(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7004720号
(P7004720)

(45)発行日　令和4年1月21日(2022.1.21)

(24)登録日　令和4年1月6日(2022.1.6)

(51)国際特許分類

C07D 498/04 (2006.01)	C07D	498/04	116
C07D 263/20 (2006.01)	C07D	263/20	

FI

請求項の数　11　（全25頁）

(21)出願番号　特願2019-531931(P2019-531931)
(86)(22)出願日　平成29年12月15日(2017.12.15)
(65)公表番号　特表2020-502143(P2020-502143A)
(43)公表日　令和2年1月23日(2020.1.23)
(86)国際出願番号　PCT/EP2017/083143
(87)国際公開番号　WO2018/109204
(87)国際公開日　平成30年6月21日(2018.6.21)
審査請求日　令和2年12月8日(2020.12.8)
(31)優先権主張番号　62/434,836
(32)優先日　平成28年12月15日(2016.12.15)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者　306021192
エフ・ホフマン－ラ・ロシュ・アクチェンゲゼルシャフト
スイス、ツェハー－４０７０バーゼル、グレンツァッハーシュトラーセ１２４番
(74)代理人　110002077
園田・小林特許業務法人
(72)発明者　ゴスラン， フランシス
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０， サウス サンフランシスコ， ディーエヌエー ウェイ １， シー／オー ジェネンテック， インコーポレイテッド
(72)発明者　ハン， チョン
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０， サウス サン フランシスコ， デ

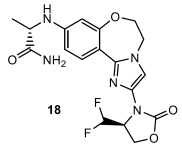
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　（Ｓ）－２－（（２－（（Ｓ）－４－（ジフルオロメチル）－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）－５，６－ジヒドロベンゾ［Ｆ］イミダゾ［１，２－Ｄ］［１，４］オキサ

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

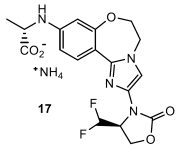
構造：



18

を有する化合物１８の調製のための方法であって、

構造：



17

を有する化合物１７をアンモニア又は酢酸アンモニウム、重炭酸アンモニウム、カルバミン酸アンモニウム、炭酸アンモニウム、塩化アンモニウム、水酸化アンモニウム及びリン酸アンモニウムからなる群より選択されるアンモニア等価物、並びにＮ－（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミド塩酸塩／Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド；Ｎ－（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミド塩酸塩／１－ヒドロキ

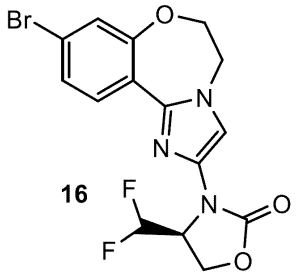
シベンゾトリアゾール；及び１，１’－カルボニルジイミダゾール（ＣＤＩ）からなる群より選択されるペプチドカップリング試薬と反応させて、化合物１８を形成することを含む、方法。

【請求項２】

ペプチドカップリング試薬が、Ｎ－（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミド塩酸塩／Ｎ－ヒドロキシスクシンイミドである、請求項１に記載の方法。

【請求項３】

化合物１７が、構造：



16

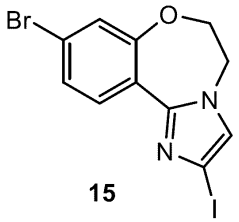
を有する化合物１６を（Ｓ）－２－アミノプロパン酸及び銅（Ｉ）触媒と反応させて、化合物１７を形成することを含む方法によって調製される、請求項１又は２に記載の方法。

【請求項４】

銅（Ｉ）触媒が酸化銅（Ｉ）である、請求項３に記載の方法。

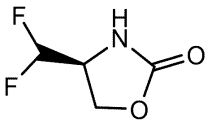
【請求項５】

化合物１６が、構造：



15

を有する化合物１５を構造：



10

を有する化合物１０、銅塩及びリガンドと反応させて、化合物１６を形成することを含む方法によって調製される、請求項３又は４に記載の方法。

【請求項６】

銅塩が酢酸銅（ＩＩ）である、請求項５に記載の方法。

【請求項７】

リガンドがトランス－Ｎ，Ｎ－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミンである、請求項５又は６に記載の方法。

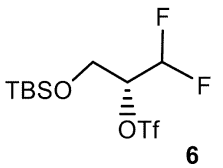
【請求項８】

リガンドが３，４，７，８－テトラメチル－１，１０－フェナントロリンである、請求項５又は６に記載の方法。

【請求項９】

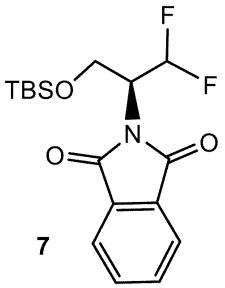
化合物１０が、

（ａ）構造：



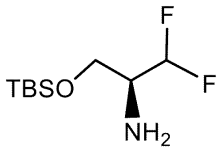
6

を有する化合物６をフタルイミドカリウムと反応させて、構造：



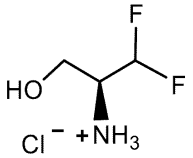
7

を有する化合物７を形成すること；
（ｂ）化合物７を水中ヒドラジンと反応させて、構造：



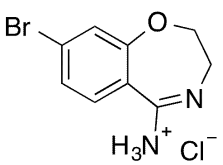
8

を有する化合物８を形成すること；
（ｃ）化合物８を塩酸と反応させて、構造：



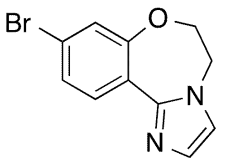
9

を有する化合物９を形成すること；及び
（ｄ）化合物９をトリホスゲンと反応させて化合物１０を形成すること；
を含む方法によって調製される、請求項５から８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１０】
化合物１５が、
（ａ）構造：



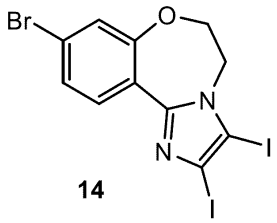
12

を有する化合物１２をクロロアセトアルデヒドと反応させて、構造：



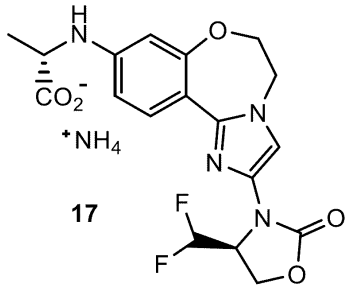
13

を有する化合物１３を形成すること；
（ｂ）化合物１３をＮ－ヨードスクシンイミドと反応させて、構造：



14

を有する化合物１４を形成すること；及び
（ｃ）化合物１４を臭化エチルマグネシウムと反応させて、化合物１５を形成すること；
を含む方法によって調製される、請求項５から９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１１】
構造：



17

を有する、アンモニウム（Ｓ）－２－（（２－（（Ｓ）－４－（ジフルオロメチル）－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）－５，６－ジヒドロベンゾ［ｆ］イミダゾ［１，２－ｄ］［１，４］オキサゼピン－９－イル）アミノ）プロピオネート（化合物１７）。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願
本出願は、２０１６年１２月１５日に出願された米国仮出願第６２／４３４，８３６号の優先権の利益を主張し、その内容全体は参照により本明細書に援用される。
【０００２】
本発明は、ベンゾキサゼピン　オキサゾリジノン化合物及び有用な中間体を作製する方法に関する。
【背景技術】
【０００３】
ＰＩ３キナーゼ／Ａｋｔ／ＰＴＥＮ経路は、このような薬剤には細胞増殖を阻害し、がん細胞の生存及び化学的抵抗を提供する間質細胞由来のシグナルを抑え、アポトーシスの抑制を逆転させ、且つ細胞傷害性剤に対するがん細胞の固有耐性に打ち勝つことが期待されるため、がんの薬の開発にとって魅力的な標的である。ＰＩ３Ｋは、受容体チロシンキナ

ーゼシグナル伝達、並びにＰＩ３Ｋのｐ１１０触媒サブユニット中の活性化突然変異、腫瘍抑制因子ＰＴＥＮの欠失により、又はＡＫＴ中の稀な活性化突然変異により、活性化される。

【０００４】

ベンゾキサゼピン化合物は、ＰＩ３Ｋアルファアイソフォームの阻害剤として強力且つ選択的な活性を有する。２－（４－（２－（１－イソプロピル－３－メチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イル）－５，６－ジヒドロベンゾ［ｆ］イミダゾ［１，２－ｄ］［１，４］オキサゼピン－９－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－メチルプロパンアミドと称されるタセリシブ（ＧＤＣ－００３２、Ｒｏｃｈｅ　ＲＧ７６０４、ＣＡＳ登録番号１２８２５１２－４８－４、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ　Ｉｎｃ．）は、強力なＰＩ３Ｋ活性を有し（Ndubaku, C. O. et al (2013) J. Med. Chem. 56:4597-4610；国際公開第２０１１／０３６２８０号；米国特許第８２４２１０４号；米国特許第８３４３９５５号）、局所進行性又は転移性固形腫瘍を有する患者において研究が進められている。タセリシブ（ＧＤＣ－００３２）は、アルファサブユニットに対して、ベータに比べて３１倍選択性が高いＰＩ３Ｋ触媒サブユニットのベータアイソフォームスペアリング阻害剤（ｓｐａｒｉｎｇ　ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ）である。タセリシブは、野生型ＰＩ３Ｋαよりも変異型ＰＩ３Ｋαアイソフォームに対してより高い選択性を示す（Olivero AG et al, AACR 2013. Abstract　DDT02-01）。タセリシブは現在、エストロゲン受容体（ＥＲ）陽性ＨＥＲ２陰性転移性乳がん（ｍＢＣ）及び非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）を有する患者のための治療法として開発されている。変異型ＰＩ３Ｋαアイソフォームの新規の選択的な阻害剤が必要である。

【０００５】

ＩＵＰＡＣ名：（Ｓ）－２－（（２－（（Ｓ）－４－（ジフルオロメチル）－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）－５，６－ジヒドロベンゾ［ｆ］イミダゾ［１，２－ｄ］［１，４］オキサゼピン－９－イル）アミノ）プロパンアミドとしても知られるＧＤＣ－００７７は、強力なＰＩ３Ｋ活性を有し（国際公開第２０１７／００１６４５号、英国特許公開第２０１７／００１５６７８号、Edgar K. et al, #156,「Preclinical characterization of GDC-0077, a specific PI3K alpha inhibitor in early clinical development」、及びStaben. S. #DDT02-0「Discovery of GDC-0077, a highly isoform selective inhibitor of PI3K alpha that promotes selective loss of mutant-p110 alpha」、American Assoc. for Cancer Res. (AACR) annual meeting, April 2, 2017, Washington DC）、局所進行性又は転移性固形腫瘍を有する患者において研究されている。ＧＤＣ－００７７のようなベンゾキサゼピン　オキサゾリジノン化合物を作製するための新規の方法が依然として必要である。

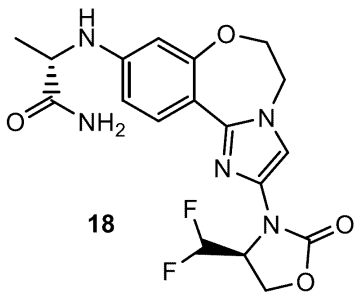
【発明の概要】

【０００６】

本発明は、ベンゾキサゼピン　オキサゾリジノン化合物及びその中間体を作製する方法に関する。

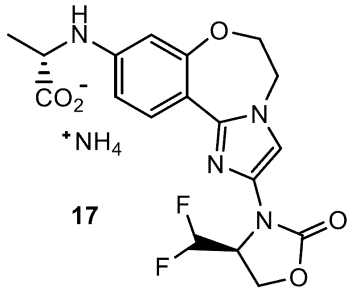
【０００７】

一態様では、構造：



18

を有する化合物１８の調製のための方法であって、
構造：

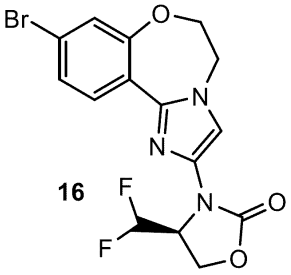


17

を有する化合物１７をアンモニア（又はアンモニア等価物）及びペプチドカップリング試薬と反応させて、化合物１８を形成することを含む方法が提供される。いくつかの実施態様では、ペプチドカップリング剤は、Ｎ－（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミド塩酸塩（ＥＤＣ）／Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド（ＨＯＳｕ）、ＥＤＣ／１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（ＨＯＢｔ）及び１，１’－カルボニルジイミダゾール（ＣＤＩ）からなる群より選択される。いくつかの実施態様では、ペプチドカップリング試薬はＥＤＣ／ＨＯＳｕである。

【０００８】

いくつかの実施態様では、化合物１７は、構造：

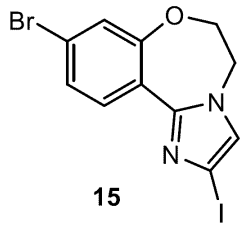


16

を有する化合物１６を（Ｓ）－２－アミノプロパン酸及び銅（Ｉ）触媒（例えば酸化銅（Ｉ））と反応させて、化合物１７を形成することを含む方法によって調製される。

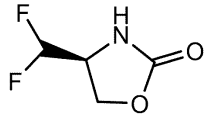
【０００９】

いくつかの実施態様では、化合物１６は、構造：



15

を有する化合物１５を構造：



10

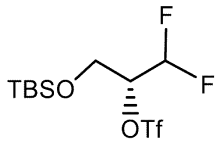
を有する化合物１０、銅塩（例えば酢酸銅（ＩＩ））及びリガンド（例えば、トランス－

Ｎ，Ｎ－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン又は３，４，７，８－テトラメチル－１，１０－フェナントロリン）と反応させて、化合物１６を形成することを含む方法によって調製される。

【００１０】

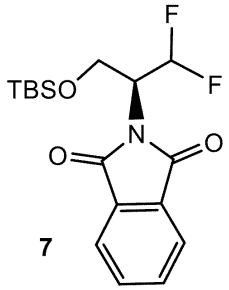
いくつかの実施態様では、化合物１０は、以下を含む方法によって調製される：

（ａ）構造：



6

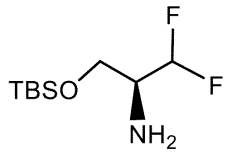
を有する化合物６をフタルイミドカリウムと反応させて、構造：



7

を有する化合物７を形成すること;

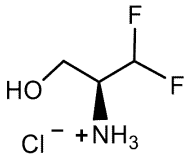
（ｂ）化合物７を水中ヒドラジンと反応させて、構造：



8

を有する化合物８を形成すること;

（ｃ）化合物８を塩酸と反応させて、構造：



9

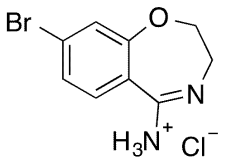
を有する化合物９を形成すること；及び

（ｄ）化合物９をトリホスゲンと反応させて化合物１０を形成すること。

【００１１】

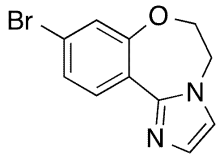
いくつかの実施態様では、化合物１５は、以下を含む方法によって調製される：

（ａ）構造：



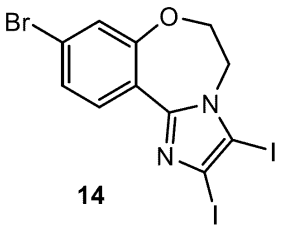
12

を有する化合物１２をクロロアセトアルデヒドと反応させて、構造：



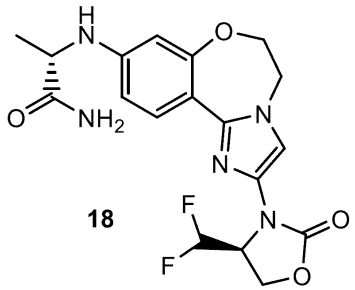
13

を有する化合物１３を形成すること;
（ｂ）化合物１３をＮ－ヨードスクシンイミド（ＮＩＳ）と反応させて、構造：



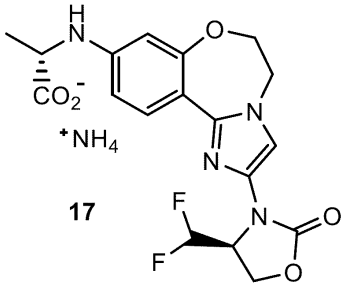
14

を有する化合物１４を形成すること；及び
（ｃ）化合物１４を臭化エチルマグネシウムと反応させて、化合物１５を形成すること。
【００１２】
一実施態様では、構造：



18

を有する化合物１８の調製のための方法であって、
構造：

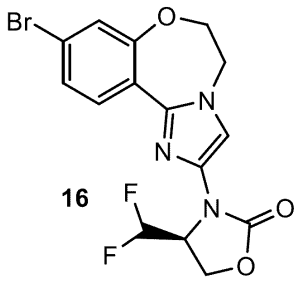


17

を有する化合物１７をＮ－ヒドロキシスクシンイミド、アンモニア及びＮ－（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミド塩酸塩と反応させて、化合物１８を形成することを含む方法が提供される。

【００１３】

いくつかの実施態様では、化合物１７は、構造：

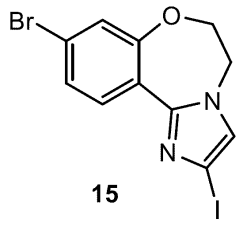


16

を有する化合物１６を（Ｓ）－２－アミノプロパン酸及び酸化銅（Ｉ）と反応させて、化合物１７を形成することを含む方法によって調製される。

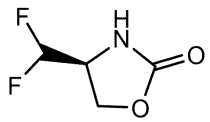
【００１４】

いくつかの実施態様では、化合物１６は、構造：



15

を有する化合物１５を構造：

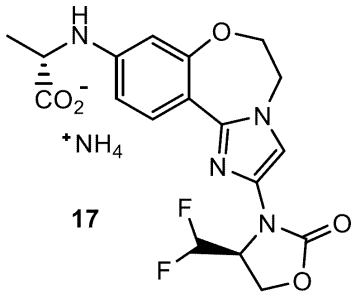


10

を有する化合物１０、酢酸銅（ＩＩ）及びトランス－Ｎ，Ｎ－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミンと反応させて、化合物１６を形成することを含む方法によって調製される。

【００１５】

別の態様では、構造：



17

を有する、アンモニウム（Ｓ）－２－（（２－（（Ｓ）－４－（ジフルオロメチル）－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）－５，６－ジヒドロベンゾ［ｆ］イミダゾ［１，２

－ｄ］［１，４］オキサゼピン－９－イル）アミノ）プロピオネートの化合物（化合物１７）が提供される。

【発明を実施するための形態】

【００１６】

定義

用語「キラル」は、重ね合わせることができないという鏡像パートナーの性質を有する分子を指し、用語「アキラル」は、その鏡像パートナー上に重ね合わせることができる分子を指す。

【００１７】

用語「立体異性体」は、同一の化学構造を有するが、原子又は基の空間配置の点で異なる化合物を指す。

【００１８】

「ジアステレオマー」とは、二つ以上のキラル中心を持つ立体異性体であって、それらの分子が互いに鏡像関係にない立体異性体を指す。ジアステレオマーは、異なる物理的性質、例えば融点、沸点、スペクトル特性及び反応性を有する。ジアステレオマーの混合物は、例えば電気泳動法及びクロマトグラフィーなどの高分解能分析手順の下で分離することができる。

【００１９】

「エナンチオマー」とは、重ね合わせることができない互いの鏡像である、化合物の二つの立体異性体を指す。

【００２０】

本明細書で使用する立体化学的な定義及び慣例は一般に、S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York;及びEliel, E. and Wilen, S., “Stereochemistry of Organic Compounds”, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994に従う。本発明の化合物は、不斉中心又はキラル中心（立体中心）を含むことができ、したがって様々な立体異性体形態で存在しうる。限定されないが、ジアステレオマー、光学異性体及びアトロプ異性体並びにこれらの混合物（例えばラセミ混合物）を含め、本発明の化合物のすべての立体異性体形態が本発明の一部を形成することが意図される。多くの有機化合物は、光学的に活性な形態で存在し、即ち、平面偏光の平面を回転させることができる。光学的に活性な化合物を記載する際に、接頭語Ｄ及びＬ、又はＲ及びＳを使用して、そのキラル中心の周りでの分子の絶対配置を表す。接頭語ｄ及びｌ、又は（＋）及び（－）は、面偏光された光の、その化合物による回転の符号を表すために使用され、（－）又は１はその化合物が左旋性であることを意味する。（＋）又はｄの接頭語が付いた化合物は、右旋性である。所与の化学構造の場合、これらの立体異性体は、互いの鏡像であること以外は同一である。特定の立体異性体は、エナンチオマーとも称され、このような異性体の混合物は、しばしばエナンチオマー混合物と呼ばれる。エナンチオマーの５０：５０混合物は、ラセミ混合物又はラセミ体と称され、これは、化学反応又はプロセスにおいて立体選択又は立体特異性がなかった場合に生じ得る。用語「ラセミ混合物」及び「ラセミ体」は、二つのエナンチオマー種の等モル混合物を指し、光学活性がないものをいう。

【００２１】

用語「互変異性体」又は「互変異性形態」とは、低いエネルギー障壁を介して相互変換可能な、異なるエネルギーの構造異性体を指す。例えば、プロトン互変異性体（プロトン移動互変異性体としても知られる）は、プロトンの移動による相互変換、例えばケト－エノール及びイミン－エナミン異性化を含む。原子価互変異性体は、結合電子のうちのいくつかの再編成による相互変換を含む。

【００２２】

本明細書で使用される用語「薬学的に許容される塩」は、本発明の化合物の薬学的に許容される有機塩又は無機塩を指す。例示的な塩には、限定されないが、硫酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸フ

ォスフェート、イソニコチン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、酸性酒石酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチアニン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、サッカラート、ギ酸塩、ベンゾエート、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩「メシラート」、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホナート、ｐ－トルエンスルホナート、及びパモ酸塩（即ち、１，１’－メチレン－ビス－（２－ヒドロキシ－３－ナフトエ酸））塩が含まれる。薬学的に許容される塩は、酢酸イオン、コハク酸イオン又は他の対イオンなどの別の分子の包含を伴ってもよい。対イオンは、親化合物の電荷を安定化する任意の有機又は無機部分でありうる。さらに、薬学的に許容される塩は、その構造内に複数の荷電原子を有することができる。複数の荷電原子が薬学的に許容される塩の一部である場合、複数の対イオンを有することができる。したがって、薬学的に許容される塩は、一又は複数の荷電原子及び／又は一又は複数の対イオンを有することができる。

【００２３】

本発明の化合物が塩基である場合、所望の薬学的に許容される塩は、当技術分野で利用可能な任意の適切な方法、例えば、遊離塩基の、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、メタンスルホン酸、リン酸などによる処理、或いは有機酸、例えば酢酸、マレイン酸、コハク酸、マンデル酸、フマル酸、マロン酸、ピルビン酸、シュウ酸、グリコール酸、サリチル酸、ピラノシジル酸（ｐｙｒａｎｏｓｉｄｙｌ　ａｃｉｄ）（例えば、グルクロン酸又はガラクツロン酸）、αヒドロキシ酸（例えばクエン酸又は酒石酸）、アミノ酸（例えば、アスパラギン酸又はグルタミン酸）、芳香族酸（例えば、安息香酸又はケイ皮酸）、スルホン酸（例えば、ｐ－トルエンスルホン酸又はエタンスルホン酸）などによる処理によって調製することができる。

【００２４】

本発明の化合物が酸性である場合、所望の薬学的に許容される塩は、任意の適切な方法、例えば、遊離酸の、有機又は無機塩基、例えばアミン（一次、二次又は三次）、アルカリ金属水酸化物又はアルカリ土類金属水酸化物などによる処理によって調製することができる。適切な塩の実例には、限定されないが、アミノ酸に由来する有機塩、例えばグリシン及びアルギニン、アンモニア、第一級、第二級、第三級アミン、及び環状アミン、例えばピペリジン、モルホリン及びピペラジン、並びにナトリウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、アルミニウム及びリチウムに由来する無機塩が含まれる。

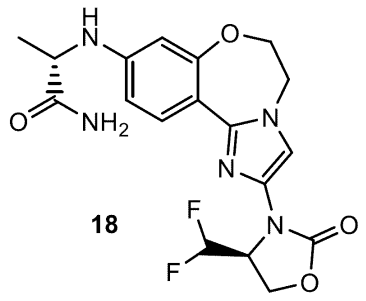
【００２５】

「溶媒和物」は、一又は複数の溶媒分子と本発明の化合物との会合又は複合体を意味する。溶媒和物を形成する溶媒の例には、限定されないが、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、ＤＭＳＯ、酢酸エチル、酢酸、及びエタノールアミンが含まれる。用語「水和物」は、溶媒分子が水である複合体を指す。

【００２６】

ベンゾキサゼピン　オキサゾリジノン化合物の調製

本発明は、構造：



18

を有する（Ｓ）－２－（（２－（（Ｓ）－４－（ジフルオロメチル）－２－オキソオキサ

ゾリジン－３－イル）－５，６－ジヒドロベンゾ［ｆ］イミダゾ［１，２－ｄ］［１，４］オキサゼピン－９－イル）アミノ）プロパンアミド１８を含むベンゾキサゼピン　オキサゾリジノン化合物の合成のためのプロセス、方法、試薬、及び中間体を含む。

【００２７】

限定されないが、ジアステレオマー、光学異性体及びアトロプ異性体並びにこれらの混合物（例えばラセミ混合物）を含め、本発明の化合物のすべての立体異性体形態が本発明の一部を形成することが意図される。加えて、本発明は、すべての幾何異性体及び位置異性体を包含する。ここに示される構造では、どのような特定のキラル原子も特定されていない場合、すべての立体異性体が本発明の化合物として考慮され且つ含まれる。立体化学が、特定の構造を表す実線のくさび形又は点線によって特定される場合、その立体異性体はそのように特定され、定義される。

【００２８】

本発明の化合物は、非溶媒和形態で存在しても、水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒による溶媒和形態で存在してもよく、本発明は溶媒和形態及び非溶媒和形態の両方を含むことが意図される。

【００２９】

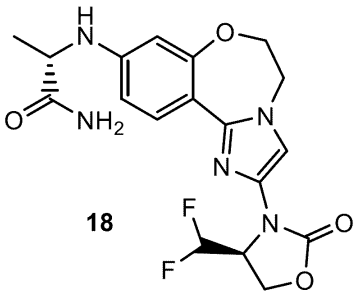
本発明の化合物は、異なる互変異性形態でも存在し得、全てのそのような形態は本発明の範囲内に包含される。用語「互変異性体」又は「互変異性形態」とは、低いエネルギー障壁を介して相互変換可能な、異なるエネルギーの構造異性体を指す。例えば、プロトン互変異性体（プロトン移動互変異性体としても知られる）は、プロトンの移動による相互変換、例えばケト－エノール及びイミン－エナミン異性化を含む。原子価互変異性体は、結合電子のうちのいくつかの再編成による相互変換を含む。

【００３０】

本発明の化合物は、本明細書において引用されるものと同一であるが、但し一又は複数の原子が、自然界に通常みられる原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する原子によって置き換えられている、同位体標識された化合物も含む。特定される任意の特定の原子又は元素のすべての同位体は、本発明の化合物、及びそれらの使用の範囲内と考慮される。本発明の化合物に包含することができる例示的同位体には、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素及びヨウ素の同位体、例えば^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{11}Ｃ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{13}Ｎ、^{15}Ｎ、^{15}Ｏ、^{17}Ｏ、^{18}Ｏ、^{32}Ｐ、^{33}Ｐ、^{35}Ｓ、^{18}Ｆ、^{36}Ｃｌ、^{123}Ｉ及び^{125}Ｉが含まれる。特定の同位体標識された本発明の化合物（例えば、^{3}Ｈ及び^{14}Ｃで標識されたもの）は、化合物及び／又は基質組織分布アッセイにおいて有用である。トリチウム化（^{3}Ｈ）及び炭素－１４（^{14}Ｃ）同位体は、それらの調製容易性及び検出可能性のために有用である。さらに、重水素（即ち、^{2}Ｈ）といったもっと重い同位体による置換は、代謝安定性の向上（例えば、ｉｎ　ｖｉｖｏでの半減期の延長又は投薬関連要件の低減）に起因する特定の治療上の利益を提供し、したがって状況によっては好まれる。^{15}Ｏ、^{13}Ｎ、^{11}Ｃ及び^{18}Ｆといった陽電子放出同位体は、基質受容体占有状態を調べるためのポジトロン断層撮影（ＰＥＴ）の研究において有用である。同位体標識された本発明の化合物は、一般に、以下の実施例に記載されるものと類似の手順に従って、同位体標識された試薬で非同位体標識試薬を置換することにより、調製することができる。

【００３１】

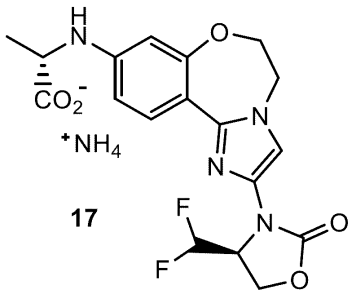
一態様では、構造：



18

を有する化合物１８の調製のための方法であって、

構造：



17

を有する化合物１７をアミド結合形成反応を通じて（すなわち、一又は複数のペプチドカップリング試薬の存在下又はそれと接触させることによる）、アンモニア又はアンモニア等価物と反応させることを含む方法が提供される。

【００３２】

化合物１７とアンモニア又はアンモニア等価物との間の化合物１８を形成するためのアミド結合形成反応は、ペプチドカップリング試薬、例えば、限定されないが、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド（ＨＯＳｕ）及びＮ－（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミド塩酸塩（ＥＤＣ）、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（ＨＯＢｔ）及びＥＤＣ、１－ヒドロキシ－７－アザベンゾトリアゾール（ＨＯＡｔ）及びＥＤＣ、２－ヒドロキシピリジン－１－オキシド及びＥＤＣ、エチル（ヒドロキシイミノ）シアノアセテート（Ｏｘｙｍａ）及びＥＤＣ、３－［ビス（ジメチルアミノ）メチリウミル］－３Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－オキシド　ヘキサフルオロホスフェート（ＨＢＴＵ）、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ェート（ＨＡＴＵ）、及び１，１’－カルボニルジイミダゾール（ＣＤＩ）を含む一試薬、又は二つの試薬の組み合わせを使用して促進され得る。脱水試薬ＥＤＣは、Ｎ，Ｎ’－ジイソプロピルカルボジイミド（ＤＩＣ）又はＮ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド（ＤＣＣ）のような他のカルボジイミドと置き換えることができる。

【００３３】

いくつかの実施態様では、化合物１８の調製のための方法は、化合物１７をアンモニア又はアンモニア等価物及びペプチドカップリング試薬と反応させることを含む。いくつかの実施態様では、ペプチドカップリング試薬は、カルボジイミド（例えばＥＤＣ）、及び補助試薬（例えばＨＯＳｕ又はＨＯＢｔ）を含む。いくつかの実施態様では、ペプチドカップリング試薬はＣＤＩを含む。ＥＤＣ／ＨＯＳｕ、ＥＤＣ／ＨＯＢｔ又はＣＤＩ等のカップリング試薬によって、特にキログラム以上の規模の合成に関して、ＨＡＴＵ及びＨＢＴＵ等のカップリング試薬を使用する方法と比べて、方法には、より高い効率、より低いコスト、及び除去がより容易な環境にやさしい副生成物が提供される。いくつかの実施態様では、化合物１８の調製のための方法は、化合物１７をアンモニア又はアンモニア等価物、並びにＥＤＣ／ＨＯＳｕ、ＥＤＣ／ＨＯＢｔ及びＣＤＩからなる群より選択されるペプ

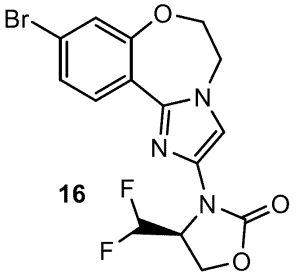
チドカップリング試薬と反応させることを含む。一実施態様では、化合物１８の調製のための方法は、化合物１７をアンモニア、ＨＯＳｕ及びＥＤＣと反応させることを含む。

【００３４】

アンモニア等価物の例には、限定されないが、酢酸アンモニウム、重炭酸アンモニウム、カルバミン酸アンモニウム、炭酸アンモニウム、塩化アンモニウム、水酸化アンモニウム及びリン酸アンモニウムが含まれる。

【００３５】

いくつかの実施態様では、化合物１７は、構造：



を有する化合物１６を銅触媒Ｃ－Ｎカップリングを介して（すなわち銅触媒の存在下又はそれと接触させることにより）、（Ｓ）－２－アミノプロピオン酸と反応させることを含む方法によって調製される。

【００３６】

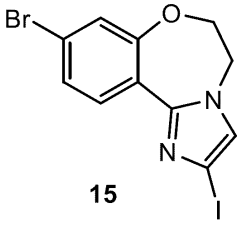
いくつかの実施態様では、化合物１７を形成するための化合物１６と（Ｓ）－２－アミノプロパン酸との間のＣ－Ｎカップリングは、銅触媒、塩基、及び溶媒を使用して実施され得る。銅触媒の例には、限定されないが、酸化銅（Ｉ）、塩化銅（Ｉ）、臭化銅（Ｉ）、ヨウ化銅（Ｉ）、トリフルオロメタンスルホン酸銅（Ｉ）、及び酸化銅（ＩＩ）が含まれる。塩基の例には、限定されないが、リン酸カリウム、炭酸セシウム、及び炭酸カリウムが含まれる。溶媒は、限定されないが、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（ＤＭＡ）、及びＮ－メチル－２－ピロリジノン（ＮＭＰ）から選択され得る。いくつかの実施態様では、化合物１７は、化合物１６と銅触媒（Ｉ）（例えば、酸化銅（Ｉ））を反応させることを含む方法によって調製される。いくつかの実施態様では、化合物１７は、溶媒（例えばＤＭＳＯ）中、銅触媒（Ｉ）（例えば酸化銅（Ｉ））及び塩基（例えば三塩基性リン酸カリウム）の存在下で、化合物１６と（Ｓ）－２－アミノプロパン酸を反応させることを含む方法によって調製される。

【００３７】

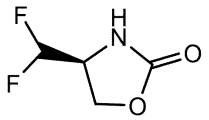
化合物１６と（Ｓ）－２－アミノプロパン酸のカップリングから形成されるカルボン酸は、不安定で、単離するのが困難であり、分解される。酸のアンモニウム塩（化合物１７）への変換は、未反応の出発物質から単離することのできる安定した中間体化合物及び副生成物を提供する。

【００３８】

いくつかの実施態様では、化合物１６は、銅触媒Ｃ－Ｎカップリング反応を介して、構造：



を有する化合物１５を構造：



10

を有する化合物１０と反応させることを含む方法によって調製される。

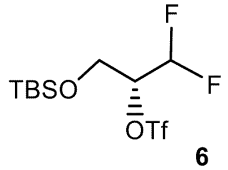
【００３９】

一実施態様では、化合物１６を形成するための化合物１５と化合物１０との間のＣ－Ｎカップリング反応は、銅塩、リガンド、塩基、及び溶媒を使用して実施され得る。適切な銅塩の例には、限定されないが、酸化銅（Ｉ）、塩化銅（Ｉ）、臭化銅（Ｉ）、ヨウ化銅（Ｉ）、トリフルオロメタンスルホン酸銅（Ｉ）、酢酸銅（ＩＩ）、塩化銅（ＩＩ）、臭化銅（ＩＩ）、ヨウ化銅（ＩＩ）、酸化銅（ＩＩ）及びトリフルオロメタンスルホン酸銅（ＩＩ）が含まれる。適切なリガンドの例には、限定されないが、１，２－ジアミン（例えば、トランス－Ｎ，Ｎ－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン、トランス－１，２－ジアミノシクロヘキサン、及びＮ，Ｎ’－ジメチルエチレンジアミンのようなもの）、１，１０－フェナントロリン又は誘導体（例えば、３，４，７，８－テトラメチル－１，１０－フェナントロリン）、グリシン、Ｎ，Ｎ－ジメチルグリシン、２，２，６－トリメチルヘプタン－３，５－ジオン、及び２－イソブチリルシクロヘキサン－１－オンが含まれる。適切な基の例には、限定されないが、リン酸カリウム、炭酸セシウム、及び炭酸カリウムが含まれる。適切な溶媒の例には、限定されないが、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（ＤＭＡ）、Ｎ－メチル－２－ピロリジノン（ＮＭＰ）、アセトニトリル、２－メチルテトラヒドロフラン、トルエン、及び１，４－ジオキサンが含まれる。いくつかの実施態様では、化合物１６は、化合物１５、化合物１０、銅塩（例えば酢酸銅（ＩＩ））及びリガンド（例えばトランス－Ｎ，Ｎ－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン又は３，４，７，８－テトラメチル－１，１０－フェナントロリン）を反応させることを含む方法によって調製される。いくつかの実施態様では、化合物１６は、溶媒（例えば２－メチルテトラヒドロフラン又はアセトニトリル）中、塩基（例えば炭酸セシウム又は三塩基性リン酸カリウム）の存在下で、化合物１５、化合物１０、銅塩（例えば酢酸銅（ＩＩ））及びリガンド（例えばトランス－Ｎ，Ｎ－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン又は３，４，７，８－テトラメチル－１，１０－フェナントロリン）を反応させることを含む方法によって調製される。一実施態様では、化合物１６は、２－メチルテトラヒドロフラン中、炭酸セシウムの存在下で、化合物１５、化合物１０、酢酸銅（ＩＩ）、及びトランス－Ｎ，Ｎ－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミンを反応させることを含む方法によって調製される。別の実施態様では、化合物１６は、アセトニトリル中、三塩基性リン酸カリウムの存在下で、化合物１５、化合物１０、酢酸銅（ＩＩ）及び３，４，７，８－テトラメチル－１，１０－フェナントロリンを反応させることを含む方法によって調製される。

【００４０】

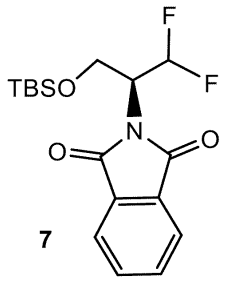
いくつかの実施態様では、化合物１０は、以下を含む方法によって調製される：

（ａ）構造：



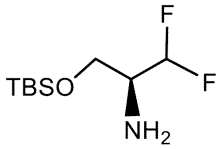
6

を有する化合物６をフタルイミドカリウムと反応させて、構造：



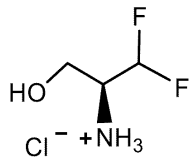
7

を有する化合物７を形成すること；
（ｂ）化合物７を水中ヒドラジンと反応させて、構造：



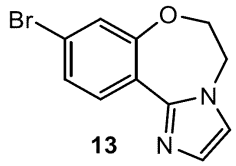
8

を有する化合物８を形成すること；
（ｃ）化合物８を塩酸と反応させて、構造：



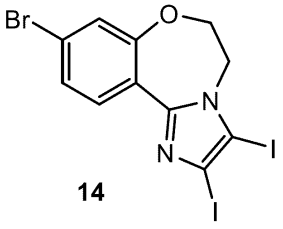
9

を有する化合物９を形成すること；及び
（ｄ）化合物９をトリホスゲンと反応させて化合物１０を形成すること。
【００４１】
いくつかの実施態様では、化合物１５は、以下を含む方法によって調製される：
（ａ）構造：



13

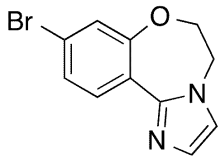
を有する化合物１３をヨウ化剤（例えばＮ－ヨードスクシンイミド（ＮＩＳ）、ヨウ素又は一塩化ヨウ素）と反応させて、構造：



14

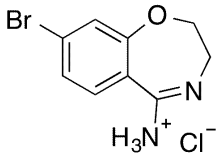
を有する化合物１４を形成すること；及び
（ｂ）化合物１４をグリニャール試薬（例えばエチルマグネシウムブロミド又はイソプロ

ピルマグネシウムクロリド）と反応させて、化合物１５を形成すること。
【００４２】
いくつかの実施態様では、構造：



13

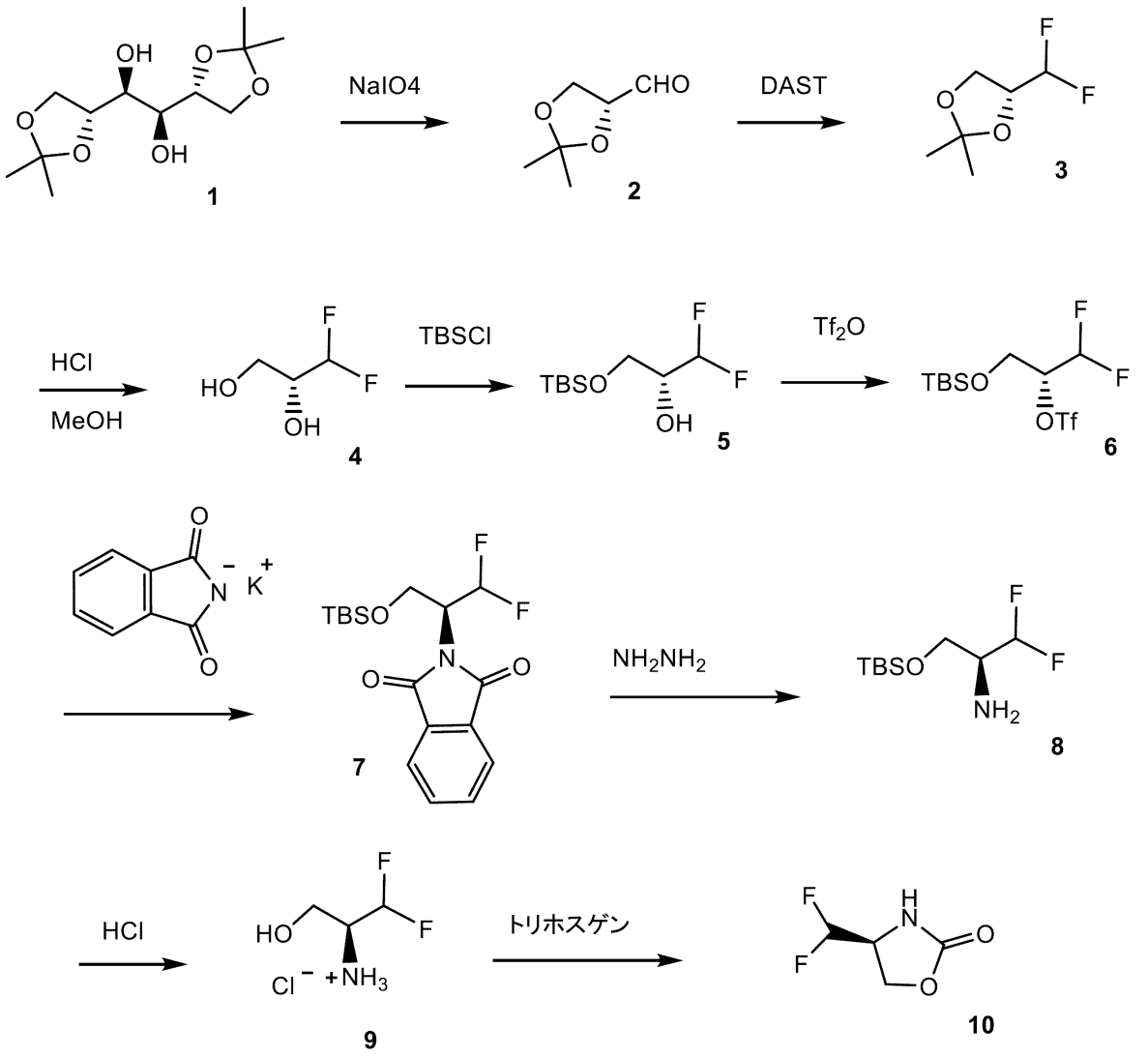
を有する化合物１３は、構造：



12

を有する化合物１２を、クロロアセトアルデヒドと反応させて、化合物１３を形成することを含む方法によって調製される。
【００４３】
一実施態様では、化合物１２とクロロアセトアルデヒドとの間の縮合反応は、溶媒中塩基の存在下で実施され得る。適切な塩基には、限定されないが、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、炭酸ナトリウム及び炭酸カリウムが含まれる。適切な溶媒には、限定されないが、イソプロピルアルコール及び２－メチルテトラヒドロフランが含まれる。
【００４４】
スキーム１及び２の化合物の調製のための出発物質及び試薬は、商業的供給源から入手可能であるか、又は当業者によく知られた方法を使用して容易に調製される（例えば、Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19、Wiley, N. Y. (1967-1999 ed.) 又はBeilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin（追補を含む）（Ｂｅｉｌｓｔｅｉｎオンラインデータベースを介しても入手可能）に一般的に記載される方法により調製される）。
【００４５】
以下のスキーム及び実施例は、ベンゾオキサゼピンオキサゾリジノン化合物、並びに特定の中間体及び試薬の合成のための化学反応、方法、及び方法を説明する。
【００４６】

スキーム１：

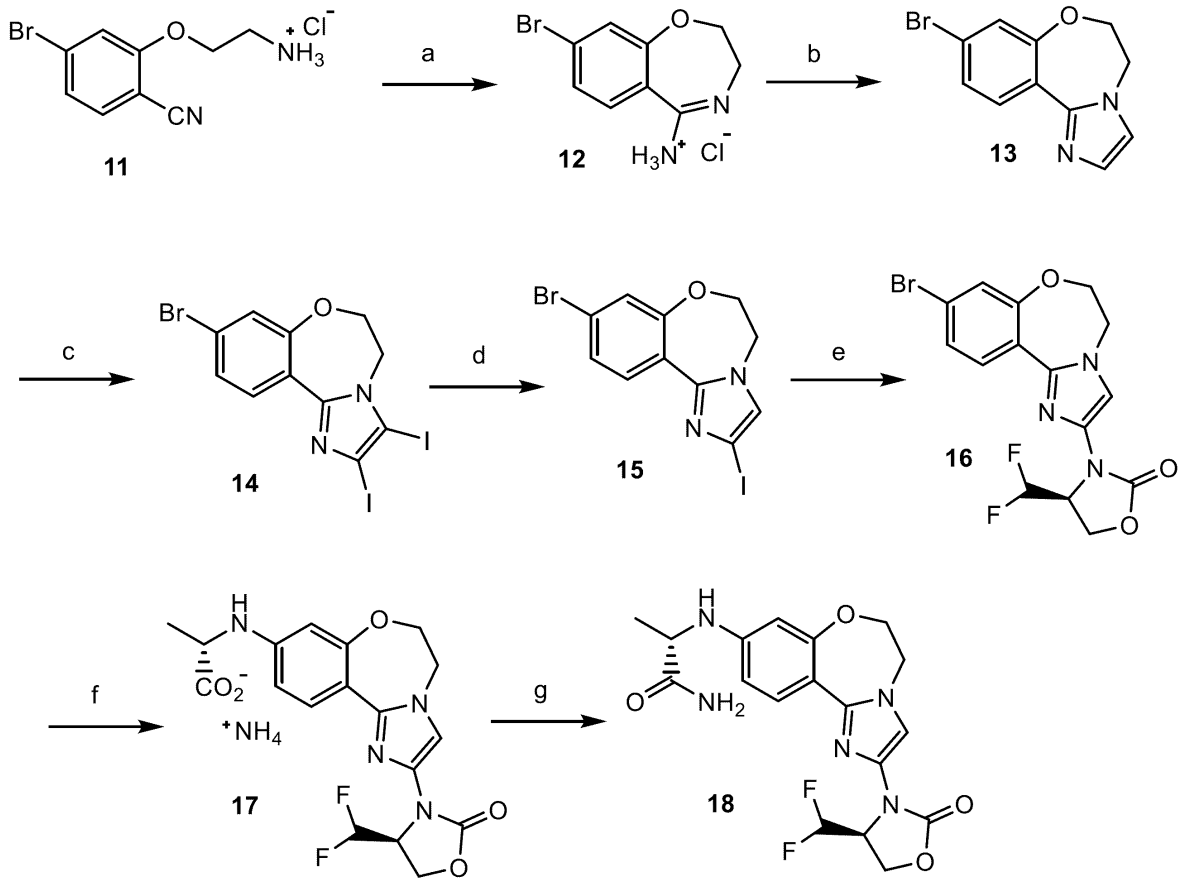


スキーム１は、（Ｓ）－４－（ジフルオロメチル）オキサゾリジン－２－オン１０の調製を示す。マンニトールのビス－アセトニド（Ｄ－マンニトール、ＣＡＳ登録番号６９－６５－８）、（１Ｓ，２Ｓ）－１，２－ビス（（Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）エタン－１，２－ジオール１を、過ヨウ素酸ナトリウムで酸化させて、（Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－カルバルデヒド２を形成した。ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド（ＤＡＳＴ）又は他のフッ素化剤、例えばＸｔａｌＦｌｕｏｒ－Ｅ（登録商標）（ＣＡＳ登録番号６３５１７－２９－３）若しくはＸｔａｌＦｌｕｒｏ－Ｍ（登録商標）（ＣＡＳ登録番号６３５１７－３３－９）を使用するアルデヒド２の脱酸素的フッ素化により、（Ｒ）－４－（ジフルオロメチル）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン３を得た。酸性条件下での３のアセトニド開裂により、（Ｒ）－３，３－ジフルオロプロパン－１，２－ジオール　４を得た。ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルクロリドでの第一級ヒドロキシル基の化学選択的保護により、（Ｒ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－１，１－ジフルオロプロパン－２－オール５を得た。５の第二級ヒドロキシル基を、トリフリン酸無水物、トリフルオロメタンスルホン酸無水物でトリフレートに変換し、（Ｒ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－１，１－ジフルオロプロパン－２－イル　トリフルオロメタンスルホネート６を形成した。カリウムフタルイミドによる立体化学の反転を伴うトリフレートの置換により、（Ｓ）－２－（３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－１，１－ジ

フルオロプロパン－２－イル）イソインドリン－１，３－ジオン　７を得た。水性ヒドラジンでの７のフタルイミド基の開裂により、第一級アミン、（Ｓ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－１，１－ジフルオロプロパン－２－アミン　８を得た。塩酸での８のシリル基の除去により、（Ｓ）－１，１－ジフルオロ－３－ヒドロキシプロパン－２－アミニウムクロリドを塩酸塩として得た。トリホスゲン：$CCl_3OCO_2CCl_3$、（ビス（トリクロロメチル）カーボネート（ＢＴＣ）、ＣＡＳ登録番号３２３１５－１０－９での９の続く環化により、（Ｓ）－４－（ジフルオロメチル）オキサゾリジン－２－オン　１０を得た。

【００４７】

スキーム２：



ａ：ｉ）Ｍｇ（ＯＥｔ）$_2$、ＭｅＯＨ、ＭｅＴＨＦ、ｉｉ）ＨＣｌ、ｎ－ＰｒＯＨ；ｂ：ＣｌＣＨＣＨＯ、$KHCO_3$、ＭｅＴＨＦ、H_2O、ｃ：ＮＩＳ、ＤＭＦ；ｄ：ＥｔＭｇＢｒ、ＴＨＦ；ｅ：１０、Ｃｕ（ＯＡｃ）$_2$、トランス－Ｎ，Ｎ’－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン、Cs_2CO_3、ＭｅＴＨＦ；ｆ：ｉ）（Ｓ）－２－アミノプロパン酸、Cu_2O、K_3PO_4、ＤＭＳＯ、ｉｉ）NH_3、ＭｅＯＨ、ＴＨＦ；ｇ：ｉ）NH_3、ＨＯＳｕ、ＥＤＣ、ＴＨＦ、^{i}ＰｒＯＨ、ｉｉ）ＥｔＯＨ、H_2O．

スキーム２は、（Ｓ）－２－（（２－（（Ｓ）－４－（ジフルオロメチル）－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）－５，６－ジヒドロベンゾ［ｆ］イミダゾ［１，２－ｄ］［１，４］オキサゼピン－９－イル）アミノ）プロパンアミド　１８の調製を示す。２－（５－ブロモ－２－シアノフェノキシ）エタン－１－アミニウムクロリド　１１はメタノール中マグネシウムエトキシド、Ｍｇ（ＯＥｔ）$_2$で環化し、ｎ－プロパノール中塩化水素の溶液での酸性化により、８－ブロモ－２，３－ジヒドロベンゾ［ｆ］［１，４］オキサゼピン－５－アミンヒドロクロリド　１２を得た。１２を環化して、塩基としての重炭酸カリウムの存在下、水性クロロアセトアルデヒドでイミダゾール環を形成することにより

、９－ブロモ－５，６－ジヒドロベンゾ［ｆ］イミダゾ［１，２－ｄ］［１，４］オキサゼピン　１３を得た。Ｎ－ヨードスクシンイミド、ＮＩＳ又はヨウ素若しくは一塩化ヨウ素の他のような他のヨード化試薬でのイミダゾール１３のビス－ヨード化により、９－ブロモ－２，３－ジヨード－５，６－ジヒドロベンゾ［ｆ］イミダゾ［１，２－ｄ］［１，４］オキサゼピン　１４を得た。エチルマグネシウムブロミド又はイソプロピルマグネシウムクロリドのようなグリニャール試薬を使用した、ヨード－金属交換を介した１４の選択的還元により、９－ブロモ－２－ヨード－５，６－ジヒドロベンゾ［ｆ］イミダゾ［１，２－ｄ］［１，４］オキサゼピン　１５を得た。酢酸銅（ＩＩ）等の銅触媒、トランス－Ｎ，Ｎ’－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン、１，１０－フェナントロリン又は３，４，７，８－テトラメチル－１，１０－フェナントロリン等のリガンド、炭酸セシウム又はリン酸三カリウム等の無機塩基、及び溶媒としての２－メチルテトラヒドロフラン又はアセトニトリルの存在下、（Ｓ）－４－（ジフルオロメチル）オキサゾリジン－２－オン　１０での１５からのヨウ化物の化学選択的置き換えにより、（Ｓ）－３－（９－ブロモ－５，６－ジヒドロベンゾ［ｆ］イミダゾ［１，２－ｄ］［１，４］オキサゼピン－２－イル）－４－（ジフルオロメチル）オキサゾリジン－２－オン　１６を得た。酸化銅（Ｉ）等の銅触媒、リン酸三カリウム等の無機塩基、及び溶媒としてのＤＭＳＯの存在下、（Ｓ）－２－アミノプロパン酸での１６からの臭化物の置き換え、その後の、アンモニア源としてのメタノール中アンモニアの溶液を使用したＴＨＦ中のアンモニウム塩の形成により、（Ｓ）－２－（（２－（（Ｓ）－４－（ジフルオロメチル）－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）－５，６－ジヒドロベンゾ［ｆ］イミダゾ［１，２－ｄ］［１，４］オキサゼピン－９－イル）アミノ）プロピオネート　１７を得た。カルボン酸塩１７のカルボキサミドへの変換は、２－プロパノール中アンモニアの溶液、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド（ＨＯＳｕ）又は１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（ＨＯＢｔ）等の添加剤、及びＴＨＦ中Ｎ－（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミド塩酸塩、ＥＤＣ等の脱水剤の存在下で達成され、１８が得られた。

【実施例】

【００４８】

スキーム２　工程ａ：２－（５－ブロモシアノフェノキシ）エタン－１－アミニウムクロリド　１１（２０．４ｋｇ、９７．８ｗｔ％、７１．９ｍｏｌ、１００ｍｏｌ％）がＭｅＯＨ（６４．０ｋｇ）に入った懸濁液に、固体マグネシウムエトキシド、Ｍｇ（ＯＥｔ）２（１７．９ｋｇ、２１９ｍｏｌ％）を入れた。混合物を２５℃で３０分間かき混ぜ、続いて、２－メチルテトラヒドロフラン、２－ＭｅＴＨＦ（１４０ｋｇ）を添加し、反応混合物を還流に加熱し、４０時間撹拌した。反応が完了した後、４０℃未満、減圧下でバッチをおよそ５０Ｌに濃縮した。続いて、２－ＭｅＴＨＦ（１７２ｋｇ）を添加し、塩化水素がｎ－プロパノールに入った溶液（８３．０ｋｇ、５．００Ｍ）を１５℃未満で添加した。懸濁液を１５℃で４時間撹拌し、濾過した。得られた固体を２－ＭｅＴＨＦ（１０ｋｇ）で洗浄し、５０℃、減圧下で乾燥させて、８－ブロモ－２，３－ジヒドロベンゾ［ｆ］［１，４］オキサゼピン－５－アミンヒドロクロリド　１２（１７．６ｋｇ、８８％収率）を、吸湿性の固体として得て、これを次の工程でそのまま使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．３２（ｓ、３Ｈ）、７．７４（ｄ、Ｊ＝８．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．６１（ｄ、Ｊ＝１．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．３８（ｄｄ、Ｊ＝８．３、１．５Ｈｚ、１Ｈ）、４．４４（ｔ、Ｊ＝５．２Ｈｚ、２Ｈ）、３．２４（ｔ、Ｊ＝５．２Ｈｚ、２Ｈ）。

【００４９】

スキーム２　工程ｂ：８－ブロモ－２，３－ジヒドロベンゾ［ｆ］［１，４］オキサゼピン－５－アミンヒドロクロリド　１２（１７．６ｋｇ、６３．４ｍｏｌ、１００ｍｏｌ％）及び２－ＭｅＴＨＦ（１２２ｋｇ）の混合物に、４０％のクロロアセトアルデヒド溶液（１６．４ｋｇ、１３２ｍｏｌ％）及び水（１０ｋｇ）を入れた。混合物を４０℃に加熱し、重炭酸カリウム水溶液を入れた。反応混合物を４５℃で２１時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を２０℃に冷却し、３０分間撹拌し、濾過した。得られたケーキを

２－ＭｅＴＨＦ（３３．０ｋｇ）で流し、組み合わされた濾液を静置した。得られた有機層を重亜硫酸ナトリウム水溶液（３０ｋｇ）で洗浄し、４５℃未満、減圧下でおよそ２６Ｌに濃縮した。ＤＭＦ（２５ｋｇ）の添加後、混合物を４５℃未満、減圧下でおよそ２６Ｌに濃縮した。水（１５４ｋｇ）を４０℃で入れ、その後、９－ブロモ－５，６－ジヒドロベンゾ［ｆ］イミダゾ［１，２－ｄ］［１，４］オキサゼピン １３（１．２０ｋｇ）のシードを入れた。混合物を４０℃でさらに１．５時間撹拌し、２０℃に冷却した。２０℃で１０時間の撹拌後、懸濁液を濾過した。得られた固体を水で二度洗浄し（２５ｋｇ×２）、４５℃、減圧下で乾燥させて、９－ブロモ－５，６－ジヒドロベンゾ［ｆ］イミダゾ［１，２－ｄ］［１，４］オキサゼピン １３（１６．３ｋｇ、９７．５ｗｔ％、９５％収率）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．３３（ｄ、Ｊ＝８．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．３５（ｓ、１Ｈ）、７．３１－７．２２（ｍ、２Ｈ）、７．０６（ｓ、１Ｈ）、４．４５（ｑ、Ｊ＝５．３Ｈｚ、４Ｈ）；ＨＲＭＳ Ｃ$_{11}$Ｈ$_{10}$ＢｒＮ$_{2}$Ｏ ［Ｍ＋Ｈ］＋についての計算値：２６４．９９７１、測定値２６４．９９７６。

【００５０】

スキーム２ 工程ｃ：９－ブロモ－５，６－ジヒドロベンゾ［ｆ］イミダゾ［１，２－ｄ］［１，４］オキサゼピン １３（１６．３ｋｇ、９７．５ｗｔ％、５９．９ｍｏｌ、１００ｍｏｌ％）がＤＭＦに入った溶液（７８．０ｋｇ）に、Ｎ－ヨードスクシンイミド、ＮＩＳ（２９．０ｋｇ、２１５ｍｏｌ％）を４０℃で添加した。反応混合物をゆっくりと７０℃に加熱し、６時間撹拌した。反応が完了した後、１０％の亜硫酸ナトリウム水溶液（７８．０ｋｇ）を４５℃で入れ、続いて、水（１５４ｋｇ）を入れた。得られた懸濁液を４５℃で１時間撹拌し、２０℃に冷却した。２０℃で８時間の撹拌後、懸濁液を濾過した。得られた固体を水で洗浄し（１６０ｋｇ）、４５℃、減圧下で乾燥させて、９－ブロモ－２，３－ジヨード－５，６－ジヒドロベンゾ［ｆ］イミダゾ［１，２－ｄ］［１，４］オキサゼピン １４（２９．７ｋｇ、１００ｗｔ％、９６％収率）を、オフホワイトの固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．２１（ｄ、Ｊ＝８．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．３２－７．２４（ｍ、２Ｈ）、４．５１－４．４５（ｍ、２Ｈ）、４．３９－４．３４（ｍ、２Ｈ）；ＨＲＭＳ Ｃ$_{11}$Ｈ$_{8}$ＢｒＩ$_{2}$Ｎ$_{2}$Ｏ ［Ｍ＋Ｈ］＋についての計算値：５１６．７９０４、測定値５１６．７９１１。

【００５１】

スキーム２ 工程ｄ：９－ブロモ－２，３－ジヨード－５，６－ジヒドロベンゾ［ｆ］イミダゾ［１，２－ｄ］［１，４］オキサゼピン １４（３９．４ｋｇ、７６．２ｍｏｌ、１００ｍｏｌ％）がテトラヒドロフラン、ＴＨＦ（１８０ｋｇ）に入った溶液に、２．０Ｍのエチルマグネシウムブロミドが２－メチルテトラヒドロフラン（４４．０ｋｇ、１２０ｍｏｌ％）に入った溶液を１０℃で添加した。反応混合物を１０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、バッチ温度を３０℃に維持しながら５％の酢酸（１３３ｋｇ）を入れた。酢酸エチル（１６８ｋｇ）を入れ、得られた混合物を２０℃で１時間撹拌した、層を分離し、水性層を酢酸エチル（７７．８ｋｇ）で抽出した。組み合わせた有機層を水（７６．０ｋｇ）で洗浄し、シリカゲルのパッド（１９．８ｋｇ）を通して濾過した。シリカゲルパッドを酢酸エチル（６９．６ｋｇ）で流した。組み合わせた濾液を、５０℃未満、減圧下でおよそ１００Ｌに濃縮し、ＴＨＦ（１４６ｋｇ）を添加した。得られた混合物を、５０℃未満、減圧下でおよそ１００Ｌに濃縮し、その後３０℃に冷却する前に、透明な溶液が得られるまで６０℃に加熱した。ｎ－ヘプタンを入れ（８６．８ｋｇ）、得られた混合物を３０℃で２時間撹拌した。３５℃未満、減圧下での３サイクルのおよそ１８０Ｌへのバッチ濃縮及びｎ－ヘプタンの添加（４７．６ｋｇ×３）により、バッチをｎ－ヘプタンに溶媒交換した。得られた懸濁液を２０℃に冷却し、１２時間撹拌し、濾過した。得られた固体をｎ－ヘプタン（６４．０ｋｇ）で洗浄し、４５℃、減圧下で乾燥させて、９－ブロモ－２－ヨード－５，６－ジヒドロベンゾ［ｆ］イミダゾ［１，２－ｄ］［１，４］オキサゼピン １５（２５．３ｋｇ、９８．７ｗｔ％、８４％収率）を明褐色の固体として得た。．^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．２３（ｄ、Ｊ＝８．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．５５（ｓ、１Ｈ）、７．３２－７．２４（ｍ、２Ｈ）、４．４４（

ｑ、Ｊ＝５．４Ｈｚ、４Ｈ）；ＨＲＭＳ　Ｃ１１Ｈ９ＢｒＩＮ２Ｏ　［Ｍ＋Ｈ］＋についての計算値：３９０．８９３７、測定値３９０．８９４９。

【００５２】

スキーム２　工程ｅ：９－ブロモ－２－ヨード－５，６－ジヒドロベンゾ［ｆ］イミダゾ［１，２－ｄ］［１，４］オキサゼピン　１５（６．９０ｋｇ、９８．７ｗｔ％、１７．４ｍｏｌ、１００ｍｏｌ％）を反応器に入れ、続いて（Ｓ）－４－（ジフルオロメチル）オキサゾリジン－２－オン　１０（２．６８ｋｇ、１１２ｍｏｌ％）、酢酸銅（ＩＩ）（０．６５３ｋｇ、２０．６ｍｏｌ％）、及びＣｓ２ＣＯ３（１１．７ｋｇ、２０６ｍｏｌ％）を入れた。反応器を排気し、窒素を三度戻した。その後、２－メチルテトラヒドロフラン（３６．０ｋｇ）及びトランス－Ｎ，Ｎ－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（０．７６４ｋｇ、３０ｍｏｌ％）を反応器に入れた。反応器を排気し、窒素を三度戻した。反応混合物を７８℃に加熱し、２２時間撹拌した。反応が完了した後、内部温度を６０～７０℃に維持しながら２０ｗｔ％のＮａＨＳＯ４水溶液（４２．０ｋｇ）をゆっくりと添加した。層を６５℃で分離し、水層を除去した。アセトニトリル（６２．３ｋｇ）を添加することにより、６０～７０℃、減圧下での一定容積蒸留を介して、バッチをアセトニトリルに溶媒交換した。バッチ温度を６０～７０℃に維持しながら、水（１４．１ｋｇ）を反応器に添加した。懸濁液を０．５℃／分の速度で２０℃に冷却し、１８時間撹拌し、濾過した。得られた固体をアセトニトリルと水の混合物（５０ｋｇ、４４：５６、ｗ／ｗ）で洗浄し、９０℃、減圧下で乾燥させて、（Ｓ）－３－（９－ブロモ－５，６－ジヒドロベンゾ［ｆ］イミダゾ［１，２－ｄ］［１，４］オキサゼピン－２－イル）－４－（ジフルオロメチル）オキサゾリジン－２－オン　１６を黄褐色の固体として得た（５．８５ｋｇ、９１．９ｗｔ％、７７％収率）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ３）δ８．２２（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．３１（ｓ、１Ｈ）、７．２８－７．１９（ｍ、２Ｈ）、６．７１－６．６２（ｍ、１Ｈ）、４．９０（ｄｄｄ、Ｊ＝２４．０、９．３、３．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．７５（ｄｄ、Ｊ＝９．４、３．９Ｈｚ、１Ｈ）、４．５６（ｔ、Ｊ＝９．３Ｈｚ、１Ｈ）、４．５１－４．４４（ｍ、２Ｈ）、４．４１－４．３５（ｍ、２Ｈ）；ＨＲＭＳ　Ｃ１５Ｈ１３ＢｒＦ２Ｎ３Ｏ３　［Ｍ＋Ｈ］＋についての計算値：４００．０１０３、測定値４００．０１３４。

【００５３】

スキーム２　工程ｆ：（Ｓ）－３－（９－ブロモ－５，６－ジヒドロベンゾ［ｆ］イミダゾ［１，２－ｄ］［１，４］オキサゼピン－２－イル）－４－（ジフルオロメチル）オキサゾリジン－２－オン　１６（３．９６ｋｇ、９１．９ｗｔ％、９．１９ｍｏｌ、１００ｍｏｌ％）を反応器に入れ、続いて（Ｓ）－２－アミノプロパン酸（Ｌ－アラニン）（２．４９ｋｇ、３０７ｍｏｌ％）、Ｋ３ＰＯ４（５．８４ｋｇ、３０３ｍｏｌ％）、及びＤＭＳＯ（１９．９ｋｇ）を入れた。混合物を窒素で１時間スパージし、９５℃に加熱した。窒素で３０分間予備スパージした、ＤＭＳＯ（２．２１ｋｇ）に酸化銅（Ｉ）（６７．１ｇ、５．１６ｍｏｌ％）が入ったスラリーを、その後、反応器へ移した。反応混合物を９５℃で４時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を２０℃に冷却した。ＤＣＭ（３７．３ｋｇ）を反応器に添加し、続いて水（２４．２ｋｇ）を添加した。層を分離し、有機層を除去した。水層をジクロロメタンで洗浄し、ＤＣＭ（２６．６ｋｇ）でもう一度洗浄した。ＴＨＦ（３５．２ｋｇ）及び重亜硫酸ナトリウム水溶液（１９ｗｔ％、２０．７ｋｇ）を、連続して反応器に入れた。層を分離し、水層を除去した。有機層を１５ｗｔ％のブライン（２×１２ｋｇ）で洗浄した。ＳｉｌｉａＭｅｔＳ（登録商標）ＤＭＴ（Ｓｉｌｉｃｙｃｌｅ　Ｉｎｃ．、１．６０ｋｇ）及びバッチを２５℃で１５時間撹拌し、濾過して、残留金属を捕捉した。ＳｉｌｉａＭｅｔＳ（登録商標）ＤＭＴは、２，４，６－トリメルカプトトリアジン（トリチオシアヌル酸、ＴＭＴ）のシリカ結合等価物であり、ルテニウム触媒及びヒンダードＰｄ錯体を含む様々な金属のための多用途金属補足剤である。テトラヒドロフラン、ＴＨＦ（２４．８ｋｇ）を使用して、フィルタを流した。組み合わせた濾液を５０℃に加熱した。メタノールにアンモニアが入った７Ｎの溶液（１．０２ｋｇ、１００ｍｏｌ％）を添加し、続いて、ＴＨＦ（０．３９５ｋｇ）に（アンモニウ

ム（Ｓ）－２－（（２－（（Ｓ）－４－（ジフルオロメチル）－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）－５，６－ジヒドロベンゾ［ｆ］イミダゾ［１，２－ｄ］［１，４］オキサゼピン－９－イル）アミノ）プロピオネート　１７、１９．５ｇ）のシードが入ったスラリーを添加した。得られた懸濁液を５０℃で２時間撹拌し、無水ＴＨＦ（６０．１ｋｇ）を添加することにより、一定容積蒸留を減圧下４０～６０℃で実行し、残留水を除去した。アンモニアがメタノールに入った７Ｎの溶液（１．０２ｋｇ、１００ｍｏｌ％）を添加した。懸濁液を５０℃で１５時間撹拌し、濾過した。得られた固体をＴＨＦ（２１．８ｋｇ）で洗浄し、２５℃、減圧下で乾燥させて、アンモニウム（Ｓ）－２－（（２－（（Ｓ）－４－（ジフルオロメチル）－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）－５，６－ジヒドロベンゾ［ｆ］イミダゾ［１，２－ｄ］［１，４］オキサゼピン－９－イル）アミノ）プロピオネート　１７をベージュの固体として得た（３．１９ｋｇ、９８．０ｗｔ％、８１％収率）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．９７（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．１６（ｓ、１Ｈ）、６．７４－６．６９（ｍ、１Ｈ）、６．３８（ｄｄ、Ｊ＝９．０、２．２Ｈｚ、１Ｈ）、６．０７（ｄ、Ｊ＝２．２Ｈｚ、１Ｈ）、５．０２－４．９１（ｍ、１Ｈ）、４．６４－４．５２（ｍ、２Ｈ）、４．４０－４．３０（ｍ、４Ｈ）、３．６３（ｑ、Ｊ＝６．１、５．５Ｈｚ、１Ｈ）、１．２７（ｄ、Ｊ＝６．７Ｈｚ、３Ｈ）．ＨＲＭＳ　Ｃ$_{18}$Ｈ$_{19}$Ｆ$_{2}$Ｎ$_{4}$Ｏ$_{5}$　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$についての計算値：４０９．１３１８、測定値４０９．１３１８。

【００５４】

スキーム２　工程ｇ：アンモニウム（Ｓ）－２－（（２－（（Ｓ）－４－（ジフルオロメチル）－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）－５，６－ジヒドロベンゾ［ｆ］イミダゾ［１，２－ｄ］［１，４］オキサゼピン－９－イル）アミノ）プロピオネート　１７（５．６０ｋｇ、１３．２ｍｏｌ、１００ｍｏｌ％）を反応器に入れ、続いて、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド、ＨＯＳｕ（１．５２ｋｇ、１０２ｍｏｌ％）及びＴＨＦ（４９．６ｋｇ）を入れた。バッチを窒素で４０分間スパージし、１０℃に冷却した。アンモニアが２－プロパノールに入った２Ｎの溶液（５．０５ｋｇ、１０１ｍｏｌ％）及びＮ－（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミド塩酸塩、ＥＤＣ（５．２０ｋｇ、２１０ｍｏｌ％）を連続して反応器に入れた。反応混合物を１０℃で２０時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を２０℃に温め、１５ｗｔ％のブライン（３３．７ｋｇ）を添加した。層を３５℃で分離し、水層を除去した。有機層を１５ｗｔ％のブライン（２×１６．９ｋｇ）及び１５ｗｔ％のブライン（８．９７ｋｇ）と２８．０～３０．０ｗｔ％の水酸化アンモニア（７．５５ｋｇ）との混合物で連続して洗浄し、その後、研磨フィルタユニットを通して濾過した。フィルタユニットをＴＨＦ（５．０５ｋｇ）で流した。組み合わされた濾液を５０℃、減圧下で蒸留して、元の容積のおよそ半分にした。エタノール（８．９０ｋｇ）を５０℃で入れ、続いて、（（Ｓ）－２－（（２－（（Ｓ）－４－（ジフルオロメチル）－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）－５，６－ジヒドロベンゾ［ｆ］イミダゾ［１，２－ｄ］［１，４］オキサゼピン－９－イル）アミノ）プロパンアミド　１８、２７．１ｇ）のシードがエタノール（０．３４０ｋｇ）に入ったスラリーを入れた。得られた懸濁液を５０℃で３０分間撹拌し、エタノール（３９．９ｋｇ）を添加することにより、４０～６０℃、減圧下での一定容積蒸留を介して、エタノールに溶媒交換した。水（０．３７９ｋｇ）を５０℃で添加した。得られた懸濁液を２０℃に冷却し、２３時間撹拌し、濾過した。得られた固体を９０：１０（ｗ／ｗ）のエタノール及び水の混合物（２７．９ｋｇ）で洗浄し、８０℃、減圧下で乾燥させて、（Ｓ）－２－（（２－（（Ｓ）－４－（ジフルオロメチル）－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）－５，６－ジヒドロベンゾ［ｆ］イミダゾ［１，２－ｄ］［１，４］オキサゼピン－９－イル）アミノ）プロパンアミド　１８をライトピンクの固体として得た（４．３７ｋｇ、９９．７ｗｔ％、８３％収率）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ、ＣＤ$_{3}$ＣＮ）δ　８．０８（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．１１（ｓ、１Ｈ）、６．８６－６．５０（ｍ、１Ｈ）、６．４１（ｄｄ、Ｊ＝８．８、２．３Ｈｚ、１Ｈ）、６．１２（ｄ、Ｊ＝２．４Ｈｚ、１Ｈ）、４．８７（ｄｄ、Ｊ＝２３．８、８．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．６７－４．５０（ｍ、２Ｈ）

、４．４３－４．３３（ｍ、２Ｈ）、４．３３－４．２６（ｍ、２Ｈ）、３．８２（ｑ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、１Ｈ）、１．４１（ｄ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、３Ｈ）（注記：明確にするためＮ－Ｈプロトンは省略した）；^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＣＮ）δ　１７８．２、１５７．０、１５５．１、１４９．１、１４１．６、１３５．４、１３０．８、１１３．３、１０８．９、１０８．１、１０７．７、１０２．１、６８．５、６１．７、５６．１、５３．１、４９．６、１８．２；ＨＲＭＳ　Ｃ$_{18}$Ｈ$_{20}$Ｆ$_2$Ｎ$_5$Ｏ$_4$　［Ｍ＋Ｈ］＋についての計算値：４０８．１４７８、測定値４０８．１４７３。

【００５５】

前述の発明は明確な理解のために例示及び実施例によってある程度詳細に説明されているが、説明及び実施例は、本発明の範囲を限定するものと解釈されるべきではない。したがって、すべての適切な改変及び等価物は、以下の特許請求の範囲によって定義される本発明の範囲内にあると考えることができる。本明細書に引用されるすべての特許及び科学文献の開示内容は、その全体が出典明示により本明細書に援用される。

フロントページの続き

(54)【発明の名称】 ゼピン－９－イル）アミノ）プロパンアミドの調製のための方法
ィーエヌエー ウェイ １， シー／オー ジェネンテック， インコーポレイテッド
(72)発明者 クラヴィリオン， テリーサ
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０， サウス サン フランシスコ， ディーエヌエー ウェイ １， シー／オー ジェネンテック， インコーポレイテッド
(72)発明者 ケリー， ショーン エム．
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０， サウス サン フランシスコ， ディーエヌエー ウェイ １， シー／オー ジェネンテック， インコーポレイテッド
(72)発明者 サベージ， スコット
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０２５， メンロー パーク， ミドルフィールド ロード ５４５， スイート ２０８
審査官 三上 晶子
(56)参考文献 特表２０１４－５０９６１１（ＪＰ，Ａ）
特表２０１３－５０５９１７（ＪＰ，Ａ）
(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ２０１／００－５２１／００
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）