

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B1)

(11)特許番号
特許第7700399号
(P7700399)

(45)発行日 令和7年6月30日(2025.6.30)

(24)登録日 令和7年6月20日(2025.6.20)

(51)国際特許分類	F I	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 403/14 (2006.01)	C 0 7 D 403/14	
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14	
C 0 7 D 403/04 (2006.01)	C 0 7 D 403/04	C S P
C 0 7 F 7/10 (2006.01)	C 0 7 F 7/10	S
請求項の数 19 (全90頁)		

(21)出願番号	特願2025-523047(P2025-523047)	(73)特許権者	000006677 アステラス製薬株式会社 東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号
(86)(22)出願日	令和6年9月6日(2024.9.6)	(74)代理人	100118902 弁理士 山本 修
(86)国際出願番号	PCT/JP2024/031959	(74)代理人	100106208 弁理士 宮前 徹
審査請求日	令和7年4月22日(2025.4.22)	(74)代理人	100196508 弁理士 松尾 淳一
(31)優先権主張番号	PCT/JP2023/032816	(74)代理人	100196243 弁理士 運 敬太
(32)優先日	令和5年9月8日(2023.9.8)	(72)発明者	吉成 友博 東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号 アステラス製薬株式会社内
(33)優先権主張国・地域又は機関	日本国(JP)	(72)発明者	今 田 直
早期審査対象出願			最終頁に続く

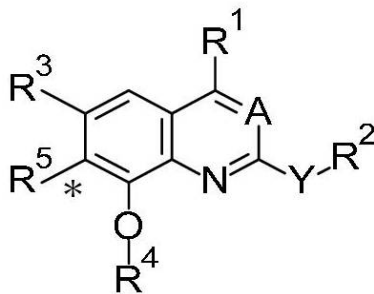
(54)【発明の名称】 単一の軸不斉化合物の選択的製造法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の式(I)の化合物又はその塩：

【化1】



(I)

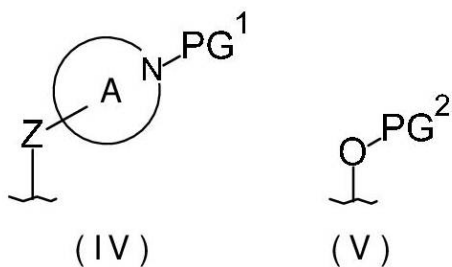
[式中、

Aが、N又はCHであり、

Yが、結合、-CH₂-、-O-、-S-又は-NR^Y-であり、

R^Yが、H又は置換されていてもよいC₁₋₃アルキルであり、

R¹が、下記式(IV)又は(V)であり、
【化2】



10

環Aが、窒素原子を1~2個含有する7~9員の置換されていてもよい架橋ヘテロシクロアルカン又は窒素原子を1~2個含有する4~6員の置換されていてもよいヘテロシクロアルカンであり、

Zが、結合、-CH₂-、-O-、-S-又は-N(R^{Z1})-であり、

R^{Z1}が、H又は置換されていてもよいC₁₋₃アルキルであり、

PG¹が、環Aに含まれるNHの保護基であり、

PG²が、OHの保護基であり、

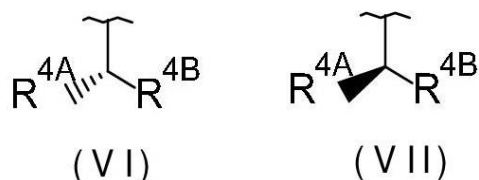
R²が、置換されていてもよいC₁₋₁₅アルキル又は置換されていてもよいヘテロシクロアルキルであり、

20

R³が、ハロゲン、C₃₋₆シクロアルキル、ビニル、又は置換されていてもよいC₁₋₃アルキルであり、

R⁴が、下記式(VI)又は(VII)であり、

【化3】



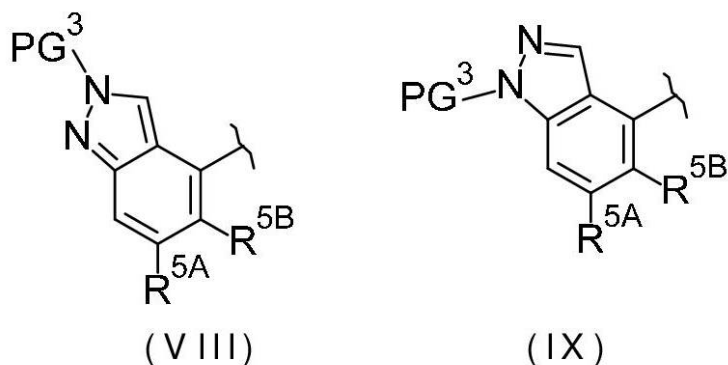
30

R^{4A}が、C₁₋₃アルキルであり、

R^{4B}が、ナフチル、フェントレニル、又は置換されていてもよいフェニルであり、

R⁵が、下記式(VIII)又は(IX)であり、

【化4】



40

PG³が、NHの保護基であり、

R^{5A}が、H、メチル、F又はClであり、

R^{5B}が、Cl、メチル、エチル又はビニルであり、

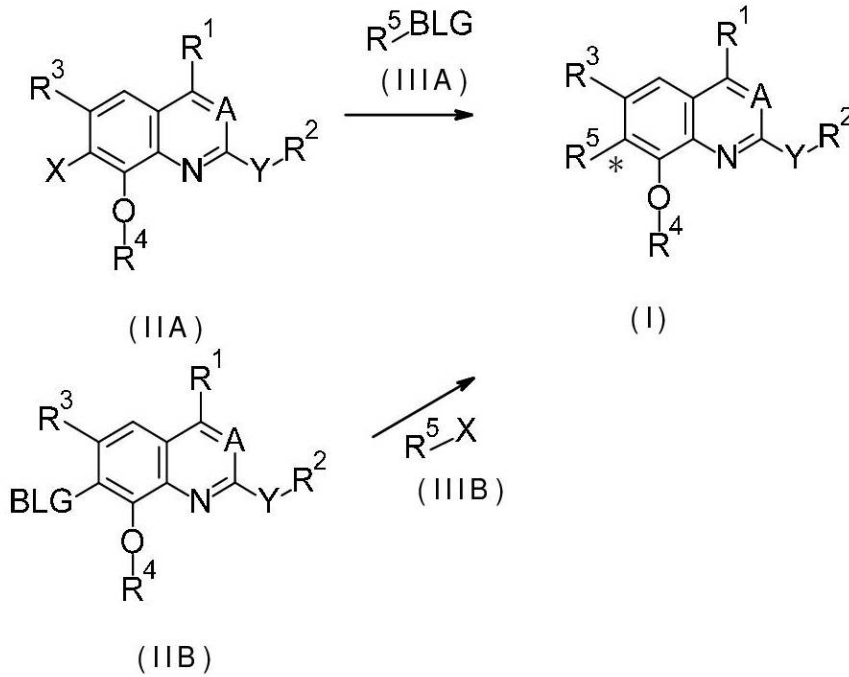
*は不斉軸を示す]

50

を製造する方法であって、

下記式(IIA)の化合物又はその塩と下記式(IIIA)の化合物又はその塩とを反応させて、又は、下記式(IIIB)の化合物又はその塩と下記式(IIIB)の化合物又はその塩とを反応させて、式(I)の化合物又はその塩を得る工程：

【化5】



10

20

[式中、

A、Y、R^Y、R¹、環A、Z、R^{Z1}、PG¹、PG²、R²、R³、R⁴、R^{4A}、R^{4B}、R⁵、PG³、R^{5A}、R^{5B}、及び*は、上記で規定したものであり、

Xが、Cl、Br、I、メタンスルホニルオキシ基又はp-トルエンスルホニルオキシ基であり、

BLGが、ボロン酸基、ボロン酸エステル基、トリフルオロホウ酸塩基又はトリオールボレート塩基である]

30

を含み、

ここで、軸不斉を有する上記式(I)の化合物又はその塩のうち一方の軸不斉化合物又はその塩を選択的に製造する、前記方法。

【請求項2】

式(IIA)の化合物又はその塩と式(IIIA)の化合物又はその塩を反応させることを含み、ここで、

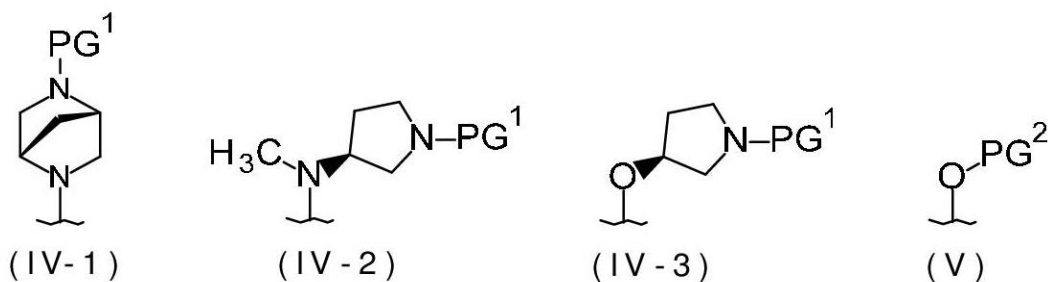
Xが、Cl又はBrであり、

Yが、-O-又は-S-であり、

R¹が、下記の式(IV-1)、(IV-2)、(IV-3)及び(V)：

40

【化6】



50

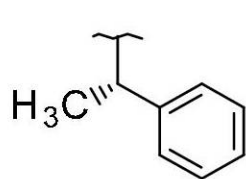
からなる群から選択される基であり、

R^2 が、テトラヒドロピラニル、又は $-OCH_3$ で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルであり、

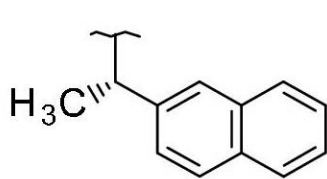
R^3 が、シクロプロピルであり、

R^4 が、下記の式(VI-1)、(VI-2)及び(VI-3)：

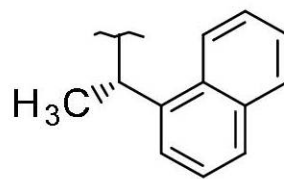
【化 7】



(VI-1)



(VI-2)



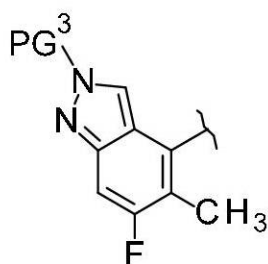
(VI-3)

10

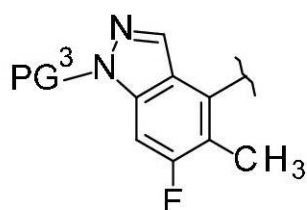
からなる群から選択される基であり、

R^5 が、下記の式(VIII-1)及び(IX-1)：

【化 8】



(VIII-1)



(IX-1)

20

からなる群から選択される基である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

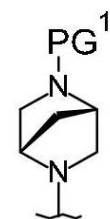
式(IIA)の化合物又はその塩と式(IIIA)の化合物又はその塩を反応させることを含み、

ここで、

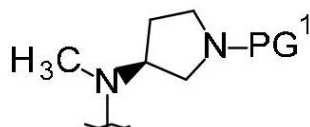
Aが、Nであり、

R^1 が、下記の式(IV-1)、(IV-2)及び(V)：

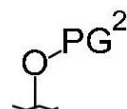
【化 9】



(IV-1)



(IV-2)



(V)

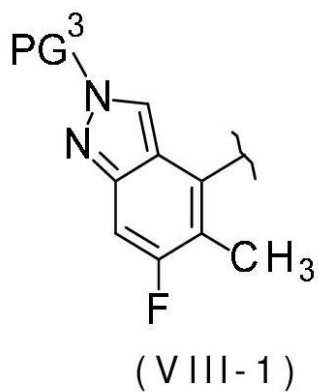
40

からなる群から選択される基であり、

R^5 が、下記の式(VIII-1)：

50

【化 1 0】



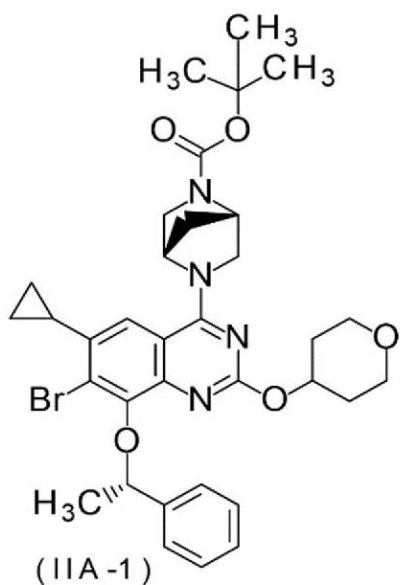
10

で表される基である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

式(IIA)の化合物又はその塩が下記式(IIA-1)：

【化 1 1】



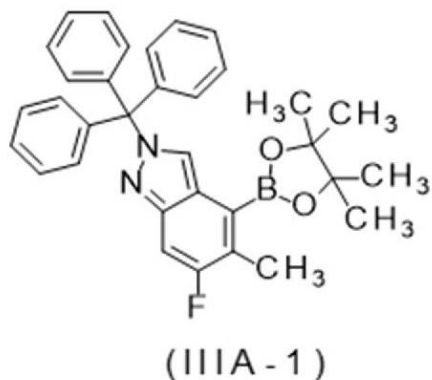
20

30

で表される化合物であり、

式(IIIA)の化合物又はその塩が下記式(IIIA-1)：

【化 1 2】



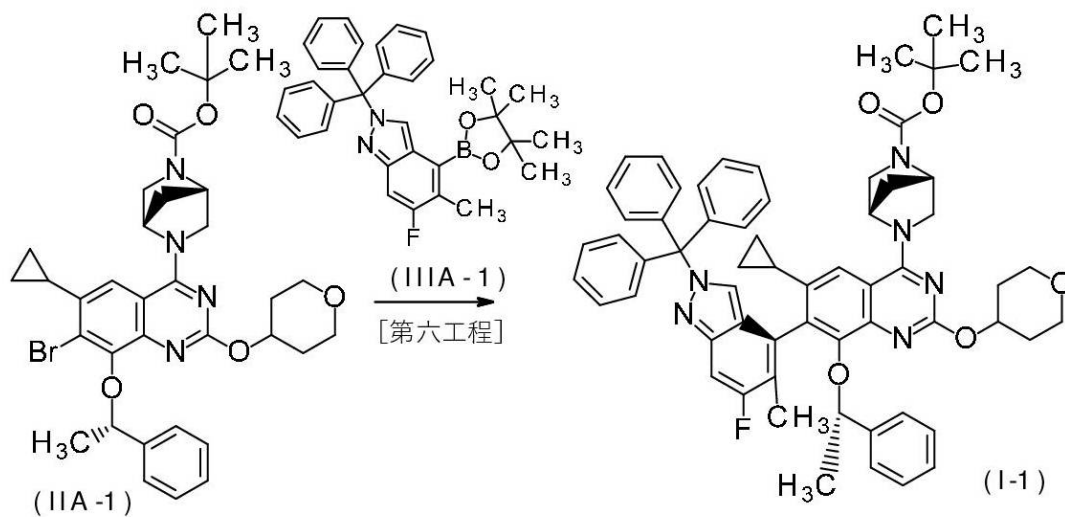
40

で表される化合物であり、

下記の工程：

50

【化 1 3】



10

により式(I-1)で表される化合物を得る工程を含む、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

下記工程：

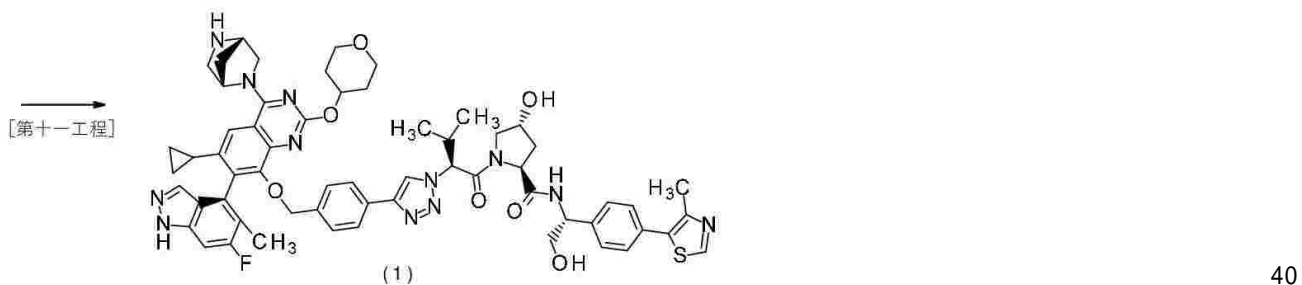
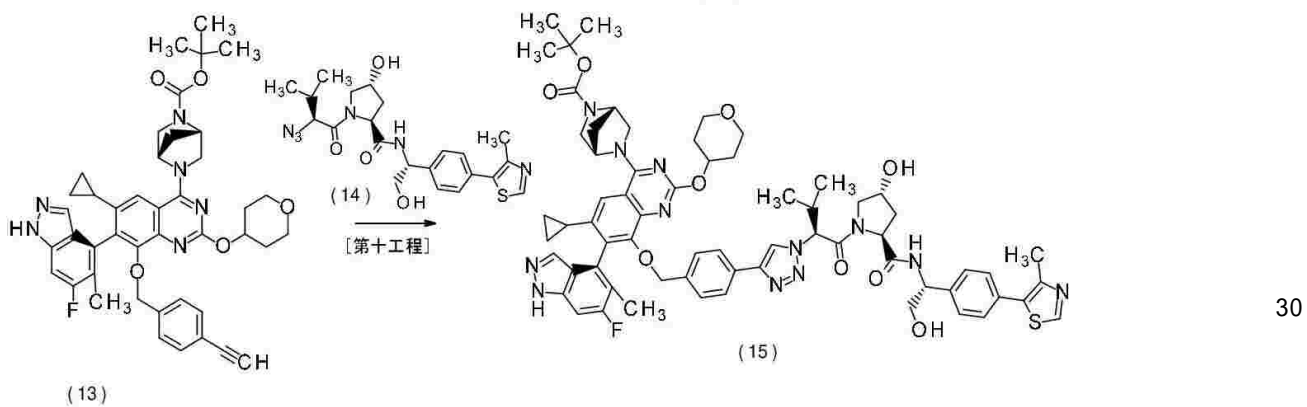
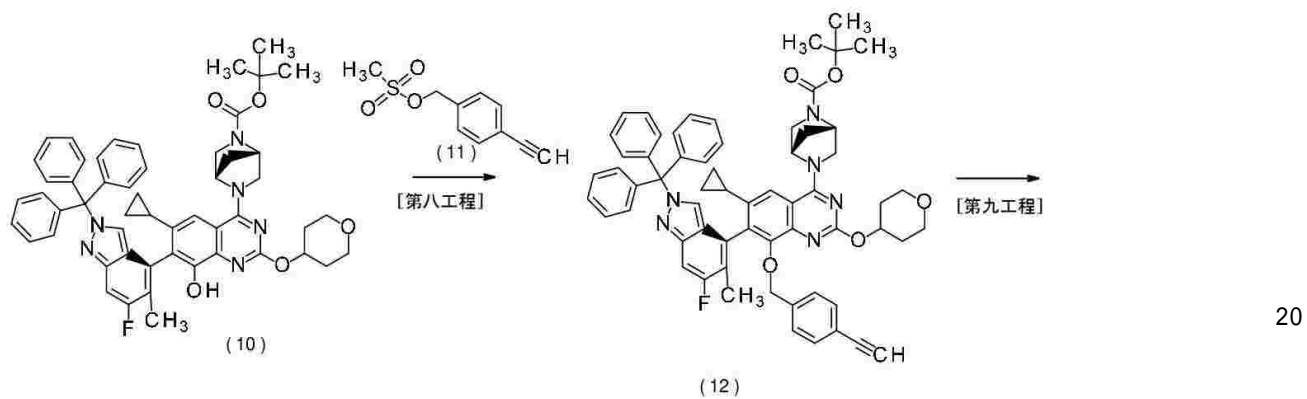
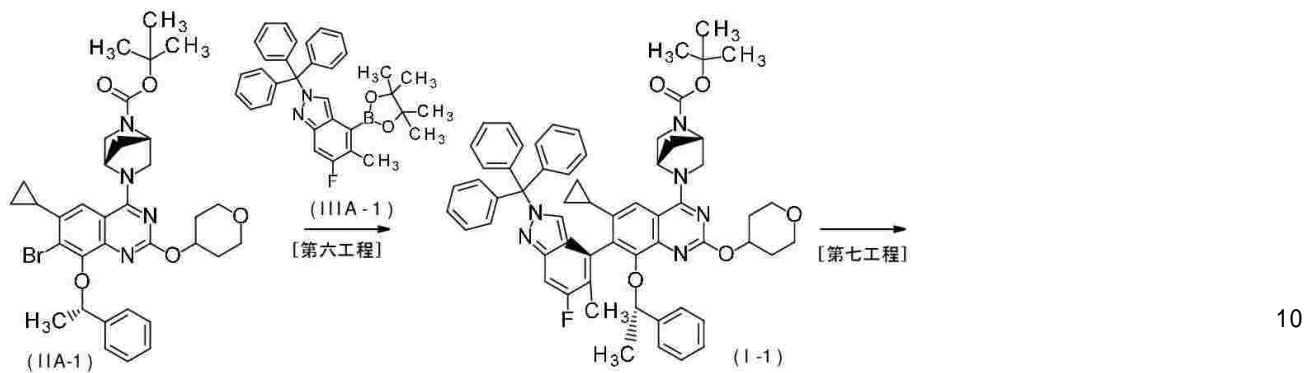
20

30

40

50

【化 1 4】

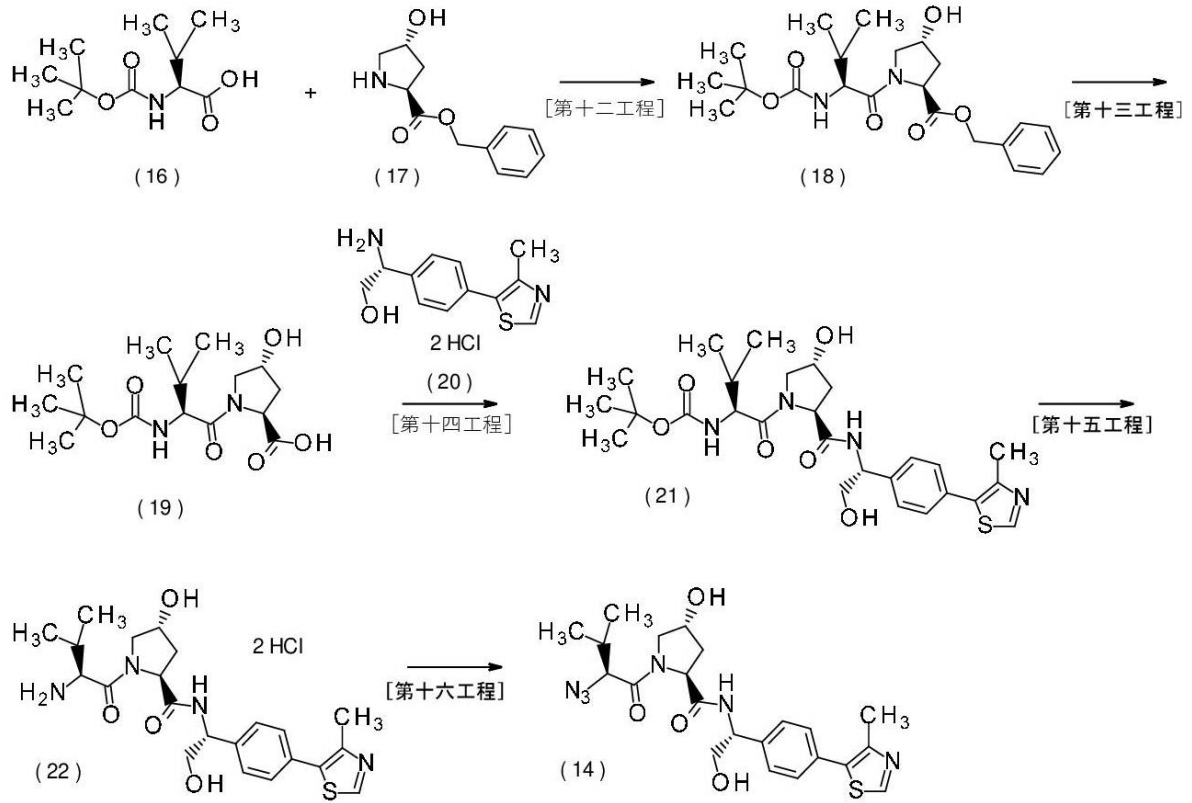


によって化合物 (1) 又はその塩を得ることを含む、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

下記化合物 (1 6) 及び下記化合物 (1 7) から下記工程：

【化 1 5】



10

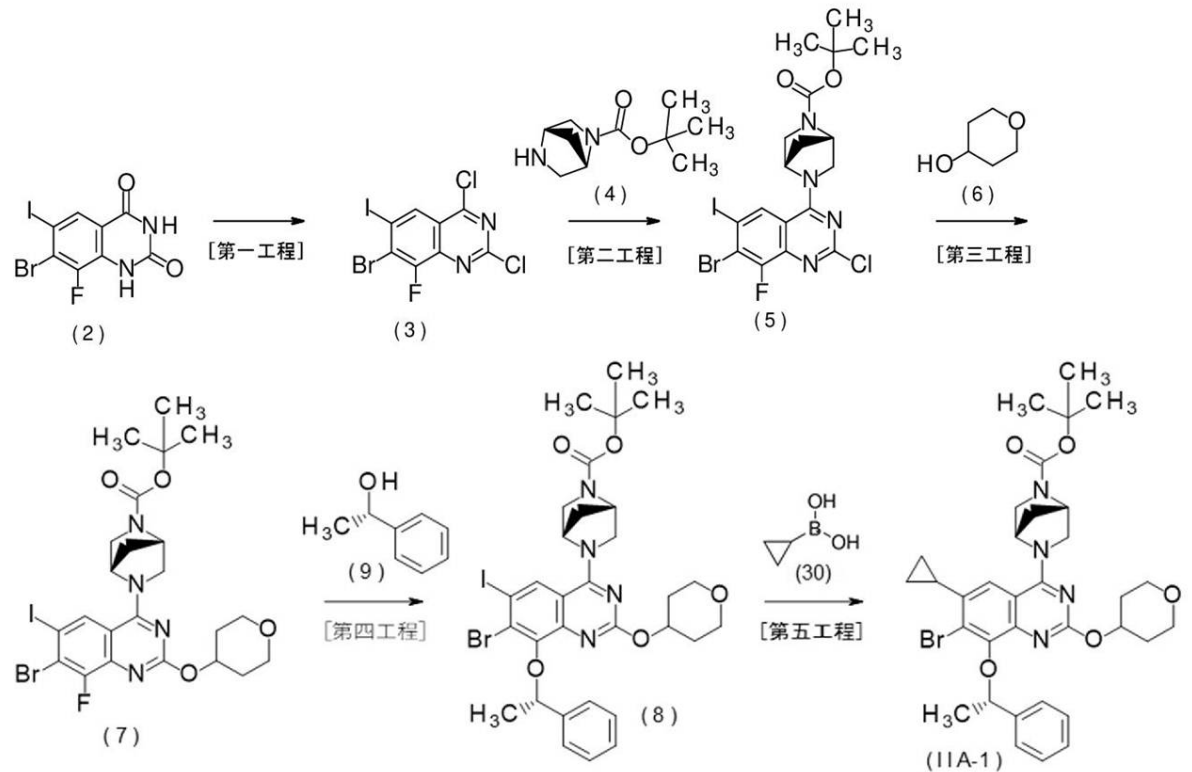
20

によって前記化合物 (1 4) を得ることを含む、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

下記化合物 (2) から下記工程：

【化 1 6】



30

40

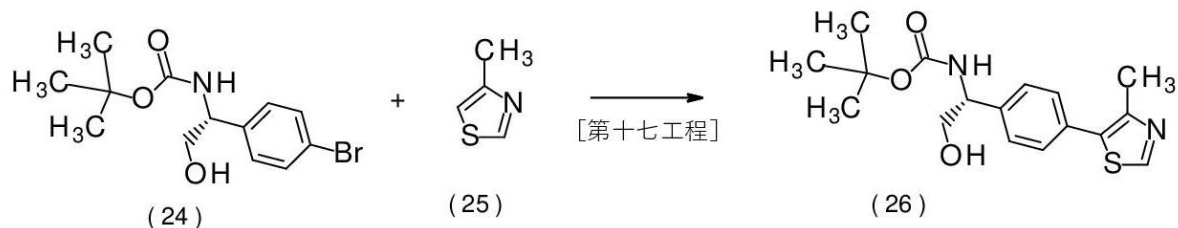
50

によって式(IIA-1)の化合物を得ることを含む、請求項 5 に記載の方法。

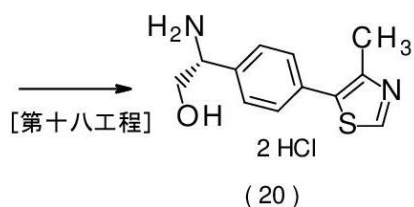
【請求項 8】

下記化合物(24)及び下記化合物(25)から、下記工程：

【化 17】



10



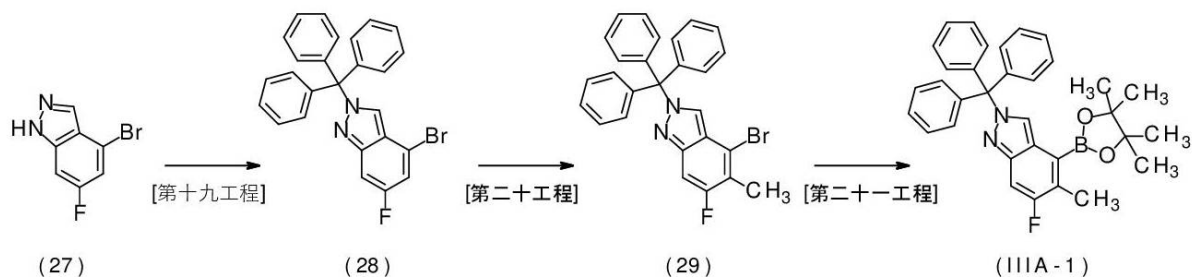
によって化合物(20)を得ることを含む、請求項 6 に記載の方法。

20

【請求項 9】

下記化合物(27)から、下記工程：

【化 18】



30

によって式(IIIA-1)の化合物を得ることを含む、請求項 4 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

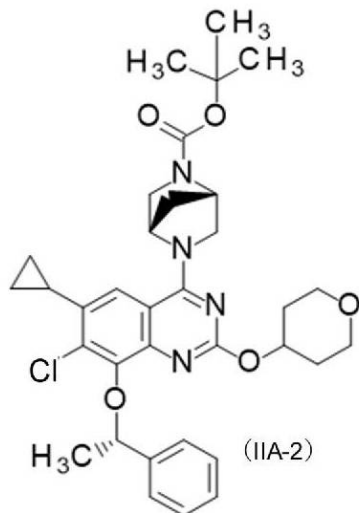
【請求項 10】

式(IIA)の化合物又はその塩が下記式(IIA-2)：

40

50

【化 1 9】

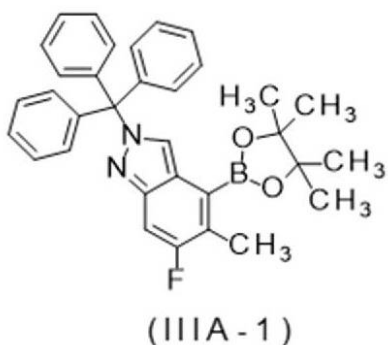


10

で表される化合物であり、

式(IIIA) の化合物又はその塩が下記式(IIIA-1) :

【化 2 0】

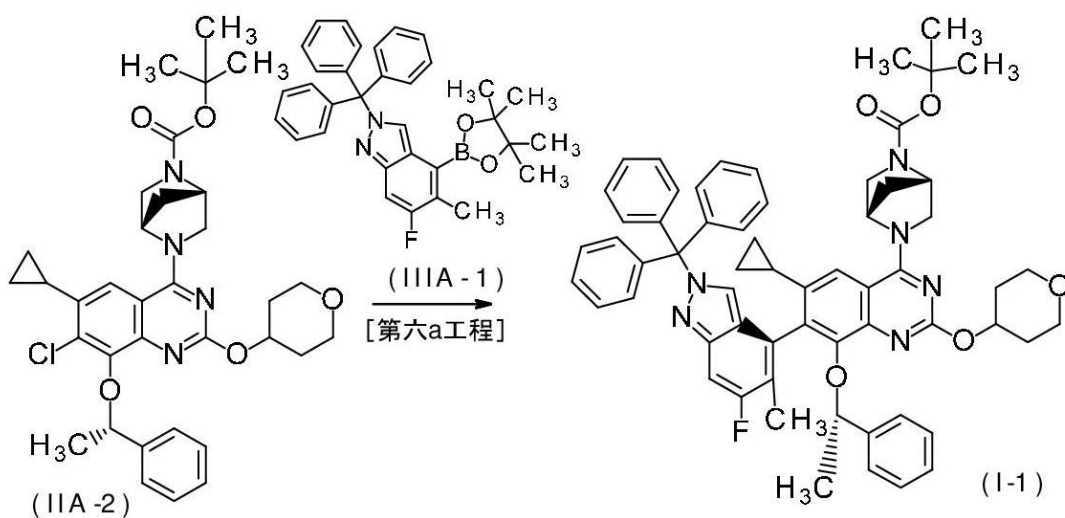


20

で表される化合物であり、

下記の工程 :

【化 2 1】



40

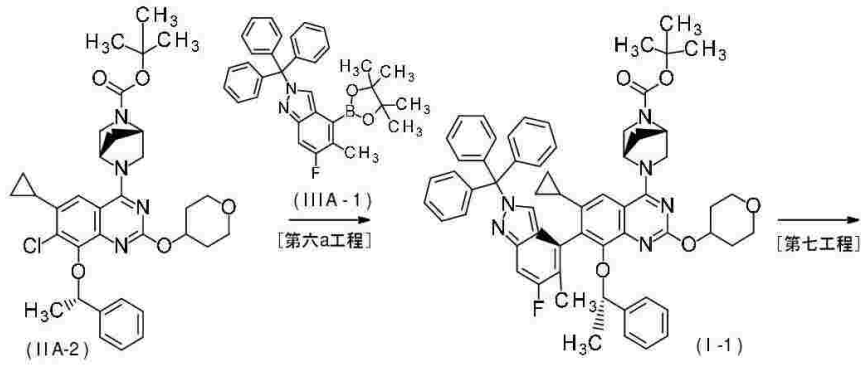
により式(I-1)で表される化合物を得る工程を含む、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 1 1】

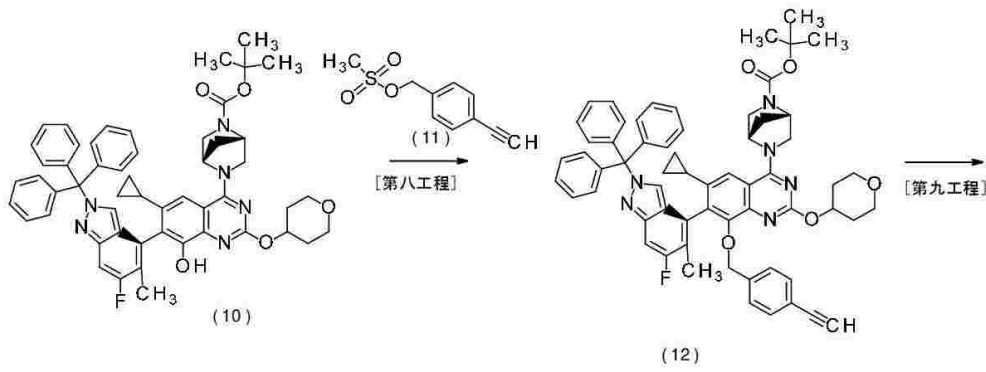
下記工程 :

50

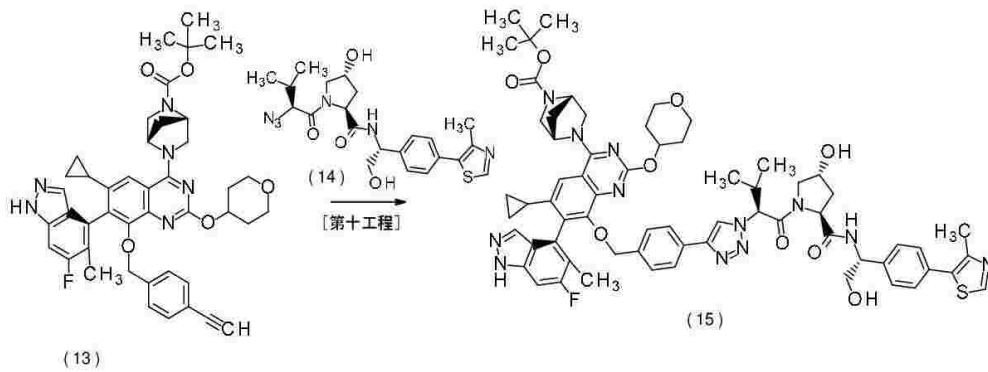
【化 2 2】



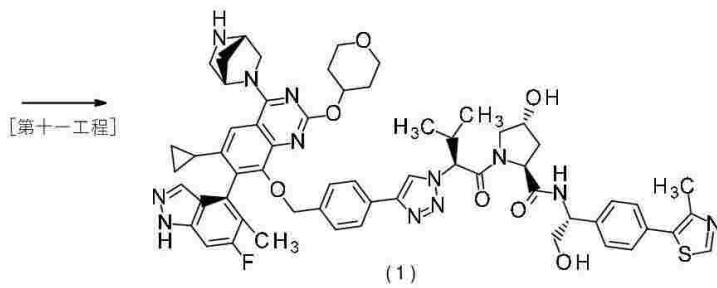
10



20



30



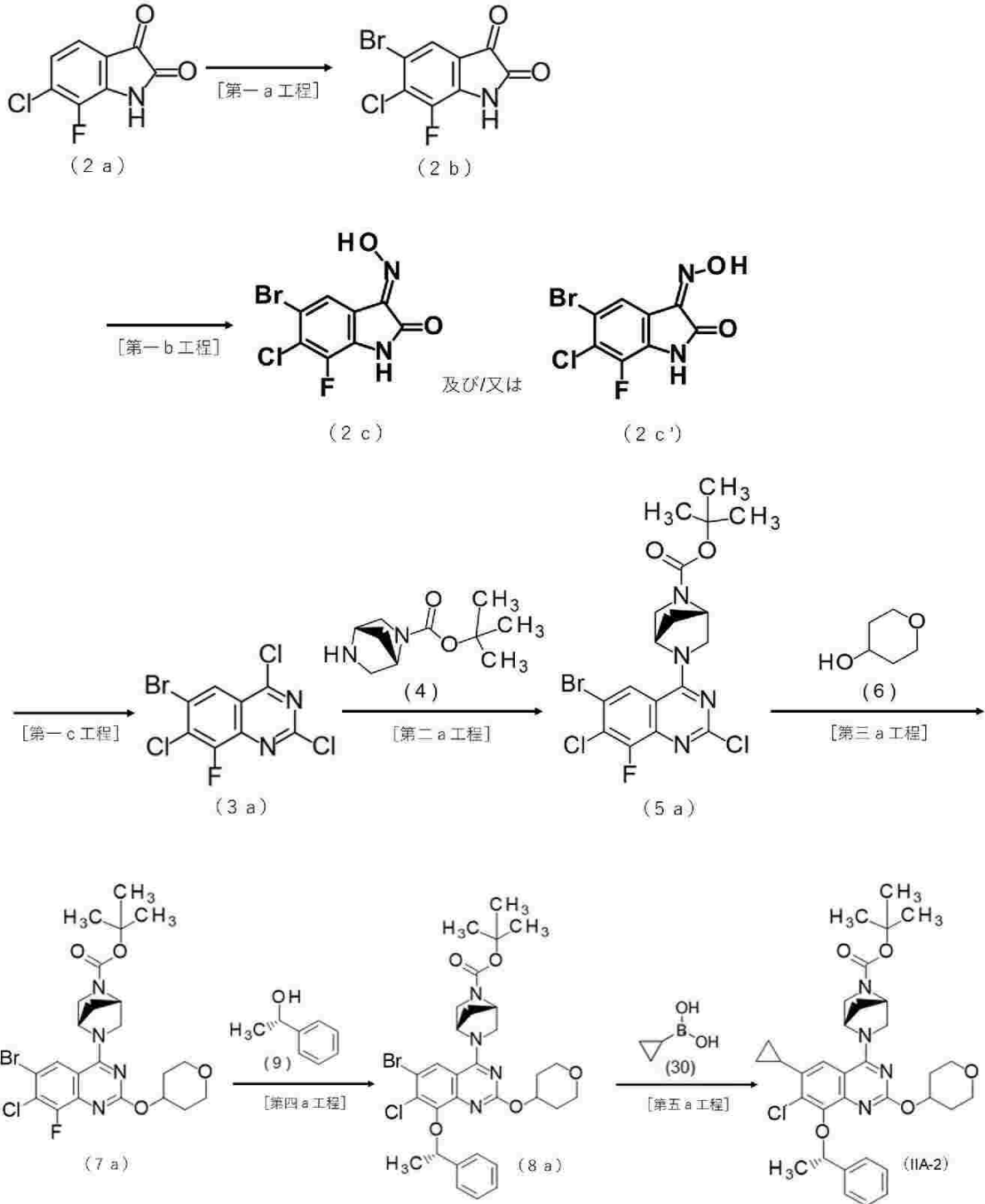
40

によって化合物 (1) 又はその塩を得ることを含む、請求項 1 0 に記載の方法。

【請求項 1 2】

下記工程：

【化 2 3】



10

20

30

40

によって式(IIA-2)の化合物を得ることを含む、請求項 1 0 又は 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

式(IIB)の化合物又はその塩と式(IIIB)の化合物又はその塩を反応させることを含み、ここで、

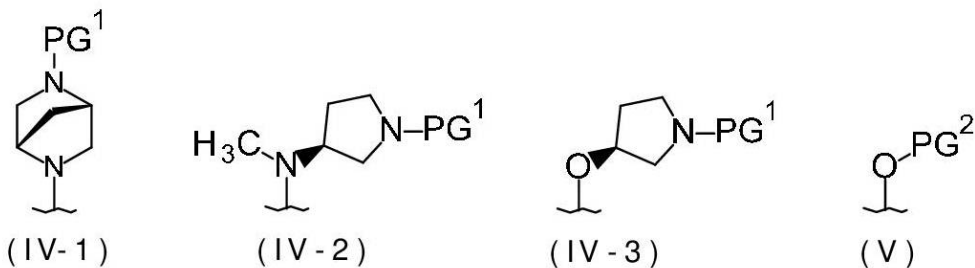
Xが、Cl又はBrであり、

Yが、-O-又は-S-であり、

R¹が、下記の式(IV-1)、(IV-2)、(IV-3)及び(V)：

50

【化 2 4】



10

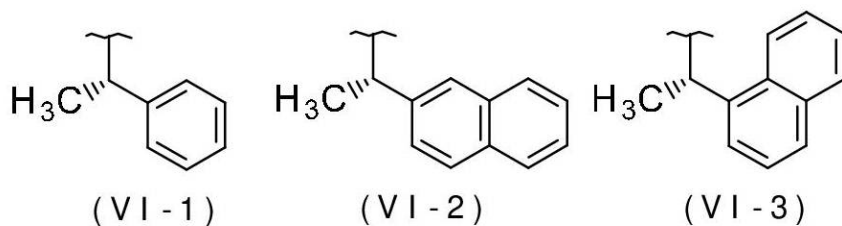
からなる群から選択される基であり、

R²が、テトラヒドロピラニル、又は-OCH₃で置換されていてもよいC₁₋₃アルキルであり、

R³が、シクロプロピルであり、

R⁴が、下記の式(VI-1)、(VI-2)及び(VI-3)：

【化 2 5】

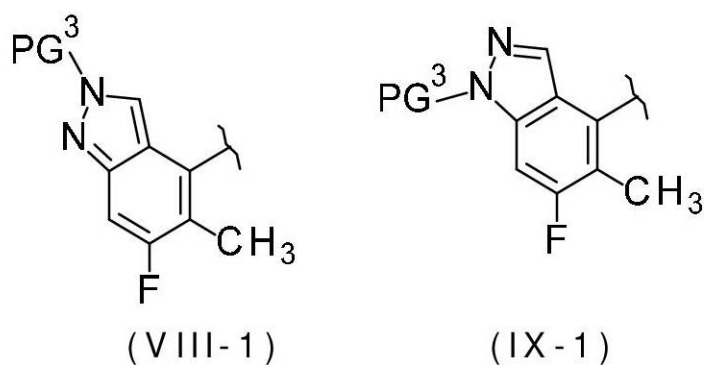


20

からなる群から選択される基であり、

R⁵が、下記の式(VIII-1)及び(IX-1)：

【化 2 6】



30

からなる群から選択される基である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 4】

式(IIB)の化合物又はその塩と式(IIIB)の化合物又はその塩を反応させることを含み、

40

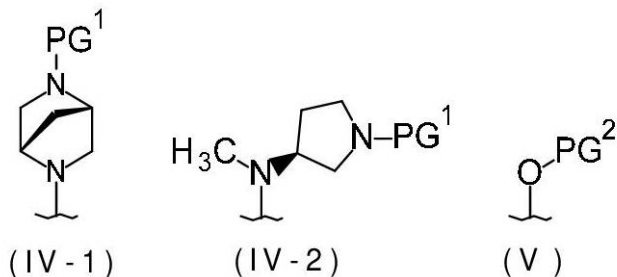
ここで、

Aが、Nであり、

R¹が、下記の式(IV-1)、(IV-2)及び(V)：

50

【化 2 7】

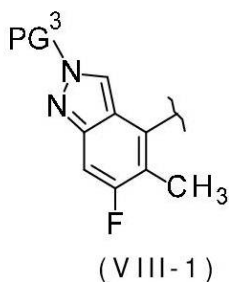


10

からなる群から選択される基であり、

R^5 が、下記の式(VIII-1):

【化 2 8】



20

で表される基である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 5】

Yが、結合であり、

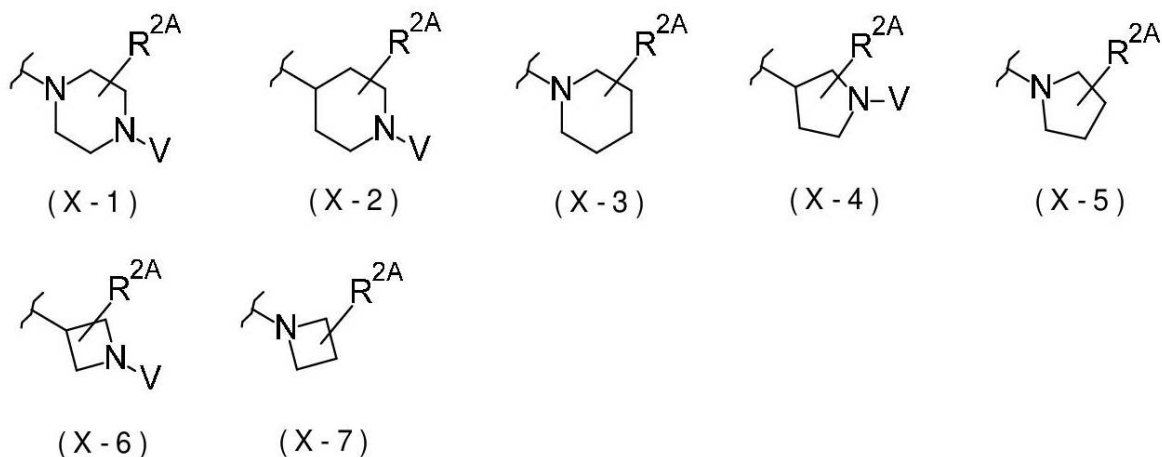
R^2 が、置換されていてもよいヘテロシクロアルキルであり、前記ヘテロシクロアルキルが、酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択される1~4個のヘテロ原子を含有する4~7員飽和複素環基である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 6】

R^2 が、下記の式(X-1)、(X-2)、(X-3)、(X-4)、(X-5)、(X-6)及び(X-7):

30

【化 2 9】



40

からなる群から選択される基であり、

R^{2A} が、H又は置換されていてもよい C_{1-3} アルキルであり、

Vが、 PG^4 又は置換されていてもよい C_{1-3} アルキルであり、

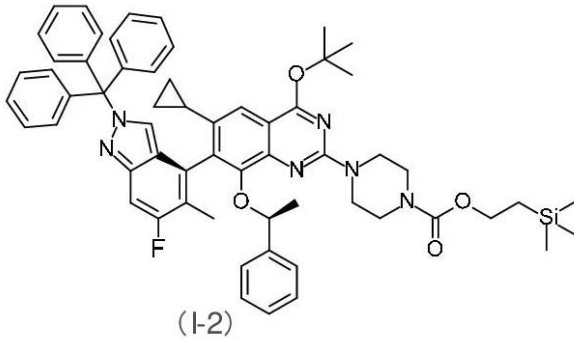
PG^4 が、NHの保護基である、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

式(IIA)の化合物又はその塩と式(IIIA)の化合物又はその塩を反応させることを含み、

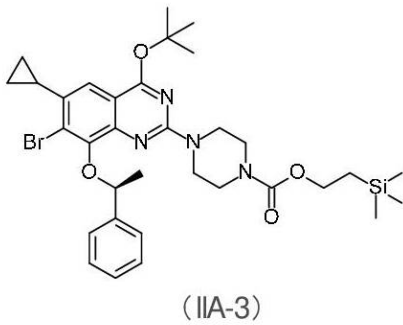
50

式(1)の化合物が下記式(1-2) : で表される化合物であり、
【化30】



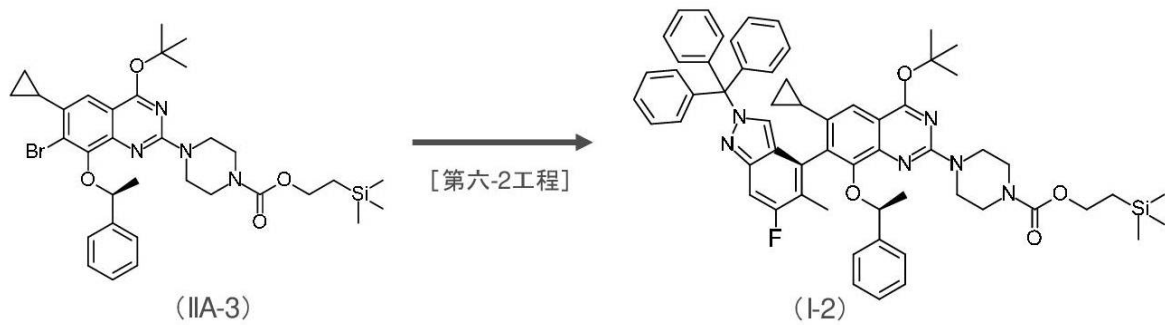
10

式(IIA)の化合物が下記式(IIA-3) :
【化31】



20

で表される化合物であり、
下記の工程 :
【化32】



30

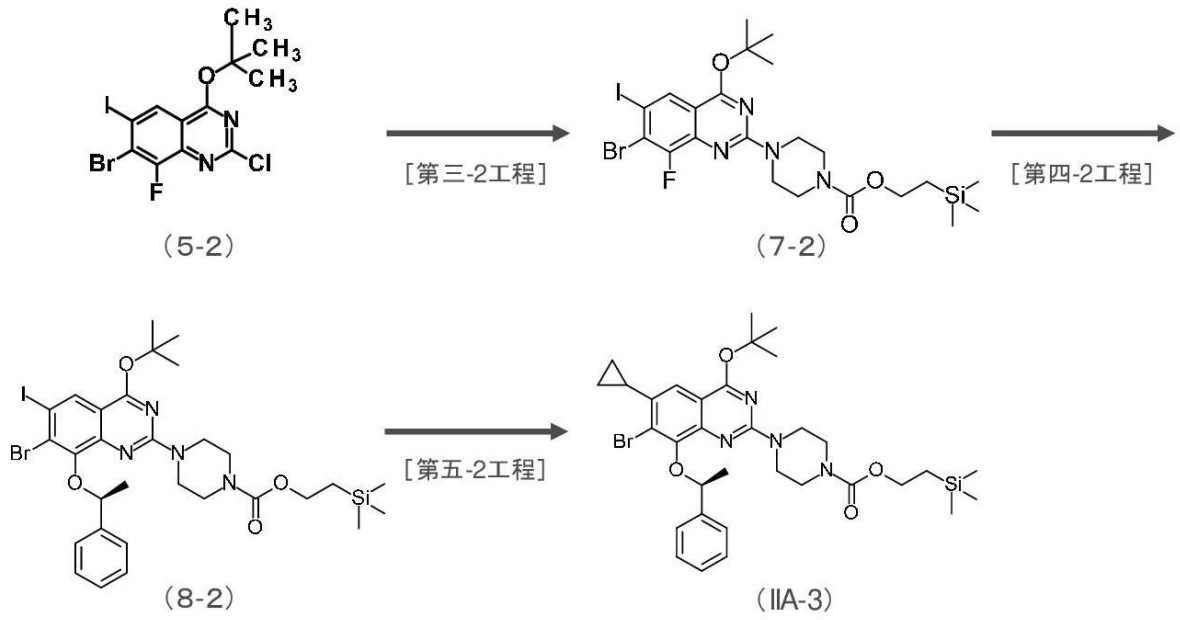
により式(1-2)で表される化合物を得る工程を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項18】

下記工程によって式(IIA-3)の化合物を得る工程を含む、請求項17に記載の方法。

40

【化 3 3】



10

【請求項 1 9】

下記のいずれかで表される化合物又はその塩。

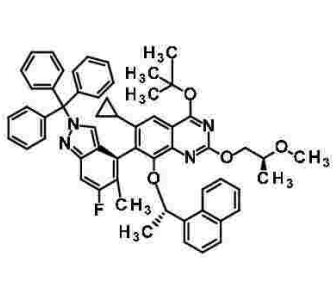
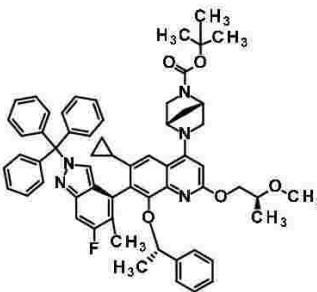
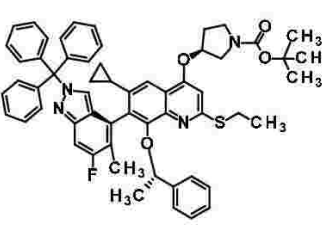
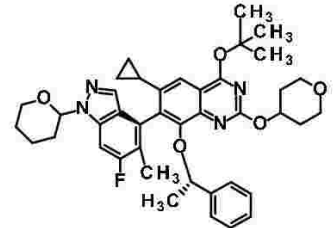
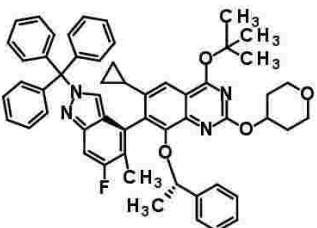
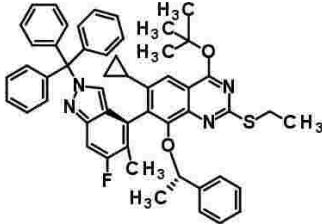
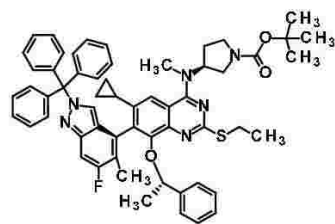
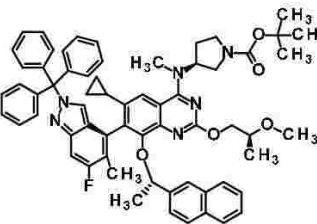
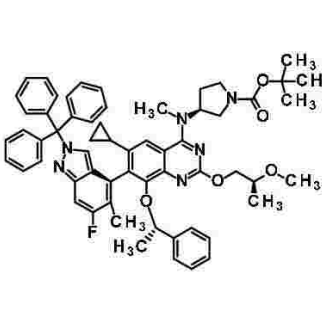
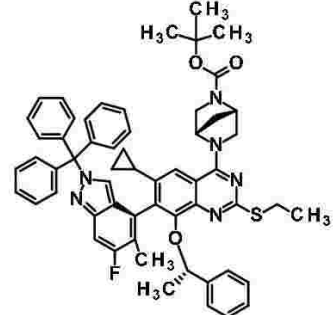
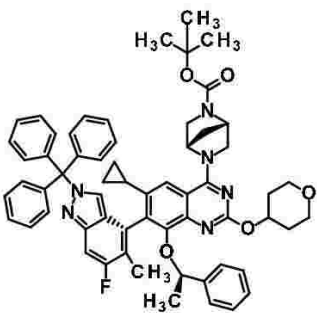
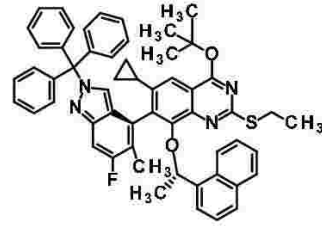
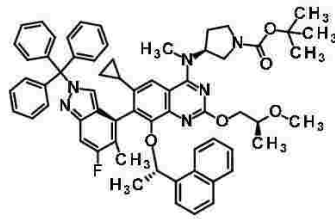
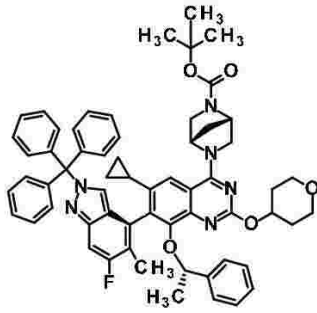
20

30

40

50

【化 3 4 - 1】



10

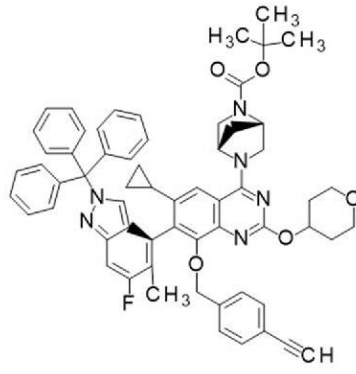
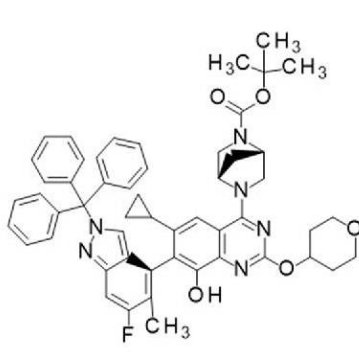
20

30

40

50

【化 3 4 - 2】



10

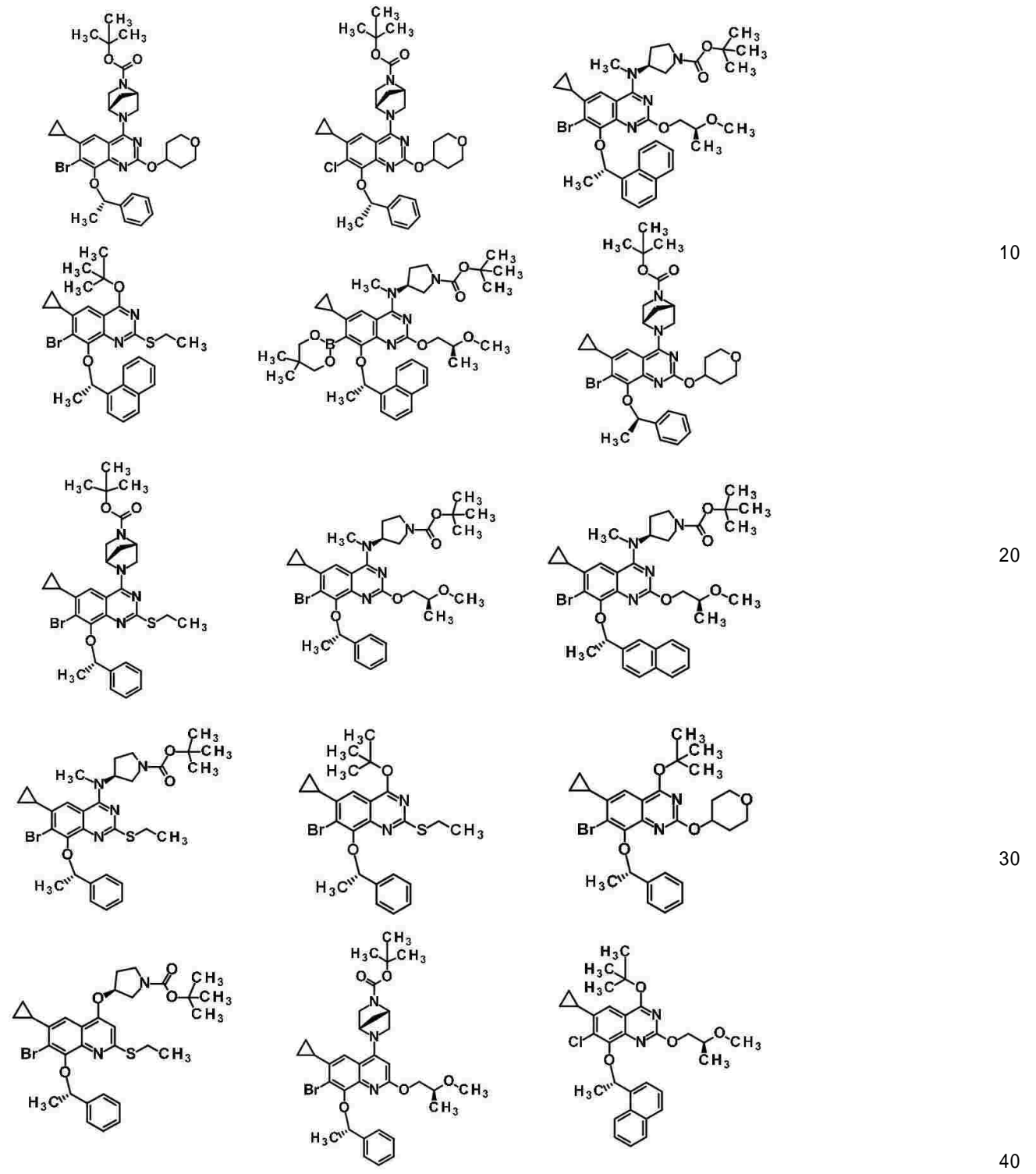
20

30

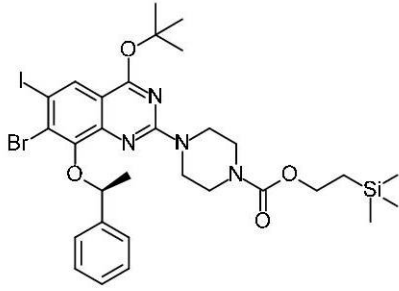
40

50

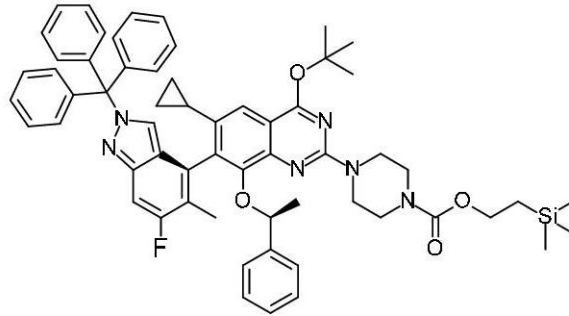
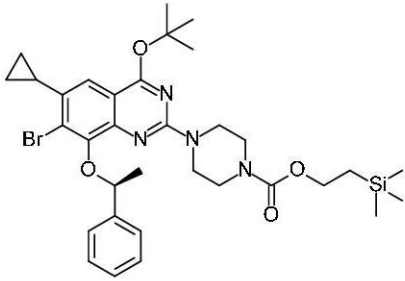
【化 3 4 - 3】



【化34-4】



10



20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、軸不斉を有する化合物において、一方の軸不斉化合物を選択的に製造する方法などに関する。より詳細には、軸不斉を有する式(1)の化合物又はその塩のうち一方の軸不斉化合物又はその塩を選択的に製造する方法などに関する。

また、本発明は、軸不斉化合物の選択的製造法に用いるための化合物を効率的に製造する方法、及び軸不斉化合物の選択的製造法により得られる軸不斉化合物にも関する。

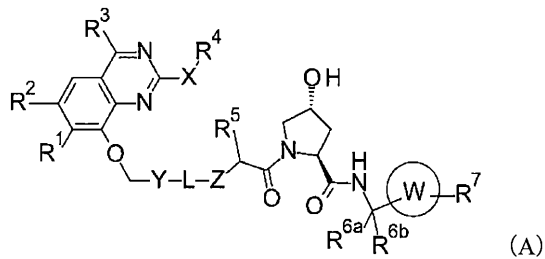
【背景技術】

30

【0002】

特許文献1(国際公開第2022/173032号公報)には、G12D変異KRASタンパクの分解を誘導するためのキナゾリン化合物として、下記式(A)で表される化合物又はその塩、及びそれらの製造方法などが記載されている。

【化1】



40

(なお、式中の各基の定義は特許文献1を参照。)

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【文献】国際公開第2022/173032号公報

【発明の概要】

50

【0004】

前述の通り、特許文献1には、上記式(A)で表される化合物を製造する方法が記載されているものの、製造過程において不斉軸を有する化合物が得られるため、これに基づく立体異性体混合物として製造中間体や目的化合物が合成されうる。例えば、特許文献1の製造例11には、(1S,4S)-5-{8-(ベンジルオキシ)-7-ブromo-6-シクロプロピル-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(3.15g)及び6-フルオロ-5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インダゾール(1.92g)を反応させて、M体として(1S,4S)-5-{8-(ベンジルオキシ)-6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(1.42g)及びP体として(1S,4S)-5-{8-(ベンジルオキシ)-6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-1-(オキサン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル]-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(1.37g)を得ることができることが記載されており、製造例11におけるM:P比は約1:1であった。立体異性体混合物として合成されたとしても、通常の分画操作、例えばODSカラムクロマトグラフィーやシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いた分画を行うことにより各立体異性体を単離することができるが、目的化合物の収率の向上や分画工程の削減の観点から、一方の軸不斉化合物を選択的に得る方法の確立がより望ましい。

10

また、式(IIA)で表される単一の軸不斉化合物が得られれば、式(A)の化合物を効率的に製造することができる。

20

さらに、コスト削減の観点から、軸不斉化合物の選択的製造法に用いるための式(IIA)で表される化合物の新規合成法の確立が望まれる。

【0005】

本発明は、上記式(A)で表される化合物の合成において、一方の軸不斉化合物又はその塩を選択的に得る製造方法を開発することを目的とする。

【0006】

本発明者らは、鋭意検討により、キラル補助基を用いて軸不斉を制御することで、一方の軸不斉化合物又はその塩を選択的に得る方法を見出した。また、本発明者らは、上記方法を開発する過程で、軸不斉化合物の選択的製造法に用いるための化合物を効率的に製造する方法や、軸不斉化合物の選択的製造法により得られる軸不斉化合物をも見出した。

30

【0007】

また、本発明者らは、後述の式(#2)の化合物とジアゾ転移試薬とを反応させて、後述の式(#1)の化合物又はその塩を製造する方法も見出した。

【0008】

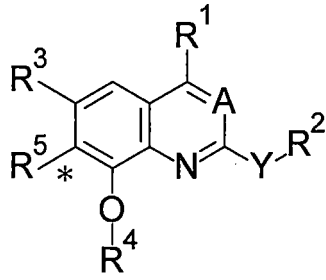
これに限定されるものではないが、本発明は、下記の態様を包含するものである。

[1]

以下の式(I)の化合物又はその塩：

40

【化2】



(I)

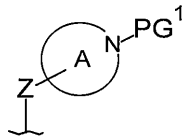
10

[式中、

Aが、N又はCHであり、

Yが、結合、-CH₂-、-O-、-S-又は-NR^Y-であり、R^Yが、H又は置換されていてもよいC₁₋₃アルキルであり、R¹が、下記式(IV)又は(V)であり、

【化3】



(IV)



(V)

20

環Aが、窒素原子を1~2個含有する7~9員の置換されていてもよい架橋ヘテロシクロアルカン又は窒素原子を1~2個含有する4~6員の置換されていてもよいヘテロシクロアルカンであり、

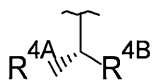
Zが、結合、-CH₂-、-O-、-S-又は-N(R^{Z1})-であり、R^{Z1}が、H又は置換されていてもよいC₁₋₃アルキルであり、PG¹が、環Aに含まれるNHの保護基であり、PG²が、OHの保護基であり、

R²が、置換されていてもよいC₁₋₁₅アルキル又は置換されていてもよいヘテロシクロアルキルであり、

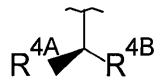
R³が、ハロゲン、C₃₋₆シクロアルキル、ビニル、又は置換されていてもよいC₁₋₃アルキルであり、

R⁴が、下記式(VI)又は(VII)であり、

【化4】



(VI)



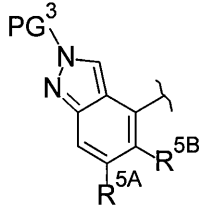
(VII)

40

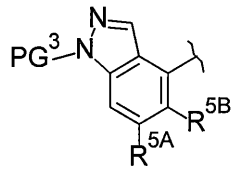
R^{4A}が、C₁₋₃アルキルであり、R^{4B}が、ナフチル、フェントレニル、又は置換されていてもよいフェニルであり、R⁵が、下記式(VIII)又は(IX)であり、

50

【化5】



(VIII)



(IX)

PG³が、NHの保護基であり、

R^{5A}が、H、メチル、F又はClであり、

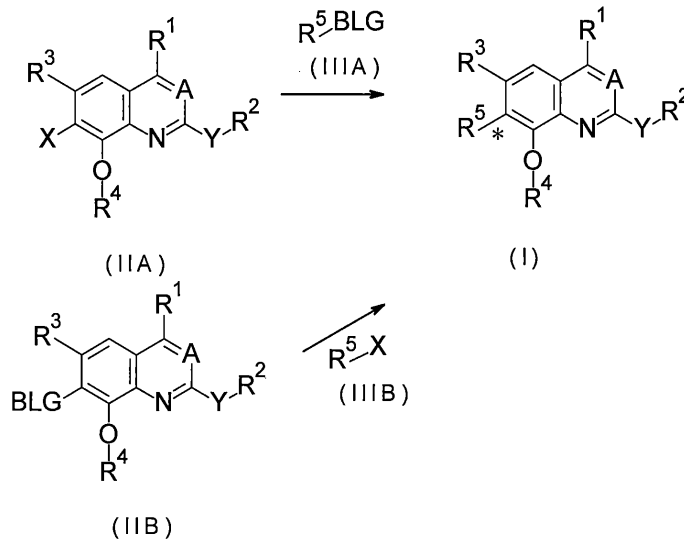
R^{5B}が、Cl、メチル、エチル又はビニルであり、

*は不斉軸を示す]

を製造する方法であって、

下記式(IIA)の化合物又はその塩と下記式(IIIA)の化合物又はその塩とを反応させて、又は、下記式(IIIB)の化合物又はその塩と下記式(IIIB)の化合物又はその塩とを反応させて、式(I)の化合物又はその塩を得る工程：

【化6】



(IIA)

(I)

(IIIB)

[式中、

A、Y、R^Y、R¹、環A、Z、R^{Z1}、PG¹、PG²、R²、R³、R⁴、R^{4A}、R^{4B}、R⁵、PG³、R^{5A}、R^{5B}、及び*は、上記で規定したものであり、

Xが、Cl、Br、I、メタンスルホニルオキシ基又はp-トルエンスルホニルオキシ基であり、

、

BLGが、ボロン酸基、ボロン酸エステル基、トリフルオロホウ酸塩基又はトリオールボレート塩基である]

を含み、

ここで、軸不斉を有する上記式(I)の化合物又はその塩のうち一方の軸不斉化合物又はその塩を選択的に製造する、前記方法。

[2]

式(IIA)の化合物又はその塩と式(IIIA)の化合物又はその塩を反応させることを含み、ここで、

Xが、Cl又はBrであり、

Yが、-O-又は-S-であり、

10

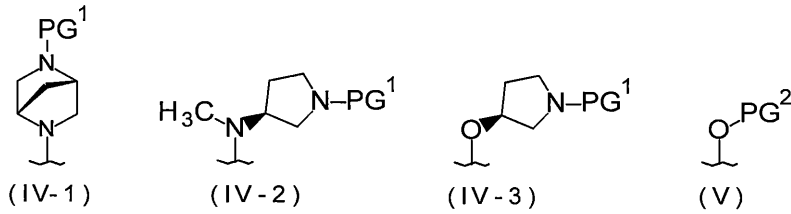
20

30

40

50

R¹が、下記の式(IV-1)、(IV-2)、(IV-3)及び(V)：
【化7】



10

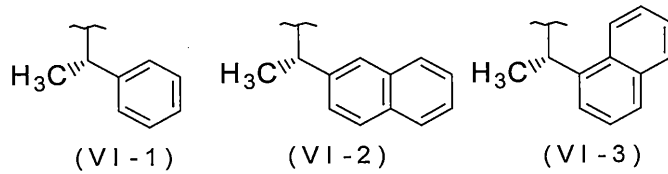
からなる群から選択される基であり、

R²が、テトラヒドロピラニル、又は-OCH₃で置換されていてもよいC₁₋₃アルキルであり、

R³が、シクロプロピルであり、

R⁴が、下記の式(VI-1)、(VI-2)及び(VI-3)：

【化8】

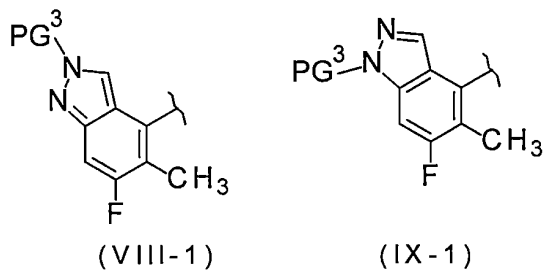


20

からなる群から選択される基であり、

R⁵が、下記の式(VIII-1)及び(IX-1)：

【化9】



30

からなる群から選択される基である、[1]に記載の方法。

[3]

式(IIA)の化合物又はその塩と式(IIIA)の化合物又はその塩を反応させることを含み、
ここで、

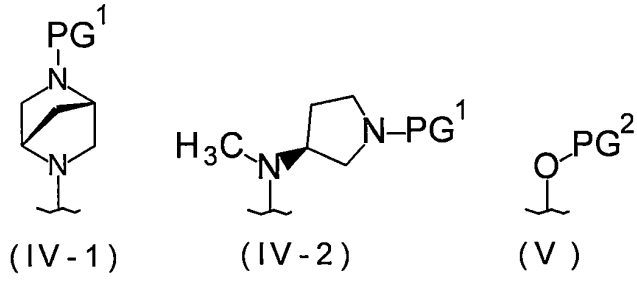
Aが、Nであり、

R¹が、下記の式(IV-1)、(IV-2)及び(V)：

40

50

【化 1 0】

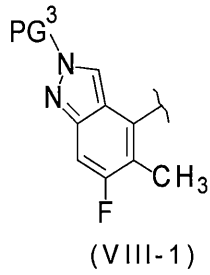


10

からなる群から選択される基であり、

R⁵が、下記の式(VIII-1) :

【化 1 1】



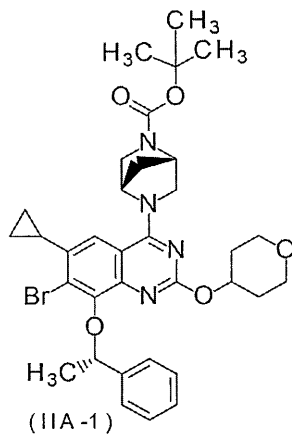
20

で表される基である、[2] に記載の方法。

[4]

式(IIA)の化合物又はその塩が下記式(IIA-1) :

【化 1 2】



30

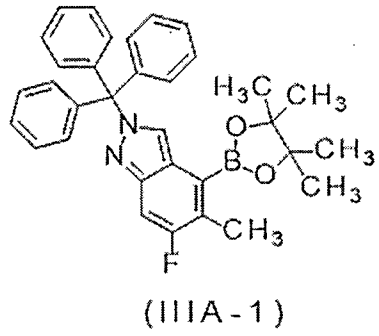
で表される化合物であり、

式(IIIA)の化合物又はその塩が下記式(IIIA-1) :

40

50

【化 1 3】

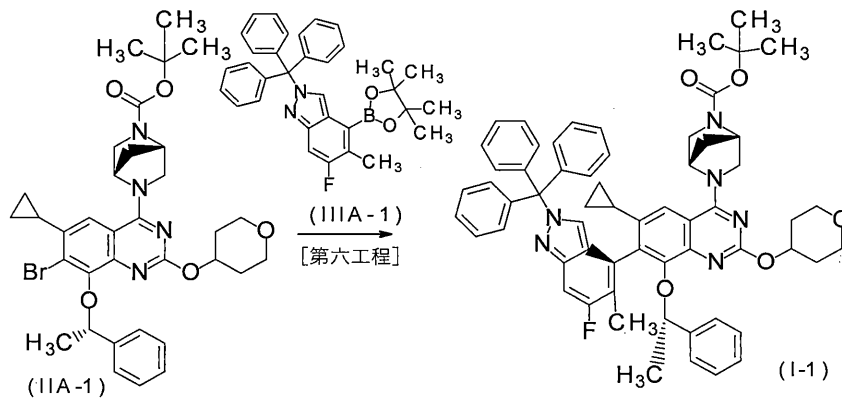


10

で表される化合物であり、

下記の工程：

【化 1 4】



20

により式 (I-1) で表される化合物を得る工程を含む、[3] に記載の方法。

[5]

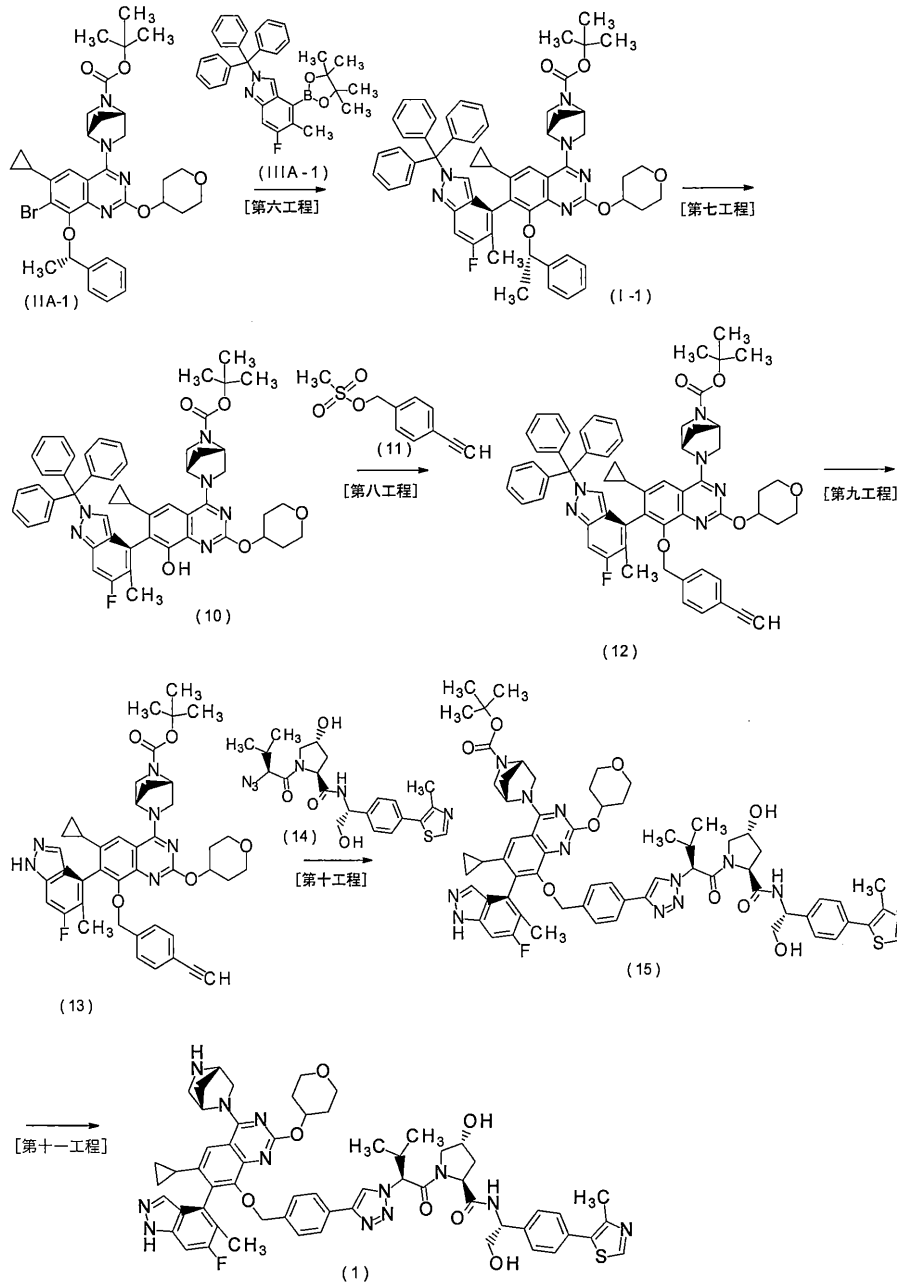
下記工程：

30

40

50

【化 1 5】



10

20

30

によって化合物 (1) 又はその塩を得ることを含む、 [4] に記載の方法。

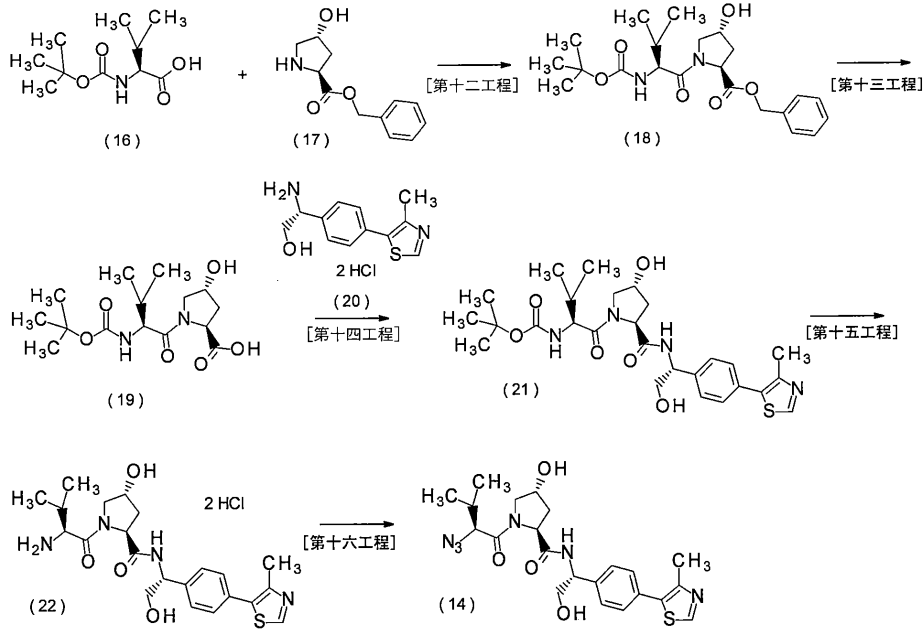
[6]

下記化合物 (1 6) 及び下記化合物 (1 7) から下記工程 :

40

50

【化 1 6】



10

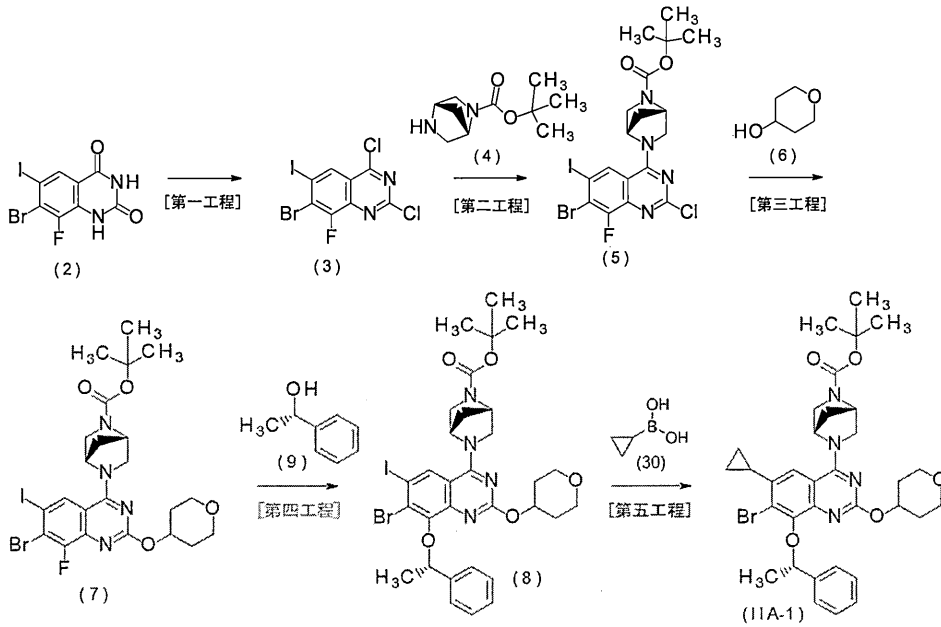
によって前記化合物 (1 4) を得ることを含む、[5] に記載の方法。

20

[7]

下記化合物 (2) から下記工程 :

【化 1 7】



30

40

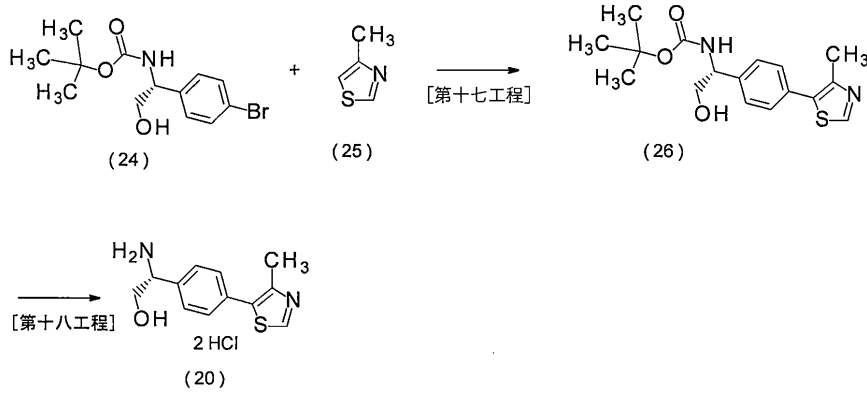
によって式 (11A-1) の化合物を得ることを含む、[5] に記載の方法。

[8]

下記化合物 (2 4) 及び下記化合物 (2 5) から、下記工程 :

50

【化 1 8】



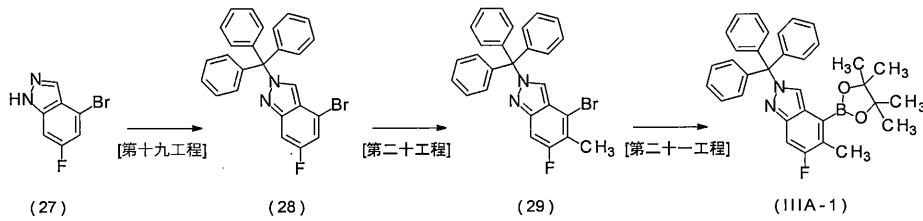
10

によって前記化合物 (2 0) の化合物を得ることを含む、[6] に記載の方法。

[9]

下記化合物 (2 7) から、下記工程：

【化 1 9】



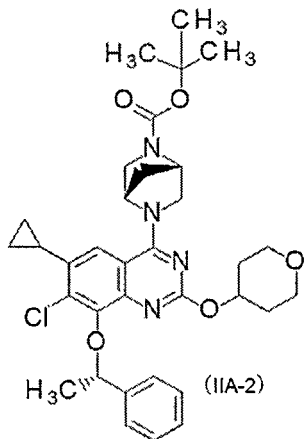
20

によって式 (IIIA-1) の化合物を得ることを含む、[4] ~ [8] のいずれかに記載の方法。

[1 0]

式 (IIA) の化合物又はその塩が下記式 (IIA-2)：

【化 2 0】



30

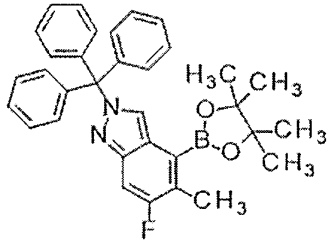
40

で表される化合物であり、

式 (IIIA) の化合物又はその塩が下記式 (IIIA-1)：

50

【化 2 1】



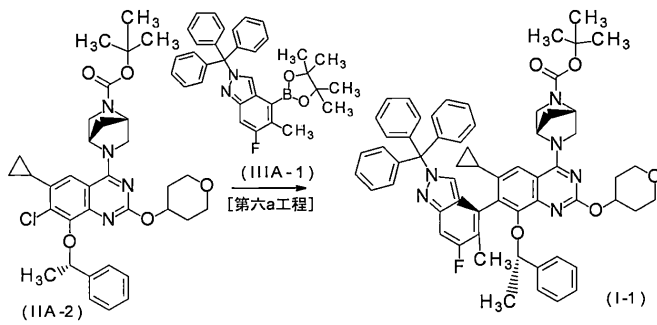
(IIIA-1)

10

で表される化合物であり、

下記の工程：

【化 2 2】



20

により式 (I-1) で表される化合物を得る工程を含む、 [3] に記載の方法。

[1 1]

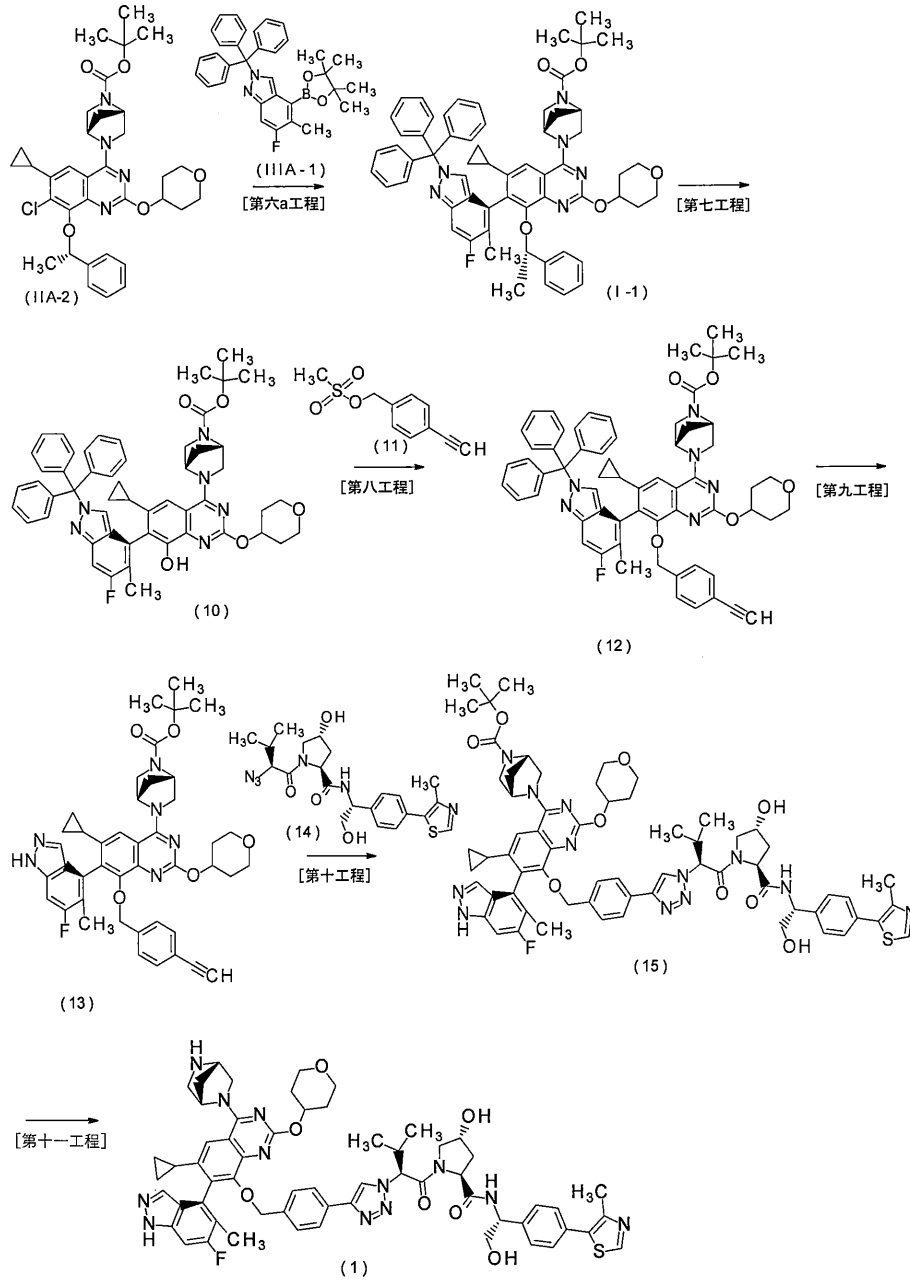
下記工程：

30

40

50

【化 2 3】



10

20

30

によって化合物(1)又はその塩を得ることを含む、[10]に記載の方法。

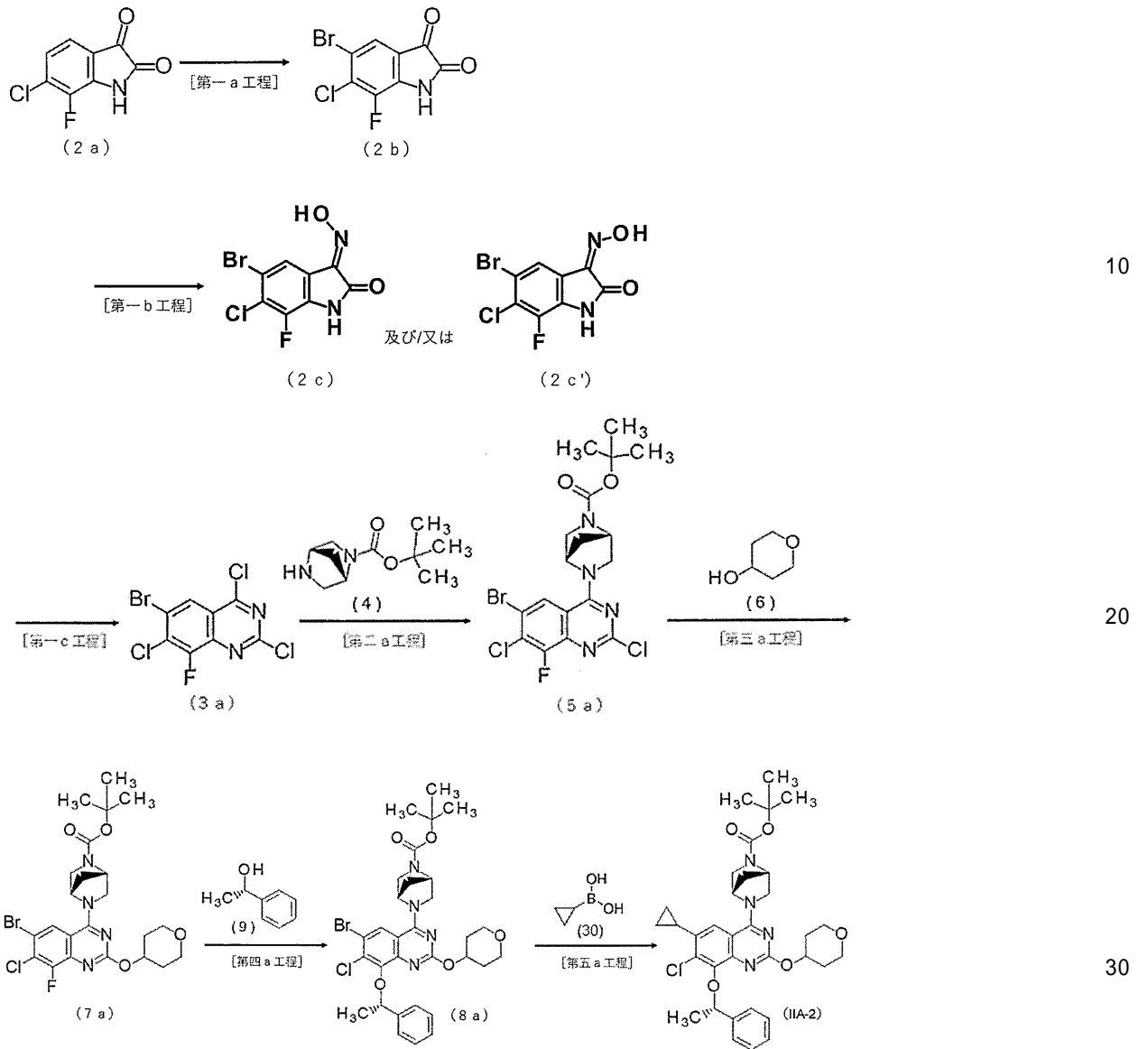
[12]

下記工程：

40

50

【化 2 4】



によって式 (IIA-2) の化合物を得ることを含む、[1 0] 又は [1 1] に記載の方法。

[1 3]

下記のいずれかで表される化合物又はその塩。

10

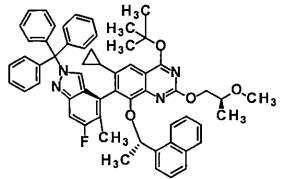
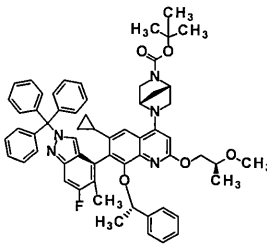
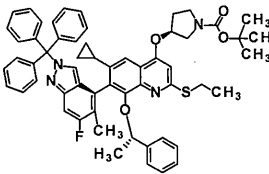
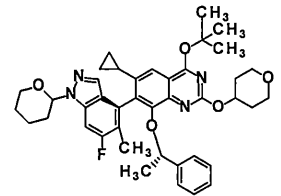
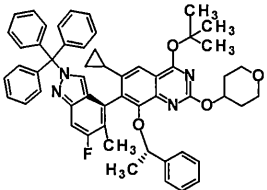
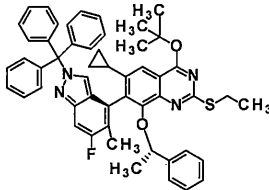
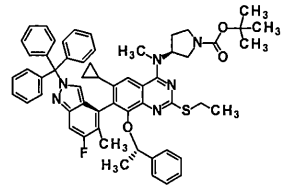
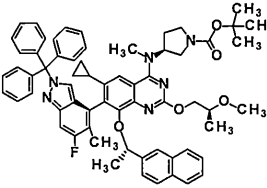
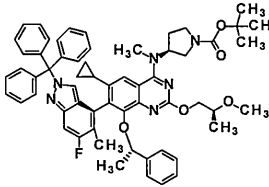
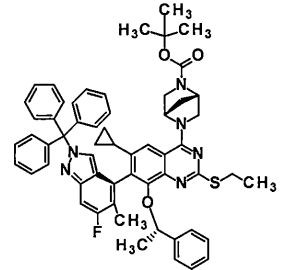
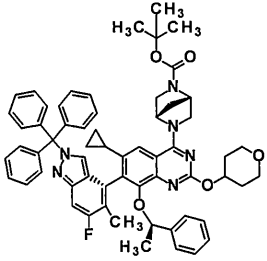
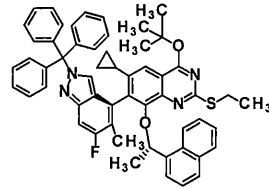
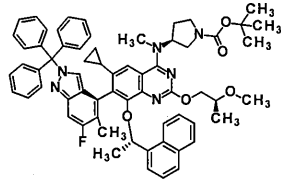
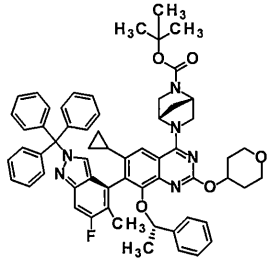
20

30

40

50

【化 2 5 - 1】

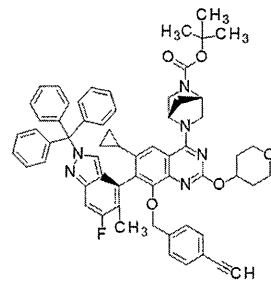
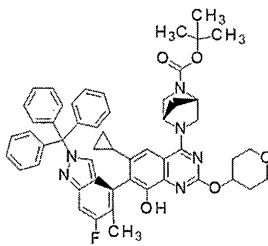


10

20

30

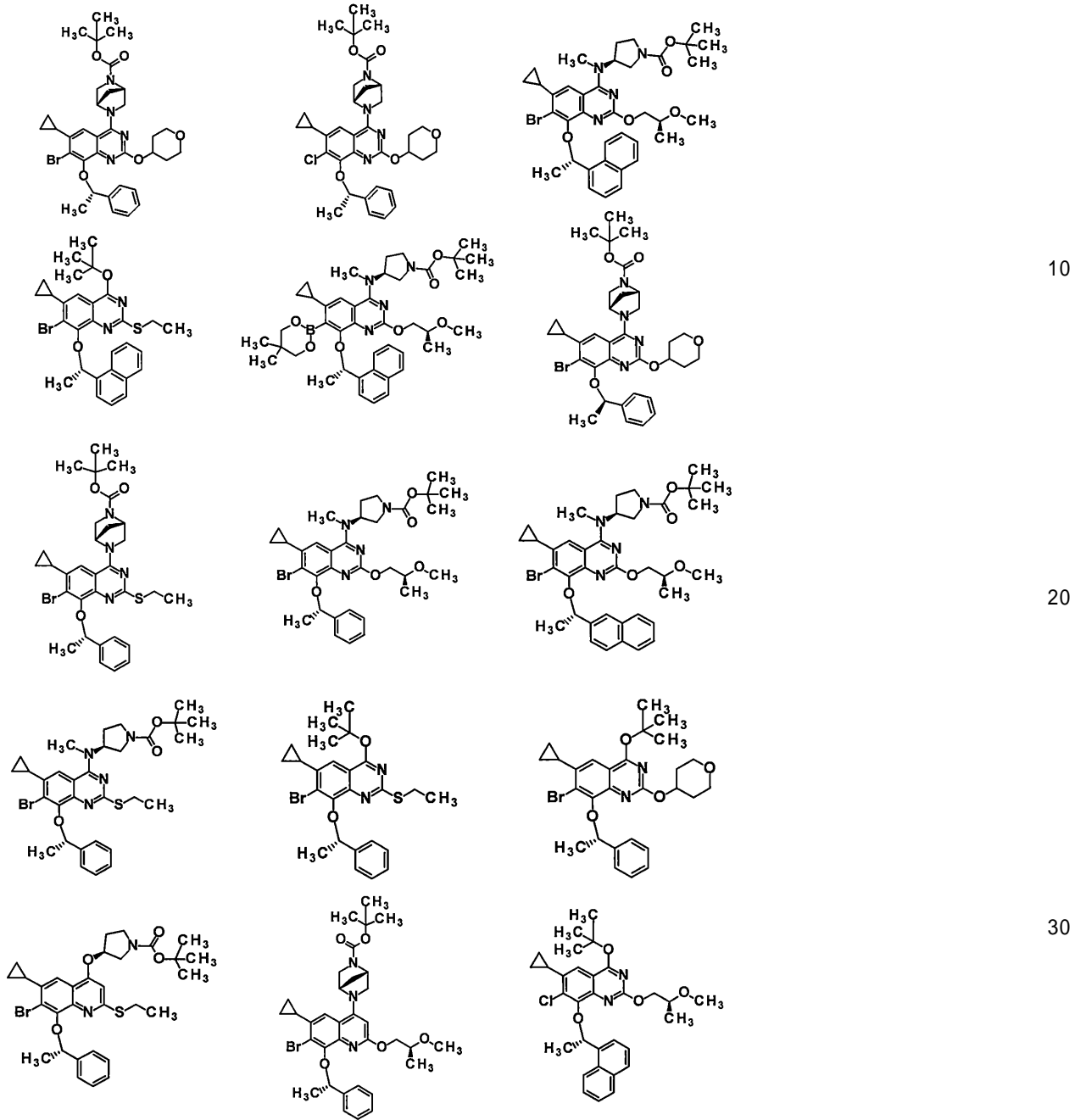
【化 2 5 - 2】



40

50

【化 2 5 - 3】



[1 4]

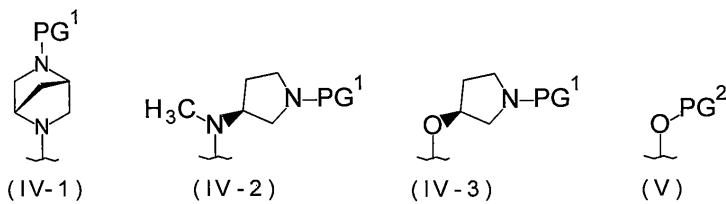
式(IIB)の化合物又はその塩と式(IIIB)の化合物又はその塩を反応させることを含み、
ここで、

Xが、Cl又はBrであり、

Yが、-O-又は-S-であり、

R¹が、下記の式(IV-1)、(IV-2)、(IV-3)及び(V)：

【化 2 6】



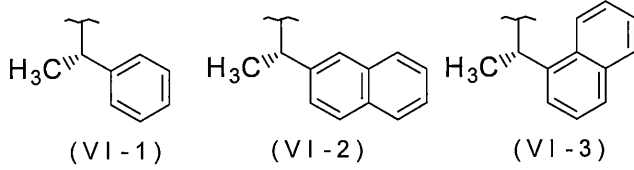
からなる群から選択される基であり、

R^2 が、テトラヒドロピラニル、又は $-OCH_3$ で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルであり、

R^3 が、シクロプロピルであり、

R^4 が、下記の式(VI-1)、(VI-2)及び(VI-3)：

【化 2 7】

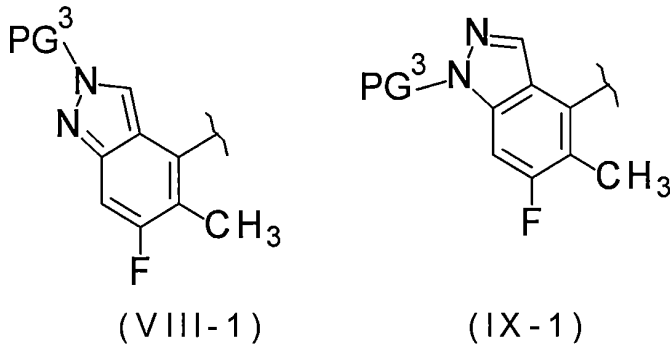


10

からなる群から選択される基であり、

R^5 が、下記の式(VIII-1)及び(IX-1)：

【化 2 8】



20

からなる群から選択される基である、[1]に記載の方法。

[1 5]

式(IIB)の化合物又はその塩と式(IIIB)の化合物又はその塩を反応させることを含み、

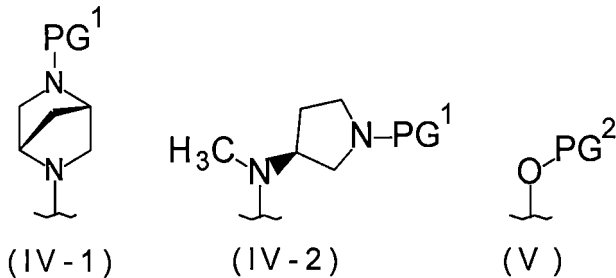
30

ここで、

Aが、Nであり、

R^1 が、下記の式(IV-1)、(IV-2)及び(V)：

【化 2 9】



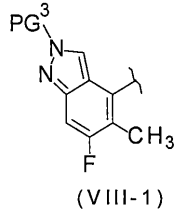
40

からなる群から選択される基であり、

R^5 が、下記の式(VIII-1)：

50

【化 3 0】



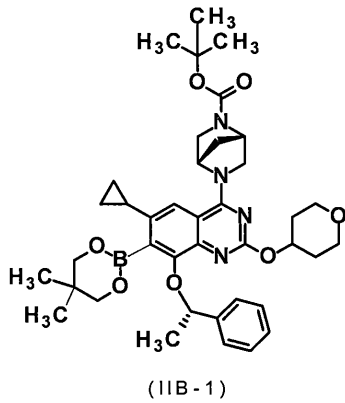
で表される基である、[1 4]に記載の方法。

10

[1 6]

式(IIB)の化合物又はその塩が下記式(IIB-1)：

【化 3 1】

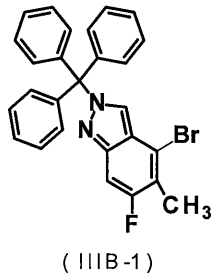


20

で表される化合物であり、

式(IIIB)の化合物又はその塩が下記式(IIIB-1)：

【化 3 2】



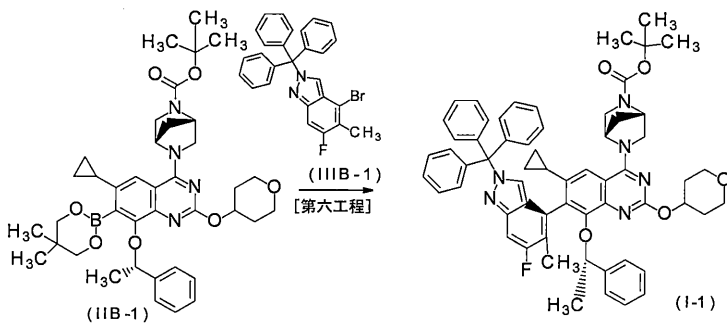
30

で表される化合物であり、

下記の工程：

【化 3 3】

40



50

により式(I-1)で表される化合物を得る工程を含む、 [1 5] に記載の方法。

[1 7]

パラジウム触媒又はパラジウム触媒前駆体、及び配位子の存在下で製造する、 [1] ~ [4] 及び [1 4] ~ [1 6] のいずれかに記載の方法。

[1 8]

塩基存在下で製造する、 [1 7] に記載の方法。

[1 9]

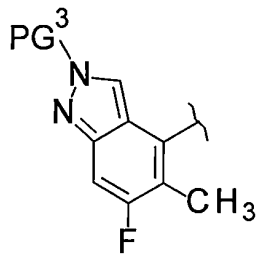
反応に不活性な溶媒中、 20 ~ 140 で製造すること、 [1 8] に記載の方法。

[2 0]

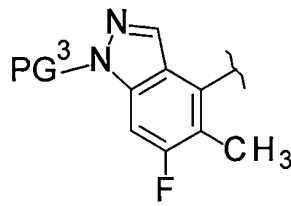
[1] に記載の方法であって、

式(IIA)の化合物又はその塩と式(IIIA)の化合物又はその塩を反応させることを含み、
R⁵が、下記の式(VIII-1)及び(IX-1):

【化 3 4】



(VIII-1)



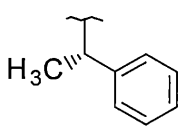
(IX-1)

からなる群から選択される基である、前記方法。

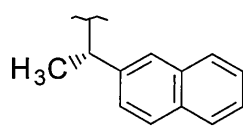
[2 1]

R⁴が、下記の式(VI-1)、(VI-2)及び(VI-3):

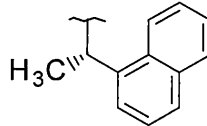
【化 3 5】



(VI-1)



(VI-2)



(VI-3)

からなる群から選択される基である、 [2 0] に記載の方法。

[2 2]

R³が、C₃₋₆シクロアルキル、ビニル、又は置換されていてもよいC₁₋₃アルキルであり、
好ましくは、R³がC₃₋₆シクロアルキルである、 [2 0] 又は [2 1] に記載の方法。

[2 3]

Xが、Cl、Br又はIであり、

好ましくは、Xが、Cl又はBrである、 [2 0] ~ [2 2] のいずれかに記載の方法。

[2 4]

Aが、Nである、 [2 0] ~ [2 3] のいずれかに記載の方法。

[2 5]

R¹が、下記の式(V):

10

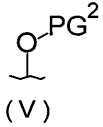
20

30

40

50

【化 3 6】



である、[2 0] ~ [2 4] のいずれかに記載の方法。

[2 6]

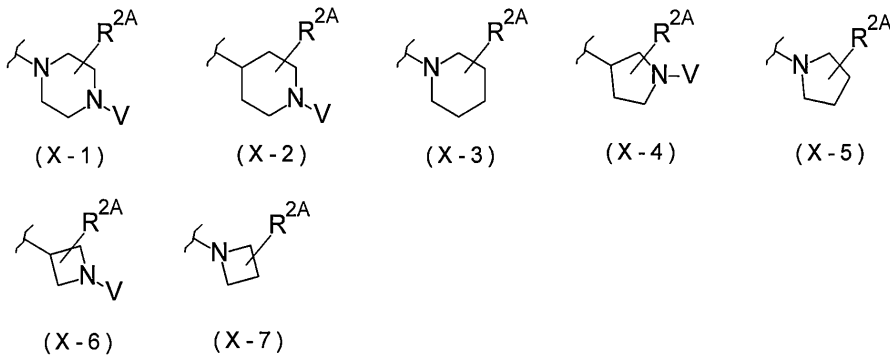
Yが、結合であり、

R²が、置換されていてもよいヘテロシクロアルキルであり、前記ヘテロシクロアルキルが、酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択される1~4個のヘテロ原子を含有する4~7員飽和複素環基である、[2 0] ~ [2 5] のいずれかに記載の方法。

[2 7]

R²が、下記の式(X-1)、(X-2)、(X-3)、(X-4)、(X-5)、(X-6)及び(X-7)：

【化 3 7】



からなる群から選択される基であり、

R^{2A}が、H又は置換されていてもよいC₁₋₃アルキルであり、

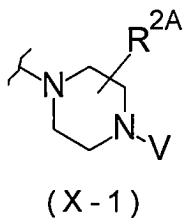
Vが、PG⁴又は置換されていてもよいC₁₋₃アルキルであり、

PG⁴が、NHの保護基である、[2 6] に記載の方法。

[2 8]

R²が、下記の式(X-1)であり、

【化 3 8】



R^{2A}が、H又はC₁₋₃アルキルであり、

Vが、PG⁴又はC₁₋₃アルキルであり、

PG⁴が、NHの保護基であり、

R³が、シクロプロピルであり、

R⁴が、下記の式(VI-1)であり：

10

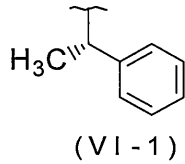
20

30

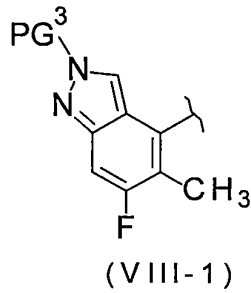
40

50

【化 3 9】

R⁵が、下記の式(VIII-1)である：

【化 4 0】



10

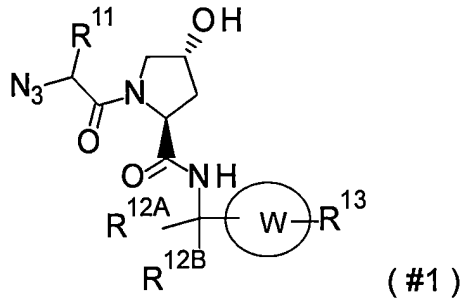
[2 0] ~ [2 7] のいずれかに記載の方法。

20

[2 9]

以下の式(#1)の化合物又はその塩：

【化 4 1】



30

[式中、

R¹¹が、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル又は酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1個含有する置換されていてもよい4~6員飽和複素環基であり、

R^{12A}及びR^{12B}は、同一若しくは互いに異なって、H若しくは置換されていてもよいC₁₋₆アルキルであるか、又はR^{12A}及びR^{12B}は、それらが結合している炭素と一緒に置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル、又は酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1個含有する置換されていてもよい4~6員飽和複素環を形成し、

40

R¹³が、H；ハロゲン；C₁₋₃アルキル；-SO₂CH₃；C₃₋₆シクロアルキル；酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1~2個含有する置換されていてもよい4~6員飽和複素環基；酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1~4個含有する置換されていてもよい5員ヘテロアリール；又は窒素原子を1~3個含有する6員ヘテロアリールであり、

Wが、置換されていてもよいフェニル又は窒素原子を1~3個含有する置換されていてもよい6員ヘテロアリールである。]

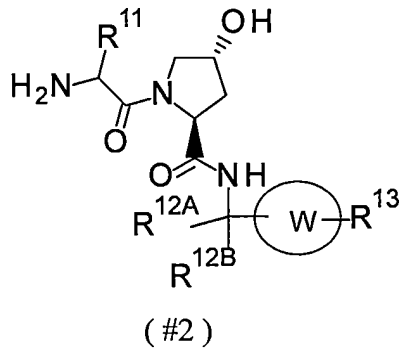
を製造する方法であって、

下記式(#2)の化合物とジアゾ転移試薬とを反応させて上記式(#1)の化合物又はその

50

塩を得る工程：

【化 4 2】



10

[式中、

R¹¹、R^{12A}、R^{12B}、R¹³及びWは、上記で規定したものである]

を含む、前記方法。

[3 0]

前記ジアゾ転移試薬として2-アジド-1,3-ジメチルイミダゾリウムヘキサフルオロリン酸塩を使用する方法は除く、[2 9]に記載の方法。

[3 1]

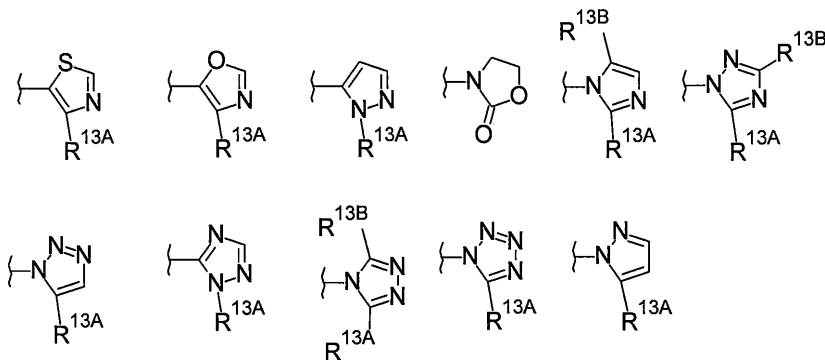
20

R¹¹が、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、又はC₃₋₆シクロアルキルであり、

R^{12A}及びR^{12B}は、同一若しくは互いに異なって、H若しくはF、OH及びN(CH₃)₂からなる群から選択される基で置換されていてもよいC₁₋₃アルキルであるか、又はR^{12A}及びR^{12B}は、それらが結合している炭素と一緒にシクロプロピルを形成し、

R¹³が、H、ハロゲン又は下記からなる群から選択される基であり、

【化 4 3】



30

R^{13A}、R^{13B}は、同一又は互いに異なって、H、又はOHで置換されていてもよいC₁₋₃アルキルであり、

Wが、フェニルである、

[2 9]又は[3 0]に記載の方法。

[3 2]

R¹¹が、イソプロピルであり、

R^{12A}が、Hであり、

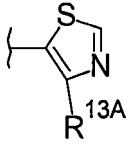
R^{12B}が、OHで置換されていてもよいC₁₋₃アルキルであり、

R¹³が、下記の基であり、

40

50

【化 4 4】



R^{13A}が、C₁₋₃アルキルであり、

Wが、フェニルである、

[2 9] ~ [3 1] のいずれかに記載の方法。

10

[3 3]

ジアゾ転移試薬がパーフルオロアルキルスルホニルアジドである、[2 9] ~ [3 2] のいずれかに記載の方法。

[3 4]

ジアゾ転移試薬がノナフルオロブタンルスルホニルアジドである、[2 9] ~ [3 2] のいずれかに記載の方法。

[3 5]

塩基試薬を使用する、[2 9] ~ [3 4] のいずれかに記載の方法。

[3 6]

添加剤を使用する、[2 9] ~ [3 5] のいずれかに記載の方法。

20

[3 7]

極性溶媒を使用する、[2 9] ~ [3 6] のいずれかに記載の方法。

[3 8]

10 ~ 25 の反応温度で行われる、[2 9] ~ [3 7] のいずれかに記載の方法。

[3 9]

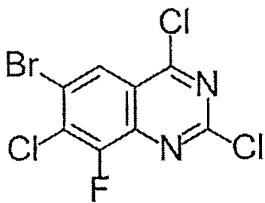
[2 9] ~ [3 8] のいずれかに記載の方法を工程として含む、[1] ~ [2 8] のいずれかに記載の方法。

[4 0]

下記の化合物又はその塩。

30

【化 4 5】

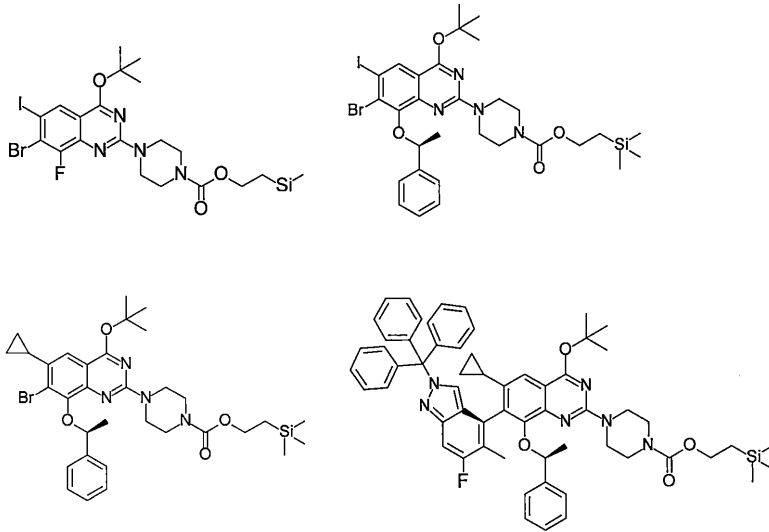


[4 1]

下記の化合物又はその塩。

40

【化 4 6】



10

【発明の効果】

【0009】

20

本発明の一実施形態によれば、製造工程においてキラル補助基を導入し、キラル補助基を用いて不斉軸を制御することで、一方の軸不斉化合物又はその塩を選択的に得ることができる。また、本発明によれば、軸不斉化合物の選択的製造法に用いるための化合物を効率的に製造することや、軸不斉化合物の選択的製造法によって軸不斉化合物を得ることもできる。

【0010】

また、本発明の一実施形態によれば、前述の式(#2)の化合物とジアゾ転移試薬とを反応させて、前述の式(#1)の化合物又はその塩を効率的に得ることもできる。

【発明の詳細な説明】

【0011】

30

以下、本発明を詳細に説明する。

【0012】

1. 定義

前述の通り、本発明は、一態様では、一方の軸不斉化合物又はその塩を選択的に得る方法に関する。本明細書において、「一方の軸不斉化合物又はその塩を選択的に得る」という表現は、M体とP体との比率(M:P比)が1:1ではなく、一方の軸不斉化合物又はその塩が他方の軸不斉化合物又はその塩に比して高い割合で得られることをいう。一態様では、本発明方法では、M体の方がP体よりも高い割合で得られ、その比率(M:P比)は特に限定されるものではないが、例えば、1.3:1以上、1.4:1以上、1.5:1以上、1.6:1以上、2:1以上、3:1以上、4:1以上、5:1以上、6:1以上、7:1以上、8:1以上、10:1以上、20:1以上、40:1以上、60:1以上、80:1以上、90:1以上である。なお、M体の方がP体よりも高い割合で得られる場合、「1.3:1以上」の記載は、1単位(グラム量又はモル量)のP体に対して、M体が1.3単位以上得られることを意味する。例えば、1gのP体に対して、M体が1.3g以上得られることを意味する。なお、本発明において、M体とP体の分子量は同一であるため、グラム比としてのM:P比はモル比としてのM:P比と一致する。

40

また、一態様では、本発明方法では、P体の方がM体よりも高い割合で得られ、その比率(M:P比)は特に限定されるものではないが、例えば、1:1.3以上、1:1.4以上、1:1.5以上、1:1.6以上、1:2以上、1:5以上である。なお、P体の方がM体よりも高い割合で得られる場合も、前述の通り、「1:1.3以上」の記載は、1単位のM体に対して、P体

50

が1.3単位以上得られることを意味する。

なお、キラル補助基を使用しない軸不斉化合物の製造方法では、目的化合物がM：P比が約1：1の立体異性体混合物として得られる。このような方法と比較して、本発明の方法は、所望の軸不斉化合物を得るに際し、立体異性の選択性を高めることができる点で有利である。

【0013】

また、一態様では、本発明はキラル補助基を使用した軸不斉化合物の製造方法に関し、キラル補助基を有する軸不斉化合物が得られる。そして、本発明者らは、キラル補助基を有する軸不斉化合物は、キラル補助基を有しないものと比較して、分離・分画が容易であることも見出した。すなわち、本発明の製造方法で得られる、キラル補助基を有する軸不
10
不斉化合物混合物（M体及びP体）は、再結晶等の簡便な操作によって、一方の軸不斉化合物を高純度で精製することができる。また、通常のカラムクロマトグラフィー等の分画操作によっても一方の軸不斉化合物を高純度で精製することができる。つまり、本発明の製造方法は、所定の立体異性を有する目的化合物の収率の向上と、分離・分画等の工程の削減とを両立でき、ひいては製造コストの低減にも寄与できる。

【0014】

得られた軸不斉化合物又はその塩の分析方法はHPLCやNMR等の公知の方法を用いて行うことができる。なお、HPLCによる分析で算出されるM：P比とNMRによる分析で算出されるM：P比との間に実質的な差異はない。

本明細書において、HPLC分析条件は以下の条件を用いているが、目的化合物又はその塩を分離・分析できる限り、これらの分析条件に限定されるものではない。なお、後述の表2～3に記載のHPLC分析条件は、下記のいずれかに対応する。
20

【0015】

< HPLC分析条件 1 >

- ・ カラム：InfinityLab Poroshell 120 EC-C8, 2.1 x 100 mm, 2.7 μm (Agilent社)
- ・ 移動相：(A) pH 2.5 aqueous HClO₄ solution ; (B) iPrOH
- ・ 溶出法：B) 45% (0 min) 45% (2 min) 90% (22 min) 90% (25 min)
- ・ 流速：0.1 mL/min
- ・ カラム温度：40
- ・ 検出波長：254 nm
30

【0016】

< HPLC分析条件 2 >

- ・ カラム：CORTECS C18+, 4.6 x 150 mm, 2.7 μm (Waters社)
- ・ 移動相：(A) 0.03% TFA in Water/MeCN (95/5) ; (B) 0.03% TFA in Water/MeCN (5/95)
- ・ 溶出法：B) 45% (0 min) 70% (8 min) 70% (20 min) 95% (21 min) 95% (23 min)
- ・ 流速：1.0 mL/min
- ・ カラム温度：40
- ・ 検出波長：210 nm
40

【0017】

< HPLC分析条件 3 >

- ・ カラム：InfinityLab Poroshell 120 EC-C8, 2.1 x 100 mm, 2.7 μm (Agilent社)
- ・ 移動相：(A) pH 2.5 aqueous HClO₄-NaClO₄ buffer solution ; (B) MeOH
- ・ 溶出法：B) 70% (0 min) 99% (30 min) 99% (33 min)
- ・ 流速：0.15 mL/min
- ・ カラム温度：40
- ・ 検出波長：254 nm

【0018】

< HPLC分析条件 4 >

10

20

30

40

50

- ・ カラム : Ascentis Express C18, 2.1 x 100 mm, 2.7 μ m (Supelco, Sigma-Aldrich社)
- ・ 移動相 : (A) pH 2.5 aqueous HClO₄ solution ; (B) MeOH
- ・ 溶出法 : B) 95% (0 min) 99% (15 min) 99% (20 min)
- ・ 流速 : 0.2 mL/min
- ・ カラム温度 : 40
- ・ 検出波長 : 254 nm

【 0 0 1 9 】

< HPLC分析条件 5 >

- ・ カラム : YMC-Pack C4, 4.6 x 150 mm, 3 μ m (YMC社)
- ・ 移動相 : (A) pH 7, 10 mM phosphate buffer/MeCN (95/5) ; (B) MeCN
- ・ 溶出法 : B) 0% (0 min) 79% (10 min) 79% (25 min)
- ・ 流速 : 1.5 mL/min
- ・ カラム温度 : 40
- ・ 検出波長 : 220 nm

10

【 0 0 2 0 】

< HPLC分析条件 6 >

- ・ カラム : ZORBAX RRHD Eclipse Plus C18, 2.1 x 50 mm, 1.8 μ m (Agilent社)
- ・ 移動相 : (A) 0.1% formic acid aqueous solution ; (B) 0.1% formic acid MeCN solution

- ・ 溶出法 : B) 2% (0 min) 100% (10 min)

20

- ・ 流速 : 1.0 mL/min
- ・ カラム温度 : 40
- ・ 検出波長 : 254 nm

(注) 化合物1~2 mgをMeOHに溶解させ、4M塩酸 / 酢酸エチルを適量添加し、数回振盪させて保護基を除去した後、HPLC測定を行った。

【 0 0 2 1 】

< HPLC分析条件 7 >

- ・ カラム : InfinityLab Poroshell 120 EC-C8, 2.1 x 100 mm, 2.7 μ m (Agilent社)
- ・ 移動相 : (A) pH 2.5 aqueous HClO₄ solution ; (B) iPrOH
- ・ 溶出法 : B) 50% (0 min) 65% (15 min) 90% (23 min) 90% (25 min)
- ・ 流速 : 0.1 mL/min
- ・ カラム温度 : 40
- ・ 検出波長 : 254 nm

30

【 0 0 2 2 】

< HPLC分析条件 8 >

- ・ カラム : YMC-Pack C4, 4.6 mm x 150 mm, 3 μ m (YMC社)
- ・ 移動相 : (A) pH7, 10 mM aqueous K₂HPO₄ buffer solution/MeCN (95/5) ; (B) MeCN

- ・ 溶出法 : B) 0% (0 min) 79% (10 min) 79% (45 min)

40

- ・ 流速 : 1.5 mL/min
- ・ カラム温度 : 40
- ・ 検出波長 : 220 nm

【 0 0 2 3 】

< HPLC分析条件 9 >

- ・ カラム : YMC-Pack Pro C4, 2.0 x 100 mm, 3 μ m (YMC社)
- ・ 移動相 : (A) pH7, 10 mM aqueous K₂HPO₄ buffer solution/MeCN (95/5) ; (B) MeCN

- ・ 溶出法 : B) 74% (0 min) 74% (60 min)

- ・ 流速 : 0.4 mL/min
- ・ カラム温度 : 40

50

・検出波長：220 nm

【0024】

「C₁₋₁₅アルキル」とは、直鎖又は分枝状の炭素数が1～15のアルキルを指し、例えばメチル、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、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル等であり、ある態様としてはn-プロピルであり、ある態様としてはエチルである（以降、炭素数については同様に表記する）。

「C₁₋₆アルキル」とは、直鎖又は分枝状の炭素数が1～6のアルキルを指し、例えばメチル、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、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル等であり、ある態様としてはイソプロピルである。

10

同様に、「C₁₋₃アルキル」とは、直鎖又は分枝状の炭素数が1～3のアルキルを指し、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピルであり、ある態様としてはn-プロピル、エチル又はメチルであり、ある態様としてはn-プロピルであり、ある態様としてはエチルであり、ある態様としてはメチルである。

【0025】

「C₃₋₆シクロアルキル」とは、炭素数が3～6のシクロアルキルを指し、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルであり、ある態様としてはシクロプロピルである。

【0026】

「ヘテロシクロアルカン」とは、環構成原子として、酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択される1～4個のヘテロ原子を含有する、4～7員飽和複素環であり、部分的に不飽和結合が含まれていても良い。また、当該飽和複素環の環構成原子としての硫黄原子は酸化されていても良い。また、一態様では、前記「ヘテロシクロアルカン」は、環構成原子として、酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択される1～2個のヘテロ原子を含有していてもよく、窒素原子を1～2個含有していてもよい。また、一態様では、前記「ヘテロシクロアルカン」は、4～6員飽和複素環であってもよく、5～6員飽和複素環であってもよい。「ヘテロシクロアルカン」のある態様としては、「窒素原子を1～2個含有する4～6員のヘテロシクロアルカン」であり、ある態様としてはオキセタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、オキサゾリジン、イミダゾリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ジオキソチオモルホリンであり、ある態様としてはピロリジンである。

20

30

【0027】

「ヘテロシクロアルキル」とは、環構成原子として、酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択される1～4個のヘテロ原子を含有する、4～7員飽和複素環基であり、部分的に不飽和結合が含まれていても良い。また、一態様では、前記「ヘテロシクロアルキル」は、環構成原子として、酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択される1～2個のヘテロ原子を含有していてもよく、窒素原子を1～2個含有していてもよい。また、一態様では、前記「ヘテロシクロアルキル」は、4～6員飽和複素環基であってもよく、5～6員飽和複素環基であってもよい。また、当該飽和複素環基の環構成原子としての硫黄原子は酸化されていても良い。「ヘテロシクロアルキル」のある態様としては、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、オキサゾリジニル、イミダゾリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキソチオモルホリニルであり、ある態様としてはテトラヒドロピラニル又はピペラジニルであり、ある態様としてはテトラヒドロピラニルであり、ある態様としてはピペラジニルである。

40

【0028】

「架橋ヘテロシクロアルカン」とは、環構成原子として窒素原子を1～2個含有する7～9員架橋複素環である。「架橋ヘテロシクロアルカン」のある態様としては、「窒素原子を1～2個含有する7～9員の架橋ヘテロシクロアルカン」であり、ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン、ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタ

50

ン、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、ジアザビシクロ[3.3.1]ノナンであり、ある態様としてはジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタンであり、ある態様としては2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタンである。

【0029】

「ハロゲン」とは、F、Cl、Br及びIを意味する。ハロゲンのある態様としてはF、Cl又はBrであり、ある態様としてはF又はClであり、ある態様としてはF又はBrであり、ある態様としてはFであり、ある態様としてはClであり、ある態様としてはBrである。

【0030】

「OHの保護基」とは、特定の化学反応からOHを保護する置換基を意味する。OHの保護基のある態様としては、tert-ブチル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、メトキシメチル基、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基、アセチル基、ベンゾイル基、トリフェニルメチル基であり、ある態様としては、tert-ブチル基である。

【0031】

「NHの保護基」とは、特定の化学反応からNHを保護する置換基を意味する。NHの保護基のある態様としては、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジロキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、フタロイル基、2-ニトロベンゼンスルホニル基、2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基、トリフェニルメチル基、テトラヒドロピラニル基であり、ある態様としては、tert-ブトキシカルボニル基、トリフェニルメチル基、テトラヒドロピラニル基であり、ある態様としてはtert-ブトキシカルボニル基であり、ある態様としては2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニル基であり、ある態様としてはトリフェニルメチル基であり、ある態様としてはテトラヒドロピラニル基である。

【0032】

本明細書において、「置換されていてもよい」とは、無置換、若しくは置換基を1~5個有していることを意味する。ある態様としては無置換、若しくは置換基を1~3個有していることを意味する。なお、複数個の置換基を有する場合、それらの置換基は同一であってもよく、互いに異なっていてもよい。

【0033】

「置換されていてもよいC₁₋₁₅アルキル」、「置換されていてもよいC₁₋₆アルキル」、「置換されていてもよいC₁₋₃アルキル」、「置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル」、「窒素原子を1~2個含有する7~9員の置換されていてもよい架橋ヘテロシクロアルカン」、「酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1個含有する置換されていてもよい4~6員飽和複素環基」、「窒素原子を1~2個含有する4~6員の置換されていてもよいヘテロシクロアルカン」、「置換されていてもよいヘテロシクロアルキル」、「酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1~4個含有する置換されていてもよい5員ヘテロアリール」、「窒素原子を1~3個含有する置換されていてもよい6員ヘテロアリール」、又は「置換されていてもよいフェニル」において許容される置換基のある態様としては、それぞれ独立して、F、OH、OCH₃、N(CH₃)₂、C₁₋₃アルキル、C₂₋₃アルケニル(エテニル、1-プロペニル又は2-プロペニル)、C₂₋₃アルキニル(エチニル、1-プロピニル又は2-プロピニル)、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、ジフルオロエチル、置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル、アザビシクロ[3.3.0]オクタニル、又は酸素、硫黄及び窒素から選択されるヘテロ原子を1~2個含有する置換されていてもよい4~6員飽和複素環基であり、ある態様としてはOCH₃である。

【0034】

官能基の種類によっては、反応過程において適当な保護基(容易に当該官能基に転化可能な基)に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。このような保護基としては、例えば、P. G. M. Wuts及びT. W. Greene著、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」、第5版、John Wiley & Sons Inc.、2014年に記載の保護基等を挙げることができ、これらの反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。保護基を導

10

20

30

40

50

入して反応を行なった後、必要に応じて保護基を除去することにより、所望の化合物を得ることができる。本明細書において「保護基」とは、前述の目的を達成するものであれば、特に限定されない。

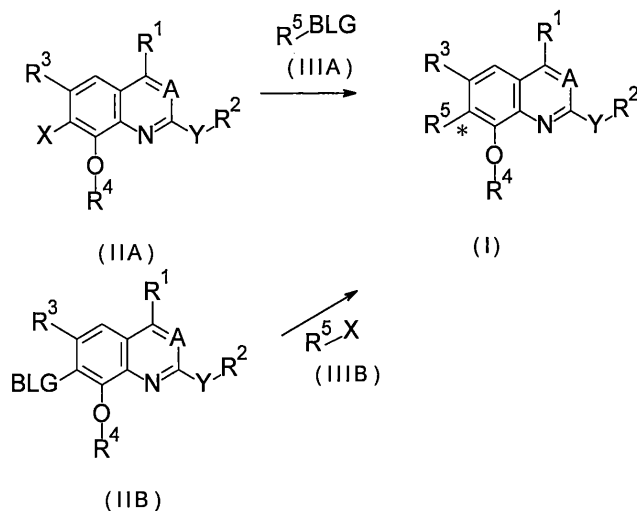
一態様では、保護基として、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基、tert-ブチル(ジメチル)シリル基、(トリメチルシリル)エトキシメチル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンゾイル基、tert-ブチル基、tert-ブトキシカルボニル基、トリフェニルメチル基、テトラヒドロピラニル基等が挙げられる。

【0035】

2. キラル補助基を用いて軸不斉を制御し、一方の軸不斉化合物又はその塩を選択的に製造する方法

本発明は、一態様では、式(IIA)の化合物又はその塩と式(IIIA)の化合物又はその塩を反応させる工程、又は、式(II B)の化合物又はその塩と下記式(IIIB)の化合物又はその塩を反応させる工程を含む、軸不斉を有する式(I)の化合物又はその塩のうち一方の軸不斉化合物又はその塩を選択的に製造する方法である。また、本発明は、一態様では、式(IIA)の化合物又はその塩と式(IIIA)の化合物又はその塩を反応させる工程を含む、軸不斉を有する式(I)の化合物又はその塩のうち一方の軸不斉化合物又はその塩を選択的に製造する方法である。なお、*は不斉軸を示す。

【化47】



【0036】

前記方法において、Aは、N又はCHである。また、一態様では、Aは、Nであり、一態様では、Aは、CHである。

【0037】

前記方法において、Xは、Cl、Br、I、メタンスルホニルオキシ基又はp-トルエンスルホニルオキシ基である。また、一態様ではXは、Cl、Br又はIであり、一態様では、Xは、Cl又はBrであり、一態様では、Xは、Clであり、一態様では、Xは、Brである。

【0038】

前記方法において、Yは、結合、-CH₂-、-O-、-S-、-NR^Y-、-S(=O)又は-SO₂-であり、前記R^Yは、H又は置換されていてもよいC₁₋₃アルキルである。また、一態様として、Yは、結合、-CH₂-、-O-、-S-又は-NR^Y-であり、前記R^Yは、H又は置換されていてもよいC₁₋₃アルキルである。また、一態様では、Yは、-O-又は-S-であり、一態様では、Yは、-O-であり、一態様では、Yは、-S-であり、一態様ではYは結合である。

【0039】

前記方法において、R¹は、下記式(IV)又は(V)である。

10

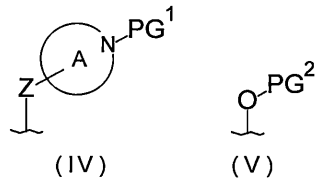
20

30

40

50

【化 4 8】

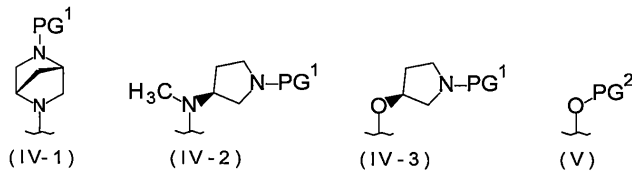


【 0 0 4 0】

また、一態様では、 R^1 は、下記の式(IV-1)、(IV-2)、(IV-3)及び(V)からなる群から選択される基である。また、一態様では、 R^1 は、下記の式(IV-1)、(IV-2)及び(V)からなる群から選択される基であり、一態様では、 R^1 は、下記の式(IV-1)である。また、一態様では、 R^1 は、下記の式(V)である。

10

【化 4 9】



20

【 0 0 4 1】

前記 R^1 において、環Aは、窒素原子を1~2個含有する7~9員の置換されていてもよい架橋ヘテロシクロアルカン又は窒素原子を1~2個含有する4~6員の置換されていてもよいヘテロシクロアルカンであり、Zは、結合、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-N(R^{Z1})-$ であり、 R^{Z1} は、H又は置換されていてもよい C_{1-3} アルキルであり、 PG^1 は、環Aに含まれるNHの保護基であり、その種類は特に限定されないが、一態様では、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、フタロイル基、2-ニトロベンゼンスルホニル基、2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基である。また、 PG^2 は、OHの保護基であり、その種類は特に限定されないが、一態様では、tert-ブチル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、メトキシメチル基、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基、アセチル基、ベンゾイル基、トリフェニルメチル基である。

30

【 0 0 4 2】

また、前記方法において、 R^2 は、置換されていてもよい C_{1-15} アルキル又は置換されていてもよいヘテロシクロアルキルである。一態様では、 R^2 は、置換されていてもよい C_{1-3} アルキルである。また、一態様では、 R^2 は、置換されていてもよい4~7員ヘテロシクロアルキルである。

また、一態様では、 R^2 は、テトラヒドロピラニル、エチル又は $-OCH_3$ で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルであり、一態様では、 R^2 は、テトラヒドロピラニルであり、一態様では、 R^2 は、エチルであり、一態様では、 R^2 は、 $-OCH_3$ で置換されているn-プロピルである。

40

【 0 0 4 3】

また、一態様では、 R^2 が、置換されていてもよいヘテロシクロアルキルであり、前記ヘテロシクロアルキルは、酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択される1~4個のヘテロ原子を含有する4~7員飽和複素環基である。一態様では、 R^2 のヘテロシクロアルキルは、酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択される1~2個のヘテロ原子を含有する4~6員飽和複素環基である。また、一態様では、 R^2 のヘテロシクロアルキルは、1~2個の窒素原子を含有する4~6員飽和複素環基である。前記「置換されていてもよいヘテロシクロアルキル」は、上述した説明が援用され、それぞれ独立して、上記置換基からなる群から選択され

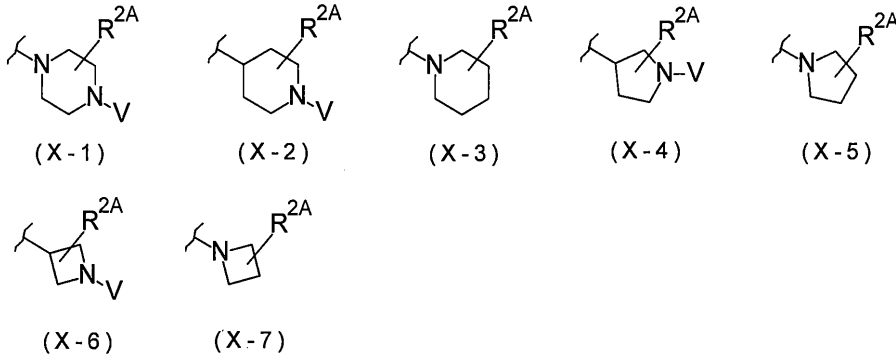
50

る1種又は2種以上である。

【0044】

一態様では、 R^2 は、下記の式(X-1)、(X-2)、(X-3)、(X-4)、(X-5)、(X-6)及び(X-7)：

【化50】



10

からなる群から選択される基であり、ここで、

R^{2A} が、H又は置換されていてもよい C_{1-3} アルキルであり、
Vが、 PG^4 又は置換されていてもよい C_{1-3} アルキルであり、
 PG^4 が、NHの保護基である。

20

【0045】

一態様では、 R^2 は、上記の式(X-1)であり、
 R^{2A} が、H又は C_{1-3} アルキルであり、
Vが、 PG^4 又は C_{1-3} アルキルであり、
 PG^4 が、NHの保護基である。

【0046】

一態様では、NHの保護基である PG^4 は、上述の「NHの保護基」で挙げた官能基からなる群から選択される1種または2種以上を用いることができ、ある態様としては、tert-ブトキシカルボニル基、トリフェニルメチル基、テトラヒドロピラニル基であり、ある態様としては2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニル基である。

30

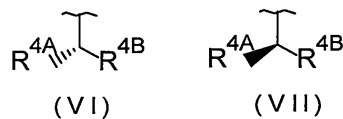
【0047】

また、前記方法において、 R^3 は、ハロゲン、 C_{3-6} シクロアルキル、ビニル、又は置換されていてもよい C_{1-3} アルキルである。また、一態様では、 R^3 は、 C_{3-6} シクロアルキルであり、一態様では、 R^3 は、シクロプロピルである。

【0048】

また、前記方法において、 R^4 は、下記式(VI)又は(VII)である。

【化51】



40

【0049】

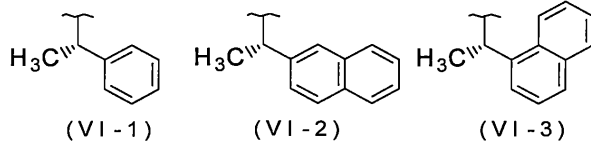
前記式(VI)又は(VII)において、 R^{4A} は、 C_{1-3} アルキルであり、 R^{4B} は、ナフチル、フェントレニル、又は置換されていてもよいフェニルである。

【0050】

一態様では、 R^4 は、下記の式(VI-1)、(VI-2)及び(VI-3)からなる群から選択される基であり、一態様では、 R^4 は、下記の式(VI-1)である。

50

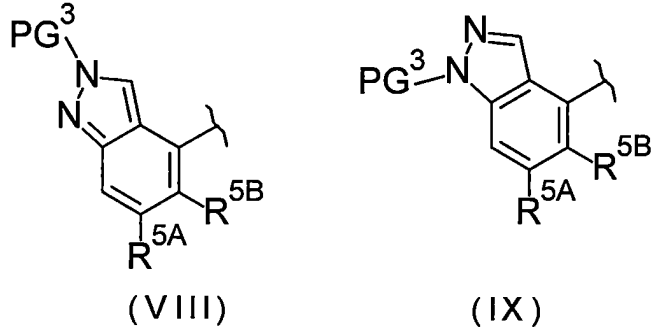
【化52】



【0051】

また、前記方法において、 R^5 は、下記式(VIII)又は(IX)である。

【化53】



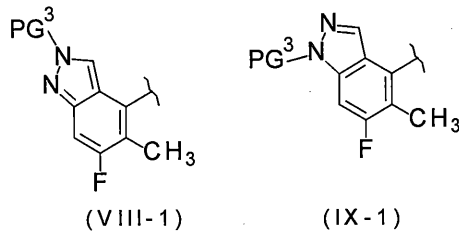
【0052】

前記式(VIII)又は(IX)において、 PG^3 は、NHの保護基であり、その種類は特に限定されないが、一態様では、トリフェニルメチル基又はテトラヒドロピラニル基である。また、 R^{5A} は、H、メチル、F又はClであり、 R^{5B} は、Cl、メチル、エチル又はビニルである。

【0053】

また、一態様では、 R^5 は、下記式(VIII-1)又は(IX-1)である。また、一態様では、 R^5 は、下記式(VIII-1)である。

【化54】



【0054】

前記式(VIII-1)又は(IX-1)において、 PG^3 は、NHの保護基であり、その種類は特に限定されないが、一態様では、 PG^3 は、トリフェニルメチル基又はテトラヒドロピラニル基であり、一態様では、 PG^3 は、トリフェニルメチル基である。

【0055】

また、前記方法において、BLGは、ボロン酸基、ボロン酸エステル基、トリフルオロホウ酸塩基又はトリオールボレート塩基である。また、一態様では、BLGは、ボロン酸エステル基であり、一態様では、BLGは、ボロン酸ピナコールエステル基である。

また、一態様では、BLGは、下記に示すいずれかの置換基であり、

10

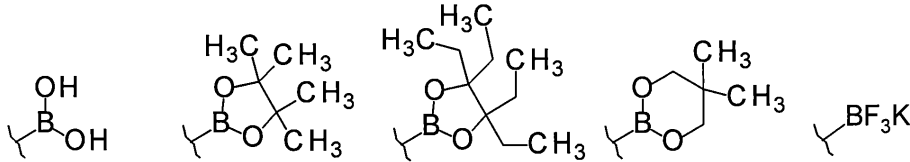
20

30

40

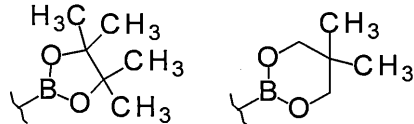
50

【化55】



また、一態様では、BLGは、下記に示すいずれかの置換基である。

【化56】



【0056】

前述の式(IIA)の化合物又はその塩と式(IIIA)の化合物又はその塩を反応させる工程を含む、軸不斉を有する式(I)の化合物又はその塩のうち一方の軸不斉化合物又はその塩を選択的に製造する方法において、反応条件は特に限定されない。一態様では、当該製造方法は、式(IIA)の化合物又はその塩と式(IIIA)の化合物又はその塩とを同当量若しくは一方を過剰当量用い、これらの混合物を、パラジウム触媒及び配位子の存在下で攪拌する。一態様では、当該製造方法は、式(IIA)の化合物又はその塩と式(IIIA)の化合物又はその塩とを同当量若しくは一方を過剰当量用い、これらの混合物を、塩基、パラジウム触媒及び配位子の存在下で攪拌する。一態様では、当該製造方法は、式(IIA)の化合物又はその塩と式(IIIA)の化合物又はその塩とを同当量若しくは一方を過剰当量用い、これらの混合物を反応に不活性な溶媒中、塩基、パラジウム触媒及び配位子存在下、室温から加熱還流下、好ましくは、20 ~ 140 で攪拌する。一態様では、当該製造方法は、式(IIA)の化合物又はその塩と式(IIIA)の化合物又はその塩とを同当量若しくは一方を過剰当量用い、これらの混合物を、反応に不活性な溶媒中、塩基、パラジウム触媒及び配位子の存在下、室温から加熱還流下、好ましくは、20 ~ 140 で、通常0.1時間~5日間攪拌する。

ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、THF、DOX、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、MeOH、EtOH、iPrOH、tBuOH、アミルアルコール、2-メチル-2-ブタノール等のアルコール類、DMF、DMSO、MeCN、1,3-ジメチルイミダゾリジン-2-オン、水及びこれらの混合物が挙げられる。

塩基としては、特に限定されないが、水酸化バリウム、リン酸三カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基の無水物もしくは水和物が挙げられる。

パラジウム触媒としては、特に限定されないが、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド・ジクロロメタン付加物、(1E,4E)-1,5-ジフェニルペンタ-1,4-ジエン-3-オン/パラジウム(3:2)、酢酸パラジウム(II)、ジ- μ -クロロビス(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル-C,N)ジパラジウム(II)、ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム等が挙げられる。

配位子としては、特に限定されないが、SPhos、RuPhos、DPPF等が挙げられる。

また、当該製法方法は、パラジウム触媒の代わりにパラジウム触媒前駆体を用いること

10

20

30

40

50

もできる。パラジウム触媒前駆体としては、特に限定されないが、RuPhos Pd G3、SPhos Pd G3、RuPhos Pd G2、SPhos Pd G2等のパラダサイクル触媒前駆体が挙げられる。

パラジウム触媒又はパラジウム触媒前駆体の一態様では、酢酸パラジウム(II)、RuPhos Pd G3、又はSPhos Pd G3である。配位子の一態様では、SPhos、又はRuPhosである。塩基の一態様では、水酸化バリウム、又はリン酸三カリウムである。溶媒の一態様では、DOX、2-メチル-2-ブタノール、又は水、及びこれらの混合物である。反応温度の一態様では、50 ~ 90 である。反応時間の一態様では、1時間 ~ 2日間である。

また、混合物をマイクロ波照射により加熱することが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

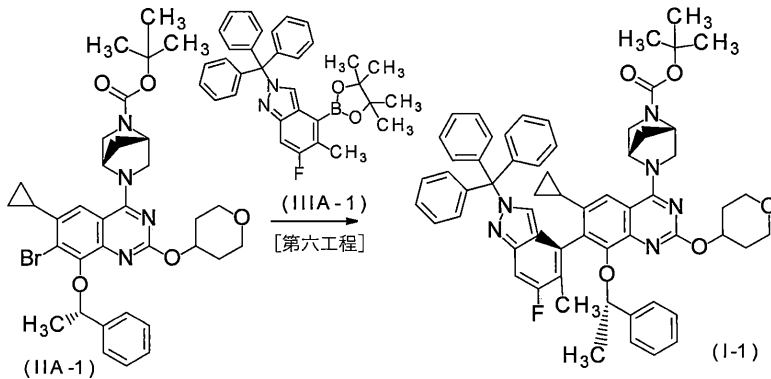
【0057】

式(IIB)の化合物又はその塩と式(IIIB)の化合物又はその塩とを反応させる反応条件も特に限定されないが、基本的には前述の式(IIA)の化合物又はその塩と式(IIIA)の化合物又はその塩を反応させる反応条件と同様の条件で反応させることができ、一態様としては、実施例23に記載の反応条件を用いることができる。

【0058】

本発明は、一態様では、式(IIA)の化合物又はその塩として下記式(IIA-1)の化合物と、式(IIIA)の化合物又はその塩として下記式(IIIA-1)の化合物とを反応させて、下記式(I-1)の化合物を製造する方法である。本明細書において、当該反応を「第六工程」と記載する。

【化57】



【0059】

(第六工程)

前述の通り、本工程は、式(IIA-1)の化合物と、式(IIIA-1)の化合物とを反応させて、式(I-1)の化合物を製造する方法である。反応が進行する限り、反応条件は特に限定されないが、一態様では、前述の式(IIA)の化合物又はその塩と式(IIIA)の化合物又はその塩とを反応させる条件と同様である。また、一態様では、後述の実施例3に記載の反応条件を用いることができる。

【0060】

本発明は、一態様では、下記式(IIA-1)の化合物及び下記式(IIIA-1)の化合物から下記の第六工程 ~ 第十一工程によって式(1)の化合物を得ることを含む、下記式(I-1)の化合物を製造する方法である。また、一態様では、本発明は、下記式(IIA-1)の化合物及び下記式(IIIA-1)の化合物から下記の第六工程 ~ 第十一工程を含む、式(1)の化合物を製造する方法である。

10

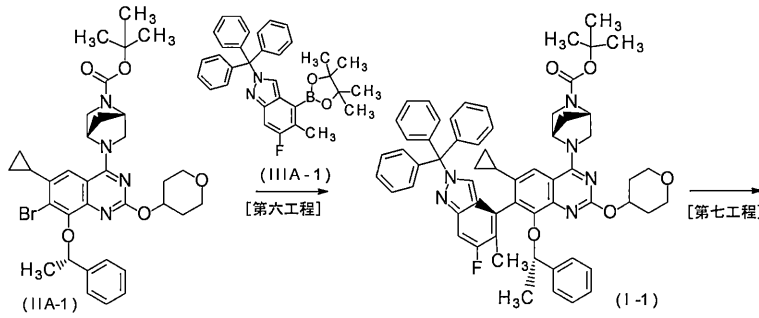
20

30

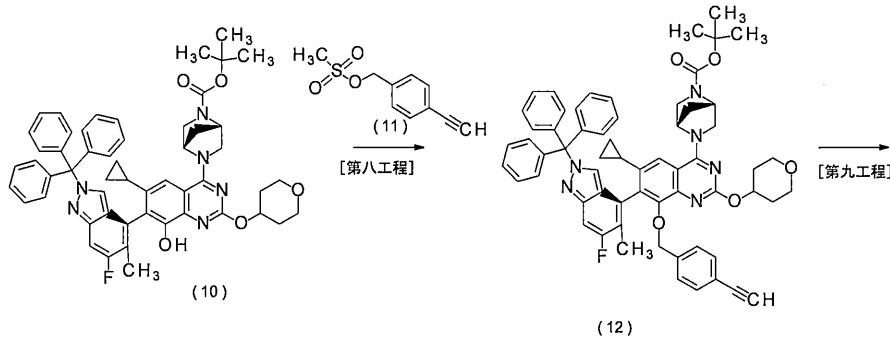
40

50

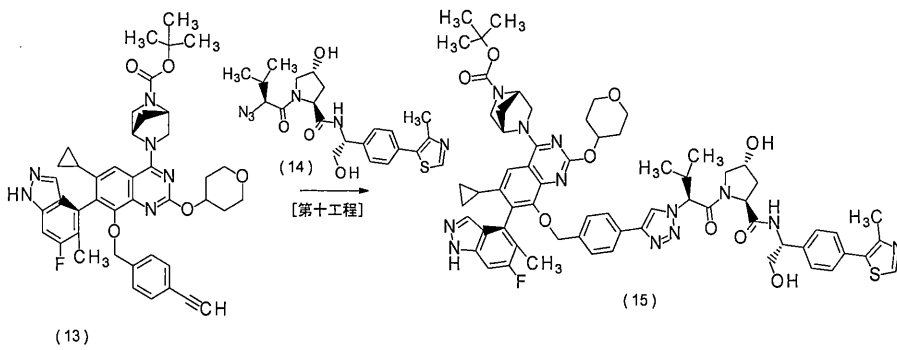
【化 5 8】



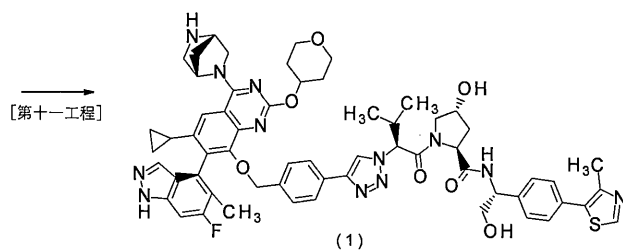
10



20



30



【 0 0 6 1】

(第 七 工 程)

本工程は、式(1-1)の化合物を接触水素化反応による脱保護を行うことにより、式(10)の化合物を得る工程である。本反応は、式(1-1)の化合物を水素雰囲気下、常圧から加圧下で、反応に不活性な溶媒中、金属触媒存在下で、冷却下から加熱下、好ましくは室温で、1時間~5日間攪拌することにより行うことができる。溶媒としては、MeOH、EtOH、iPrOH、等のアルコール類、酢酸エチル、水等及びこれらの混合物が挙げられるが、特に限定されない。金属触媒としては、特に限定されないが、Pd/C、パラジウム黒等のパラジウム触媒等が用いられる。また、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基存在下で反応を行うことが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

40

また、一態様では、後述の実施例4に記載の反応条件を用いることができる。

【 0 0 6 2】

(第 八 工 程)

50

本工程は、化合物(10)と化合物(11)とを反応させて、化合物(12)を得る工程である。本反応は、化合物(10)と化合物(11)とを同当量若しくは一方を過剰当量用い、これらの混合物を、塩基の存在下、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱還流下、好ましくは0～80において、通常0.1時間から5日間反応させることにより行われる。ここで用いられる溶媒としては、ジエチルエーテル、THF、DOX、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、DMF、DMAc等及びこれらの混合物が挙げられるが、特に限定されない。塩基の例としては、特に限定されないが、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。

また、一態様では、後述の実施例5に記載の反応条件を用いることができる。

【0063】

10

(第九工程)

本工程は、化合物(12)のNHの保護基(トリフェニルメチル基)を脱離させて、化合物(13)を得る工程である。

本反応は化合物(12)と酸性試薬とを同当量若しくは一方を過剰当量用い、これらの混合物を、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱還流下、好ましくは室温において、通常30分～1時間攪拌する。ここで用いられる酸性試薬の例としては、特に限定されないが、4-メチルベンゼン-1-スルホン酸一水和物等が挙げられる。溶媒としては、MeOH、EtOH、iPrOH、等のアルコール類が挙げられるが、特に限定されない。

また、一態様では、後述の実施例6に記載の反応条件を用いることができる。

【0064】

20

(第十工程)

本工程は、化合物(13)と化合物(14)との環化付加反応により、化合物(15)を得る工程である。本反応は化合物(13)と化合物(14)とを同当量若しくは一方を過剰当量用い、これらの混合物を、好ましくは銅塩の存在下、さらに好ましくは銅塩と還元剤の存在下、反応に不活性な溶媒中、又は無溶媒下、冷却下から加熱還流下、好ましくは0～100において、通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられる溶媒の例としては、ジエチルエーテル、THF、DOX、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、MeOH、EtOH、iPrOH、tBuOH等のアルコール類、水及びこれらの混合物が挙げられるが、特に限定されない。銅塩としては、特に限定されないが、ヨウ化銅(I)、硫酸銅(II)、トリフルオロメタンスルホン酸銅(II)等が挙げられる。還元剤としては、特に限定されないが、アスコルビン酸ナトリウム等が挙げられる。

30

また、一態様では、後述の実施例11に記載の反応条件を用いることができる。

【0065】

(第十一工程)

本工程は、化合物(15)のNHの保護基(tert-ブトキシカルボニル基)を脱離させて、化合物(1)を得る工程である。本反応は化合物(15)と酸性試薬とを同当量若しくは一方を過剰当量用い、これらの混合物を、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱還流下、好ましくは室温から60において、通常30分～5日間攪拌する。ここで用いられる酸性試薬の例としては、特に限定されないが、メタンスルホン酸等が挙げられる。溶媒としては、MeOH、EtOH、iPrOH、tBuOH等のアルコール類、水及びこれらの混合物が挙げられるが、特に限定されない。

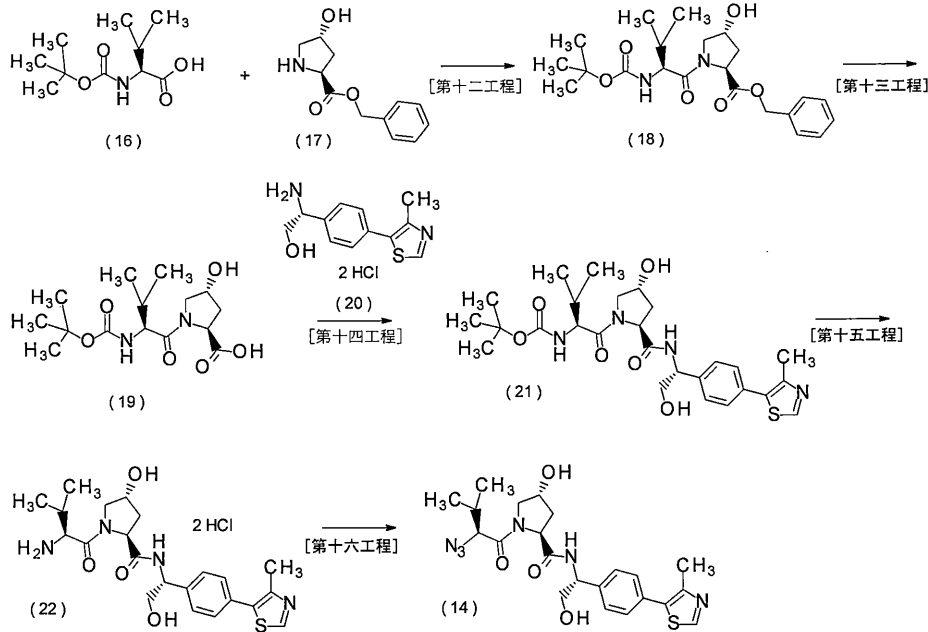
40

また、一態様では、後述の実施例12に記載の反応条件を用いることができる。

【0066】

一態様では、第十工程で反応させる化合物(14)は、下記化合物(16)及び下記化合物(17)から下記の第十二工程～第十六工程によって得ることができる。

【化59】



10

【0067】

20

(第十二工程)

本工程は、化合物(16)と化合物(17)とのアミド化反応により、化合物(18)を得る工程である。本反応は、化合物(16)と化合物(17)とを同当量若しくは一方を過剰量用い、これらの混合物を、縮合剤の存在下、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱下、好ましくは-20 ~ 60 において、通常0.1時間から5日間攪拌する。溶媒の例としては、ジエチルエーテル、THF、DOX、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、DMF及びこれらの混合物が挙げられるが、特に限定されない。縮合剤の例としては、特に限定されないが、HATU、EDCI等が挙げられる。添加剤(例えば1-ヒドロキシベンゾトリアゾール)を用いることが反応に好ましい場合がある。TEA、DIPEA等の有機塩基、又は炭酸カリウム、炭酸ナトリウム若しくは水酸化カリウム等の無機塩基の存在下で反応を行うことが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

30

また、一態様では、後述の実施例8に記載の反応条件を用いることができる。

【0068】

(第十三工程)

本工程は、化合物(18)の接触水素化反応による脱保護を行うことにより、化合物(19)を得る工程である。反応条件は前述の第七工程と同様である。

また、一態様では、後述の実施例9に記載の反応条件を用いることができる。

【0069】

(第十四工程)

本工程は、化合物(19)と化合物(20)のアミド化反応により、化合物(21)を得る工程である。反応条件は前述の第十二工程と同様である。

40

【0070】

(第十五工程)

本工程は、化合物(21)のNHの保護基(tert-ブトキシカルボニル基)を脱離させて、化合物(22)を得る工程である。本反応は、冷却下から加熱還流下、通常0.1時間から5日間攪拌することによって行われる。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、MeOH、EtOH、iPrOH、tBuOH等のアルコール類、酢酸エチル及びこれらの混合物が挙げられるが、特に限定されない。脱保護試薬の例としては、特に限定はされないが、塩化水素(DOX溶液)、塩化水素(酢酸エチル溶液)、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸等の酸が挙げられる。

50

【0071】

また、一態様では、前述の第十四工程～第十五工程の反応条件は、後述の実施例10に記載の反応条件を用いることができる。

【0072】

(第十六工程)

本工程は、化合物(22)とジアゾ転移試薬との反応により、化合物(14)を得る工程である。本反応は、化合物(22)を反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱下、好ましくは、0～50℃で、通常0.1時間から3日間、等量若しくは過剰量のジアゾ転移試薬で処理する。ジアゾ転移試薬の例としては、特に限定されないが、例えば、トリフルオロメタンスルホニルアジド、1,1,2,2,3,3,4,4,4-ノナフルオロ-1-ブタンスルホニルアジド等のノナフルオロブタンスルホニルアジド、イミダゾール-1-スルホニルアジドまたはその塩、ADMP等が挙げられる。TEA、DMAP、2,6-ルチジン等の有機塩基、触媒量の硫酸銅等の銅塩の存在下で反応を行うことが有利な場合がある。溶媒の例としては、THF等のエーテル類、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、MeOH等のアルコール類、MeCN、水及びこれらの混合物が挙げられる。

10

【0073】

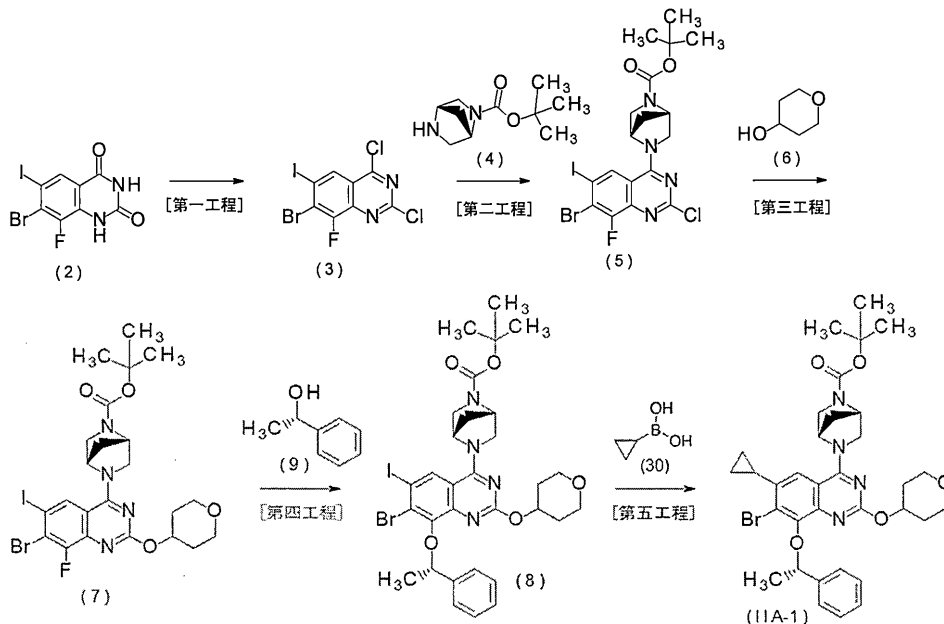
また、一態様では、前述の第十六工程の反応条件は、後述の実施例10-2に記載の反応条件を用いることができる。

【0074】

一態様では、第六工程で反応させる式(IIA-1)の化合物は、下記化合物(2)から下記の第一工程～第五工程によって得ることができる。

20

【化60】



30

【0075】

(第一工程)

本工程は、化合物(2)をクロロ化して、化合物(3)を得る工程である。本反応は、化合物(2)とクロロ化試薬とを同当量若しくは一方を過剰当量使い、これらの混合物を、塩基存在下、反応に不活性な溶媒中又は無溶媒下、加熱還流下、好ましくは90～110℃において、通常0.1時間から3日間攪拌する。ここで用いられるクロロ化試薬としては、特に限定されないが、オキシ塩化リン等が挙げられる。ここで用いられる塩基としては、特に限定さえないが、TEA、DIPEAなどの有機塩基が挙げられる。ここで用いられる溶媒の例としては、DMF等が挙げられるが、特に限定されない。

40

【0076】

50

(第二工程)

本工程は、化合物(3)と化合物(4)とのイプソ置換反応により、化合物(5)を得る工程である。本反応は、化合物(3)と化合物(4)とを同当量若しくは一方を過剰当量用い、これらの混合物を、反応に不活性な溶媒中、又は無溶媒下、冷却下から加熱還流下、好ましくは0～80において、通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、THF、DOX、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、DMF、DMAc、DMSO、酢酸エチル、MeCN及びこれらの混合物が挙げられる。TEA、DIPEA、NMM、DABCO、tBuOK等の有機塩基、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等の無機塩基の存在下で反応を行うことが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

10

また、一態様では、国際公開第2022/173032号公報に記載の反応条件を用いることができる。

【0077】

(第三工程)

本工程は、化合物(5)と化合物(6)とのイプソ置換反応により、化合物(7)を得る工程である。反応条件は前述の第二工程と同様である。

また、一態様では、国際公開第2022/173032号公報に記載の反応条件を用いることができる。

20

【0078】

(第四工程)

本工程は、化合物(7)と化合物(9)とのイプソ置換反応により、化合物(8)を得る工程である。反応条件は前述の第二工程と同様である。

また、一態様では、後述の実施例1に記載の反応条件を用いることができる。

【0079】

(第五工程)

本工程は、化合物(8)と化合物(30)のシクロプロピルボロン酸とを反応させて、式(IIA-1)の化合物を得る工程である。反応は、化合物(8)と化合物(30)のシクロプロピルボロン酸とを同当量若しくは一方を過剰当量用い、これらの混合物を、反応に不活性な溶媒中、塩基及びパラジウム触媒の存在下、室温から加熱還流下、好ましくは、20～140で、通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、MeCN、水及びこれらの混合物が挙げられる。塩基としては、リン酸三カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基が挙げられる。パラジウム触媒としては、特に限定されないが、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド・ジクロロメタン付加物等が挙げられる。DPPF等の配位子の存在下で反応を行うことが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。また、混合物をマイクロ波照射により加熱することが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

30

また、一態様では、後述の実施例2に記載の反応条件を用いることができる。

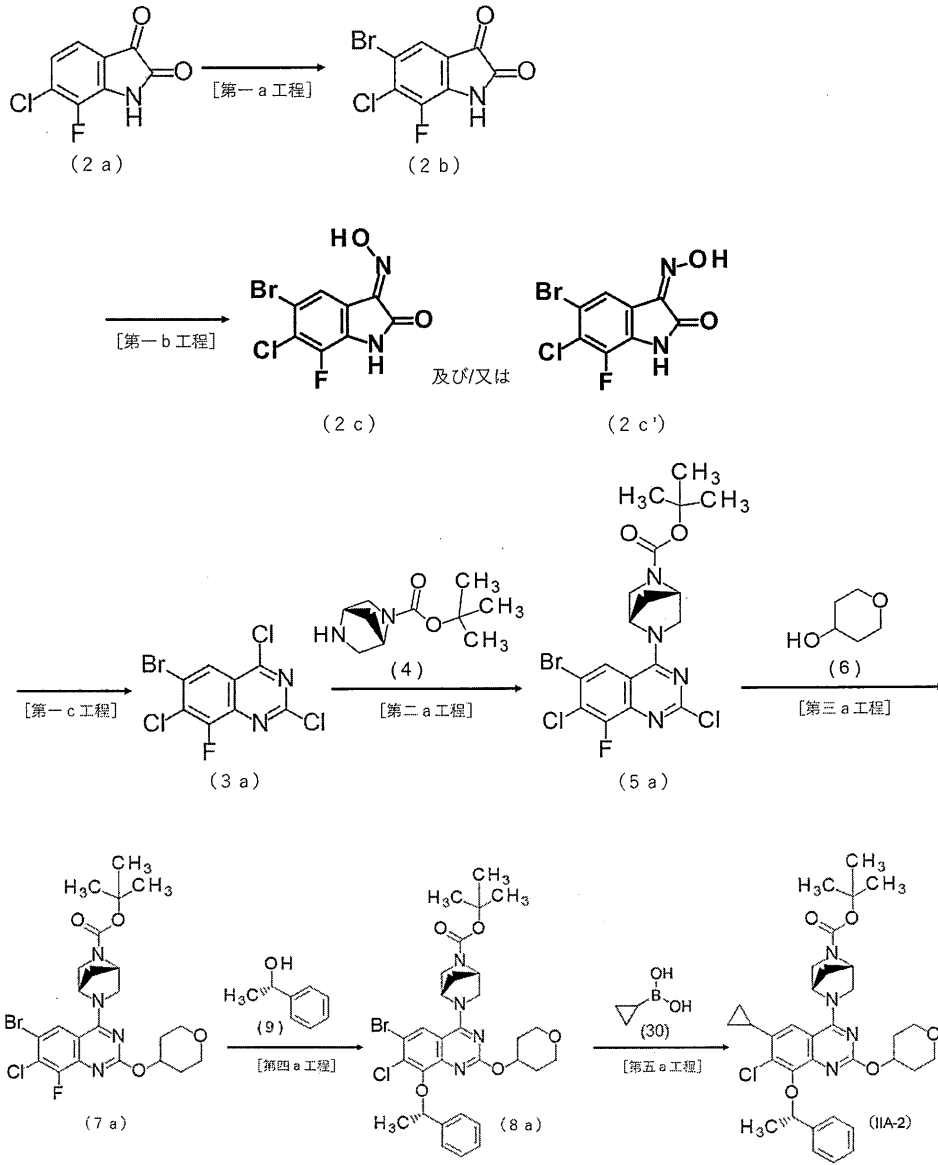
40

【0080】

また、一態様では、前述の式(1-1)の化合物は、下記化合物(2a)の化合物から下記の第一a工程～第五a工程によって、式(IIA-2)の化合物を得、その後、前述の第六工程と同様の反応条件により、第六a工程により得ることができる。

50

【化 6 1 - 1】

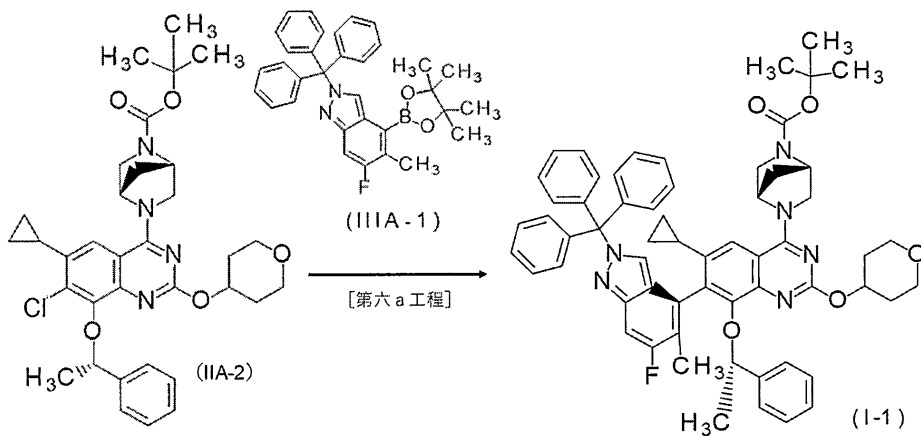


10

20

30

【化 6 1 - 2】



40

【 0 0 8 1】

(第一-a工程)

50

本工程は、化合物(2a)をプロモ化して、化合物(2b)を得る工程である。本反応は、化合物(2a)とプロモ化試薬とを同当量若しくは一方を過剰当量用い、これらの混合物を、酸性試薬存在下、反応に不活性な溶媒中、40～70において、通常1時間から5日間攪拌する。ここで用いられるプロモ化試薬としては、特に限定されないが、1,3-ジプロモ-5,5-ジメチルヒダントイン、NBS等が挙げられる。ここで用いられる酸性試薬としては、特に限定されないが、メタンスルホン酸、硫酸等が挙げられる。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定されないが、MeOH、EtOH、iPrOH、tBuOH等のアルコール類、MeCN等が挙げられる。

また、一態様では、第一a工程において後述の実施例14に記載の反応条件を用いることができる。

10

【0082】

(第一b工程)

本工程は、化合物(2b)をオキシム化して、化合物(2c)及び/又は化合物(2c')を得る工程である。本反応は、化合物(2b)とヒドロキシルアミン塩酸塩とを同当量若しくは一方を過剰当量用い、これらの混合物を、反応に不活性な溶媒中、室温から60において、通常0.5時間～5日間攪拌する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定されないが、MeOH、EtOH、iPrOH、tBuOH等のアルコール類等が挙げられる。酢酸ナトリウム等の添加剤存在下で反応を行うことが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

また、一態様では、第一b工程において後述の実施例15に記載の反応条件を用いることができる。

20

【0083】

(第一c工程)

本工程は、化合物(2c)及び/又は化合物(2c')を環拡大反応条件に付して、化合物(3a)を得る工程である。本反応は、化合物(2c)及び/又は化合物(2c')とクロロ化試薬とを同当量若しくは一方を過剰当量用い、これらの混合物を、トリフェニルホスフィンオキシド及び塩基存在下、反応に不活性な溶媒中、室温から110において、通常1時間～7日間攪拌する。ここで用いられるクロロ化試薬としては、特に限定されないが、塩化チオニル、オキシ塩化リン、トリホスゲン等が挙げられる。ここで用いられる塩基としては、特に限定されないが、DIPEA等の塩基が挙げられる。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定されないが、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類等が挙げられる。また、トリフェニルホスフィンオキシドの代わりにトリアルキルホスフィンオキシド等を用いることができるが、これらに限定されるものではない。

30

また、一態様では、第一c工程において後述の実施例16に記載の反応条件を用いることができる。

【0084】

第二a工程～第五a工程は、それぞれ前述の第二工程～第五工程と同様の反応条件で行うことができる。また、第六a工程は、前述の第六工程と同様の反応条件を用いて行うことができる。

また、一態様では、後述の実施例14～19に記載の反応条件を用いて式(IIA-2)の化合物を得、その後、実施例3に記載の反応条件を用いて式(I-1)の化合物を得ることができる。

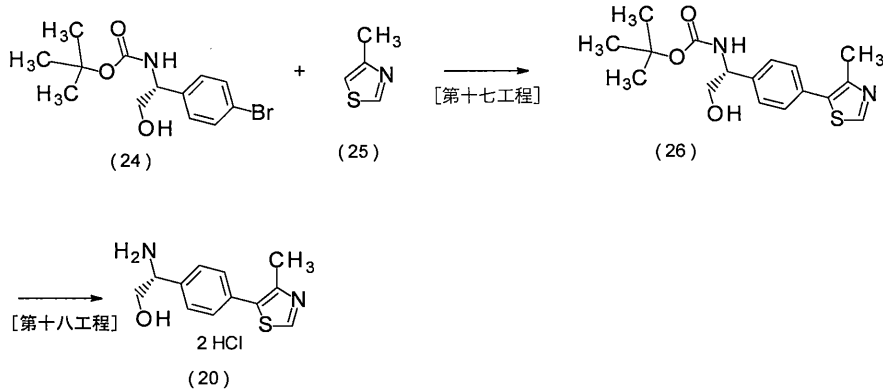
40

【0085】

一態様では、第十四工程で反応させる化合物(20)は、下記化合物(24)及び下記化合物(25)から下記の第十七工程～第十八工程によって得ることができる。

50

【化 6 2】



10

【0086】

(第十七工程)

本工程は、化合物(24)と化合物(25)とを反応させて、化合物(26)を得る工程である。本反応は、化合物(24)と化合物(25)とを同当量若しくは一方を過剰当量用い、これらの混合物を、反応に不活性な溶媒中、塩基及びパラジウム触媒の存在下、室温から加熱還流下、好ましくは、20 ~ 140 で、通常0.1時間~5日間攪拌する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、ジエチルエーテル、THF、DOX、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、NMP、DMF、DMAc、DMSO、MeCN、1,3-ジメチルイミダゾリジン-2-オン、酢酸エチル、水及びこれらの混合物が挙げられる。塩基としては、リン酸三カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、酢酸カリウム等の塩基が挙げられる。パラジウム触媒としては、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド・ジクロロメタン付加物、(1E,4E)-1,5-ジフェニルペンタ-1,4-ジエン-3-オン/パラジウム(3:2)、(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシ-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホン酸塩、酢酸パラジウム(II)等が挙げられる。また、混合物をマイクロ波照射により加熱することが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

20

30

反応の参考文献としては、例えば以下を参照することができる。

Synthesis 2020, 52, p.2521-2527

PNAS 2016, 113, p.7124-7129

【0087】

(第十八工程)

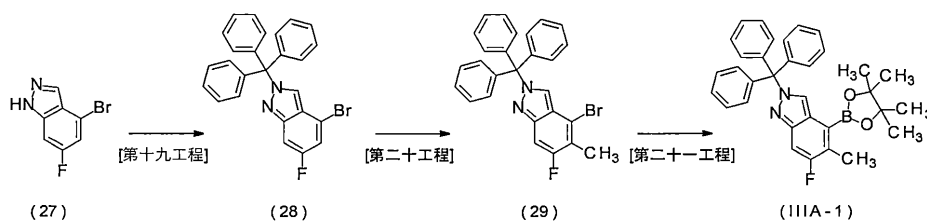
本工程は、化合物(26)のNHの保護基(tert-ブトキシカルボニル基)を脱離させて、式(20)の化合物を得る工程である。反応条件は前述の第十五工程と同様である。

【0088】

一態様では、第六工程で反応させる式(IIIA-1)の化合物は、下記化合物(27)から下記の第一九工程~第二十一工程によって得ることができる。

40

【化 6 3】



【0089】

(第十九工程)

50

本工程は、化合物(27)のNHをトリフェニルメチル基で保護し、化合物(28)を得る工程である。反応が進行する限り、反応条件は特に限定されないが、例えば、特許文献1の製造例245に記載の方法に準じて反応させることができる。

【0090】

(第二十工程)

本工程は、化合物(28)をメチル化し、化合物(29)を得る工程である。反応が進行する限り、反応条件は特に限定されないが、例えば、特許文献1の製造例246に記載の方法に準じて反応させることができる。

【0091】

(第二十一工程)

本工程は、化合物(29)のBrをボロン酸ピナコールエステルで置換して、式(IIIA-1)の化合物を得る工程である。反応が進行する限り、反応条件は特に限定されないが、例えば、特許文献1の製造例247に記載の方法に準じて反応させることができる。

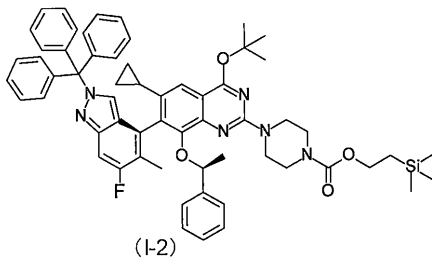
【0092】

(第三 - 2工程 ~ 第六 - 2工程)

また、一態様では、本発明は、上記[1]に記載の式(1)の化合物又はその塩を製造する方法であって、式(IIA)の化合物又はその塩と式(IIIA)の化合物又はその塩を反応させることを含み、

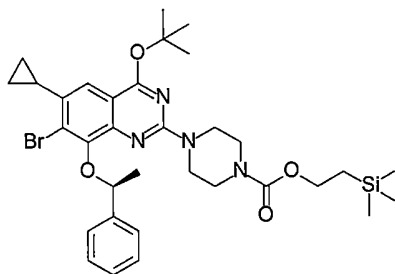
式(1)の化合物が下記式(1-2) : で表される化合物であり、

【化64】



式(IIA)の化合物が下記式(IIA-3) :

【化65】



で表される化合物であり、

下記の工程 :

10

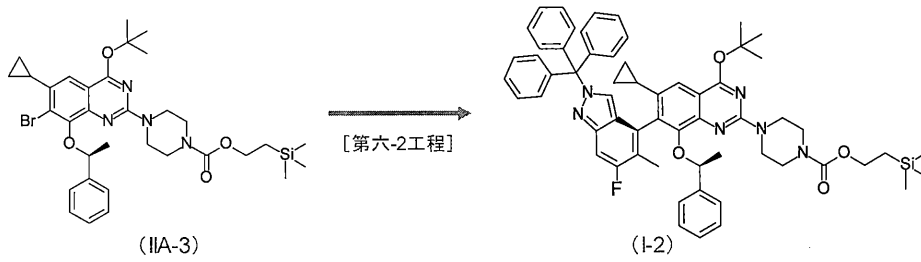
20

30

40

50

【化66】



10

により式(1-2)で表される化合物を得る工程を含む方法である。

【0093】

また、一態様では、式(IIIA)の化合物は前述の式(IIIA-1)の化合物である。

【0094】

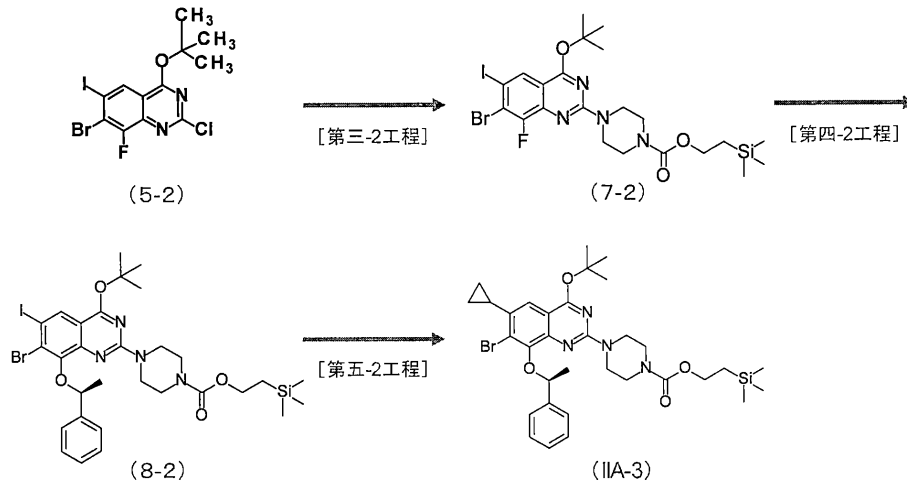
前述の通り、第六-2工程は、式(IIA-3)の化合物と、式(IIIA)の化合物を反応させて、式(1-2)の化合物を製造する方法である。反応が進行する限り、反応条件は特に限定されず、一態様では、前述の式(IIA)の化合物又はその塩と式(IIIA)の化合物又はその塩とを反応させる条件と同様である。また、一態様では、後述の実施例35に記載の反応条件を用いることができる。

20

【0095】

一態様では、第六-2工程で反応させる式(IIA-3)の化合物は、下記化合物(5-2)から下記工程によって得ることができる。

【化67】



30

【0096】

(第三-2工程)

本工程は、化合物(5-2)から化合物(7-2)を得る工程である。反応条件は前述の第三工程と同様である。また、一態様では、後述の実施例36に記載の反応条件を用いることができる。

40

【0097】

(第四-2工程)

本工程は、化合物(7-2)から化合物(8-2)を得る工程である。反応条件は前述の第四工程と同様である。また、一態様では、後述の実施例37に記載の反応条件を用いることができる。

【0098】

(第五-2工程)

本工程は、化合物(8-2)から化合物(IIA-3)を得る工程である。反応条件は前述

50

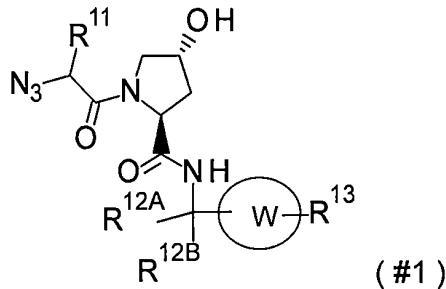
の第四工程と同様である。また、一態様では、後述の実施例 38 に記載の反応条件を用いることができる。

【0099】

3. ジアゾ転移反応

本発明は、一態様では、以下の式(#1)の化合物又はその塩：

【化68】



10

[式中、

R¹¹が、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル又は酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1個含有する置換されていてもよい4~6員飽和複素環基であり、

20

R^{12A}及びR^{12B}は、同一若しくは互いに異なって、H若しくは置換されていてもよいC₁₋₆アルキルであるか、又はR^{12A}及びR^{12B}は、それらが結合している炭素と一緒に置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル、又は酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1個含有する置換されていてもよい4~6員飽和複素環を形成し、

R¹³が、H；ハロゲン；C₁₋₃アルキル；-SO₂CH₃；C₃₋₆シクロアルキル；酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1~2個含有する置換されていてもよい4~6員飽和複素環基；酸素、硫黄及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1~4個含有する置換されていてもよい5員ヘテロアリール；又は窒素原子を1~3個含有する6員ヘテロアリールであり、

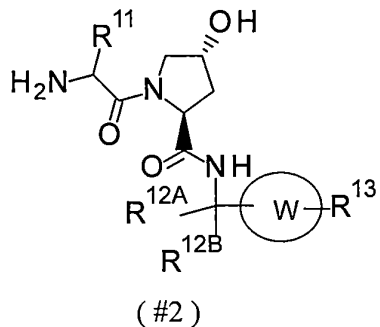
Wが、置換されていてもよいフェニル又は窒素原子を1~3個含有する置換されていてもよい6員ヘテロアリールである。]

30

を製造する方法であって、

下記式(#2)の化合物とジアゾ転移試薬とを反応させて上記式(#1)の化合物又はその塩を得る工程：

【化69】



40

[式中、

R¹¹、R^{12A}、R^{12B}、R¹³及びWは、上記で規定したものである]
を含む、前記方法である。

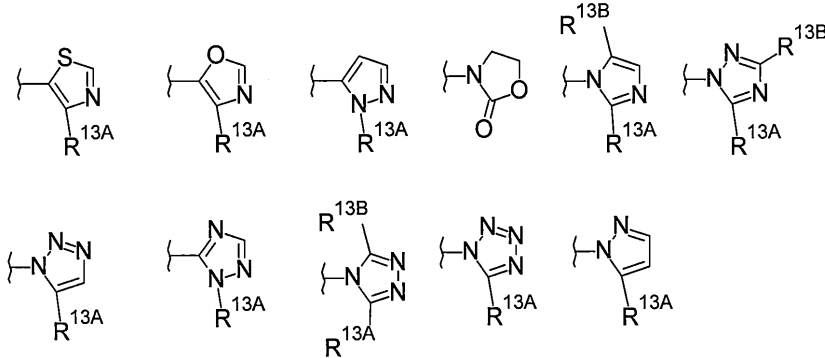
【0100】

一態様では、前記式(#1)の化合物又はその塩を製造する方法において、

50

R¹¹は、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、又はC₃₋₆シクロアルキルであり、
 R^{12A}及びR^{12B}は、同一若しくは互いに異なって、Hであるか、F、OH及びN(CH₃)₂からなる群から選択される基で置換されていてもよいC₁₋₃アルキルであるか、又はR^{12A}及びR^{12B}は、それらが結合している炭素と一緒にシクロプロピルを形成し、
 R¹³は、H、ハロゲン又は下記からなる群から選択される基であり、

【化70】



10

R^{13A}、R^{13B}は、同一又は互いに異なって、Hであるか、又はOHで置換されていてもよいC₁₋₃アルキルであり、

Wは、フェニルである。

20

【0101】

また、一態様では、前記式(#1)の化合物又はその塩を製造する方法において、

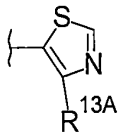
R¹¹が、イソプロピルであり、

R^{12A}が、Hであり、

R^{12B}が、OHで置換されていてもよいC₁₋₃アルキルであり、

R¹³が、下記の基であり、

【化71】



30

R^{13A}が、C₁₋₃アルキルであり、

Wが、フェニルである。

【0102】

前述のジアゾ転移反応が進行する限り、ジアゾ転移試薬の種類は限定されないが、例えば、パーフルオロアルキルスルホニルアジド、イミダゾール-1-スルホニルアジド、又はそれらの塩を使用することができる。前記パーフルオロアルキルスルホニルアジドは、一態様では、ノナフルオロブタンスルホニルアジド、ヘptaフルオロプロパンスルホニルアジド、ペンタフルオロエタンスルホニルアジド、トリフルオロメタンスルホニルアジドであり、一態様ではノナフルオロブタンスルホニルアジドであり、一態様では、ノナフルオロブタンスルホニルアジドの一形態としての1,1,2,2,3,3,4,4,4-ノナフルオロ-1-ブタンスルホニルアジドである。

40

【0103】

一態様では、前述のジアゾ転移反応には、塩基試薬を使用し得る。塩基試薬は、例えば、炭酸水素カリウム、炭酸カリウム等の無機塩基を挙げることができる。

一態様では、前述のジアゾ転移反応には、反応を進行させるために適宜添加剤を使用し得る。添加剤は、例えば、CuSO₄等の銅塩やZnSO₄等の亜鉛塩などといった、金属塩を挙げることができる。

50

一態様では、前述のジアゾ転移反応における溶媒には、極性溶媒を使用し得る。極性溶媒は、例えば、水や、アセトニトリル、メタノールやエタノール等のアルコール類、DMSO、MTBE等の極性有機溶媒、並びにこれらの混合物を挙げることができる。

一態様では、前述のジアゾ転移反応は、10 ~ 25 で行うことができる。一態様では、前述のジアゾ転移反応は、10 ~ 20 、例えば15 で行うことができる。

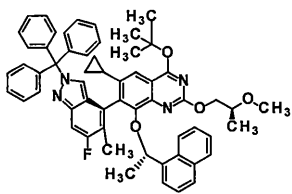
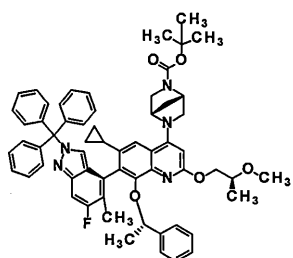
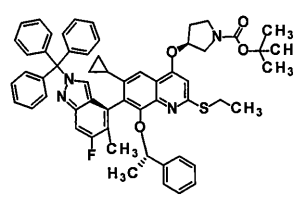
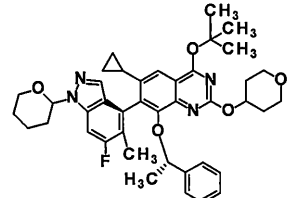
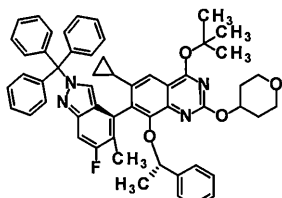
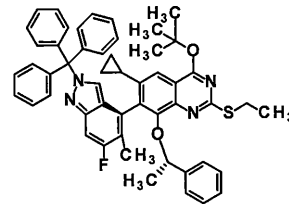
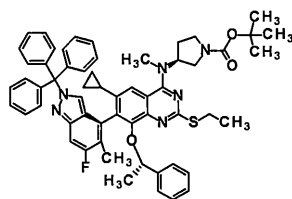
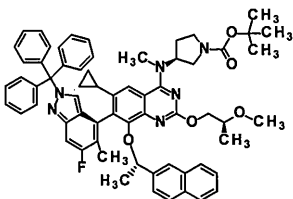
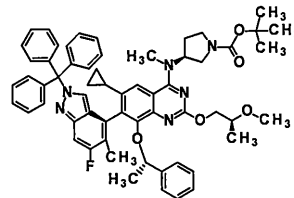
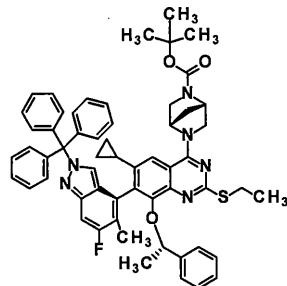
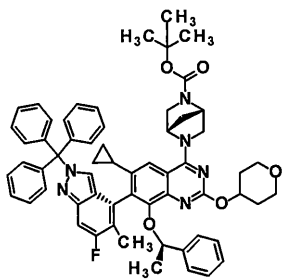
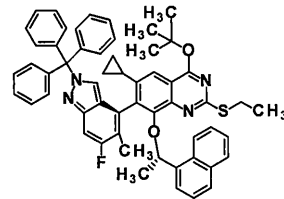
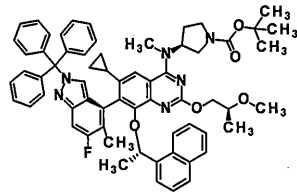
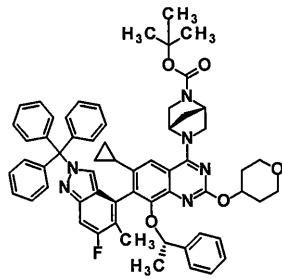
一態様では、前述のジアゾ転移反応は、金属触媒存在下で行ってもよく、金属触媒非存在下で行ってもよい。

【0104】

4. 化合物

本発明は、一態様では、下記のいずれかで表される化合物又はその塩である。これらは前述の式(1)の化合物又はその塩を製造する方法によって得ることができる化合物又はその塩であるか、または前述の第七工程~第十工程の各工程で得ることができる化合物又はその塩である。

【化72-1】



10

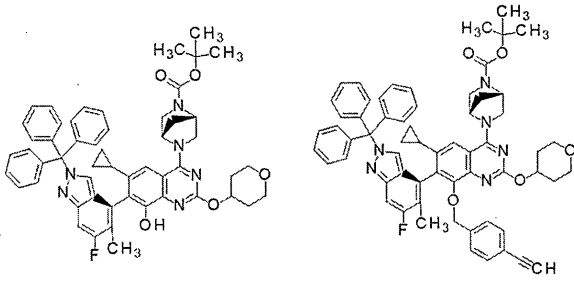
20

30

40

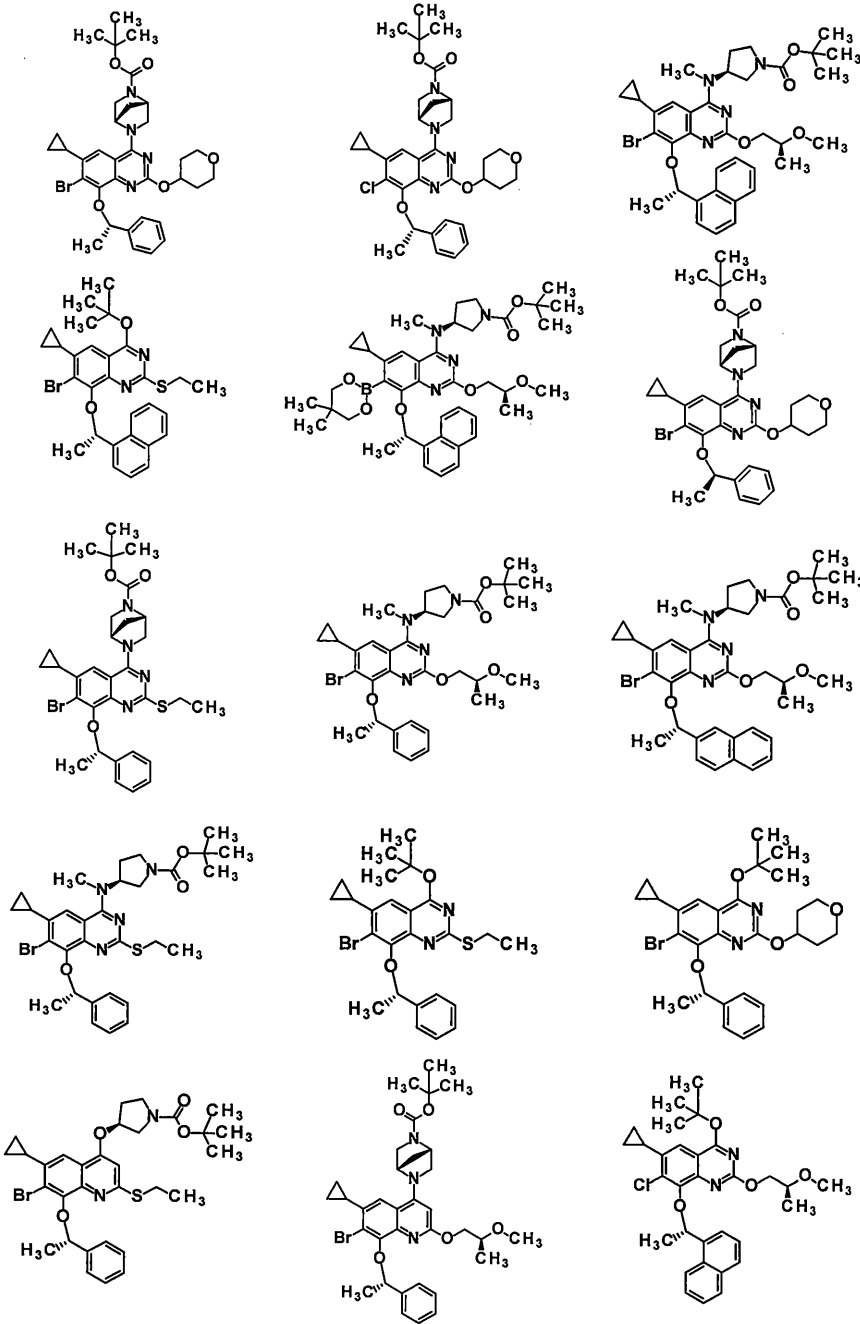
50

【化 7 2 - 2】



10

【化 7 2 - 3】



20

30

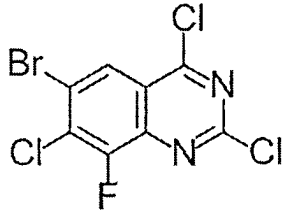
40

【 0 1 0 5】

本発明は、一態様では、前述の第一 c 工程で得られる化合物 (3 a) 又はその塩である。

50

【化73】

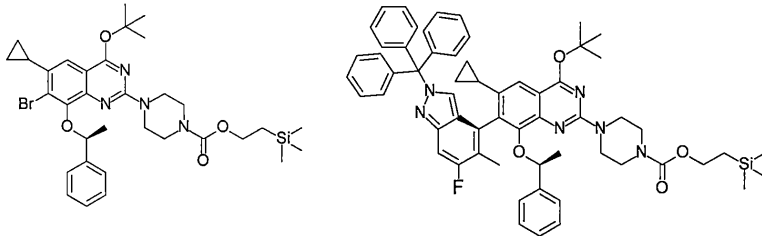
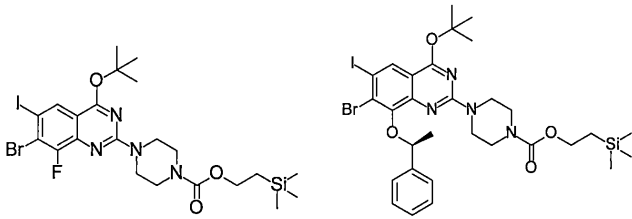


【0106】

また、本発明は、一態様では、前述の化合物(7-2)、(8-2)、(IIA-3)及び(1-2)又はその塩である。

10

【化74】



20

【0107】

4. 略号

本明細書において、以下の略号を用いることがある。

30

TFA: トリフルオロ酢酸、DMF: N,N-ジメチルホルムアミド、THF: テトラヒドロフラン、MeCN: アセトニトリル、MeOH: メタノール、EtOH: エタノール、iPrOH: イソプロピルアルコール、tBuOH: tert-ブタノール、iPr₂O: ジイソプロピルエーテル、DOX: 1,4-ジオキサソ、DMSO: ジメチルスルホキシド、TEA: トリエチルアミン、DIPEA: N,N-ジイソプロピルエチルアミン、tBuOK: カリウムtert-ブトキシド、tBuONa: ナトリウムtert-ブトキシド、PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂: [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド・ジクロロメタン付加物、Pd/C: パラジウム炭素、HATU: 1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスファート、DABCO: 1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、SPhos: ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)ホスフィン、RuPhos: ジシクロヘキシル(2',6'-ジイソプロポキシ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)ホスフィン、SPhos Pd G2: クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)、RuPhos Pd G2: クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシ-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)、SPhos Pd G3: (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンサルホン酸、RuPhos Pd G3: (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシ-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンサルホン酸、DPPF: 1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)、WSC: 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、EDCI: 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミ

40

50

ド、Pd(PPh₃)₄：テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、DMAc：ジメチルアセトアミド、NMP：N-メチル-2-ピリドン、ADMP：2-アジド-1,3-ジメチルイミダゾリニウムヘキサフルオロリン酸塩、DMAP：4-ジメチルアミノピリジン、NMM：N-メチルモルホリン、NBS：N-ブロモスクシンイミド、MTBE：メチルト-ブチルエーテル。

【0108】

また、後記表中において、以下の略号を用いることがある。

Ex：実施例番号、Syn：同様の方法で製造した実施例番号(例えば、Syn:9は実施例9と同様の方法で製造したことを示す。)、DATA：物理化学的データ、ESI+：質量分析におけるm/z値(イオン化法ESI、断りのない場合[M+H]⁺)、ESI-：質量分析におけるm/z値(イオン化法ESI、断りのない場合[M-H]⁻)、NMR：DMSO-d₆中27の¹H-NMR(500 MHz)におけるピークの値(ppm)、NMR(100)：DMSO-d₆中100の¹H-NMR(500 MHz)におけるピークの値(ppm)、s：一重線(スペクトル)、d：二重線(スペクトル)、dd：二重の二重線(スペクトル)、ddd：二重の二重の二重線(スペクトル)、t：三重線(スペクトル)、dt：二重の三重線(スペクトル)、q：四重線(スペクトル)、m：多重線(スペクトル)、br：幅広線(スペクトル)(例：br s)。

【実施例】

【0109】

以下、具体例を挙げて本発明をより詳細に説明するが、本発明は下記の具体例に限定されるものではない。なお、本明細書において、特に記載しない場合、濃度などは質量基準であり、数値範囲はその端点を含むものとする。

【0110】

実施例1

(1S,4S)-5-{7-プロモ-8-フルオロ-6-ヨード-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(54.8 g)、(1S)-1-フェニルエタン-1-オール(12.4 g)、及びTHF(400 mL)の混合物に、窒素雰囲気下、氷冷下でtBuOK(11.3 g)を内温10以下に保ちながら複数回に分けて加え、氷冷下で30分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を氷冷下で加えて反応を停止した。水及び酢酸エチルを加え、有機層と水層を分離し、水層を酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過及び減圧下で濃縮し、残渣にヘキサン/iPr₂O(1/1、400 mL)を加えて懸濁させて固体を濾取し、減圧下で乾燥させて(1S,4S)-5-{7-プロモ-6-ヨード-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(52.3 g)を固体として得た。

【0111】

実施例2

窒素雰囲気下、室温で(1S,4S)-5-{7-プロモ-6-ヨード-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(52.3 g)をMeCN(1000 mL)に懸濁させ、室温でシクロプロピルボロン酸(10 g)、PdCl₂(dppf)・CH₂Cl₂(5.6 g)、リン酸三カリウム(55 g)、及び水(200 mL)を加え、90で終夜攪拌した。反応混合物を室温まで放冷し、減圧下で体積が半分程度になるまで濃縮し、酢酸エチルを加えてセライト(登録商標)濾過した。濾液に水を加えて酢酸エチルで2回抽出し、併せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層にアミノ基修飾シリカゲル(25 g)及び活性炭(25 g)を加えて室温で1時間攪拌し、セライト(登録商標)濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣にiPrOH(250 mL)を加えて粉末化し、90で3時間攪拌した後、攪拌しながら徐々に室温まで冷却した。生じている粉末を濾取、減圧下で乾燥させて(1S,4S)-5-{7-プロモ-6-シクロプロピル-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(32.3 g)を固体として得た。

10

20

30

40

50

【 0 1 1 2 】

実施例 3

室温で、(1S,4S)-5-{7-ブromo-6-シクロプロピル-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(1g)、6-フルオロ-5-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール(1g)をDOX(20mL)、水(4mL)に溶解させ、酢酸パラジウム(II)(35mg)、無水水酸化バリウム(775mg)、及びSPhos(125mg)を加えた。アルゴン雰囲気下、50℃で終夜攪拌した後、同温度で6-フルオロ-5-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール(200mg)を加えて、さらに4時間攪拌した。反応混合物を放冷し、酢酸エチル及びセライト(登録商標)を加えて室温で30分間攪拌した後、濾過し、濾液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層にアミノ基修飾シリカゲルを加えて室温で30分間攪拌した後、濾過、濃縮した。得られた残渣にMeOH(40mL)を加えて溶解させ、50℃で1時間、室温で2時間攪拌した。生じた固体を濾取、MeOH洗浄、減圧下で乾燥させて、(1S,4S)-5-{(7M)-6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(913mg)を固体として得た。

10

【 0 1 1 3 】

実施例 3 - 1

室温で、(1S,4S)-5-{7-ブromo-6-シクロプロピル-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(300mg)、6-フルオロ-5-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール(300mg)、RuPhos Pd G3(38mg)、RuPhos(21mg)、リン酸三カリウム(475mg)、DOX(5mL)、及び水(1mL)を混合し、アルゴン雰囲気下、90℃で2時間攪拌した。反応混合物を放冷し、水と酢酸エチルを加えてセライト(登録商標)濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を分液し、水層を酢酸エチルで抽出し、併せた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(アミノ基修飾シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、(1S,4S)-5-{6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(367mg)を泡状固体として得た。

20

30

【 0 1 1 4 】

実施例 3 - 2

室温で、(1S,4S)-5-{7-ブromo-6-シクロプロピル-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(200mg)、6-フルオロ-5-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール(200mg)、RuPhos Pd G3(25mg)、RuPhos(14mg)、水酸化バリウム・八水和物(285mg)、DOX(3mL)、及び水(0.6mL)を混合し、アルゴン雰囲気下、90℃で2時間攪拌した。反応混合物を放冷し、酢酸エチルで洗浄しながらセライト(登録商標)濾過した。濾液に水を加えて酢酸エチルで2回抽出し、併せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(アミノ基修飾シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、(1S,4S)-5-{6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(291mg)を泡状固体として得た。

40

【 0 1 1 5 】

50

実施例 3 - 3

室温で、(1S,4S)-5-{7-ブromo-6-シクロプロピル-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(200 mg)、6-フルオロ-5-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール(200 mg)、酢酸パラジウム(II)(7 mg)、RuPhos(28 mg)、水酸化バリウム・八水和物(285 mg)、DOX(3 mL)、及び水(0.6 mL)を混合し、アルゴン雰囲気下、50 で13時間攪拌した。反応混合物を放冷し、酢酸エチル及びセライト(登録商標)を加えて室温で30分攪拌後、セライト(登録商標)濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(アミノ基修飾シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、(1S,4S)-5-{6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(268 mg)を泡状固体として得た。

【0116】

実施例 3 - 4

室温で、(1S,4S)-5-{7-ブromo-6-シクロプロピル-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(200 mg)、6-フルオロ-5-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール(200 mg)、酢酸パラジウム(II)(7 mg)、SPhos(25 mg)、無水水酸化バリウム(155 mg)、DOX(3 mL)、及び水(0.6 mL)を混合し、アルゴン雰囲気下、50 で14時間攪拌した。反応混合物を放冷し、酢酸エチル及びセライト(登録商標)を加えて室温で30分攪拌後、セライト(登録商標)濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(アミノ基修飾シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、(1S,4S)-5-{6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(281 mg)を泡状固体として得た。

【0117】

実施例 4

(1S,4S)-5-{(7M)-6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(4.96 g)、10% Pd/C(約50%含水、1 g)、炭酸水素ナトリウム(2 g)、酢酸エチル(80 mL)、及びMeOH(20 mL)の混合物を、水素雰囲気下、常温常圧で、終夜攪拌した。アルゴンで置換した後、反応液をセライト(登録商標)濾過し、濾液を減圧下で濃縮することで、(1S,4S)-5-{(7M)-6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-8-ヒドロキシ-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(4.46 g)を泡状固体として得た。

【0118】

実施例 5

窒素雰囲気下、(1S,4S)-5-{(7M)-6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-8-ヒドロキシ-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(34 g)と炭酸セシウム(38 g)をDMF(200 mL)に懸濁させ、室温でメタンスルホン酸(4-エチルフェニル)メチル(8.2 g)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を氷水(約1000 mL)に加えて、室温で30分攪拌した。生じた固体を濾取し、減圧下で乾燥させて、(1S,4S)-5-{(7M)-6-シクロプロピル-8-[(4-エチルフェニル)メトキシ]-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-2-[(オキサン-4-イル)

10

20

30

40

50

オキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (35.5 g) を固体として得た。

【0119】

実施例 6

(1S,4S)-5-{(7M)-6-シクロプロピル-8-[(4-エチニルフェニル)メトキシ]-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (745 mg) のMeOH (8 mL) 溶液に、室温で 4-メチルベンゼン-1-スルホン酸一水和物 (145 mg) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。併せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗淨し、硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、濃縮した。得られた固体に酢酸エチル (3 mL) / ヘキサン (3 mL) を加えて溶解させた後、ヘキサン (3 mL) を加えて90 で30分間、室温で1時間攪拌した。生じた固体を濾取、減圧下で乾燥させて、(1S,4S)-5-{(7M)-6-シクロプロピル-8-[(4-エチニルフェニル)メトキシ]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (408 mg) を固体として得た。

10

【0120】

実施例 7

氷冷下で、(4-エチニルフェニル)メタノール (10 g) をCH₂Cl₂ (100 mL) に溶解させ、DIPEA (33 mL) 及びメタンスルホン酸無水物 (15.3 g) を少しずつ加えて、氷冷下で1時間攪拌した。氷冷下でメタンスルホン酸無水物 (3 g) を追加し、30分間攪拌した。氷冷下で水、及び酢酸エチル/ヘキサン (1/1) を加え、酢酸エチル/ヘキサン (1/1) で2回抽出した。併せた有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗淨し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮し、メタンスルホン酸(4-エチニルフェニル)メチル (16.0 g) を固体として得た。

20

【0121】

実施例 8

N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-バリン (30.8 g)、(4R)-4-ヒドロキシ-L-プロリンベンジルエステル塩酸塩 (35 g)、THF (200 mL)、DMF (200 mL)、及びDIPEA (70 mL) の混合物に、氷冷下でHATU (53.9 g) を少しずつ加えた (内温を10 以下に保った)。氷冷下で15分間、室温で45分間攪拌した。室温で半飽和塩化ナトリウム水溶液 (900 mL) を加え、酢酸エチルで2回抽出した。併せた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液の順に洗淨した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。不溶物を濾去し、減圧下で濃縮して、N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-バリン-(4R)-4-ヒドロキシ-L-プロリンベンジルエステル (107 g、不純物を含む) を油状物として得た。

30

【0122】

実施例 9

実施例 8 で得られたN-(tert-ブトキシカルボニル)-L-バリン-(4R)-4-ヒドロキシ-L-プロリンベンジルエステル (107 g、不純物を含む) のMeOH (400 mL) 溶液に、窒素雰囲気下、室温で10% Pd/C (約50%含水、2.9 g) を加えた。水素雰囲気中に置換し、室温で終夜攪拌した後、反応液にセライト (登録商標) を加えて攪拌した後に、MeOHで洗淨しながら濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル (200 mL) を加えて、室温で終夜攪拌した。固体を濾取して、N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-バリン-(4R)-4-ヒドロキシ-L-プロリン (32.7 g) を固体として得た。

40

【0123】

実施例 10

N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-バリン-(4R)-4-ヒドロキシ-L-プロリン (13.7 g)、(2R)-2-アミノ-2-[4-(4-メチル-1,3-チアアゾール-5-イル)フェニル]エタン-1-オール・二塩酸塩 (13.3 g)、DMF (110 mL)、及びTHF (110 mL) の混合物に、DIPEA (28

50

mL)を加えて攪拌した。氷冷(氷/飽和塩化ナトリウム水溶液)下でHATU(16.5 g)を少しずつ加えた(内温を0 以下に維持した)。氷冷下で30分間攪拌した後、半飽和塩化ナトリウム水溶液(400 mL)及び酢酸エチル(200 mL)を加えて攪拌し、水層と有機層を分離した。水層を酢酸エチルで2回抽出し、併せた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液の順に洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。不溶物を濾去し、減圧下で濃縮して、N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-バリル-(4R)-4-ヒドロキシ-N-((1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4-メチル-1,3-チアアゾール-5-イル)フェニル]エチル)-L-プロリンアミド(32.6 g、不純物を含む)を泡状固体として得た。得られた固体の酢酸エチル(100 mL)/MeOH(100 mL)溶液に、氷冷下で4 M 塩化水素(酢酸エチル溶液、100 mL)を少しずつ加えて、室温で終夜攪拌した。生じた固体を濾取し、酢酸エチル(50 mL)/MeOH(100 mL)を加え、室温で2時間攪拌した。固体を濾取し、L-バリル-(4R)-4-ヒドロキシ-N-((1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4-メチル-1,3-チアアゾール-5-イル)フェニル]エチル)-L-プロリンアミド二塩酸塩(19.0 g)を固体として得た。

10

【0124】

実施例10で得られたL-バリル-(4R)-4-ヒドロキシ-N-((1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4-メチル-1,3-チアアゾール-5-イル)フェニル]エチル)-L-プロリンアミド二塩酸塩に、国際公開第2022/173032号に記載の反応条件でジアゾ転移試薬を反応させて、(4R)-1-[(2S)-2-アジド-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-((1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4-メチル-1,3-チアアゾール-5-イル)フェニル]エチル)-L-プロリンアミドを得た。

20

【0125】

実施例10-2

1,1,2,2,3,3,4,4,4-ノナフルオロ-1-ブタンスルホニルクロリド(2.42 g)、メチル-tert-ブチルエーテル(19 mL)、水(19 mL)、MeCN(1 mL)、アジ化ナトリウム(0.61 g)、炭酸水素ナトリウム(0.24 g)、テトラブチルアンモニウムクロリド(0.31 g)の混合物を5 で20時間攪拌後、25%塩化ナトリウム水溶液を添加し分液を行い、1,1,2,2,3,3,4,4,4-ノナフルオロ-1-ブタンスルホニルアジドを得た。取得した有機層をL-バリル-(4R)-4-ヒドロキシ-N-((1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4-メチル-1,3-チアアゾール-5-イル)フェニル]エチル)-L-プロリンアミド二塩酸塩(2.00 g)と炭酸水素カリウム(1.93 g)とDMSO(20 mL)、水(4 mL)の混合物に添加し、15 で16時間攪拌した。反応液に対し、25%塩化ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え、分液を行った。取得した有機層にシリカゲルと硫酸ナトリウムを加え、室温で30分間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮した後、メタノールとメチル-tert-ブチルエーテルから晶析を行い、(4R)-1-[(2S)-2-アジド-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-((1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4-メチル-1,3-チアアゾール-5-イル)フェニル]エチル)-L-プロリンアミド(1.15 g)を固体として得た。

30

【0126】

実施例11

窒素雰囲気下、(1S,4S)-5-((7M)-6-シクロプロピル-8-[(4-エチルフェニル)メトキシ]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-イル)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(310 mg)、(4R)-1-[(2S)-2-アジド-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-((1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4-メチル-1,3-チアアゾール-5-イル)フェニル]エチル)-L-プロリンアミド(200 mg)のtBuOH(0.4 mL)/THF(0.5 mL)/水(0.4 mL)溶液に、室温でアスコルビン酸ナトリウム(80 mg)及びヨウ化銅(I)(20 mg)を加えて、4時間攪拌した。室温でヨウ化銅(I)(20 mg)を加えて、さらに15時間攪拌した。この混合物に、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム(750 mg)の水(20 mL)溶液を加え、酢酸エチル(20 mL)で希釈して室温で1時間攪拌した。酢酸エチルで2回抽出し、併せた有機層を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(アミノ基修飾シリカゲル、CHCl₃/MeOH

40

50

)で精製し、(1S,4S)-5-{{(7M)-6-シクロプロピル-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-8-{{[4-(1-{{(2S)-1-[(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-{{(1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4-メチル-1,3-チアアゾール-5-イル)フェニル]エチル}カルバモイル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}}-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル]メトキシ}}-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-イル}}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(452 mg)を固体として得た。

【0127】

実施例12

窒素雰囲気下、(1S,4S)-5-{{(7M)-6-シクロプロピル-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-8-{{[4-(1-{{(2S)-1-[(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-{{(1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4-メチル-1,3-チアアゾール-5-イル)フェニル]エチル}カルバモイル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}}-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル]メトキシ}}-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-イル}}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(200 mg)のMeOH(1 mL)溶液に、室温でメタンスルホン酸(100 µL)を加えて、50 で4時間攪拌した。減圧下で濃縮し、残渣を逆相クロマトグラフィー(ODSカラム、0.1%ギ酸水溶液/0.1%ギ酸MeCN溶液)で精製した。目的物を含む分画を集めて、5%炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、CHCl₃/MeOH(9/1)で2回抽出した。併せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下で濃縮し、(4R)-1-[(2S)-2-(4-{{4-{{(7M)-6-シクロプロピル-4-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-8-イル}オキシ}メチル}フェニル}}-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-{{(1R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4-メチル-1,3-チアアゾール-5-イル)フェニル]エチル}}-L-プロリンアミド(139 mg)を固体として得た。

【0128】

実施例14

アルゴン雰囲気下、室温で6-クロロ-7-フルオロ-1H-インドール-2,3-ジオン(250.8 g)、MeCN(1.25 L)を混合して攪拌し、メタンスルホン酸(24.2 g)及び1,3-ジプロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(359.3 g)を加えて、室温で10分間攪拌した。55 で20時間攪拌した後、10 以下まで冷却し、アスコルビン酸ナトリウム(497.9 g)の水(2.5 L)溶液を加えた。10 以下で1時間攪拌後、室温で水(2.5 L)を加えて1時間攪拌した後、析出物を濾取し、水で洗浄し、減圧下60 で乾燥させて、5-プロモ-6-クロロ-7-フルオロ-1H-インドール-2,3-ジオン(320.4 g)を固体として得た。

【0129】

実施例15

アルゴン雰囲気下、室温で5-プロモ-6-クロロ-7-フルオロ-1H-インドール-2,3-ジオン(320 g)、EtOH(2.24 L)、及び酢酸ナトリウム(141 g)を混合して10分間攪拌後、ヒドロキシルアミン塩酸塩(87.8 g)を加えて50 で2時間攪拌した。50 で水(4.16 L)を加えた後、室温まで冷却し、30分間攪拌して固体を濾取した。濾過物をEtOH/水(1/2)と水で順次洗浄し、減圧下60 で乾燥させて、5-プロモ-6-クロロ-7-フルオロ-3-(ヒドロキシイミノ)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン(314 g)を固体として得た。

【0130】

実施例16

窒素雰囲気下、室温で、5-プロモ-6-クロロ-7-フルオロ-3-(ヒドロキシイミノ)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン(1 g)、トルエン(10 mL)、トリフェニルホスフィンオキシド(192 mg)、及びDIPEA(0.12 mL)を混合して攪拌した。内温が50 を超えないように塩化チオニル(1.24 mL)を少しずつ加えた後、内温が65-75 になるように加熱し、17時間攪拌した。同温度で塩化チオニル(1.24 mL)を加えた後、内温95-105 で6日間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、氷冷したリン酸水素二カリウム(11.9 g)の水(10 mL)溶液に少しずつ滴下した(内温が30 を超えないように)。得られた混

10

20

30

40

50

合物をトルエンで洗浄しながら濾過し、濾液を分液、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄して、6-ブromo-2,4,7-トリクロロ-8-フルオロキナゾリンのトルエン溶液を得た。このトルエン溶液に、室温でDIPEA (875 μL) 及び(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (0.71 g) を加えて、2.5時間攪拌した。水を加えて分液し、有機層を水で洗浄し、減圧下で濃縮した。残渣にEtOHを加えて再度減圧下で濃縮してトルエンを共沸した後、残渣にEtOH (4 mL) を加えて溶解させた。50 で攪拌した後、室温まで冷却し、析出した固体を濾取、減圧下60 で乾燥させて、(1S,4S)-5-(6-ブromo-2,7-ジクロロ-8-フルオロキナゾリン-4-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (1.27 g) を固体として得た。

【0131】

実施例17

室温で、(1S,4S)-5-(6-ブromo-2,7-ジクロロ-8-フルオロキナゾリン-4-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (5 g) 及びテトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール (1.24 g) をDMF (15 mL) に溶解させ、炭酸セシウム (9.93 g) を加えて攪拌した。そこに室温でDABCO (228 mg) を加えて20分間攪拌した後、55 で1.5時間攪拌した。室温まで冷却し、トルエンと水を加えて分液し、有機層を水で2回洗浄した。有機層を濃縮し、残渣にEtOH (50 mL) と水 (10 mL) を加えて、析出物を濾取、EtOH/水 (1/1) で洗浄し、減圧下60 で乾燥させて、(1S,4S)-5-{6-ブromo-7-クロロ-8-フルオロ-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (4.13 g) を固体として得た。

【0132】

実施例18

窒素雰囲気下、室温でtBuONa (620 mg) をDMF (5 mL) に溶解させて攪拌し、室温で(1S)-1-フェニルエタン-1-オール (821 mg) 及び(1S,4S)-5-{6-ブromo-7-クロロ-8-フルオロ-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (3 g) のDMF (10 mL) 溶液を加えて2時間攪拌した。トルエン (15 mL) を加え、10分後に(1S)-1-フェニルエタン-1-オール (82.1 mg) 及びtBuONa (62 mg) を加えて45分間攪拌した後、tBuONa (103 mg) を加えた。室温で45分間攪拌した後、トルエン及び水を加えて分液した。有機層を水で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、不溶物を濾去し、減圧下で濃縮した。残渣にEtOHを加えて攪拌し、析出した固体を濾取し、EtOHで洗浄、減圧下50 で乾燥させて、(1S,4S)-5-{6-ブromo-7-クロロ-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (3.07 g) を固体として得た。

【0133】

実施例19

(1S,4S)-5-{6-ブromo-7-クロロ-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (1 g)、トルエン (7 mL)、水 (2 mL)、リン酸三カリウム (964 mg)、シクロプロピルボロン酸 (221 mg) の混合物を室温で減圧脱気した。PdCl₂(dppf) · CH₂Cl₂ (55.4 mg) を加えて減圧脱気した後、80 で16時間攪拌した。室温まで冷却し、反応液に活性炭を加えて室温で30分間攪拌した。トルエンと水で洗浄しながら不溶物を濾去し、濾液を分液した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過、減圧下で濃縮し、(1S,4S)-5-{7-クロロ-6-シクロプロピル-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (0.95 g) を固体として得た。

【0134】

実施例20

6-フルオロ-5-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール (100 mg)、(1S,4S)-5-{7-クロロ-6-シクロプロ

10

20

30

40

50

ロピル-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(100 mg)、水酸化バリウム・八水和物(152mg)、RuPhos(4 mg)、2-メチル-2-ブタノール(0.8 mL)、及び水(0.2 mL)を混合し減圧脱気。そこに RuPhos Pd G3(7 mg)を加えて減圧脱気した後、65 で1.5時間攪拌した。室温まで冷却し、水(0.6 mL)、活性炭(10 mg)を加え、30分間攪拌した。

不溶物をトルエンで洗浄しながら濾過し、濾液を分液した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過、減圧下で濃縮して固体を得た。得られた固体にMeOH/水(4/1)を加え、析出した固体を濾取し、MeOH/水(4/1)で洗浄した(軸不斉に由来する異性体の比率はM:P=4.5:1)。得られた固体をMeOHに懸濁させ、MeOHで洗浄しながら濾取し、得られた固体を再度MeOHに懸濁させ、MeOHで洗浄しながら濾取し、減圧下で乾燥させて、(1S,4S)-5-{6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-2-[(オキサン-4-イル)オキシ]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン-4-イル}-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(53.9 mg、軸不斉に由来する異性体の比率はM:P=58:1)を固体として得た。

【0135】

実施例 2 1

(3S)-3-[[7-ブromo-6-シクロプロピル-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]-8-[(1S)-1-(ナフタレン-1-イル)エトキシ]キナゾリン-4-イル}(メチル)アミノ]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.40 g)、6-フルオロ-5-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール(1.50 g)、SPhos(85 mg)、SPhos Pd G3(155 mg)、リン酸三カリウム(1.70 g)、DOX(30 mL)、及び水(6 mL)を混合し、脱気-アルゴンガス置換を数回実施した後、アルゴン雰囲気下80 で3時間攪拌した。放冷した反応懸濁液に酢酸エチルを加え、酢酸エチルで洗浄しながらセライト(登録商標)で濾過し、濾液を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、(3S)-3-[[6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]-8-[(1S)-1-(ナフタレン-1-イル)エトキシ]キナゾリン-4-イル}(メチル)アミノ]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.47 g)を泡状固体として得た。

【0136】

実施例 2 2

アルゴン雰囲気下、7-ブromo-4-tert-ブトキシ-6-シクロプロピル-2-(エチルスルファニル)-8-[(1S)-1-(ナフタレン-1-イル)エトキシ]キナゾリン(1.5 g)のDOX(30 mL)、水(6 mL)溶液に、室温で6-フルオロ-5-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール(1.17 g)、SPhos(81 mg)、SPhos Pd G3(153 mg)、及びリン酸三カリウム(1.66 g)を混合し、アルゴン雰囲気下80 で3時間攪拌した。室温まで放冷後、反応溶液に水と酢酸エチルを加え分液し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、4-tert-ブトキシ-6-シクロプロピル-2-(エチルスルファニル)-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-8-[(1S)-1-(ナフタレン-1-イル)エトキシ]キナゾリン(1.00 g)を泡状固体として得た。

【0137】

実施例 2 3

アルゴン雰囲気下、(3S)-3-[[6-シクロプロピル-7-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]-8-[(1S)-1-(ナフタレン-1-イル)エトキシ]キナゾリン-4-イル}(メチル)アミノ]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.00 g、約83%純度)、4-ブromo-6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール(630 mg)、SPhos(90.0 mg)、水酸化バリウム・八水和物(1.06 g)、2-メチル-2-

10

20

30

40

50

ブタノール (4.15 mL)、水 (4.15 mL) を混合し、減圧脱気を行った。反応液にSPhos Pd G3 (170 mg) を加え、再度減圧脱気を行った後に、60 °C で3時間攪拌した。室温まで冷却し、活性炭 (80 mg) を加えて68時間攪拌した。セライト (登録商標) を用いて不溶物を濾過し、トルエン (33 mL)、水 (17 mL) で洗浄した。濾液を分液し、有機層を水 (4.1 mL) で2回洗浄、減圧下で濃縮した。残渣 (軸不斉に由来する異性体の比率は M : P = 8.2 : 1) にトルエン (4 mL)、ヘプタン (6 mL) を加え、さらにアミノ基修飾シリカゲル (3.3 g)、中性シリカゲル (1.6 g)、ヘプタン (40 mL) を加え、2時間40分攪拌した。混合物を濾過し、ヘプタン、酢酸エチルで洗浄し、濾液を濃縮した。残渣にMeOHを加えて攪拌した後、濃縮し、残渣の半分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で2回精製し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (アミノ基修飾シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、(3S)-3-[(7M)-6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]-8-[(1S)-1-(ナフタレン-1-イル)エトキシ]キナゾリン-4-イル}(メチル)アミノ]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (105 mg) を泡状固体として得た。

10

実施例 23 に用いた出発物質は以下の方法で調製した。

アルゴン雰囲気下、(3S)-3-[(7-クロロ-6-シクロプロピル-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]-8-[(1S)-1-(ナフタレン-1-イル)エトキシ]キナゾリン-4-イル}(メチル)アミノ]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (2.21 g)、5,5,5',5'-テトラメチル-2,2'-ビ-1,3,2-ジオキサボリナン (1.51 g)、プロピオン酸カリウム (1.12 g)、2-(2,6-ジメトキシフェニル)-3-(ジフェニルホスファニル)-1-メチル-1H-インドール (0.15 g)、及びトルエン (17.7 mL) を室温で混合し、減圧脱気を行った。反応液にジ-μ-クロロビス(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル-C,N)ジパラジウム(II) (0.05 g) を加え、減圧脱気を行い攪拌し、70 °C で24時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、不溶物をセライト (登録商標) 濾過し、トルエンで洗浄後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣にMeOHを加えて3回共沸した後、MeOH (6 mL) を加えて溶解させて、MeOH (2 mL) で洗いこみながら水 (80 mL) へ滴下した。析出した固体を濾取し、減圧下で乾燥させて、(3S)-3-[(6-シクロプロピル-7-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]-8-[(1S)-1-(ナフタレン-1-イル)エトキシ]キナゾリン-4-イル}(メチル)アミノ]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (2.99 g、約83%純度) を固体として得た。

20

【0138】

30

実施例 34

室温で、4-tert-ブトキシ-7-クロロ-6-シクロプロピル-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]-8-[(1S)-1-(ナフタレン-1-イル)エトキシ]キナゾリン (0.7g)、DOX (5.6 mL)、水 (1.4 mL)、6-フルオロ-5-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール (814 mg)、水酸化バリウム・八水和物 (1.24 g)、及びSPhos (53.7 mg) を混合し、減圧下で脱気した。続いてSPhos Pd G3 (102 mg) を加えて、減圧下で脱気し、65 °C で6時間攪拌した。室温に冷却し、活性炭 (70 mg) を加えて10分間攪拌後、濾過し、トルエンで洗浄した。濾液を分液し、有機層を水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、濃縮した。残渣にiPrOH (14 mL) を加えて溶解させ、水 (4.9 mL) を少しずつ加えた。生じた固体を濾取し、iPrOH/水 (3/1) で洗浄し、減圧下で乾燥させて、4-tert-ブトキシ-6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-2-[(2S)-2-メトキシプロポキシ]-8-[(1S)-1-(ナフタレン-1-イル)エトキシ]キナゾリン (0.74 g) を固体として得た。

40

【0139】

実施例 35

室温で、4-{7-ブromo-4-tert-ブトキシ-6-シクロプロピル-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン-2-イル}ピペラジン-1-カルボン酸 2-(トリメチルシリル)エチル (200 mg)、6-フルオロ-5-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール (220 mg)、SPhos Pd G3 (47 mg)、SPhos

50

(25 mg)、無水水酸化バリウム(73 mg)、トルエン(6 mL)、及び水(6 mL)を混合し、脱気-アルゴンガス置換を数回実施した後、アルゴン雰囲気下60 で3時間攪拌した。反応混合物を放冷し、酢酸エチルを加えてセライト(登録商標)濾過し、水層を酢酸エチルで2回抽出した。併せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、4-{4-tert-ブトキシ-6-シクロプロピル-7-[6-フルオロ-5-メチル-2-(トリフェニルメチル)-2H-インダゾール-4-イル]-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン-2-イル}ピペラジン-1-カルボン酸 2-(トリメチルシリル)エチル(237 mg)を泡状固体として得た。

【0140】

10

実施例36

7-ブromo-4-tert-ブトキシ-2-クロロ-8-フルオロ-6-ヨードキナゾリン(21.0 g)、モレキュラーシーブス4A(21.0 g)、DIPEA(10.35 mL)及びTHF(210 mL)の混合物に、ピペラジン-1-カルボン酸 2-(トリメチルシリル)エチル(8.9 g)を加え、40 で12時間攪拌した。混合物に水(400 mL)を加え、酢酸エチルで3回抽出した。併せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で2回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧下で濃縮した。得られた残渣にMeOH(100 mL)を加えて粉末化し、濾取、減圧下で乾燥させて、4-(7-ブromo-4-tert-ブトキシ-8-フルオロ-6-ヨードキナゾリン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 2-(トリメチルシリル)エチル(12.2 g)を固体として得た。

【0141】

20

実施例37

アルゴンガス雰囲気下、4-(7-ブromo-4-tert-ブトキシ-8-フルオロ-6-ヨードキナゾリン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 2-(トリメチルシリル)エチル(2.00 g)、(1S)-1-フェニルエタン-1-オール(0.42 g)、及びTHF(20 mL)の混合物に、室温で攪拌しながらtBuOK(0.72 g)を加え、室温で40分間攪拌した。反応混合物に氷と飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。併せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過及び減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(アミノ基修飾シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、4-{7-ブromo-4-tert-ブトキシ-6-ヨード-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン-2-イル}ピペラジン-1-カルボン酸 2-(トリメチルシリル)エチル(2.13 g)を泡状固体として得た。

30

【0142】

実施例38

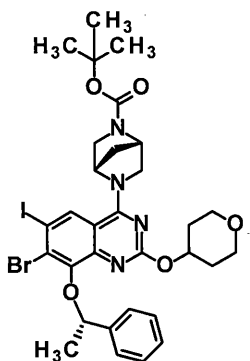
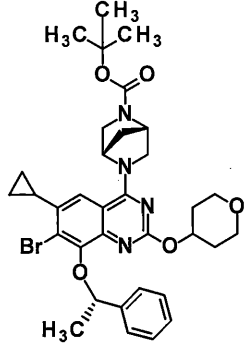
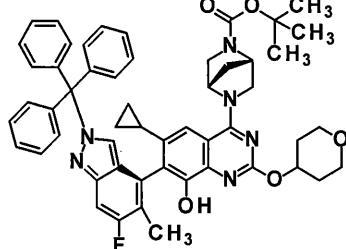
室温で4-{7-ブromo-4-tert-ブトキシ-6-ヨード-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン-2-イル}ピペラジン-1-カルボン酸 2-(トリメチルシリル)エチル(2.02 g)、シクロプロピルボロン酸(400 mg)、リン酸三カリウム(2.00 g)、PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂(230 mg)、MeCN(50 mL)及び水(10 mL)を混合し、アルゴン雰囲気下90 で6時間攪拌した。反応混合物を放冷し、酢酸エチルを加えてセライト(登録商標)濾過した。濾液に水を加えて二層を分離し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。不溶物を濾去し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、4-{7-ブromo-4-tert-ブトキシ-6-シクロプロピル-8-[(1S)-1-フェニルエトキシ]キナゾリン-2-イル}ピペラジン-1-カルボン酸 2-(トリメチルシリル)エチル(1.41 g)を泡状固体として得た。

40

【0143】

50

【表 1 - 1】

Ex	Syn	合成化合物	DATA
1	1		ESI+: 753.0
2	2		ESI+: 667.2
4	4		ESI+: 873.4

10

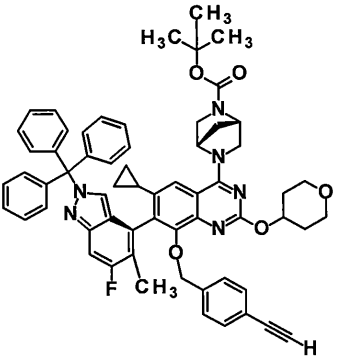
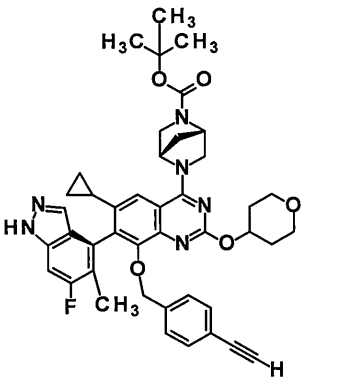
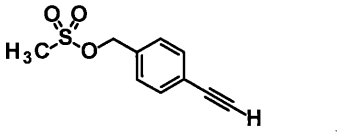
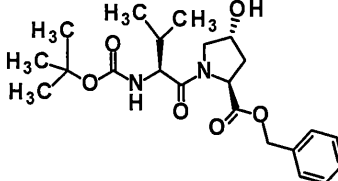
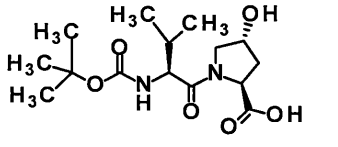
20

30

40

50

【表 1 - 2】

5	5		ESI+: 987.3
6	6		ESI+: 745.5
7	7		ESI+: 233.0 [M+Na] ⁺
8	8		ESI+: 421.3
9	9		ESI+: 331.2

10

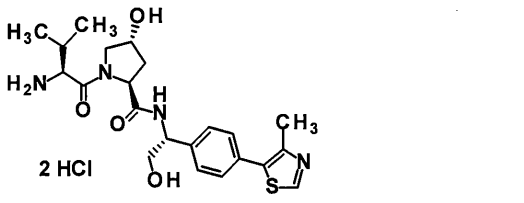
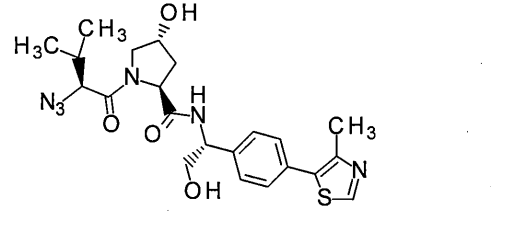
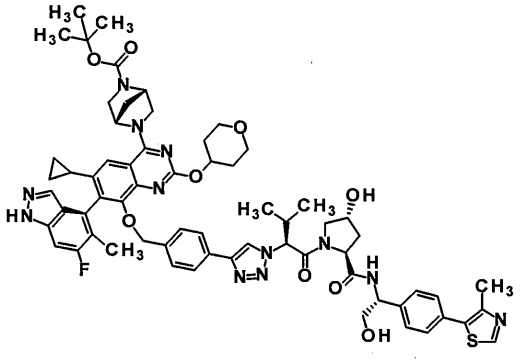
20

30

40

50

【表 1 - 3】

10	10	 2 HCl	ESI+: 447.3
10-2	10-2		ESI+: 473.5
11	11		ESI-: 1215.6

10

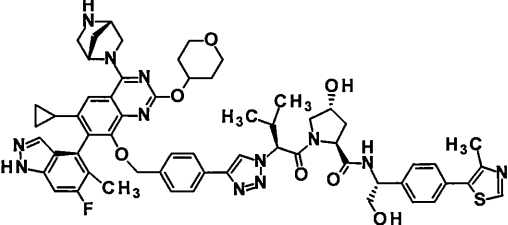
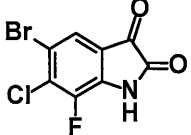
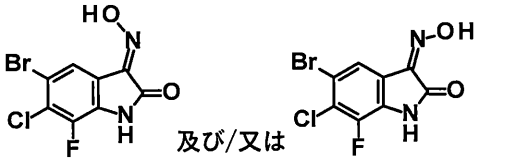
20

30

40

50

【表 1 - 4】

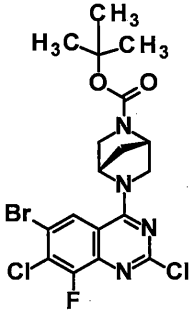
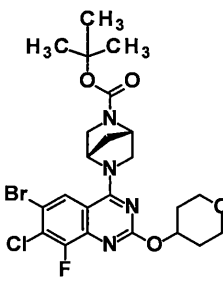
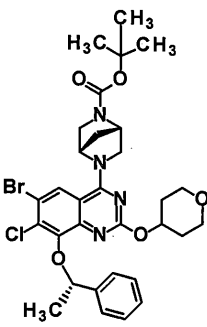
12	12		<p>ESI+: 1117.7 NMR (100°C): 0.48-0.68 (4H, m), 0.77 (3H, br d), 1.07 (3H, br d), 1.35-1.43 (1H, m), 1.66-1.77 (3H, m), 1.87 (1H, br d), 1.89-1.97 (1H, m), 1.98-2.10 (3H, m), 2.01 (3H, d), 2.10-2.21 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.50-2.59 (1H, m), 3.06 (1H, dd), 3.13 (1H, d), 3.35-3.45 (2H, m), 3.57-3.64 (1H, m), 3.65-3.75 (3H, m), 3.75-3.79 (1H, m), 3.80-3.90 (3H, m), 4.16 (1H, dd), 4.35 (1H, br s), 4.41-4.48 (1H, m), 4.48-4.56 (1H, m), 4.78-4.84 (2H, m), 4.84-4.95 (1H, m), 5.13 (1H, br s), 5.17-5.24 (1H, m), 5.24-5.31 (2H, m), 6.82 (2H, d), 7.30 (1H, d), 7.38-7.44 (4H, m), 7.44-7.48 (2H, m), 7.61 (2H, br d), 8.00 (1H, br d), 8.43 (1H, br s), 8.88 (1H, s), 12.75 (1H, br s)</p>	10
14	14		<p>ESI-: 275.8, 277.8, 279.8</p>	20
15	15		<p>ESI+: 292.9, 294.9, 296.9</p>	30

30

40

50

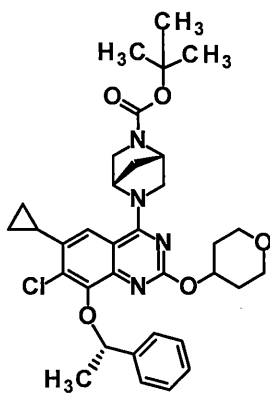
【表 1 - 5】

16	16		ESI+: 491.1, 493.1, 495.1
17	17		ESI+: 557.2, 559.2, 561.2
18	18		ESI+: 659.3, 661.3

10

20

【表 1 - 6】

19	19		ESI+: 621.4, 623.4
----	----	-------------------------------------------------------------------------------------	--------------------

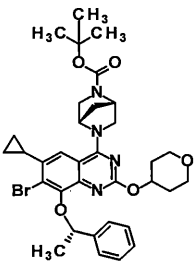
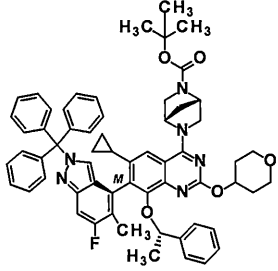
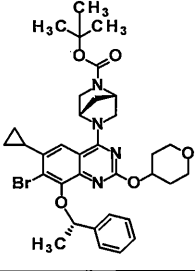
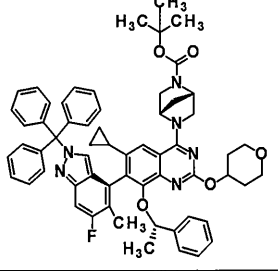
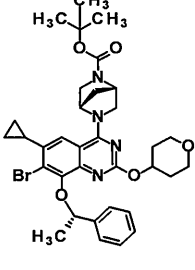
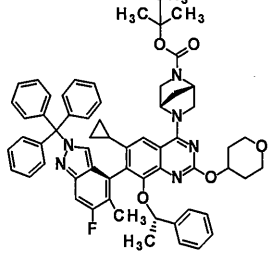
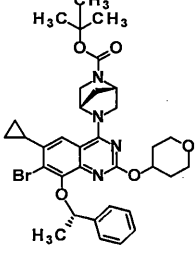
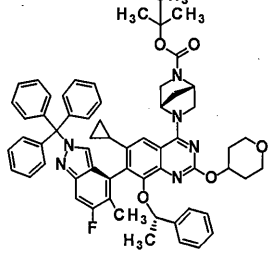
30

40

【 0 1 4 4 】

50

【表 2 - 1】

Ex	Syn	出発物質	合成化合物 (major isomer の構造)	DATA	軸不斉選択性(M : P)
				収率	HPLC 分析条件
3	3			ESI+: 977.3	96 : 1 (HPLC)
				62%	分析条件 1 Retention time 10.39 (M isomer) 12.36 (P isomer)
3-1	3-1			ESI+: 977.4	4.4 : 1 (NMR)
				83%	
3-2	3-2			ESI+: 977.3	4.5 : 1 (HPLC)
				99%	分析条件 1 Retention time 10.52 (M isomer) 12.48 (P isomer)
3-3	3-3			ESI+: 977.3	5.0 : 1 (HPLC)
				91%	分析条件 1 Retention time 10.63 (M isomer) 12.55 (P isomer)

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

3-4	3-4			ESI+: 6.3 : 1 (HPLC)	96%	分析条件 1 Retention time 10.62 (M isomer) 12.54 (P isomer)	
				977.3 6.5 : 1 (NMR)			
20	20			ESI+: 58 : 1 (HPLC)	34%	分析条件 2 Retention time 12.01 (M isomer) 12.35 (P isomer)	
				977.7			
21	21			ESI+: 8.5 : 1 (HPLC)	73%	分析条件 3 Retention time 21.65 (M isomer) 22.03 (P isomer)	
				1017.8			

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

22	22			ESI+: 863.6	13 : 1 (HPLC)	59%	分析条件 4 Retention time 13.30 (M isomer) 13.64 (P isomer)	
23	23			ESI+: 1017.8	8.2 : 1 (カラム精製前、 HPLC)	9%	分析条件 5 Retention time 17.34 (M isomer) 17.92 (P isomer)	10
24	3-1			ESI+: 977.6	1 : 1.7 (HPLC) 1 : 1.5 (NMR)	84%	分析条件 1 Retention time 11.54 (P isomer) 12.08 (M isomer)	20
25	3-3			ESI+: 937.6	4.5 : 1 (HPLC) 4.7 : 1 (NMR)	78%	分析条件 3 Retention time 21.22 (M isomer) 22.49 (P isomer)	30

10

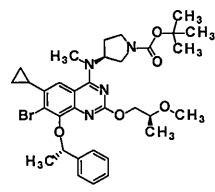
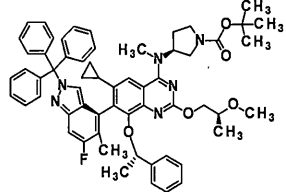
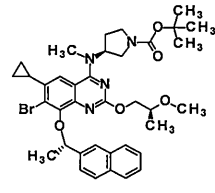
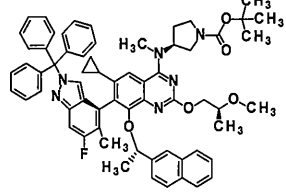
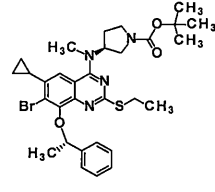
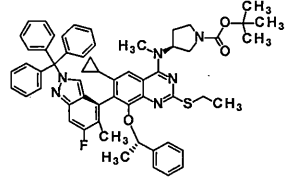
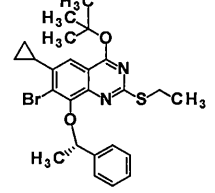
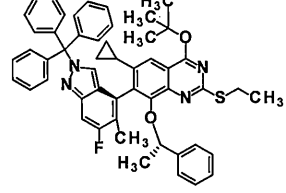
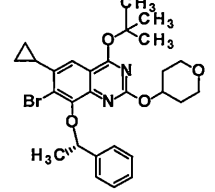
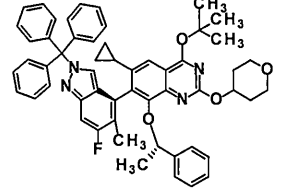
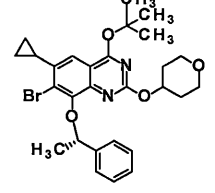
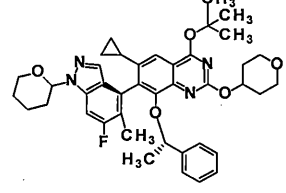
20

30

40

50

【表 2 - 4】

26	3-3			ESI+: 967.8	2.1 : 1 (HPLC) 2.0 : 1 (NMR)
				55%	分析条件 6 Retention time 5.67 (P isomer) 5.80 (M isomer)
27	3-3			ESI+: 1017.9	1.6 : 1 (HPLC) 1.3 : 1 (NMR)
				23%	分析条件 7 Retention time 12.14 (M isomer) 13.68 (P isomer)
28	3-3			ESI+: 939.8	2.5 : 1 (NMR)
				70%	
29	3-3			ESI+: 813.4	3.2 : 1 (NMR)
				71%	
30	3-3			ESI+: 853.4	3.6 : 1 (NMR)
				91%	
31	3-3			ESI+: 695.4	1.6 : 1 (HPLC)
				88%	分析条件 6 Retention time 5.36 (P isomer) 5.40 (M isomer)

10

20

30

40

50

【表 2 - 5】

32	3-3			ESI+: 925.7	7.9 : 1 (NMR)
				51%	
33	3-3			ESI+: 964.6	4.0 : 1 (NMR)
				78%	
34	34			ESI+: 891.6	15 : 1 (HPLC)
				63%	分析条件 8 Retention time 27.05 (M isomer) 28.53 (P isomer)

10

20

【 0 1 4 5 】

【表 3】

Ex	Syn	出発物質	合成化合物 (major isomer の構造)	DATA	軸不斉選択性(M : P)
				収率	HPLC 分析条件
35	35			ESI+: 981.7	3.5 : 1 (HPLC)
				80.9%	3.4 : 1 (NMR)
					分析条件 9 Retention time 45.6 (M isomer) 51.1 (P isomer)

30

【 0 1 4 6 】

40

50

【表 4】

Ex	Syn	合成化合物	DATA
36	36		ESI+: 652.9, 654.9
37	37		ESI+: 755.3, 757.3
38	38		ESI+: 669.5, 671.5

10

20

【産業上の利用可能性】

【0147】

本発明の方法によれば、軸不斉を有する式(1)の化合物又はその塩の製造において、キラル補助基を用いて軸不斉を制御することで、一方の軸不斉化合物又はその塩を選択的に得ることができる。本発明の方法を使用すれば、従来法と比較して収率を増大しうると共に、分画工程の削減をしうるため非常に有用である。

30

40

50

【要約】

本発明は、その一実施形態として、明細書中に定義される式(I)の化合物又はその塩の製造方法に関する。当該製造方法は、式(IIA)の化合物又はその塩と式(IIIA)の化合物又はその塩とを反応させて、又は、式(IIB)の化合物又はその塩と式(IIIB)の化合物又はその塩とを反応させて、式(I)の化合物又はその塩を得る工程を含む。式(I)の化合物において、 R^4 が式(VI)又は(VII)であり、 R^5 が式(VIII)又は(IX)であることが好適である(上述の各式並びに R^4 、 R^5 はいずれも明細書中に定義される)。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

- 東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号 アステラス製薬株式会社内
(72)発明者 石岡 裕貴
- 東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号 アステラス製薬株式会社内
(72)発明者 川口 賢一
- 東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号 アステラス製薬株式会社内
(72)発明者 河南 英次
- 東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号 アステラス製薬株式会社内
(72)発明者 大 高 遵平
- 東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号 アステラス製薬株式会社内
(72)発明者 広瀬 勇樹
- 東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号 アステラス製薬株式会社内
審査官 松澤 優子
- (56)参考文献 国際公開第2022/173032(WO,A1)
国際公開第2022/173033(WO,A1)
国際公開第2018/143315(WO,A1)
特許第6587116(JP,B1)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)
C 0 7 D
C 0 7 F