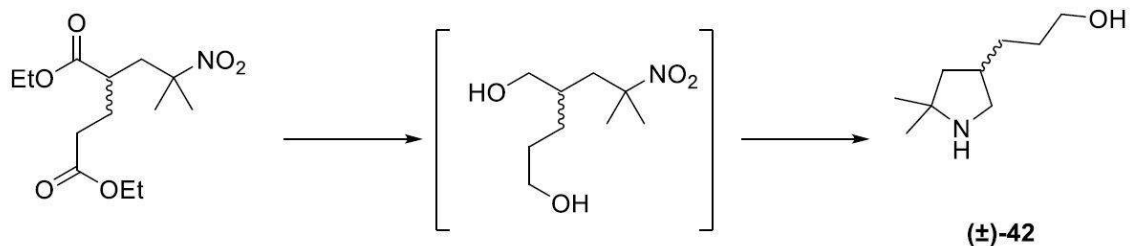
20

エチル4-シアノ-6，6-ジメチル-2-オキソテトラヒドロ-2H-ピラン-3-カルボキシレートのキラル分解能のための方法を、上記のスキームに示す。いくつかの実施形態では、Oは、本明細書に開示される保護基の範囲から選択される1つ以上の保護基を有し得る。

【0468】

実施例31：3-（5，5-ジメチルピロリジン-3-イル）プロパン-1-オール（（±）-42）の合成

【化334】



40

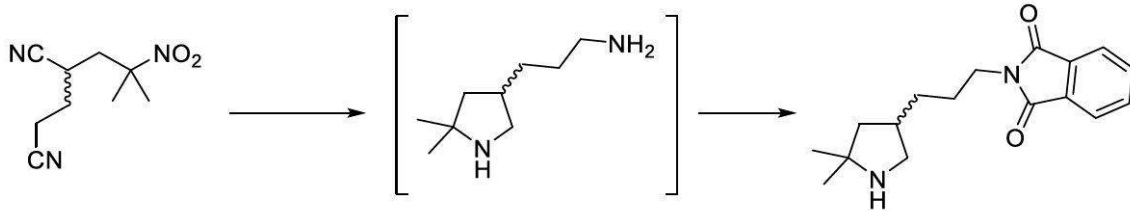
ジエチル2-（2-メチル-2-ニトロプロピル）ペンタンジオエートのキラル分解能のための方法を、上記のスキームに示す。いくつかの実施形態では、NおよびOは、本明細書に開示される保護基の範囲から選択される1つ以上の保護基を有し得る。

【0469】

実施例32：2-（3-（5，5-ジメチルピロリジン-3-イル）プロピル）イソインドリン-1，3-ジオンの合成

50

【化 3 3 5】

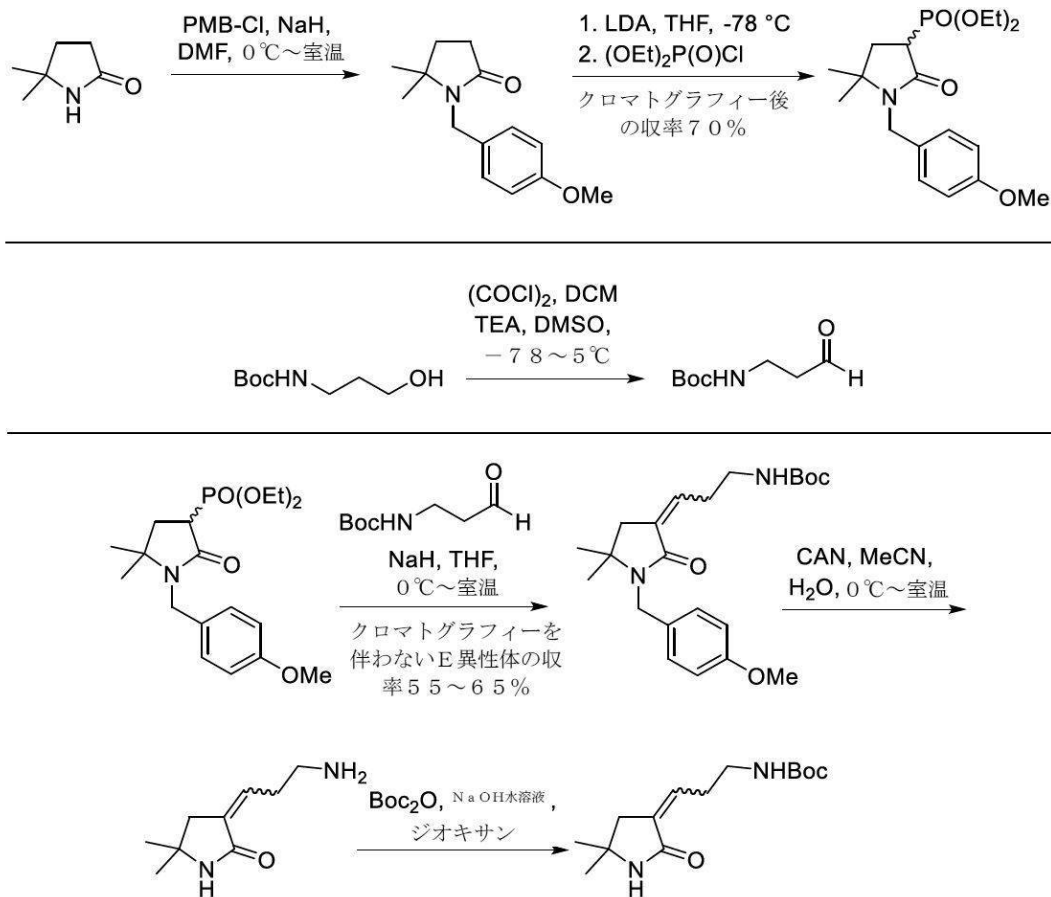


2-(2-メチル-2-ニトロプロピル)ペンタンジニトリルのキラル分解能のための方法を、上記のスキームに示す。いくつかの実施形態では、NおよびOは、本明細書に開示される保護基の範囲から選択される1つ以上の保護基を有し得る。

【0 4 7 0】

実施例 33: tert-ブチル(3-(5,5-ジメチル-2-オキソピロリジン-3-イリデン)プロピル)カルバメートの合成

【化 3 3 6】



tert-ブチル(3-(5,5-ジメチル-2-オキソピロリジン-3-イリデン)プロピル)カルバメートを調製するための方法を、上記のスキームに示す。いくつかの実施形態では、NおよびOは、本明細書に開示される保護基の範囲から選択される1つ以上の保護基を有し得る。

【0 4 7 1】

実施例 34: tert-ブチル(S)-(3-(5,5-ジメチル-2-オキソピロリジン-3-イル)プロピル)カルバメートの合成

10

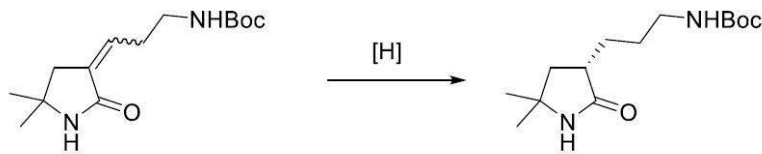
20

30

40

50

【化 3 3 7】



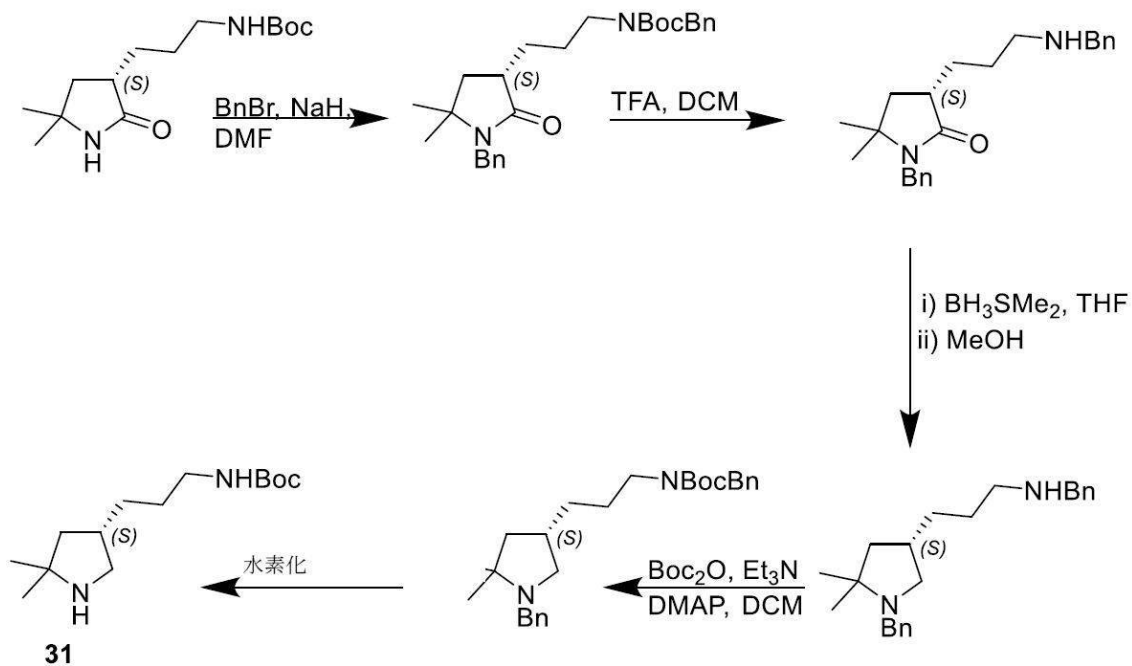
tert-ブチル (S) - (3 - (5, 5 - ジメチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) プロピル) カルバメートを調製するための方法を、上記のスキームに示す。いくつかの実施形態では、N および O は、本明細書に開示される保護基の範囲から選択される 1 つ以上の保護基を有し得る。

10

【0 4 7 2】

実施例 35: *tert*-ブチル (S) - (3 - (5, 5 - ジメチルピロリジン - 3 - イル) プロピル) カルバメート (31) の合成

【化 3 3 8】



20

30

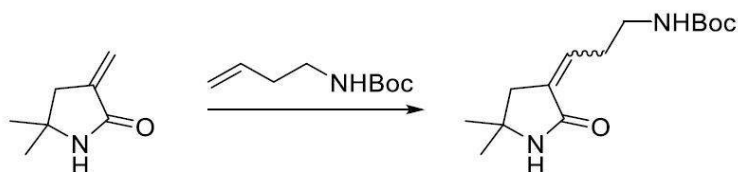
化合物 31 を調製するための方法を、上記のスキームに示す。いくつかの実施形態では、N および O は、本明細書に開示される保護基の範囲から選択される 1 つ以上の保護基を有し得る。

【0 4 7 3】

実施例 36: *tert*-ブチル (3 - (5, 5 - ジメチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - イリデン) プロピル) カルバメートの合成

40

【化 3 3 9】



tert-ブチル (3 - (5, 5 - ジメチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - イリデン) プロピル) カルバメートを調製するための方法を、上記のスキームに示す。いくつかの実

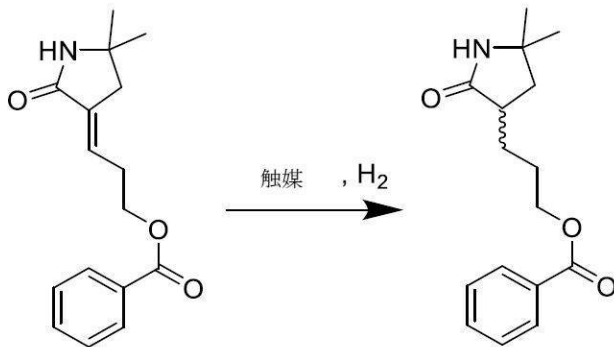
50

施形態では、NおよびOは、本明細書に開示される保護基の範囲から選択される1つ以上の保護基を有し得る。

【0474】

実施例37：3-(5,5-ジメチル-2-オキソピロリジン-3-イル)プロピルベンゾエートの合成

【化340】



10

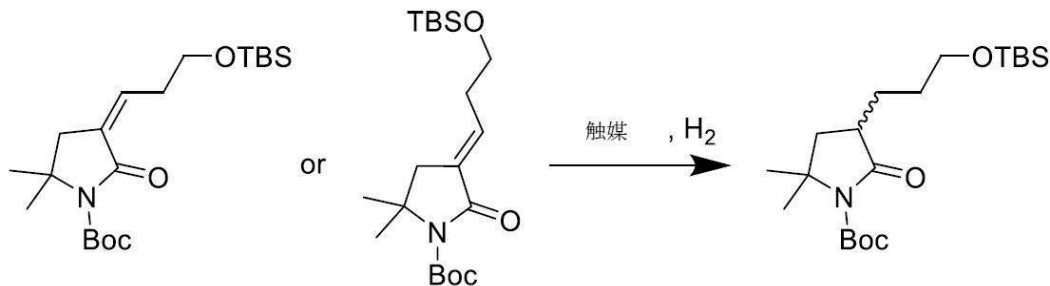
3-(5,5-ジメチル-2-オキソピロリジン-3-イル)プロピルベンゾエートを調製するための方法を、上記のスキームに示す。いくつかの実施形態では、NおよびOは、本明細書に開示される保護基の範囲から選択される1つ以上の保護基を有し得る。

20

【0475】

実施例38：tert-ブチル4-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)-2,2-ジメチル-5-オキソピロリジン-1-カルボキシレートの合成

【化341】



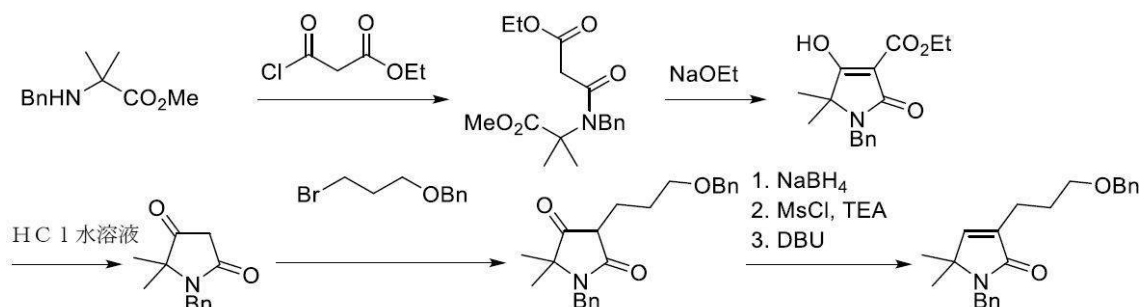
30

tert-ブチル4-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)-2,2-ジメチル-5-オキソピロリジン-1-カルボキシレートを調製するための方法を、上記のスキームに示す。いくつかの実施形態では、NおよびOは、本明細書に開示される保護基の範囲から選択される1つ以上の保護基を有し得る。

【0476】

実施例39：1-ベンジル-3-(3-(ベンジルオキシ)プロピル)-5,5-ジメチル-1,5-ジヒドロ-2H-ピロール-2-オンの合成

【化342】



40

50

【 0 4 7 7 】

【化 3 4 3】



20

【 0 4 7 8 】

【化 3 4 4】



40

【 0 4 7 9 】

オール（８）の代替合成

【化 3 4 5】

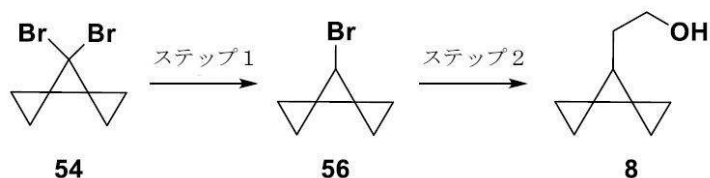


化合物 55 は、化合物 54 を、THF の存在下で、 $-40^{\circ}\text{C} \sim -10^{\circ}\text{C}$ で 4 時間、臭化ビニルマグネシウムおよびヨウ化銅 (I) と反応させることによって調製された。次いで、化合物 55 は、ボラン-THF、過酸化水素、および水酸化ナトリウムと 0°C で反応させて、化合物 8 を得た。

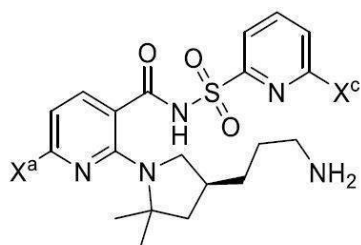
【0480】

実施例 43：2-（ジスピロ〔2.0.2⁴.1³〕ヘプタン-7-イル）エタン-1-オール（8）の代替合成

【化346】



【化 3 4 8】



(I)

10

またはその塩を、化合物 I またはその薬学的に許容される塩に変換することを含み、
式中、

X^a が、F、Cl、Br、I、および $-OSO_2R$ から選択され、

R が、 $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、および $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、ハロ、またはニトロで任意に置換されたアリールから選択され、

X^c が、F、Cl、Br、および I から選択される、方法。

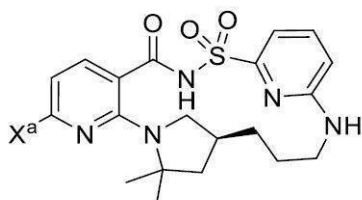
(項目 2)

化合物 I またはその薬学的に許容される塩への前記式 (I) の化合物またはその塩の前記変換が、

20

1) 前記式 (I) の化合物またはその塩を、少なくとも 1 つの第 1 の塩基と組み合わせて、式 (II) の化合物、

【化 3 4 9】



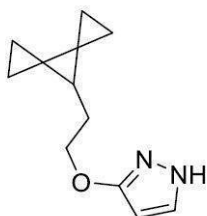
(II)

30

またはその塩を生成するステップと、

2) 前記式 (II) の化合物またはその塩を、化合物 1、

【化 3 5 0】



1

40

またはその塩、

および少なくとも 1 つの第 2 の塩基と組み合わせて、化合物 I またはその薬学的に許容される塩を生成するステップと、を含み、

前記式 (II) の化合物またはその塩において、

X^a が、F、Cl、Br、I、および $-OSO_2R$ から選択され、

R が、 $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、および $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、ハロ、またはニトロで任意に置換されたアリールから選択さ

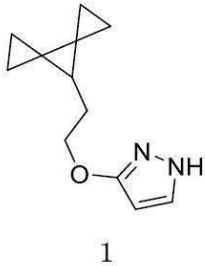
50

れる、項目 1 に記載の方法。

(項目 3)

化合物 I またはその薬学的に許容される塩への前記式 (I) の化合物またはその塩の前記変換が、前記式 (I) の化合物またはその塩を、化合物 1、

【化 3 5 1】



10

またはその塩、および少なくとも 1 つの第 3 の塩基と組み合わせて、化合物 I またはその薬学的に許容される塩を生成するステップと、を含み、

前記式 (I) の化合物またはその塩において、

X^a が、F、Cl、Br、I、および $-OSO_2R$ から選択され、

R が、 $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、および $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、ハロ、またはニトロで任意に置換されたアリールから選択され、

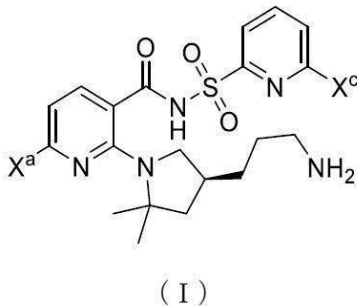
20

X^c が、F、Cl、Br、および I から選択される、項目 1 に記載の方法。

(項目 4)

前記式 (I) の化合物、

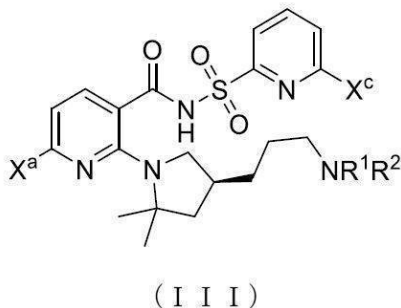
【化 3 5 2】



30

またはその塩が、式 (III) の化合物、

【化 3 5 3】



40

またはその塩を、前記式 (I) の化合物またはその塩を変換することによって調製され、前記式 (III) の化合物またはその塩において、

X^a が、F、Cl、Br、I、および $-OSO_2R$ から選択され、

50

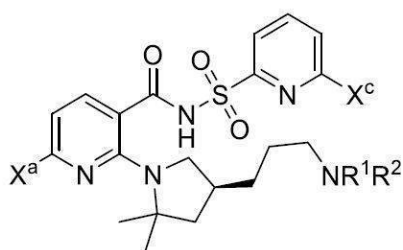
R が、 $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、および $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、ハロ、またはニトロで任意に置換されたアリールから選択され、

X^c が、F、Cl、Br、およびIから選択され、
式中、

R^1 が、水素であり、 R^2 が、一価の窒素保護基であり、
 R^1 および R^2 が、独立して、一価の窒素保護基から選択されるか、または
 R^1 および R^2 が、それらが結合する原子とともに、窒素保護基を形成する、項目1に
記載の方法。

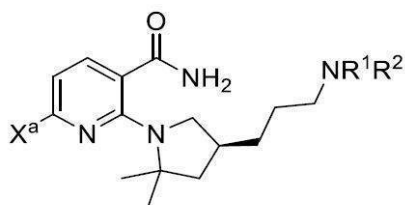
(項目5)

前記式 (I I I) の化合物、
【化354】



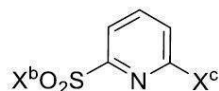
(I I I)

またはその塩が、式 (I V) の化合物、
【化355】



(I V)

またはその塩を、式 (V) の化合物、
【化356】



(V)

またはその塩と組み合わせて、前記式 (I I I) の化合物またはその塩を生成すること
によって調製され、

式中、

X^a が、F、Cl、Br、I、および $-OSO_2R$ から選択され、
Rが、 $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、および $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、ハロ、またはニトロで任意に置換されたアリールから選択
され、
 X^b が、Cl、F、 $-OC_6F_5$ 、

10

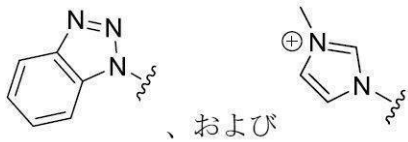
20

30

40

50

【化 3 5 7】



から選択され、

X^c が、F、Cl、Br、およびIから選択され、

式中、

R^1 が、水素であり、 R^2 が、一価の窒素保護基であり、

10

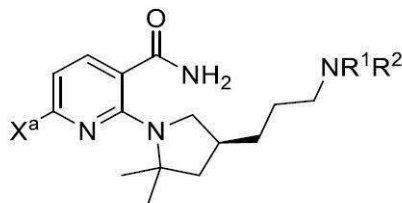
R^1 および R^2 が、独立して、一価の窒素保護基から選択されるか、または

R^1 および R^2 が、それらが結合する原子とともに、窒素保護基を形成する、項目4に記載の方法。

(項目6)

前記式 (I V) の化合物、

【化 3 5 8】

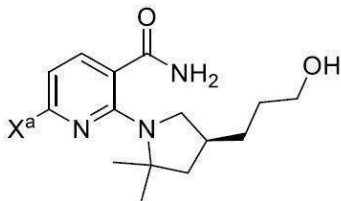


(I V)

20

またはその塩が、式 (V I) の化合物、

【化 3 5 9】



(V I)

30

またはその塩を、前記式 (I V) の化合物またはその塩に変換することによって調製され、

前記式 (V I) の化合物またはその塩において、

X^a が、F、Cl、Br、I、および $-OSO_2R$ から選択され、

40

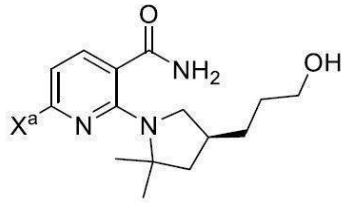
Rが、 $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、および $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、ハロ、またはニトロで任意に置換されたアリールから選択される、項目5に記載の方法。

(項目7)

前記式 (V I) の化合物、

50

【化 3 6 0】



(V I)

またはその塩が、化合物 2、

10

【化 3 6 1】

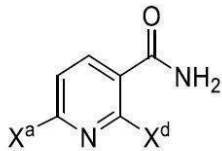


2

20

またはその塩を、式 (V I I) の化合物、

【化 3 6 2】



(V I I)

30

またはその塩と組み合わせて、前記式 (V I) の化合物またはその塩を生成することによって調製され、前記式 (V I I) の化合物またはその塩において、X^aが、F、Cl、Br、I、および -OSO₂R から選択され、R が、-C₁₋₁₀アルキル、-C₁₋₁₀ハロアルキル、および -C₁₋₁₀アルキル、-C₁₋₁₀ハロアルキル、ハロ、またはニトロで任意に置換されたアリールから選択され、X^dが、F、Cl、Br、および I から選択される、項目 6 に記載の方法。(項目 8)化合物 2、

40

50

【化 3 6 3】

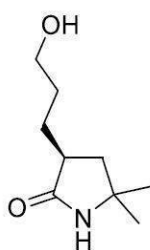


2

10

またはその塩が、化合物 3、

【化 3 6 4】



3

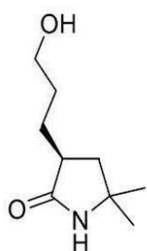
20

またはその塩を、化合物 2 またはその塩に変換することによって調製される、項目 7 に記載の方法。

(項目 9)

化合物 3、

【化 3 6 5】

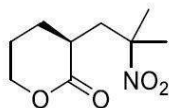


3

30

またはその塩が、化合物 4、

【化 3 6 6】



4

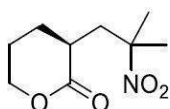
40

またはその塩を、化合物 3 またはその塩に変換することによって調製される、項目 8 に記載の方法。

(項目 10)

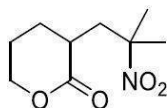
50

化合物 4、
【化 3 6 7】



4

またはその塩が、化合物 (±) - 4、
【化 3 6 8】

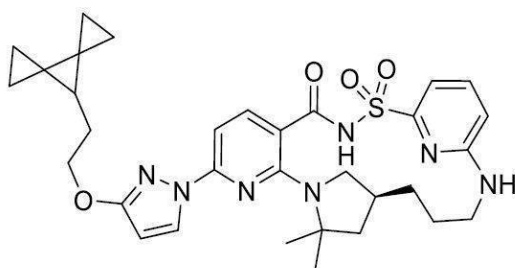


(±) - 4

またはその塩のキラル分割によって調製される、項目 9 に記載の方法。

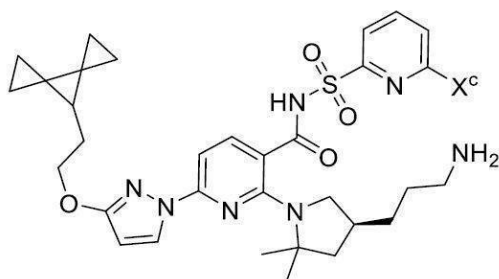
(項目 1 1)

化合物 I、
【化 3 6 9】



化合物 I

またはその薬学的に許容される塩を調製する方法であって、式 (V I I I) の化合物、
【化 3 7 0】



(V I I I)

またはその塩を、化合物 I またはその薬学的に許容される塩に変換することを含み、
前記式 (V I I I) の化合物またはその塩において、X^c が、F、Cl、Br、および
I から選択される、方法。

(項目 1 2)

前記式 (V I I I) の化合物、

10

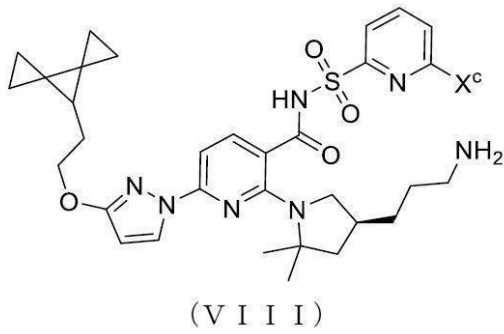
20

30

40

50

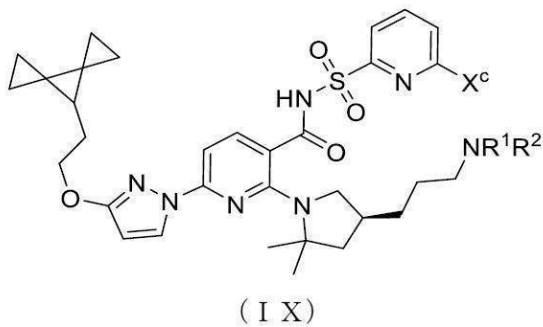
【化 3 7 1】



10

またはその塩が、式 (IX) の化合物、

【化 3 7 2】



20

またはその塩を、前記式 (VIII) の化合物またはその塩に変換することによって調製され、

前記式 (IX) の化合物またはその塩において、

X^c が、F、Cl、Br、および I から選択され、

式中、

R^1 が、水素であり、 R^2 が、一価の窒素保護基であり、

30

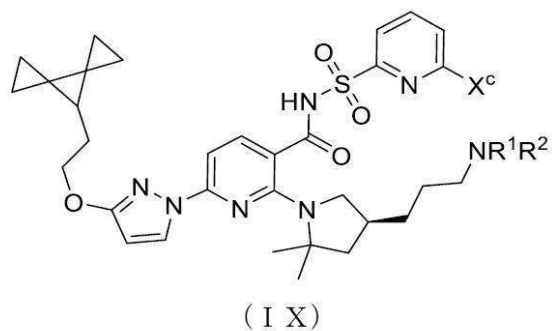
R^1 および R^2 が、独立して、一価の窒素保護基から選択されるか、または

R^1 および R^2 が、それらが結合する原子とともに、窒素保護基を形成する、項目 1.1 に記載の方法。

(項目 1.3)

前記式 (IX) の化合物、

【化 3 7 3】

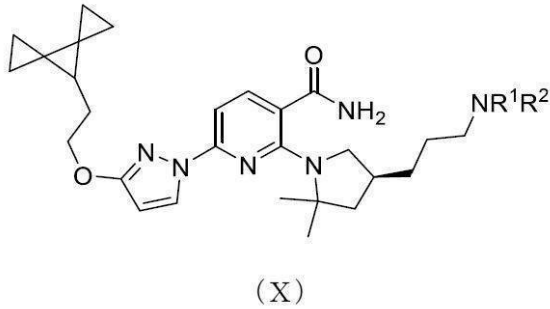


40

またはその塩が、式 (X) の化合物、

50

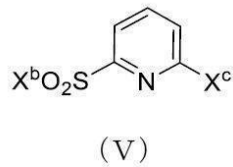
【化 3 7 4】



10

またはその塩を、式 (V) の化合物、

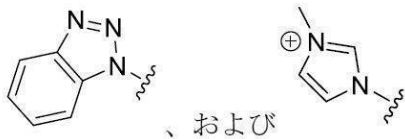
【化 3 7 5】

またはその塩と組み合わせて、前記式 (IX) の化合物またはその塩を生成することによって調製され、

20

前記式 (X) の化合物またはその塩において、R¹が、水素であり、R²が、一価の窒素保護基であり、R¹およびR²が、独立して、一価の窒素保護基から選択されるか、またはR¹およびR²が、それらが結合する原子とともに、窒素保護基を形成し、前記式 (V) の化合物またはその塩において、Xᵇが、Cl、F、-OC₆F₅、

【化 3 7 6】



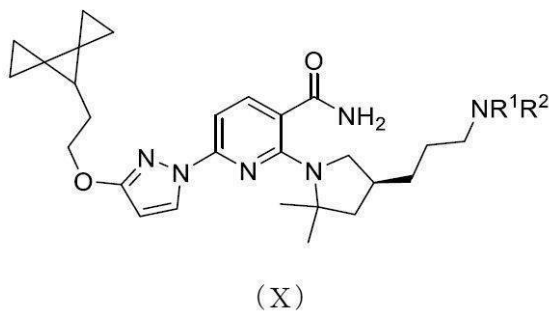
30

から選択され、Xᶜが、F、Cl、Br、およびIから選択される、項目 1 2 に記載の方法。

(項目 1 4)

前記式 (X) の化合物、

【化 3 7 7】

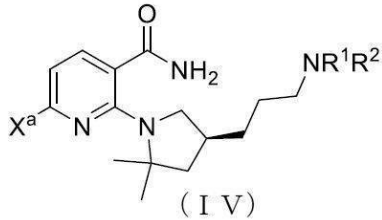


40

またはその塩が、式 (IV) の化合物、

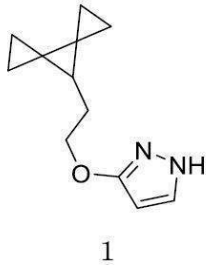
50

【化 3 7 8】



またはその塩を、化合物 1、

【化 3 7 9】



またはその塩と組み合わせて、前記式 (X) の化合物またはその塩を生成することによって調製され、

前記式 (IV) の化合物またはその塩において、

X^a が、F、Cl、Br、I、および $-OSO_2R$ から選択され、

R が、 $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、および $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、ハロ、またはニトロで任意に置換されたアリアルから選択され、

式中、

R^1 が、水素であり、 R^2 が、一価の窒素保護基であり、

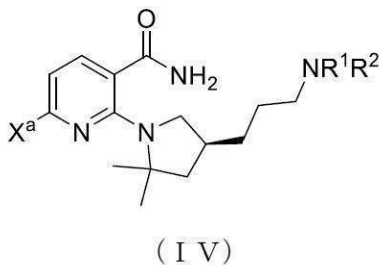
R^1 および R^2 が、独立して、一価の窒素保護基から選択されるか、または

R^1 および R^2 が、それらが結合する原子とともに、窒素保護基を形成する、項目 13 に記載の方法。

(項目 15)

前記式 (IV) の化合物、

【化 3 8 0】



またはその塩が、式 (XI) の化合物、

10

20

30

40

50

【化 3 8 1】

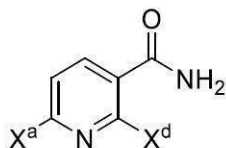


(X I)

10

またはその塩を、式 (V I I) の化合物、

【化 3 8 2】



(V I I)

20

またはその塩と組み合わせて、前記式 (I V) の化合物またはその塩を生成することによって調製され、

前記式 (X I) の化合物またはその塩において、

R^1 が、水素であり、 R^2 が、一価の窒素保護基であり、

R^1 および R^2 が、独立して、一価の窒素保護基から選択されるか、または

R^1 および R^2 が、それらが結合する原子とともに、窒素保護基を形成し、

前記式 (V I I) の化合物またはその塩において、

X^a が、F、Cl、Br、I、および $-OSO_2R$ から選択され、

R が、 $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、および $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、ハロ、またはニトロで任意に置換されたアリールから選択され、

30

X^d が、F、Cl、Br、および I から選択される、項目 1 4 に記載の方法。

(項目 1 6)

前記式 (X I) の化合物、

【化 3 8 3】



(X I)

40

またはその塩が、式 (X I I) の化合物、

50

【化 3 8 4】



(X I I)

10

またはその塩を、前記式 (X I) の化合物またはその塩に変換することによって調製され、

前記式 (X I I) の化合物またはその塩において、 R^3 が、一価の窒素保護基である、
項目 1 5 に記載の方法。

(項目 1 7)

前記式 (X I I) の化合物、

【化 3 8 5】



(X I I)

20

またはその塩が、式 (X V) の化合物、

【化 3 8 6】



(X V)

30

またはその塩を、前記式 (X I I) の化合物またはその塩に変換することによって調製され、

前記式 (X V) の化合物またはその塩において、 R^3 が、一価の窒素保護基である、
項目 1 6 に記載の方法。

(項目 1 8)

前記式 (X I I) の化合物またはその塩への前記式 (X V) の化合物またはその塩の前記変換が、

1) 前記式 (X V) の化合物、

40

50

【化 3 8 7】



(X V)

10

またはその塩を、式 (X I V) の化合物、

【化 3 8 8】



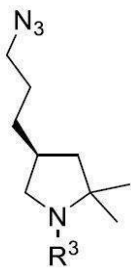
(X I V)

20

またはその塩に変換するステップと、

2) 前記式 (X I V) の化合物またはその塩を、式 (X I I I) の化合物、

【化 3 8 9】



(X I I I)

30

またはその塩に変換するステップと、

3) 前記式 (X I I I) の化合物またはその塩を、前記式 (X I I) の化合物またはその塩に変換するステップと、を含み、

前記式 (X I I I) ~ (X V) の化合物またはそれらの塩において、 R^3 が、一価の窒素保護基であり、前記式 (X I V) の化合物またはその塩において、

40

R^4 が、 $-SO_2R$ であり、

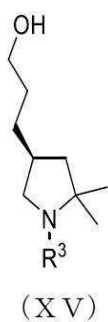
R が、 $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、および $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、ハロ、またはニトロで任意に置換されたアリールから選択される、項目 17 に記載の方法。

(項目 19)

前記式 (X V) の化合物、

50

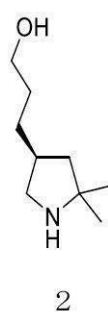
【化 3 9 0】



10

またはその塩が、化合物 2、

【化 3 9 1】



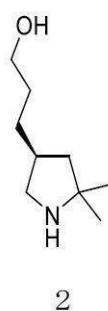
20

またはその塩を、前記式 (XV) の化合物またはその塩に変換することによって調製される、項目 1 8 に記載の方法。

(項目 2 0)

化合物 2、

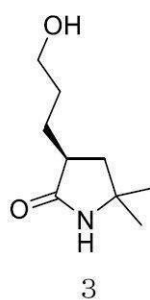
【化 3 9 2】



30

またはその塩が、化合物 3、

【化 3 9 3】



40

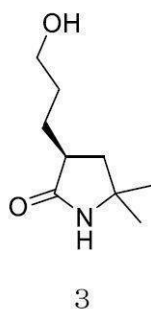
50

またはその塩を、化合物 2 またはその塩に変換することによって調製される、項目 19 に記載の方法。

(項目 21)

化合物 3、

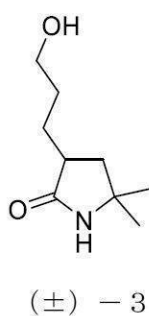
【化 3 9 4】



10

またはその塩が、化合物 (±) - 3、

【化 3 9 5】



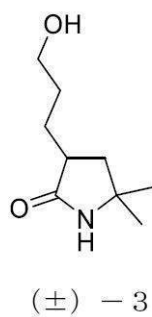
20

またはその塩のキラル分割によって調製される、項目 20 に記載の方法。

(項目 22)

化合物 (±) - 3、

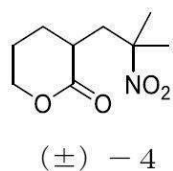
【化 3 9 6】



40

またはその塩が、化合物 (±) - 4、

【化 3 9 7】



またはその塩を、化合物 (±) - 3 またはその塩に変換することによって調製される、

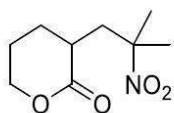
50

項目 2 1 に記載の方法。

(項目 2 3)

化合物 (±) - 4、

【化 3 9 8】

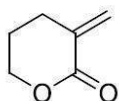


(±) - 4

10

またはその塩が、化合物 5、

【化 3 9 9】



5

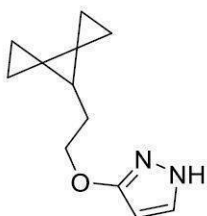
またはその塩を、2-ニトロプロパンと組み合わせて、化合物 (±) - 4 またはその塩を生成することによって調製される、項目 2 2 に記載の方法。

20

(項目 2 4)

化合物 1、

【化 4 0 0】

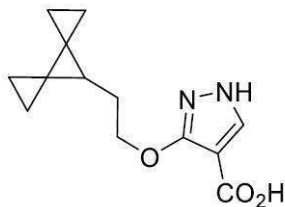


1

30

またはその塩が、化合物 6、

【化 4 0 1】



6

40

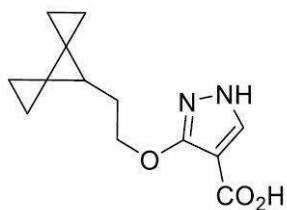
またはその塩を、化合物 1 またはその塩に変換することによって調製される、項目 2 に記載の方法。

(項目 2 5)

化合物 6、

50

【化 4 0 2】

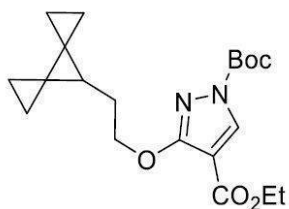


6

10

またはその塩が、化合物 7、

【化 4 0 3】



7

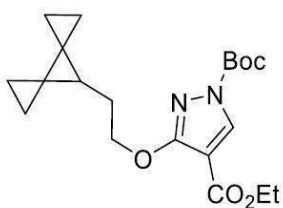
20

またはその塩を、化合物 6 またはその塩に変換することによって調製される、項目 2 4 に記載の方法。

(項目 2 6)

化合物 7、

【化 4 0 4】

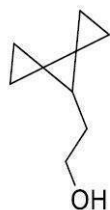


7

30

またはその塩が、化合物 8、

【化 4 0 5】



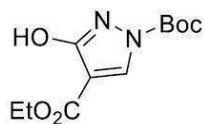
8

40

またはその塩を、化合物 9、

50

【化 4 0 6】



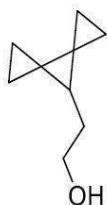
9

またはその塩と組み合わせて、化合物 7 またはその塩を生成することによって調製される、項目 2 5 に記載の方法。

(項目 2 7)

化合物 8、

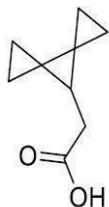
【化 4 0 7】



8

またはその塩が、化合物 1 0、

【化 4 0 8】



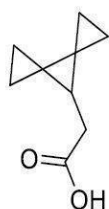
1 0

またはその塩を、化合物 8 またはその塩に変換することによって調製される、項目 2 6 に記載の方法。

(項目 2 8)

化合物 1 0、

【化 4 0 9】



1 0

またはその塩が、化合物 1 1、

10

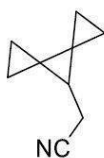
20

30

40

50

【化 4 1 0】



1 1

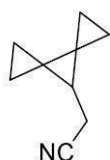
またはその塩を、化合物 1 0 またはその塩に変換することによって調製される、項目 2 7 に記載の方法。

10

(項目 2 9)

化合物 1 1、

【化 4 1 1】

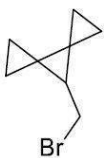


1 1

20

またはその塩が、化合物 1 2、

【化 4 1 2】



1 2

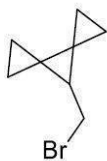
30

またはその塩を、化合物 1 1 またはその塩に変換することによって調製される、項目 2 8 に記載の方法。

(項目 3 0)

化合物 1 2、

【化 4 1 3】

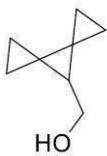


1 2

40

またはその塩が、化合物 1 3、

【化 4 1 4】



1 3

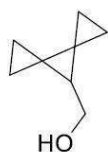
50

またはその塩を、化合物 1 2 またはその塩に変換することによって調製される、項目 2 9 に記載の方法。

(項目 3 1)

化合物 1 3、

【化 4 1 5】

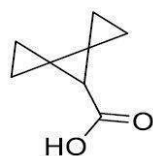


1 3

10

またはその塩が、化合物 1 4、

【化 4 1 6】



1 4

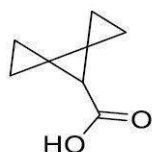
20

またはその塩を、化合物 1 3 またはその塩に変換することによって調製される、項目 3 0 に記載の方法。

(項目 3 2)

化合物 1 4、

【化 4 1 7】

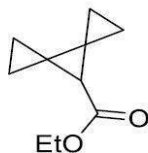


1 4

30

またはその塩が、化合物 1 5、

【化 4 1 8】



1 5

40

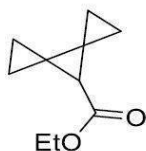
またはその塩を、化合物 1 4 またはその塩に変換することによって調製される、項目 3 1 に記載の方法。

(項目 3 3)

化合物 1 5、

50

【化 4 1 9】



1 5

またはその塩が、化合物 1 6、

【化 4 2 0】



1 6

またはその塩を、化合物 1 5 またはその塩に変換することによって調製される、項目 3 2 に記載の方法。

(項目 3 4)

化合物 1 6、

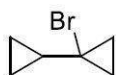
【化 4 2 1】



1 6

またはその塩が、化合物 1 7、

【化 4 2 2】



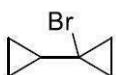
1 7

またはその塩を、化合物 1 6 またはその塩に変換することによって調製される、項目 3 3 に記載の方法。

(項目 3 5)

化合物 1 7、

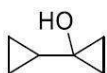
【化 4 2 3】



1 7

またはその塩が、化合物 1 8、

【化 4 2 4】



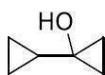
1 8

またはその塩を、化合物 1 7 またはその塩に変換することによって調製される、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 3 6)

化合物 1 8、

【化 4 2 5】



1 8

またはその塩が、化合物 1 9、

【化 4 2 6】



1 9

10

またはその塩を、化合物 1 8 またはその塩に変換することによって調製される、項目 3 5 に記載の方法。

(項目 3 7)

以下から選択される化合物、

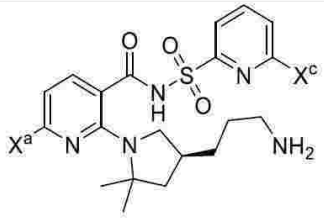
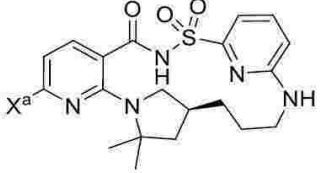
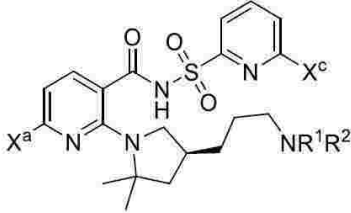
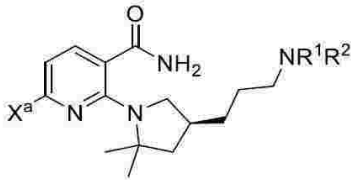
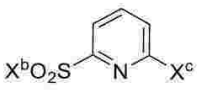
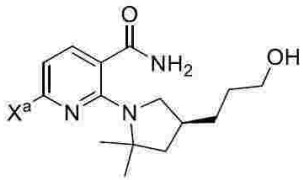
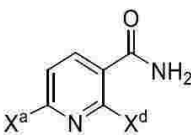
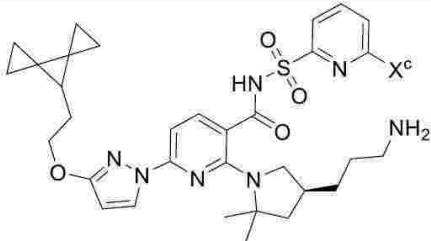
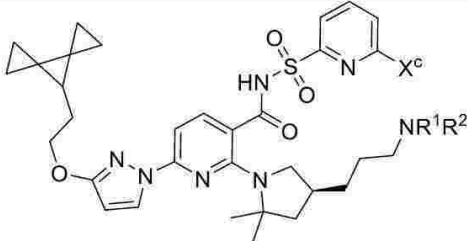
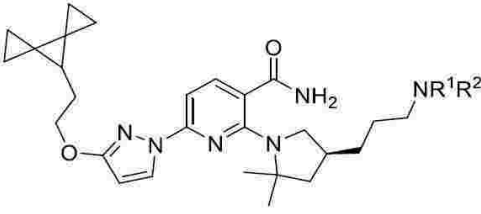
20

30

40

50

【表 7 - 1】

 (I)、	 (II)、
 (III)、	 (IV)、
 (V)、	 (VI)、
 (VII)、	 (VIII)、
 (IX)、	 (X)、
 (XI)	 (XII)

10

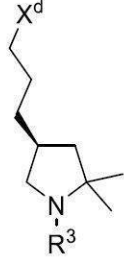
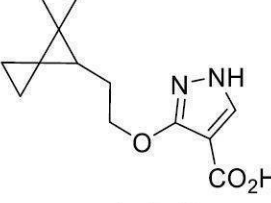
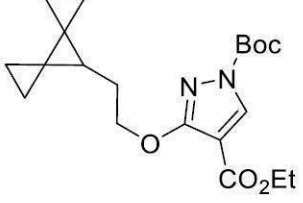
20

30

40

50

【表 7 - 2】

 (XII)	 (XIII)、
 (XIV)、	 (XIVa)、
 6、および	 7、

ならびにそれらの塩であって、

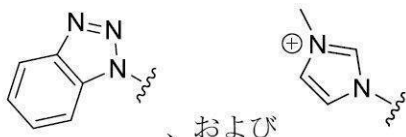
式中、

X^a が、F、Cl、Br、I、および $-OSO_2R$ から選択され、

Rが、 $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、および $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、ハロ、またはニトロで任意に置換されたアリールから選択され、

X^b が、Cl、F、 $-OC_6F_5$ 、

【化 4 2 7】



から選択され、

X^c が、F、Cl、Br、およびIから選択され、

X^d が、F、Cl、Br、およびIから選択され、

R^3 が、一価の窒素保護基であり、

R^4 が、 $-SO_2R$ であり、

Rが、 $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、および $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ ハロアルキル、ハロ、またはニトロで任意に置換されたアリールから選択され、

式中、

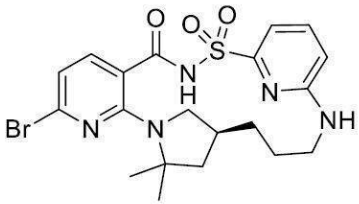
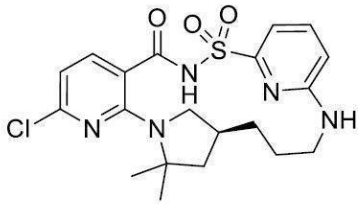
R^1 が、水素であり、 R^2 が、一価の窒素保護基であり、

R^1 および R^2 が、独立して、一価の窒素保護基から選択されるか、または

R^1 および R^2 が、それらが結合する原子とともに、窒素保護基を形成し、

前記化合物が、

【表 8】

 40、	 41、
 2、	 42、
 43、もしくは	 44、

またはその塩ではない、化合物ならびにそれらの塩。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

F I

A 6 1 P 43/00 1 0 5

ユー 5 0

(72)発明者 コ克蘭, ジョン イー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0

(72)発明者 リトラー, ベンジャミン ジェイ.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0

(72)発明者 シーセル, デイビッド アンドリユー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0

(72)発明者 ウルビーナ, アルマンド

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0

(72)発明者 アンダーソン, コーリー ドン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0

(72)発明者 クレメンズ, ジェレミー ジェイ.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0

(72)発明者 クリーブランド, トーマス

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0

(72)発明者 クーン, ティモシー リチャード

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0

(72)発明者 フリーマン, ブライアン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0

(72)発明者 グルーテンユイス, ペーター

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0

(72)発明者 ハディダ ルア, サラ サビナ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0

(72)発明者 マッカートニー, ジェイソン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0

(72)発明者 ミラー, マーク トーマス

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0

(72)発明者 パラセッリ, プラスナ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0

(72)発明者 ビエール, ファブリス

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0

(72)発明者 スウィフト, サラ イー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0

(72)発明者 ジョウ, ジンラン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0

審査官 小森 潔

(56)参考文献

Journal of Organic Chemistry, 1979年07月01日, Vol.44, No.15, p2693-2697, doi:10.1021/jo01329a020

Journal of Medicinal Chemistry, 1996年04月26日, Vol.39, No.8, p1823-1835, doi:10.1021/jm9508651

European Journal of Organic Chemistry, 2018年09月21日, Vol.2018, No.47, p6682-6692, doi:10.1002/ejoc.201801270

Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2017年04月27日, Vol.25, No.13, p3447-3460, doi:10.1016/j.bmc.2017.04.034

Journal of Medicinal Chemistry, 2017年05月11日, Vol.60, No.9, p3795-3803, doi:10.1021/acs.jmedchem.6b01889

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 7 D
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)