(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7483671号
(P7483671)

(45)発行日　令和6年5月15日(2024.5.15)

(24)登録日　令和6年5月7日(2024.5.7)

(51)国際特許分類		FI	
C07D 471/16	*(2006.01)*	C07D	471/16
A61K 31/4985	*(2006.01)*	A61K	31/4985
A61P 1/00	*(2006.01)*	A61P	1/00
A61P 3/04	*(2006.01)*	A61P	3/04
A61P 15/08	*(2006.01)*	A61P	15/08

請求項の数　35　（全78頁）　最終頁に続く

(21)出願番号	特願2021-500830(P2021-500830)
(86)(22)出願日	令和1年6月11日(2019.6.11)
(65)公表番号	特表2022-535630(P2022-535630A)
(43)公表日	令和4年8月10日(2022.8.10)
(86)国際出願番号	PCT/US2019/036593
(87)国際公開番号	WO2019/241278
(87)国際公開日	令和1年12月19日(2019.12.19)
審査請求日	令和4年6月10日(2022.6.10)
(31)優先権主張番号	62/683,411
(32)優先日	平成30年6月11日(2018.6.11)
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)
(31)優先権主張番号	62/780,742
(32)優先日	平成30年12月17日(2018.12.17)

最終頁に続く

(73)特許権者　507401225
イントラ－セルラー・セラピーズ・インコーポレイテッド
ＩＮＴＲＡ－ＣＥＬＬＵＬＡＲ ＴＨＥＲＡＰＩＥＳ， ＩＮＣ．
アメリカ合衆国１００１６ニューヨーク州ニューヨーク、イースト・トゥウェンティナインス・ストリート４３０番、スウィート９００

(74)代理人　100106518
弁理士　松谷 道子

(74)代理人　100156144
弁理士　落合 康

(72)発明者　ポン・リ
アメリカ合衆国１００１６ニューヨーク

最終頁に続く

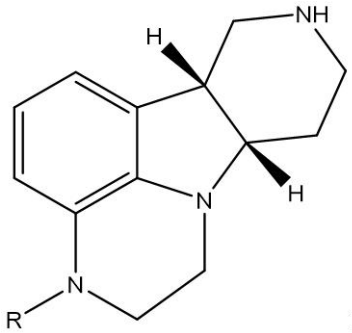
(54)【発明の名称】　置換ヘテロ環縮合ガンマ－カルボリン類合成

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

式１Ｉ

【化１】



1I

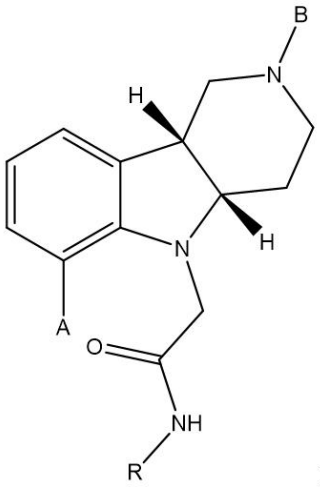
〔式中、

ＲはＨまたはメチルである。〕

の化合物であって、遊離塩基または酸付加塩である化合物を製造する方法であり、

(ａ)式１Ｅ

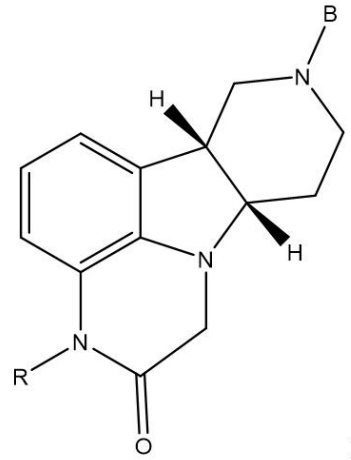
【化２】



1E

〔式中、(ｉ)ＡはＢｒ、ＣｌおよびＩから選択され、(ii)ＲはＨおよびメチルから選択され、そして(iii)Ｂはアシル基である保護基である。〕
の化合物であって、遊離塩基または酸付加塩である化合物と、(ｉ)ＣｕＩ、ＣｕＢｒ、ＣｕＣｌ、Ｃｕ(ＯＡｃ)$_2$、Cu_2Cl_2、$CuBr_2$、$CuSO_4$、Cu_2SO_4およびCu_2Oからなる群から選択される遷移金属触媒、(ii)所望により塩基、(iii)所望によりアルカリ金属ヨウ化物および(iv)ＤＢＵである配位子をトルエン、キシレンおよびクロロベンゼンから選択される溶媒中で反応させて、式１Ｆ

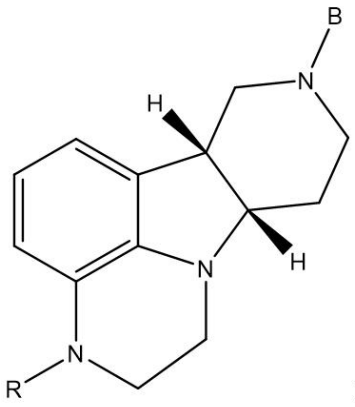
【化３】



1F

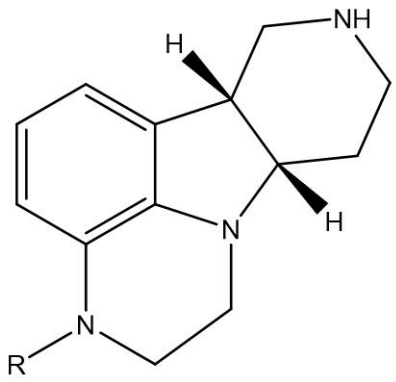
〔式中、(ｉ)ＲはＨおよびメチルから選択され、そして(ii)Ｂはアシル基である保護基である。〕
の中間体であって、遊離塩基または酸付加塩である中間体を得て、
(ｂ)式１Ｆの化合物のアミドカルボニルを還元して、式１Ｈ

【化４】



1H

〔式中、(ｉ)ＲはＨおよびメチルから選択され、そして(ii)Ｂはアシル基である保護基である。〕
の中間体であって、遊離塩基または酸付加塩である中間体を得て、そして
(ｃ)式１Ｈの化合物のピペリジン窒素を脱保護して、式１Ｉ
【化５】

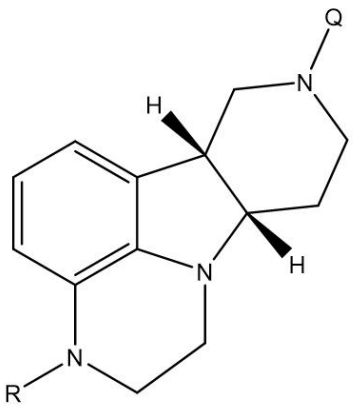


1I

〔式中、(ｉ)ＲはＨおよびメチルから選択される。〕
の化合物であって、遊離塩基または酸付加塩である化合物を得る
工程を含む、方法。
【請求項２】
Ａが Ｂｒである、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
式１Ｅ、１Ｆ、１Ｈおよび１Ｉの化合物の置換基Ｒがメチルである、請求項１または２に記載の方法。
【請求項４】
式１Ｅ、１Ｆおよび１Ｈの化合物の保護基Ｂが式Ｐ－Ｚの基であり、ここで、ＰがＣＨ$_2$、Ｃ(Ｏ)、Ｃ(Ｏ)ＯおよびＳ(Ｏ)$_2$から選択され、Ｚが場合により置換されているアルキル、アリール、アルキルアリールまたは－ＯＲ’であり、Ｒ’がアルキル、アリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルである、請求項１～３の何れかに記載の方法。
【請求項５】
保護基Ｂがアルカノイルまたはアルコキシカルボニル基である、請求項４に記載の方法。
【請求項６】
保護基Ｂがｔ－ブトキシカルボニル、フェノキシカルボニル、エトキシカルボニルまたはメトキシカルボニルおよび場合により置換されているベンジルオキシカルボニルから選択される、請求項５に記載の方法。
【請求項７】

保護基Ｂがエトキシカルボニルである、請求項６に記載の方法。
【請求項８】
工程(ａ)の遷移金属触媒がＣｕＩ、ＣｕＢｒおよびＣｕＣｌから選択される、請求項１～７の何れかに記載の方法。
【請求項９】
遷移金属触媒はＣｕＩである、請求項８に記載の方法。
【請求項１０】
工程(ａ)の塩基がアミン塩基、アルコキシド、炭酸塩およびリン酸塩およびそれらの混合物から選択されるブレンステッド塩基である、請求項１～９の何れかに記載の方法。
【請求項１１】
工程(ａ)の溶媒がトルエンである、請求項１～１０の何れかに記載の方法。
【請求項１２】
工程(ａ)の塩基が炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムおよび重炭酸ナトリウムから選択されるブレンステッド塩基である、請求項１１に記載の方法。
【請求項１３】
工程(ａ)がヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウムおよびヨウ化リチウムから選択されるアルカリ金属ヨウ化物を含む、請求項１～１２の何れかに記載の方法。
【請求項１４】
工程(ａ)の遷移金属触媒が０.１０～０.３０当量の量で存在するＣｕＩであり、工程(ａ)の塩基が２～２.５当量で存在する炭酸カリウムであり、工程(ａ)の配位子が０.０１～０.５０当量の量で存在するＤＢＵであり、工程(ａ)の溶媒がトルエンである、請求項１～１３の何れかに記載の方法。
【請求項１５】
工程(ｂ)の還元が金属水素化物、ボラン類および有機ボラン類から選択される還元剤を使用して達成される、請求項１～１４の何れかに記載の方法。
【請求項１６】
還元剤がボラン－ＴＨＦ錯体である、請求項１５に記載の方法。
【請求項１７】
脱保護工程(ｃ)が酸性または塩基性水性加水分解である、請求項１～１６の何れかに記載の方法。
【請求項１８】
水性加水分解が塩酸水溶液を含む、請求項１７に記載の方法。
【請求項１９】
式１Ｉの化合物が固体として得られる、請求項１～１８の何れかに記載の方法。
【請求項２０】
式１Ｉの化合物が結晶固体塩酸塩として得られる、請求項１９に記載の方法。
【請求項２１】
方法が式１Ｆおよび１Ｈの中間体の単離をせずにまたは精製をせずに実施される、請求項１～２０の何れかに記載の方法。
【請求項２２】
工程(ａ)、(ｂ)および(ｃ)がひとつの反応槽でまたは連結された一組の複数反応槽で連続的に実施される、請求項１～２１の何れかに記載の方法。
【請求項２３】
式１Ｉの化合物が１０ｐｐｍ未満の銅または５ｐｐｍ未満の銅を有するものとして得られる、請求項１～２２の何れかに記載の方法。
【請求項２４】
式１Ｊ

【化６】



1J

〔式中、
ＲはＨまたはメチルであり、そして
Ｑは４－(４－フルオロフェニル)－４－オキソブチルである。〕
の化合物であって、遊離塩基または酸付加塩である化合物を製造する方法であって、
請求項１～２３の何れかに記載の工程(ａ)～(ｃ)を含み、さらに
(ｄ)式１Ｉの化合物のピペリジン窒素を適当なアルキル化剤でアルキル化して、式１Ｊの化合物であって、遊離塩基または酸付加塩である化合物を得て、ここで、適当なアルキル化剤は一般式Ｑ－Ｘの化合物(式中、Ｑは４－(４－フルオロフェニル)－４－オキソブチルであり、Ｘはクロロ、ブロモ、ヨード、C_{1-4}アルキルスルホニルオキシおよび場合により置換されているアリールスルホニルオキシから選択される)であり、そして所望により
(ｅ)遊離塩基としての式１Ｊの化合物を酸付加塩としての式１Ｊの化合物に変換する
工程を含み、
５０ppm未満の銅を有するものとして式１Ｊの化合物を提供するものである、方法。

【請求項２５】
工程(ｄ)の適当なアルキル化剤が一般式Ｑ－Ｘの化合物(式中、Ｑは４－(４－フルオロフェニル)－４－オキソブチルであり、Ｘはクロロ、ブロモ、ヨード、メタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、４－ニトロベンゼンスルホニルオキシおよび４－ハロベンゼンスルホニルオキシから選択される)である、請求項２４に記載の方法。

【請求項２６】
式１Ｊの化合物の基Ｑが４－(４－フルオロフェニル)－４－オキソブチルであり、式１Ｊの化合物の基Ｒがメチルである、請求項２４または２５に記載の方法。

【請求項２７】
式１Ｊの化合物が工程(ｄ)から遊離塩基として得られる、請求項２４～２６の何れかに記載の方法。

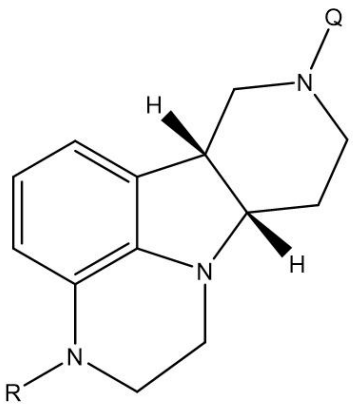
【請求項２８】
式１Ｊの化合物が工程(ｄ)から遊離塩基として得られ、方法が遊離塩基としての該式１Ｊの化合物を式１Ｊの化合物酸付加塩に変換する工程(ｅ)をさらに含む、請求項２４～２７の何れかに記載の方法。

【請求項２９】
酸付加塩がトシル酸塩である、請求項２８に記載の方法。

【請求項３０】
方法が式１Ｊの化合物を少なくとも９０％ｅ.ｅ.または少なくとも９５％ｅ.ｅ.または少なくとも９８％ｅ.ｅ.または少なくとも９９％ｅ.ｅ.で提供する、請求項２４～２９の何れかに記載の方法。

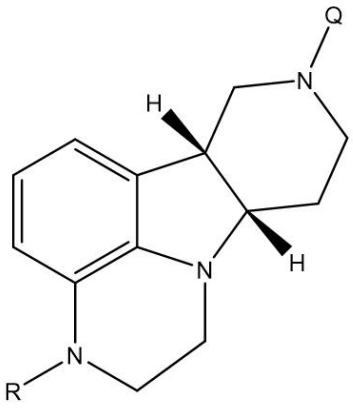
【請求項３１】
方法が式１Ｊの化合物を９５％純度を超えるものとして提供する、請求項２４～３０の何れかに記載の方法。

【請求項３２】
方法が１０ppm未満の銅または５ppm未満の銅を有するものとして式１Ｊ
【化７】



1J

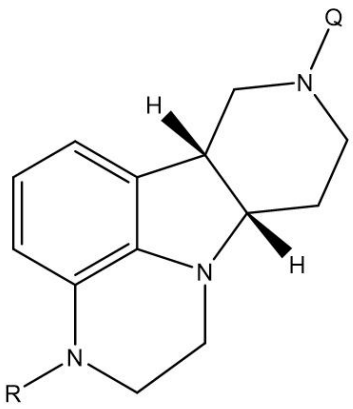
の化合物を提供する、請求項２４～３１の何れかに記載の方法。
【請求項３３】
薬学的に許容される酸付加塩としての式１Ｊ
【化８】



1J

〔式中、
Ｒはメチルであり、そして
Ｑは４－(４－フルオロフェニル)－４－オキソブチルである。〕
の化合物を製造するための請求項２４～３２の何れかの方法であって、さらに
(ｆ)式１Ｊの化合物(式中、ＲおよびＱは上に定義したとおりである)であって、遊離塩基または酸付加塩である化合物を、薬学的に許容される酸付加塩としての式１Ｊの化合物に変換することを含むが、ただし、式１Ｊの化合物の最初の塩が式１Ｊの化合物の薬学的に許容される最終の塩と同一ではないものである、方法。
【請求項３４】
工程(ｆ)が遊離塩基としての式１Ｊ

【化９】



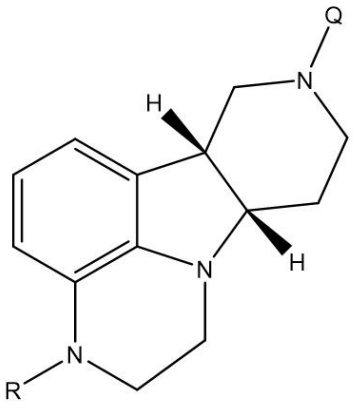
1J

の化合物で開始され、方法が式１Ｊの化合物遊離塩基の薬学的に許容される酸付加塩としての式１Ｊの化合物への変換の工程を含む、請求項３３に記載の方法。

【請求項３５】

工程(ｆ)が酸付加塩としての式１Ｊ

【化１０】



1J

の化合物で開始され、方法が式１Ｊの化合物酸付加塩から異なる塩である薬学的に許容される酸付加塩としての式１Ｊの化合物への変換の工程を含む、請求項３３に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願の相互引用

本出願は、２０１８年６月１１日出願の米国仮出願６２／６８３,４１１および２０１８年１２月１７日出願の米国仮出願６２／７８０,７４２に基づく優先権および利益を主張する国際出願であり、これらの各々を引用により全体として本明細書に包含させる。

【０００２】

発明の分野

本発明は、置換ヘテロ環縮合ガンマ－カルボリン類を製造する方法、それらの製造に有用な中間体およびこのような中間体を製造する方法ならびにこれらの方法により製造したこのような化合物を含む組成物に関する。

【背景技術】

【０００３】

発明の背景

置換ヘテロ環縮合ガンマ－カルボリン類は、肥満、不安、うつ病、精神疾患、統合失調症、睡眠障害、性障害、片頭痛、頭痛と関連する諸症状、社会恐怖症および消化管運動機能不全などの消化器障害を含む中枢神経系障害の処置において５－ＨＴ２受容体、特に５

－ＨＴ２Ａおよび５－ＨＴ２Ｃ受容体のアゴニストまたはアンタゴニストとして有用である。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００４】

エナンチオマー的に純粋な置換ヘテロ環縮合ガンマ－カルボリン類の製造のための従来法は、四環系インドール化合物(例えば、１,３,７,８,９,１０－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピリド－[３’,４’：４,５]－ピロロ[１,２,３－ｄｅ]キノキサリン)を得るためのアリールヒドラジン(例えば、ジヒドロキノキサリン－１－(２Ｈ)－アミン、２Ｈ－ベンゾ[ｂ][１,４]オキサジン－４(３Ｈ)－アミンまたは２Ｈ－ベンゾ[ｂ][１,４]チアジン－４(３Ｈ)－アミン)と適切に置換された環状ケトン類(例えば、ピペリジン－４－オン)のフィッシャー・インドール環化を含む。次いで、このインドールコアが還元されて、ｃｉｓまたはｔｒａｎｓ四環系ジヒドロインドール(すなわち、ｃｉｓまたはｔｒａｎｓ四環系インドリン)生成物が得られ、これは、エナンチオマー的に純粋な生成物を得るためにキラルカラムクロマトグラフィーなどの徹底した精製方法を必要とする。この方法は、全体として、過剰の反応材および反応中間体としてラセミ中間体を経由する必要があるため非効率的であり、このような生成物を最終工程で精製して、漸く２５～５０％収率に到達し得る。そのため、エナンチオマー的に純粋な置換ヘテロ環縮合ガンマ－カルボリン類を製造するためのより効率的な方法が必要とされている。

【０００５】

遊離形態または薬学的に許容される塩形態の置換ヘテロ環縮合ガンマ－カルボリン類、それらの製造に使用する中間体、例えばエナンチオマー的に純粋な２,３,４,４ａ,５,９ｂ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピリド[４,３－ｂ]インドールタイプ中間体および該中間体の製造方法および該置換ヘテロ環縮合ガンマ－カルボリン類は、米国特許７,１８３,２８２、８,３０９,７２２、８,７７９,１３９、９,３１５,５０４および９,７５１,８８３に開示されており、これら各々の内容全体を引用により本明細書に包含させる。

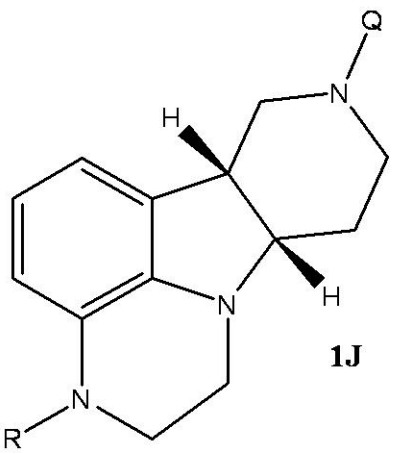
【課題を解決するための手段】

【０００６】

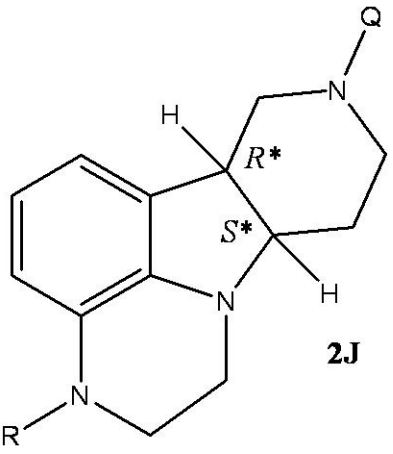
発明の概要

本発明は、遊離形態または薬学的に許容される塩形態の置換ヘテロ環縮合ガンマ－カルボリン類を製造する方法、それらの製造に使用する中間体、例えばエナンチオマー的に純粋な２,３,４,４ａ,５,９ｂ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピリド[４,３－ｂ]インドールタイプ中間体および該中間体を製造する方法および該置換ヘテロ環縮合ガンマ－カルボリン類が本発明において開示される。本発明により製造される置換ヘテロ環縮合ガンマ－カルボリン類およびそれらの薬学的に許容される塩は、式１Ｊおよび２Ｊ

【化１】



1J



2J

〔式中、ＲはＨおよびＣ$_{1-4}$アルキルから選択され、Ｑは４－(４－フルオロフェニル)－

４－オキソブチルおよび３－(４－フルオロフェノキシ)プロピルから選択される。〕
に示すコア構造により表される。式１Ｊの化合物(および類似する本明細書における式１類)において、示される立体化学は、例えば、式１Ｉの化合物の４ａＳ、９ｂＲ配置および式１Ｊの化合物の６ｂＲ、１０ａＳ配置に対応する、絶対立体化学であることが理解される。対照的に、式２Ｊの化合物(および類似する本明細書における式２類)において、立体化学は、二つの隣接する立体中心の相対立体化学であることが理解される。それゆえに、例えば、上記式２Ｊの化合物において、該式は、６ｂＲ、４ａＳ配置を有する化合物および６ｂＳ、４ａＲ配置を有する化合物両者またはこれらの組み合わせを表す。

【０００７】

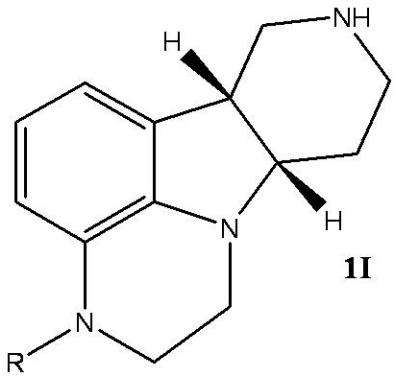
本発明の化合物または関連化合物の他の例示的代表例は、米国特許６,５５２,０１７；６,５４８,４９３；６,７１３、４７１；および６,８４９,６１９、７,０７１,１８６、７,０８１,４５５および米国再発行特許３９,６８０および３８,６７９に記載されており、この各々の内容を、引用によりそれらの全体として本明細書に包含させる。これらの化合物は、５－ＨＴ２受容体アゴニストおよびアンタゴニスト、セロトニントランスポーターアンタゴニストならびにドーパミンＤ１および／またはＤ２受容体機能のモジュレーターとして有用であることが判明している。これらの化合物は、肥満、不安、うつ病、精神疾患、統合失調症、睡眠障害、性障害、片頭痛、頭痛と関連する諸症状、社会恐怖症および消化管運動の機能不全などの消化器障害を含む、中枢神経系障害の処置に使用され得る。

【０００８】

これらの化合物は、最近、Ｄ１受容体経路を経るＡＭＰＡおよびＮＭＤＡシグナル伝達の間接的増強およびｍＴＯＲシグナル伝達の増強に関連する特有の薬理学的性質を有することも示されている。このような性質は、米国仮出願６２／６４４,３５５、６２／６８２,５８２および６２／７８０,００４および国際出願ＰＣＴ／ＵＳ２０１９／０２２４８０に詳細に記載されており、この各々の内容を、引用によりそれらの全体として本明細書に包含させる。

【０００９】

ある実施態様において、本発明は、遊離形態または塩形態の、下記式１Ｉの化合物を提供し、これは、例えば、式１Ｊの化合物の製造のための中間体として有用であり得る：
遊離形態または塩形態、例えば、酸付加塩形態、所望により固体形態の、式１Ｉ
【化２】



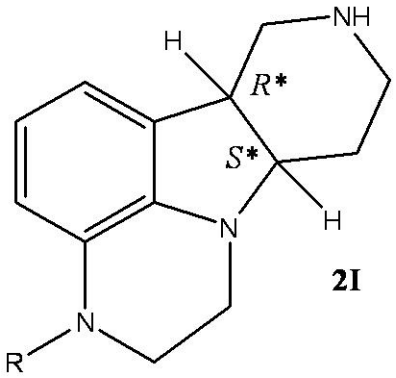
1I

〔式中、
ＲはＨまたはＣ１－４アルキル(例えば、メチル)である。〕
の化合物。

【００１０】

本発明は、次の式の化合物をさらに提供する：
１.１　ＲがＣ１－Ｃ４アルキルである、式１Ｉ。
１.２　Ｒがメチルである、式１Ｉ。
１.３　化合物が遊離塩基形態である、式１Ｉ、１.１または１.２。
１.４　化合物が酸付加塩形態である、式１Ｉ、１.１または１.２。

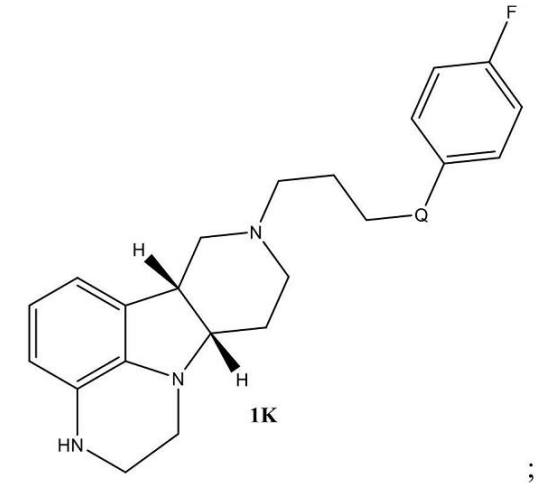
１.５　酸付加塩形態がハロゲン化水素酸塩形態(塩基対酸モル比１：１～３：１の、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩またはフッ化水素酸塩)である、式１.４。
１.６　酸付加塩形態が塩酸塩である、式１.５。
１.７　該化合物が固体形態、例えば、固体非晶質形態または固体結晶形態である、先の式の何れか。
１.８　該化合物が、全ての他の立体異性体に対するｃｉｓ立体異性体が少なくとも７０％、好ましくは少なくとも８０％、より好ましくは少なくとも９０％、最も好ましくは９５％乃至１００％であるおよび／または該化合物は少なくとも７０％、好ましくは少なくとも８０％、より好ましくは少なくとも９０％、最も好ましくは９５％を超えまたは９７％を超えまたは９９％を超えまたは９９.５％を超えまたは９９.９％～１００％ (すなわち、上記４ａＳ、９ｂＲエナンチオマーについて)のエナンチオマー過剰率(ｅ.ｅ.)を有する、先の式の何れか。
【００１１】
ある実施態様において、本発明は、遊離形態または塩形態の、下記式２Ｉの化合物を提供し、これは、例えば、式２Ｊの化合物の製造のための中間体として有用であり得る：
遊離形態または塩形態、例えば、酸付加塩形態、所望により固体形態の式２Ｉ
【化３】



2I

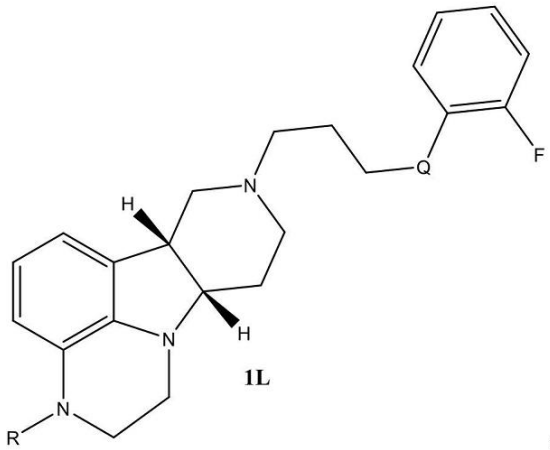
〔式中、
ＲはＨまたはＣ１－４アルキル(例えば、メチル)である。〕
の化合物。
【００１２】
本発明は、次の式の化合物をさらに提供する：
２.１　ＲがＣ１－Ｃ４アルキルである、式２Ｉ。
２.２　Ｒがメチルである、式２Ｉ。
２.３　化合物が遊離塩基形態である、式２Ｉ、２.１または２.２。
２.４　化合物が酸付加塩形態である、式２Ｉ、２.１または２.２。
２.５　酸付加塩形態がハロゲン化水素酸塩形態(塩基対酸モル比１：１～３：１の、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩またはフッ化水素酸塩)である、式２.４。
２.６　酸付加塩形態が塩酸塩である、式２.５。
２.７　該化合物が固体形態、例えば、固体非晶質形態または固体結晶形態である、先の式の何れか。
２.８　該化合物が、全ての他の立体異性体に対するｃｉｓ立体異性体が少なくとも７０％、好ましくは少なくとも８０％、より好ましくは少なくとも９０％、最も好ましくは９５％～１００％である、先の式の何れか。
【００１３】
本発明は、さらに式１Ｊの化合物の製造方法における不純物として形成され得る、次の化合物を提供する

【化４】



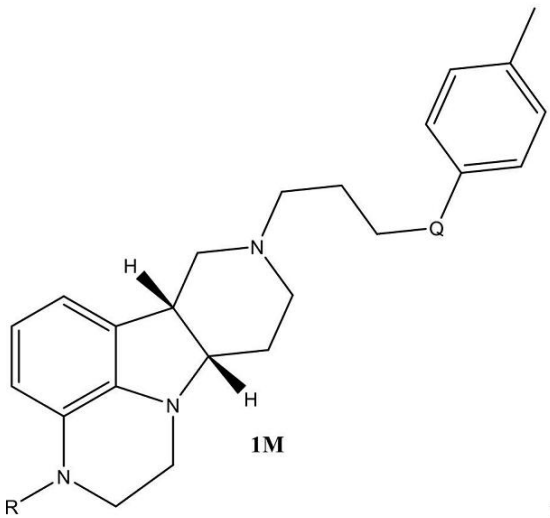
1K

;



1L

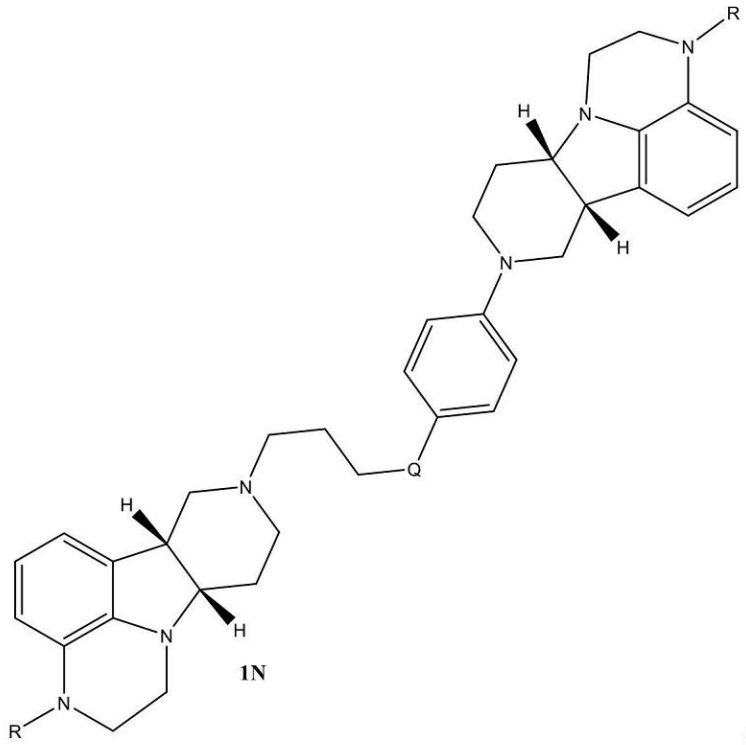
;



1M

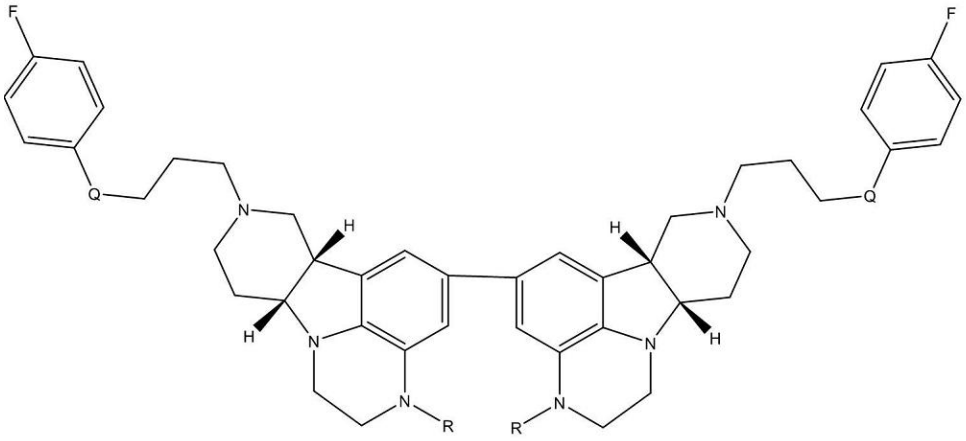
;

【化５】



1N

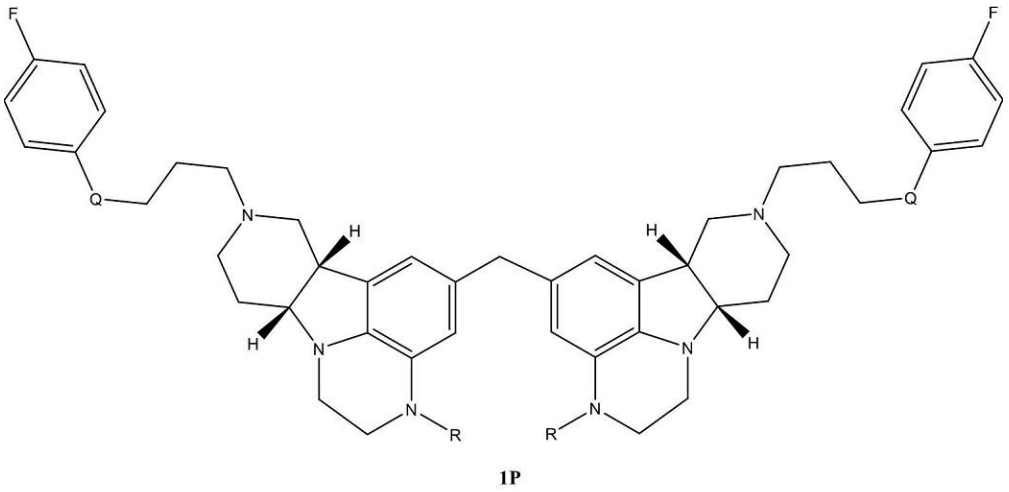
;



1O

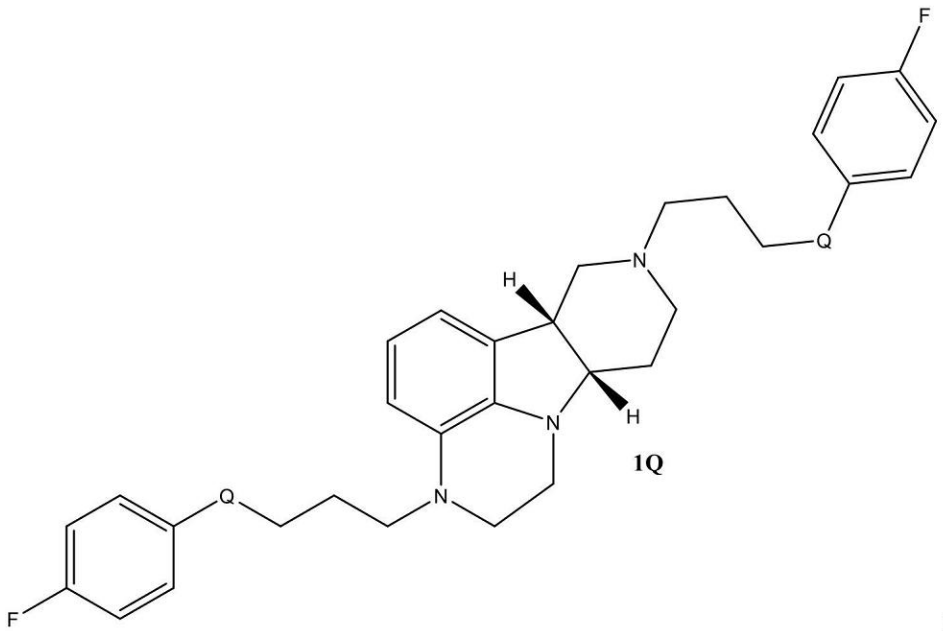
;

【化６】



1P

;



1Q

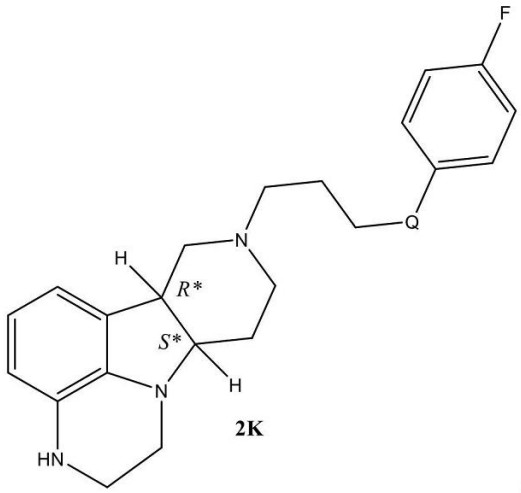
;

〔式中、該化合物１Ｋ、１Ｌ、１Ｍ、１Ｎ、１Ｏ、１Ｐ、１Ｑの何れかにおいて、基ＲはＨおよびＣ$_{1-4}$アルキル(例えば、メチル)から選択され、基Ｑは－Ｏ－および－(Ｃ＝Ｏ)－から選択される。〕。

【００１４】

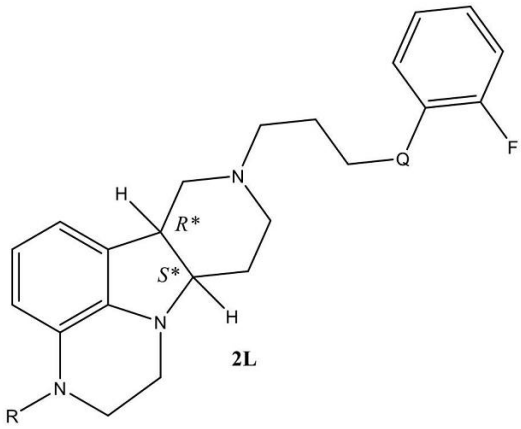
本発明は、さらに式２Ｊの化合物の製造方法における不純物として形成され得る、次の化合物を提供する

【化７】



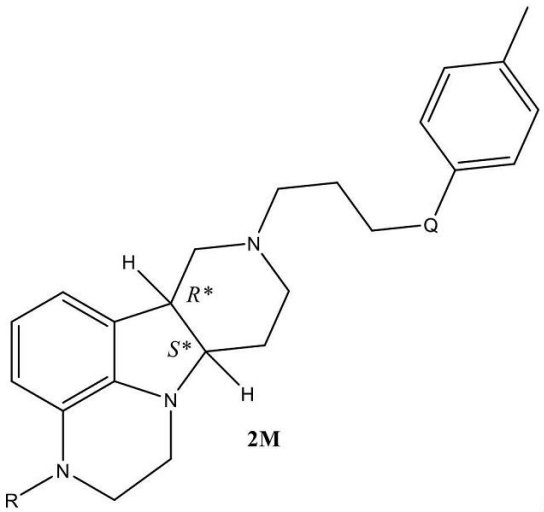
2K

;



2L

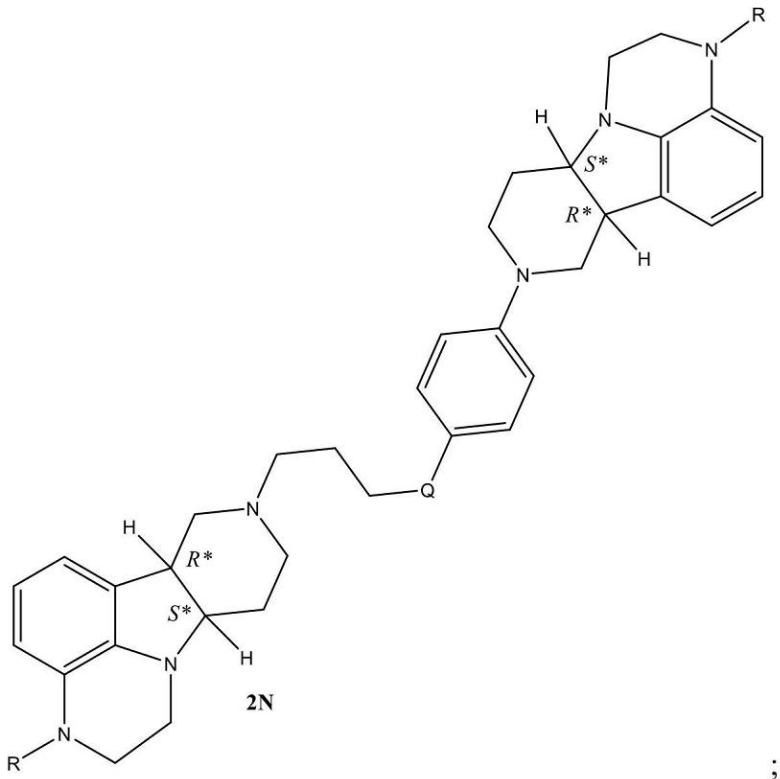
;



2M

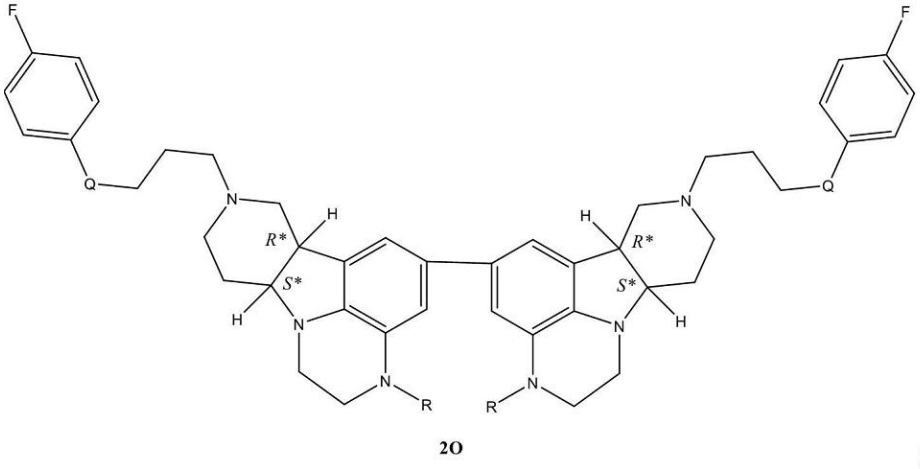
;

【化８】



2N

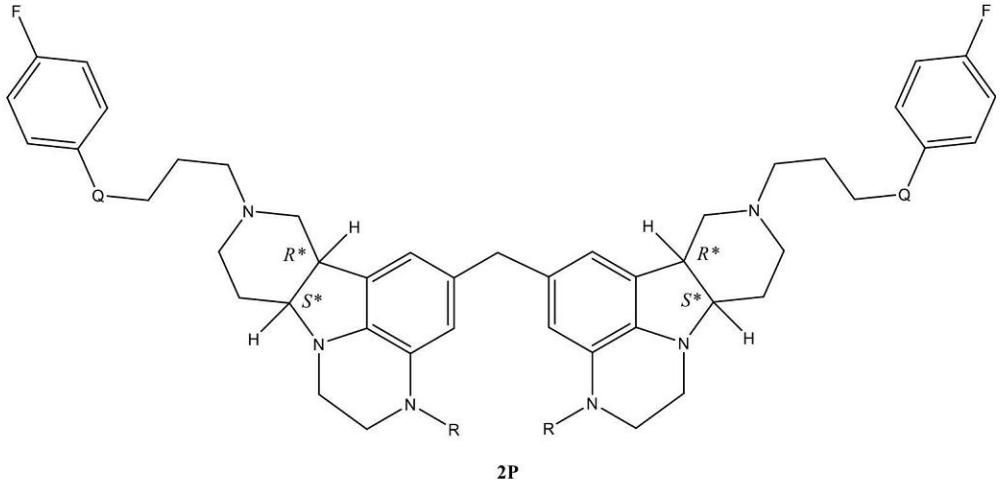
;



2O

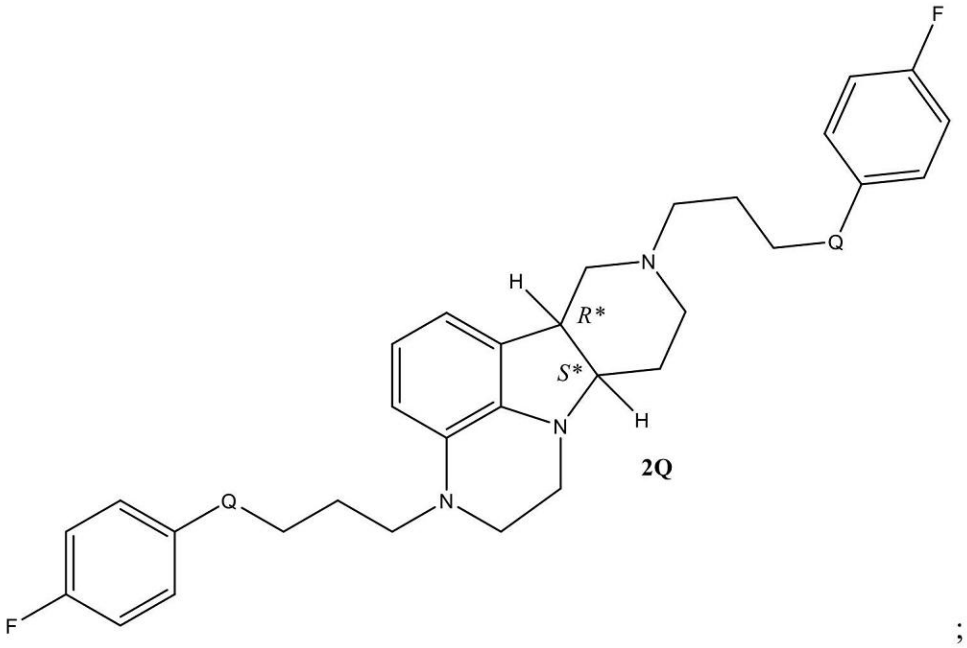
;

【化９】



2P

;



2Q

;

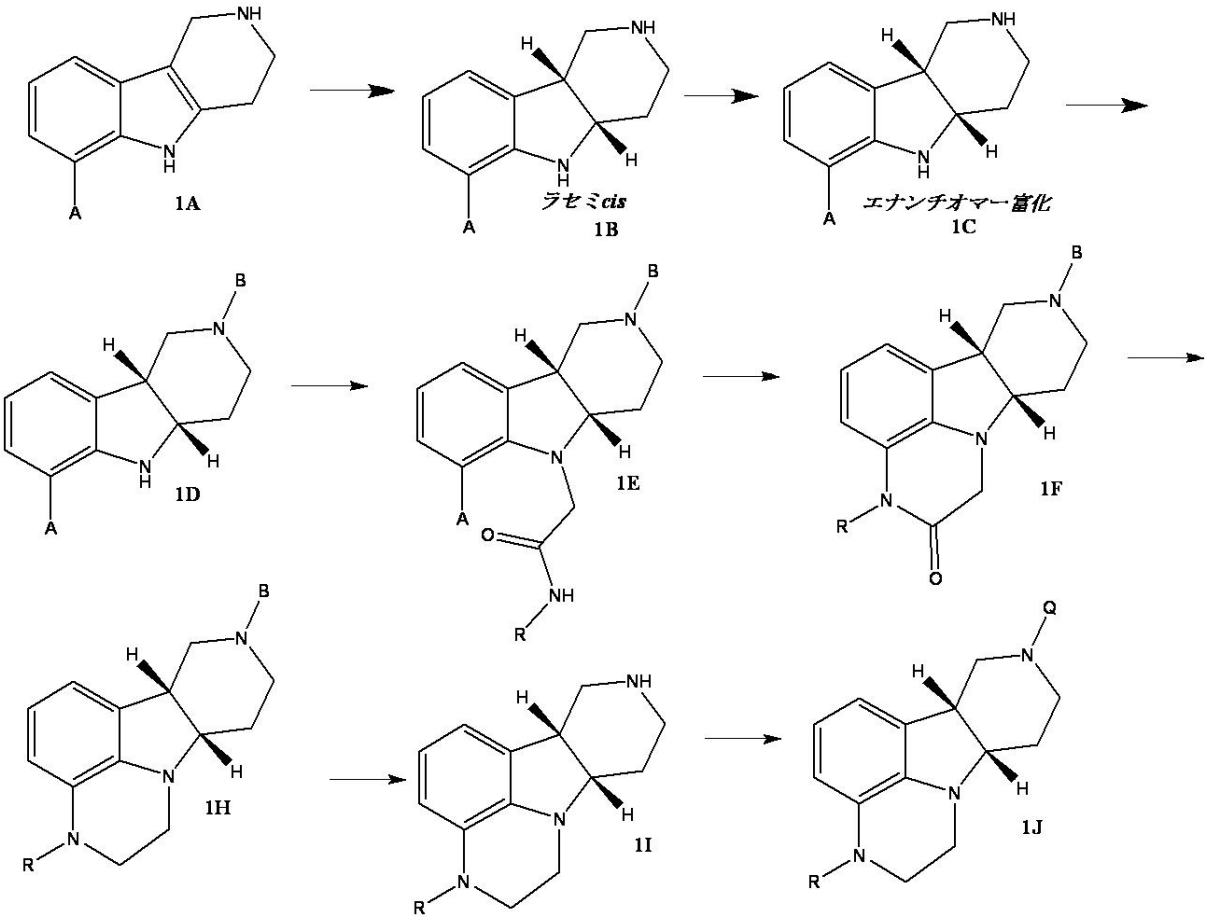
〔式中、該化合物２Ｋ、２Ｌ、２Ｍ、２Ｎ、２Ｐおよび２Ｑの何れかにおいて、基ＲはＨおよびＣ１－４アルキル(例えば、メチル)から選択され、基Ｑは－Ｏ－および－(Ｃ＝Ｏ)－から選択される。〕。

【００１５】

方法

ある実施態様において、本発明は、次のスキームに示す、式１Ｊの化合物の製造方法に関する

【化１０】

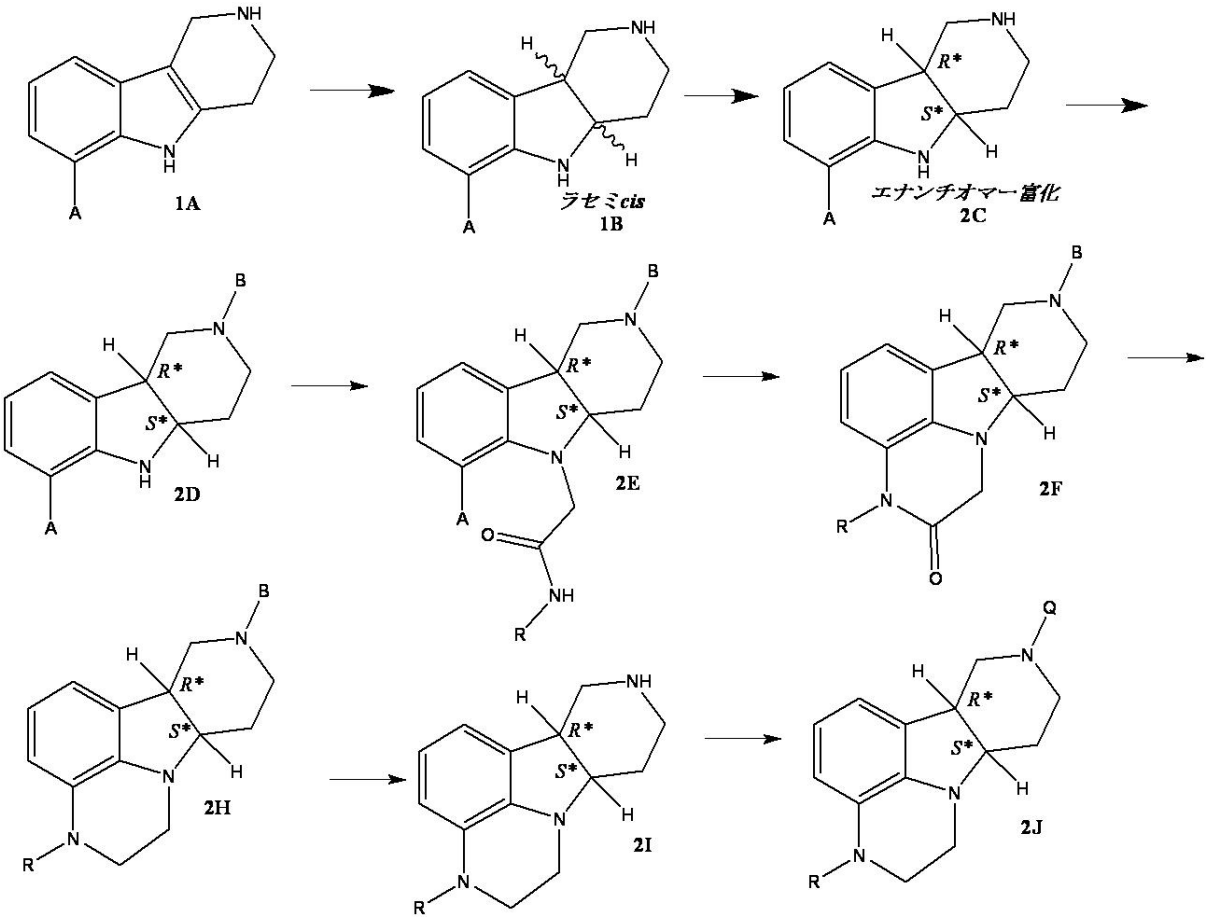


ここで、化合物１Ａ～１Ｊの各々について、独立して：
(ｉ) ＡはＢｒ、ＣｌおよびＩから選択され、
(ii) ＲはＨおよびＣ$_{1-4}$アルキル(例えばメチル)から選択され、
(iii) Ｂはここに定義する保護基であり、そして
(iv) Ｑは４－(４－フルオロフェニル)－４－オキソブチルおよび３－(４－フルオロフェノキシ)プロピルから選択され、
ここで、化合物１Ａ、１Ｂ、１Ｃ、１Ｄ、１Ｅ、１Ｆ、１Ｈ、１Ｉおよび１Ｊの各々は、独立して、遊離塩基形態または塩形態(例えば、酸付加塩形態)である。化合物１Ｂは、実質的に、本質的なまたは完全なラセミｃｉｓ異性体、すなわち、あらゆるｔｒａｎｓ異性体が実質的または完全に排除された、２つのｃｉｓエナンチオマーをほぼ等量で含むことが理解される。化合物１Ｃは、逆のｃｉｓエナンチオマーまたはあらゆるｔｒａｎｓ立体異性体が実質的または完全に排除された、実質的に、本質的にまたは完全に単一化合物１Ｃであることはさらが理解される。

【００１６】

ある実施態様において、本発明は、次のスキームに示す、式２Ｊの化合物の製造方法に関する

【化１１】



ここで、化合物２Ａ～２Ｊの各々について、独立して：
(ｉ) ＡはＢｒ、ＣｌおよびＩから選択され、
(ii) ＲはＨおよびＣ$_{1-4}$アルキル(例えばメチル)から選択され、
(iii) Ｂはここに定義する保護基であり、そして
(iv) Ｑは４－(４－フルオロフェニル)－４－オキソブチルおよび３－(４－フルオロフェノキシ)プロピルから選択される、
ここで、化合物化合物１Ａ、１Ｂ、２Ｃ、２Ｄ、２Ｅ、２Ｆ、２Ｈ、２Ｉおよび２ＪＪの各々は、独立して、遊離塩基形態または塩形態(例えば、酸付加塩形態)である。化合物１Ｂは、実質的な、本質的なまたは完全なラセミｃｉｓ異性体、すなわち、あらゆるｔｒａｎｓ異性体が実質的または完全に排除された、２つのｃｉｓエナンチオマーをほぼ等量で含むことが理解される。化合物２Ｃは、逆のｃｉｓエナンチオマーまたはあらゆるｔｒａｎｓ立体異性体が実質的または完全に排除された、実質的に、本質的にまたは完全に単一化合物２Ｃであることがさらに理解される。

【００１７】

ある実施態様において、本発明は、下記のとおりの、遊離形態または塩形態である、上記式１Ｊの化合物の製造方法に関する：
３.１　ＲがＨである、式１Ｊ。
３.２　ＲがＣ$_{1-4}$アルキルである、式１Ｊ。
３.３　Ｒがメチルである、式１Ｊ。
３.４　Ｑが４－(４－フルオロフェニル)－４－オキソブチルである、式１Ｊまたは３.１～３.３の何れか。
３.５　Ｑが３－(４－フルオロフェノキシ)プロピルである、式１Ｊまたは３.１～３.３の何れか。
３.６　ＲがメチルであるおよびＱが４－(４－フルオロフェニル)－４－オキソブチルであ

る、式１Ｊまたは３.１～３.４の何れか。
３.７　式１Ｊの化合物が遊離塩基形態である、式１Ｊまたは３.１～３.６の何れか。
３.８　式１Ｊの化合物が塩形態である、式１Ｊまたは３.１～３.６の何れか。
３.９　式１Ｊの化合物が酸付加塩形態である、式１Ｊまたは３.１～３.６の何れか。
３.１０　式１Ｊの化合物が、例えば、遊離塩基対酸１：１～１：３比の、トシル酸塩または塩酸塩形態である、式１Ｊまたは３.１～３.６の何れか。
３.１１　式１Ｊの化合物が固体形態(例えば、固体非晶質形態または固体結晶形態)である、式１Ｊまたは３.１～３.１０の何れか。
３.１２　式１Ｊの化合物が固体結晶形態、例えば、固体結晶遊離塩基形態または固体結晶塩形態である、式１Ｊまたは３.１～３.１０の何れか。
３.１３　式１Ｊの化合物が、例えば、米国８,６４８,０７７、米国９,１９９,９９５および米国９,５８６,９６０(またはその継続再公開出願、１６／２９４,６０７)の何れかに記載(これら各々の内容を引用により全体として本明細書に包含させる)の、固体結晶トシル酸塩形態(一トシル酸塩、二トシル酸塩または三トシル酸塩またはこれらの何れかの組み合わせ)である、式３.１２。
３.１４　式１Ｊの化合物が、全ての他の立体異性体に対して少なくとも７０％、好ましくは少なくとも８０％、より好ましくは少なくとも９０％、最も好ましくは９５％を超え、１００％までのｃｉｓ立体異性体である、式１Ｊまたは３.１～３.１３の何れか。
３.１５　式１Ｊの化合物が実質的にエナンチオマー的に純粋な形態、例えば、少なくとも９０％ｅ.ｅ.、好ましくは少なくとも９５％ｅ.ｅ.または少なくとも９７％ｅ.ｅ.または少なくとも９９％ｅ.ｅ.または少なくとも９９.５％ｅ.ｅ.または少なくとも９９.９％ｅ.ｅ.～１００％ｅ.ｅ.である、式１Ｊまたは３.１～３.１４の何れか。
【００１８】
　ある実施態様において、本発明は、下記のとおりの、遊離形態または塩形態である、上記式２Ｊの化合物の製造方法に関する。
４.１　ＲがＨである、式２Ｊ。
４.２　ＲがC_{1-4}アルキルである、式２Ｊ。
４.３　Ｒがメチルである、式２Ｊ。
４.４　Ｑが４－(４－フルオロフェニル)－４－オキソブチルである、式２Ｊまたは４.１～４.３の何れか。
４.５　Ｑが３－(４－フルオロフェノキシ)プロピルである、式２Ｊまたは４.１～４.３の何れか。
４.６　ＲがメチルであるおよびＱが４－(４－フルオロフェニル)－４－オキソブチルである、式２Ｊまたは４.１～４.４の何れか。
４.７　式２Ｊの化合物が遊離塩基形態である、式２Ｊまたは４.１～４.６の何れか。
４.８　式２Ｊの化合物が塩形態である、式２Ｊまたは４.１～４.６の何れか。
４.９　式２Ｊの化合物が酸付加塩形態である、式２Ｊまたは４.１～４.６の何れか。
４.１０　式２Ｊの化合物が、例えば、遊離塩基対酸１：１～１：３比の、トシル酸塩または塩酸塩形態である、式２Ｊまたは４.１～４.６の何れか。
４.１１　式２Ｊの化合物が固体形態(例えば、固体非晶質形態または固体結晶形態)である、式２Ｊまたは４.１～４.１０の何れか。
４.１２　式２Ｊの化合物が固体結晶形態、例えば、固体結晶遊離塩基形態または固体結晶塩形態である、式２Ｊまたは４.１～４.１０の何れか。
４.１３　式２Ｊの化合物が、例えば、米国８,６４８,０７７、米国９,１９９,９９５および米国９,５８６,９６０(またはその継続再公開出願、１６／２９４,６０７)の何れかに記載(これら各々の内容を引用により全体として本明細書に包含させる)の、固体結晶トシル酸塩形態(一トシル酸塩、二トシル酸塩または三トシル酸塩またはこれらの組み合わせ)である、式４.１２。
４.１４　式２Ｊの化合物が、全ての他の立体異性体に対して少なくとも７０％、好ましくは少なくとも８０％、より好ましくは少なくとも９０％、最も好ましくは９５％を超え、

１００％までのｃｉｓ立体異性体である、式２Ｊまたは４.１～４.１３の何れか。
４.１５　式２Ｊの化合物が実質的にエナンチオマー的に純粋な形態、例えば、少なくとも９０％ｅ.ｅ.、好ましくは少なくとも９５％ｅ.ｅ.または少なくとも９７％ｅ.ｅ.または少なくとも９９％ｅ.ｅ.または少なくとも９９.５％または少なくとも９９.９％ｅ.ｅ.～１００％ｅ.ｅ.である、式２Ｊまたは４.１～４.１４の何れか。
【００１９】
第一の態様において、本発明は、(ａ)遊離形態または塩形態の式１Ｅの化合物と、(ｉ)周期表の第８～１１族からなる群から選択される遷移金属触媒、(ii)所望により塩基、(iii)所望によりアルカリ金属ヨウ化物(例えばヨウ化カリウム)および(iv)所望により単座配位子または二座配位子を反応させて、遊離形態または塩形態の式１Ｆの中間体を形成させ、(ｂ)式１Ｆの化合物のアミドカルボニルを還元して、遊離形態または塩形態の式１Ｈの中間体を得て、そして(ｃ)式１Ｈの化合物のピペリジン窒素を脱保護して、遊離形態または塩形態の式１Ｉの化合物(または１.１～１.８の何れか)を得る工程を含む、遊離形態または塩形態の式１Ｉの化合物または１.１～１.８の何れかを製造する方法を提供する。
【００２０】
第一態様の他の実施態様において、本発明は、(ａ)遊離形態または塩形態の式２Ｅの化合物と、(ｉ)周期表の第８～１１族からなる群から選択される遷移金属触媒、(ii)所望により塩基、(iii)所望によりアルカリ金属ヨウ化物(例えばヨウ化カリウム)および(iv)所望により単座配位子または二座配位子を反応させて、遊離形態または塩形態の式２Ｆの中間体を形成させ、(ｂ)式２Ｆの化合物のアミドカルボニルを還元して、遊離形態または塩形態の式２Ｈの中間体を得て、そして(ｃ)式２Ｈの化合物のピペリジン窒素を脱保護して、遊離形態または塩形態の式２Ｉの化合物(または２.１～２.８の何れか)を得る工程を含む、遊離形態または塩形態の式２Ｉの化合物または２.１～２.８の何れかを製造する方法を提供する。
【００２１】
第二の態様において、本発明は、(ａ)遊離形態または塩形態の式１Ｅの化合物と、(ｉ)周期表の第８～１１族からなる群から選択される遷移金属触媒、(ii)所望により塩基、(iii)所望によりアルカリ金属ヨウ化物(例えばヨウ化カリウム)および(iv)所望により単座配位子または二座配位子を反応させて、遊離形態または塩形態の式１Ｆの中間体を形成させ、(ｂ)式１Ｆの化合物のアミドカルボニルを還元して、遊離形態または塩形態の式１Ｈの中間体を得て、そして(ｃ)式１Ｈの化合物のピペリジン窒素を脱保護して、遊離形態または塩形態の式１Ｉの化合物(または１.１～１.８の何れか)を得て、そして(ｄ)式１Ｉの化合物のピペリジン窒素を適当なアルキル化剤でアルキル化して、遊離形態または塩形態の式１Ｊの化合物(または３.１～３.１５の何れか)を得て、そして所望により(ｅ)遊離形態の式１Ｊの化合物を、塩形態、例えば、酸付加塩形態(例えば、トシル酸塩形態)の式１Ｊの化合物(または３.１～３.１５の何れか)に変換する工程を含む、遊離形態または塩形態の式１Ｊの化合物または３.１～３.１５の何れかを製造する方法を提供する。
【００２２】
第二の態様の他の実施態様において、本発明は、(ａ)遊離形態または塩形態の式２Ｅの化合物と、(ｉ)周期表の第８～１１族からなる群から選択される遷移金属触媒、(ii)所望により塩基、(iii)所望によりアルカリ金属ヨウ化物(例えばヨウ化カリウム)および(iv)所望により単座配位子または二座配位子を反応させて、遊離形態または塩形態の式２Ｆの中間体を形成させ、(ｂ)式２Ｆの化合物のアミドカルボニルを還元して、遊離形態または塩形態の式２Ｈの中間体を得て、そして(ｃ)式２Ｈの化合物のピペリジン窒素を脱保護して、遊離形態または塩形態の式２Ｉの化合物(または２.１～２.８の何れか)を得て；そして(ｄ)式１Ｉの化合物のピペリジン窒素を適当なアルキル化剤でアルキル化して、遊離形態または塩形態の式２Ｊの化合物(または４.１～４.１５の何れか)を得て、そして所望により(ｅ)遊離形態の式２Ｊの化合物を、塩形態、例えば、酸付加塩形態(例えば、トシル酸塩形態)の式２Ｊの化合物(または４.１～４.１５の何れか)に変換する工程を含む、遊離形態または塩形態の式２Ｊの化合物または４.１～４.１５の何れかを製造する方法を提供する。

【００２３】
他の態様において、本発明は、式１Ｊの化合物または３.１～３.１５の何れかの製造方法における、式１Ｉの化合物または１.１以降の何れかの使用を提供する。
【００２４】
他の態様において、本発明は、式２Ｊの化合物または４.１～４.１５の何れかの製造方法における、式２Ｉの化合物または２.１以降の何れかの使用を提供する。
【００２５】
他の態様において、本発明は、実質的に純粋な形態で式１Ｊまたは２Ｊの化合物または３.１～３.１５または４.１～４.１５の何れかを含む、活性医薬組成物を提供する。
【００２６】
発明の詳細な記載
第一の態様において、本発明は、(ａ)遊離形態または塩形態の式１Ｅの化合物と、(ｉ)周期表の第８～１１族からなる群から選択される遷移金属触媒、(ii)所望により塩基、(iii)所望によりアルカリ金属ヨウ化物(例えばヨウ化カリウム)および(iv)所望により単座配位子または二座配位子を反応させて、遊離形態または塩形態の式１Ｆの中間体を形成させ、(ｂ)式１Ｆの化合物のアミドカルボニルを還元して、遊離形態または塩形態の式１Ｈの中間体を得て、そして(ｃ)式１Ｈの化合物のピペリジン窒素を脱保護して、遊離形態または塩形態の式１Ｉの化合物(または１.１～１.８の何れか)を得る工程を含む、遊離形態または塩形態の式１Ｉの化合物または１.１～１.８の何れかを製造する方法を提供する。
【００２７】
好ましくは、工程(ａ)、(ｂ)および(ｃ)は、式１Ｆおよび１Ｈの中間体の単離をせずにまたは精製をせずに実施する。ある実施態様において、工程(ａ)、(ｂ)および(ｃ)は、ひとつの反応容器でまたは連結された一組の複数反応容器で連続的に実施する。
【００２８】
第一態様の他の実施態様において、本発明は、(ａ)遊離形態または塩形態の式２Ｅの化合物と、(ｉ)周期表の第８～１１族からなる群から選択される遷移金属触媒、(ii)所望により塩基、(iii)所望によりアルカリ金属ヨウ化物(例えばヨウ化カリウム)および(iv)所望により単座配位子または二座配位子を反応させて、遊離形態または塩形態の式２Ｆの中間体を形成させ、(ｂ)式２Ｆの化合物のアミドカルボニルを還元して、遊離形態または塩形態の式２Ｈの中間体を得て、そして(ｃ)式２Ｈの化合物のピペリジン窒素を脱保護して、遊離形態または塩形態の式２Ｉの化合物(または２.１～２.８の何れか)を得る工程を含む、遊離形態または塩形態の式２Ｉの化合物または２.１～２.８の何れかを製造する方法を提供する。
【００２９】
好ましくは、工程(ａ)、(ｂ)および(ｃ)は、式２Ｆおよび２Ｈの中間体の単離をせずにまたは精製をせずに実施する。ある実施態様において、工程(ａ)、(ｂ)および(ｃ)は、ひとつの反応容器でまたは連結された一組の複数反応容器で連続的に実施する。
【００３０】
方法１Ｉまたは２Ｉの工程(ａ)に有用な遷移金属触媒は、原子、イオン、塩または周期表の第８～１１族から選択される遷移金属(例えば、パラジウム、銅、ニッケル、白金、ルテニウムまたはロジウム)の錯体であり得る。このような遷移金属触媒の例は、米国特許６,７５９,５５４Ｂ２、６,３９５,９１６Ｂ１および６,３０７,０８７Ｂ１(これら各々を、引用によりその全体として本明細書に包含させる)に記載の、ＣｕＩ、ＣｕＣｌ、ＣｕＢｒ、$CuBr_2$、酢酸Ｃｕ(II)、Cu_2Cl_2、Cu_2O、Ｃｕ、$CuSO_4$、Cu_2SO_4などの銅触媒またはＰｄ／Ｃ、$PdCl_2$、$Pd(OAc)_2$、$(CH_3CN)_2PdCl_2$、$Pd[P(C_6H_5)_3]_4$、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム[Ｐｄ(ｄｂａ)$_2$]、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム[Pd_2(ｄｂａ)$_3$]、Ｎｉ(アセチルアセトナート)$_2$、$NiCl_2[P(C_6H_5)]_2$および$Ni(1,5-シクロオクタジエン)_2$などのパラジウムもしくはニッケル触媒を含むが、これらに限定されない。好ましい実施態様において、遷移金属触媒は銅触媒である。特に好ましい実施態様において、該触媒はＣｕＩである。

【００３１】
方法１Ｉまたは２Ｉの工程(ａ)に有用な塩基は、単なる例として、アミン塩基(例えばトリエチルアミン、トリメチルアミン、Ｎ,Ｎ’－ジイソプロピルエチルアミン、１,８－ジアザビシクロ[５.４.０]ウンデク－７－エン(ＤＢＵ)または１,４－ジアザビシクロ[２.２.２]オクタン(ＤＡＢＣＯ))、水素化物(例えばナトリウム、リチウムまたはカリウム水素化物)、アルコキシド(例えば、ナトリウムまたはカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド)、炭酸塩(例えば、炭酸または重炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたはセシウム)またはリン酸塩(例えば、リン酸カリウム)を含む、ブレンステッド塩基またはルイス塩基であり得る。好ましい実施態様において、塩基は、アルカリまたはアルカリ土類金属(例えば、ナトリウム、カリウム、セシウム、バリウムなど)の炭酸塩である。特に好ましい実施態様において、該塩基は炭酸カリウムである。
【００３２】
ある実施態様において、工程(ａ)の塩基は、下記のとおり、アミン配位子(例えばＤＢＵ、ＤＢＮまたは１,２－ジアミン)などの、それ自体塩基性である、工程(ａ)での配位子の使用により省き得る。このような実施態様において、工程(ａ)は、塩基(ii)を含まず、配位子(iv)を含み得る。
【００３３】
方法１Ｉまたは２Ｉの工程(ａ)において有用な所望による単座配位子または二座配位子は、遷移金属触媒と結合することが知られる配位子である。このような配位子の例は、フェノール配位子またはアミン配位子、例えば、場合により置換されているアリールアルコール、１,２－ジアミン、１,２－アミノアルコール、１,８－ジアザビシクロ[５.４.０]ウンデク－７－エン(ＤＢＵ)、１,５－ジアザビシクロ[４.３.０]ノン－５－エン(ＤＢＮ)、１,４－ジアザビシクロ[２.２.２]オクタン(ＤＡＢＣＯ)、イミダゾリウムカルベン、４－(ジメチルアミノ)ピリジン、２－(アミノメチル)ピリジン、４,７－ジフェニル－１,１０－フェナントロリン、４,７－ジメチル－１,１０－フェナントロリン、５－メチル－１,１０－フェナントロリン、５－クロロ－１,１０－フェナントロリンおよび５－ニトロ－１,１０－フェナントロリンを含むが、これらに限定されない。フェノール配位子またはアミン配位子の例は、米国特許６,７５９,５５４Ｂ２；６,３９５,９１６Ｂ１；６,３０７,０８７Ｂ１、Klapars, A. et al., J. Am. Chem. Soc. (2002) 124, 7421-7428; Kang, S., et al., Synlett, 3, 427-430 (2002); Sugahara, M. およびUkita, T., Chem. Pharm. Bull. (1997) 45, 719-721(これらの各々を引用によりその全体として本明細書に包含させる)に記載の、２－フェニルフェノール、２,６－ジメチルフェノール、２－イソプロピルフェノール、１－ナフトール、８－ヒドロキシキノリン、８－アミノキノリン、ＤＢＵ、ＤＢＮ、ＤＡＢＣＯ、２－(ジメチルアミノ)エタノール、Ｎ,Ｎ－ジエチルサリチルアミド、２－(ジメチルアミノ)グリシン、Ｎ,Ｎ,Ｎ’,Ｎ’－テトラメチル－１,２－ジアミノエタン、４,７－ジフェニル－１,１０－フェナントロリン、４,７－ジメチル－１,１０－フェナントロリン、５－メチル－１,１０－フェナントロリン、５－クロロ－１,１０－フェナントロリン、５－ニトロ－１,１０－フェナントロリン、４－(ジメチルアミノ)ピリジン、２－(アミノメチル)ピリジン、(メチルイミド)二酢酸、ｃｉｓ－１,２－ジアミノシクロヘキサン、ｔｒａｎｓ－１,２－ジアミノシクロヘキサン、ｃｉｓ－およびｔｒａｎｓ－１,２－ジアミノシクロヘキサンの混合物、ｃｉｓ－Ｎ,Ｎ’－ジメチル－１,２－ジアミノシクロヘキサン、ｔｒａｎｓ－Ｎ,Ｎ’－ジメチル－１,２－ジアミノシクロヘキサン、ｃｉｓ－およびｔｒａｎｓ－Ｎ,Ｎ’－ジメチル－１,２－ジアミノシクロヘキサンの混合物、ｃｉｓ－Ｎ－トリル－１,２－ジアミノシクロヘキサン、ｔｒａｎｓ－Ｎ－トリル－１,２－ジアミノシクロヘキサン、ｃｉｓ－およびｔｒａｎｓ－Ｎ－トリル－１,２－ジアミノシクロヘキサンの混合物、エタノールアミン、１,２－ジアミノエタン、Ｎ,Ｎ’－ジメチル－１,２－ジアミノエタン、Ｎ,Ｎ－ジメチル－２－ヒドロキシベンズアミド、Ｎ,Ｎ－ジエチル－２－ヒドロキシベンズアミド、フルオロ－Ｎ,Ｎ－ジエチル－２－ヒドロキシベンズアミド、クロロ－Ｎ,Ｎ’－ジエチル－２－ヒドロキシベンズアミド、(２－ヒドロキシフェニル)(ピロリジン－１－イル)メタノン、ビフェニル－２－オール、２－ピリジルフェノール、１,２

－ベンゼンジアミン、アンモニア、Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドおよび１－メチル－２－ピロリジノンを含むが、これらに限定されない。特に好ましい実施態様において、該配位子はＤＢＵ、ＤＢＮ、Ｎ,Ｎ’－ジメチル－１,２－ジアミノエタン、ｔｒａｎｓ－Ｎ,Ｎ’－ジメチル－１,２－ジアミノシクロヘキサンまたはＮ－ブチルエチレンジアミンである。あらゆる理論に拘束されることなく、配位子は、金属触媒の安定化および可溶化により反応を促進すると考えられる。

【００３４】

方法１Ｉまたは２Ｉの工程(ａ)において有用な他の単座配位子または二座配位子は、一般にバックワルド配位子と呼ばれるもののような、ホスフィン配位子(ホスフィンオキシド配位子を含む)を含む。このような配位子は、トリフェニルホスフィン、トリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリ－ｎ－ブチルホスフィン、トリ－ｔ－ブチルホスフィン、トリ－ｎ－オクチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、トリ－ｏ－トリルホスフィン、ジメチルフェニルホスフィン、ジフェニルメチルホスフィン、トリ－２－フリルホスフィン、ＡＰｈｏｓ(ジ－ｔ－ブチル－４’(Ｎ,Ｎ－ジメチルフェニル)－ホスフィン)、ジフェニル－２－ピリジルホスフィン、トリス(ヒドロキシメチル)ホスフィン、ジシクロヘキシルホスフィン、ジフェニルホスフィン、ジイソプロピルホスフィン、ジクロロフェニルホスフィン($PhPCl_2$)、クロロジフェニルホスフィン(Ph_2PCl)、クロロジ－エチルホスフィン、ジ－ｔ－ブチルホスフィン、クロロジ－ｔ－ブチルホスフィン、クロロジ－シクロヘキシルホスフィン、トリメトキシホスフィン、トリエトキシホスフィン、トリフェノキシホスフィン、２－クロロ－４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサホスホラン、ジ－ｔ－ブチル－Ｎ,Ｎ－ジイソプロピルホスホロアミダイト、ビス(ジイソプロピルアミノ)クロロホスフィン、ＨＭＰＴ(ヘキサメチルホスフィントリアミン)、トリス(ジエチルアミノ)ホスフィン、トリス(トリメチルシリル)ホスフィン、ＴｒｉＰｈｏｓ、ＢｉｐｐｙＰｈｏｓ、ＱＰｈｏｓ、ＰＴＡ、ビス－(ｐ－スルホナトフェニル)フェニルホスフィン二水和物二カリウム塩、６－ＤＰＰｏｎ、Ｘａｎｔｐｈｏｓ、Ｘａｎｐｈｏｓ、ＤＰＥＰｈｏｓ、ＢＩＮＡＰ(ラセミ、(＋)または(－))、ＳＥＧＰＨＯＳ(ラセミ、(Ｓ)または(Ｒ))、ＤＰＰベンズ、ＤＰＰＦ、ＤＭＰＥ、ＤＰＰＭ、ＤＰＰＥ、ＤＰＰＰ、ＤＰＰＢ、１,２－ビス(ジクロロホスフィノ)エタン、ＤＣＰＥ、Ｄ－ｔ－ＢＰＦ、ＤＮＰＦ、シクロヘキシルＪｏｈｎＰｈｏｓ、ＤａｖｅＰｈｏｓ、ＸＰｈｏｓ、ＳＰｈｏｓ、ＭｅＰｈｏｓ、ＲｕＰｈｏｓ、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ、ｓ－ＳＰｈｏｓ、ＰｈＤａｖｅＰｈｏｓ、ｔＢｕＸＰｈｏｓ、ＪｏｈｎＰｈｏｓ、テトラメチルジ－ｔ－Ｂｕ－ＸＰｈｏｓ、ｔ－ＢｕＭｅＰｈｏｓ、ｔ－ＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ、ｔ－ＢｕＤａｖｅＰｈｏｓ、ＪａｃｋｉｅＰｈｏｓ、ｃａｔａＣＸｉｕｍ配位子(例えば、ジ－アダマンチルアルキルホスフィンおよびこれらのアナログ)、ＭｅＤａｌＰｈｏｓ、Ｍｏｒ－ＤａｌＰｈｏｓ、ジ(１－アダマンチル)－１－ピペリジニル－フェニルホスフィンおよび前記の任意のＰ－オキシド、例えば、トリフェニルホスフィンオキシド、ＴＯＰＯ(トリ－ｎ－オクチル－ホスフィンオキシド)、ジフェニルホスフィンオキシド、クロロジフェニルホスフィンオキシド、ジクロロフェニルホスフィンオキシドなどおよびあらゆる他のこれらのアナログを含むが、これらに限定されない。このような配位子は当業者に知られ、例えば、Sigma Aldrich Phosphine Ligand Application Guide(Sigma Aldrich, 2013)に例示される。特定の実施態様において、配位子は、二座ビ－アリールホスフィン配位子ファミリー、例えば、ＸａｎｔＰｈｏｓ、Ｘａｎｐｈｏｓ、ＢＩＮＡＰ、ＳＥＧＰＨＯＳ、シクロヘキシルＪｏｈｎＰｈｏｓ、ＤａｖｅＰｈｏｓ、ＸＰｈｏｓ、ＳＰｈｏｓ、ＭｅＰｈｏｓ、ＲｕＰｈｏｓ、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ、ｓ－ＳＰｈｏｓ、ＰｈＤａｖｅＰｈｏｓ、ｔＢｕＸＰｈｏｓ、ＪｏｈｎＰｈｏｓ、テトラメチルジ－ｔ－Ｂｕ－ＸＰｈｏｓ、ｔ－ＢｕＭｅＰｈｏｓ、ｔ－ＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ、ｔ－ＢｕＤａｖｅＰｈｏｓ、ＪａｃｋｉｅＰｈｏｓ、例えば、ＸａｎｔＰｈｏｓ、ＸａｎＰｈｏｓ、ＢＩＮＡＰ、ＸＰｈｏｓ、ＳＰｈｏｓ、ＲｕＰｈｏｓまたはＢｒｅｔｔＰｈｏｓから選択され得る。

【００３５】

方法１Ｉまたは２Ｉの工程(ａ)は、何らかの適当な有機溶媒、例えば、ジオキサン、ジ

メトキシエタン、トルエン、キシレン、クロロベンゼンなどで行い得る。

【００３６】

方法１Ｉまたは２Ｉの工程(ｂ)の還元は、何らかの適当な還元剤、例えば、金属水素化物(例えば、ジイソブチルアルミニウムハイドライド(ＤＩＢＡＬ)、ナトリウムビス(２－メトキシエトキシ)アルミニウムハイドライド(Ｒｅｄ－Ａｌ)またはナトリウムシアノボロハイドライド)、ボラン類(例えば、ボラン－ＴＨＦ、ボラン－ジメチルスルフィド、ジボラン、ボラン－アンモニア)、または有機ボラン類(例えばビス(ベンジルオキシ)ボラン、ＢＢＮ、トリアルキルボラン類)から選択される還元剤の使用を介して他性され得る。あるいは、このような変換は、触媒、例えば、ニッケル、白金、パラジウム、ロジウムまたはルテニウム触媒などの貴遷移金属触媒(例えばパラジウム／炭素、酸化白金、ラネイニッケルなど)存在下、水素の使用による接触水素化、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムなどの塩基存在下のケトンとヒドラジン水和物の加熱によるウォルフ・キシュナー還元(Todd, Org. React. 4, 378-422 (1948)参照)、またはケトンと亜鉛アマルガムおよび塩酸などの水性鉱酸の加熱によるクレメンゼン還元(Vedejs, Org. React. 22, 401-422 (1975)参照)から選択される還元剤の使用を介して達成され得る。このような還元をまた達成し得る他の反応材は、リン酸トリイソプロピル、硫酸存在下の銅および塩酸存在下のスズを含む。

【００３７】

好ましい実施態様において、該還元は、ボラン－ＴＨＦ錯体、ボラン－ジメチルスルフィド錯体、ジボラン、ボラン－アンモニア錯体、トリアルキルボラン類(例えばトリメチルボラン、トリエチルボランまたはトリ－イソプロピルボラン)、ビス(ベンジルオキシ)ボランまたは９－ボラビシクロ[３.３.１]ノナン(９－ＢＢＮ)などのボラン類または有機ボラン還元剤を使用して実施する。適当な溶媒は、テトラヒドロフラン(ＴＨＦ)、１,４－ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテルおよびｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルなどのエーテル性溶媒を含む。

【００３８】

方法１Ｉまたは２Ｉの脱保護工程(ｃ)の条件は、保護基Ｂの選択により必然的に変わり、例えば、酸または塩基触媒作用または接触水素化を含み得る。それゆえに、例えば、保護剤がアルカノイル基またはアルコキシカルボニル基(例えば、エトキシカルボニル)などのアシル基またはアロイル基であるならば、脱保護は、例えば、水酸化リチウム、水酸化カリウムまたは水酸化ナトリウムなどのアルカリ金属水酸化物などの塩基での加水分解により達成され得る。あるいは、ｔ－ブトキシカルボニル基などのアシル保護剤は、例えば、塩酸、硫酸またはリン酸などの適当な酸またはトリフルオロ酢酸での処理により除去され得る。ベンジルオキシカルボニル基などのアリールメトキシカルボニル保護剤は、例えば、白金またはパラジウム／炭素などの触媒上の水素化またはホウ素トリス(トリフルオロアセテート)などのルイス酸での処理により達成され得る。該脱保護工程に有用な反応材のさらなる例について、“Protective Groups in Organic Synthesis” by Theodora Green(出版社: John Wiley & Sons)参照。

【００３９】

好ましい実施態様において、保護基Ｂは、カルバメート保護基、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニルまたはｔ－ブトキシカルボニルである。該実施態様において、方法１Ｉまたは２Ｉの工程(ｃ)は、好ましくは塩酸水溶液などの酸性水溶液を使用してまたは有機溶媒(例えば、メタノール、ＴＨＦ、ジオキサン、ジエチルエーテルまたはそれらの混合物)中の塩化水素などの非水性酸性媒体を使用してまたは強有機酸(例えば、無溶媒トリフルオロ酢酸(ＴＦＡ)または適当な有機溶媒、例えばジオキサン中のＴＦＡ)を使用して、実施され得る。

【００４０】

別の実施態様において、該カルバメート保護基(例えば、エトキシカルボニル)は、塩基性条件下で除去でき、例えば、方法１Ｉまたは２Ｉの工程(ｃ)は、アルコール性溶媒(例えば、所望により、さらに水を含む、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ｎ－ブ

タノール、ｔ－ブタノールまたはそれらの混合物)中、アルカリ金属水酸化物(例えば、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム)を使用して実施され得る。

【００４１】

他の好ましい実施態様において、保護基Ｂはベンジルオキシカルボニル保護基であり、方法１Ｉまたは２Ｉの工程(ｃ)を、例えば、アルコール性溶媒(例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなど)中、パラジウムまたは白金触媒上の水素(例えば、Ｐｄ／Ｃまたは酸化白金)を使用して、実施する。

【００４２】

ある実施態様において、方法１Ｉまたは２Ｉの工程(ｃ)を酸性条件下で実施し、式１Ｉまたは２Ｉの化合物を酸付加塩の形態で得る。例えば、反応を塩酸を使用して実施し、塩酸塩としての式１Ｉまたは２Ｉの化合物を得ることができる。他の実施態様において、方法１Ｉまたは２Ｉの工程(ｃ)を酸性条件下で実施し、反応混合物を、遊離塩基形態の式１Ｉまたは２Ｉの化合物を得るために、適当な塩基での中和または塩基性化に付す。該中和または塩基性化の実施に適当な塩基は、無機塩基、例えば、水酸化物、酸化物、炭酸塩および重炭酸塩(例えば、ＮａＯＨ、ＫＯＨ、ＬｉＯＨ、$Ca(OH)_2$、ＣａＯ、ＭｇＯ、Na_2CO_3、K_2CO_3、Li_2CO_3、$NaHCO_3$、$KHCO_3$、$LiHCO_3$、$CaCO_3$、$MgCO_3$などを含む、アルカリ金属またはアルカリ土類金属塩基)を含む。

【００４３】

ある実施態様において、方法１Ｉまたは２Ｉは、それぞれ、式１Ｉまたは２Ｉの化合物を、結晶遊離塩基または結晶酸付加塩、例えば、塩酸塩として提供する。本発明者らは、方法１Ｉまたは２Ｉまたは方法５.１～５.５２の１以上の使用が、これらの化合物の製造の先行技術方法と比較して、遷移金属不純物(例えば、銅)による汚染が遥かに低レベルで、式１Ｉまたは２Ｉの化合物の産生をもたらすことを予想外に発見した。例えば、本発明方法の使用は、約５０ppm未満の銅または約１０ppm未満の銅または約５ppm未満の銅を含む、式１Ｉまたは２Ｉの化合物の製造をもたらし得る。

【００４４】

第一の態様の特定の実施態様において、本発明は次のものを提供する。

５.１　式１Ｉまたは２Ｉの化合物が、それぞれ式１.１～１.８または２.１～２.８の何れかの化合物である、方法１Ｉまたは２Ｉ。

５.２　式１Ｅまたは２Ｅの化合物の置換基ＡがＢｒ、ＣｌおよびＩから選択される、方法１Ｉまたは２Ｉ。

５.３　ＡがＢｒである、方法５.２。

５.４　式１Ｅ、１Ｆ、１Ｈおよび１Ｉまたは２Ｅ、２Ｆ、２Ｈおよび２Ｉの化合物の置換基ＲがC_{1-4}アルキル(例えば、メチル)である、方法１Ｉまたは２Ｉまたは５.１以降の何れか。

５.５　式１Ｅおよび１Ｆまたは２Ｅおよび２Ｆの化合物の置換基ＲがＨである、方法１Ｉまたは２Ｉまたは５.１以降の何れか。

５.６　式１Ｅ、１Ｆおよび１Ｈまたは２Ｅ、２Ｆおよび２Ｈの化合物の保護基Ｂが式Ｐ－Ｚであり、ここで、ＰがCH_2、Ｃ(Ｏ)、Ｃ(Ｏ)ＯおよびＳ(Ｏ)$_2$から選択され、Ｚが場合により置換されているアルキル、アリール、アルキルアリールまたは－ＯＲ’であり、Ｒ’がアルキル、アリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルである、方法１Ｉまたは２Ｉまたは５.１以降の何れか。

５.７　保護基Ｂがアシル基(例えば、アルカノイルまたはアルコキシカルボニル基)、例えば、ｔ－ブトキシカルボニル、フェノキシカルボニル、エトキシカルボニルまたはメトキシカルボニルまたは場合により置換されているベンジルオキシカルボニル(例えば、ベンジルオキシカルボニル)である、方法５.６。

５.８　保護基Ｂがエトキシカルボニルである、方法５.７。

５.９　保護基が場合により置換されているベンジル基、例えば、ベンジル、４－メトキシベンジルまたは２,４－ジメトキシベンジルである、方法５.６。

５.１０　工程(ａ)の遷移金属触媒が銅触媒である、方法１Ｉまたは２Ｉまたは５.１以降の

何れか。
５.１１　工程(ａ)の遷移金属触媒がＣｕＩ、ＣｕＢｒ、ＣｕＣｌ、Ｃｕ(ＯＡｃ)$_2$、Ｃｕ$_2$Ｃｌ$_2$、ＣｕＢｒ$_2$、ＣｕＳＯ$_4$、Ｃｕ$_2$ＳＯ$_4$およびＣｕ$_2$Ｏから選択される、方法５.１０。
５.１２　工程(ａ)の遷移金属触媒がＣｕＩ、ＣｕＢｒおよびＣｕＣｌから選択される、方法５.１１。
５.１３　遷移金属触媒がＣｕＩである、方法５.１２。
５.１４　工程(ａ)の遷移金属触媒が０.０１～０.５０当量、例えば、０.０５～０.４０当量または０.１０～０.３０当量または０.１５～０.２５当量または約０.２０当量の量で存在する、方法１Ｉまたは２Ｉまたは５.１以降の何れか。
５.１５　工程(ａ)の塩基が、例えば、アミン類、アルコキシド塩基、炭酸塩基およびリン酸塩基およびそれらの混合物から選択されるブレンステッド塩基である、方法１Ｉまたは２Ｉまたは５.１以降の何れか。
５.１６　工程(ａ)の塩基が炭酸塩塩基、例えば、アルカリまたはアルカリ土類金属炭酸塩または重炭酸塩またはそれらの混合物である、方法５.１５。
５.１７　工程(ａ)の塩基が炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウムまたは重炭酸カリウムまたはそれらの混合物から選択される、方法５.１６。
５.１８　工程(ａ)の塩基が、所望により１.５～３当量、例えば、２～２.５当量または約２.２当量の量で、炭酸カリウムを含む、方法５.１７。
５.１９　工程(ａ)が塩基(ii)を含まない、例えば、アルコキシド、炭酸基、リン酸塩または他の無機塩基を含まない、方法１Ｉまたは２Ｉまたは５.１以降の何れか。
５.２０　工程(ａ)が、例えば、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウムおよびヨウ化リチウムから選択されるアルカリ金属ヨウ化物を含む、方法１Ｉまたは２Ｉまたは５.１以降の何れか。
５.２１　工程(ａ)がヨウ化カリウムを含む、方法５.２０。
５.２２　工程(ａ)が単座配位子または二座配位子、例えば、フェノール配位子またはアミン配位子またはホスフィン配位子から選択される配位子を含む、方法１Ｉまたは２Ｉまたは５.１以降の何れか。
５.２３　配位子が場合により置換されている１,２－ジアミン、場合により置換されている１,２－アミノアルコール、ＤＢＵ、ＤＢＮまたはＤＡＢＣＯから選択される、方法５.２２。
５.２４　配位子がＤＢＵである、方法５.２３。
５.２５　工程(ａ)の配位子が０.０１～０.５０当量、例えば、０.０５～０.４５当量または０.１０～０.４０当量または０.２０～０.３０当量または約０.２５当量の量で存在する、方法１Ｉまたは２Ｉまたは５.１以降の何れか。
５.２６　工程(ａ)の溶媒がトルエンまたはジオキサンである、方法１Ｉまたは２Ｉまたは５.１以降の何れか。
５.２７　工程(ｂ)の還元が金属水素化物、ボラン類および有機ボラン類から選択される還元剤を使用して達成される、方法１Ｉまたは２Ｉまたは５.１以降の何れか。
５.２８　還元剤がボラン類、例えば、ボラン(ＢＨ$_3$)およびボラン錯体(例えば、ＢＨ$_3$－ＴＨＦ、ＢＨ$_3$－Ｍｅ$_2$ＳおよびＢＨ$_3$－ＮＨ$_3$)から選択される、方法５.２７。
５.２９　還元剤がボラン－ＴＨＦ錯体である、方法５.２８。
５.３０　工程(ｂ)の溶媒がトルエンとＴＨＦの混合物である、方法１Ｉまたは２Ｉまたは５.１以降の何れか。
５.３１　工程(ｂ)の還元剤が１.５～５当量、例えば、２～４当量または２.５～３.５当量または約３当量の量で存在する、方法１Ｉまたは２Ｉまたは５.１以降の何れか。
５.３２　脱保護工程(ｃ)が酸または塩基介在開裂反応、加水分解反応(例えば、酸または塩基触媒)または水素化反応である、方法１Ｉまたは２Ｉまたは５.１以降の何れか。
５.３３　脱保護工程(ｃ)が水性加水分解、例えば、酸性または塩基性加水分解である、方法５.３２。

５.３４　水性加水分解が、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸および硝酸から選択される酸性触媒を含む、方法５.３３。
５.３５　水性加水分解が塩酸水溶液を含む、方法５.３３。
５.３６　水性加水分解が、例えば、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムなどのアルカリ金属またはアルカリ土類金属水酸化物から選択される塩基性触媒を含む、方法５.３３。
５.３７　脱保護工程(ｃ)が、例えば、所望により無溶媒でまたは有機溶媒と共に強酸(例えば、塩酸、トリフルオロ酢酸またはメタンスルホン酸)を含む、酸介在開裂である、方法５.３２。
５.３８　脱保護工程(ｃ)が、例えば、有機溶媒中の有機塩基(例えばピペリジン)を含む塩基介在開裂である、方法５.３２。
５.３９　脱保護工程(ｃ)が水素化反応、例えば、遷移金属触媒(例えば、白金またはパラジウム)および水素を含む接触水素化である、方法５.３２。
５.４０　式１Ｉまたは２Ｉの化合物(例えば、１.１～１.８または２.１～２.８の何れかの化合物)が固体、例えば、非晶質または結晶固体として得られる、方法１Ｉまたは２Ｉまたは５.１以降の何れか。
５.４１　式１Ｉまたは２Ｉの化合物(例えば、１.１～１.８または２.１～２.８の何れかの化合物)が実質的に純粋な形態、例えば、９０wt%を超える純度、または、例えば、９５wt%～１００wt%の純度で得られる、方法１Ｉまたは２Ｉまたは５.１以降の何れか。
５.４２　式１Ｉまたは２Ｉの化合物(例えば、１.１～１.８または２.１～２.８の何れかの化合物)が、所望により、結晶固体として、遊離形態(すなわち、遊離塩基形態)で得られる、方法１Ｉまたは２Ｉまたは５.１以降の何れか。
５.４３　式１Ｉまたは２Ｉの化合物(例えば、１.１～１.８または２.１～２.８の何れかの化合物)が塩形態、例えば、酸付加塩形態で得られる、方法１Ｉまたは２Ｉまたは５.１以降の何れか。
５.４４　式１Ｉまたは２Ｉの化合物(例えば、１.１～１.８または２.１～２.８の何れかの化合物)が、例えば、塩基対酸モル比１：１～３：１の塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩またはメタンスルホン酸塩から選択される付加塩として得られる、方法５.４３。
５.４５　式１Ｉまたは２Ｉの化合物(例えば、１.１～１.８または２.１～２.８の何れかの化合物)が塩酸塩、例えば、固体塩酸塩または結晶固体塩酸塩(例えば、一塩酸塩、二塩酸塩および／または三塩酸塩)として得られる、方法５.４４。
５.４６　方法が式１Ｆおよび１Ｈまたは２Ｆおよび２Ｈの中間体の単離なしにまたは精製なしに行われる、方法１Ｉまたは２Ｉまたは５.１以降の何れか。
５.４７　工程(ａ)、(ｂ)および(ｃ)がひとつの反応容器または連結された一組の複数反応容器で連続的に実施される、方法１Ｉまたは２Ｉまたは５.１以降の何れか。
５.４８　式１Ｉまたは２Ｉの化合物(例えば、１.１～１.８または２.１～２.８の何れかの化合物)が約５０ppm未満の銅または約１０ppm未満の銅または約５ppm未満の銅を有する形態で得られる、方法１Ｉまたは２Ｉまたは５.１以降の何れか。
５.４９　方法が、ここに記載するとおり、適当なアルキル化剤で式１Ｉまたは２Ｉの化合物のピペリジン窒素をアルキル化して、遊離形態または塩形態の式１Ｊまたは２Ｊの化合物を得る工程(ｄ)をさらに含む、方法１Ｉまたは２Ｉまたは５.１以降の何れか。
５.５０　式１Ｊまたは２Ｊの化合物が工程(ｄ)から遊離塩基形態で得られ、方法がさらに遊離塩基形態の該式１Ｊまたは２Ｊの化合物を、塩形態、例えば、酸付加塩形態(例えば、トシル酸塩形態)の式１Ｊまたは２Ｊの化合物に変換する工程(ｅ)をさらに含む、方法５.４９。
５.５１　方法が、それぞれ式３.１～３.１５または４.１～４.１５により記載の式１Ｊまたは２Ｊの化合物を提供する、方法５.４９または５.５０。
５.５２　以下の工程をとおして、ここでの実施態様の何れかに記載された次の工程の何れかまたは全てをさらに含む、方法１Ｉまたは２Ｉまたは５.１～５.５１の何れか：
ａ. 所望により酢酸溶媒中で、遊離形態または塩形態の２－ブロモフェニルヒドラジンと

、所望により水和物形態の、遊離形態または塩形態の４－ピペリジノンを反応させることによる、式１Ａの化合物の製造、
ｂ．(ａ)式１Ａの化合物の式１Ｂの化合物への還元であって、所望により還元が式１Ａの化合物とトリエチルシランおよびメタンスルホン酸の反応を含むものおよび(ｂ)キラル塩分割またはキラルクロマトグラフィーにより式１Ｂの立体異性体を分離して、式１Ｃまたは２Ｃの化合物を得て、所望によりキラル塩分割がＳ－マンデル酸を使用する一分割工程で実施されるものによる、遊離形態または塩形態の式１Ｃまたは２Ｃの化合物の製造、
ｃ．塩基存在下保護剤での式１Ｃまたは２Ｃの化合物のピペリジンアミンの保護による、遊離形態または塩形態の式１Ｄまたは２Ｄの化合物の製造、
ｄ．式１Ｄまたは２Ｄの化合物を(ａ)求核性アルキルハライドおよび(ｂ)塩基でＮ－アルキル化することによる、遊離形態または塩形態での式１Ｅまたは２Ｅの化合物の製造。

【００４５】

第二の態様において、本発明は、(ａ)遊離形態または塩形態の式１Ｅの化合物と、(ｉ)周期表の第８～１１族からなる群から選択される遷移金属触媒、(ii)所望により塩基、(iii)所望によりアルカリ金属ヨウ化物(例えばヨウ化カリウム)および(iv)所望により単座配位子または二座配位子を反応させて、遊離形態または塩形態の式１Ｆの中間体を形成させ、(ｂ)式１Ｆの化合物のアミドカルボニルを還元して、遊離形態または塩形態の式１Ｈの中間体を得て、(ｃ)式１Ｈの化合物のピペリジン窒素を脱保護して、遊離形態または塩形態の式１Ｉの化合物(または１.１～１.８の何れか)を得て、そして(ｄ)式１Ｉの化合物のピペリジン窒素を適当なアルキル化剤でアルキル化して、遊離形態または塩形態の式１Ｊの化合物(または３.１～３.１５の何れか)を得て、そして所望により(ｅ)遊離形態の式１Ｊの化合物を、塩形態、例えば、酸付加塩形態(例えば、トシル酸塩形態)などの薬学的に許容される塩形態の式１Ｊの化合物(または３.１～３.１５の何れか)に変換する工程を含む、遊離形態または塩形態の式１Ｊの化合物または３.１～３.１５の何れかを製造する方法を提供する。

【００４６】

第二の態様の他の実施態様において、本発明は、(ａ)遊離形態または塩形態の式２Ｅの化合物と、(ｉ)周期表の第８～１１族からなる群から選択される遷移金属触媒、(ii)所望により塩基、(iii)所望によりアルカリ金属ヨウ化物(例えばヨウ化カリウム)および(iv)所望により単座配位子または二座配位子を反応させて、遊離形態または塩形態の式２Ｆの中間体を形成させ、(ｂ)式２Ｆの化合物のアミドカルボニルを還元して、遊離形態または塩形態の式２Ｈの中間体を得て、(ｃ)式２Ｈの化合物のピペリジン窒素を脱保護して、遊離形態または塩形態の式２Ｉの化合物(または２.１～２.８の何れか)を得て、そして(ｄ)式１Ｉの化合物のピペリジン窒素を適当なアルキル化剤でアルキル化して、遊離形態または塩形態の式２Ｊの化合物(または４.１～４.１５の何れか)を得て、そして所望により(ｅ)遊離形態の式２Ｊの化合物を、塩形態、例えば、酸付加塩形態(例えば、トシル酸塩形態)などの薬学的に許容される塩形態の式２Ｊの化合物(または４.１～４.１５の何れか)に変換する工程を含む、遊離形態または塩形態の式２Ｊの化合物または４.１～４.１５の何れかを製造する方法を提供する。

【００４７】

全てに関して、方法１Ｊおよび２Ｊの工程(ａ)、(ｂ)および(ｃ)は、方法５.１～５.５２の何れかを含む、それぞれ上記方法１Ｉおよび２Ｉにより実施され得る。

【００４８】

方法１Ｊまたは２Ｊの工程(ｄ)(または工程(ｄ)をさらに含む方法１Ｉまたは２Ｉ)に適するアルキル化剤は、一般式Ｑ－Ｘの化合物(式中、Ｑは４－(４－フルオロフェニル)－４－オキソブチルおよび３－(４－フルオロフェノキシ)プロピルから選択され、Ｘは何らかの適当な脱離基である)を含む。脱離基は、求核性置換反応を受けやすいことが当分野で知られる反応基である。ある実施態様において、Ｘはクロロ、ブロモ、ヨード、C_{1-4}アルキルスルホニルオキシ(例えばメタンスルホニルオキシ)および場合により置換されているアリールスルホニルオキシ(例えば、ベンゼンスルホニルオキシ、４－ニトロベンゼンスルホ

ニルオキシ、４－ハロスルホニルオキシなど)から選択される。

【００４９】

ある実施態様において、方法１Ｊまたは２Ｊの工程(ｄ)は、適当な塩基をさらに含み得る。適当な塩基は、有機塩基、例えばアミン塩基(例えば、アンモニア、トリエチルアミン、Ｎ,Ｎ’－ジイソプロピルエチルアミンまたは４－(ジメチルアミノ)ピリジン(ＤＭＡＰ)、１,５－ジアザビシクロ[４.３.０]－ノン－５－エン(ＤＢＮ)、１,５－ジアザビシクロ[５.４.０]ウンデク－５－エン(ＤＢＵ))、または無機塩基、例えば水素化物(例えばナトリウム、リチウムまたはカリウム水素化物)、アルコキシド(例えばナトリウム、カリウムまたはリチウムｔ－ブトキシド)、アリールオキシド(例えば、リチウム、ナトリウムまたはカリウムフェノキシド)またはアルカリまたはアルカリ土類金属の炭酸塩、重炭酸塩、リン酸塩または水酸化物(例えばナトリウム、マグネシウム、カルシウム、カリウム、セシウムまたはバリウムの炭酸塩、重炭酸塩、水酸化物またはリン酸塩)を含むが、これらに限定されない。所望により、工程(ｄ)は、無機ヨウ化物塩、例えばヨウ化カリウムまたはヨウ化ナトリウム、好ましくはヨウ化カリウムをさらに含み得る。適当な溶媒は、極性プロトン性および／または極性非プロトン性溶媒、例えば、アセトニトリル、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、メタノール、エタノール、イソプロパノールおよびそれらの混合物を含む。好ましい実施態様において、工程(ｄ)は、式１Ｉまたは２Ｉの化合物とアルキル化剤４－クロロ－４’－フルオロ－ブチロフェノンならびにトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウムおよび炭酸ナトリウムから選択される塩基の反応を含む。塩基が使用されるとき、塩基の量は、触媒量(例えば、０.０１当量)から過剰量(例えば、１０当量以上)の任意の量であり得る。ある実施態様において、反応は、１.０～５.０当量の塩基、例えば、１.０～３.０または１.０～２.０当量の塩基と実施される。

【００５０】

方法１Ｊまたは２Ｊの工程(ｄ)由来の式１Ｊまたは２Ｊの化合物は、遊離塩基または塩として得られ得る。適当な塩形態は、酸付加塩、例えばリン酸塩、硫酸塩、ハロゲン化水素酸塩(例えば、塩酸塩)および炭酸塩(例えば、酢酸塩またはギ酸塩)を含む。遊離塩基形態または塩形態いずれかの式１Ｊまたは２Ｊの化合物が、例えば、結晶化などの何らかの適当な方法による単離または精製により得られ得る。ある実施態様において、工程(ｄ)の反応　を、過剰の塩基存在下で実施し、これは、反応混合物からの式１Ｊまたは２Ｊの化合物の遊離塩基の単離(例えば、水／有機溶媒抽出および／またはクロマトグラフィーおよび／または適当な溶媒からの結晶化および／または反応溶媒の蒸発による)を可能とし得る。ある実施態様において、工程(ｄ)の反応を塩基非存在下または１当量未満の塩基(例えば、０.５当量以下または触媒量)存在下で実施する。特に塩基非存在下で実施するとき、工程(ｄ)は式１Ｊまたは２Ｊの化合物の酸付加塩をもたらし得て、ここで、塩の酸成分はアルキル化剤由来である。例えば、上記の通りかつ塩基を加えることなく、式１Ｉまたは２Ｉの化合物をアルキル化剤Ｑ－Ｘで処理したとき、得られた式１Ｊまたは２Ｊの化合物は、基Ｘに対応する酸付加塩として得られ得る(例えば、Ｘがクロロであるならば、式１Ｊまたは２Ｊの化合物は塩酸付加塩の形態で得られ得る)。ある実施態様において、等モル量または僅かにのみ過剰の塩基を工程(ｄ)の反応中使用するが、精製前またはその途中、過剰の酸(例えば、塩酸)を加え、式１Ｊまたは２Ｊの化合物の酸付加塩(例えば塩酸塩)での取得をもたらす。

【００５１】

ある実施態様において、方法１Ｊまたは２Ｊの工程(ｄ)は、遊離形態(すなわち、遊離塩基形態)の式１Ｊまたは２Ｊの化合物をもたらし、この形態を単離および／または精製し、次いで、所望により、工程(ｅ)を実施して、遊離塩基形態の該式１Ｊまたは２Ｊの化合物を塩形態の該式１Ｊまたは２Ｊの化合物、例えば、薬学的に許容される塩形態(例えば、酸付加塩)に変換する。ある実施態様において、この酸付加塩形態である該式１Ｊまたは２Ｊの化合物を単離および／または精製する。理論に拘束されないが、遊離形態の式１Ｊまたは２Ｊの化合物の初期単離、その後のこの化合物の塩形態(例えば、酸付加塩形態)への続

く変換は、高い純度および／または加工性の最終生成物(式１Ｊまたは２Ｊの化合物)をもたらすと考えられる。

【００５２】

方法１Ｊまたは２Ｊの工程(ｅ)は、遊離塩基形態の式１Ｊまたは２Ｊの化合物と適切な酸を、水または有機溶媒または両者の混合物中で反応させて、例えば、本発明の薬学的に許容される酸付加塩の式１Ｊまたは２Ｊをもたらし得る。一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、酢酸イソプロピルまたはアセトニトリルなどの非水性媒体が好ましい。適切な酸は、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、２－アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン、シュウ酸、イセチオン酸などであり得る。一価酸(例えば、塩酸またはトルエンスルホン酸)を使用するとき、工程(ｅ)は、使用する酸対遊離塩基のモル当量(例えば、１：１遊離塩基対酸～１：３遊離塩基対酸)により、一付加塩、二付加塩または三付加塩またはそれらの混合物をもたらし得る。それゆえに、式１Ｊまたは２Ｊの塩は、一トシル酸塩、二トシル酸塩、三トシル酸塩またはこれらのいくつかの組み合わせであり得る。

【００５３】

第二態様のさらなる実施態様において、工程(ｅ)は特定の塩をもたらし得て、その塩を単離および精製し、さらなる工程(ｆ)において、それを異なる塩に変換する。例えば、ある実施態様において、工程(ｅ)は式１Ｊまたは２Ｊの化合物の一トシル酸塩をもたらし得て、その塩を単離および／または精製し、所望により、例えば、マススペクトロメトリー、核磁気共鳴スペクトロスコピー、赤外線スペクトロスコピーおよび／またはＸ線粉末回折により特徴づけする。該一トシル酸塩を、例えば、次いで、二トシル酸塩を得るために、さらなる量(例えば、１当量または僅かに１当量を超える)のさらなるトルエンスルホン酸と合わせ得る。このようなさらなる酸は、式１Ｊまたは２Ｊの化合物の医薬組成物に製剤への一部として付加でき、それゆえにこのような工程(ｆ)は溶媒非存在下(例えば、乾燥混合)または溶媒存在下(例えば、湿式混合)で行い得る。

【００５４】

第二態様の具体的実施態様において、本発明は次のものを提供する。

６.１　式１Ｉまたは２Ｉの化合物が、それぞれ式１.１～１.８または２.１～２.８の何れかの化合物である、方法１Ｊまたは２Ｊ。

６.２　式１Ｅまたは２Ｅの化合物の置換基ＡがＢｒ、ＣｌおよびＩから選択される、方法１Ｊまたは２Ｊ。

６.３　ＡがＢｒである、方法６.２。

６.４　式１Ｅ、１Ｆ、１Ｈおよび１Ｉまたは２Ｅ、２Ｆ、２Ｈおよび２Ｉの化合物の置換基ＲがC_{1-4}アルキル(例えば、メチル)である、方法１Ｊまたは２Ｊまたは６.１以降の何れか。

６.５　式１Ｅおよび１Ｆまたは２Ｅおよび２Ｆの化合物の置換基ＲがＨである、方法１Ｊまたは２Ｊまたは６.１以降の何れか。

６.６　式１Ｅ、１Ｆおよび１Ｈまたは２Ｅ、２Ｆおよび２Ｈの化合物の保護基Ｂが式Ｐ－Ｚであり、ここで、ＰがCH_2、Ｃ(Ｏ)、Ｃ(Ｏ)ＯおよびＳ$(O)_2$から選択され、Ｚが場合により置換されているアルキル、アリール、アルキルアリールまたは－ＯＲ’であり、Ｒ’がアルキル、アリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルである、方法１Ｊまたは２Ｊまたは６.１以降の何れか。

６.７　保護基Ｂがアシル基(例えば、アルカノイルまたはアルコキシカルボニル基)、例えば、ｔ－ブトキシカルボニル、フェノキシカルボニル、エトキシカルボニルまたはメトキシカルボニルまたは場合により置換されているベンジルオキシカルボニルである、方法６.６。

６.８　保護基Ｂがエトキシカルボニルである、方法６.７。

６.９　保護基が場合により置換されているベンジル基、例えば、ベンジル、４－メトキシベンジルまたは２,４－ジメトキシベンジルである、方法６.６。
６.１０　工程(ａ)の遷移金属触媒が銅触媒である、方法１Ｊまたは２Ｊまたは６.１以降の何れか。
６.１１　工程(ａ)の遷移金属触媒がＣｕＩ、ＣｕＢｒ、ＣｕＣｌ、Ｃｕ(ＯＡｃ)$_2$、Ｃｕ$_2$Ｃｌ$_2$、ＣｕＢｒ$_2$、ＣｕＳＯ$_4$、Ｃｕ$_2$ＳＯ$_4$およびＣｕ$_2$Ｏから選択される、方法６.１０。
６.１２　工程(ａ)の遷移金属触媒がＣｕＩ、ＣｕＢｒおよびＣｕＣｌから選択され、所望により、触媒がＣｕＩである、方法６.１１。
６.１３　遷移金属触媒がＣｕＩである、方法６.１２。
６.１４　工程(ａ)の遷移金属触媒が０.０１～０.５０当量、例えば、０.０５～０.４０当量または０.１０～０.３０当量または０.１５～０.２５当量または約０.２０当量の量で存在する、方法１Ｊまたは２Ｊまたは６.１以降の何れか。
６.１５　工程(ａ)の塩基が、例えば、アミン塩基、アルコキシド、炭酸塩およびリン酸塩およびそれらの混合物から選択されるブレンステッド塩基である、方法１Ｊまたは２Ｊまたは６.１以降の何れか。
６.１６　工程(ａ)の塩基が炭酸塩塩基、例えば、アルカリまたはアルカリ土類金属炭酸塩または重炭酸塩またはそれらの混合物である、方法６.１５。
６.１７　工程(ａ)の塩基が炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウムまたは重炭酸カリウムまたはそれらの混合物から選択される、方法６.１６。
６.１８　工程(ａ)の塩基が、所望により１.５～３当量、例えば、２～２.５当量または約２.２当量の量で、炭酸カリウムを含む、方法６.１７。
６.１９　工程(ａ)が塩基(ii)を含まない、例えば、アルコキシド、炭酸塩、リン酸塩または他の無機塩基を含まない、方法１Ｊまたは２Ｊまたは６.１以降の何れか。
６.２０　工程(ａ)が、例えば、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウムおよびヨウ化リチウムから選択されるアルカリ金属ヨウ化物を含む、方法１Ｊまたは２Ｊまたは６.１以降の何れか。
６.２１　工程(ａ)がヨウ化カリウムを含む、方法６.２０。
６.２２　工程(ａ)が単座配位子または二座配位子、例えば、フェノール配位子またはアミン配位子から選択される配位子を含む、方法１Ｊまたは２Ｊまたは６.１以降の何れか。
６.２３　配位子が場合により置換されている１,２－ジアミン、場合により置換されている１,２－アミノアルコール、ＤＢＵ、ＤＢＮまたはＤＡＢＣＯから選択される、方法６.２２。
６.２４　配位子がＤＢＵである、方法６.２３。
６.２５　工程(ａ)の配位子が０.０１～０.５０当量、例えば、０.０５～０.４５当量または０.１０～０.４０当量または０.２０～０.３０当量または約０.２５当量の量で存在する、方法１Ｊまたは２Ｊまたは６.１以降の何れか。
６.２６　工程(ａ)の溶媒がトルエンまたはジオキサンである、方法１Ｊまたは２Ｊまたは６.１以降の何れか。
６.２７　工程(ｂ)の還元が金属水素化物、ボラン類および有機ボラン類から選択される還元剤を使用して達成される、方法１Ｊまたは２Ｊまたは６.１以降の何れか。
６.２８　還元剤がボラン類、例えば、ボラン(ＢＨ$_3$)およびボラン錯体(例えば、ＢＨ$_3$－ＴＨＦ、ＢＨ$_3$－Ｍｅ$_2$ＳおよびＢＨ$_3$－ＮＨ$_3$)から選択される、方法６.２７。
６.２９　還元剤がボラン－ＴＨＦ錯体である、方法６.２８。
６.３０　工程(ｂ)の溶媒がトルエンとＴＨＦの混合物である、方法１Ｊまたは２Ｊまたは６.１以降の何れか。
６.３１　工程(ｂ)の還元剤が１.５～５当量、例えば、２～４当量または２.５～３.５当量または約３当量の量で存在する、方法１Ｊまたは２Ｊまたは６.１以降の何れか。
６.３２　脱保護工程(ｃ)が酸または塩基介在開裂反応、加水分解反応(例えば、酸または塩基触媒)または水素化反応である、方法１Ｊまたは２Ｊまたは６.１以降の何れか。

６.３３　脱保護工程(ｃ)が水性加水分解、例えば、酸性または塩基性加水分解である、方法６.３２。
６.３４　水性加水分解が、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸および硝酸から選択される酸性触媒を含む、方法６.３３。
６.３５　水性加水分解が塩酸水溶液を含む、方法６.３３。
６.３６　水性加水分解が、例えば、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムなどのアルカリ金属またはアルカリ土類金属水酸化物から選択される塩基性触媒を含む、方法６.３３。
６.３７　脱保護工程(ｃ)が、例えば、所望により無溶媒でまたは有機溶媒と共に強酸(例えば、塩酸、トリフルオロ酢酸またはメタンスルホン酸)を含む酸介在開裂である、方法６.３２。
６.３８　脱保護工程(ｃ)が、例えば、有機溶媒中の有機塩基(例えばピペリジン)を含む塩基介在開裂である、方法６.３２。
６.３９　脱保護工程(ｃ)が水素化反応、例えば、遷移金属触媒(例えば、白金またはパラジウム)および水素を含む接触水素化である、方法６.３２。
６.４０　式１Ｉまたは２Ｉの化合物(例えば、１.１～１.８または２.１～２.８の何れかの化合物)が固体、例えば、非晶質または結晶固体として得られる、方法１Ｊまたは２Ｊまたは６.１以降の何れか。
６.４１　式１Ｉまたは２Ｉの化合物(例えば、１.１～１.８または２.１～２.８の何れかの化合物)が実質的に純粋な形態、例えば、９０wt%を超える純度、または、例えば、９５wt%を超える純度、９８.５%～１００wt%の純度で得られる、方法１Ｊまたは２Ｊまたは６.１以降の何れか。
６.４２　式１Ｉまたは２Ｉの化合物(例えば、１.１～１.８または２.１～２.８の何れかの化合物)が、所望により、結晶固体として、遊離形態(すなわち、遊離塩基形態)で得られる、方法１Ｊまたは２Ｊまたは６.１以降の何れか。
６.４３　式１Ｉまたは２Ｉの化合物(例えば、１.１～１.８または２.１～２.８の何れかの化合物)が塩形態、例えば、酸付加塩形態で得られる、方法１Ｊまたは２Ｊまたは６.１以降の何れか。
６.４４　式１Ｉまたは２Ｉの化合物(例えば、１.１～１.８または２.１～２.８の何れかの化合物)が、例えば、塩基対酸モル比１：１～３：１の塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩またはメタンスルホン酸塩から選択される付加塩として得られる、方法６.４３。
６.４５　式１Ｉまたは２Ｉの化合物(例えば、１.１～１.８または２.１～２.８の何れかの化合物)が塩酸塩、例えば、固体塩酸塩または結晶固体塩酸塩(例えば、一塩酸塩、二塩酸塩および／または三塩酸塩)として得られる、方法６.４４。
６.４６　方法が式１Ｆおよび１Ｈまたは２Ｆおよび２Ｈの中間体の単離なしにまたは精製なしに行われる、方法１Ｊまたは２Ｊまたは６.１以降の何れか。
６.４７　工程(ａ)、(ｂ)および(ｃ)がひとつの反応容器または連結された一組の複数反応容器で連続的に実施される、方法１Ｊまたは２Ｊまたは６.１以降の何れか。
６.４８　式１Ｉまたは２Ｉの化合物(例えば、１.１～１.８または２.１～２.８の何れかの化合物)が約５０ppm未満の銅または約１０ppm未満の銅または約５ppm未満の銅を有する形態で得られる、方法１Ｊまたは２Ｊまたは６.１以降の何れか。
６.４９　式１Ｊまたは２Ｊの化合物が、それぞれ、式３.１～３.１５または４.１～４.１５の化合物である、方法１Ｊまたは２Ｊまたは６.１以降の何れか。
６.５０　工程(ｄ)の適当なアルキル化剤が一般式Ｑ－Ｘの化合物(式中、Ｑは４－(４－フルオロフェニル)－４－オキソブチルおよび３－(４－フルオロフェノキシ)プロピルから選択され、Ｘは何らかの適当な脱離基(例えば、求核性置換反応を受けやすいことが当分野で知られる官能基)である)である、方法１Ｊまたは２Ｊまたは６.１以降の何れか。
６.５１　基Ｘがクロロ、ブロモ、ヨード、C_{1-4}アルキルスルホニルオキシ(例えばメタンスルホニルオキシ)および場合により置換されているアリールスルホニルオキシ(例えば、ベンゼンスルホニルオキシ、４－ニトロベンゼンスルホニルオキシ、４－ハロスルホニ

ルオキシなど)から選択される、方法６.５０。
６.５２　式１Ｊまたは２Ｊの化合物の基Ｑが４－(４－フルオロフェニル)－４－オキソブチルである、方法１Ｊまたは２Ｊまたは６.１以降の何れか。
６.５３　式１Ｊまたは２Ｊの化合物の基Ｑが３－(４－フルオロフェノキシ)プロピルである、方法１Ｊまたは２Ｊまたは６.１以降の何れか。
６.５４　アルキル化剤が４－クロロ－４’－フルオロブチロフェノンまたは１－クロロ－３－(４－フルオロフェノキシ)プロパンである、方法１Ｊまたは２Ｊまたは６.１以降の何れか。
６.５５　工程(ｄ)がアルキル化剤(例えば、４－クロロ－４’－フルオロブチロフェノン)を１～３当量、例えば、１～２当量または１.２５～１.７５当量または約１.５当量の量で含む、例えば、１.３５～１.６５当量、方法１Ｊまたは２Ｊまたは６.１以降の何れか。
６.５６　工程(ｄ)が適当な塩基、例えば、有機塩基(例えばアミン塩基)または無機塩基(例えば、水素化物、アルコキシド、アリールオキシド、炭酸、重炭酸、リン酸または水酸化物塩基)をさらに含む、方法１Ｊまたは２Ｊまたは６.１以降の何れか。
６.５７　工程(ｄ)の塩基がトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸ナトリウムおよび炭酸カリウムから選択される、方法６.５６。
６.５８　工程(ｄ)の塩基が炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムである、方法６.５７。
６.５９　炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムが１～５当量、例えば、２～４当量または２.５～３.５当量または約３当量、例えば、２.７～３.３当量の量で存在する、方法６.５８。
６.６０　工程(ｄ)が、所望により、０.７５～１.５当量または１～１.２５当量または約１当量、例えば、０.９～１.１当量の量で無機ヨウ化物塩(例えば、ヨウ化カリウムまたはヨウ化ナトリウム)をさらに含む、方法１Ｊまたは２Ｊまたは６.１以降の何れか。
６.６１　工程(ｄ)の溶媒が３－ペンタノンである、方法１Ｊまたは２Ｊまたは６.１以降の何れか。
６.６２　式１Ｊまたは２Ｊの化合物が工程(ｄ)から遊離塩基形態で得られる、方法１Ｊまたは２Ｊまたは６.１以降の何れか。
６.６３　式１Ｊまたは２Ｊの化合物が工程(ｄ)から塩形態、例えば、酸付加塩(例えば、塩酸塩)で得られる、方法１Ｊまたは２Ｊまたは６.１以降の何れか。
６.６４　式１Ｊまたは２Ｊの化合物が工程(ｄ)から遊離塩基形態で得られ、方法がさらに遊離塩基形態の該式１Ｊまたは２Ｊの化合物を、塩形態、例えば、酸付加塩形態(例えば、トシル酸塩形態、例えば、一トシル酸塩および／または二トシル酸塩形態)の式１Ｊまたは２Ｊの化合物に変換する工程(ｅ)をさらに含む、方法６.６２。
６.６５　工程(ｅ)を、工程(ｄ)からの遊離塩基形態の式１Ｊまたは２Ｊの化合物と適切な酸を、１以上の有機溶媒または水またはそれらの混合物で反応させることにより行う、方法６.６４。
６.６６　工程(ｅ)の酸がトルエンスルホン酸である、方法６.６４または６.６５。
６.６７　トルエンスルホン酸の量が０.９～３.２当量、０.９～２.２当量、０.９～１.２当量、例えば、０.９５～１.１０当量または０.９５～１.０５当量または約１.０当量、例えば、０.８９～１.１当量である、方法６.６６。
６.６８　工程(ｅ)の溶媒がエタノール、イソプロパノール、水、メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルまたはそれらの混合物を含む、方法６.６６または６.６７。
６.６９　工程(ｅ)の溶媒が実質的にイソプロパノール、例えば、少なくとも７０体積％イソプロパノールまたは少なくとも８０体積％イソプロパノールまたは少なくとも９０体積％イソプロパノールを含む、方法６.６８。
６.７０　工程(ｅ)の溶媒が本質的にイソプロパノールおよびメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル、例えば、少なくとも７０体積％、８０体積％または９０体積％イソプロパノールと残りは本質的にメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルからなる、方法６.６９。
６.７１　方法が遊離塩基形態の式１Ｊまたは２Ｊの化合物を提供する、方法１Ｊまたは２Ｊまたは６.１以降の何れか。
６.７２　方法が酸付加塩形態の式１Ｊまたは２Ｊの化合物を提供する、方法１Ｊまたは２

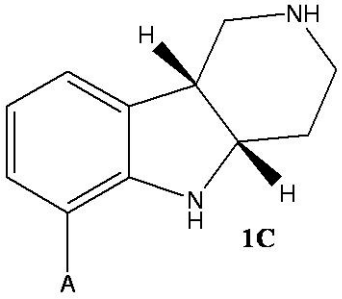
Ｊまたは６.１以降の何れか。
６.７３　酸付加塩形態がトシル酸塩形態(例えば、一トシル酸塩、二トシル酸塩または三トシル酸塩形態またはそれらの混合物)である、方法６.７２。
６.７４　方法がさらに、工程(ｅ)の後または工程(ｅ)がなければ工程(ｄ)の後、塩形態での最初に形成した式１Ｊまたは２Ｊの化合物の適当な溶媒からの結晶化および／または再結晶を含み、同じ塩形態の結晶化したまたは再結晶した式１Ｊまたは２Ｊの化合物を得る(例えば、１または２ラウンドまたはそれ以上の結晶化を使用して、高純度を達成し得る)、方法１Ｊまたは２Ｊまたは６.１以降の何れか。
６.７５　１以上の結晶化の何れかのための適当な結晶化溶媒がエタノール、イソプロパノール、水、メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルまたはそれらの混合物を含む、例えば、最初にイソプロパノールから結晶化および２回目にイソプロパノール／水から再結晶を含む、方法６.７４。
６.７６　１以上の結晶化の何れかのための適当な結晶化溶媒が、所望により体積比で９０：１０～９９：１、例えば、９５：５～９９：１または９７：３～９９：１または約９８：２でイソプロパノールおよび水を含む、方法６.７５。
６.７７　再結晶が種晶(例えば、本方法の生成物の種晶)の添加を含む、６.７４～６.７６の何れかの方法。
６.７８　方法が、工程(ｅ)から得た式１Ｊまたは２Ｊの化合物の最初の塩形態を式１Ｊまたは２Ｊの化合物の異なる塩形態に変換する工程(ｆ)をさらに含む、方法１Ｊまたは２Ｊまたは６.１以降の何れか。
６.７９　新規塩形態および最初の塩形態がいずれも酸付加塩である、方法６.７８。
６.８０　新規塩形態が二酸付加塩または三酸付加塩であり、最初の塩形態が同塩の一酸付加塩である、方法６.７９。
６.８１　新規塩形態が二トシル酸塩または三トシル酸塩形態であり、最初の塩形態が一トシル酸塩形態である、方法６.８０。
６.８２　工程(ｆ)が適当な溶媒への最初の塩形態の溶解または懸濁、続く０.９～１.５当量、例えば、０.９５～１.２５当量または１.０～１.１５当量の適切な酸(例えば、トルエンスルホン酸)の付加を含む、方法６.７９～６.８１の何れか。
６.８３　適当な溶媒がエタノール、イソプロパノール、水、メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルまたはそれらの混合物から選択される、方法６.８２。
６.８４　工程(ｅ)で最初に形成された塩が工程(ｆ)の前に単離および／または精製および／または特徴づけされる、６.７８～６.８３の何れかの方法。
６.８５　方法が固体形態、例えば、固体非晶質形態または固体結晶形態の式１Ｊまたは２Ｊの化合物を提供する、方法１Ｊまたは２Ｊまたは６.１以降の何れか。
６.８６　方法が安定な、結晶塩形態、例えば、安定な結晶トシル酸塩形態(例えば、一トシル酸塩、二トシル酸塩または三トシル酸塩形態)で式１Ｊまたは２Ｊの化合物を提供する、方法１Ｊまたは２Ｊまたは６.１以降の何れか。
６.８７　方法が、全ての他の立体異性体に対して少なくとも７０％、好ましくは少なくとも８０％、より好ましくは少なくとも９０％、最も好ましくは９５％～１００％のｃｉｓ立体異性体を提供する、方法１Ｊまたは２Ｊまたは６.１以降の何れか。
６.８８　方法が実質的にエナンチオマー的に純粋な形態、例えば、少なくとも９０％ｅ.ｅ.、好ましくは少なくとも９５％ｅ.ｅ.または少なくとも９７％ｅ.ｅ.または少なくとも９９％ｅ.ｅ.または少なくとも９９.５％ｅ.ｅ.または少なくとも９９.９％ｅ.ｅ.～１００％ｅ.ｅ.の式１Ｊまたは２Ｊの化合物を提供する、方法１Ｊまたは２Ｊまたは６.１以降の何れか。
６.８９　方法が実質的に純粋な形態、例えば、ＨＰＬＣにより測定して、例えば９５％を超える純粋な形態または９７％を超える、９８％を超える、９８.５％を超える、９９％を超える、９９.５％を超えるまたは９９.９％～１００％の純粋な形態で式１Ｊまたは２Ｊの化合物を提供する、方法１Ｊまたは２Ｊまたは６.１以降の何れか。
６.９０　方法が約５０ppm未満の銅または約１０ppm未満の銅または約５ppm未満の銅を

有する形態で式１Ｊまたは２Ｊの化合物を提供する、方法１Ｊまたは２Ｊまたは６.１以降の何れか。
６.９１　方法が式１Ｊまたは２Ｊの化合物を少なくとも０.００１重量％であって、１重量％未満の式１Ｋまたは２Ｋ、１Ｌまたは２Ｌ、１Ｍまたは２Ｍ、１Ｎまたは２Ｎ、１Ｏまたは２Ｏ、１Ｐまたは２Ｐおよび１Ｑまたは２Ｑの化合物から選択される少なくとも一つの化合物との混合物で提供する、方法１Ｊまたは２Ｊまたは６.１～６.９０の何れか。
６.９２　方法が式１Ｊまたは２Ｊの化合物を少なくとも０.０１重量％であって、０.５重量％未満の式１Ｋまたは２Ｋ、１Ｌまたは２Ｌ、１Ｍまたは２Ｍ、１Ｎまたは２Ｎ、１Ｏまたは２Ｏ、１Ｐまたは２Ｐおよび１Ｑまたは２Ｑの化合物から選択される少なくとも一つの化合物との混合物で提供する、方法６.９１。
６.９３　方法が式１Ｊまたは２Ｊの化合物を式１Ｋまたは２Ｋ、１Ｌまたは２Ｌ、１Ｍまたは２Ｍ、１Ｎまたは２Ｎ、１Ｏまたは２Ｏ、１Ｐまたは２Ｐおよび１Ｑまたは２Ｑの化合物から選択される少なくとも０.０１重量％であって、０.５重量％未満の少なくとも２つまたは少なくとも３つまたは少なくとも４つの化合物との混合物で提供する、方法６.９１。
６.９４　方法が式１Ｊの化合物を少なくとも０.００１重量％であって、１重量％未満の式１Ｋ、１Ｌ、１Ｍ、１Ｎ、１Ｏ、１Ｐおよび２Ｑの化合物の各々、例えば、少なくとも０.０１％であって、０.５重量％未満の該化合物の各々との混合物で提供する、方法６.９１。
６.９５　方法が式２Ｊの化合物を少なくとも０.００１重量％であって、１重量％未満の式２Ｋ、２Ｌ、２Ｍ、２Ｎ、２Ｏ、２Ｐおよび２Ｑの化合物の各々、例えば、少なくとも０.０００５％であって、０.５重量％未満の該化合物の各々との混合物で提供する、方法６.９１。
６.９６　方法が式１Ｊの化合物を約０.０１～０.８０重量％の式１Ｋの化合物および／または約０.００５～０.４０重量％の式１Ｌの化合物および／または約０.００５～０.３０重量％の式１Ｍの化合物および／または約０.０１～０.６０重量％の式１Ｎの化合物および／または約０.００５～０.４０重量％の式１Ｏの化合物および／または約０.００５～０.４５重量％の式１Ｐの化合物および／または約０.０００５～０.３０重量％の式１Ｑの化合物との混合物で提供する、方法６.９１。
６.９７　方法が式２Ｊの化合物を約０.０１～０.８０重量％の式２Ｋの化合物および／または約０.００５～０.４０重量％の式２Ｌの化合物および／または約０.００５～０.３０重量％の式２Ｍの化合物および／または約０.０１～０.６０重量％の式２Ｎの化合物および／または約０.００５～０.４０重量％の式２Ｏの化合物および／または約０.００５～０.４５重量％の式２Ｐの化合物および／または約０.００５～０.３０重量％の式２Ｑの化合物との混合物で提供する、方法６.９１。
６.９８　式１Ｋまたは２Ｋ、１Ｌまたは２Ｌ、１Ｍまたは２Ｍ、１Ｎまたは２Ｎ、１Ｏまたは２Ｏ、１Ｐまたは２Ｐおよび１Ｑまたは２Ｑの化合物において、基Ｒがメチルであり、基Ｑが－(Ｃ＝Ｏ)－である、方法６.９１～６.９７の何れか。
６.９９　方法がｐ－トシル酸塩形態、例えば、固体結晶ｐ－トシル酸塩形態での式１Ｊまたは２Ｊの化合物の単離および／または精製を含み、方法がさらに式１Ｊまたは２Ｊの化合物と少なくとも１モル当量のトルエンスルホン酸を合わせることを含む、方法１Ｊまたは２Ｊまたは６.１～６.９８の何れか。
６.１００　溶媒が水および／またはアルコール性溶媒(例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール)および／またはケトン溶媒(例えば、アセトン、２－ブタノン、２－ペンタノン、３－ペンタノン、シクロヘキサノン、シクロペンタノン)および／またはエーテル溶媒(例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、１,４－ジオキサン、メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル)および／または炭化水素溶媒(例えば、ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサン、シクロペンタン)またはこれらの何れかの組み合わせである、方法６.９９。
６.１０１　式１Ｊまたは２Ｊの化合物のｐ－トシル酸塩が、全体としてまたは一部、ニトシル酸塩式１Ｊまたは２Ｊの塩の化合物に変換される、方法６.９９または６.１００。

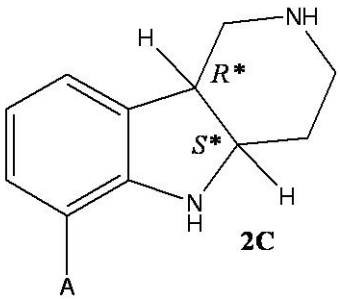
６.１０２　以下の工程をとおして、ここでの実施態様の何れかに記載された次の工程の何れかまたは全てをさらに含む、方法１Ｊまたは２Ｊまたは６.１～６.９４の何れか：
ａ.所望により酢酸溶媒中で、遊離形態または塩形態の２－ブロモフェニルヒドラジンと、所望により水和物形態の、遊離形態または塩形態の４－ピペリジノンを反応させることによる、式１Ａの化合物の製造；
ｂ.(ａ)式１Ａの化合物の式１Ｂの化合物への還元であって、所望により還元が式１Ａの化合物とトリエチルシランおよびメタンスルホン酸の反応を含むもの、および(ｂ)キラル塩分割またはキラルクロマトグラフィーにより式１Ｂの立体異性体を分離して、式１Ｃまたは２Ｃの化合物を得て、所望によりキラル塩分割がＳ－マンデル酸を使用する一分割工程で実施されるものによる、遊離形態または塩形態の式１Ｃまたは２Ｃの化合物の製造；
ｃ.塩基存在下保護剤での式１Ｃまたは２Ｃの化合物のピペリジンアミンの保護による、遊離形態または塩形態の式１Ｄまたは２Ｄの化合物の製造；
ｄ.式１Ｄまたは２Ｄの化合物を(ａ)求核性アルキルハライドおよび(ｂ)塩基でＮ－アルキル化することによる、遊離形態または塩形態での式１Ｅまたは２Ｅの化合物の製造。

【００５５】
　ある実施態様において、方法１Ｉ、２Ｉ、１Ｊ、２Ｊまたは５.１～５.５２または６.１～６.１０２の何れかは、遊離形態または塩形態の式１Ｃまたは２Ｃ

【化１２】



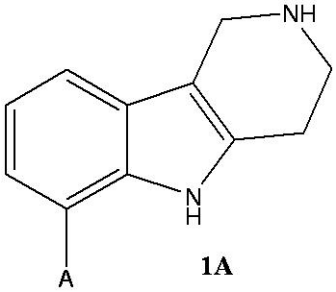
1C



2C

の化合物を製造する工程をさらに含んでよく、
ａ）式１Ａ

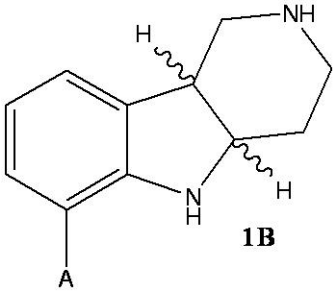
【化１３】



1A

の化合物を式１Ｂ

【化１４】



1B

の化合物に還元し；ここで、式１Ａ、１Ｂ、１Ｃおよび／または２Ｃの化合物の置換基ＡはＢｒ、ＣｌおよびＩから選択され；そして
ｂ）式１Ｂの化合物の立体異性体(例えば、エナンチオマー)をキラル酸分割またはキラルクロマトグラフィーにより分離して式１Ｃまたは２Ｃの化合物を得て；所望により式１Ｃまたは２Ｃの化合物は全ての他の立体異性体に対して少なくとも７０％、好ましくは少なくとも８０％、より好ましくは少なくとも９０％、最も好ましくは９５％を超え、１００％までｃｉｓ立体異性体であり；および／または式１Ｃまたは２Ｃの化合物は少なくとも７０％、好ましくは少なくとも８０％、より好ましくは少なくとも９０％、最も好ましくは９５％を超えるまたは９７％を超えるまたは９９％を超えるまたは９９.９％～１００％のエナンチオマー過剰率(ｅ.ｅ.)(例えば、４ａＳ、９ｂＲエナンチオマーまたはａＲ、９ｂＳエナンチオマー)を有する
サブステップを含む。

【００５６】

式１Ａの化合物の式１Ｂの化合物への還元は、酸(例えば、酢酸、メタンスルホン酸またはトリフルオロ酢酸)存在下のシラン類；金属(例えば、亜鉛)および鉱酸(例えば塩酸)；ナトリウムおよび液体アンモニア；エタノール中ナトリウム；またはボラン－アミン錯体(例えばテトラヒドロフラン中のボラン－トリエチルアミン)の使用を介して；ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド；またはナトリウムシアノボロハイドライドを含むが、これらに限定されない還元剤の使用により達成され得る。式１Ａの化合物の式１Ｂの化合物への変換は、式１Ａの化合物を、酸化パラジウム、パラジウム／炭素または酸化白金などの触媒存在下、水素で処理する接触水素化を介しても達成され得る(Hudlicky, M., “Reductions in Organic Chemistry”, Ellis Horwood, Ltd., Chichester, UK, 1984参照)。式２Ａの化合物の式２Ｂの化合物への還元は、式１Ａの化合物から式１Ｂの化合物への還元について記載したのに類似する薬剤、例えば酸(例えば、酢酸、メタンスルホン酸またはトリフルオロ酢酸)存在下のシラン類(例えば、トリエチルシラン)；金属(例えば、亜鉛)および鉱酸(例えば塩酸)；ナトリウムおよび液体アンモニア；エタノール中ナトリウム；またはボラン－アミン錯体(例えばテトラヒドロフラン中のボラン－トリエチルアミン)の使用を介して；ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド；またはナトリウムシアノボロハイドライドの使用により達成され得る。式２Ａの化合物の式２Ｂの化合物への変換は、式２Ａの化合物が酸化パラジウム、パラジウム／炭素または酸化白金などの触媒の存在下水素で処理される接触水素化によっても達成され得る。式１Ａまたは２Ａの化合物の還元の特に好ましい実施態様において、還元は、トリフルオロ酢酸の存在下トリエチルシランまたはメタンスルホン酸の存在下トリエチルシランの使用により達成される。特に、メタンスルホン酸のトリフルオロ酢酸への置き換えが、収率、反応時間および費用効率を顕著に改善させることが予想外に判明した。例えば、１０体積のトリフルオロ酢酸の代わりに４体積のメタンスルホン酸を使用すると、高価なトリエチルシラン反応材(７体積から１.３体積)の必要性を顕著に減少させて、反応時間を４５時間から２～５時間に短縮し、同時にこの工程での収率を増加させることを可能とする。

【００５７】

ある実施態様において、式１Ｃまたは２Ｃの化合物を製造するための式１Ｂの化合物の異性体のエナンチオマー富化(または分離)は、キラルスルホン酸類またはモノもしくはジカルボン酸類またはそれらの誘導体などのキラル酸が使用される、キラル塩分割により達成され得る。このような酸の例は、(＋／－)／(Ｒ／Ｓ)酒石酸、(＋／－)／(Ｒ／Ｓ)(モノ－またはジ－アセチル)酒石酸、(＋／－)／(Ｒ／Ｓ)(モノ－またはジ－ベンゾイル)酒石酸、(＋／－)／(Ｒ／Ｓ)(モノ－またはジ－ピバロイル)酒石酸、(＋／－)／(Ｒ／Ｓ)マンデル酸、(＋／－)／(Ｒ／Ｓ)アセトキシフェニル酢酸、(＋／－)／(Ｒ／Ｓ)メトキシフェニル酢酸、(＋／－)／(Ｒ／Ｓ)ヒドロキシマンデル酸、(＋／－)／(Ｒ／Ｓ)ハロマンデル酸(例えば４－フルオロマンデル酸)、(＋／－)／(Ｒ／Ｓ)乳酸および(＋／－)／(Ｒ／Ｓ)カンファースルホン酸を含むが、これらに限定されない。同様に、式２Ｂの化合物のエナンチオマー分離は、キラルスルホン酸類またはモノもしくはジカルボン酸類またはそれらの誘導体

などのキラル酸が使用されるキラル塩分割により達成され得る。このような酸の例は、(＋／－)／(Ｒ／Ｓ)酒石酸、(＋／－)／(Ｒ／Ｓ)(モノ－またはジ－アセチル)酒石酸、(＋／－)／(Ｒ／Ｓ)(モノ－またはジ－ベンゾイル)酒石酸、(＋／－)／(Ｒ／Ｓ)(モノ－またはジ－ピバロイル)酒石酸、(＋／－)／(Ｒ／Ｓ)マンデル酸、(＋／－)／(Ｒ／Ｓ)アセトキシフェニル酢酸、(＋／－)／(Ｒ／Ｓ)メトキシフェニル酢酸、(＋／－)／(Ｒ／Ｓ)ヒドロキシマンデル酸、(＋／－)／(Ｒ／Ｓ)ハロマンデル酸(例えば４－フルオロマンデル酸)、(＋／－)／(Ｒ／Ｓ)乳酸および(＋／－)／(Ｒ／Ｓ)カンファースルホン酸を含むが、これらに限定されない。好ましくは、式１Ｂまたは２Ｂの化合物の分割は、マンデル酸を使用して達成される。特に好ましい実施態様において、該酸は(Ｓ)－(＋)－マンデル酸である。分割は、望まないエナンチオマーがまず除去されるように最適化され得る。それゆえに、他の好ましい実施態様において、望まないエナンチオマーをまず除去するために(Ｒ)－(－)－マンデル酸が加えられ、次いで所望の生成物を得るために(Ｓ)－(＋)－マンデル酸を加えることにより、分割が達成される。ある実施態様において、(Ｓ)－(＋)－マンデル酸のみを使用して、１回分割のみが実施される。分割のための好ましい溶媒は、メタノール、エタノール、メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル(ＭＴＢＥ)およびこれらの組み合わせを含む。

【００５８】

他の実施態様において、式１Ｂの化合物の立体異性体のエナンチオマー富化(または分離)は、キラルクロマトグラフィーを使用して、例えば商品名「Chiralpak(登録商標)ＡＤ(登録商標)」として販売されているアミロースストリス(３,５－ジメチルフェニルカルバメート)カラムを使用して、達成され得る。式１Ｂの異性体は、１００～４５０mL／分の流速でエタノールなどの移動相を用いて分離および溶出され得る。さらに他の実施態様において、式１Ｂの異性体をメタノールまたはイソプロピルアルコールなどの移動相を用いて分離および溶出し得る。所望の化合物、好ましくは、式１Ｃまたは２Ｃの化合物のフラクションを集め、単離し得る。ある実施態様において、キラルクロマトグラフィーは、Chiralpak(登録商標)ＡＤ(登録商標)、２０μm、５cm内径×５０cm長カラムおよび１５０mL／分の流速で１００％エタノール移動相の使用を含む。他の実施態様において、キラルクロマトグラフィーは、Chiralpak(登録商標)ＡＤ(登録商標)、２０μm、１１cm内径×２５cm長カラムおよび４００mL／分の流速で１００％エタノール移動相の使用を含む。

【００５９】

式１Ｃまたは２Ｃの化合物を得るために式１Ｂの化合物の異性体を分離することにより、化合物のジアステレオマーまたはエナンチオマー組成が固定されるかまたは実質的に固定され、式１Ｊまたは２Ｊの化合物に至る連続する全てのさらなる反応が化合物のジアステレオマーまたはエナンチオマー組成を実質的に変化させないことは理解される。それゆえに、本発明の全ての態様および実施態様において、式１Ｄ、１Ｅ、１Ｆ、１Ｈおよび１Ｉの中間体の各々は、各々、実質的に、本質的にまたは完全に単一ｃｉｓエナンチオマーであり、逆のｃｉｓ異性体またはあらゆるｔｒａｎｓ異性体を除去し得る。同様に、本発明の全ての態様および実施態様において、式２Ｄ、２Ｅ、２Ｆ、２Ｈおよび２Ｉの中間体の各々は、各々、実質的に、本質的にまたは完全に単一ｃｉｓエナンチオマー、特に４ａＳ、９ｂＲエナンチオマーであり、逆のｃｉｓ異性体またはあらゆるｔｒａｎｓ異性体を除去し得る。それゆえに、ここで使用する、式１Ｄ、２Ｄ、１Ｅ、２Ｅ、１Ｆ、２Ｆ、１Ｈ、２Ｈ、１Ｉおよび２Ｉの中間体の各々は、全ての他の立体異性体に対して、少なくとも７０％、好ましくは少なくとも８０％、より好ましくは少なくとも９０％、最も好ましくは９５％～１００％のｃｉｓ立体異性体であり得る；および／または少なくとも７０％、好ましくは少なくとも８０％、より好ましくは少なくとも９０％、最も好ましくは９５％を超えるまたは９７％を超えるまたは９８.５％を超えるまたは９９％を超えるまたは９９.９％～１００％のエナンチオマー過剰率(ｅ.ｅ.)を有し得る。

【００６０】

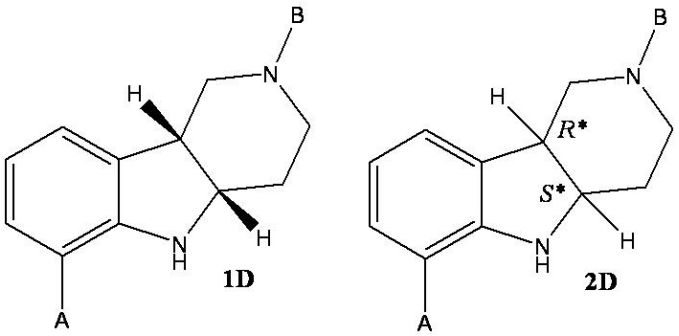
ある実施態様において、方法１Ｉ、２Ｉ、１Ｊ、２Ｊまたは５.１～５.５２または６.１～６.１０２の何れかは、２－ブロモフェニルヒドラジンと４－ピペリジノンを酸性溶媒で反応させることによる(フィッシャー・インドール反応)、遊離形態または塩形態の式１Ａ

の化合物の製造工程をさらに含み得る。ある実施態様において、２－ブロモフェニルヒドラジンおよび／または４－ピペリジノンは、酸付加塩、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、酢酸塩またはトリフルオロ酢酸塩として提供される。ある実施態様において、４－ピペリジノンは水和物、例えば、一水和物として存在する。ある実施態様において、生成物は酸付加塩、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、トリフルオロ酢酸塩、硫酸塩または酢酸塩として得られる。溶解された酸(例えば、ＨＣｌ、ＨＢｒ、H_2SO_4、酢酸)を含む何らかの適当な溶媒、例えば、水性またはアルコール性溶媒中(例えば、水、メタノール、エタノールまたはイソプロパノールまたはそれらの何らかの混合物)または無溶媒酸性溶媒中(例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸)で反応を実施し得る。ある実施態様において、生成物が難溶性である溶媒の使用により、収率が改善され得る。ある実施態様において、溶媒として無溶媒酢酸を使用することにより収率が改善される。

【００６１】

ある実施態様において、方法１Ｉ、２Ｉ、１Ｊ、２Ｊまたは５.１～５.５２または６.１～６.１０２の何れかは、遊離形態または塩形態の式１Ｄまたは２Ｄ

【化１５】



〔式中、

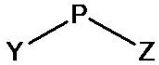
(ｉ) ＡはＢｒ、ＣｌおよびＩから選択され、そして

(ii) Ｂはここに定義する保護基である。〕

の化合物を製造する工程であって、式１Ｃまたは２Ｃの化合物のピペリジンアミンを、塩基存在下保護剤で保護する工程を含み、

ここで、該保護剤が一般式

【化１６】



〔式中、

(ｉ) Ｙはハロゲン、イミダゾリル、ベンゾトリアゾール、Ｎ－(オキシ)スクシンイミド、アルコキシ、－Ｏ－アルキルアリールまたは－Ｏ－アリールであり、

(ii) Ｚは場合により置換されているアルキル、アリール、アルキルアリールまたは－ＯＲであり、ここで、Ｒがアルキル、アリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、

(iii) Ｐは－CH_2－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－または$S(O)_2$である。〕

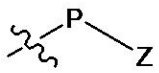
を有するものである、工程を含む工程をさらに含み得る。

【００６２】

式１Ｃまたは２Ｃの化合物との反応のための適当な保護剤の例は、ベンジルオキシカルボニルクロライド(Ｃｂｚ－Ｃｌ)、トリフェニルメチルクロライド、クロロギ酸エチル、ｔ－ブトキシカルボニル無水物(Boc_2O)、炭酸ベンジル Ｎ－スクシンイミジルまたはハロゲン化ベンゾイル(例えば塩化または臭化ベンゾイル)、(ベンジルオキシカルボニル)－ベンゾトリアゾール、ハロゲン化ベンジル(例えば塩化または臭化ベンジル)、１－アレーンスルホニルクロライドまたはトルエンスルホニルクロライドを含むが、これらに限定

されない。式１Ｃまたは２Ｃの化合物の保護基の他の例は、ｐ－メトキシベンジルクロライド、ｐ－メトキシ臭化ベンジルまたはｐ－メトキシベンズアルデヒドを使用して製造され得るｐ－メトキシベンジルである。ここに開示する保護剤は包括的であることを意図しない。アミン保護剤のさらなる例については、これに関する多くの一般的参考書の一つ、例えば、引用によりその開示を本明細書に包含させる“Protective Groups in Organic Synthesis”by Theodora Green (出版社: John Wiley & Sons)を参照のこと。式１Ｃまたは２Ｃの化合物への保護剤の添加により、得られた化合物１Ｄまたは２Ｄの置換基Ｂは、それゆえに一般式

【化１７】



〔式中、
(ｉ) Ｚは場合により置換されているアルキル、アリール、アルキルアリールまたは－ＯＲであり、ここで、Ｒがアルキル、アリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、
(ii) Ｐは－ＣＨ$_2$－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－またはＳ(Ｏ)$_2$である。〕
を有する。

【００６３】

この実施態様の保護工程は、一般にブチルリチウムまたは水素化金属(例えば、水素化カリウム)、アルカリまたはアルカリ土類金属の重炭酸塩、炭酸塩または水酸化物(例えば、カリウムまたは炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウムまたは水酸化ナトリウム)または有機アミン類(例えば、トリエチルアミン)などの塩基の付加を必要とする。好ましくは、式１Ｄまたは２Ｄの化合物の保護剤はクロロギ酸エチルまたはＢＯＣ無水物である。特に好ましい実施態様において、該保護剤はクロロギ酸エチルであり、該塩基はトリエチルアミンまたは水酸化ナトリウムである。

【００６４】

ある実施態様において、式１Ｃまたは２Ｃの化合物の式１Ｄまたは２Ｄの化合物への変換は、水とＴＨＦの混合物中のクロロギ酸エチルおよび水酸化ナトリウムでの処理を含む。

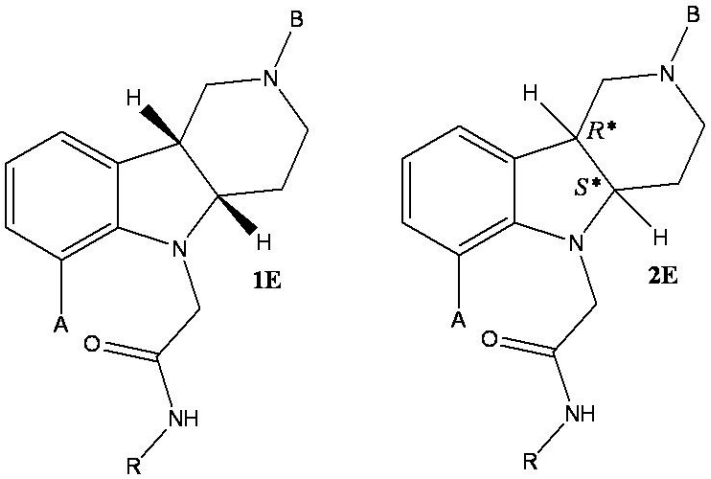
【００６５】

ある実施態様において、式１Ｃまたは２Ｃの化合物のピペリジン窒素を保護する方法は、まず式１Ｃまたは２Ｃの化合物の塩、例えばマンデル酸塩を適当な塩基で中和し、続いて式１Ｃまたは２Ｃの化合物の遊離塩基を単離、分離または精製することを含む。次いで、式１Ｃまたは２Ｃの化合物のピペリジン窒素の保護のための適切な反応材を適当な塩基と共に加え、式１Ｄまたは２Ｄの化合物を得る。中和に使用する塩基は、保護反応に使用する塩基であってもなくてもよい。他の実施態様において、式１Ｃまたは２Ｃの化合物の塩(例えば、マンデル酸塩)を、一工程で式１Ｄまたは２Ｄの化合物に到達するために、過剰の塩基の存在下、適切な保護剤と反応させる。それゆえに、これらの実施態様では、遊離塩基形成とアシル化反応が同時に実施される。好ましくは、塩基は水酸化ナトリウムである。

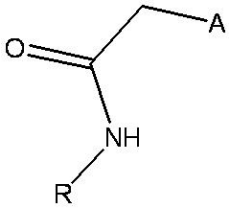
【００６６】

ある実施態様において、方法１Ｉ、２Ｉ、１Ｊ、２Ｊまたは５.１～５.５２または６.１～６.１０２の何れかは、遊離形態または塩形態の式１Ｅまたは２Ｅ

【化１８】



〔式中、
(ｉ) ＡはＢｒ、ＣｌおよびＩから選択され、
(ii) ＲはＨおよびＣ１－４アルキル(例えばメチル)から選択され、そして
(iii) Ｂはここに定義する保護基である。〕
の化合物を製造する工程であって、上記式１Ｄまたは２Ｄの化合物を、(ａ)一般式
【化１９】



〔式中、
(ｉ) Ａ＝Ｃｌ、Ｆ、ＢｒまたはＩであり、そして
(ii) ＲはＨまたはＣ１－４アルキルである。〕
の求核性アルキルハライドおよび(ｂ)塩基でＮ－アルキル化する工程を含む、工程を含み得る。

【００６７】

式１Ｄおよび２Ｄの化合物のアルキル化に適当な求核性アルキルハライドの例は、２－クロロアセトアミド、２－ブロモアセトアミド、Ｎ－Ｃ１－４アルキル２－クロロアセトアミド類(例えば、Ｎ－メチル２－クロロアセトアミド)およびＮ－Ｃ１－４アルキル２－ブロモアセトアミド類(例えば、Ｎ－メチル２－ブロモアセトアミド)を含むが、これらに限定されない。該アルキル化に有用な塩基の例は、アミン塩基(例えば、アンモニア、トリエチルアミン、Ｎ,Ｎ’－ジイソプロピルエチルアミンまたは４－(ジメチルアミノ)ピリジン(ＤＭＡＰ)、１,５－ジアザビシクロ[４.３.０]－ノン－５－エン(ＤＢＮ)、１,５－ジアザビシクロ[５.４.０]ウンデク－５－エン(ＤＢＵ))などの有機塩基；または水素化物(例えばナトリウム、リチウムまたはカリウム水素化物)、アルコキシド塩基(例えばナトリウム、カリウムまたはリチウムｔ－ブトキシドおよびＫ(ＯＡｒ)、Ｎａ(ＯＡｒ))またはアルカリまたはアルカリ土類金属の炭酸塩、重炭酸塩、リン酸塩または水酸化物(例えばナトリウム、マグネシウム、カルシウム、カリウム、セシウムまたはバリウムの炭酸塩、重炭酸塩、水酸化物またはリン酸塩)などの無機塩基を含むが、これらに限定されない。所望により、このようなＮ－アルキル化反応は、ヨウ化カリウムまたはヨウ化ナトリウム、好ましくはヨウ化カリウムなどのヨウ化物源の存在下で達成され得る。特定の実施態様において、アルキル化を、ジメチルアセトアミド溶媒中、Ｎ,Ｎ’－ジイソプロピルエチルアミンおよびヨウ化カリウム存在下、２－クロロアセトアミドまたはＮ－メチル２－クロロアセトアミドを

使用して実施し得る。適当な溶媒はアセトニトリル、ジオキサン、ジメチルホルムアミドおよびジメチルアセトアミドも含む。

【００６８】

他の態様において、本発明は、実質的に純粋な形態で式１Ｊまたは２Ｊの化合物を含む、活性医薬組成物(活性医薬成分、すなわち、ＡＰＩ)を提供する。この態様のさらなる実施態様において、本発明は次のものを提供する。

７.１　薬学的に許容される塩形態の式１Ｊまたは２Ｊの化合物を含む活性医薬組成物(活性医薬成分)であって、組成物が少なくとも９７重量%の該化合物(塩形態として測定)を含む、組成物。

７.２　化合物が、Ｒがメチルであり、Ｑが３－(４－フルオロフェニル)－４－オキソブチルである式１Ｊの化合物である、組成物７.１。

７.３　該化合物が実質的にエナンチオマー的に純粋な形態、例えば、少なくとも９７％ｅ.ｅ.または少なくとも９８％ｅ.ｅ.または少なくとも９８.５％ｅ.ｅ.または少なくとも９９％ｅ.ｅ.～１００％ｅ.ｅ.である、組成物７.２。

７.４　組成物が化合物を少なくとも９８%、少なくとも９８.５%または少なくとも９９.０重量%(塩形態として測定)含む、組成物７.２または７.３。

７.５　化合物がトシル酸塩または塩酸塩形態(例えば、一、二または三トシル酸塩形態または一、二または三塩酸塩形態)である、組成物７.２～７.４の何れか。

７.６　化合物が一トシル酸塩形態である(すなわち、組成物が少なくとも９７重量%の一トシル酸塩形態の化合物を含む)、組成物７.５。

７.７　化合物が一トシル酸塩形であり、組成物が化合物を少なくとも９８%、少なくとも９８.５%または少なくとも９９.０重量%(一トシル酸塩として測定)含む、組成物７.６。

７.８　化合物が結晶塩形態である、組成物７.１～７.７の何れか。

７.９　組成物が０.５０重量%を超えない式１Ａ、１Ｂ、１Ｃ、１Ｄ、２Ｄ、１Ｅ、２Ｅ、１Ｆ、２Ｆ、１Ｈ、２Ｈ、１Ｉまたは２Ｉの化合物の何れかの各々を含む、例えば、各０.４０重量%を超えないまたは各０.３０重量%を超えない、組成物７.１～７.７の何れか。

７.１０　組成物が０.２５重量%を超えない式１Ｉまたは２Ｉの化合物(例えば、式中Ｒがメチルである)を含む、組成物７.１～７.８の何れか。

７.１１　組成物が５０ppmを超えない銅、例えば、４０ppmを超えないまたは２５ppmを超えないまたは１０ppmを超えない銅を含む、組成物７.１～７.１０の何れか。

７.１２　組成物が少なくとも０.００１重量%であって、１重量%未満の式１Ｋまたは２Ｋ、１Ｌまたは２Ｌ、１Ｍまたは２Ｍ、１Ｎまたは２Ｎ、１Ｏまたは２Ｏ、１Ｐまたは２Ｐおよび１Ｑまたは２Ｑの化合物から選択される少なくとも一つの化合物を含む、組成物７.１～７.１１の何れか。

７.１３　組成物が、式１Ｊまたは２Ｊの化合物を少なくとも０.００５重量%であって、０.５重量%未満の式１Ｋまたは２Ｋ、１Ｌまたは２Ｌ、１Ｍまたは２Ｍ、１Ｎまたは２Ｎ、１Ｏまたは２Ｏ、１Ｐまたは２Ｐおよび１Ｑまたは２Ｑの化合物から選択される少なくとも一つの化合物と混合して含む、組成物７.１～７.１１の何れか。

７.１４　組成物が、式１Ｊまたは２Ｊの化合物を少なくとも０.００５重量%であって、０.５重量%未満の式１Ｋまたは２Ｋ、１Ｌまたは２Ｌ、１Ｍまたは２Ｍ、１Ｎまたは２Ｎ、１Ｏまたは２Ｏ、１Ｐまたは２Ｐおよび１Ｑまたは２Ｑの化合物から選択される少なくとも２つまたは少なくとも３つまたは少なくとも４つの化合物と混合して含む、組成物７.１～７.１１の何れか。

７.１５　組成物が、式１Ｊの化合物を少なくとも０.００１重量%であって、１重量%未満の式１Ｋ、１Ｌ、１Ｍ、１Ｎ、１Ｏ、１Ｐおよび２Ｑの化合物の各々、例えば、少なくとも０.０１%であって、０.５重量%未満の該化合物の各々と混合して含む、組成物７.１～７.１１の何れか。

７.１６　組成物が、式２Ｊの化合物を少なくとも０.００１重量%であって、１重量%未満の式２Ｋ、２Ｌ、２Ｍ、２Ｎ、２Ｏ、２Ｐおよび２Ｑの化合物の各々、例えば、少なくとも０.０１%であって、０.５重量%未満の該化合物の各々と混合して含む、組成物７.１～

７.１１の何れか。
７.１７　組成物が、式１Ｊの化合物を約０.０１～０.８０重量％の式１Ｋの化合物および／または約０.００５～０.４０重量％の式１Ｌの化合物および／または約０.００５～０.３０重量％の式１Ｍの化合物および／または約０.０１～０.６０重量％の式１Ｎの化合物および／または約０.００５～０.４０重量％の式１Ｏの化合物および／または約０.００５～０.４５重量％の式１Ｐの化合物および／または約０.００５～０.３０重量％の式１Ｑの化合物と混合して含む、組成物７.１～７.１１の何れか。
７.１８　組成物が、式２Ｊの化合物を約０.０１～０.８０重量％の式２Ｋの化合物および／または約０.００５～０.４０重量％の式２Ｌの化合物および／または約０.００５～０.３０重量％の式２Ｍの化合物および／または約０.０１～０.６０重量％の式２Ｎの化合物および／または約０.００５～０.４０重量％の式２Ｏの化合物および／または約０.００５～０.４５重量％の式２Ｐの化合物および／または約０.００５～０.３０重量％の式２Ｑの化合物と混合して含む、組成物７.１～７.１１の何れか。
７.１９　式１Ｋまたは２Ｋ、１Ｌまたは２Ｌ、１Ｍまたは２Ｍ、１Ｎまたは２Ｎ、１Ｏまたは２Ｏ、１Ｐまたは２Ｐおよび１Ｑまたは２Ｑの化合物において、基Ｒがメチルであり、基Ｑが－(Ｃ＝Ｏ)－である、組成物７.１２～７.１９の何れか。
７.２０　式１Ｊまたは２Ｊの化合物が方法１Ｊ、２Ｊまたは６.１～６.１０２または方法１Ｋ、２Ｋまたは８.１～８.４９の何れか、組成物７.１～７.１９の何れかの何れかにより製造された化合物である。
【００６９】
　他の態様において、本発明は、組成物７.１～７.２０の何れかの活性医薬組成物(活性医薬成分)を１以上の薬学的に許容される添加物、希釈剤または溶媒と混合して含む、医薬組成物を提供する。ある実施態様において、医薬組成物は、錠剤、カプセル剤、カプレット剤、散剤、ウェーハ剤、ゲル剤または無菌注射用液剤から選択される。ある実施態様において、医薬組成物は、口腔内崩壊錠剤である。ある実施態様において、医薬組成物は、例えば、筋肉内または皮下投与のための、長時間作用型注射用組成物である。ある実施態様において、医薬組成物は、当量遊離塩基の重量で測定して、１～６０mgの式１Ｊまたは２Ｊの化合物(例えば、経口摂取剤形について２０～６０mgまたは２０～４０mgまたは４０～６０mg；例えば、口腔内即溶性剤形について１～３０mgまたは５～２０mgまたは５～１５mgまたは１～１０mg)を含む。
【００７０】
　特定の実施態様において、医薬組成物は、当量遊離塩基の重量で測定して、４０～４２mgの式１Ｊまたは２Ｊの化合物を含む、例えば、医薬組成物は６０mgの式１Ｊまたは２Ｊの化合物を含み、ここで、Ｒがメチルであり、Ｑは４－(４－フルオロフェニル)－４－オキソブチであり、化合物はｐ－トシル酸付加塩形態である。
【００７１】
　他の実施態様において、本発明は、式１Ｊまたは２Ｊの化合物または３.１～３.１５または４.１～４.１５の何れかを含む医薬組成物を提供し、ここで、該化合物はトルエンスルホン酸および少なくとも１種の添加物、希釈剤または溶媒と混合されている。例えば、ある実施態様において、医薬組成物は、トルエンスルホン酸と混合されたトルエンスルホン酸付加塩形態の式１Ｊまたは２Ｊの化合物を含む。ある実施態様において、トルエンスルホン酸は、組成物に存在する式１Ｊまたは２Ｊの化合物の量に対して少なくとも１モル当量、例えば、約１モル当量または１～１.１５モル当量、１～１.５モル当量または１～２モル当量の量で存在する。組成物は、例えば、錠剤、カプセル剤または口腔内崩壊錠剤などの固形経口剤形であり得る。式１Ｊまたは２Ｊの化合物は、好ましくはＲがメチルであり、Ｑが４－(４－フルオロフェニル)－４－オキソブチルである化合物である。
【００７２】
　医薬組成物のための適当な添加物、希釈剤および溶媒の例は、酢酸セルロース、酢酸フタル酸セルロース、メタクリル酸／アクリル酸メチルコポリマー、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチル酢酸セルロ

ーススクシネート(ＨＰＭＣ－ＡＳ)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(ＨＰＭＣ－Ｐ)、酢酸ポリビニル、ポリビニルピロリドン、ポリビニルピロリドン／酢酸ビニルコポリマー、ポリエチレングリコール／酢酸ポリビニル／ポリビニルカプロラクタムコポリマー、トコフェロール、ブチル化ヒドロキシトルエン(ＢＨＴ)、没食子酸プロピル(ＯＰＧ)、アスコルビン酸、ブチル化ヒドロキシアニソール(ＢＨＡ)、ｔｅｒｔ－ブチルヒドロキノン(ＴＢＨＱ)、カロテノイド、グルタチオン、メタ重亜硫酸ナトリウム、ナトリウムエチレンジアミン四酢酸、システイン、メチオニン、セサモール、クエン酸および界面活性剤(例えば、アニオン性、カチオン性、双性イオン性または中性界面活性剤)を含むが、これらに限定されない。一般に、適当な添加物は、次のカテゴリー：(ａ)希釈剤／増量剤(例えば、セルロースまたは微結晶セルロース(例えば、ケイ化微結晶セルロース)、マンニトール、ラクトース一水和物、二リン酸カルシウムまたはイソマルト)、(ｂ)結合剤(例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、コポビドン)、(ｃ)崩壊剤(例えば、デンプングリコール酸ナトリウム、クロスポビドンまたはクロスカルメロースナトリウム)、(ｄ)滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウムまたはモノステアリン酸グリセリル)、(ｅ)流動促進剤(例えば、二酸化ケイ素またはタルク)、(ｆ)発泡剤、(ｇ)ポリマー、(ｈ)可塑剤、(ｉ)乾燥剤または吸湿剤、(ｊ)保湿剤(例えば、ポリオール)、(ｋ)湿潤剤、(ｌ)抗酸化剤(例えば、ＢＨＴ、クエン酸、没食子酸プロピル、アスコルビン酸またはメタ重亜硫酸ナトリウム)、(ｍ)濃化剤(例えば、ゲル化剤)、(ｎ)界面活性剤、(ｏ)緩衝液、(ｐ)甘未剤または風味剤および(ｑ)色素または着色剤から選択され得る。

【００７３】

ここで使用する、「活性医薬組成物」は、ヒトまたは動物対象の体への投与のための医薬組成物に取り込まれることが意図される活性医薬成分(ＡＰＩ)をいう。すなわち、ＡＰＩは活性医薬化合物(例えば、式１Ｊまたは２Ｊの化合物)およびその合成に起因する何らかの偶発的不純物のみからなる。対照的に、「医薬組成物」は、少なくとも１種の添加物、希釈剤または溶媒と混合されたＡＰＩを含む。適当な添加物、希釈剤および溶媒は当分野で知られ、結合剤、崩壊剤、ポリマー、糖、充填剤、甘味剤、接着剤、緩衝液、放出調節剤、保護コーティング(例えば、胃コーティング)、着色剤、香味剤および液体担体(水、エタノール、グリセロール、ソルビトール、プロピレングリコールなどを含む)を含むが、これらに限定されない。

【００７４】

他の態様において、本発明は、式１Ｊの化合物または３.１～３.１５の何れか(適切であるならば)を製造する方法(方法１Ｋ)であって、式１Ｊの化合物が薬学的に許容される塩形態であり、(ａ)遊離形態または塩形態の式１Ｊの化合物を薬学的に許容される塩形態(例えば、異なる塩形態)、例えば酸付加塩形態(例えば、トシル酸塩形態)の式１Ｊの化合物(または３.１～３.１５の何れか)に変換する工程を含む、方法を提供する。それゆえに、例えば、工程(ａ)は、薬学的に許容されない塩形態の式１Ｊの化合物の薬学的に許容される塩形態の式１Ｊの化合物への変換を含み得る。あるいは、工程(ａ)は、あまり好ましくない薬学的に許容される塩形態(例えば、塩酸塩)の式１Ｊの化合物の、より好ましい薬学的に許容される塩形態(例えば、トシル酸塩)への変換を含み得る。ある実施態様において、工程(ａ)は、一トシル酸塩形態の式１Ｊの化合物の二トシル酸塩形態の式１Ｊの化合物への変換を含み得る。

【００７５】

他の態様において、本発明は、式２Ｊの化合物または４.１～４.１５の何れか(適切であるならば)を製造する方法(方法２Ｋ)であって、式２Ｊの化合物が薬学的に許容される塩形態、(ａ)遊離形態または塩形態の式２Ｊの化合物を薬学的に許容される塩形態(例えば、異なる塩形態)、例えば酸付加塩形態(例えば、トシル酸塩形態)の式２Ｊの化合物(または４.１～４.１５の何れか)に変換する工程を含む、方法を提供する。それゆえに、例えば、工程(ａ)は、薬学的に許容されない塩形態の式２Ｊの化合物の薬学的に許容される塩形態の式２Ｊの化合物への変換を含み得る。あるいは、工程(ａ)は、あまり好ましくない薬学的に許容される塩形態(例えば、塩酸塩)の式２Ｊの化合物のより好ましい薬学的に許容され

る塩形態(例えば、トシル酸塩)への変換を含み得る。ある実施態様において、工程(ａ)は、一トシル酸塩形態の式２Ｊの化合物の二トシル酸塩形態の式２Ｊの化合物への変換を含み得る。

【００７６】

全てに関して、方法１Ｋおよび２Ｋの工程(ａ)は、それぞれ、方法１Ｊおよび２Ｊの工程(ｅ)または工程(ｆ)に関する上の記載に従い実施され得る。例えば、方法１Ｋまたは２Ｋの工程(ａ)が遊離塩基形態の式１Ｊまたは２Ｊの化合物から塩形態の式１Ｊまたは２Ｊの化合物への変換を含むとき、方法は、それぞれ方法１Ｊまたは２Ｊの工程(ｅ)に関する上の記載に従い実施され得る。方法１Ｋまたは２Ｋの工程(ａ)が塩形態の式１Ｊまたは２Ｊの化合物から異なる塩形態の式１Ｊまたは２Ｊの化合物への変換を含むとき、方法は、それぞれ、方法１Ｊまたは２Ｊの工程(ｆ)に関する上の記載に従い実施され得る。

【００７７】

方法１Ｋおよび２Ｋのさらなる実施態様において、本発明は次のものを提供する。

８.１　方法が遊離塩基形態の式１Ｊまたは２Ｊの化合物で開始され、方法が該遊離塩基形態の式１Ｊまたは２Ｊの化合物の薬学的に許容される塩形態の式１Ｊまたは２Ｊの化合物、例えば、酸付加塩形態(例えば、トシル酸塩形態、例えば、一トシル酸塩および／または二トシル酸塩形態)への変換の工程(ａ)を含む、方法１Ｋまたは２Ｋ。

８.２　工程(ａ)が、式１Ｊまたは２Ｊの化合物の最初の遊離塩基形態と適切な酸の１以上の有機溶媒または水またはそれらの混合物中での反応により実施される、方法８.１。

８.３　方法が塩形態、例えば、酸付加塩形態の式１Ｊまたは２Ｊの化合物で開始され、方法が該塩形態の式１Ｊまたは２Ｊの化合物から異なる塩形態、例えば、異なる酸付加塩形態(例えば、トシル酸塩形態、例えば、一トシル酸塩および／または二トシル酸塩形態)である薬学的に許容される塩形態の式１Ｊまたは２Ｊの化合物への変換の工程(ａ)を含む、方法１Ｋまたは２Ｋ。

８.４　工程(ａ)が式１Ｊまたは２Ｊの化合物の最初の塩形態と適切な酸の１以上の有機溶媒または水またはそれらの混合物中での反応により実施される、方法８.３。

８.５　工程(ａ)の適切な酸がトルエンスルホン酸である、方法８.２または８.４。

８.６　トルエンスルホン酸の量が０.９～３.２当量、０.９～２.２当量、０.９～１.２当量、例えば、０.９５～１.１０当量または０.９５～１.０５当量または約１.０当量、例えば、０.８９～１.１当量である、方法８.５。

８.７　工程(ａ)の溶媒がメタノール、エタノール、イソプロパノール、ｎ－プロパノール、イソブタノール、ｎ－ブタノール、ｔ－ブタノール、水、メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテルまたはそれらの混合物を含む、方法１Ｋまたは２Ｋまたは８.１以降の何れか。

８.８　工程(ａ)の溶媒が実質的にイソプロパノール、例えば、少なくとも７０体積％イソプロパノールまたは少なくとも８０体積％イソプロパノールまたは少なくとも９０体積％イソプロパノールを含む、方法８.７。

８.９　工程(ａ)の溶媒が本質的にイソプロパノールおよびメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル、例えば、少なくとも７０体積％、８０体積％または９０体積％イソプロパノールと残りは本質的にメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルからなる、方法８.８。

８.１０　方法が薬学的に許容される酸付加塩形態の式１Ｊまたは２Ｊの化合物を提供する、方法１Ｋまたは２Ｋまたは８.１以降の何れか。

８.１１　酸付加塩形態がトシル酸塩形態(例えば、一トシル酸塩、二トシル酸塩または三トシル酸塩形態またはそれらの混合物)である、方法８.１０。

８.１２　式１Ｊまたは２Ｊの化合物の最初の塩形態がトルエンスルホン酸付加塩形態(例えば、一トシル酸塩)であり、工程(ａ)後の式１Ｊまたは２Ｊの化合物の塩形態が異なるトルエンスルホン酸付加塩形態(例えば、二トシル酸塩)である、８.３～８.１２の何れかの方法。

８.１３　式１Ｊまたは２Ｊの化合物の最初の塩形態が塩酸付加塩形態(例えば、モノ－ＨＣｌまたはジ－ＨＣｌ)であり、工程(ａ)後の式１Ｊまたは２Ｊの化合物の塩形態がトルエン

スルホン酸付加塩形態(例えば、一トシル酸塩または二トシル酸塩)である、８.３～８.１２の何れかの方法。
８.１４　方法が、さらに、同じ塩形態の結晶化したまたは再結晶した式１Ｊまたは２Ｊの化合物(例えば、１または２ラウンドまたはそれ以上の結晶化を使用して、高純度を達成し得る)を得るために、工程(ａ)後、塩形態での最初に形成した式１Ｊまたは２Ｊの化合物の適当な溶媒からの結晶化および／または再結晶(工程(ａ)から)の工程(ｂ)を含む、方法１Ｋまたは２Ｋまたは８.１以降の何れか。
８.１５　１以上の結晶化の何れかのための適当な結晶化溶媒がエタノール、イソプロパノール、水、メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルまたはそれらの混合物を含む、例えば、最初にイソプロパノールから結晶化および２回目にイソプロパノール／水から再結晶、方法８.１４。
８.１６　１以上の結晶化の何れかのための適当な結晶化溶媒が、所望により体積比で９０：１０～９９：１、例えば、９５：５～９９：１または９７：３～９９：１または約９８：２でイソプロパノールおよび水を含む、方法８.１５。
８.１７　再結晶が種晶(例えば、本方法の生成物の種晶)の添加を含む、８.１４～８.１６の何れかの方法。
８.１８　方法が塩形態の式１Ｊまたは２Ｊの化合物で開始され、方法がさらに上記のとおりの工程(ａ)の前に式１Ｊまたは２Ｊの化合物の最初の塩形態を遊離塩基形態に変換し、その後、上記のとおり工程(ａ)により該遊離塩基形態を塩形態に変換する工程を含む、方法１Ｋまたは２Ｋまたは８.１以降の何れか。
８.１９　先の工程が式１Ｊまたは２Ｊの化合物の最初の塩形態を適当な塩基で適当な溶媒中処理することを含む、方法８.１８。
８.２０　適当な塩基がアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物、酸化物、炭酸塩または重炭酸塩などの無機塩基である、方法８.１９。
８.２１　塩基がＮａＯＨ、ＫＯＨ、ＬｉＯＨ、$Ca(OH)_2$、$Mg(OH)_2$、ＣａＯ、ＭｇＯ、Na_2CO_3、K_2CO_3、Li_2CO_3、$NaHCO_3$、$KHCO_3$、$LiHCO_3$、$CaCO_3$および$MgCO_3$から選択される、方法８.２０。
８.２２　適当な溶媒が水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ｎ－プロパノール、イソブタノール、ｎ－ブタノール、ｔ－ブタノール、ＴＨＦ、ジオキサン、メチルｔ－ブチルエーテルまたはこれらの何れかの組み合わせから選択される、方法８.１９、８.２０または８.２１。
８.２３　最初の塩形態が酸付加塩形態、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、メタンスルホン酸塩またはトルエンスルホン酸塩(例えば、一トシル酸塩または二トシル酸塩)である、８.１８～８.２２の何れかの方法。
８.２４　工程(ａ)後の式１Ｊまたは２Ｊの化合物の塩形態がトルエンスルホン酸付加塩形態(例えば、一トシル酸塩または二トシル酸塩)である、８.１８～８.２２の何れかの方法。
８.２５　方法が遊離塩基形態の式１Ｊまたは２Ｊの化合物で開始され、方法がさらに上記のとおりの工程(ａ)の前に遊離塩基形態の式１Ｊまたは２Ｊの化合物を中間塩形態に変換し、その後、上記のとおり工程(ａ)により該中間塩形態を最終塩形態に変換する工程を含む、方法１Ｋまたは２Ｋまたは８.１以降の何れか。
８.２６　最初の塩形態が酸付加塩形態、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、メタンスルホン酸塩またはトルエンスルホン酸塩(例えば、一トシル酸塩)である)、方法８.２５。
８.２７　先の工程を、中間塩形態を得るために式１Ｊまたは２Ｊの化合物の最初の遊離塩基形態と適切な酸を１以上の有機溶媒または水またはそれらの混合物中で反応させることにより実施する、方法８.２５または８.２６。
８.２８　先の工程の溶媒が水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ｎ－プロパノール、イソブタノール、ｎ－ブタノール、ｔ－ブタノール、ＴＨＦ、ジオキサン、メチルｔ－ブチルエーテルまたはこれらの何れかの組み合わせを含む、方法８.２２、８.２３または８.２４。

８.２９　適切な酸がトルエンスルホン酸である、方法８.２７または８.２８。
８.３０　工程(ａ)後の式１Ｊまたは２Ｊの化合物の塩形態がトルエンスルホン酸付加塩形態(例えば、一トシル酸塩または二トシル酸塩)である、８.２５～８.２９の何れかの方法。
８.３１　方法が固体形態、例えば、固体非晶質形態または固体結晶形態の式１Ｊまたは２Ｊの化合物を提供する、方法１Ｋまたは２Ｋまたは８.１以降の何れか。
８.３２　方法が安定な、結晶塩形態、例えば、安定な結晶トシル酸塩形態(例えば、一トシル酸塩、二トシル酸塩または三トシル酸塩形態)で式１Ｊまたは２Ｊの化合物を提供する、方法１Ｋまたは２Ｋまたは８.１以降の何れか。
８.３３　方法が安定な、結晶塩形態の式１Ｊまたは２Ｊの化合物で開始される、方法１Ｋまたは２Ｋまたは８.１以降の何れか。
８.３４方法が安定な、結晶トルエンスルホン酸付加塩形態(例えば、一トシル酸塩、二トシル酸塩または三トシル酸塩形態)の式１Ｊまたは２Ｊの化合物で開始される、方法８.３３。
８.３５　方法が、全ての他の立体異性体に対して少なくとも７０％、好ましくは少なくとも８０％、より好ましくは少なくとも９０％、最も好ましくは９５％を超えて１００％までのｃｉｓ立体異性体を提供する、方法１Ｋまたは２Ｋまたは８.１以降の何れか。
８.３６　方法が実質的にエナンチオマー的に純粋な形態、例えば、少なくとも９０％ｅ.ｅ.、好ましくは少なくとも９５％ｅ.ｅ.または少なくとも９７％ｅ.ｅ.または少なくとも９９％ｅ.ｅ.または少なくとも９９.５％ｅ.ｅ.または少なくとも９９.９％ｅ.ｅ.から１００％ｅ.ｅ.までの式１Ｊまたは２Ｊの化合物を提供する、方法１Ｋまたは２Ｋまたは８.１以降の何れか。
８.３７　方法が実質的に純粋な形態、例えば、ＨＰＬＣにより測定して、例えば９５％を超える純粋な形態または９７％を超える、９８％を超える、９８.５％を超える、９９％を超える、９９.５％を超えるまたは９９.９％を超える純粋な形態、１００％までの純粋な形態で式１Ｊまたは２Ｊの化合物を提供する、方法１Ｋまたは２Ｋまたは８.１以降の何れか。
８.３８　方法が約５０ppm未満の銅または約１０ppm未満の銅または約５ppm未満の銅を有する形態で式１Ｊまたは２Ｊの化合物を提供する、方法１Ｋまたは２Ｋまたは８.１以降の何れか。
８.３９　方法が式１Ｊまたは２Ｊの化合物を少なくとも０.００１重量%であって、１重量%未満の式１Ｋまたは２Ｋ、１Ｌまたは２Ｌ、１Ｍまたは２Ｍ、１Ｎまたは２Ｎ、１Ｏまたは２Ｏ、１Ｐまたは２Ｐおよび１Ｑまたは２Ｑの化合物から選択される少なくとも一つの化合物との混合物で提供する、方法１Ｋまたは２Ｋまたは８.１～８.３８の何れか。
８.４０　方法が式１Ｊまたは２Ｊの化合物を少なくとも０.０１重量%であって、０.５重量%未満の式１Ｋまたは２Ｋ、１Ｌまたは２Ｌ、１Ｍまたは２Ｍ、１Ｎまたは２Ｎ、１Ｏまたは２Ｏ、１Ｐまたは２Ｐおよび１Ｑまたは２Ｑの化合物から選択される少なくとも一つの化合物との混合物で提供する、方法８.３９。
８.４１　方法が式１Ｊまたは２Ｊの化合物を式１Ｋまたは２Ｋ、１Ｌまたは２Ｌ、１Ｍまたは２Ｍ、１Ｎまたは２Ｎ、１Ｏまたは２Ｏ、１Ｐまたは２Ｐおよび１Ｑまたは２Ｑの化合物から選択される少なくとも０.０１重量%であって、０.５重量%未満の少なくとも２つまたは少なくとも３つまたは少なくとも４つの化合物との混合物で提供する、方法８.３９。
８.４２　方法が式１Ｊの化合物を少なくとも０.００１重量%であって、１重量%未満の式１Ｋ、１Ｌ、１Ｍ、１Ｎ、１Ｏ、１Ｐおよび２Ｑの化合物の各々、例えば、少なくとも０.０１%であって、０.５重量%未満の該化合物の各々との混合物で提供する、方法８.３９。
８.４３　方法が式２Ｊの化合物を少なくとも０.００１重量%であって、１重量%未満の式２Ｋ、２Ｌ、２Ｍ、２Ｎ、２Ｏ、２Ｐおよび２Ｑの化合物の各々、例えば、少なくとも０.０００５%であって、０.５重量%未満の該化合物の各々との混合物で提供する、方法８.３９。
８.４４　方法が式１Ｊの化合物を約０.０１～０.８０重量%の式１Ｋの化合物および／ま

たは約０.００５～０.４０重量％の式１Ｌの化合物および／または約０.００５～０.３０重量％の式１Ｍの化合物および／または約０.０１～０.６０重量％の式１Ｎの化合物および／または約０.００５～０.４０重量％の式１Ｏの化合物および／または約０.００５～０.４５重量％の式１Ｐの化合物および／または約０.０００５～０.３０重量％の式１Ｑの化合物との混合物で提供する、方法８.３９。

８.４５　方法が式２Ｊの化合物を約０.０１～０.８０重量％の式２Ｋの化合物および／または約０.００５～０.４０重量％の式２Ｌの化合物および／または約０.００５～０.３０重量％の式２Ｍの化合物および／または約０.０１～０.６０重量％の式２Ｎの化合物および／または約０.００５～０.４０重量％の式２Ｏの化合物および／または約０.００５～０.４５重量％の式２Ｐの化合物および／または約０.００５～０.３０重量％の式２Ｑの化合物との混合物で提供する、方法８.３９。

８.４６　式１Ｋまたは２Ｋ、１Ｌまたは２Ｌ、１Ｍまたは２Ｍ、１Ｎまたは２Ｎ、１Ｏまたは２Ｏ、１Ｐまたは２Ｐおよび１Ｑまたは２Ｑの化合物において、基Ｒがメチルであり、基Ｑが－(Ｃ＝Ｏ)－である、方法８.３９～８.４５の何れか。

８.４７　方法が一トシル酸塩形態、例えば、固体結晶一トシル酸塩形態での式１Ｊまたは２Ｊの化合物の単離および／または精製を含み、方法がさらに式１Ｊまたは２Ｊの化合物と少なくとも１モル当量のトルエンスルホン酸を合わせることを含む、方法１Ｋまたは２Ｋまたは８.１以降の何れか。

８.４８　溶媒が水および／またはアルコール性溶媒(例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール)および／またはケトン溶媒(例えば、アセトン、２－ブタノン、２－ペンタノン、３－ペンタノン、シクロヘキサノン、シクロペンタノン)および／またはエーテル溶媒(例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、１,４－ジオキサン、メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル)および／または炭化水素溶媒(例えば、ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサン、シクロペンタン)またはこれらの何れかの組み合わせである、方法８.４７。

８.４９　式１Ｊまたは２Ｊの化合物の一トシル酸塩が、全体としてまたは一部、二トシル酸塩式１Ｊまたは２Ｊの塩の化合物に変換される、方法８.４７または８.４８。

【００７８】

ここに記載する化合物およびその薬学的に許容される塩は、ここに記載され、例示される方法を使用してならびにそれに類する方法および化学分野で知られる方法により製造され得る。ここに記載する合成方法の説明において、溶媒の選択、反応雰囲気、反応温度、実験時間および後処理方法を含む、全ての提案する反応条件は、当業者には容易に認識される、その反応について標準的である条件であるよう選択されることは理解される。それゆえに、場合により、何れかの反応は、ここに記載するより高い温度でまたは長いもしくは短い時間で実施する必要があり得る。分子の種々の部分に存在する官能基は、意図する反応材および反応と適合性でなければならないことは、有機合成分野の当業者が理解している。市販されていないならば、これらの方法のための出発物質は、既知化合物の合成と同様のまたは類似する技術から選択される方法により製造され得る。ここでの全ての引用文献は、引用により全体として本明細書に包含させる。

【００７９】

ある実施態様について用語が具体的に定義されない限り、ここで使用する用語は、一般に下記のとおり定義される。

【００８０】

用語「薬学的に許容される塩」は、親化合物がその酸または塩基付加塩の形成により修飾された、ここに開示する化合物の誘導体をいう。薬学的に許容される塩の例は、アミンなどの塩基性残基の無機または有機酸塩、カルボン酸などの酸性残基のアルカリまたは有機塩などを含むが、これらに限定あれない。薬学的に許容される塩は、例えば、非毒性無機または有機酸から、形成される親化合物の慣用の非毒性塩または４級アンモニウム塩をいう。例えば、このような慣用の非毒性塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸などの無機酸など由来のもの、および酢酸、プロピオン酸、コハク、グリ

コール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、２－アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸などの有機酸から調製される塩などを含む。

【００８１】

本発明の薬学的に許容される塩は、慣用の化学方法により塩基性または酸性部分を含む親化合物から合成され得る。一般に、このような塩は、遊離酸または塩基形態のこれらの化合物と、化学量論量の適切な塩基または酸を水または有機溶媒または両者の混合物中で反応させることにより製造でき；一般に、エーテル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルなどの非水性媒体が好ましい。適当な塩の一覧は、開示を引用により本明細書に包含させるRemington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418にみられる。本発明の化合物は１を超える塩基性窒素原子を有する。例えば、式１Ｊの化合物および２Ｊは、各３個の塩基性窒素原子(２個はＮ－アリールピペラジン窒素および１個は脂肪族ピペリジン窒素)を有する。ピペリジン窒素が２個のピペラジン窒素より塩基性であるのは知られている。これら窒素原子の任意の１個、２個または全てが、反応で提供される遊離塩基対酸モル比により、モノプロトン性、ジプロロトン性またはトリプロロトン性ブレンステッド酸の酸性水素と酸付加塩を形成できることも理解される。その結果、「酸付加塩」などの用語が本明細書で使用されるとき、このような用語は可能な何れかのこのような塩およびこれらの組み合わせをいう。例えば、式１Ｊまたは２Ｊの化合物の「トシル酸塩形態」なる用語は、該化合物の一トシル酸塩、二トシル酸塩または三トシル酸塩またはそれらの何らかの混合物をいい得る。同様に、式１Ｉまたは２Ｉの化合物の「塩酸塩形態」なる用語は、該化合物の一塩酸塩、二塩酸塩または三塩酸塩またはそれらの何れかの混合物をいい得る。ここに開示する全ての他の酸付加塩形態にこれに該当する。

【００８２】

用語「アルキル」は、特定の数の炭素原子を有する分岐および直鎖両者の飽和脂肪族炭化水素基を含むことを意図する；例えば、「$Ｃ_{１}$－$Ｃ_{４}$アルキル」は、１～４個の炭素原子を有するアルキルをいう。アルキルの例は、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチルおよびｔｅｒｔ－ブチルを含むが、これらに限定されない。

【００８３】

ここで使用する「ハロ」、「ハロゲン」または「ハライド」は、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードをいう。それゆえに、「アルキルハライド」は、メチルアイオダイドまたはヨードブタンなどの上に定義したアルキル基に結合したハロゲン基をいう。

【００８４】

「シクロアルキル」は、少なくとも１つの脂肪族環を含む単環式または多環式環系を含むことを意図する。それゆえに、「シクロアルキル」は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニルなどを含む。シクロアルキルが多環系であるとき、このような系は、芳香族、非芳香族、ヘテロ芳香族またはヘテロ非芳香環に縮合した脂肪族環を含み得る。これらの例は、オクタヒドロ－１Ｈ－インデン、２,３－ジヒドロ－１Ｈ－インデンおよび５,６,７,８－テトラヒドロキノリンを含む。

【００８５】

ここでの用語「ヘテロシクロアルキル」は、Ｏ、ＮおよびＳからなる群から選択される少なくとも１つのヘテロ原子を含む少なくとも１つの脂肪族環を含む、単環式または多環系をいう。それゆえに、ヘテロシクロアルキルは、ピペリジニル、ピペラジニル、２－ピロリドニル、１,２,３,４－テトラヒドロキノリニル、２Ｈ,６Ｈ－１,５,２－ジチアジニル、２Ｈ－ピロリルまたは１,２,３,４－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジンをいい得る。

【００８６】

ここで使用する用語「アリール」は、少なくとも１つの芳香環(すなわち、４ｎ＋２パイ電子(ここで、ｎは整数である)を含む平面環)を含む安定な５～７員単環式または多環式または７～１４員多環式環系をいう。それゆえに、用語「アリール」はフェニル、ナフチルおよびそれらの誘導体を含む。用語「アリール」はまた１以上の芳香族または非芳香族またはヘテロ芳香環に縮合した少なくとも１つの芳香環を含む多環式環系(例えば、２,３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン)を含むことも意図する。

【００８７】

ここで使用する、用語「ヘテロ環」、「ヘテロ環式環」または「ヘテロアリール」は、Ｎ、ＯおよびＳからなる群から独立して選択される少なくとも１つのヘテロ原子を含む少なくとも１つの芳香環を含む、安定な５～７員単環式または多環式または７～１４員多環式環を意味することを意図する。それゆえに、「ヘテロ環」または「ヘテロ環式環」または「ヘテロアリール」は、他のヘテロ芳香環または非ヘテロ芳香族または非芳香環に縮合した、単ヘテロ芳香環またはヘテロ芳香環を含み得る。ヘテロ環式環は、安定な構造をもたらす、任意のヘテロ原子または炭素原子で側鎖に結合し得る。ここに記載するヘテロ環式環は、得られた化合物が安定であるならば、炭素または窒素原子を置換され得る。ヘテロ環またはヘテロアリール基の例は、１Ｈ－インダゾール、チアゾリル、フリル、ピリジル、キノリニル、ピロリル、インドールまたは５,６,７,８－テトラヒドロキノリンを含むが、これらに限定されない。

【００８８】

ここで使用する用語「置換」は、指定した原子上の任意の１以上の水素が、指定した原子の通常の原子価を超えず、置換が安定な化合物をもたらす限り、指定された基からの選択基で置き換えられることを意味する。それゆえに、場合により置換されているアルキルは、１以上の水素が、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、スルフヒドリル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル(例えばCH_2Cl、CF_3、CH_3CH_2Brなど)、アミド、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルコキシ、カルボキシ、カルボニル、シリル、アルキルアミノ、アルキルアミド、ニトロ、シアノ、ハロ、－Ｓ(Ｏ)－アルキル、－$S(O)_2$－アルキル、Ｒ－シクロアルキル、Ｒ－ヘテロシクロアルキル、Ｒ－Ｃ(Ｏ)－、Ｒ－Ｃ(Ｏ)－ＯＲ’、Ｒ－Ｏ－、－Ｎ(Ｒ)(Ｒ’)(式中、ＲおよびＲ’は独立してＨ、アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルまたはヘテロシクロアルキルである)を含むが、これらに限定されない指定された基からの選択基で置き換えられた、上に定義したアルキル基をいう。

【００８９】

用語「分割」は、専門用語であり、ジアステレオマー塩を形成させるためのキラル有機酸または塩基とラセミ混合物の成分の反応および該塩の、例えば、結晶化技術による分離を含む、何らかの手段によるラセミ混合物のそのエナンチオマーへの分離をいう。用語「キラル塩分割」は、キラル酸の使用を介するラセミ混合物のそのエナンチオマーへの分離をいう。

【００９０】

用語「クロマトグラフィー」は当分野で周知であり、混合物の成分を、固定相と相互作用させ、該成分の混合物を、エタノール、メタノール、アセトニトリル、水またはそれらの混合物などの移動相で溶出することにより分離する技術をいう。用語「キラルクロマトグラフィー」は、固定相がキラルであるクロマトグラフィーをいう。

【００９１】

用語「キラル酸」は、式１Ｂまたは２Ｂの化合物とジアステレオマー塩を形成できるあらゆる光学活性酸をいう。ここでの用語「モノまたはジ－カルボン酸」または「スルホン酸」は、それぞれ１個または２個のカルボキシル官能基およびスルホン酸基を含むあらゆる化合物をいう。このような酸の例は、(＋／－)／(Ｒ／Ｓ)酒石酸、(＋／－)／(Ｒ／Ｓ)(モノ－またはジ－アセチル)酒石酸、(＋／－)／(Ｒ／Ｓ)(モノ－またはジ－ベンゾイル)酒

石酸、(＋／－)／(Ｒ／Ｓ)(モノ－またはジ－ピバロイル)酒石酸、(＋／－)／(Ｒ／Ｓ)マンデル酸、(＋／－)／(Ｒ／Ｓ)アセトキシフェニル酢酸、(＋／－)／(Ｒ／Ｓ)メトキシフェニル酢酸、(＋／－)／(Ｒ／Ｓ)ヒドロキシマンデル酸、(＋／－)／(Ｒ／Ｓ)ハロマンデル酸(例えば４－フルオロマンデル酸)、(＋／－)／(Ｒ／Ｓ)乳酸および(＋／－)／(Ｒ／Ｓ)カンファースルホン酸を含むが、これらに限定されない。

【００９２】

用語「保護剤」は、官能基を遮断または封鎖するために保護が望まれる原子と反応する、あらゆる化合物をいう。望まない化学変換から保護するために、反応性の可能性のある官能基を一過性に修飾するために一般に使用される。望ましい保護剤は、反応条件に適合するまたは安定であり、保護がもはや望まれなくなった後に容易に開裂される。

【００９３】

用語「保護基」および「保護的基」は、合成変換中、反応性官能性部分を保護または遮断するために使用される除去可能な化学基をいう。用語「保護剤」は、保護すべき官能性部分に保護基を結合するのに使用する反応材をいう。例えば、保護剤クロロギ酸エチルは、保護基エトキシカルボニルの結合に使用され、保護剤ＢＯＣ－無水物は保護基ｔ－ブトキシカルボニルの結合に使用される。ここで定義する保護基は、一般式－Ｐ－Ｚ(式中、Ｚは場合により置換されているアルキル、アリール、アルキルアリール、アルコキシカルボニルまたは－ＯＲであり、ここで、Ｒはアルキル、アリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、Ｐは－ＣＨ$_2$－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－またはＳ(Ｏ)$_2$である)を含む。保護基の例は、ベンジルオキシカルボニル(Ｃｂｚ)、トリフェニルメチル、アルキルオキシおよびアリールオキシカルボニル(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ｔ－ブトキシカルボニル、フェノキシカルボニル)、ベンジルＮ－スクシンイミジルカルボニル、ベンゾイル、置換ベンゾイル、置換ベンジルオキシカルボニル、ベンジル、置換ベンジルおよびアルキルおよびアリールスルホニル(例えば、メタンスルホニル、ベンゼンスルホニル、トルエンスルホニル)を含む。さらに適当な保護剤および保護基は、例えば、その開示を引用により全体として本明細書に包含させる“Protective Groups in Organic Synthesis” by Theodora Green (出版社: John Wiley & Sons, Fourth Edition, 2007)に見られ得る。

【００９４】

用語「脱保護」または「脱保護する」または「脱保護をする」は、保護基の除去または開裂の行為をいう。上記保護基の脱保護条件は必然的に保護基の選択により異なり、酸(例えば、塩酸、硫酸、リン酸またはトリフルオロ酢酸またはルイス酸、例えばホウ素トリス(トリフルオロアセテート))または塩基(アルカリ金属水酸化物、例えば、水酸化リチウム、水酸化カリウムまたは水酸化ナトリウム)触媒作用または接触水素化条件(例えば、水素およびパラジウム／炭素)を含み得る。

【００９５】

ここでの用語「触媒」は、化合物の反応性または反応に、それ自体消費されることなく、影響を与える、誘発する、増加させる、影響するまたは促進する何らかの物質または薬剤をいう。用語「遷移金属触媒」は、ｄ軌道に価電子を有するあらゆる金属、例えば周期表の第３～１２族の一つから選択される金属をいう。本発明の方法で有用な触媒は、周期表の第８～１１族の遷移金属の原子、イオン、塩または錯体を含む。「周期表の第３～１２族」は、ＩＵＰＡＣシステムにより番号付けされた周期表の属をいう。それゆえに、第８～１１族の遷移金属は、鉄、ルテニウム、オスミウム、コバルト、ロジウム、イリジウム、ニッケル、パラジウム、白金、銅、銀および金を含む。このような触媒の例は、ＣｕＩ、ＣｕＣｌ、ＣｕＢｒ、ＣｕＢｒ$_2$、酢酸Ｃｕ(II)、Ｃｕ$_2$Ｃｌ$_2$、Ｃｕ$_2$Ｏ、ＣｕＳＯ$_4$、Ｃｕ$_2$ＳＯ$_4$、Ｃｕ、Ｐｄ／Ｃ、ＰｄＣｌ$_2$、Ｐｄ(ＯＡｃ)$_2$、(ＣＨ$_3$ＣＮ)$_2$ＰｄＣｌ$_2$、Ｐｄ[Ｐ(Ｃ$_6$Ｈ$_5$)$_3$]$_4$、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム[Ｐｄ(ｄｂａ)$_2$]、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム[Ｐｄ$_2$(ｄｂａ)$_3$]、Ｎｉ(アセチルアセトナート)$_2$、ＮｉＣｌ$_2$[Ｐ(Ｃ$_6$Ｈ$_5$)]$_2$およびＮｉ(１,５－シクロオクタジエン)$_2$を含むが、これらに限定されない。触媒は、一般に、しかし、必然的にではなく、反応物に対して

準化学量論量で使用される。好ましくは、反応物に対して、０.５～２０mol%、最も好ましくは、１０mol%の遷移金属触媒が使用される。

【００９６】

ここでの用語「塩基」は、アミン塩基(例えば、アンモニア、トリエチルアミン、N,N’－ジイソプロピルエチルアミンまたは４－(ジメチルアミノ)ピリジン(ＤＭＡＰ)； １,５－ジアザビシクロ[４.３.０]－ノン－５－エン(ＤＢＮ)、１,５－ジアザビシクロ[５.４.０]ウンデク－５－エン(ＤＢＵ))；水素化物(例えばナトリウム、リチウムまたはカリウム水素化物)；アルコキシド(例えばナトリウム、カリウムまたはリチウムｔ－ブトキシドおよびＫ(ＯＡｒ)、Ｎａ(ＯＡｒ))；またはアルカリまたはアルカリ土類金属の炭酸塩基、重炭酸塩基、リン酸塩または水酸化物(例えばナトリウム、マグネシウム、カルシウム、カリウム、セシウムまたはバリウムの炭酸塩、重炭酸塩、水酸化物またはリン酸塩)などの有機または無機塩基をいう。

【００９７】

用語「ブレンステッド塩基」は、当分野で認識されている用語であり、プロトンアクセプターである非荷電または荷電原子または分子、例えば、オキシド、アミン、アルコキシドまたはカーボネートをいう。ブレンステッド塩基の例は、K_3PO_4、K_2CO_3、Na_2CO_3、Tl_2CO_3、Cs_2CO_3、K(ＯｔＢｕ)、Ｌｉ(ＯｔＢｕ)、Ｎａ(ＯｔＢｕ)、K(ＯＰｈ)およびＮａ(ＯＰｈ)またはそれらの混合物を含むが、これらに限定されない。

【００９８】

用語「ルイス塩基」は当分野で認識されており、一定反応条件下で電子対を贈与できる化学部分をいう。ルイス塩基の例は、アルコール類、チオール類、オレフィン類およびアミン類(例えば、アンモニア、トリエチルアミン)などの非荷電化合物ならびにアルコキシド類、チオラート類、カルバニオン類および多様な他の有機アニオンなどの荷電部分を含むが、これらに限定されない。

【００９９】

ここでの用語「酸」は、ルイス酸またはブレンステッド酸をいう。ルイス酸は技術用語であり、電子対を受容できる化学部分をいう(例えば、三フッ化ホウ素)。ブレンステッド酸は、プロトンを贈与できるあらゆる化学部分をいう(例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸ならびに当分野で知られる他の有機酸)。

【０１００】

用語「配位子」は、他の中央原子、一般に金属と配位および／または共有結合により１以上の電子を贈与または共有できるあらゆる原子、分子またはイオンをいう。「単座配位子」は、中央原子と１個の結合部位を有する配位子をいう(例えば、ピリジンまたはアンモニア)。「二座配位子」は、２個の結合部位を有する配位子をいう(例えば、N,N’－ジメチルエチレンジアミン、N,N,N’,N’－テトラメチルエチレンジアミンまたは１,１０－フェナントロリン)。第８～１１族遷移金属に対する有用な配位子の例は、２－フェニルフェノール、２,６－ジメチルフェノール、２－イソプロピルフェノール、１－ナフトール、８－ヒドロキシキノリン、８－アミノキノリン、ＤＢＵ、ＤＢＮ、ＤＡＢＣＯ、２－(ジメチルアミノ)エタノール、N,N－ジエチルサリチルアミド、２－(ジメチルアミノ)グリシン、N,N,N’,N’－テトラメチル－１,２－ジアミノエタン、４,７－ジフェニル－１,１０－フェナントロリン、４,７－ジメチル－１,１０－フェナントロリン、５－メチル－１,１０－フェナントロリン、５－クロロ－１,１０－フェナントロリン、５－ニトロ－１,１０－フェナントロリン、４－(ジメチルアミノ)ピリジン、２－(アミノメチル)ピリジン、(メチルイミド)二酢酸、ｃｉｓ－１,２－ジアミノシクロヘキサン、ｔｒａｎｓ－１,２－ジアミノシクロヘキサン、ｃｉｓ－およびｔｒａｎｓ－１,２－ジアミノシクロヘキサンの混合物、ｃｉｓ－N,N’－ジメチル－１,２－ジアミノシクロヘキサン、ｔｒａｎｓ－N,N’－ジメチル－１,２－ジアミノシクロヘキサン、ｃｉｓ－およびｔｒａｎｓ－N,N’－ジメチル－１,２－ジアミノシクロヘキサンの混合物、ｃｉｓ－N－トリル－１,２－ジアミノシクロヘキサン、ｔｒａｎｓ－N－トリル－１,２－ジアミノシクロヘキサン、ｃｉｓ－およびｔｒａ

ｎｓ－Ｎ－トリル－１,２－ジアミノシクロヘキサンの混合物、エタノールアミン、１,２－ジアミノエタン、Ｎ,Ｎ’－ジメチル－１,２－ジアミノエタン、Ｎ,Ｎ－ジメチル－２－ヒドロキシベンズアミド、Ｎ,Ｎ－ジエチル－２－ヒドロキシベンズアミド、フルオロ－Ｎ,Ｎ－ジエチル－２－ヒドロキシベンズアミド、クロロ－Ｎ,Ｎ’－ジエチル－２－ヒドロキシベンズアミド、(２－ヒドロキシフェニル)(ピロリジン－１－イル)メタノン、ビフェニル－２－オール、２－ピリジルフェノール、１,２－ベンゼンジアミン、アンモニア、Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、１－メチル－２－ピロリジノンまたはそれらの混合物ならびに前記のビフェニルおよびビナフチル配位子を含むが、これらに限定されない。ある実施態様において、使用する配位子の量は化学量論量でも過剰の量でもよい。他の実施態様において、配位子は、反応溶媒として使用され得る。それゆえに、Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、１－メチル－２－ピロリジノンまたは他の液体アミン類などの反応材は、反応のための溶媒かつ配位子として役立ち得る。

【０１０１】

用語「Ｎ,Ｎ’－ジメチルエチレンジアミン」は、「Ｎ,Ｎ’－ジメチル－１,２－ジアミノエタン」と相互交換可能に使用される。

【０１０２】

用語「求核性アルキルハライド」は、アルキルハライド官能基(求電子)および求核性官能基両者を有するあらゆる化合物をいう。用語「求核性」または「求核試薬」は当分野で十分に認識されており、反応性電子対を有する化学部分をいう。

【０１０３】

用語「還元」または「還元する」は、分子における官能基の高い酸化状態から低い酸化状態への変換をいう。用語「還元するための薬剤」または「還元剤」は、分子における官能基の高い酸化状態から低い酸化状態への変換の効果が当分野で知られるあらゆる化合物または錯体をいう。還元の例は、炭素－炭素二重結合の炭素－炭素単結合への還元およびカルボニル基(Ｃ＝Ｏ)からメチレン(CH_2)への還元の両者をいう。還元は、直接的な電子、ハイドライドまたは水素－原子移動により達成され得る。方法１Ｃおよび２Ｃに有用な典型的還元剤は、触媒(例えば、ラネイニッケル、パラジウム／炭、ホウ化ニッケル、白金金属またはその酸化物、ロジウム、ルテニウムおよび酸化亜鉛、ペンタシアノコバルト(II)$Co(CN)_5^{3-}$)存在下の金属水素化物(例えば、リチウムアルミニウムハイドライド、水素化ホウ素ナトリウム、ナトリウムシアノボロハイドライド)および水素を含む。接触水素化は、一般に室温で大気圧下実施されるが、高温および／または高圧がより抵抗性の二重結合には必要となり得る。二重結合から単結合への変換に有用な他の還元剤は、シランおよび酸、ナトリウムシアノボロハイドライドおよび酸、亜鉛および酸；ナトリウムおよび液体アンモニア、エタノール中ナトリウム、およびボラン－トリエチルアミンを含む。方法１Ｈおよび２Ｈにおけるようなカルボニルからメチレンへの還元に有用な典型的還元剤は、金属水素化物(例えば、ジイソブチルアルミニウムハイドライド(ＤＩＢＡＬ)、ナトリウムビス(２－メトキシエトキシ)アルミニウムハイドライド(Ｒｅｄ－Ａｌ)またはナトリウムシアノボロハイドライド)、ボラン類(例えば、BH_3－ＴＨＦ)、または有機ボラン類(例えばビス(ベンジルオキシ)ボラン)を含むが、これらに限定されない。あるいは、このような変換は、触媒(例えばニッケル、パラジウム／炭、ホウ化ニッケル、白金金属、酸化白金、酸化パラジウム、酸化ロジウム、酸化ルテニウムまたは酸化亜鉛)存在下に水素を使用する接触水素化、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムなどの塩基存在下のケトンとヒドラジン水和物の加熱によるウォルフ・キシュナー還元(Todd, Org. React. 4, 378-422 (1948)参照)、またはケトンと亜鉛アマルガムおよび塩酸などの水性鉱酸の加熱によるクレメンゼン還元(Vedejs, Org. React. 22, 401-422 (1975)参照)によっても達成され得る。このような還元をまた達成し得る他の反応材は、リン酸トリイソプロピル、硫酸存在下の銅および塩酸存在下のスズを含む。還元剤のさらなる例については、“Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure” by Jerry March, p. 771-790, John Wiley & Sons, Inc.(Fourth Edition)を参照のこと。

【０１０４】

用語「アルキル化」は、ある有機化合物への置換または付加によるアルキル基の導入をいう。それゆえに、用語「Ｎ－アルキル化」は、有機化合物の窒素原子へのアルキル基の導入をいう。

【０１０５】

ここに記載する化合物の製造およびここに記載する方法の一部工程の実施のための方法は当業者に知られ、例えば、米国特許８,３０９,７２２；８,７７９,１３９；９,３１５,５０４；９,７５１,８８３；８,６４８,０７７；９,１９９,９９５；および９,５８６,９６０に見ることができ；この各々の内容を、引用によりそれらの全体として本明細書に包含させる。

【実施例】

【０１０６】

実施例１：６－ブロモ－２,３,４,５－テトラヒドロ－１Ｈ－ピリド[４,３－ｂ]インドール塩酸塩。

【化２０】

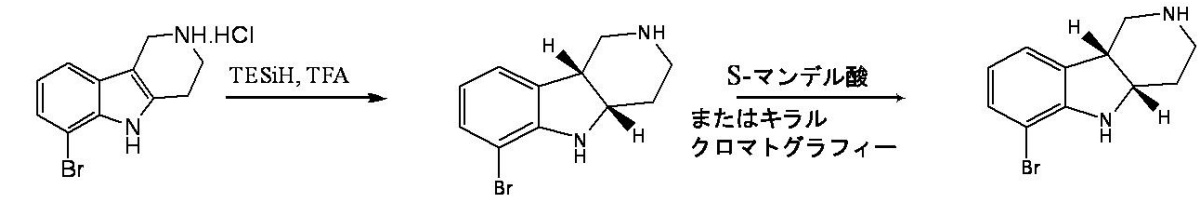


１－(２－ブロモフェニル)ヒドラジン塩酸塩および４－ピペリジノン一水和物塩酸塩を、酢酸中、約１：１.１モル比で合わせ、得られたスラリーを、ＨＰＬＣ分析によりヒドラジン出発物質の残量が１％未満になるまで加熱還流する(例えば、６時間)。次いで、反応混合物を室温に冷却し、濾過し、ケーキをアセトンで洗浄し、固体にまで乾燥させて、それを次工程で使用する。

【０１０７】

実施例２：[４ａＳ、９ｂＲ]－６－ブロモ－２,３,４,４ａ,５,９ｂ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピリド[４,３－ｂ]インドール

【化２１】



式1A-HCl　　式1B (ラセミ*cis*)　　式1C (エナンチオマー*cis*)

還元(選択肢１)：[４ａＳ、９ｂＲ]－６－ブロモ－２,３,４,４ａ,５,９ｂ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピリド[４,３－ｂ]インドールを、６－ブロモ－２,３,４,５－テトラヒドロ－１Ｈ－ピリド[４,３－ｂ]インドール塩酸塩とトリフルオロ酢酸(６３０ml、８.４８mmol、１０体積)およびトリエチルシラン(１７２ml)の混合により調製し得る。混合物を、室温で窒素下、１９時間撹拌する。過剰のトリフルオロ酢酸およびトリエチルシランを減圧下除去する。ヘキサン(５５０ml)を残存油状物に加え、室温で１時間撹拌し、ヘキサンを傾捨する。さらに２５０mlのヘキサンを加え、１時間撹拌し、傾捨する。２Ｎ　水酸化ナトリウム水溶液をｐＨが１０になるまで残存油状物に加え、次いで溶液をジクロロメタンで抽出する。有機層を合わせ、塩水で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)する。

【０１０８】

還元(選択肢２)：別の方法として、マグネチックスターラー、N_2注入口および乾燥管を備えた３Ｌ　３首ＲＢＦにメタンスルホン酸(４００mL)を仕込む。６－ブロモ－２,３,４,５－テトラヒドロ－１Ｈ－ピリド[４,３－ｂ]インドール塩酸塩(１００ｇ)を少しずつ入れる。反応混合物を４０℃～４５℃に加熱し、次いでトリエチルシラン(ＴＥＳ)(５５.５mL

、１当量)を、発熱を制御するために１時間かけて滴加する。温度を４０℃～４５℃に維持する。添加が完了したら、混合物を４０℃～４５℃で１.５時間撹拌する。さらにＴＥＳ(１３.９mL、０.２５当量)を約１０分間かけて加えてよく、その後、混合物を４０℃～４５℃で３０分間撹拌する。さらにＴＥＳ(１３.９mL、０.２５当量)を約１０分間かけて加えてよく、その後、混合物を室温で一夜撹拌する。さらにＴＥＳ(５.５mL、０.１当量)を加えてよく、混合物を室温で９０分間撹拌する。＜１０℃に冷却後、水(６００mL)で、＜４０℃(強い発熱が観察される)に維持する速度で水を滴加することにより、反応を停止させる。ジクロロメタン(１０００mL)を加え、混合物を５０％w／v　ＮａＯＨ水溶液で約ｐＨ＝１２に調節する。混合物をセライト層で濾過する。層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出する(１００mL)。合わせた有機層を水(１００mL)で洗浄し、硫酸マグネシウム(１２０g)で乾燥し、濾過し、減圧下濃縮する。残留物をヘプタンで処理する。濾過後、得られた固体を減圧下、３０℃で乾燥させて、７３.１gの生成物を得る(収率：８３％、ＨＰＬＣ純度：９７.１％)。

【０１０９】

分離(選択肢１)：[４ａＳ、９ｂＲ]－６－ブロモ－２,３,４,４ａ,５,９ｂ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピリド[４,３－ｂ]インドールのエナンチオマー分離は、ラセミｃｉｓ－６－ブロモ－２,３,４,４ａ,５,９ｂ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピリド[４,３－ｂ]インドール(８g、３１.６mmol)を、５０℃(油浴)でメタノール(１６０mL)に溶解し、(Ｒ)－(－)－マンデル酸(４.８g、３１.６mmolを少しずつ加えることにより達成され得る。得られた透明溶液を５０℃で数分間撹拌し、次いでエーテル(８０mL)を滴加する。得られた溶液を室温に冷却し、白色沈殿(Ｒ－マンデル酸塩、３.７g)を濾別する。ＨＰＬＣ分析は＞９９％ｅ.ｅ.を示す。濾液を濃縮し、１Ｎ　水酸化ナトリウム(１００mL)で処理し、ジクロロメタン(２×５０mL)で２回抽出する。ジクロロメタン層を合わせ、塩水(２×２００mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。ジクロロメタン溶液を油状になるまで(５.５９g)濃縮し、メタノール(９０mL)に５０℃で再溶解する。(Ｓ)－(＋)－マンデル酸(３.５３g、２３.２mmol)を少しずつ加える。得られた透明溶液を５０℃で数分間撹拌し、エーテル(４５mL)を滴加する。得られた溶液を室温に冷却し、白色沈殿(Ｓ－マンデル酸塩、４.１９g)を濾別する。ＨＰＬＣ分析は＞９９％ｅ.ｅ.を示す。Ｒ－マンデラート：$[\alpha]_D^{25}$＝－９８.１、Ｓ－マンデラート：$[\alpha]_D^{25}$＝＋１０２、溶媒：ＤＭＳＯ。あるいは、分割をメタノールとｔ－ブチルメチルエーテル(ＭＴＢＥ)の混合物中または別にエタノール中で実施し得る。

【０１１０】

分離(選択肢２)：別法として、[４ａＳ、９ｂＲ]－６－ブロモ－２,３,４,４ａ,５,９ｂ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピリド[４,３－ｂ]インドールを、ラセミｃｉｓ－６－ブロモ－２,３,４,４ａ,５,９ｂ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピリド[４,３－ｂ]インドール(９.６１g、３８.０mmol)を５０℃でメタノール(１９０mL)に溶解し、(Ｓ)－(＋)－マンデル酸(５.７８g、３８.０mmol)を少しずつ加えることにより達成し得る。得られた透明溶液を５０℃で数分間撹拌し、エーテル(９５mL)を滴加する。得られた溶液を室温に冷却する。白色沈殿(Ｓ－マンデル酸塩、４.１g)を濾別する。ＨＰＬＣ分析は＞９９％ｅ.ｅ.を示す。

【０１１１】

前記方法の変法として、[４ａＳ、９ｂＲ]－６－ブロモ－２,３,４,４ａ,５,９ｂ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピリド[４,３－ｂ]インドールを、ラセミｃｉｓ－６－ブロモ－２,３,４,４ａ,５,９ｂ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピリド[４,３－ｂ]インドールを２wt％水のエタノール溶液に４５℃で溶解し、次いでこの混合物を還流し、透明溶液を得ることにより分離し得る。(Ｓ)－(＋)－マンデル酸(０.５～０.５８当量)の２wt％水／エタノール溶液を出発物質溶液に６５～８０℃の温度を維持する速度でゆっくり加える。さらに１時間還流後、混合物を７０℃に冷却し、所望により精製[４ａＳ、９ｂＲ]－６－ブロモ－２,３,４,４ａ,５,９ｂ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピリド[４,３－ｂ]インドールを種晶添加して、結晶化を刺激する。反応は、２～３時間かけてさらに約２０℃まで冷やすに連れて、スラリー状になる。生成物ケーキを最後に濾過により単離して、エタノールで洗浄し、続いて３５～５０℃で減圧下乾燥する。

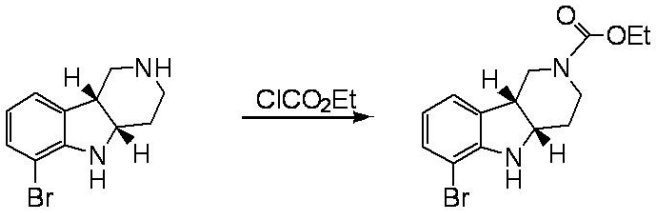
【０１１２】
分離(選択肢３)：[４ａＳ、９ｂＲ]－６－ブロモ－２,３,４,４ａ,５,９ｂ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピリド[４,３－ｂ]インドールのエナンチオマー分離は、メタノール(２４Ｌ)にラセミｃｉｓ－６－ブロモ－２,３,４,４ａ,５,９ｂ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピリド[４,３－ｂ]インドール(１７１０ｇ「そのまま」、理論上１５７０ｇ、６.２１mol)を４０～５０℃(窒素下)に温めながら溶解することにより達成し得る。この混合物に、(Ｒ)－(－)－マンデル酸(９４４ｇ、６.２mol)を一度に加える。加熱マントルの電源を切り、ＭＴＢＥ(１３Ｌ)を混合物に加える。得られた溶液を撹拌しながら室温に冷却させ、３０～４０時間、１５～２５℃で撹拌しながら熟成させる。生成物を、白色乃至灰白色の沈殿として濾過により単離し、環境温度で一夜空気乾燥する。これにより、５８０gm(２３％)のＲ－マンデル酸塩を得る。キラルＨＰＬＣ分析は＞９９％ｅ.ｅ.を示す。

【０１１３】
濾液を濃縮し、水(２５Ｌ)で希釈し、撹拌し、ｐＨ試験紙で測定してｐＨ約１４まで５０％ＮａＯＨ(８００ml)で処理する。遊離塩基をジクロロメタン(２×１７Ｌおよび１×６Ｌ)で抽出する。ＤＣＭ層を合わせ、乾燥(Na_2SO_4)し、濃縮して、固体遊離塩基(約１１５０ｇ)を得る。遊離塩基を、N_2下４０～５０℃に温めながらメタノール(１７Ｌ)に溶解し、(Ｓ)－(＋)－マンデル酸(６９２ｇ、４.５５mol)を加える。加熱マントルをオフにし、溶液にＭＴＢＥ(８.５Ｌ)を一度に加える。得られた溶液を撹拌しながら室温に冷却させ、３０～４０時間熟成させる。生成物を、白色乃至灰白色の沈殿として濾過により単離し、環境温度で一夜空気乾燥する。これにより、８２８gm(３３％)のＳ－マンデル酸塩を得る。キラルＨＰＬＣ分析は速く動くエナンチオマーが存在し(＞９９％ｅｅ)、２つの他の不純物が各約１％で存在することを示す(これは望まないエナンチオマーの直前に溶出する)。Ｒ－マンデラート：$[\alpha]_D^{25}$＝－９８.１、Ｓ－マンデラート：$[\alpha]_D^{25}$＝＋１０２、溶媒：ＤＭＳＯ(３ml　ＤＭＳＯ中約１０mg)。キラルＨＰＬＣ条件: Chiralpak AD-H、２５０×４.６mm、０.１％ジエチルアミン含有ヘキサン中３０％ＩＰＡ、流速０.８ml／分、ＵＶ検出２５４nm。サンプルを、ＩＰＡ中で塩を音波処理することにより調製する。

【０１１４】
分離(選択肢４)：キラル分割の代わりに、[４ａＳ、９ｂＲ]－６－ブロモ－２,３,４,４ａ,５,９ｂ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピリド[４,３－ｂ]インドールのエナンチオマー分離を、Chiralpak(登録商標)ＡＤ(登録商標)カラム、２０μｍ、５cm内径×５０cm長を使用する分取クロマトグラフィーによっても達成し得る。２６.４ｇ、２３.０ｇおよび１４.８ｇのラセミ６－ブロモ－２,３,４,４ａ,５,９ｂ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピリド[４,３－ｂ]インドールを、別々に１００％エタノールに撹拌しながら(所望により少し加熱しながら)溶解し、次いで０.４μｍフィルターで濾過する。供給物を２５mL体積で別々に注入し、１００％エタノールで１５０mL／分の流速で２５℃で溶出する。あるいは、４２０ｇのラセミ６－ブロモ－２,３,４,４ａ,５,９ｂ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピリド[４,３－ｂ]インドールを同様に溶解し、濾過し、５５mL体積でChiralpak(登録商標)ＡＤ(登録商標)カラム、２０μｍ、１１cm内径×２５cm長に４００mL／分の流速で注入する。生成物を、３３０nmの紫外線波長で検出する。生成物を集め、溶媒を４０℃および５０～７０mbarの減圧下、ロータリーエバポレーターで蒸発させる。生成物を、ＡＤ－Ｈ　4.6mm　ＩＤ×２５０mmカラムを３０℃カラム温度、０.７mL／分の流速の１００％エタノール移動相で、２００nm、２３０nm、２５０nm、２８０nmまたは３２５nmでの検出を使用するキラルＨＰＬＣ分析で分析する。生成物を、Eclipse、５μｍ　ＸＤＢ－Ｃ８、4.6mm　ＩＤ×２５０mmカラムで、３０℃カラム温度、１mL／分の流速で７５：２５　メタノール／０.１％ジエチルアミン水溶液および２５０nm、２００nm、２３０nm、２８０nmまたは３２５nmの検出を使用するアキラルＨＰＬＣ分析でも分析する。単離生成物は＞９８％ｅ.ｅ.である。

【０１１５】
実施例３：(４ａＳ,９ｂＲ)－エチル６－ブロモ－３,４,４ａ,５－テトラヒドロ－１Ｈ－ピ

リド[４,３－ｂ]インドール－２(９ｂＨ)－カルボキシレート
【化２２】



式1C　　式1D

(４ａＳ,９ｂＲ)－エチル６－ブロモ－３,４,４ａ,５－テトラヒドロ－１Ｈ－ピリド[４,３－ｂ]インドール－２(９ｂＨ)－カルボキシレートを、まず、５０％水酸化ナトリウム水溶液を使用し、生成物をＭＴＢＥで抽出することにより、[４ａＳ、９ｂＲ]－６－ブロモ－２,３,４,４ａ,５,９ｂ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピリド[４,３－ｂ]インドール(３６.０ｇ、０.１４２mol))を遊離塩基として得ることにより製造し得る。次いで、(４ａＳ,９ｂＲ)－エチル６－ブロモ－３,４,４ａ,５－テトラヒドロ－１Ｈ－ピリド[４,３－ｂ]インドール－２(９ｂＨ)－カルボキシレートへの変換を、[４ａＳ、９ｂＲ]－６－ブロモ－２,３,４,４ａ,５,９ｂ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピリド[４,３－ｂ]インドール(３６.０ｇ、０.１４２mol))のＴＨＦ(３００ml)およびトリエチルアミン(２４ml)中の懸濁液を氷－水浴に冷却することにより実施し得る。クロロギ酸エチル(１３.５ml、０.１４２mol)をシリンジポンプから１時間かけて滴加する。氷－水浴を外し、反応混合物を室温でさらに１時間撹拌する。反応混合物をセライトパッドを通し、溶媒を除去して、(４ａＳ,９ｂＲ)－エチル６－ブロモ－３,４,４ａ,５－テトラヒドロ－１Ｈ－ピリド[４,３－ｂ]インドール－２(９ｂＨ)－カルボキシレート)を得る。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz):1.20-1.35 (m,3H), 1.73-1.85 (m, 1H), 1.85-1.99 (m, 1H), 3.22-3.52 (m, 3H), 3.52-3.66 (m, 1H), 3.66-3.95 (Br, 1H), 3.95-4.21 (m, 4H), 6.60 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.04 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.1 Hz, 1H)

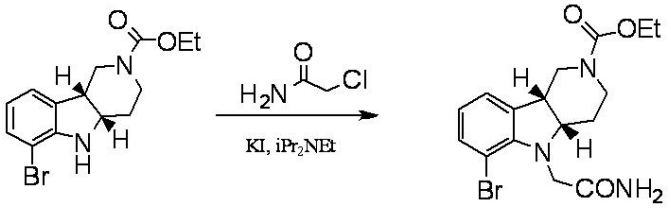
【０１１６】

[４ａＳ、９ｂＲ]－６－ブロモ－２,３,４,４ａ,５,９ｂ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピリド[４,３－ｂ]インドール(式１Ｃの化合物)遊離塩基を使用する代わりに、[４ａＳ、９ｂＲ]－６－ブロモ－２,３,４,４ａ,５,９ｂ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピリド[４,３－ｂ]インドールの(Ｓ)－マンデル酸塩で開始しても反応を実施し得る。１００mL丸底フラスコに、磁気撹拌子、均圧滴下ロートおよび滴下ロートの上端にN_2導入口を設置する。フラスコにＳ－マンデラート出発物質(５ｇ、１２.３５mmol)、Na_2CO_3(２.８８ｇ、２７.１７mmol)および２５mLのＴＨＦを仕込む。黄色反応混合物に、２５℃(ヒーティングブロック温度)、クロロギ酸エチル(１.６４ｇ、１５.１１mmol)の５mLのＴＨＦ溶液を、約７０分間かけて滴加する。反応物(batch)を２５℃でさらに１０分間撹拌し、次いでＨＰＬＣにより確認する。ＨＰＬＣで観察される出発物質は２％未満であり、所望の生成物は約９８％で示される。反応物に、１２.５mLのＥｔＯＨを加え、反応物を減圧下濃縮して、約３０mLの溶媒(大部分ＴＨＦ)を除去する。次いで、反応物に３７.５mLのH_2Oを加え、得られた混合物は、ｐＨ試験紙によりｐＨ＞９を示す。次いで、黄色混合物を室温で約１時間撹拌し、次いで濾過する。固体を２５mLのH_2Oで濯ぐ。５８℃で約１６時間、真空オーブンで乾燥させた後、３.９４４２ｇの黄色固体が得られる(９８％収率)。固体の^{1}Ｈ　ＮＭＲを確認し、(ｓ)－マンデル酸は示されない。生成物のＨＰＬＣ分析は、所望の生成物を＞９９％純度で示す。ＬＣ－ＭＳは、Ｍ／ｅ＝３２６(Ｍ＋１)のピークを示す。

【０１１７】

実施例４：[４ａＳ,９ｂＲ]－エチル５－(２－アミノ－２－オキソエチル)－６－ブロモ－３,４,４ａ,５－テトラヒドロ－１Ｈ－ピリド[４,３－ｂ]インドール－２(９ｂＨ)－カルボキシレート

【化２３】

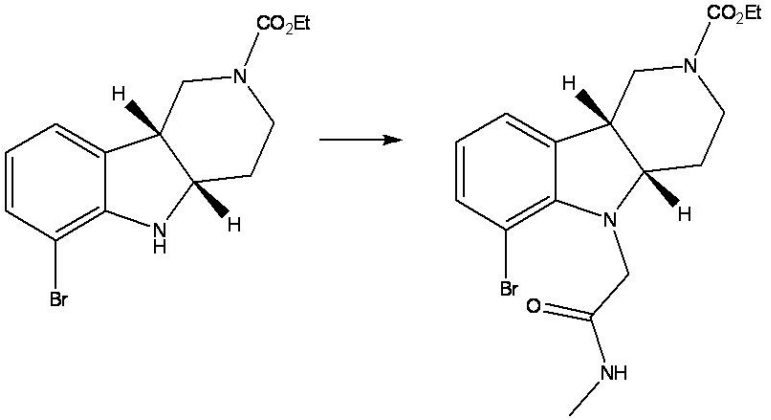


（４ａＳ,９ｂＲ)－エチル５－(２－アミノ－２－オキソエチル)－６－ブロモ－３,４,４ａ,５－テトラヒドロ－１Ｈ－ピリド[４,３－ｂ]インドール－２(９ｂＨ)－カルボキシレートを、(４ａＳ,９ｂＲ)－エチル６－ブロモ－３,４,４ａ,５－テトラヒドロ－１Ｈ－ピリド[４,３－ｂ]インドール－２(９ｂＨ)－カルボキシレート(５.６４８ｇ、１７.４mmol)、２－クロロアセトアミド(７.３２ｇ、７８.２mmol)、ヨウ化カリウム(１９.２ｇ、７７.７mol)およびジイソプロピルエチルアミン(１９mL、１１５mmol)のアセトニトリル(８０mL)懸濁液を２７時間加熱還流することにより製造し得る。溶媒を減圧で除去し、水(２００mL)を残留物に加え、１時間撹拌する。得られた白色固体を濾別し、エタノールで洗浄し、乾燥する。

【０１１８】

実施例５：(４ａＳ,９ｂＲ)－エチル６－ブロモ－５－(２－(メチルアミノ)－２－オキソエチル)－１,３,４,４ａ,５,９ｂ－ヘキサヒドロ－２Ｈ－ピリド[４,３－ｂ]インドール－２－カルボキシレート

【化２４】

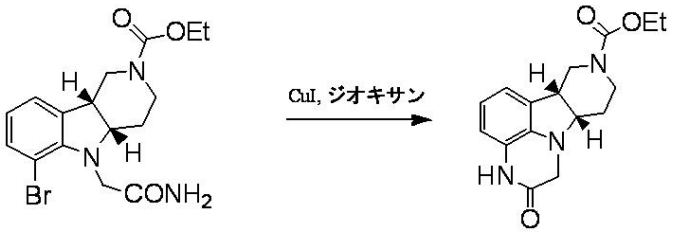


１.０００当量のエチル(４ａＳ,９ｂＲ)－６－ブロモ－１,３,４,４ａ,５,９ｂ－ヘキサヒドロ－２Ｈ－ピリド[４,３－ｂ]インドール－２－カルボキシレートを、０.５０体積のジメチルアセトアミド溶媒と共に２０℃でリアクターに仕込む。１.５００当量のＮ－メチルクロロアセトアミドの０.３０体積のジメチルアセトアミド溶液、続いて１.０００当量のヨウ化カリウムおよび１.７００当量のジイソプロピルエチルアミンを加える。得られた懸濁液を１０２℃で１５～１８時間加熱する。４５℃に冷却後、５.００体積の水を加える。さらに冷却および撹拌後、生成物を固体フィルターケーキとして単離し、さらに水で洗浄し、減圧下乾燥する。

【０１１９】

実施例６：(６ｂＲ,１０ａＳ)－エチル２,３,６ｂ,９,１０,１０ａ－ヘキサヒドロ－２－オキソ－１Ｈ－ピリド[３’,４’：４,５]－ピロロ[１,２,３－ｄｅ]キノキサリン－８－カルボキシレート

【化２５】

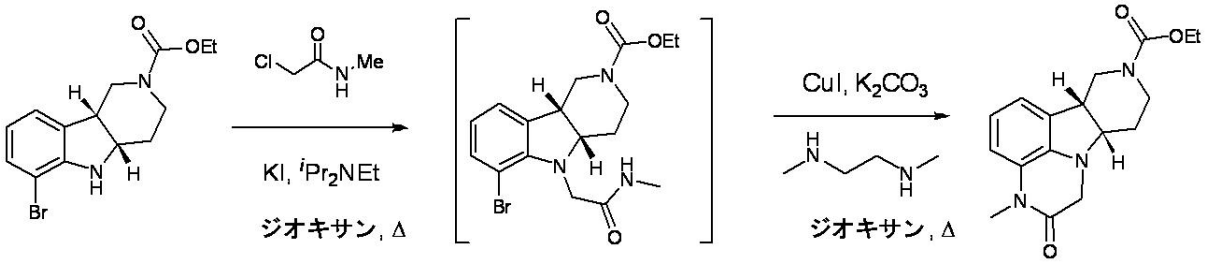


[４ａＳ,９ｂＲ]－エチル５－(２－アミノ－２－オキソエチル)－６－ブロモ－３,４,４ａ,５－テトラヒドロ－１Ｈ－ピリド[４,３－ｂ]インドール－２(９ｂＨ)－カルボキシレート(２５４mg、１.３４mmol)、ヨウ化第一銅(２５４mg、１.３４mol)、炭酸カリウム(３.９６ｇ、２８.７mmol)およびN,N’－ジメチルエチレンジアミン(０.３１mL、２.８７mmol)のジオキサン(２０mL)懸濁液を、４.５時間加熱還流する。さらにヨウ化第一銅(２５０mg、１.３２mmol)およびN,N’－ジメチルエチレンジアミン(０.３３mL、３.０５mmol)を加える。得られた混合物をさらに３時間加熱還流し、次いで７３℃で約６６時間加熱する。反応混合物を濃縮し、１００：３：３　ジクロロメタン：トリエチルアミン：メタノールを使用する短アルミナカラムを通す。得られたカラムからの溶媒を固体になるまで蒸発させ、ジクロロメタンに再溶解する。ジクロロメタン溶液を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、固体まで濃縮する(３.７ｇ、９５%、ＨＰＬＣで８３%純度)。

【０１２０】

実施例７：(６ｂＲ,１０ａＳ)－エチル２,３,６ｂ,９,１０,１０ａ－ヘキサヒドロ－３－メチル－２－オキソ－１Ｈ－ピリド[３’,４’：４,５]－ピロロ[１,２,３－ｄｅ]キノキサリン－８－カルボキシレート

【化２６】



(６ｂＲ,１０ａＳ)－エチル３,６ｂ,９,１０,１０ａ－ヘキサヒドロ－３－メチル－２－オキソ－１Ｈ－ピリド[３’,４’：４,５]－ピロロ[１,２,３－ｄｅ]キノキサリン－８－カルボキシレートは、式１Ｄの化合物から出発して、ワンポット方法でも製造し得る。２リットル４首丸底フラスコにメカニカルスターラー、還流凝縮器、N_2注入口、コントローラー付きのテフロン被覆Ｋ型温度プローブおよび加熱マントルを設置する。フラスコに、(４ａＳ,９ｂＲ)－エチル６－ブロモ－３,４,４ａ,５－テトラヒドロ－１Ｈ－ピリド[４,３－ｂ]インドール－２(９ｂＨ)－カルボキシレート(２５０ｇ、７６９mmol)、Ｎ－メチルクロロアセトアミド(１２４ｇ、１１５３mmol、１.５当量)、ヨウ化カリウム(１９１.５ｇ、１１６０mmol、１.５当量)、ジイソプロピルエチルアミン(２６６mL、１５３１mmol、２.０当量)およびジオキサン(６２５mL)を仕込む。ＨＰＬＣにより観察される出発基質が３%未満になるまで、反応物を約１０３℃の還流温度に加熱する(約４８時間)。さらにＮ－メチルクロロアセトアミドおよびジイソプロピルエチルアミンの添加が必要となるかもしれない。次いで、反応物を約８０℃に冷却し、この温度で、ヨウ化銅(２９.２ｇ、１５３.８mmol、０.２当量)、炭酸カリウム(２３２.５ｇ、１６８２mmol、２.２当量)、ジメチルエチレンジアミン(４９.６mL、４６１mmol、０.６当量)およびさらにジオキサン(３７５mL)を加える。次いで、反応物を還流温度まで再加熱し、ＨＰＬＣでモニターする。還流が約１０３℃で起こる。ＨＰＬＣで反応をモニターする。

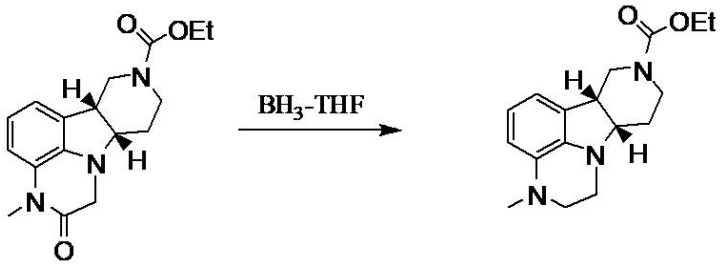
【０１２１】

完了したとき、反応物を約４０℃に冷却し、フラッシュグレードシリカゲルプラグ(６２５ｇ、2.5ｇ／ｇ)に注加する。それを、6.25Ｌの酢酸エチルで溶出する(減圧下)。溶離剤を濃縮して、固形残留物(３２０gm)を得て、次いで熱エタノール(８００ml)に溶解する。この混合物を環境温度に冷却し、一夜撹拌する。翌日、０～５℃に冷却し、１時間熟成し、濾過する。ケーキを冷エタノール(１５０ml)で洗浄し、空気乾燥して、１７０グラム(７０％)の生成物を白色固体として得て、これは、ＨＰＬＣによると＞９９Ａ％純度である。ＨＰＬＣ　１０：９０～９０：１０　CH_3CN：H_2Oを１５分間。９０：１０に２分間維持、0.025％ＴＦＡ緩衝液、1.5mL／分、２２０nmのＵＶ、Phenomenex Jupiter　Ｃ１８カラム4.6mm×２５０mm。生成物は、全イオンクロマトグラムでＬＣ／ＭＳにより７５Ａ％純度である。^{1}H-NMR (300MHz, $CDCl_3$) 1.28(t, J=6.9Hz, 3H), 1.86-1.96(m, 2H), 2.72(br, 1H), 3.09-3.48(m, 7H), 3.86-4.21(m, 5H), 6.75(dd, J=1.2, 7.8Hz, 1H), 6.82(t, J=7.8Hz, 1H), 6.90(dd, J=1.2, 7.2Hz, 1H)

【０１２２】

実施例８：(６ｂR,１０ａS)－３－メチル－２,３,６ｂ,９,１０,１０ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピリド－[３’,４’：４,５]－ピロロ[１,２,３－ｄｅ]キノキサリン－８－カルボキシレート

【化２７】



(６ｂR,１０ａS)－エチル２,３,６ｂ,９,１０,１０ａ－ヘキサヒドロ－３－メチル－１Ｈ－ピリド－[３’,４’：４,５]－ピロロ[１,２,３－ｄｅ]キノキサリン－８－カルボキシレートを、(６ｂR,１０ａS)－エチル２,３,６ｂ,９,１０,１０ａ－ヘキサヒドロ－３－メチル－２－オキソ－１Ｈ－ピリド[３’,４’：４,５]－ピロロ[１,２,３－ｄｅ]キノキサリン－８－カルボキシレート(１８.０ｇ、約５７mmol)の５０mlのＴＨＦ懸濁液に、BH_3・ＴＨＦ(ＴＨＦ中１Ｍ、１４３mL、１４３mmol)を室温で１５分間滴加することにより得ることができる。得られた混合物を３時間加熱還流する。反応混合物を氷－水浴で冷却し、１５０mlの６Ｎ　ＨＣｌを滴加する。減圧下ＴＨＦを除去後、２Ｎ　ＮａＯＨをｐＨ＝９まで加え、続いて５００mlのＤＣＭで抽出する。ＤＣＭ層を塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥する。溶媒の蒸発により、粗製(６ｂR,１０ａS)－エチル２,３,６ｂ,９,１０,１０ａ－ヘキサヒドロ－３－メチル－１Ｈ－ピリド－[３’,４’：４,５]－ピロロ[１,２,３－ｄｅ]－キノキサリン－８－カルボキシレートを得る。

【０１２３】

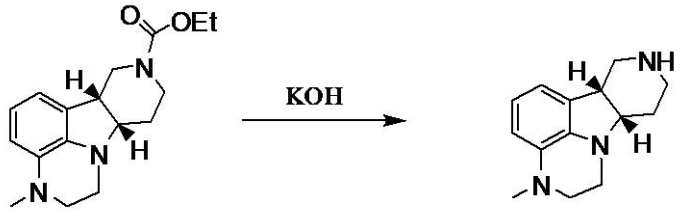
あるいは、(６ｂR,１０ａS)－３－メチル－２,３,６ｂ,９,１０,１０ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピリド－[３’,４’：４,５]－ピロロ[１,２,３－ｄｅ]キノキサリンを次のとおり製造し得る。オーバーヘッドスターラー、N_2注入口およびＫ型テフロン被覆温度プローブを備えた５Ｌ、３首丸底フラスコに、(６ｂR,１０ａS)－エチル２,３,６ｂ,９,１０,１０ａ－ヘキサヒドロ－３－メチル－２－オキソ－１Ｈ－ピリド[３’,４’：４,５]－ピロロ[１,２,３－ｄｅ]キノキサリン－８－カルボキシレート(２１８ｇ、６９１.３mmol)をＴＨＦ(約５０mL)を使用して、仕込む。反応容器を３回真空／N_2パージし、次いでＴＨＦ中BH_3－ＴＨＦ錯体の１Ｍ溶液(１９６２mL、１９６２mmol、2.8当量)を滴下ロートからゆっくり加える。次いで、得られた透明溶液を６０℃で加熱する。次いで、得られたバッチを６０℃で約１７時間撹拌し、ＨＰＬＣにより８９.０％の所望の生成物と約３.０％の未反応基質が示される。バッチを６０℃でさらに３時間撹拌し、次いで氷浴で約１０℃に冷却する。バッチに、ＭｅＯＨ(３２７mL、８０７３mmol、１１.７当量)を、内部温度を２

５℃未満に維持しながら滴下ロートからゆっくり加える。得られたバッチを、氷浴で約３０分間撹拌し、次いで減圧下濃縮して、黄色ペーストを得る。次いで、粗ペーストをＥｔＯＡｃ(２１８０mL)およびH_2O(２１８０mL)に分配する。分離した有機層を乾燥(Na_2SO_4)し、濾過し、減圧下濃縮して、２２７.６ｇの黄色液体を得る。液体のＨＰＬＣ分析は、８９％の所望の生成物とＲＲｔ　０.６２での２.６％の不純物および２.５％の出発物質を示す。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.28 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.79-1.95 (m, 2H), 2.74-2.92 (m, 5H), 3.02-3.22 (m, 2H), 3.22-3.38 (m, 3H), 3.54-3.64 (m, 1H), 3.78-4.24 (m, 4H), 6.41(d, J=7.8Hz, 1H), 6.54 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.66 (t, J=7.7Hz, 1H); ^{13}C- NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 14.9, 24.7, 37.7, 39.9, 41.4, 44.4, 45.8, 50.7, 61.4, 65.0, 109.3, 113.3, 120.6, 128.8, 135.1, 138.2, 155.6

【０１２４】

実施例９：(６ｂＲ,１０ａＳ)－３－メチル－２,３,６ｂ,７,８,９,１０,１０ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－ピリド－[３’,４’：４,５]－ピロロ[１,２,３－ｄｅ]キノキサリン

【化２８】

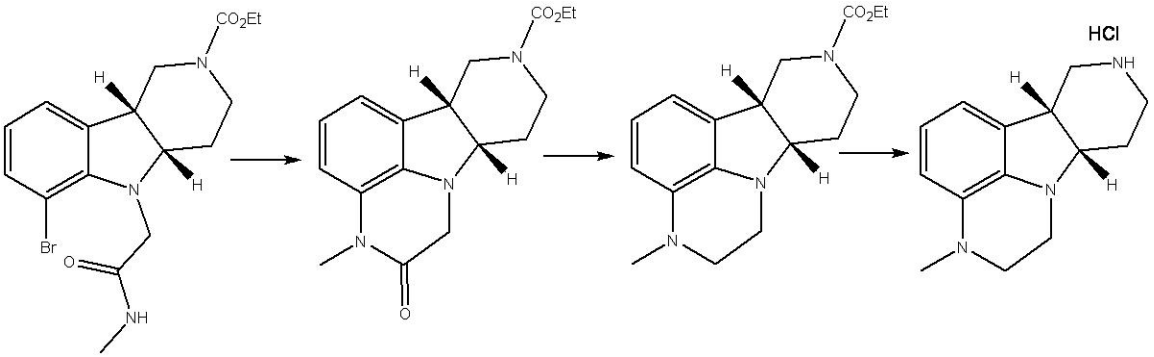


エチル(６ｂＲ,１０ａＳ)－３－メチル－２,３,６ｂ,９,１０,１０ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピリド－[３’,４’：４,５]－ピロロ[１,２,３－ｄｅ]キノキサリン－８－カルボキシレート(約１８.５ｇ、５７mmol)、ＫＯＨ(１２.７ｇ、２２６mmol)およびｎ－ブタノールを３００ml加圧びんに入れ、油浴で１２０℃で３時間加熱する。ｎ－ブタノールを減圧下除去し、３００mlの水を加え、次いでＤＣＭで抽出する。ＤＣＭ層を合わせ、塩水で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)する。溶媒の蒸発により、(６ｂＲ,１０ａＳ)－３－メチル－２,３,６ｂ,７,８,９,１０,１０ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－ピリド－[３’,４’：４,５]－ピロロ[１,２,３－ｄｅ]キノキサリンを得る。

【０１２５】

実施例１０：(６ｂＲ,１０ａＳ)－３－メチル－２,３,６ｂ,７,８,９,１０,１０ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－ピリド[３’,４’：４,５]ピロロ[１,２,３－ｄｅ]キノキサリン塩酸塩

【化２９】



この実施例は、式１Ｆの化合物を得るための式１Ｅの化合物の環化、式１Ｈの化合物を得るための式１Ｆの化合物のアミドの還元および式１Ｉの化合物を得るための式１Ｈの化合物の脱保護(各式中、Ｒはメチルであり、Ｂはエトキシカルボニルである)を含むワンポット３工程変換を表す。

【０１２６】

１.００当量のエチル(４ａＳ,９ｂＲ)－６－ブロモ－５－(２－(メチルアミノ)－２－オ

キソエチル)－１,３,４,４ａ,５,９ｂ－ヘキサヒドロ－２Ｈ－ピリド[４,３－ｂ]インドール－２－カルボキシレートを１.９０体積のトルエンと共にリアクターに仕込み、続いて２.２０当量の炭酸カリウムを加える。反応物を１１０℃で、共沸分留器で蒸留物が透明になるまで蒸留する。温度を５０℃に調節し、次いで０.２０当量のヨウ化銅(Ｉ)および０.２５当量のＤＢＵを加える。反応物を加熱し、３～４時間、９５℃で撹拌する。ＨＰＬＣにより判断してアルキル化反応が完了したら、温度を３５℃に調節し、３.００当量の１.０Ｍボラン－ＴＨＦ錯体のＴＨＦ溶液を加える。反応物を、３～４時間、１０℃～４０℃で撹拌する。ＨＰＬＣにより判断して還元反応が完了したら、反応物を５℃に冷却し、次いで過剰の反応材を１.０体積のメタノールをゆっくり加えて、不活化させる。反応物をさらに１時間撹拌し、次いでセライトで濾過し、ＴＨＦで洗浄する。溶媒を蒸留により除去し、中間体生成物であるエチル(６ｂＲ,１０ａＳ)－３－メチル－２,３,６ｂ,９,１０,１０ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピリド[３’,４’：４,５]ピロロ[１,２,３－ｄｅ]キノキサリン－８(７Ｈ)－カルボキシレートを、５％水酸化ナトリウム溶液と酢酸エチルの間の水性抽出により単離する。有機相を合わせ、塩水で洗浄し、次いでFlorisilで濾過する。２０～３３％塩酸水溶液を加えてｐＨを１以下まで下げ、二相混合物を１５分間激しく撹拌する。層を分離し、有機層を廃棄し、水層を減圧下蒸留して、溶媒を除去する。３３％塩酸水溶液を残留物に加え、反応物を１５～１７時間還流する。ＨＰＬＣにより脱カルボキシル化反応の完了が示されたら、反応物を５℃に冷却し、５体積のＭＴＢＥで希釈し、３０％水酸化ナトリウム水溶液でｐＨ１２まで塩基性化する。３０分間撹拌後、水層をさらにＭＴＢＥで抽出し、有機相を合わせ、次いでセライトで濾過する。溶媒を減圧下除去し、残留物質を３体積のイソプロパノールに溶解する。３３％塩酸水溶液加えて、ｐＨを４.５～６.５に調節する。少なくとも１時間撹拌後、生成物を、２℃での濾過、続いて真空乾燥により単離する。収率は、数回にわたり、６５％～８５％である。

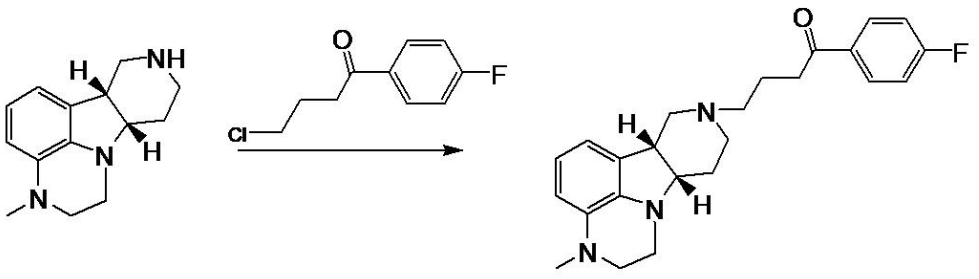
【０１２７】

一連の実施を、許容される収率および純度で実施例１０の生成物を産生する実施条件の範囲を評価するために行う。反応が１.０当量の出発物質のトルエン溶液と２.２０当量の炭酸カリウムから出発し、０.１８～０.２２当量のヨウ化銅、０.２３～０.２７当量のＤＢＵおよび２.７～３.３当量のボラン－ＴＨＦ錯体を使用して成功裏に実施され得ることが判明する。

【０１２８】

実施例１１：４－((６ｂＲ,１０ａＳ)－３－メチル－２,３,６ｂ,９,１０,１０ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピリド－[３’,４’：４,５]－ピロロ[１,２,３－ｄｅ]キノキサリン－８－(７Ｈ)－イル)－１－(４－フルオロフェニル)－１－ブタノン遊離塩基

【化３０】



(６ｂＲ,１０ａＳ)－３－メチル－２,３,６ｂ,７,８,９,１０,１０ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－ピリド－[３’,４’：４,５]－ピロロ[１,２,３－ｄｅ]キノキサリン(約１１.８ｇ、約５０mmol)、４－クロロ－４’－フルオロブチロフェノン(１５.０ｇ、７４.８mmol)、トリエチルアミン(３０mL、２１４mmol)およびヨウ化カリウム(１２.６ｇ、７６mmol)のジオキサン(６５ml)およびトルエン(６５ml)中の懸濁液を７時間加熱還流する。濾過および溶媒の蒸発後、２００mlのＤＣＭを加える。ＤＣＭ溶液を塩水で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)し、約５５mlまで濃縮する。濃縮した溶液を６００mlの０.５Ｎ　ＨＣｌのエーテル溶液に

滴加する。固体を濾別し、エーテルで洗浄し、次いで水に溶解する。得られた水溶液を２Ｎ　ＮａＯＨで塩基性化し、ＤＣＭで抽出する。ＤＣＭ層を合わせ、塩水(２×２００mL)で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)する。溶媒の蒸発およびシリカゲルでの残留物のクロマトグラフィーにより、４－((６ｂＲ,１０ａＳ)－３－メチル－２,３,６ｂ,９,１０,１０ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピリド－[３’,４’：４,５]－ピロロ[１,２,３－ｄｅ]キノキサリン－８－(７Ｈ)－イル)－１－(４－フルオロフェニル)－１－ブタノンを得る。

【０１２９】

ジオキサンを使用する代わりに、３－ペンタノン中で反応を実施し得る。メカニカルスターラー、N_2注入口、還流凝縮器および温度プローブを備えた５Ｌ、３首、丸底フラスコに、２３０ｇの(６ｂＲ,１０ａＳ)－３－メチル－２,３,６ｂ,７,８,９,１０,１０ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－ピリド－[３’,４’：４,５]－ピロロ[１,２,３－ｄｅ]キノキサリン(１mol)、２４９.７８ｇのＫＩ(１.５mol、１.５当量)、１９４.１２ｇの$^{i}Pr_2NEt$(１.５mol、１.５当量)、３０１.７６ｇの４－クロロ－４’－フルオロブチロフェノン(１.５mol、１.５当量)および２３００mLの３－ペンタノンを仕込む。次いで、得られた混合物を９５℃(内部温度)で１７時間加熱し、次いでＨＰＬＣにより反応完了を確認する。次いで、バッチを氷浴で約１０℃に冷却し、次いで、５％ＮａＯＨ溶液(２３００mL)を加える。次いで、分離した水層をＥｔＯＡｃ(２３００mL)で抽出する。合わせた有機層を、ＥｔＯＡｃを用いて前充填したシリカゲルパッド(１１５ｇ)で濾過する。次いで、シリカゲルにＥｔＯＡｃ(２３００mL)を流す。合わせた濾液を減圧下濃縮して、暗褐色液体を得る。次いで、液体にＥｔＯＡｃ(２３００mL)および1.５Ｎ　ＨＣｌ溶液(２３００mL)を加える。バッチをＲＴで約２０分間撹拌し、層を分離する。分けた有機層を1.５Ｎ　ＨＣｌ溶液(１１５０mL)で抽出し、層を分離する。合わせた水層を氷浴で約１０℃に冷却し、ＥｔＯＡｃ(２３００mL)を加える。次いで、撹拌している混合物に、２５％ＮａＯＨ溶液(１０００mL)を、内部温度を２５℃未満に維持しながら滴下ロートで加える。得られた混合物を氷浴で約２０分間撹拌し、層を分離する。水層は、ｐＨ試験紙で１１～１２のｐＨを示す。水層をＥｔＯＡｃ(１１５０mL)で逆抽出し、層を分離する。合わせた有機層を塩水(１１５０mL)で洗浄し、Na_2SO_4(２３０ｇ)で乾燥し、濾過し、減圧下濃縮して、３６８.８ｇの暗褐色液体を得る。粗製遊離塩基を、冷暗室でN_2下、保存する。

【０１３０】

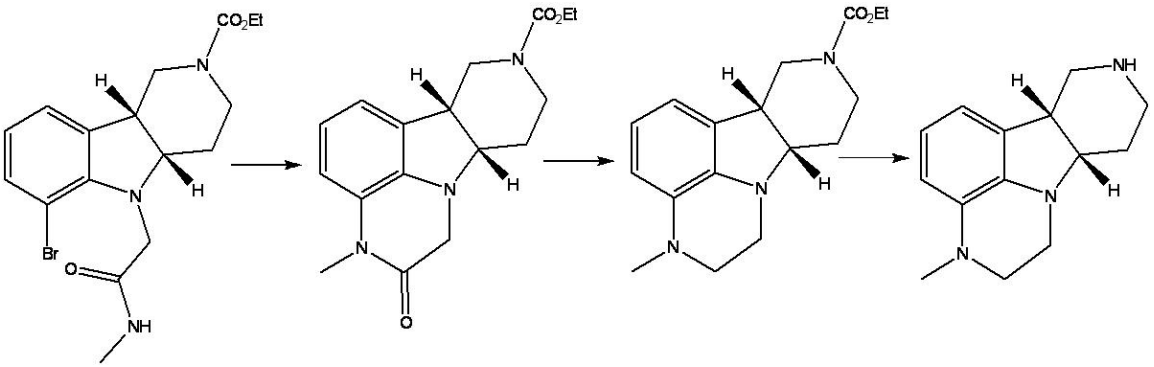
実施例１２：４－((６ｂＲ,１０ａＳ)－３－メチル－２,３,６ｂ,９,１０,１０ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピリド－[３’,４’：４,５]－ピロロ[１,２,３－ｄｅ]キノキサリン－８－(７Ｈ)－イル)－１－(４－フルオロフェニル)－１－ブタノン塩酸塩

メカニカルスターラー、窒素注入口および熱電対を備えた２５０mL　３首丸底フラスコに、４－((６ｂＲ,１０ａＳ)－３－メチル－２,３,６ｂ,９,１０,１０ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピリド－[３’,４’：４,５]－ピロロ[１,２,３－ｄｅ]キノキサリン－８－(７Ｈ)－イル)－１－(４－フルオロフェニル)－１－ブタノン(１０ｇ)の酢酸イソプロピル(１００mL)溶液を加える。１８wt%ＨＣｌ／酢酸イソプロピル溶液(1.８mL)を加えて、ｐＨを約ｐＨ１に調節する。反応物を、1.５時間、窒素下で０～５℃で撹拌する。懸濁液を濾過し、固体を酢酸イソプロピル(２５mL)で洗浄して、固体の４－((６ｂＲ,１０ａＳ)－３－メチル－２,３,６ｂ,９,１０,１０ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピリド－[３’,４’：４,５]－ピロロ[１,２,３－ｄｅ]キノキサリン－８－(７Ｈ)－イル)－１－(４－フルオロフェニル)－１－ブタノン塩酸塩および透明濾液を得る。固体を、真空オーブンで４５℃で乾燥させて、１０.７７ｇ(ＨＰＬＣで９５％純度)を得る。

【０１３１】

実施例１３：４－((６ｂＲ,１０ａＳ)－３－メチル－２,３,６ｂ,７,８,９,１０,１０ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－ピリド－[３’,４’：４,５]－ピロロ[１,２,３－ｄｅ]キノキサリン遊離塩基

【化３１】



この実施例は、生成物の単離が塩酸塩ではなく、遊離塩基である以外、実施例１０で実施される、式１Ｆの化合物を得るための式１Ｅの化合物の環化、式１Ｈの化合物を得るための式１Ｆの化合物のアミドの還元および式１Ｉの化合物を得るための式１Ｈの化合物の脱保護(各式中、Ｒはメチルであり、Ｂはエトキシカルボニルである)を含むワンポット３工程変換の変法である。

【０１３２】

メカニカルスターラー、窒素注入口、熱電対、ディーン・スターク・トラップおよび凝縮器を備えた２２Ｌ　３首丸底フラスコに、(４ａＳ,９ｂＲ)－エチル６－ブロモ－５－(２－(メチルアミノ)－２－オキソエチル)－３,４,４ａ,５－テトラヒドロ－１Ｈ－ピリド[４,３－ｂ]インドール－２(９ｂＨ)－カルボキシレート(１.４５kg)、炭酸カリウム末３２５メッシュ(１.１１kg)およびトルエン(２.９Ｌ)を加える。得られた懸濁液を還流(１１０～１１２℃)するまで加熱し、３０～６０分間撹拌する。反応物を４５℃～５５℃に冷却し、次いでヨウ化銅(Ｉ)(１３９.４ｇ)およびＤＢＵ(１３９.３ｇ)を加え、反応物を、１時間、同温度で撹拌する。次いで、反応物を還流温度まで再び加熱し、反応進行をＨＰＬＣでモニターしながら、２.５～５時間維持する。ＨＰＬＣで出発物質が３.５％以下となるまで反応を続ける。

【０１３３】

１５～２５℃の温度を維持するために冷却しながら、ボラン－ＴＨＦ錯体溶液(ＴＨＦ中１Ｍ、１１Ｌ)を滴下ロートで加える。反応物を、反応進行をＨＰＬＣでモニターしながら、同温度で１２～２４時間撹拌する。ＨＰＬＣでアミド中間体が１％以下となるまで反応を続ける。次いで、反応混合物をメカニカルスターラー、窒素注入口および熱電対を備えた５０Ｌ　３首丸底フラスコに移す。反応物を０～１０℃に冷却し、泡立ちを制御し、所望の温度を維持するような速度でメタノール(１.４５Ｌ)を加えることにより、ゆっくり反応停止させる。添加完了後、反応物を、１時間、０～２０℃で撹拌し、次いで０.５インチ厚層のセライトで濾過し、続いてＴＨＦ(３×２.２Ｌ)で濯ぐ。

【０１３４】

合わせた濾液を減圧下濃縮(３０～５０℃および６０～８０mm Hg)して、琥珀色油状物と微細褐色固体を得る。残留物を酢酸エチル(４.３５Ｌ)に再懸濁し、０.５インチ厚層のセライトで濾過し、続いて酢酸エチル(２×１.４５Ｌ)で濯ぐ。濾液を合わせ、５wt%水酸化ナトリウム水溶液(２.１８Ｌ)で洗浄し、続いて塩水(１.４５Ｌ)で洗浄する。

【０１３５】

２２Ｌ　３首丸底フラスコにFlorisil(０.４３５kg)および酢酸エチル(１Ｌ)を仕込み、３０分間撹拌し、次いで洗浄した濾液を加える。得られた懸濁液を１４～２４時間、１５～２５℃で撹拌する。水(２.２Ｌ)を加え、混合物をさらに２～４時間撹拌する。懸濁液を濾過し、フィルターケーキを酢酸エチル(２×１.４５Ｌ)で洗浄する。

【０１３６】

メカニカルスターラー、窒素注入口および熱電対を備えた２２Ｌ　３首丸底フラスコに、水(２.９Ｌ)および濃塩酸水溶液(１.４５Ｌ)を仕込む。溶液を０～１０℃に冷却し、次いで酢酸エチル濾液を２０℃未満の温度を維持する速度で加える。１５分間撹拌後、層を分

離し、有機層を濃縮して溶媒を除去する。濃縮物をメカニカルスターラー、窒素注入口および熱電対を備えた２２Ｌ　３首丸底フラスコに加え、濃塩酸水溶液(１.４５Ｌ)を加える。溶液を１５分間、環境温度で撹拌し、次いで還流(９９～１０４℃)で２４～４０時間加熱する。反応進行をＨＰＬＣによりモニターする。

【０１３７】

完了したら、反応混合物を環境温度に冷却する。水(２.９Ｌ)および酢酸イソプロピル(２.９Ｌ)を加える。層を分離し、有機層を廃棄し、酢酸イソプロピル(４.３５Ｌ)を水層に加える。水層を０～１５℃に冷却し、５０wt%水酸化ナトリウム水溶液を２０℃未満の温度を維持する速度で加える。添加完了後、反応物を１０～２０分間、０～２０℃で撹拌し、次いで層を分離する。水層を酢酸イソプロピル(１.５Ｌ)で抽出し、２つの有機層を合わせ、塩水(１.４５Ｌ)で１回洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥する。次いで濾液を２～４時間、Florisil(３６３ｇ)と撹拌し、濾過し、フィルターケーキを酢酸イソプロピル(２×２.９Ｌ)で洗浄する。有機溶液を減圧下濃縮し、生成物をｎ－ヘプタンから再結晶する。ＨＰＬＣにより９９%純度の６４２ｇ(７６%)の明褐色結晶固体を得る。

【０１３８】

実施例１４：４－((６ｂＲ,１０ａＳ)－３－メチル－２,３,６ｂ,７,８,９,１０,１０ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－ピリド－[３’,４’：４,５]－ピロロ[１,２,３－ｄｅ]キノキサリン塩酸塩

メカニカルスターラー、熱電対、窒素注入口を備えた２Ｌ　３首丸底フラスコに、(６ｂＲ,１０ａＳ)－３－メチル－２,３,６ｂ,７,８,９,１０,１０ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－ピリド[３’,４’：４,５]ピロロ[１,２,３－ｄｅ]キノキサリン(８０ｇ)(遊離塩基)および２－プロパノール(３６０mL、４.５体積)を仕込む。混合物を１０～３０分間撹拌して、暗琥珀色溶液を得る。水(８０mL、０.３４８８mol)を加える。混合物を室温で５～１５分間撹拌する。混合物を、濃ＨＣｌを滴下ロートから滴下することにより、ｐＨ６～８(ｐＨ試験紙を使用)に調節する。濃い懸濁液が添加中形成される。所望のｐＨに達したら、混合物を室温でさらに３０～６０分間撹拌し、次いで０～５℃に冷却する。懸濁液を撹拌ができるように２－プロパノール(４０mL、０.５体積)で希釈する。濾過後、フィルターケーキを水(４mL、０.０５体積)および２－プロパノール(７６mL、０.９５体積)の冷混合物(０～５℃)で２回、冷２－プロパノール(０～５℃)(８０mL、１体積)、冷(０～５℃)ＭＴＢＥ(８０mL、１体積)およびＭＴＢＥ(８０mL、１体積)で連続的に洗浄する。固体を減圧下４０～４５℃で乾燥させて、６８.９ｇ生成物を結晶一塩酸塩として得る(ＨＰＬＣ純度：９９.１８%)。

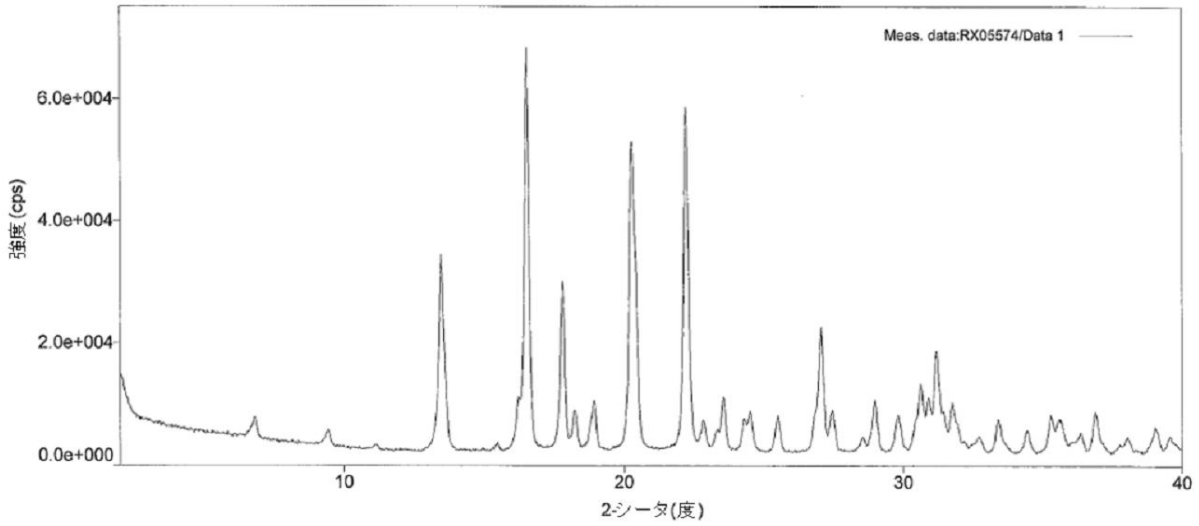
【０１３９】

得られた４－((６ｂＲ,１０ａＳ)－３－メチル－２,３,６ｂ,７,８,９,１０,１０ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－ピリド－[３’,４’：４,５]－ピロロ[１,２,３－ｄｅ]キノキサリン塩酸塩の一塩酸塩をＸ線粉末回折(ＸＲＰＤ)により分析する。

【０１４０】

ＸＲＰＤパターン、４－((６ｂＲ,１０ａＳ)－３－メチル－２,３,６ｂ,７,８,９,１０,１０ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－ピリド－[３’,４’：４,５]－ピロロ[１,２,３－ｄｅ]キノキサリン一塩酸塩：

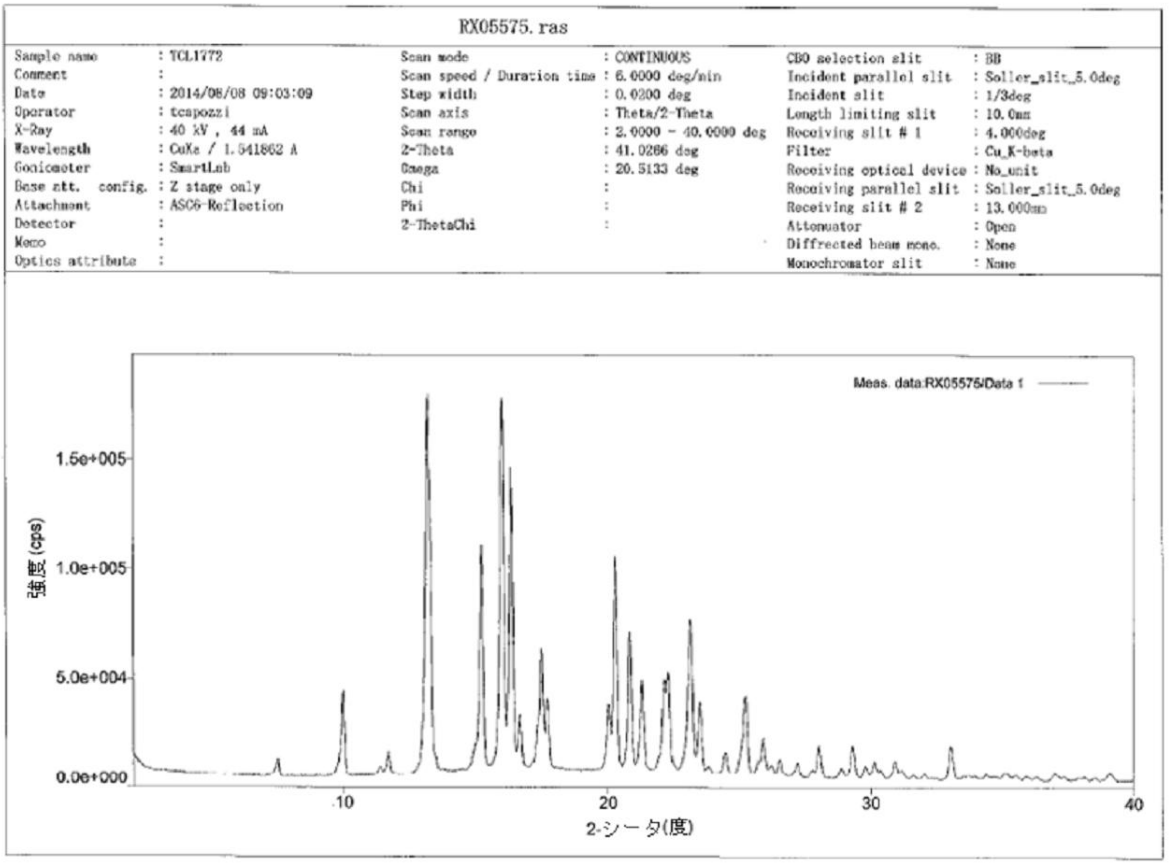
【表１】



【０１４１】

ＸＲＰＤパターン、４－((６ｂＲ,１０ａＳ)－３－メチル－２,３,６ｂ,７,８,９,１０,１０ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－ピリド－[３’,４’：４,５]－ピロロ[１,２,３－ｄｅ]キノキサリン遊離塩基：

【表２】



【０１４２】

実施例１５：４－((６ｂＲ,１０ａＳ)－３－メチル－２,３,６ｂ,９,１０,１０ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピリド－[３’,４’：４,５]－ピロロ[１,２,３－ｄｅ]キノキサリン－８－(７Ｈ)－イル)－１－(４－フルオロフェニル)－１－ブタノントシル酸塩

水、(６ｂＲ,１０ａＳ)－３－メチル－２,３,６ｂ,７,８,９,１０,１０ａ－オクタヒドロ－

１Ｈ－ピリド[３’,４’：４,５]ピロロ[１,２,３－ｄｅ]キノキサリン塩酸塩(１.０当量)および酢酸イソプロピルを混合し、０℃～３０℃に冷却する。希ＮａＯＨ溶液を温度を０℃～３０℃未満に維持しながら加え、混合物をｐＨを１２以上に維持しながら少なくとも３０分間撹拌する。次いで、相を分離し、下部水相を酢酸イソプロピルで１回逆抽出する。層を再び分離し、有機抽出物を合わせ、１０％塩化ナトリウム溶液で洗浄する。有機層を減圧下蒸留して、酢酸イソプロピルを除去する。

【０１４３】

次いで、３－ペンタノンを加え、残存する酢酸イソプロピルを除去するため、減圧蒸留を実施する。３－ペンタノンを再び加え、次いで温度を２０℃±１０℃に維持する。４－クロロ－４’－フルオロブチロフェノン(１.３５～１.６５当量)を加える。炭酸ナトリウム(２.７～３.３当量)およびヨウ化カリウム(０.９～１.１当量)を加える。反応物を窒素でパージし、次いで約７３℃までゆっくり加熱し、その温度に少なくとも１６時間、ＨＰＬＣにより反応が完了するまで維持する。反応が完了したら、反応物を３０℃に冷却する。次いで、水を加え、混合物を少なくとも３０分間撹拌する。次いで、層を分離し、下部水相を廃棄する。有機層を５℃に冷却し、１０％ＨＣｌ溶液で洗浄する(温度を２０℃未満に維持かつ１未満のｐＨで)。次いで層を分離し、水層を清潔な容器に移し、有機層を廃棄する。酢酸エチルを加え、混合物を１５分間撹拌し、次いで層を分離し、有機層を廃棄する。

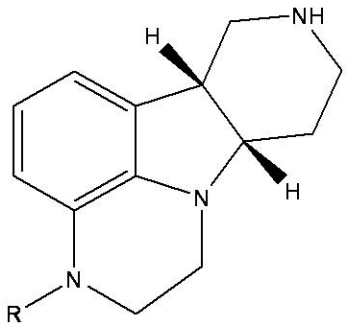
【０１４４】

酢酸エチルを水層に加え、混合物を３℃に冷却する。次いで、３０％ＮａＯＨ溶液を２０℃未満の温度を維持しながらゆっくり加える。混合物のｐＨを少なくとも１０に調節する。混合後、相を分離し、下部水相を清潔な容器に移す。酢酸エチルを水層に加え、混合後、層を分離し、水層を廃棄する。残存有機層を合わせ、２０％塩化ナトリウム溶液で洗浄する。次いで水層を廃棄する。有機層を減圧蒸留して溶媒を除去し、残留物をＭＴＢＥに溶解する。有機層を、酢酸エチル中活性炭で少なくとも６０分間、２０℃で処理する。活性炭を濾過により除去し、混合物を減圧下蒸留して、ＭＴＢＥを除去する。イソプロピルアルコールを加え、混合物を減圧下蒸留して、あらゆる残存ＭＴＢＥを除去する。イソプロピルアルコールを再びリアクターに加え、ｐ－トルエンスルホン酸(０.８９～１.１１当量)のイソプロピルアルコール溶液を、温度を３３℃に維持しながら加える。所望により、所望のトシル酸塩生成物の種晶を結晶化を刺激するため加え得る。生成物を遠心分離により単離する。ケーキをイソプロパノール、続いてＭＴＢＥで洗浄する。粗生成物を４５℃で減圧下乾燥する。粗生成物をイソプロパノールおよび水と共にリアクターに加える。混合物を還流まで加熱し、還流で少なくとも１０分間撹拌し、全固体の溶解を確実にする。次いで溶液を濾過し、６５℃に冷却し、溶液に所望により生成物の種晶を添加しおよび／またはさらに５５℃に冷却し、次いで０～１０℃に冷却し、この温度で少なくとも６０分間造粒する。最終生成物を単離し、イソプロパノールおよびＭＴＢＥで洗浄し、次いでケーキを４５℃で減圧下乾燥する。次いで物質を粉砕して、所望の粒子径を達成する。種々のバッチで、収率は複数工程を通して６５％～８５％であったことが判明する。

さらに、本発明は次の態様を包含する。

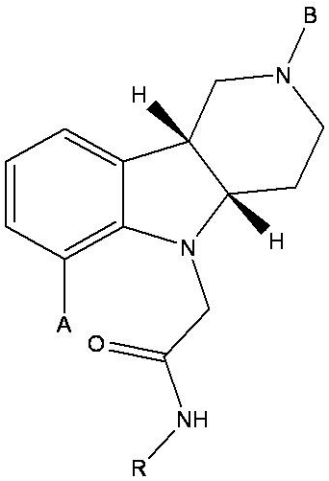
１．遊離形態または塩形態の式ＩＩ

【化３２】

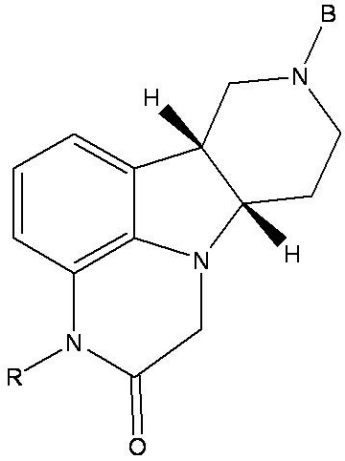


〔式中、

ＲはＨまたはＣ$_{1-4}$アルキル(例えば、メチル)である。〕
の化合物を製造する方法であり、
(ａ)遊離形態または塩形態の式１Ｅ
【化３３】

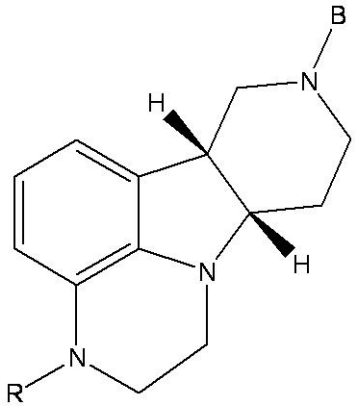


〔式中、(ｉ)ＡはＢｒ、ＣｌおよびＩから選択され、(ii)ＲはＨおよびＣ$_{1-4}$アルキル(例えばメチル)から選択され、そして(iii)Ｂは保護基である。〕
の化合物と、(ｉ)周期表の第８～１１族からなる群から選択される遷移金属触媒、(ii)所望により塩基、(iii)所望によりアルカリ金属ヨウ化物(例えばヨウ化カリウム)および(iv)所望により単座配位子または二座配位子を反応させて、遊離形態または塩形態の式１Ｆ
【化３４】

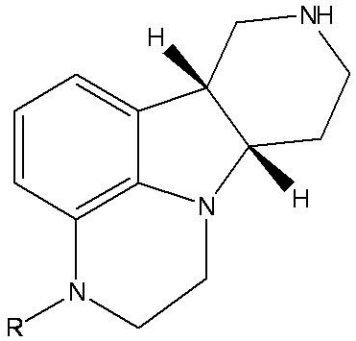


〔式中、(ｉ)ＲはＨおよびＣ$_{1-4}$アルキル(例えばメチル)から選択され、そして(ii)Ｂは保護基である。〕
の中間体を得て、
(ｂ)式１Ｆの化合物のアミドカルボニルを還元して、遊離形態または塩形態の式１Ｈ

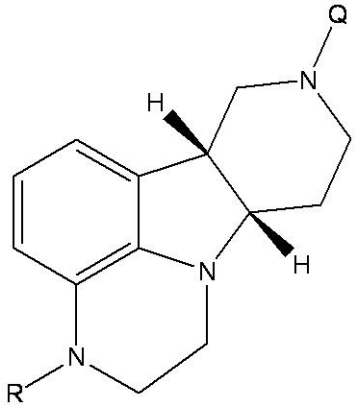
【化３５】



〔式中、(ｉ)ＲはＨおよびＣ$_{1-4}$アルキル(例えばメチル)から選択され、そして(ii)Ｂは保護基である。〕
の中間体を得て、そして
(ｃ)式１Ｈの化合物のピペリジン窒素を脱保護して、遊離形態または塩形態の式１Ｉ
【化３６】



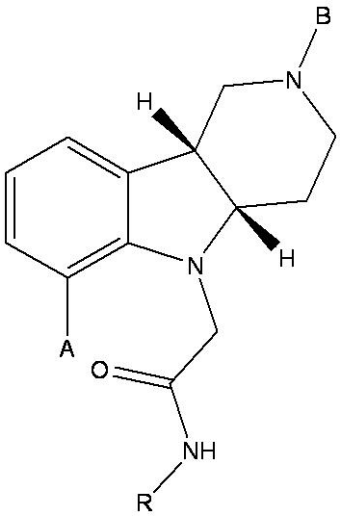
〔式中、(ｉ)ＲはＨおよびＣ$_{1-4}$アルキル(例えばメチル)から選択される。〕
の化合物を得る
工程を含む、方法。
２．遊離形態または塩形態の式１Ｊ
【化３７】



〔式中、
ＲはＨまたはＣ$_{1-4}$アルキル(例えば、メチル)であり、そして
Ｑは４－(４－フルオロフェニル)－４－オキソブチルおよび３－(４－フルオロフェノキシ)プロピルから選択される。〕
の化合物を製造する方法であって、

(ａ)遊離形態または塩形態の式１Ｅ

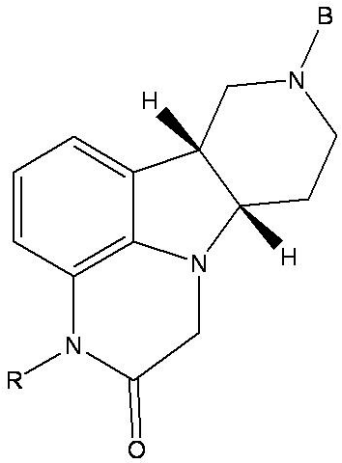
【化３８】



〔式中、(ｉ)ＡはＢｒ、ＣｌおよびＩから選択され、(ii)ＲはＨおよびＣ$_{1-4}$アルキル(例えばメチル)から選択され、そして(iii)Ｂは保護基である。〕

の化合物と、(ｉ)周期表の第８～１１族からなる群から選択される遷移金属触媒、(ii)所望により塩基、(iii)所望によりアルカリ金属ヨウ化物(例えばヨウ化カリウム)および(iv)所望により単座配位子または二座配位子を反応させて、遊離形態または塩形態の式１Ｆ

【化３９】

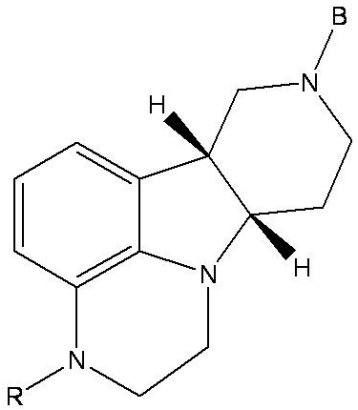


〔式中、(ｉ)ＲはＨおよびＣ$_{1-4}$アルキル(例えばメチル)から選択され、そして(ii)Ｂは保護基である。〕

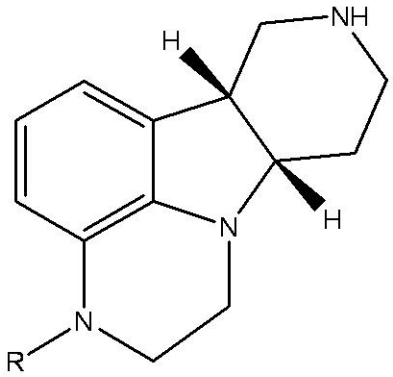
の中間体を得て、

(ｂ)式１Ｆの化合物のアミドカルボニルを還元して、遊離形態または塩形態の式１Ｈ

【化４０】



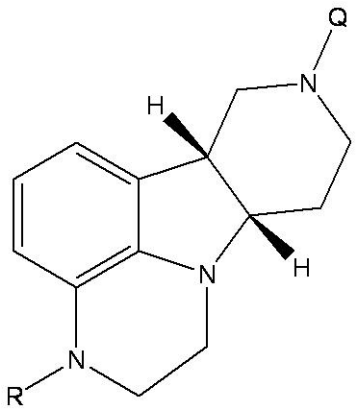
〔式中、(ｉ)ＲはＨおよびＣ$_{1-4}$アルキル(例えばメチル)から選択され、そして(ii)Ｂは保護基である。〕
の中間体を得て、そして
(ｃ)式１Ｈの化合物のピペリジン窒素を脱保護して、遊離形態または塩形態の式１Ｉ
【化４１】



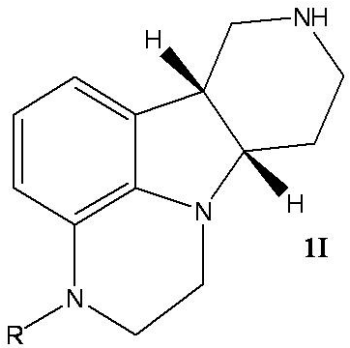
〔式中、(ｉ)ＲはＨおよびＣ$_{1-4}$アルキル(例えばメチル)から選択される。〕
の化合物を得て、
(ｄ)式１Ｉの化合物のピペリジン窒素を適当なアルキル化剤でアルキル化して、遊離形態または塩形態の式１Ｊの化合物を得て、そして所望により
(ｅ)遊離形態の式１Ｊの化合物を塩形態、例えば、酸付加塩形態(例えば、トシル酸塩形態)などの薬学的に許容される塩形態の式１Ｊの化合物に変換する
工程を含む、方法。
３．ＡがＢｒである、項１または２に記載の方法。
４．式１Ｅ、１Ｆ、１Ｈおよび１Ｉの化合物の置換基ＲがＣ$_{1-4}$アルキル(例えば、メチル)である、項１～３の何れかに記載の方法。
５．式１Ｅ、１Ｆおよび１Ｈの化合物の保護基Ｂが式Ｐ－Ｚの基であり、ここで、ＰがＣＨ$_2$、Ｃ(Ｏ)、Ｃ(Ｏ)Ｏおよび$S(O)_2$から選択され、Ｚが場合により置換されているアルキル、アリール、アルキルアリールまたは－ＯＲ’であり、Ｒ’がアルキル、アリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルである、項１～４の何れかに記載の方法。
６．保護基Ｂがアシル基(例えば、アルカノイルまたはアルコキシカルボニル基)、例えば、ｔ－ブトキシカルボニル、フェノキシカルボニル、エトキシカルボニルまたはメトキシカルボニルまたは場合により置換されているベンジルオキシカルボニルである、項５に記載の方法。
７．保護基Ｂがエトキシカルボニルである、項６に記載の方法。
８．工程(ａ)の遷移金属触媒が銅触媒である、項１～７の何れかに記載の方法。
９．工程(ａ)の遷移金属触媒がＣｕＩ、ＣｕＢｒ、ＣｕＣｌ、$Cu(OAc)_2$、Cu_2Cl

$_2$、$CuBr_2$、$CuSO_4$、Cu_2SO_4およびCu_2Oから選択される、項８に記載の方法。
１０．遷移金属触媒はＣｕＩである、項９に記載の方法。
１１．工程(ａ)の塩基が、例えば、アミン塩基、アルコキシド、炭酸塩およびリン酸塩およびそれらの混合物から選択されるブレンステッド塩基である、項１～１０の何れかに記載の方法。
１２．工程(ａ)が、例えば、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウムおよびヨウ化リチウムから選択されるアルカリ金属ヨウ化物を含む、項１～１１の何れかに記載の方法。
１３．工程(ａ)が単座配位子または二座配位子、例えば、フェノール配位子またはアミン配位子から選択される配位子を含む、項１～１２の何れかに記載の方法。
１４．配位子が場合により置換されている１,２－ジアミン、場合により置換されている１,２－アミノアルコール、ＤＢＵ、ＤＢＮまたはＤＡＢＣＯから選択される、項１３に記載の方法。
１５．配位子がＤＢＵである、項１４に記載の方法。
１６．工程(ｂ)の還元が金属水素化物、ボラン類および有機ボラン類から選択される還元剤を使用して達成される、項１～１５の何れかに記載の方法。
１７．還元剤がボラン－ＴＨＦ錯体である、項１６に記載の方法。
１８．脱保護工程(ｃ)が水性加水分解、例えば、酸性または塩基性加水分解である、項１～１７の何れかに記載の方法。
１９．水性加水分解が塩酸水溶液を含む、項１８に記載の方法。
２０．式１Ｉの化合物が固体、例えば、非晶質または結晶固体として得られる、項１～１９の何れかに記載の方法。
２１．式１Ｉの化合物が塩酸塩、例えば、固体塩酸塩または結晶固体塩酸塩として得られる、項２０に記載の方法。
２２．方法が式１Ｆおよび１Ｈの中間体の単離をせずにまたは精製をせずに実施される、項１～２１の何れかに記載の方法。
２３．工程(ａ)、(ｂ)および(ｃ)がひとつの反応槽でまたは連結された一組の複数反応槽で連続的に実施される、項１～２２の何れかに記載の方法。
２４．式１Ｉの化合物が約５０ｐｐｍ未満の銅または約１０ｐｐｍ未満の銅または約５ｐｐｍ未満の銅を有する形態で得られる、項１～２３の何れかに記載の方法。
２５．工程(ｄ)の適当なアルキル化剤が一般式Ｑ－Ｘの化合物(式中、Ｑは４－(４－フルオロフェニル)－４－オキソブチルおよび３－(４－フルオロフェノキシ)プロピルから選択され、Ｘは何らかの適当な脱離基(例えば、求核性置換反応を受けやすいことが当分野で知られる官能基)である)である、項２～２４の何れかに記載の方法。
２６．式１Ｊの化合物の基Ｑが４－(４－フルオロフェニル)－４－オキソブチルであり、式１Ｊの化合物の基Ｒがメチルである、項２～２４の何れかに記載の方法。
２７．式１Ｊの化合物が工程(ｄ)から遊離塩基形態で得られる、項２～２６の何れかに記載の方法。
２８．式１Ｊの化合物が工程(ｄ)から遊離塩基形態で得られ、方法が遊離塩基形態の該式１Ｊの化合物を塩形態、例えば、酸付加塩形態(例えば、トシル酸塩形態、例えば、一トシル酸塩および／または二トシル酸塩形態))の式１Ｊの化合物に変換する工程(ｅ)をさらに含む、項２～２７の何れかに記載の方法。
２９．酸付加塩形態がトシル酸塩形態(例えば、一トシル酸塩、二トシル酸塩または三トシル酸塩形態またはそれらの混合物)である、項２８に記載の方法。
３０．方法が式１Ｊの化合物を実質的にエナンチオマー的に純粋な形態、例えば、少なくとも９０％ｅ.ｅ.、好ましくは少なくとも９５％ｅ.ｅ.または少なくとも９８％ｅ.ｅ.または少なくとも９９％ｅ.ｅ.で提供する、項２～２９の何れかに記載の方法。
３１．方法が式１Ｊの化合物を実質的に純粋な形態、例えば、ＨＰＬＣにより測定して、例えば９５％を超える純粋な形態または９７％を超える、９８％を超える、９８.５％を超える、９９％を超える、９９.５％を超えるまたは９９.９％を超える純粋な形態で提供す

る、項２～３０の何れかに記載の方法。
３２．方法が約５０ppm未満の銅または約１０ppm未満の銅または約５ppm未満の銅を有する形態で式１Ｊまたは２Ｊの化合物を提供する、項２～３１の何れかに記載の方法。
３３．薬学的に許容される塩形態の式１Ｊ
【化４２】



〔式中、
ＲはＨまたはC_{1-4}アルキル(例えば、メチル)であり、そして
Ｑは４－(４－フルオロフェニル)－４－オキソブチルおよび３－(４－フルオロフェノキシ)プロピルから選択される。〕
の化合物を製造する方法であって、
(ａ)遊離形態または塩形態の式１Ｊの化合物(式中、ＲおよびＱは上に定義したとおりである)を、酸付加塩形態(例えば、トシル酸塩形態)などの薬学的に許容される塩形態の式１Ｊの化合物に変換することを含む、方法。
３４．方法が遊離塩基形態の式１Ｊまたは２Ｊの化合物で開始され、方法が該遊離塩基形態の式１Ｊまたは２Ｊの化合物の薬学的に許容される塩形態の式１Ｊまたは２Ｊの化合物、例えば、酸付加塩形態(例えば、トシル酸塩形態、例えば、一トシル酸塩および／または二トシル酸塩形態)への変換の工程(ａ)を含む、項３３に記載の方法。
３５．方法が塩形態、例えば、酸付加塩形態の式１Ｊまたは２Ｊの化合物で開始され、方法が該塩形態の式１Ｊまたは２Ｊの化合物から異なる塩形態、例えば、異なる酸付加塩形態(例えば、トシル酸塩形態、例えば、一トシル酸塩および／または二トシル酸塩形態)である薬学的に許容される塩形態の式１Ｊまたは２Ｊの化合物への変換の工程(ａ)を含む、項３３に記載の方法。
３６．遊離形態または塩形態、例えば、酸付加塩形態の式１Ｉ
【化４３】



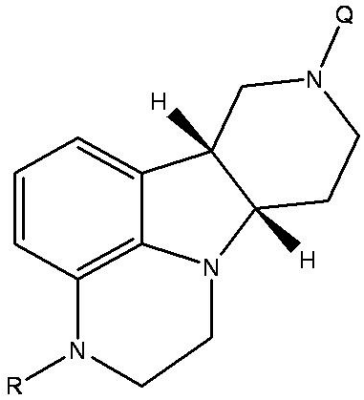
1I

〔式中、
ＲはＨまたはC_{1-4}アルキル(例えば、メチル)である。〕
の化合物であって、固体形態である化合物。
３７．化合物が酸付加塩形態である、項３６に記載の化合物。

３８．酸付加塩形態がハロゲン化水素酸塩形態(塩基対酸モル比１：１～３：１の、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩またはフッ化水素酸塩)である、項３７に記載の化合物。

３９．薬学的に許容される塩形態の式１Ｊ

【化４４】



〔式中、

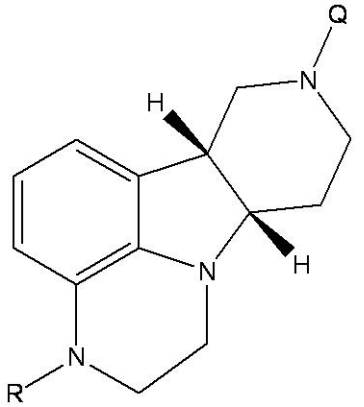
ＲはＨまたはC_{1-4}アルキル(例えば、メチル)であり、そして

Ｑは４－(４－フルオロフェニル)－４－オキソブチルおよび３－(４－フルオロフェノキシ)プロピルから選択される。〕

の化合物を含む活性医薬組成物(活性医薬成分)であって、少なくとも９７重量％の該化合物(塩形態として測定)を含む、組成物。

４０．遊離形態または塩形態の式１Ｊ

【化４５】



〔式中、

ＲはＨまたはC_{1-4}アルキル(例えば、メチル)であり、そして

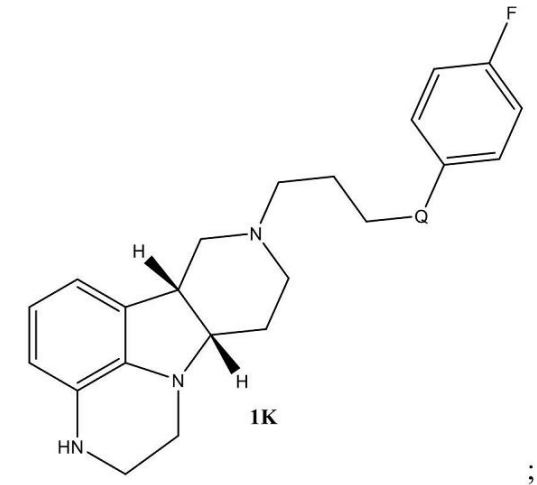
Ｑは４－(４－フルオロフェニル)－４－オキソブチルおよび３－(４－フルオロフェノキシ)プロピルから選択される。〕

の化合物を、トルエンスルホン酸および少なくとも１種の添加物、希釈剤または溶媒と混合して含む、医薬組成物。

４１．Ｒがメチルであり、Ｑが４－(４－フルオロフェニル)－４－オキソブチルであり、式１Ｊの化合物がトシル酸塩形態である、項４０に記載の組成物。

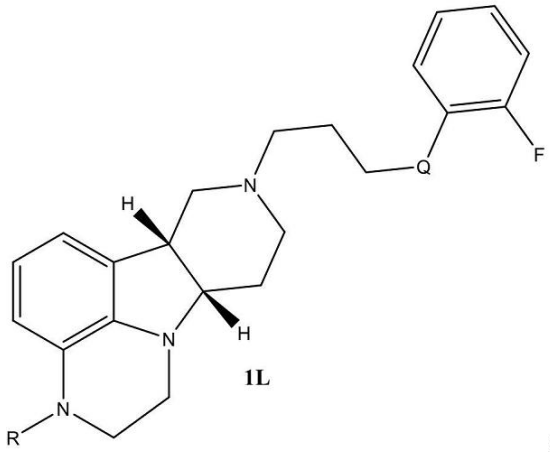
４２．次のものからなる群から選択される、化合物。

【化４６】



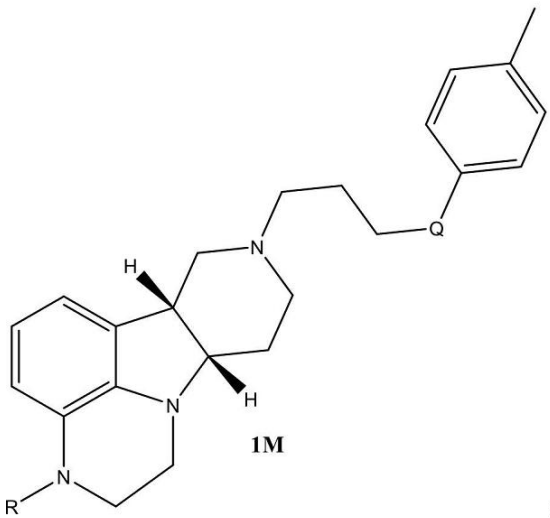
1K

;



1L

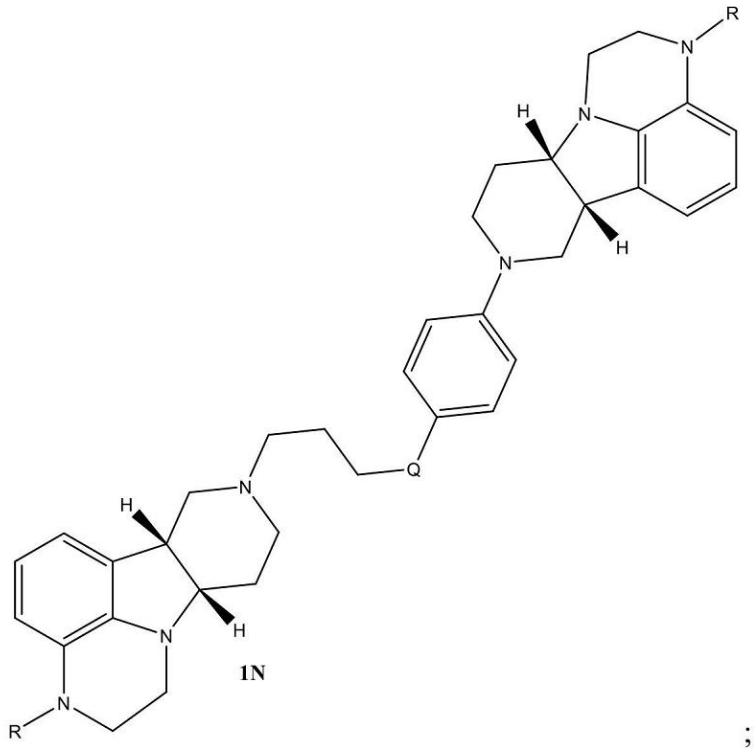
;



1M

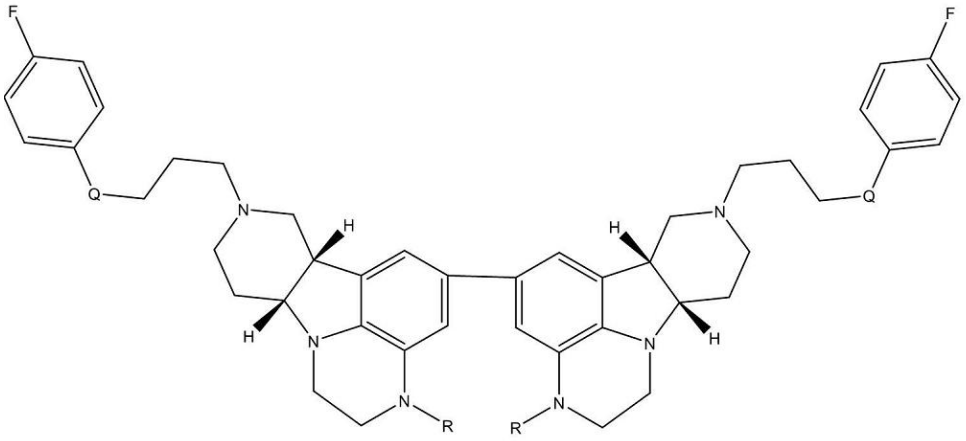
;

【化４７】



1N

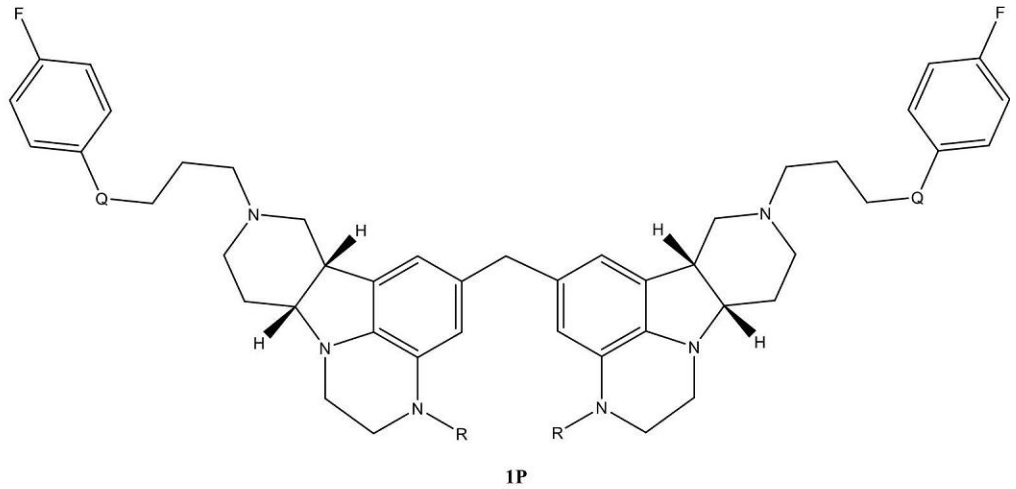
;



1O

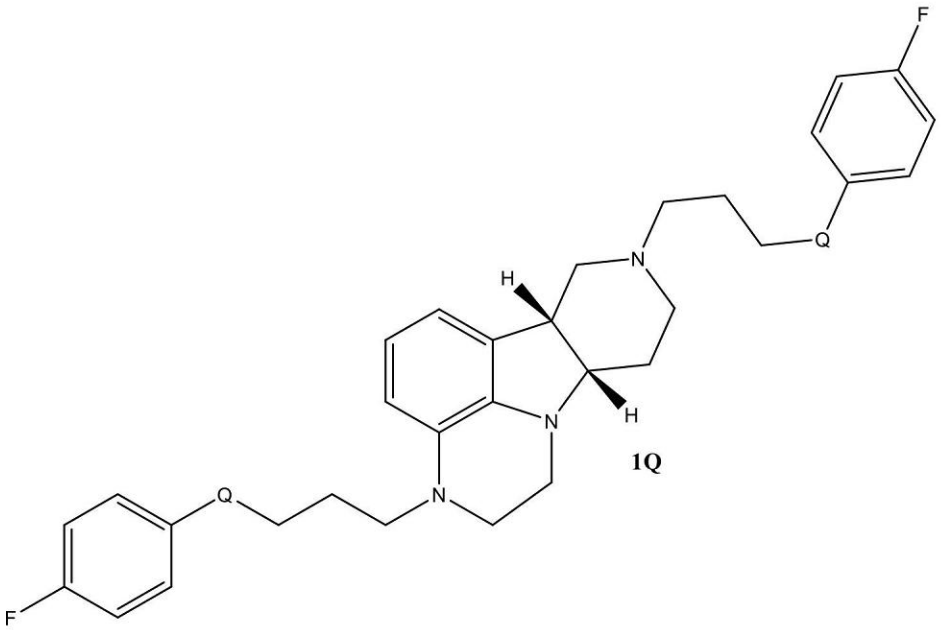
;

【化４８】



1P

;および



1Q

フロントページの続き

(51)国際特許分類

			FI		
Ａ６１Ｐ	*25/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00	
Ａ６１Ｐ	*25/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/04	
Ａ６１Ｐ	*25/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/06	
Ａ６１Ｐ	*25/18*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/18	
Ａ６１Ｐ	*25/20*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/20	
Ａ６１Ｐ	*25/22*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/22	
Ａ６１Ｐ	*25/24*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/24	
Ａ６１Ｐ	*43/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１
Ｃ０７Ｂ	*61/00*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｂ	61/00	３００

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

前置審査

州ニューヨーク、イースト・トゥウェンティナインス・ストリート４３０番、スウィート９００、イントラ－セルラー・セラピーズ・インコーポレイテッド内

(72)発明者　ジャン・チアン
アメリカ合衆国１００１６ニューヨーク州ニューヨーク、イースト・トゥウェンティナインス・ストリート４３０番、スウィート９００、イントラ－セルラー・セラピーズ・インコーポレイテッド内

審査官　谷尾　忍

(56)参考文献
特表２０１０－５２１４６４（ＪＰ，Ａ）
特表２０１１－５１３４８５（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１８／０３１５３５（WO，Ａ１）
特表２０１７－５０９６８６（ＪＰ，Ａ）
特表２００３－５０２３３１（ＪＰ，Ａ）
特表２０２１－５２７０４３（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１７／１６５８４３（WO，Ａ１）
平山令明，有機化合物結晶作製ハンドブック，2008年，pp.17-23, 37-40, 45-51, 57-65

(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ　４７１／１６
Ｃ０７Ｄ　４７１／１４
Ｃ０７Ｄ　５１９／００
Ａ６１Ｋ　３１／４９８５
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）
ＣＡＳＲＥＡＣＴ（ＳＴＮ）