

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7520013号
(P7520013)

(45)発行日 令和6年7月22日(2024.7.22)

(24)登録日 令和6年7月11日(2024.7.11)

(51)国際特許分類	F I
C 0 7 D 471/16 (2006.01)	C 0 7 D 471/16
A 6 1 K 31/4985(2006.01)	A 6 1 K 31/4985
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/00

請求項の数 29 (全57頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2021-534644(P2021-534644)
(86)(22)出願日	令和1年12月17日(2019.12.17)
(65)公表番号	特表2022-514263(P2022-514263 A)
(43)公表日	令和4年2月10日(2022.2.10)
(86)国際出願番号	PCT/US2019/066909
(87)国際公開番号	WO2020/131911
(87)国際公開日	令和2年6月25日(2020.6.25)
審査請求日	令和4年12月15日(2022.12.15)
(31)優先権主張番号	62/780,728
(32)優先日	平成30年12月17日(2018.12.17)
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)

(73)特許権者	507401225 イントラ・セルラー・セラピーズ・イン コーポレイテッド INTRA-CELLULAR THE RAPIES, INC. アメリカ合衆国10016ニューヨーク 州ニューヨーク、イースト・トゥエン ティナインス・ストリート430番、ス ウィート900
(74)代理人	100106518 弁理士 松谷 道子
(74)代理人	100156144 弁理士 落合 康
(72)発明者	リ, ボン アメリカ合衆国10016ニューヨーク 最終頁に続く

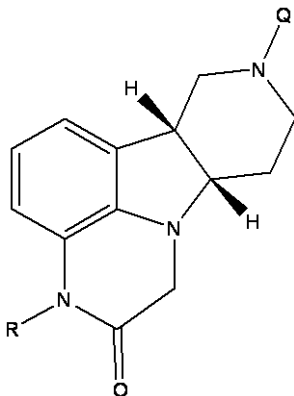
(54)【発明の名称】 置換複素環縮合 - カルボリンの合成

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

遊離または塩形態の式1J

【化1】

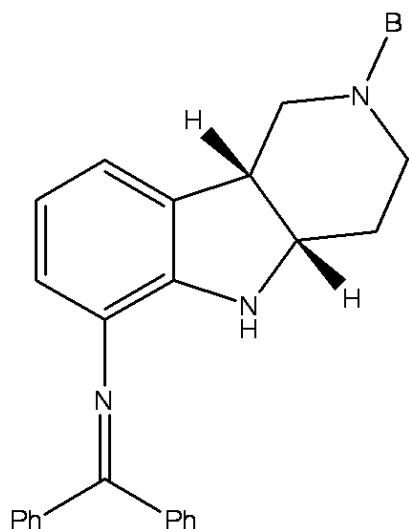


[式中、Rが、Hであり、Qが、4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブチルおよび3-(4-フルオロフェノキシ)プロピルより選択される]

で示される化合物の製造方法であって；

(a)遊離または塩形態の式1E'、

【化2】



10

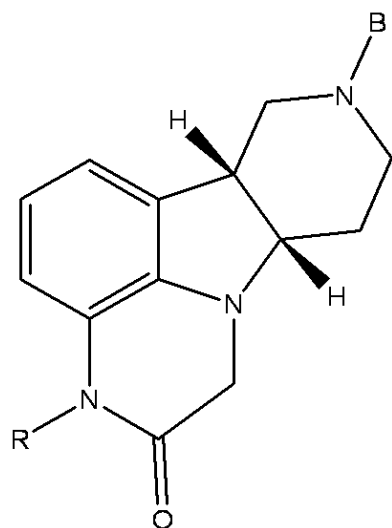
[式中、(i)Bが、保護基である]

で示される化合物を、

(i)式 $XCH_2C(O)OR'$ で示されるハロ酢酸アルキル [式中、Xが、Cl、BrおよびIより選択されるハロゲンであり、R'が、 C_{1-6} アルキルである]、(ii)塩基、および(iii)所望によりアルカリ金属またはヨウ化もしくは臭化アンモニウムと反応させて、遊離または塩形態の式1F

20

【化3】



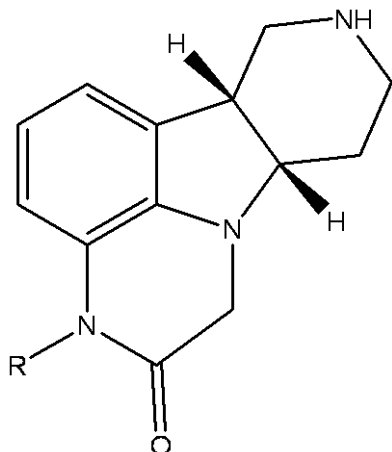
30

[式中、Bが、保護基であり、Rが、Hである] 中間体を得る工程 ;

(b)式1Fで示される化合物のピペリジン窒素を脱保護して、遊離または塩形態の式1I

40

【化4】



10

[式中、Rが、Hである] で示される化合物を得る工程；および
 (c)式1Iで示される化合物のピペリジン窒素を、適切なアルキル化剤でアルキル化させて、遊離または塩形態の式1Jで示される化合物を得る工程；および所望により
 (d)遊離形態の式1Jで示される化合物を、酸付加塩形態の式1Jで示される化合物に変換する工程を含む方法。

20

【請求項2】

Qが、3-(4-フルオロフェノキシ)プロピルである、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

Bが、式P-Zで示される基であり、Pが、CH₂、C(O)、C(O)OおよびS(O)₂より選択され、Zが、置換されていてもよいアルキル、アリール、アルキルアリールまたは-OR'であり、ここでR'が、アルキル、アリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルである、請求項1または2に記載の方法。

【請求項4】

Bが、式P-Zで示される基であり、Pが、C(O)であり、Zが、-OR'であり、ここでR'が、アルキル、アリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルである、請求項3

30

【請求項5】

Bが、t-ブトキシカルボニル、フェノキシカルボニル、エトキシカルボニルまたはメトキシカルボニル、および置換されていてもよいベンジルオキシカルボニルより選択される、請求項4に記載の方法。

【請求項6】

Bが、エトキシカルボニルである、請求項5に記載の方法。

【請求項7】

工程(a)のハロ酢酸アルキルのXが、クロロまたはブロモである、請求項1～6のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項8】

工程(a)のハロ酢酸アルキルのR'基が、メチルおよびエチルより選択される、請求項7に記載の方法。

【請求項9】

ハロ酢酸アルキルが、ブロモ酢酸エチルである、請求項8に記載の方法。

【請求項10】

工程(a)の塩基が、炭酸塩基または重炭酸塩基、またはその混合物である、請求項1～9のいずれか一項に記載の方法。

【請求項11】

工程(a)の塩基が、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウムまたは重炭酸カリ

50

ウム、またはその混合物より選択される、請求項10に記載の方法。

【請求項12】

工程(a)が、アルカリ金属またはヨウ化もしくは臭化アンモニウムを含む、請求項1～11のいずれか一項に記載の方法。

【請求項13】

アルカリ金属またはヨウ化もしくは臭化アンモニウムが、ヨウ化カリウムおよび臭化テトラブチルアンモニウムより選択される、請求項12に記載の方法。

【請求項14】

工程(a)の溶媒が、アセトン、ジオキサンまたはトルエンである、請求項1～13のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項15】

工程(a)の溶媒が、アセトンである、請求項14に記載の方法。

【請求項16】

脱保護工程(b)が、酸性加水分解である、請求項1～15のいずれか一項に記載の方法。

【請求項17】

脱保護工程(b)が、酢酸中臭化水素酸の使用を含む、請求項16に記載の方法。

【請求項18】

工程(b)が、式1Iで示される化合物の酸付加塩形態を得て、式1Iで示される化合物の酸付加塩形態を対応の遊離塩基形態へ変換する中和工程をさらに含む、請求項16または17に記載の方法。

20

【請求項19】

工程(c)の適切なアルキル化剤が、一般式Q-Xで示される化合物であり、式中、Qが、4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブチルおよび3-(4-フルオロフェノキシ)プロピルより選択され、Xが、クロロ、ブロモ、ヨード、C₁₋₄アルキルスルホニルオキシおよび所望により置換されていてもよいアリールスルホニルオキシより選択される、請求項1～18のいずれか一項に記載の方法。

【請求項20】

工程(c)が、アミン塩基、または水素化物、アルコキシド、アリールオキシド、炭酸塩、重炭酸塩、リン酸塩または水酸化物塩基をさらに含む、請求項19に記載の方法。

【請求項21】

式1Jで示される化合物を、工程(c)から遊離塩基形態で得る、請求項1～20のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項22】

遊離塩基形態の式1Jで示される化合物を、(i)反応混合物を有機溶媒および水で希釈する工程、(ii)有機層を分離し、真空下で低容量まで濃縮する工程、および(iii)残渣を非極性溶媒と1～5回共蒸発させ、続いて固体をろ過により回収する工程を含む方法により、反応混合物から粗生成物として単離する、請求項21に記載の方法。

【請求項23】

得られた粗生成物を、アセトニトリル、アセトンおよび/またはメタノールを含む適切な溶媒からの沈殿により、スラリー化およびろ過により、または再結晶化によりさらに精製する、請求項22に記載の方法。

40

【請求項24】

粗生成物をアセトニトリルでスラリー化させ、ろ過し、続いて二成分のアセトン-メタノール溶媒混合物から再結晶化させる、請求項22または23に記載の方法。

【請求項25】

式1Jで示される化合物を、結晶性固体として得る、請求項22～24のいずれか一項に記載の方法。

【請求項26】

遊離または塩形態の請求項1で定義されるとおりである式1Iで示される化合物の製造方法であって、(a)遊離または塩形態の請求項1で定義されるとおりである式1E'で示される

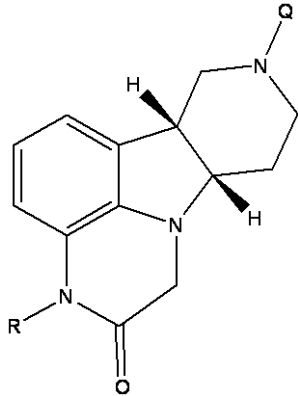
50

化合物を、(i)式 $XCH_2C(O)OR'$ で示されるハロ酢酸アルキル〔式中、Xが、Cl、BrおよびIより選択されるハロゲンであり、R'が、 C_{1-6} アルキルである〕、(ii)所望により塩基、および(iii)所望によりアルカリ金属またはヨウ化もしくは臭化アンモニウムと反応させて、遊離または塩形態の式1Fで示される化合物中間体を形成する工程；および(b)式1Fで示される化合物のピペリジン窒素を脱保護して、遊離または塩形態の式1Iで示される化合物を得る工程を含む、方法。

【請求項27】

遊離または塩形態の式1J

【化5】



10

〔式中、Rが、Hであり、Qが、4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブチルおよび3-(4-フルオロフェノキシ)プロピルより選択される〕

で示される化合物を含み、純度が少なくとも97%であり、1-クロロ-3-(4-フルオロフェノキシ)プロパンが0.08% w/w未満である、活性医薬組成物。

【請求項28】

410ppm未満のアセトニトリル、3000ppm未満のメタノールまたは5000ppm未満のアセトンを含む、請求項27に記載の活性医薬組成物。

【請求項29】

銅が50ppm未満である、請求項27または28に記載の活性医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

30

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本願は、2018年12月17日出願の米国仮出願第62/780,728号に基づく優先権および利益を主張する国際出願であり、当該出願の内容は出典明示によりその全体として本明細書の一部とする。

(発明の分野)

本発明は、5-HT_{2A}受容体、セロトニントランスポーター(SERT)、ドーパミンD₁および/またはD₂受容体シグナル伝達系に関連する経路および/またはμ-オピオイド受容体に関連する疾患の処置において有用な、本明細書に記載の特定の置換複素環縮合-カルボリンの製造方法に関する。

40

【背景技術】

【0002】

置換複素環縮合-カルボリンは、中枢神経系障害の処置において5-HT₂受容体、特に5-HT_{2A}受容体のアゴニストまたはアンタゴニストであることが知られている。これらの化合物は、米国特許第6,548,493号；第7,238,690号；第6,552,017号；第6,713,471号；第7,183,282号；米国再発行特許第39680号および米国再発行特許第39679号に、5-HT_{2A}受容体調節に関連する障害、例えば肥満、不安、うつ病、精神病、統合失調症、睡眠障害、性障害、片頭痛、頭痛に関連する状態、社会恐怖症、消化管障害、例えば消化管運動の機能不全、および肥満の処置に有用な新規な化合物として記載されている。米国特

50

許第8,309,722号および米国特許第7,081,455号はまた、置換複素環縮合 -カルボリンの製造方法、ならびに中枢神経系障害、例えば嗜癮行動および睡眠障害の制御および予防に有用なセロトニンのアゴニストおよびアンタゴニストとしてのこれらの -カルボリンの使用を開示している。

【0003】

また、米国特許第8,598,119号は、精神病とうつ病性障害の組合せならびに精神病またはパーキンソン病の患者における睡眠、うつ病性および/または気分障害の処置のための特定の置換複素環縮合 -カルボリンの使用を開示する。精神病および/またはうつ病に関連する障害に加えて、この特許出願は、ドーパミンD₂受容体に影響を及ぼすことなくまたは影響を最小限とし、これによりドーパミンD₂経路の高い占有率に関連する副作用、または慣用の睡眠鎮静薬（例えばベンゾジアゼピン）に関連する他の経路（例えばGABA_A受容体）の副作用（薬物依存、筋緊張低下、脱力、頭痛、かすみ目、回転性めまい、悪心、嘔吐、上腹部不快感、下痢、関節痛および胸部痛の発症を含むがこれらに限定されない）なしに睡眠障害の処置に有用な、5-HT_{2A}受容体に選択的に拮抗する、低用量でのこれら化合物の使用を開示し、請求する。米国特許第8,648,077号はまた、これら置換複素環縮合 -カルボリンのトルエンスルホン酸付加塩結晶の製造方法を開示する。

10

【0004】

また、最近の証拠は、上記の置換縮合複素環 -カルボリンが、一部、ケタミンと類似の方法で、mTOR1シグナル伝達を介する拮抗作用によって作動し得ることを示す。ケタミンは、選択的NMDA受容体アンタゴニストである。ケタミンは、一般的な心因性モノアミン（セロトニン、ノルエピネフリンおよびドーパミン）と無関係なシステムによって作用し、これが極めてより急速な作用の主な理由である。ケタミンは、シナプス外グルタミン酸作動性NMDA受容体に直接拮抗し、これはまた、AMPA型グルタミン酸受容体の活性化を間接的にもたらす。下流の影響は、脳由来神経栄養因子（BDNF）およびmTORC1キナーゼ経路を含む。ケタミンと同様に、最近の証拠は、本開示のものに関連する化合物が、D1受容体の活性化を介してラット内側前頭前野錐体ニューロンにおけるNMDAおよびAMPA-誘導電流の両方を増強すること、およびこれがmTORC1シグナル伝達の増加に関連することを示唆している。国際出願第PCT/US2018/043100号は、特定の置換縮合複素環 -カルボリンについてのこのような効果、およびそれに関連する有用な治療適応症を開示している。

20

30

【0005】

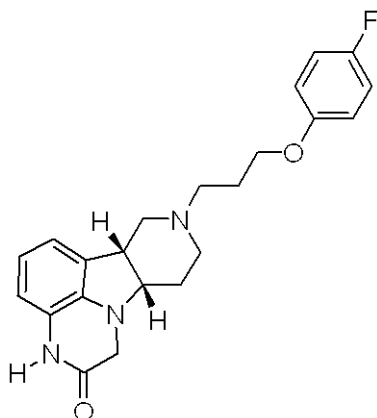
米国特許出願公開第2017/319580号は、更なる置換縮合 -カルボリンを開示している。これらのより新規な化合物は、セロトニン受容体阻害、SERT阻害およびドーパミン受容体調節を含む、以前に開示された化合物の特異な薬理活性の多くを保持する。しかしながら、これらの化合物は、予想外にも、 μ オピエート受容体で著しい活性を示すことが見出された。これらの新規化合物の類似体は、例えば国際公開第2018/126140号および国際公開第2018/126143号にも開示されている。

【0006】

例えば、以下に示す式Aの化合物は、強力なセロトニン5-HT_{2A}受容体アンタゴニストおよび μ オピエート受容体パーシャルアゴニストまたはバイアスアゴニストである。この化合物はまた、ドーパミン受容体、特にドーパミンD₁受容体と相互作用する。

40

【化1】



式A

式Aの化合物は、そのD₁受容体活性により、mTOR経路を介するNMDAおよびAMPA介在性シグナル伝達も増強し得るとも考えられている。したがって、式Aの化合物は、中枢神経系障害の処置または予防に有用であるが、この特異な生化学および薬理学的プロファイルを有する更なる化合物、特に式Aの化合物と比較して微妙に変化した薬理学または薬物動態学的プロファイルを有し得るものが当該技術分野において必要とされている。

【0007】

遊離または医薬的に許容される塩形態の置換複素環縮合 β -カルボリンの製造、その製造で有用な中間体、例えばエナンチオマー的に純粋な2,3,4,4a,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール型の中間体、および当該中間体および当該置換複素環縮合 β -カルボリンの製造方法は、米国特許第7,183,282号、第8,309,722号、第8,779,139号、第9,315,504号および第9,751,883号に開示されており、これら各々の内容全体は、出典明示により本明細書の一部とする。

【0008】

本開示は、高い純度、収率および経済効率で特定の縮合 β -カルボリンを製造する方法を提供する。

【発明の概要】

【0009】

本発明は、遊離または医薬的に許容される塩形態の置換複素環縮合 β -カルボリンの製造、その製造で有用な中間体、例えばエナンチオマー的に純粋な2,3,4,4a,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール型の中間体、および当該中間体および当該置換複素環縮合 β -カルボリンの製造方法についての改善された方法を提供する。

【0010】

本発明により製造される置換複素環縮合 β -カルボリンおよびその医薬的に許容される塩は、式1Jおよび2J：

10

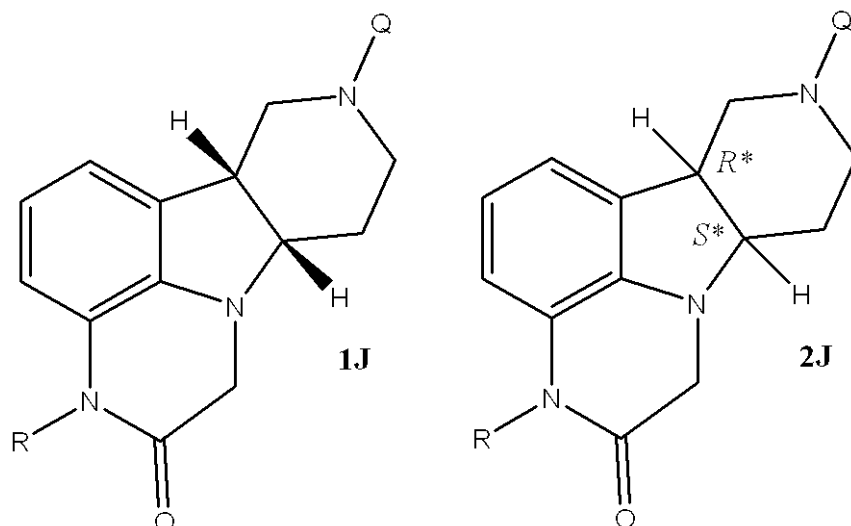
20

30

40

50

【化2】



10

[式中、Rは、Hであり、Qは、4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブチルおよび3-(4-フルオロフェノキシ)プロピルより選択される] で示される各構造によって表される。式2J (同様に本明細書全体を通して式2類) の化合物において、示される立体化学は、絶対立体化学であり、これは例えば、式2Iの化合物において4aS,9bR配置、式2Jの化合物において6bR,10aS配置に対応すると理解される。対照的に、式1J (同様に本明細書全体を通して式1類) の化合物において、示される立体化学は、2つの隣接する立体中心についての相対立体化学であると理解される。したがって、例えば上記の式1Jの化合物において、式は、6bR,4aS配置を有する化合物および6bS、4aR配置を有する化合物の両方、またはその組合せを表わす。

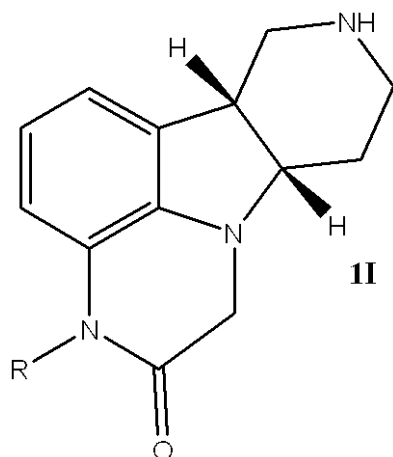
20

【0011】

いくつかの実施態様において、本発明は、例えば式1Jの化合物の製造のための中間体として、有用な、遊離または塩形態の下記の式1Iの化合物に関する：

遊離または塩形態、例えば酸付加塩形態であって、所望により固体形態の、式1I：

【化3】



30

[式中、
Rは、Hである]
で示される化合物。

【0012】

いくつかの実施態様において、本発明はさらに、下記式の化合物に関する：

1.1 化合物が、遊離塩基形態である、式1I、1.1または1.2。

1.2 化合物が、酸付加塩形態である、式1I、1.1または1.2。

40

50

1.3 酸付加塩形態が、ハロゲン化水素酸塩形態（例えば、塩基対酸のモル比が1：1～3：1である、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩またはフッ化水素酸塩）である、式1.2。

1.4 酸付加塩形態が、塩酸塩である、式1.3。

1.5 該化合物が、固体形態、例えば固体非晶質形態または固体結晶形態である、先行する式のいずれか。

1.6 該化合物が、他のすべての立体異性体と比較して、少なくとも70%、好ましくは少なくとも80%、より好ましくは少なくとも90%、最も好ましくは95%超、最大100%のシス立体異性体である、および/または該化合物が、少なくとも70%、好ましくは少なくとも80%、より好ましくは少なくとも90%、最も好ましくは95%超または97%超または99%超、または99.5%超、または99.9%超、最大100%のエナンチオマー過剰率（e.e.）を有する（すなわち、上記の4aS,9bRエナンチオマーについて）、先行する式のいずれか。

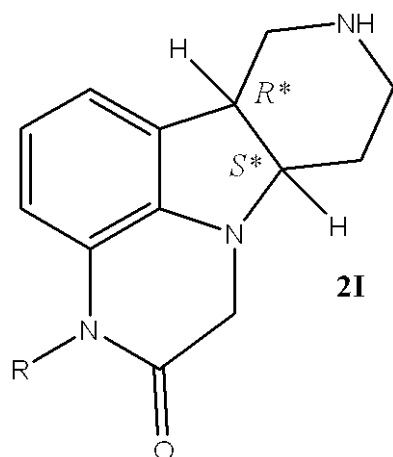
10

【0013】

いくつかの実施態様において、本発明は、例えば式2Jの化合物の製造のための中間体として、有用な、遊離または塩形態の下記の式2Iの化合物に関する：

遊離または塩形態、例えば酸付加塩形態であって、所望により固体形態の、式2I：

【化4】



20

[式中、

Rは、Hである]

で示される化合物。

【0014】

本発明はさらに、下記式の化合物に関する：

2.1 化合物が、遊離塩基形態である、式2I、2.1または2.2。

2.2 化合物が、酸付加塩形態である、式2I、2.1または2.2。

2.3 酸付加塩形態が、ハロゲン化水素酸塩形態（例えば、塩基対酸のモル比が1：1～3：1である、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩またはフッ化水素酸塩）である、式2.2。

40

2.4 酸付加塩形態が、塩酸塩である、式2.3。

2.5 該化合物が、固体形態、例えば固体非晶質形態または固体結晶形態である、先行する式のいずれか。

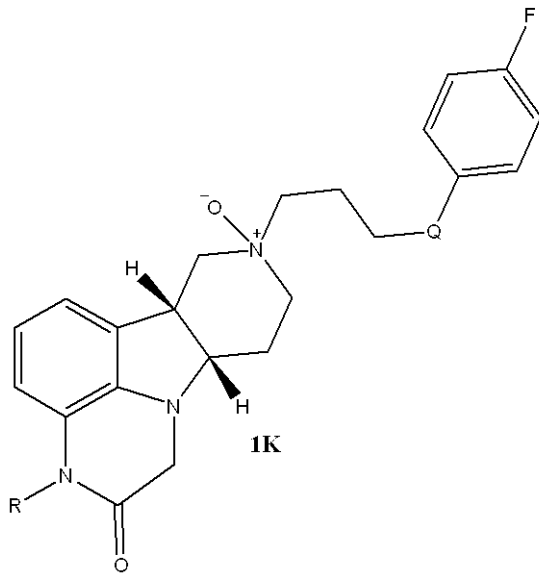
2.6 該化合物が、他のすべての立体異性体と比較して、少なくとも70%、好ましくは少なくとも80%、より好ましくは少なくとも90%、最も好ましくは95%超、最大100%のシス立体異性体である、先行する式のいずれか。

【0015】

本発明は、式1Jの化合物の製造プロセスにおける不純物として形成され得る、下記の化合物をさらに提供する：

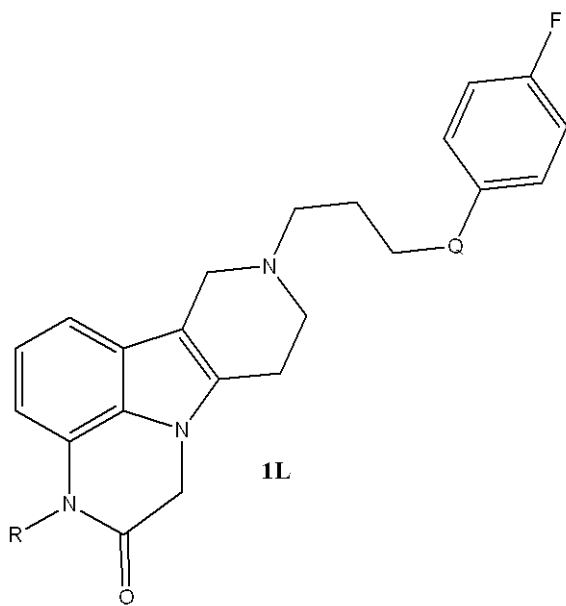
50

【化5】



10

;



20

30

該化合物1Kおよび1Lの各々において、基Rは、Hであり、基Qは、-O-および-(C=O)-より選択される。

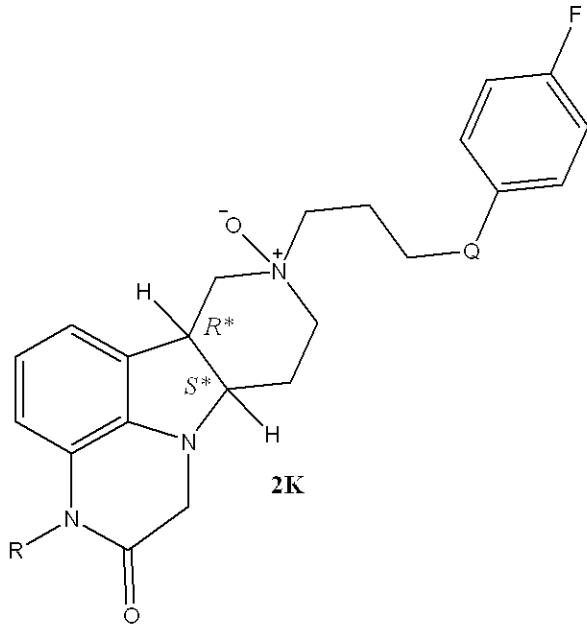
【0016】

本発明は、式2Jの化合物の製造プロセスにおける不純物として形成され得る、下記の化合物をさらに提供する：

40

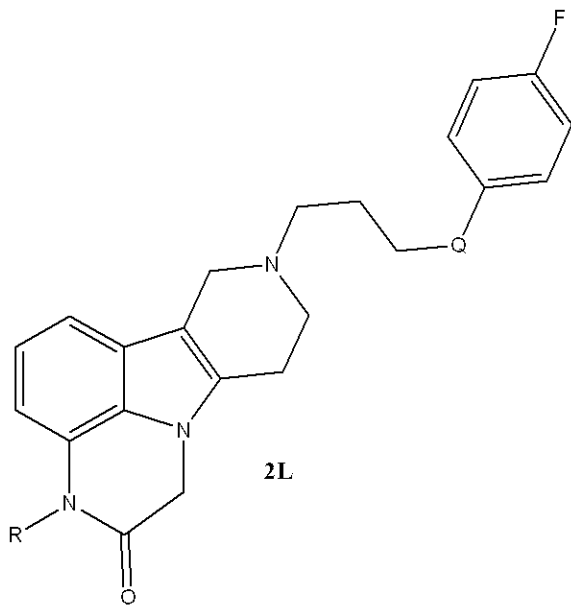
50

【化6】



10

;



20

30

該化合物2Kおよび2Lの各々において、基Rは、Hであり、基Qは、-O-および-(C=O)-より選択される。

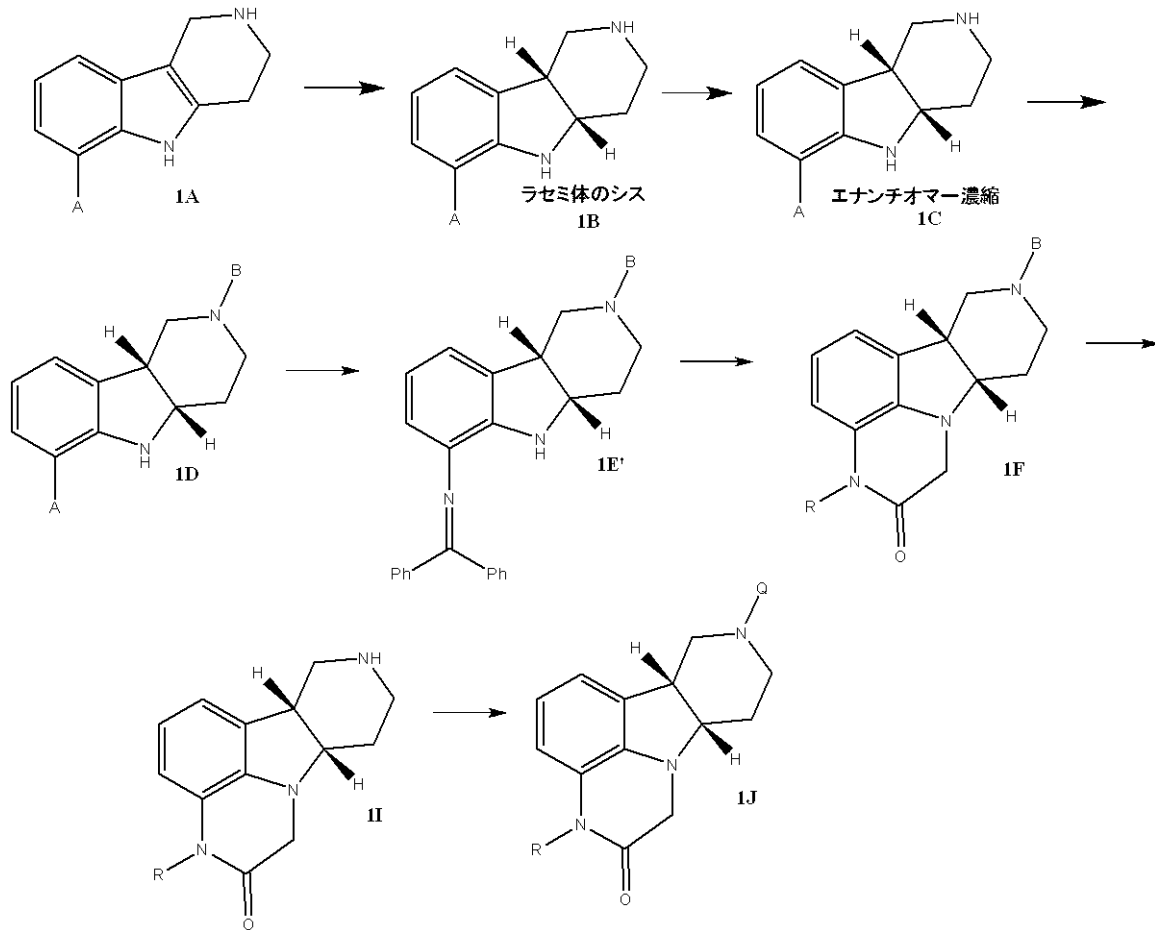
【0017】

いくつかの実施態様において、本発明は、下記スキームに示す式1Jの化合物の製造方法に関する：

40

50

【化7】



10

20

化合物1Aから1Jの各々について、独立して：

(i)Aは、Br、ClおよびIより選択され；

(ii)Rは、Hであり；

(iii)Bは、本明細書で定義される保護基であり；そして

(iv)Qは、4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブチルおよび3-(4-フルオロフェノキシ)プロピルより選択され；

30

化合物1A、1B、1C、1D、1E'、1F、1Iおよび1Jの各々は、独立して遊離塩基または塩形態（例えば酸付加塩形態）である。化合物1Bは、本質的にまたは完全にラセミのシス異性体である、すなわちほぼ等量の2つのシスエナンチオマーを含み、あらゆるトランス異性体を実質的にまたは完全に排除することが理解される。また、化合物1Cが、実質的に、本質的にまたは完全に単一のシスエナンチオマー、具体的には4a*S*,9b*R*のエナンチオマー（上記に示す）であり、反対のシスエナンチオマーまたはあらゆるトランス立体異性体を実質的にまたは完全に排除することが理解される。

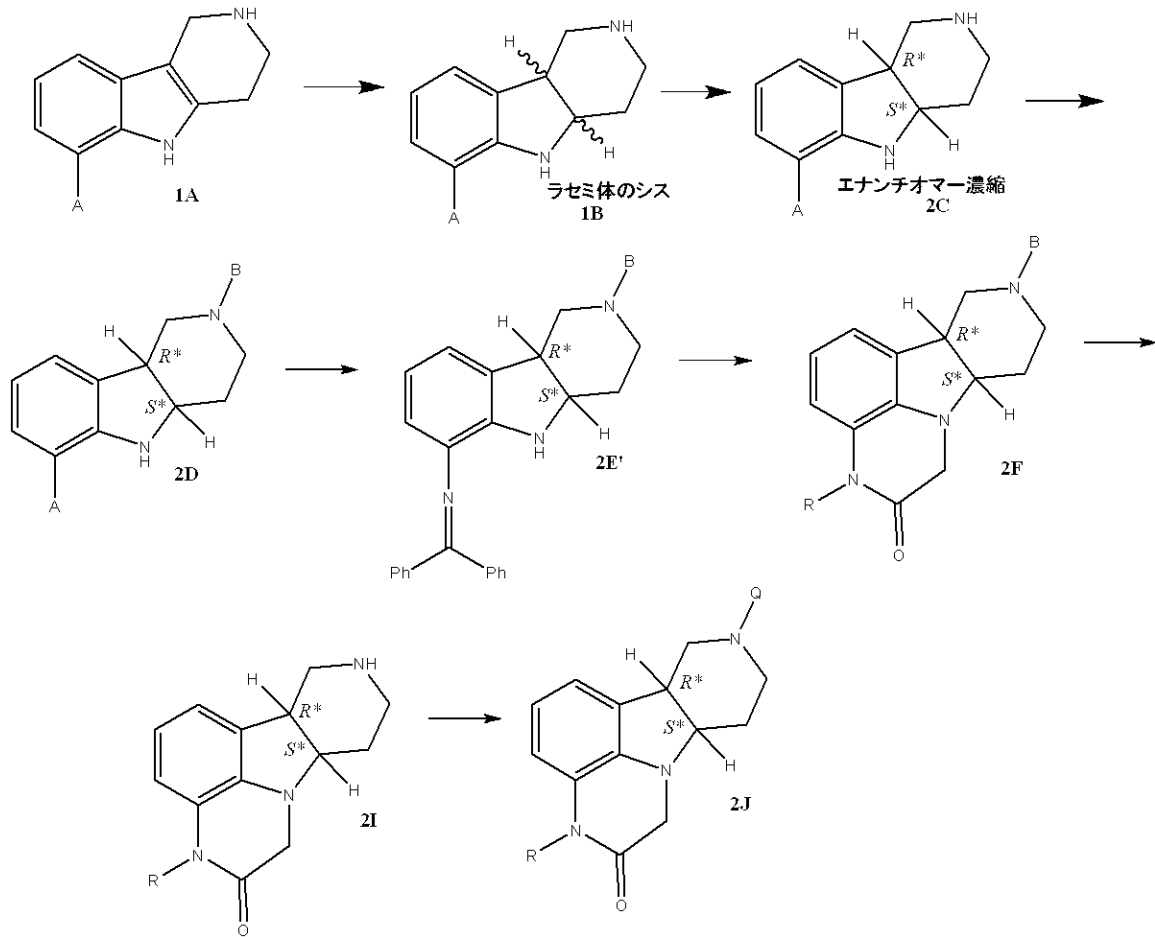
【0018】

40

いくつかの実施態様において、本発明は、下記スキームに示す式2Jの化合物の製造方法に関する：

50

【化8】



10

20

化合物2Aから2Jの各々について、独立して：

(i)Aは、Br、ClおよびIより選択され；

(ii)Rは、Hであり；

(iii)Bは、本明細書で定義される保護基であり；そして

(iv)Qは、4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブチルおよび3-(4-フルオロフェノキシ)プロピルより選択され；

30

化合物1A、1B、2C、2D、2E'、2F、2Iおよび2Jの各々は、独立して遊離塩基または塩形態（例えば酸付加塩形態）である。化合物1Bは、本質的にまたは完全にラセミのシス異性体である、すなわちほぼ等量の2つのシスエナンチオマーを含み、トランス異性体を実質的にまたは完全に排除することが理解される。また、化合物2Cは、実質的に、本質的にまたは完全に単一のシスエナンチオマーであり、反対のシスエナンチオマーまたはあらゆるトランス立体異性体を実質的にまたは完全に排除することが理解される。

【0019】

いくつかの実施態様において、本発明は、下記の、遊離または塩形態の上記の式1Jの化合物の製造方法に関する：

40

3.1 Qが、4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブチルである、式1J。

3.2 Qが、3-(4-フルオロフェノキシ)プロピルである、式1J。

3.3 式1Jの化合物が、遊離塩基形態、例えば固体遊離塩基の形態である、式1Jまたは3.1~3.2のいずれか。

3.4 式1Jの化合物が、塩の形態である、式1Jまたは3.1~3.2のいずれか。

3.5 式1Jの化合物が、酸付加塩の形態である、式1Jまたは3.1~3.2のいずれか。

3.6 式1Jの化合物が、トシル酸塩または塩酸塩形態の形態であり、例えば、遊離塩基対酸の比が1:1~1:3である、式1Jまたは3.1~3.2のいずれか。

3.7 式1Jの化合物が、他のすべての立体異性体と比較して、少なくとも70%、好ましく

50

は少なくとも80%、より好ましくは少なくとも90%、最も好ましくは95%超、最大100%のシス立体異性体である、式1Jまたは3.1~3.6のいずれか。

3.8 式1Jの化合物が、実質的にエナンチオマー的に純粋な形態、例えば、少なくとも90% e.e.、好ましくは少なくとも95% e.e.、または少なくとも97% e.e.、または少なくとも99% e.e.、または少なくとも99.5% e.e.、または少なくとも99.9% e.e.、最大100% e.e.である、式1Jまたは3.1~3.7のいずれか。

【0020】

いくつかの実施態様において、本発明は、下記の、遊離または塩形態の上記の式2Jの化合物の製造方法に関する：

4.1 Qが、4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブチルである、式2J。 10

4.2 Qが、3-(4-フルオロフェノキシ)プロピルである、式2J。

4.3 式2Jの化合物が、遊離塩基形態、例えば固体遊離塩基の形態である、式2Jまたは4.1~4.2のいずれか。

4.4 式2Jの化合物が、塩の形態である、式2Jまたは4.1~4.2のいずれか。

4.5 式2Jの化合物が、酸付加塩の形態である、式2Jまたは4.1~4.2のいずれか。

4.6 式2Jの化合物が、トシル酸塩または塩酸塩形態の形態であり、例えば、遊離塩基対酸の比が1:1~1:3である、式2Jまたは4.1~4.2のいずれか。

4.7 式2Jの化合物が、他のすべての立体異性体と比較して、少なくとも70%、好ましくは少なくとも80%、より好ましくは少なくとも90%、最も好ましくは95%超、最大100%のシス立体異性体である、式2Jまたは4.1~4.6のいずれか。 20

4.8 式2Jの化合物が、実質的にエナンチオマー的に純粋な形態、例えば、少なくとも90% e.e.、好ましくは少なくとも95% e.e.、または少なくとも97% e.e.、または少なくとも99% e.e.、または少なくとも99.5% e.e.、または少なくとも99.9% e.e.、最大100% e.e.である、式2Jまたは4.1~4.7のいずれか。

【0021】

第1態様において、本発明は、遊離または塩形態の式1Jまたは3.1~3.8のいずれかの化合物の製造方法（方法1J）であって、(a)遊離または塩形態の式1E'の化合物を、(i)式XCH₂C(O)OR'のハロ酢酸アルキル [式中、Xが、Cl、BrおよびIより選択されるハロゲンであり、R'が、C₁₋₆アルキル（例えばエチル）である]、(ii)所望により塩基、および(iii)所望によりアルカリ金属またはヨウ化もしくは臭化アンモニウム（例えばヨウ化カリウムまたは臭化テトラブチルアンモニウム）と反応させて、遊離または塩形態の式1Fの中間体を形成する工程；(b)式1Fの化合物のピペリジン窒素を脱保護して、遊離または塩形態の式1I（または1.1~1.6のいずれか）の化合物を得る工程；および(c)式1Iの化合物のピペリジン窒素を、適切なアルキル化剤でアルキル化させて、遊離または塩形態の式1J（または3.1~3.8のいずれか）の化合物を得る工程；および所望により(d)遊離形態の式1Jの化合物を、塩形態、例えば酸付加塩形態（例えばトシル酸塩形態）の式1J（または3.1~3.8のいずれか）の化合物に変換する工程を含む、方法を提供する。いくつかの実施態様において、方法は、式1Dの化合物を式1E'の化合物に変換する工程をさらに含む。 30

【0022】

第1態様の別の一実施態様において、本発明は、遊離または塩形態の式2Jまたは4.1~4.8のいずれかの化合物の製造方法（方法2J）であって、(a)遊離または塩形態の式2E'の化合物を、(i)式XCH₂C(O)OR'のハロ酢酸アルキル [式中、Xが、Cl、BrおよびIより選択されるハロゲンであり、R'が、C₁₋₆アルキル（例えばエチル）である]、(ii)所望により塩基、および(iii)所望によりアルカリ金属またはヨウ化もしくは臭化アンモニウム（例えばヨウ化カリウムまたは臭化テトラブチルアンモニウム）と反応させて、遊離または塩形態の式2Fの中間体を形成する工程；(b)式2Fの化合物のピペリジン窒素を脱保護して、遊離または塩形態の式2I（または2.1~2.6のいずれか）の化合物を得る工程；および(b)式1Iの化合物のピペリジン窒素を、適切なアルキル化剤でアルキル化させて、遊離または塩形態の式2J（または4.1~4.8のいずれか）の化合物を得る工程；および所望により(d)遊離形態の式2Jの化合物を、塩形態、例えば酸付加塩形態（例えばトシル酸塩形態）の式2J（ 40

または4.1～4.8のいずれか)の化合物に変換する工程を含む、方法を提供する。いくつかの実施態様において、方法は、式2Dの化合物を式2E'の化合物に変換する工程をさらに含む。

【0023】

第2態様において、本発明は、遊離または塩形態の式1Iまたは1.1～1.6のいずれかの化合物の製造方法(方法1I)であって、(a)遊離または塩形態の式1E'の化合物を、(i)式 $XCH_2C(O)OR'$ のハロ酢酸アルキル[式中、Xが、Cl、BrおよびIより選択されるハロゲンであり、R'が、 C_{1-6} アルキル(例えばエチル)である]、(ii)所望により塩基、および(iii)所望によりアルカリ金属またはヨウ化もしくは臭化アンモニウム(例えばヨウ化カリウムまたは臭化テトラブチルアンモニウム)と反応させて、遊離または塩形態の式1Fの中間体を形成する工程；および(b)式1Fの化合物のピペリジン窒素を脱保護して、遊離または塩形態の式1I(または1.1～1.6のいずれか)の化合物を得る工程を含む、方法を提供する。いくつかの実施態様において、方法は、式1Dの化合物を式1E'の化合物に変換する工程をさらに含む。

10

【0024】

第2態様の別の一実施態様において、本発明は、遊離または塩形態の式2Iまたは2.1～2.6のいずれかの化合物の製造方法(方法2I)であって、(a)遊離または塩形態の式2E'の化合物を、(i)式 $XCH_2C(O)OR'$ のハロ酢酸アルキル[式中、Xが、Cl、BrおよびIより選択されるハロゲンであり、R'が、 C_{1-6} アルキル(例えばエチル)である]、(ii)所望により塩基、および(iii)所望によりアルカリ金属またはヨウ化もしくは臭化アンモニウム(例えばヨウ化カリウムまたは臭化テトラブチルアンモニウム)と反応させて、遊離または塩形態の式2Fの中間体を形成する工程；および(b)式2Fの化合物のピペリジン窒素を脱保護して、遊離または塩形態の式2I(または2.1～2.6のいずれか)の化合物を得る工程を含む、方法を提供する。いくつかの実施態様において、方法は、式2Dの化合物を式2E'の化合物に変換する工程をさらに含む。

20

【0025】

第3態様において、本発明は、遊離または塩形態の式1Fの化合物の製造方法(方法1F)であって、(a)遊離または塩形態の式1Dの化合物を、(i)ベンゾフェノンイミン、(ii)遷移金属触媒、(iii)塩基、および所望により(iv)単座または二座配位リガンドと反応させて、遊離または塩形態の式1E'の化合物を形成する工程；および(b)遊離または塩形態の式1E'の化合物を、(i)式 $XCH_2C(O)OR'$ のハロ酢酸アルキル[式中、Xが、Cl、BrおよびIより選択されるハロゲンであり、R'が、 C_{1-6} アルキル(例えばエチル)である]、(ii)塩基、および(iii)所望によりアルカリ金属またはヨウ化もしくは臭化アンモニウム(例えばヨウ化カリウムまたは臭化テトラブチルアンモニウム)と反応させて、遊離または塩形態の式1Fの化合物を形成する工程を含む、方法を提供する。

30

【0026】

第3態様の別の一実施態様において、本発明は、遊離または塩形態の式2Fの化合物の製造方法(方法2F)であって、(a)遊離または塩形態の式2Dの化合物を、(i)ベンゾフェノンイミン、(ii)遷移金属触媒、(iii)塩基、および所望により(iv)単座または二座配位リガンドと反応させて、遊離または塩形態の式2E'の化合物を形成する工程；および(b)遊離または塩形態の式2E'の化合物を、(i)式 $XCH_2C(O)OR'$ のハロ酢酸アルキル[式中、Xが、Cl、BrおよびIより選択されるハロゲンであり、R'が、 C_{1-6} アルキル(例えばエチル)である]、(ii)塩基、および(iii)所望によりアルカリ金属またはヨウ化もしくは臭化アンモニウム(例えばヨウ化カリウムまたは臭化テトラブチルアンモニウム)と反応させて、遊離または塩形態の式2Fの化合物を形成する工程を含む、方法を提供する。

40

【0027】

別の態様において、本開示は、式1Jまたは3.1～3.8のいずれかの化合物の製造プロセスにおける、式1Iまたは1.1以降のいずれかの化合物および/または式1Fの化合物および/または式1E'の化合物の使用を提供する。

【0028】

50

別の態様において、本開示は、式2Jまたは4.1～4.8のいずれかの化合物の製造プロセスにおける、式2Iまたは2.1以降のいずれかの化合物および/または式1Fの化合物および/または式1E'の化合物の使用を提供する。

【0029】

別の態様において、本開示は、実質的に純粋な形態の式1Jまたは2Jの化合物を含む活性医薬組成物を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0030】

一態様において、本発明は、遊離または塩形態の式1Iまたは1.1～1.6のいずれかの化合物の製造方法（方法1I）であって、(a)遊離または塩形態の式1E'の化合物を、(i)式 $XCH_2C(O)OR'$ のハロ酢酸アルキル〔式中、Xが、Cl、BrおよびIより選択されるハロゲンであり、R'が、 C_{1-6} アルキル（例えばエチル）である〕、(ii)所望により塩基、および(iii)所望によりアルカリ金属またはヨウ化もしくは臭化アンモニウム（例えばヨウ化カリウムまたは臭化テトラブチルアンモニウム）と反応させて、遊離または塩形態の式1Fの中間体を形成する工程；および(b)式1Fの化合物のペペリジン窒素を脱保護して、遊離または塩形態の式1I（または1.1～1.6のいずれか）の化合物を得る工程を含む、方法を提供する。いくつかの実施態様において、方法は、式1Dの化合物を式1E'の化合物に変換する工程をさらに含む。

10

【0031】

所望により、工程(a)および(b)を、式1Fの中間体を単離または精製することなく行う。いくつかの実施態様において、工程(a)および(b)を、単一の反応ベッセルまたは一連の接続された反応ベッセルにおいて連続的に行う。

20

【0032】

この態様の別の実施態様において、本発明は、遊離または塩形態の式2Iまたは2.1～2.6のいずれかの化合物の製造方法（方法2I）であって、(a)遊離または塩形態の式2E'の化合物を、(i)式 $XCH_2C(O)OR'$ のハロ酢酸アルキル〔式中、Xが、Cl、BrおよびIより選択されるハロゲンであり、R'が、 C_{1-6} アルキル（例えばエチル）である〕、(ii)所望により塩基、および(iii)所望によりアルカリ金属またはヨウ化もしくは臭化アンモニウム（例えばヨウ化カリウムまたは臭化テトラブチルアンモニウム）と反応させて、遊離または塩形態の式2Fの中間体を形成する工程；および(b)式2Fの化合物のペペリジン窒素を脱保護して、遊離または塩形態の式2I（または2.1～2.6のいずれか）の化合物を得る工程を含む、方法を提供する。

30

【0033】

所望により、工程(a)および(b)を、式2Fの中間体を単離または精製することなく行う。いくつかの実施態様において、工程(a)および(b)を、単一の反応ベッセルまたは一連の接続された反応ベッセルにおいて連続的に行う。

【0034】

方法1Iまたは2Iの工程(a)に有用な塩基は、例として、アミン塩基（例えばトリエチルアミン、トリメチルアミン、N,N'-ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン（DBU）または1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン（DABCO））、水素化物（例えば水素化ナトリウム、リチウムまたはカリウム）、アルコキシド（例えばナトリウムまたはカリウムtert-ブトキシド）、炭酸塩（例えば炭酸ナトリウムまたは重炭酸、カリウムまたは炭酸セシウム）またはリン酸塩（例えばリン酸カリウム）が挙げられる、ブレンステッド塩基またはルイス塩基であり得る。好ましい実施態様において、塩基は、アルカリまたはアルカリ土類金属（例えばナトリウム、カリウム、セシウム、バリウムなど）の炭酸塩である。特に好ましい実施態様において、該塩基は、炭酸カリウムである。

40

【0035】

方法1Iまたは2Iの脱保護工程(b)の条件は、必然的に保護基Bの選択によって異なり、例えば酸または塩基の触媒作用または接触水素化を含み得る。したがって、例えば、保護剤

50

が、アシル基、例えばアルカノイル基またはアルコキシカルボニル基（例えばエトキシカルボニル）またはアロイル基である場合、脱保護を、例えば、アルカリ金属の水酸化物、例えば水酸化リチウム、カリウムまたはナトリウムなどの塩基との加水分解により達成し得る。あるいは、アシル保護剤、例えばt-ブトキシカルボニル基を、例えば、塩酸、硫酸またはリン酸またはトリフルオロ酢酸などの適切な酸で処理することによって除去し得る。アリールメトキシカルボニル保護剤、例えばベンジルオキシカルボニル基を、例えば、白金またはパラジウム炭素などの触媒上での水素化によって、またはホウ素トリス(トリフルオロアセテート)などのルイス酸での処理によって除去し得る。該脱保護工程に有用な試薬の更なる例については、Theodora Greenによる「Protective Groups in Organic Synthesis」（出版社：John Wiley & Sons）参照。

10

【0036】

好ましい実施態様において、保護基Bは、カルバメート保護基、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、またはt-ブトキシカルボニルである。該実施態様において、方法11または21の工程(b)は、好ましくは、酸性水溶液、例えば塩酸水溶液または臭化水素酸水溶液を用いて、または非水性酸性媒体、例えば有機溶媒（例えばメタノール、THF、ジオキサン、ジエチルエーテル、酢酸、またはその混合物）中の塩化水素または臭化水素を用いて、または強有機酸（例えばニートリフルオロ酢酸（TFA）、またはジオキサンなどの適切な有機溶媒中のTFA）を用いて実施され得る。好ましい実施態様において、非水性酸性媒体は、有機溶媒（例えば酢酸）中に溶解した臭化水素酸である。

20

【0037】

いくつかの実施態様において、方法11または21の工程(b)は、酸性条件下で実施され、式11または21の化合物は、酸付加塩形態で得られる。例えば、反応は、塩酸または臭化水素酸を用いて実施され、式11または21の化合物を塩酸塩または臭化水素酸塩として得ることができる。他の実施態様において、方法11または21の工程(b)は、酸性条件下で実施され、反応混合物は、遊離塩基形態の式11または21の化合物を得るために、適切な塩基での中和または塩基性化に供される。該中和または塩基性化を実施するための適切な塩基には、所望により水溶液（例えば水酸化ナトリウム水溶液、炭酸ナトリウム水溶液またはアンモニア水溶液）中の、無機塩基、例えば水酸化物、酸化物、炭酸塩および重炭酸塩（例えばアンモニウム、アルカリ金属またはアルカリ土類金属塩基、例えばNaOH、KOH、LiOH、NH₄OH、Ca(OH)₂、CaO、MgO、Na₂CO₃、K₂CO₃、Li₂CO₃、NaHCO₃、KHCO₃、LiHCO₃、CaCO₃、MgCO₃、(NH₄)₂CO₃など）が含まれる。

30

【0038】

いくつかの実施態様において、方法11または21は、それぞれ、式11または21の化合物を、結晶性遊離塩基または結晶性酸付加塩として、例えば塩酸塩または臭化水素酸塩として提供する。本発明者らは、予想外にも、方法11または21、または方法5.1～5.52の1つ以上を用いることにより、これらの化合物を製造する従来技術の方法と比較して、遷移金属不純物（例えば銅）によるコンタミネーションレベルが極めて低い式11または21の化合物が生成されることを発見した。例えば、本発明の方法を用いることにより、約50ppm未満の銅または約10ppm未満の銅または約5ppm未満の銅または約0ppmの銅を含む式11または21の化合物を生成することができる。

40

【0039】

第1態様の特定の実施態様において、本開示は以下を提供する：

5.1 式11または21の化合物が、それぞれ、式1.1～1.6または2.1～2.6のいずれかによる化合物である、方法11または21。

5.2 式1E'および1Fまたは2E'および2Fの化合物の保護基Bが、式P-Zで示される基であり、Pが、CH₂、C(O)、C(O)OおよびS(O)₂より選択され、Zが、置換されていてもよいアルキル、アリール、アルキルアリールまたは-OR'であり、ここでR'が、アルキル、アリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルである、方法11もしくは21または5.1。

5.3 保護基Bが、アシル基（例えばアルカノイル基またはアルコキシカルボニル基）、例

50

例えば、*t*-ブトキシカルボニル、フェノキシカルボニル、エトキシカルボニルまたはメトキシカルボニル、または置換されていてもよいベンジルオキシカルボニルである、方法5.2。

5.4 保護基Bが、エトキシカルボニルである、方法5.3。

5.5 保護基Bが、置換されていてもよいベンジル基、例えば、ベンジル、4-メトキシベンジルまたは2,4-ジメトキシベンジルである、方法5.2。

5.6 工程(a)のハロ酢酸アルキルが、クロロ酢酸アルキルまたはブromo酢酸アルキルである、方法11もしくは21または5.1以降のいずれか。

5.7 工程(a)のハロ酢酸アルキルのR'基が、メチルおよびエチルより選択される、方法11もしくは21または5.1以降のいずれか。

5.8 ハロ酢酸アルキルが、ブromo酢酸エチルである、方法5.6または5.7。

10

5.9 工程(a)のハロ酢酸アルキルが、1.0~2.0当量、例えば1.0~1.5当量または1.1~1.3当量、または約1.25当量の量で存在する、方法11もしくは21または5.1以降のいずれか。

5.10 工程(a)の塩基が、例えばアミン、アルコキシド、炭酸およびリン酸、およびその混合物より選択される、プレnstテッド塩基である、方法11もしくは21または5.1以降のいずれか。

5.11 工程(a)の塩基が、炭酸塩基、例えば、アルカリまたはアルカリ土類金属の炭酸塩または重炭酸塩、またはその混合物である、方法5.10。

5.12 工程(a)の塩基が、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウムまたは重炭酸カリウム、またはその混合物より選択される、方法5.11。

5.13 工程(a)の塩基が、所望により1.0~3当量、例えば2~2.5当量、または約1.3~1.5当量の量で、炭酸カリウムを含む、方法5.12。

20

5.14 工程(a)が、例えばヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、ヨウ化リチウム、臭化ナトリウム、臭化カリウム、臭化リチウム、または臭化もしくはヨウ化テトラアルキルアンモニウム（例えば、臭化またはヨウ化テトラブチルアンモニウム）より選択される、アルカリ金属またはヨウ化もしくは臭化アンモニウムを含む、方法11もしくは21または5.1以降のいずれか。

5.15 工程(a)が、ヨウ化カリウムを含む、方法5.14。

5.16 工程(a)の溶媒が、アセトン、ジオキサンまたはトルエンである、方法11もしくは21または5.1以降のいずれか。

5.17 工程(a)の溶媒が、アセトンである、方法5.16。

30

5.18 脱保護工程(b)が、酸または塩基介在性切断反応、加水分解反応（例えば酸または塩基触媒される）または水素化反応である、方法11もしくは21または5.1以降のいずれか。

5.19 脱保護工程(b)が、酸性加水分解、例えば水性または非水性酸性加水分解である、方法5.18。

5.20 酸性加水分解が、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸および硝酸より選択される酸、所望により過剰な酸（例えば10~30モル当量の酸）を含む、方法5.19。

5.21 酸性加水分解が、非水性溶媒、例えば、酢酸、エーテルまたはTHF中の酸を含む、方法5.19。

5.22 酸性加水分解が、水性溶媒、例えば水または水-アルコール混合物（例えば、水-メタノールまたは水-エタノール）中の酸を含む、方法5.19。

40

5.23 脱保護工程(b)が、酢酸中臭化水素酸（例えば、AcOH中33%w/wHBr）の使用を含む、方法5.22。

5.24 脱保護工程が、臭化水素酸または臭化水素の使用を含み、該工程が、初期または最終生成物を、極性溶媒（例えば、酢酸エチル、メチル*tert*-ブチルエーテル、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、またはその組合せ、またはその1つ以上を連続して）で洗浄して、生成物から臭素を除去することをさらに含む、方法5.18~5.23のいずれか。

5.25 工程(b)が、式11または21の化合物の酸付加塩形態（例えばHClまたはHBr塩）を得て、式11または21の化合物の酸付加塩形態を対応の遊離塩基形態へ変換する中和工程をさらに含む、方法5.18~5.24のいずれか。

50

- 5.26 中和工程が、式11または21の化合物の酸付加塩形態を、無機塩基（例えば、アンモニウム、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物、アルコキシド、炭酸塩または重炭酸塩）と混合することを含む、方法5.25。
- 5.27 無機塩基が、水酸化アンモニウム、所望により水性アンモニア（例えば、25% w/v 水性アンモニア）の形態である、方法5.26。
- 5.28 脱保護工程(b)が、例えば有機溶媒中の有機塩基（例えばピペリジン）を含む、塩基介在性切断である、方法5.18。
- 5.29 脱保護工程(b)が、水素化反応、例えば、遷移金属触媒（例えば白金またはパラジウム）および水素を含む接触水素である、方法5.18。
- 5.30 式11または21の化合物（例えば、化合物1.1～1.6または21.～2.6のいずれか）を、固体、例えば非晶質または結晶性固体（遊離塩基または酸付加塩形態のいずれかで）として得る、方法11もしくは21または5.1以降のいずれか。 10
- 5.31 式11または21の化合物（例えば、化合物1.1～1.6または21.～2.6のいずれか）を、実質的に純粋な形態、例えば90重量%超の純度または95重量%超の純度、最大100重量%の純度で得る、方法11もしくは21または5.1以降のいずれか。
- 5.32 式11または21の化合物（例えば、化合物1.1～1.6または21.～2.6のいずれか）を、遊離形態（すなわち遊離塩基形態）で、所望により結晶性固体として得る、方法11もしくは21または5.1以降のいずれか。
- 5.33 式11または21の化合物（例えば、化合物1.1～1.6または21.～2.6のいずれか）を、塩形態、例えば酸付加塩形態で得る、方法11もしくは21または5.1以降のいずれか。 20
- 5.34 式11または21の化合物（例えば、化合物1.1～1.6または21.～2.6のいずれか）を、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヒドロヨウ化物、ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩またはメタンスルホン酸塩より選択される付加塩として、例えば1:1～2:1の塩基対酸のモル比で得る、方法5.47。
- 5.35 式11または21の化合物（例えば、化合物1.1～1.6または21.～2.6のいずれか）を、塩酸塩または臭化水素酸塩、例えば、固体の塩酸塩または臭化水素酸塩または結晶性固体の塩酸塩または臭化水素酸塩として得る、方法5.48。
- 5.36 方法を、式1Fまたは2Fで示される中間体を単離または精製することなく行う、方法11もしくは21または5.1以降のいずれか。
- 5.37 工程(a)および(b)を、単一の反応ベッセルまたは一連の接続された反応ベッセルにおいて連続的に行う、方法11もしくは21または5.1以降のいずれか。 30
- 5.38 式11または21の化合物（例えば、化合物1.1～1.6または21.～2.6のいずれか）を、約50ppm未満の銅、約10ppm未満の銅または約5ppm未満の銅または約0ppmの銅を有する形態で得る、方法11もしくは21または5.1以降のいずれか。
- 5.39 式11または21の化合物のピペリジン窒素を、本明細書に記載の適切なアルキル化剤でアルキル化して、遊離または塩形態の式1Jまたは2Jの化合物を得る、工程(c)をさらに含む、方法11もしくは21または5.1以降のいずれか。
- 5.40 式1Jまたは2Jの化合物を、工程(c)から遊離塩基形態で得て、该方法が、遊離塩基形態の式1Jまたは2Jの化合物を、塩形態、例えば酸付加塩形態（例えばトシル酸塩形態）の式1Jまたは2Jの化合物へ変換する工程(d)をさらに含む、方法5.53。 40
- 5.41 式3.1～3.12または4.1～4.12に記載される、式1Jまたは2Jの化合物をそれぞれ提供する、方法5.53または5.54。
- 5.42 本明細書全体の任意の実施態様に記載される、
- a. 遊離または塩形態の2-プロモフェニルヒドラジンを遊離または塩形態、所望により水和物形態の4-ピペリジノンと、所望により酢酸溶媒中で、反応させることにより、式1Aの化合物を製造する工程；
- b. (a)式1Aの化合物を式1Bの化合物へ還元すること（所望により、該還元が、トリエチルシランおよびメタンスルホン酸との式1Aの化合物の反応を含む）、および(b)キラル塩分割またはキラルクロマトグラフィーにより式1Bの立体異性体を分離して、式1Cまたは2Cの化合物を得ること（所望により、該キラル塩分割が、S-マンデル酸を用いる単回分割 50

工程で行われる)により、遊離または塩形態の式1Cまたは2Cの化合物を製造する工程；
 c. 式1Cまたは2Cの化合物のピペリジンアミンを保護剤で塩基の存在下保護することにより、遊離または塩形態の式1Dまたは2Dの化合物を製造する工程；
 d. 式1Dまたは2Dの化合物を(a)ベンゾフェノンイミン、(b)遷移金属触媒、(c)塩基、および所望により(d)単座または二座配位リガンドと反応させることにより、遊離または塩形態の式1E'または2E'の化合物を製造する工程
 のいずれかまたはすべてをさらに含む、方法1Iもしくは2Iまたは5.1～5.55のいずれか。

【0040】

別の態様において、本発明は、遊離または塩形態の式1Jまたは3.1～3.8のいずれかの化合物の製造方法(方法1J)であって、(a)遊離または塩形態の式1E'の化合物を、(i)式XCH₂C(O)OR'のハロ酢酸アルキル[式中、Xが、Cl、BrおよびIより選択されるハロゲンであり、R'が、C₁₋₆アルキル(例えばエチル)である]、(ii)所望により塩基、および(iii)所望によりアルカリ金属またはヨウ化もしくは臭化アンモニウム(例えばヨウ化カリウムまたは臭化テトラブチルアンモニウム)と反応させて、遊離または塩形態の式1Fの中間体を形成する工程；(c)式1Fの化合物のピペリジン窒素を脱保護して、遊離または塩形態の式1I(または1.1～1.6のいずれか)の化合物を得る工程；および(c)式1Iの化合物のピペリジン窒素を、適切なアルキル化剤でアルキル化させて、遊離または塩形態の式1J(または3.1～3.8のいずれか)の化合物を得る工程；および所望により(d)遊離形態の式1Jの化合物を、塩形態、例えば医薬的に許容される塩形態、例えば酸付加塩形態(例えばトシル酸塩形態)の式1J(または3.1～3.8のいずれか)の化合物に変換する工程を含む、方法を提供する。いくつかの実施態様において、方法は、式1Dの化合物を式1E'の化合物に変換する工程をさらに含む。

【0041】

第2の別の実施態様において、本発明は、遊離または塩形態の式2Jまたは4.1～4.8のいずれかの化合物の製造方法(方法2J)であって、(a)遊離または塩形態の式2E'の化合物を、(i)式XCH₂C(O)OR'のハロ酢酸アルキル[式中、Xが、Cl、BrおよびIより選択されるハロゲンであり、R'が、C₁₋₆アルキル(例えばエチル)である]、(ii)所望により塩基、および(iii)所望によりアルカリ金属またはヨウ化もしくは臭化アンモニウム(例えばヨウ化カリウムまたは臭化テトラブチルアンモニウム)と反応させて、遊離または塩形態の式2Fの中間体を形成する工程；(b)式2Fの化合物のピペリジン窒素を脱保護して、遊離または塩形態の式2I(または2.1～2.6のいずれか)の化合物を得る工程；および(c)式1Iの化合物のピペリジン窒素を、適切なアルキル化剤でアルキル化させて、遊離または塩形態の式2J(または4.1～4.8のいずれか)の化合物を得る工程；および所望により(d)遊離形態の式2Jの化合物を、塩形態、例えば医薬的に許容される塩形態、例えば酸付加塩形態(例えばトシル酸塩形態)の式2J(または4.1～4.8のいずれか)の化合物に変換する工程を含む、方法を提供する。いくつかの実施態様において、方法は、式2Dの化合物を式2E'の化合物に変換する工程をさらに含む。

【0042】

すべての点で、方法1Jおよび2Jの工程(a)および(b)は、方法5.1～5.42のいずれかをそれぞれ含む、方法1Iおよび2Iについての上記の説明に従って実施し得る。

【0043】

方法1Jまたは2Jの工程(c)に適切なアルキル化剤は、一般式Q-Xの化合物を含み、式中、Qは、4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブチルおよび3-(4-フルオロフェノキシ)プロピルより選択され、Xは、任意の適切な脱離基である。脱離基は、求核置換反応に適することが当該技術分野で知られている実体である。いくつかの実施態様において、Xは、クロロ、ブromo、ヨード、C₁₋₄アルキルスルホニルオキシ(例えばメタンスルホニルオキシ)および所望により置換されていてもよいアリールスルホニルオキシ(例えば、ベンゼンスルホニルオキシ、4-ニトロベンゼンスルホニルオキシ、4-ハロスルホニルオキシなど)より選択される。

【0044】

10

20

30

40

50

いくつかの実施態様において、方法1Jまたは2Jの工程(c)は、適切な塩基をさらに含む。適切な塩基としては、有機塩基、例えばアミン塩基（例えば、アンモニア、トリエチルアミン、N,N'-ジイソプロピルエチルアミンまたは4-(ジメチルアミノ)ピリジン（DMAP）、1,5-ジアザビシクル[4.3.0]-ノナ-5-エン（DBN）、1,5-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-5-エン（DBU））；または無機塩基、例えば水素化物（例えば水素化ナトリウム、リチウムまたはカリウム）、アルコキシド（例えばナトリウム、カリウムまたはリチウムt-ブトキシド）、アリアルコキシド（例えば、リチウム、ナトリウムまたはカリウムフェノキシド）、またはアルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩、重炭酸塩、リン酸塩または水酸化物（例えば、ナトリウム、マグネシウム、カルシウム、カリウム、セシウムまたはバリウムの炭酸塩、重炭酸塩、水酸化物またはリン酸塩）が挙げられるがこれらに限定されない。所望により、工程(c)は、無機ヨウ化物塩、例えばヨウ化カリウムまたはヨウ化ナトリウム、好ましくはヨウ化カリウムをさらに含み得る。適切な溶媒は、極性プロトン性および/または極性非プロトン性溶媒、例えばアセトニトリル、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、メタノール、エタノール、イソプロパノール、およびその混合物を含む。好ましい実施態様において、工程(c)は、アルキル化剤の1-クロロ-3-(4-フルオロフェノキシ)プロパン、およびトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウムおよび炭酸ナトリウムより選択される塩基と、式1Iまたは2Iの化合物の反応を含む。塩基を用いる場合、塩基の量は、触媒量（例えば0.01当量）から過剰量（例えば10当量以上）までの任意の量である。いくつかの実施態様において、反応は、1.0～10.0当量の塩基、例えば3.0～10.0または4.0～6.0当量の塩基で実施される。

10

20

【0045】

方法1Jまたは2Jの工程(c)から得られる式1Jまたは2Jの化合物は、遊離塩基または塩として得ることができる。適切な塩形態は、酸付加塩、例えばリン酸塩、硫酸塩、ハロゲン化水素酸塩（例えば塩酸塩）およびカルボン酸塩（例えば酢酸塩またはギ酸塩）を含む。式1Jまたは2Jの化合物の遊離塩基形態または塩形態のいずれかを、任意の適切な方法によって、例えば単離または精製し得る。いくつかの実施態様において、工程(c)の反応は、過剰な塩基の存在下で実施され、これによって、反応混合物からの式1Jまたは2Jの化合物の遊離塩基の単離を可能にし得る（例えば、水/有機抽出、および/またはクロマトグラフィー、および/または適切な溶媒からの沈殿、および/または反応溶媒の蒸発による）。いくつかの実施態様において、工程(c)の反応は、塩基の非存在下で、または1当量未満の塩基（例えば0.5当量以下または触媒量）の存在下で実施される。特に塩基の非存在下で実施される場合、工程(c)は、式1Jまたは2Jの化合物の酸付加塩を生成し得て、ここで、塩の酸成分は、アルキル化剤に由来する。例えば、式1Iまたは2Iの化合物が上記で定義されるアルキル化剤QXで処理され、付加塩基が非存在下である場合、得られた式1Jまたは2Jの化合物は、基Xに対応する酸付加塩として得ることができる（例えば、Xがクロロである場合、式1Jまたは2Jの化合物を、塩酸塩付加塩形態で得ることができる）。いくつかの実施態様では、工程(c)の反応中に等モルまたは中程度に過剰の塩基が用いられるが、精製前または精製中に、過剰の酸（例えば塩酸）が加えられ、酸付加塩（例えば塩酸塩）としての式1Jまたは2Jの化合物を生じる。

30

40

【0046】

いくつかの実施態様において、方法1Jまたは2Jの工程(c)は、遊離形態（すなわち遊離塩基形態）の式1Jまたは2Jの化合物を生成し、この形態は、単離および/または精製され、その後所望により、工程(d)を、該式1Jまたは2Jの化合物の遊離塩基形態を、該式1Jまたは2Jの化合物の塩形態、例えば医薬的に許容される塩形態（例えば酸付加塩）に変換するために行う。いくつかの実施態様において、該式1Jまたは2Jの化合物のこの酸付加塩形態は、さらに単離および/または精製される。理論に拘束されるものではないが、遊離形態の式1Jまたは2Jの化合物を最初に単離し、続いてこの化合物を塩形態（例えば酸付加塩形態）に変換することにより、より高い純度および/または加工性の最終生成物（式1Jまたは2Jの化合物）が得られると考えられる。

50

【 0 0 4 7 】

方法1Jまたは2Jの工程(d)は、式1Jまたは2Jの化合物の遊離塩基形態を、水もしくは有機溶媒または2つの混合物中で適切な酸と反応させて、例えば本発明の式1Jまたは2Jの医薬的に許容される酸付加塩を得ることにより実施され得る。適切な酸は、当技術分野で一般的に知られており、例えば塩酸またはトルエンスルホン酸を含み得る。一価の酸（例えば塩酸またはトルエンスルホン酸）が用いられる場合、工程(d)は、用いられる酸対遊離塩基のモル当量（例えば、1：1の酸対遊離塩基から1：2の酸対遊離塩基まで）に応じて、一付加塩または二付加塩を生じ得る。

【 0 0 4 8 】

この態様の特定の実施態様において、本開示は以下を提供する：

- 6.1 式1Iまたは2Iの化合物が、それぞれ、式1.1～1.6または2.1～2.6のいずれかによる化合物である、方法1Jまたは2J。 10
- 6.2 式1E'および1Fまたは2E'および2Fの化合物の保護基Bが、式P-Zで示される基であり、Pが、CH₂、C(O)、C(O)OおよびS(O)₂より選択され、Zが、置換されていてもよいアルキル、アリール、アルキルアリールまたは-OR'であり、ここでR'が、アルキル、アリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルである、方法1Iもしくは2Iまたは6.1。 20
- 6.3 保護基Bが、アシル基（例えばアルカノイル基またはアルコキシカルボニル基）、例えば、t-ブトキシカルボニル、フェノキシカルボニル、エトキシカルボニルまたはメトキシカルボニル、または置換されていてもよいベンジルオキシカルボニルである、方法6.2。
- 6.4 保護基Bが、エトキシカルボニルである、方法6.3。 20
- 6.5 保護基Bが、置換されていてもよいベンジル基、例えば、ベンジル、4-メトキシベンジルまたは2,4-ジメトキシベンジルである、方法6.2。
- 6.6 工程(a)のハロ酢酸アルキルが、クロロ酢酸アルキルまたはブロモ酢酸アルキルである、方法1Jもしくは2Jまたは6.1以降のいずれか。
- 6.7 工程(a)のハロ酢酸アルキルのR'基が、メチルおよびエチルより選択される、方法1Jもしくは2Jまたは6.1以降のいずれか。
- 6.8 ハロ酢酸アルキルが、ブロモ酢酸エチルである、方法6.6または6.7。
- 6.9 工程(a)のハロ酢酸アルキルが、1.0～2.0当量、例えば1.0～1.5当量または1.1～1.3当量、または約1.25当量の量で存在する、方法1Jもしくは2Jまたは6.1以降のいずれか。 30
- 6.10 工程(a)の塩基が、例えばアミン塩基、アルコキシド、炭酸およびリン酸、およびその混合物より選択される、ブレンステッド塩基である、方法1Iもしくは2Iまたは6.1以降のいずれか。
- 6.11 工程(a)の塩基が、炭酸塩基、例えば、アルカリまたはアルカリ土類金属の炭酸塩または重炭酸塩、またはその混合物である、方法6.10。
- 6.12 工程(a)の塩基が、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウムまたは重炭酸カリウム、またはその混合物より選択される、方法6.11。
- 6.13 工程(a)の塩基が、所望により1.0～3当量、例えば2～2.5当量、または約1.3～1.5 2.2当量の量で、炭酸カリウムを含む、方法6.12。
- 6.14 工程(a)が、例えばヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、ヨウ化リチウム、臭化ナトリウム、臭化カリウムまたは臭化リチウム、または臭化もしくはヨウ化テトラアルキルアンモニウム（例えば、臭化またはヨウ化テトラブチルアンモニウム）より選択される、アルカリ金属またはヨウ化もしくは臭化アンモニウムを含む、方法1Iもしくは2Iまたは6.1 以降のいずれか。 40
- 6.15 工程(a)が、ヨウ化カリウムを含む、方法6.14。
- 6.16 工程(a)の溶媒が、アセトン、ジオキサンまたはトルエンである、方法1Iもしくは2 Iまたは6.1以降のいずれか。
- 6.17 工程(a)の溶媒が、アセトンである、方法6.16。
- 6.18 脱保護工程(b)が、酸または塩基介在性切断反応、加水分解反応（例えば酸または塩基触媒される）または水素化反応である、方法1Iもしくは2Iまたは6.1以降のいずれか。 50

6.19 脱保護工程(b)が、酸性加水分解、例えば水性または非水性酸性加水分解である、方法6.18。

6.20 酸性加水分解が、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸および硝酸より選択される酸、所望により過剰な酸（例えば10～30モル当量の酸）を含む、方法6.19。

6.21 酸性加水分解が、非水性溶媒、例えば、酢酸、エーテルまたはTHF中の酸を含む、方法6.19。

6.22 酸性加水分解が、水性溶媒、例えば水または水-アルコール混合物（例えば、水-メタノールまたは水-エタノール）中の酸を含む、方法6.19。

6.23 脱保護工程(b)が、酢酸中臭化水素酸（例えば、AcOH中33% w/w HBr）の使用を含む、方法6.22。

6.24 脱保護工程が、臭化水素酸または臭化水素の使用を含み、該工程が、初期または最終生成物を、極性溶媒（例えば、酢酸エチル、メチルtert-ブチルエーテル、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、またはその組合せ、またはその1つ以上を連続して）で洗浄して、生成物から臭素を除去することをさらに含む、方法6.18～6.23のいずれか。

6.25 工程(b)が、式11または21の化合物の酸付加塩形態（例えばHClまたはHBr塩）を得て、式11または21の化合物の酸付加塩形態を対応の遊離塩基形態へ変換する中和工程をさらに含む、方法6.18～6.24のいずれか。

6.26 中和工程が、式11または21の化合物の酸付加塩形態を、無機塩基（例えば、アンモニウム、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物、アルコキシド、炭酸塩または重炭酸塩）と混合することを含む、方法6.25。

6.27 無機塩基が、水酸化アンモニウム、所望により水性アンモニア（例えば、25% w/v 水性アンモニア）の形態である、方法6.26。

6.28 脱保護工程(b)が、例えば有機溶媒中の有機塩基（例えばピペリジン）を含む、塩基介在性切断である、方法6.18。

6.29 脱保護工程(b)が、水素化反応、例えば、遷移金属触媒（例えば白金またはパラジウム）および水素を含む接触水素である、方法6.18。

6.30 式11または21の化合物（例えば、化合物1.1～1.6または2.1～2.6のいずれか）を、固体、例えば非晶質または結晶性固体（遊離塩基または酸付加塩形態のいずれかで）として得る、方法11もしくは21または6.1以降のいずれか。

6.31 式11または21の化合物（例えば、化合物1.1～1.6または2.1～2.6のいずれか）を、実質的に純粋な形態、例えば90重量%超の純度または95重量%超の純度、98.5%超の純度、最大100重量%の純度で得る、方法11もしくは21または6.1以降のいずれか。

6.32 式11または21の化合物（例えば、化合物1.1～1.6または2.1～2.6のいずれか）を、遊離形態（すなわち遊離塩基形態）で、所望により結晶性固体として得る、方法11もしくは21または6.1以降のいずれか。

6.33 式11または21の化合物（例えば、化合物1.1～1.6または2.1～2.6のいずれか）を、塩形態、例えば酸付加塩形態で得る、方法11もしくは21または6.1以降のいずれか。

6.34 式11または21の化合物（例えば、化合物1.1～1.6または2.1～2.6のいずれか）を、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヒドロヨウ化物、ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩またはメタンスルホン酸塩より選択される付加塩として、例えば1:1～2:1の塩基対酸のモル比で得る、方法6.33。

6.35 式11または21の化合物（例えば、化合物1.1～1.6または2.1～2.6のいずれか）を、塩酸塩または臭化水素酸塩、例えば、固体の塩酸塩または臭化水素酸塩または結晶性固体の塩酸塩または臭化水素酸塩として得る、方法6.34。

6.36 方法を、式1Fまたは2Fで示される中間体を単離または精製することなく行う、方法11もしくは21または6.1以降のいずれか。

6.37 工程(a)および(b)を、単一の反応ベッセルまたは一連の接続された反応ベッセルにおいて連続的に行う、方法11もしくは21または6.1以降のいずれか。

6.38 式11または21の化合物（例えば、化合物1.1～1.6または2.1～2.6のいずれか）を

10

20

30

40

50

、約50ppm未満の銅、約10ppm未満の銅または約5ppm未満の銅または約0ppmの銅を有する形態で得る、方法1Iもしくは2Iまたは6.1以降のいずれか。

6.39 式1Jまたは2Jの化合物が、それぞれ、式3.1～3.8または4.1～4.8の化合物である、方法1Iもしくは2Iまたは6.1以降のいずれか。

6.40 工程(c)の適切なアルキル化剤が、一般式Q-Xの化合物であり、式中、Qが、4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブチルおよび3-(4-フルオロフェノキシ)プロピルより選択され、Xが、任意の適切な脱離基(例えば、求核置換反応に適することが当該技術分野で知られている官能基)である、方法1Iもしくは2Iまたは6.1以降のいずれか。

6.41 基Xが、クロロ、プロモ、ヨード、C₁₋₄アルキルスルホニルオキシ(例えばメタン
スルホニルオキシ)および所望により置換されていてもよいアリールスルホニルオキシ(10
例えば、ベンゼンスルホニルオキシ、4-ニトロベンゼンスルホニルオキシ、4-ハロスルホ
ニルオキシなど)より選択される、方法6.40。

6.42 式1Jまたは2Jの化合物の基Qが、4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブチルである
、方法1Iもしくは2Iまたは6.1以降のいずれか。

6.43 式1Jまたは2Jの化合物の基Qが、3-(4-フルオロフェノキシ)プロピルである、方法
1Iもしくは2Iまたは6.1以降のいずれか。

6.44 アルキル化剤が、4-クロロ-4'-フルオロブチロフェノンまたは1-クロロ-3-(4-フル
オロフェノキシ)プロパンである、方法1Iもしくは2Iまたは6.1以降のいずれか。

6.45 工程(c)が、アルキル化剤(例えば、1-クロロ-3-(4-フルオロフェノキシ)プロパン
)を、1～3当量、例えば1～2当量または1.25～1.75当量、または約1.5当量、例えば1.
35～1.65当量の量で含む、方法1Iもしくは2Iまたは6.1以降のいずれか。 20

6.46 工程(c)が、適切な塩基、例えば、有機塩基(例えばアミン塩基)または無機塩基(20
例えば水素化物、アルコキシド、アリーロキシド、炭酸塩、重炭酸塩、リン酸塩または
水酸化物塩基)をさらに含む、方法1Iもしくは2Iまたは6.1以降のいずれか。

6.47 工程(c)の塩基が、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸ナトリウ
ムおよび炭酸カリウムより選択される、方法6.46。

6.48 工程(c)の塩基が、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンである、方
法6.47。

6.49 トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンが、1～10当量、例えば2～1
0当量、または4～6当量、または約5当量、例えば4.5～5.5当量の量で存在する、方法6.
48。 30

6.50 工程(c)が、無機ヨウ化物塩(例えば、ヨウ化カリウムまたはヨウ化ナトリウム)を
、所望により0.75～1.5当量または1～1.25当量、または約1当量、例えば0.9～1.1当量
の量で、さらに含む、方法1Iもしくは2Iまたは6.1以降のいずれか。

6.51 工程(d)の溶媒が、ジメチルスルホキシドである、方法1Iもしくは2Iまたは6.1以降
のいずれか。

6.52 式1Jまたは2Jの化合物を、工程(c)から遊離塩基形態で得る、方法1Iもしくは2Iま
たは6.1以降のいずれか。

6.53 遊離塩基形態の式1Jまたは2Jの化合物を、(i)反応混合物を有機溶媒(例えば酢酸
エチル)および水で希釈する工程、(ii)有機層を分離し、真空下で低容量まで濃縮する工程 40
、および(iii)残渣を非極性溶媒(例えば、ペンタン、n-ペンタン、ヘキサン、n-ヘキサン
、ヘプタン、n-ヘプタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、またはその組合せ)と1～5
回(例えば3回)共蒸発させ、続いて固体をろ過により回収する工程を含む方法により、
反応混合物から単離する、方法6.52。

6.54 式1Jまたは2Jの化合物を単離するプロセスが、粗生成物を適切な溶媒(例えばアセ
トニトリル、アセトンおよび/またはメタノール)から沈殿させて、遊離塩基固体を得る
(例えば、粗生成物を該溶媒でスラリー化させ、ろ過し、生成物固体を回収する、および
/または生成物を該溶媒から再結晶化させる)工程を含む、方法6.53。

6.55 粗生成物を、5:1～1:5の溶媒比の二成分溶媒混合物、例えばアセトン-メタノー
ルまたはアセトン-酢酸エチルから再結晶化する、方法6.54。 50

6.56 再結晶化溶媒が、アセトン対メタノールが2:1~4:1、例えばアセトン対メタノールが3:1である、アセトン-メタノールである、方法6.55。

6.57 方法が、粗生成物をアセトニトリルでスラリー化させ、続いて、二成分溶媒（例えばアセトン-メタノール）で再結晶化させることを含む、方法6.54~6.56のいずれか。

6.58 式1Jまたは2Jの化合物を、工程(c)から塩形態、例えば酸付加塩（例えば塩酸塩）で得る、方法1Iもしくは2Iまたは6.1以降のいずれか。

6.59 式1Jまたは2Jの化合物を、工程(c)から遊離塩基形態で得て、該方法が、遊離塩基形態の式1Jまたは2Jの化合物を、塩形態、例えば酸付加塩形態（例えばトシル酸塩形態）の式1Jまたは2Jの化合物へ変換する工程(d)をさらに含む、方法6.52~6.58のいずれか。

6.60 工程(d)が、遊離塩基形態の式1Jまたは2Jの化合物を、酸（例えばトルエンスルホン酸）を用いて、遊離塩基に対して1.25~2.00モル当量（例えば1.3~1.6当量、または約1.5当量）の酸の量で、適切な溶媒（例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、アセトニトリル、メチルイソブチルケトン、メチルエチルケトン）中で処理することを含む、方法5.59。

6.61 工程(d)の温度が、25 ~ 100、例えば30 ~ 60 または45 ~ 55、または50 である、方法5.59または6.60。

6.62 酸が、トルエンスルホン酸であり、溶媒が、メチルエチルケトンである、方法6.60または6.61。

6.63 工程(d)が、固体形態、所望により結晶形態の、式1Jまたは2Jの化合物の自発的沈殿をもたらす、所望により、続いて溶媒（例えば塩形成溶媒）で洗浄する、方法5.59~6.62のいずれか。

6.64 方法が、遊離塩基形態、所望により固体結晶遊離塩基形態の、式1Jまたは2Jの化合物を提供する、方法1Iもしくは2Iまたは6.1以降のいずれか。

6.65 方法が、酸付加塩形態、所望により固体結晶塩形態の、式1Jまたは2Jの化合物を提供する、方法1Iもしくは2Iまたは6.1以降のいずれか。

6.66 酸付加塩形態が、トシル酸塩形態である、方法6.65。

6.67 方法が、他のすべての立体異性体と比較して、少なくとも70%、好ましくは少なくとも80%、より好ましくは少なくとも90%、最も好ましくは95%超、最大100%のシス立体異性体の、式1Jまたは2Jの化合物を提供する、方法1Iもしくは2Iまたは6.1以降のいずれか。

6.68 方法が、実質的にエナンチオマー的に純粋な形態、例えば、少なくとも90% e.e.、好ましくは少なくとも95% e.e.、または少なくとも97% e.e.、または少なくとも99% e.e.、または少なくとも99.5% e.e.、または少なくとも99.9% e.e.、最大100% e.e.である、式1Jまたは2Jの化合物を提供する、方法1Iもしくは2Iまたは6.1以降のいずれか。

6.69 方法が、例えばHPLCにより測定して、実質的に純粋な形態、例えば5%超純粋な形態、または97%超、98%超、98.5%超、99%超、99.5%超または99.9%超純粋な形態、最大100%純粋な形態の、式1Jまたは2Jの化合物を提供する、方法1Iもしくは2Iまたは6.1以降のいずれか。

6.70 方法が、約50ppm未満の銅、約10ppm未満の銅または約5ppm未満の銅または約0ppmの銅を有する形態の式1Jまたは2Jの化合物を提供する、方法1Iもしくは2Iまたは6.1以降のいずれか。

6.71 方法が、少なくとも0.001重量%かつ2重量%未満の、式1Kもしくは2Kまたは1Lもしくは2Lの化合物より選択される少なくとも1つの化合物と混合された式1Jまたは2Jの化合物を提供する、方法1Iもしくは2Iまたは6.1~6.70のいずれか。

6.72 方法が、少なくとも0.10重量%かつ2重量%未満の、式1Kもしくは2Kまたは1Lもしくは2Lの化合物より選択される少なくとも1つの化合物と混合された式1Jまたは2Jの化合物を提供する、方法6.71。

6.73 方法が、少なくとも1.0重量%かつ2.0重量%未満の、式1Kまたは2Kの化合物と混合された式1Jまたは2Jの化合物を提供する、方法6.72。

6.74 方法が、少なくとも1.0重量%かつ2.0重量%未満の、式1Lまたは2Lの化合物と混

10

20

30

40

50

合された式1Jまたは2Jの化合物を提供する、方法6.72または6.73。

6.75 方法が、1.0重量%未満の1-クロロ-3-(4-フルオロフェノキシ)プロパン)、例えば0.5%重量%未満、0.25%重量%未満、0.15%重量%未満、0.10%重量%未満、または0.08重量%未満の1-クロロ-3-(4-フルオロフェノキシ)プロパン)と混合された式1Jまたは2Jの化合物を提供する、方法1Iもしくは2Iまたは6.1以降のいずれか。

6.76 方法が、5000ppm未満の任意の有機溶媒(例えばアセトン、アセトニトリルまたはメタノール)、例えば4000ppm未満、3000ppm未満、1500ppm未満、1000ppm未満、500ppm未満または410ppm未満の任意のこのような有機溶媒と混合された式1Jまたは2Jの化合物を提供する、方法1Iもしくは2Iまたは6.1以降のいずれか。

6.77 基Qが-O-である、式1Kもしくは2Kまたは1Lもしくは2Lの化合物である、方法6.71~6.86のいずれか。

6.78 本明細書全体の任意の実施態様に記載される、

a. 遊離または塩形態の2-プロモフェニルヒドラジンを遊離または塩形態、所望により水和物形態の4-ピペリジノンと、所望により酢酸溶媒中で、反応させることにより、式1Aの化合物を製造する工程；

b. (a)式1Aの化合物を式1Bの化合物へ還元すること(所望により、該還元が、トリエチルシランおよびメタンスルホン酸との式1Aの化合物の反応を含む)、および(b)キラル塩分割またはキラルクロマトグラフィーにより式1Bの立体異性体を分離して、式1Cまたは2Cの化合物を得ること(所望により、該キラル塩分割が、S-マンデル酸を用いる単回分割工程で行われる)により、遊離または塩形態の式1Cまたは2Cの化合物を製造する工程；

c. 式1Cまたは2Cの化合物のピペリジニアミンを保護剤で塩基の存在下保護することにより、遊離または塩形態の式1Dまたは2Dの化合物を製造する工程；

d. 式1Dまたは2Dの化合物を(a)ベンゾフェノンイミン、(b)遷移金属触媒、(c)塩基、および所望により(d)単座または二座配位リガンドと反応させることにより、遊離または塩形態の式1E'または2E'の化合物を製造する工程

のいずれかまたはすべてをさらに含む、方法1Iもしくは2Iまたは6.1~6.77いずれか。

【0049】

別の態様において、本発明は、遊離または塩形態の式1Fの化合物の製造方法(方法1F)であって、(a)遊離または塩形態の式1Dの化合物を、(i)ベンゾフェノンイミン、(ii)遷移金属触媒、(iii)塩基、および所望により(iv)単座または二座配位リガンドと反応させて、遊離または塩形態の式1E'の化合物を形成する工程；および(b)遊離または塩形態の式1E'の化合物を、(i)式 $XCH_2C(O)OR'$ のハロ酢酸アルキル[式中、Xが、Cl、BrおよびIより選択されるハロゲンであり、R'が、 C_{1-6} アルキル(例えばエチル)である]、(ii)塩基、および(iii)所望によりアルカリ金属またはヨウ化もしくは臭化アンモニウム(例えばヨウ化カリウムまたは臭化テトラブチルアンモニウム)と反応させて、遊離または塩形態の式1Fの化合物を形成する工程を含む、方法を提供する。

【0050】

この態様の別の実施態様において、本発明は、遊離または塩形態の式2Fの化合物の製造方法(方法2F)であって、(a)遊離または塩形態の式2Dの化合物を、(i)ベンゾフェノンイミン、(ii)遷移金属触媒、(iii)塩基、および所望により(iv)単座または二座配位リガンドと反応させて、遊離または塩形態の式2E'の化合物を形成する工程；および(b)遊離または塩形態の式2E'の化合物を、(i)式 $XCH_2C(O)OR'$ のハロ酢酸アルキル[式中、Xが、Cl、BrおよびIより選択されるハロゲンであり、R'が、 C_{1-6} アルキル(例えばエチル)である]、(ii)塩基、および(iii)所望によりアルカリ金属またはヨウ化もしくは臭化アンモニウム(例えばヨウ化カリウムまたは臭化テトラブチルアンモニウム)と反応させて、遊離または塩形態の式2Fの化合物を形成する工程を含む、方法を提供する。

【0051】

式1Dまたは2Dの化合物から式1Fまたは2Fの化合物などの化合物を合成する従来技術の方法には、2工程のプロセスが含まれ、第1工程は、-ハロアセトアミドのインドール窒素のアルキル化であり、第2工程は、銅触媒を用いた分子内閉環であった。しかしながら

10

20

30

40

50

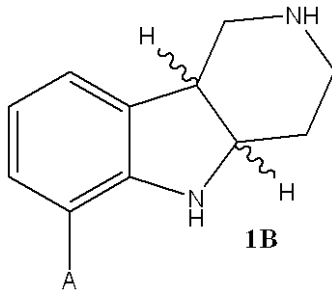
、これらの従来技術の方法は、(1)長い反応時間、(2)望ましくない不純物の形成、および/または(3)反応溶媒の蒸発中の分解による生成物の損失のうちの1つまたは複数に悩まされていた。出願人は、予想外にも、本方法が、従来技術の方法と比較して収率、純度および/または効率の改善を提供することを見出した。特に、本方法は、銅触媒の使用を回避するものであり、それ故に最終生成物中に銅不純物が存在する可能性を排除する。

【 0 0 5 2 】

方法1Fおよび2Fの特定の実施態様において、本開示は以下をさらに提供する：

- 7.1 工程(a)の遷移金属触媒が、パラジウム触媒である、方法1Fまたは2F。
- 7.2 工程(a)の遷移金属触媒が、Pd/C、PdCl₂、Pd(OAc)₂、(CH₃CN)₂PdCl₂、Pd[P(C₆H₅)₃]₄、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム[Pd(dba)₂]、およびトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム[Pd₂(dba)₃]より選択される、方法7.1。 10
- 7.3 工程(a)の遷移金属触媒が、[Pd(dba)₂]および[Pd₂(dba)₃]より選択される、方法7.2。
- 7.4 遷移金属触媒が、[Pd₂(dba)₃]である、方法7.3。
- 7.5 工程(a)の遷移金属触媒が、0.001～0.50当量、例えば0.001～0.20当量、0.005～0.10当量または0.005～0.05当量、または約0.01当量の量で存在する、方法1Fまたは2Fまたは7.1以降のいずれか。
- 7.6 工程(a)の塩基が、例えばアミン塩基、アルコキシド、炭酸およびリン酸、およびその混合物より選択される、プレンステッド塩基である、方法1Fまたは2Fまたは7.1以降のいずれか。 20
- 7.7 工程(a)の塩基が、アルコキシド塩基、例えば、アルカリまたはアルカリ土類金属のアルコキシド、またはその混合物である、方法7.6。
- 7.8 工程(a)の塩基が、ナトリウムt-ブトキシド、カリウムt-ブトキシド、またはその混合物より選択される、方法7.7。
- 7.9 工程(a)の塩基が、所望により1.5～3当量、例えば2～2.5当量、または約2.0当量の量で、ナトリウムt-ブトキシドを含む、方法7.8。
- 7.10 工程(a)の単座または二座配位リガンドが、二座配位ホスフィンリガンドである、方法1Fまたは2Fまたは7.1以降のいずれか。
- 7.11 リガンドが、ビス(トリ-アリールホスフィノ)リガンドである、方法7.10。
- 7.12 リガンドが、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル (BINAP) である、方法7.11。 30
- 7.13 工程(a)のリガンドが、0.001～0.50当量、例えば0.001～0.1当量、0.005～0.05当量または0.01～0.05当量、または約0.03当量の量で存在する、方法1Fまたは2Fまたは7.1以降のいずれか。
- 7.14 工程(b)のハロ酢酸アルキルが、クロロ酢酸アルキルまたはプロモ酢酸アルキルである、方法1Fまたは2Fまたは7.1以降のいずれか。
- 7.15 工程(b)のハロ酢酸アルキルのR'基が、メチルおよびエチルより選択される、方法1Fまたは2Fまたは7.1以降のいずれか。
- 7.16 ハロ酢酸アルキルが、プロモ酢酸エチルである、方法7.14または7.15。
- 7.17 工程(b)のハロ酢酸アルキルが、1.0～2.0当量、例えば1.0～1.5当量または1.1～1.3当量、または約1.25当量の量で存在する、方法1Fまたは2Fまたは7.1以降のいずれか。 40
- 7.18 工程(b)の塩基が、例えばアミン塩基、アルコキシド、炭酸およびリン酸、およびその混合物より選択される、プレンステッド塩基である、方法1Fまたは2Fまたは7.1以降のいずれか。
- 7.19 工程(b)の塩基が、炭酸塩基、例えば、アルカリまたはアルカリ土類金属の炭酸塩または重炭酸塩、またはその混合物である、方法7.18。
- 7.20 工程(b)の塩基が、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウムまたは重炭酸カリウム、またはその混合物より選択される、方法7.19。
- 7.21 工程(b)の塩基が、所望により1.0～3当量、例えば1～2当量または約1.3～1.5当量の量で、炭酸カリウムを含む、方法7.20。 50

【化 1 1】



の化合物に還元させる工程であって、式中、式1A、1B、1Cおよび/または2Cの化合物の置換基Aが、Br、ClおよびIより選択される、サブ工程；および

b)式1Bの化合物の立体異性体（例えばエナンチオマー）をキラル酸分割またはキラルクロマトグラフィーにより分離して、式1Cまたは2Cを得る工程であって；所望により、式1Cまたは2Cの化合物が、他のすべての立体異性体と比較して、少なくとも70%、好ましくは少なくとも80%、より好ましくは少なくとも90%、最も好ましくは95%超、最大100%のシス立体異性体であり；および/または式1Cまたは2Cの化合物が、少なくとも70%、好ましくは少なくとも80%、より好ましくは少なくとも90%、最も好ましくは95%超または97%超または99%超または99.9%超、最大100%のエナンチオマー過剰率（e.e.）（例えば、4aS,9bRエナンチオマーまたは4aR,9bSエナンチオマー）を有する、サブ工程

を含む、工程をさらに含み得る。

【0054】

式1Aの化合物の式1Bの化合物への還元は、酸（例えば酢酸、メタンカルボン酸またはトリフルオロ酢酸）の存在下でのシラン；金属（例えば亜鉛）および無機酸（例えば塩酸）；ナトリウムおよび液体アンモニア；エタノール中のナトリウム；またはボラン-アミン錯体（例えばテトラヒドロフラン中のボラン-トリエチルアミン）；トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム；またはシアノ水素化ホウ素ナトリウムを含むがこれらに限定されない、還元剤の使用により達成され得る。式1Aの化合物の式1Bの化合物への変換は、式1Aの化合物を触媒、例えば酸化パラジウム、パラジウム炭素または酸化白金の存在下水素で処理する、接触水素化により達成され得る（Hudlicky, M., "Reductions in Organic Chemistry", Ellis Horwood, Ltd., Chichester, UK, 1984参照）。式2Aの化合物の式2Bの化合物への還元は、式1Aの化合物の式1Bの化合物への還元について記載したのと類似の物質、例えば酸（例えば酢酸、メタンカルボン酸またはトリフルオロ酢酸）の存在下でのシラン；金属（例えば亜鉛）および無機酸（例えば塩酸）；ナトリウムおよび液体アンモニア；エタノール中のナトリウム；またはボラン-アミン錯体（例えばテトラヒドロフラン中のボラン-トリエチルアミン）の使用；トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム；またはシアノ水素化ホウ素ナトリウムの使用により達成され得る。式2Aの化合物の式2Bの化合物への変換は、式2Aの化合物を触媒、例えば酸化パラジウム、パラジウム炭素または酸化白金の存在下水素で処理する、接触水素化により達成され得る。式1Aまたは2Aの化合物の還元特に好ましい実施態様において、還元は、トリフルオロ酢酸の存在下でのトリエチルシランの使用、またはメタンカルボン酸の存在下でのトリエチルシランの使用により達成される。特に、トリフルオロ酢酸をメタンカルボン酸に置き換えることにより、収率、反応時間、およびコスト効率が著しく向上することが予想外にも見出された。例えば、10容量のトリフルオロ酢酸の代わりに4容量のメタンカルボン酸を用いると、工程の収率を増加させながら、高価なトリエチルシラン試薬の必要性を著しく減少させ（7容量から1.3容量へ）、反応時間を45時間から2~5時間に短縮する。

【0055】

いくつかの実施態様において、式1Cまたは2Cの化合物を生成する式1Bの化合物の異性体のエナンチオマー濃縮（または分離）は、キラル酸、例えばキラルカルボン酸またはモ

10

20

30

40

50

ノ-もしくはジ-カルボン酸またはその誘導体を用いる、キラル塩分割により達成され得る。このような酸の例としては、(+/-)/(R/S)酒石酸、(+/-)/(R/S)(モノ-またはジ-アセチル)酒石酸、(+/-)/(R/S)(モノ-またはジ-ベンゾイル)酒石酸、(+/-)/(R/S)(モノ-またはジ-ピバロイル)酒石酸、(+/-)/(R/S)マンデル酸、(+/-)/(R/S)アセトキシフェニル酢酸、(+/-)/(R/S)メトキシフェニル酢酸、(+/-)/(R/S)ヒドロキシマンデル酸、(+/-)/(R/S)ハロマンデル酸（例えば4-フルオロマンデル酸）、(+/-)/(R/S)乳酸、および(+/-)/(R/S)カンファースルホン酸が挙げられるがこれらに限定されない。同様に、式2Bの化合物のエナンチオマー分離は、キラル酸、例えばキラルスルホン酸またはモノ-もしくはジ-カルボン酸またはその誘導体を用いる、キラル塩分割により達成され得る。このような酸の例としては、(+/-)/(R/S)酒石酸、(+/-)/(R/S)(モノ-またはジ-アセチル)酒石酸、(+/-)/(R/S)(モノ-またはジ-ベンゾイル)酒石酸、(+/-)/(R/S)(モノ-またはジ-ピバロイル)酒石酸、(+/-)/(R/S)マンデル酸、(+/-)/(R/S)アセトキシフェニル酢酸、(+/-)/(R/S)メトキシフェニル酢酸、(+/-)/(R/S)ヒドロキシマンデル酸、(+/-)/(R/S)ハロマンデル酸（例えば4-フルオロマンデル酸）、(+/-)/(R/S)乳酸、および(+/-)/(R/S)カンファースルホン酸が挙げられるがこれらに限定されない。好ましくは、式1Bまたは2Bの化合物の分割は、マンデル酸を用いて達成される。特に好ましい実施態様において、該酸は、(S)-(+)-マンデル酸である。望ましくないエナンチオマーが最初に除去される場合、分割が最適化され得る。したがって、別の好ましい実施態様において、分割は、(R)-(-)-マンデル酸を加えて、最初に望ましくないエナンチオマーを除去し、続いて(S)-(+)-マンデル酸を加えて、所望の生成物を得ることにより達成される。いくつかの実施態様において、1回のみでの分割が、(S)-(+)-マンデル酸のみを用いて実施される。分離に好ましい溶媒は、メタノール、エタノール、メチル tert-ブチルエーテル (MTBE)、およびその組合せを含む。

【0056】

別の一実施態様において、式1Bの化合物の立体異性体のエナンチオマー濃縮（または分離）は、キラルクロマトグラフィー、例えば商品名「Chiralpak（登録商標）AD（登録商標）」で販売されているアミローストリス(3,5-ジメチルフェニルカルバメート)カラムを用いて、達成され得る。式1Bの異性体を、100～450mL/分の流速にてエタノールなどの移動相で分離および溶離し得る。さらに別の一実施態様において、式1Bの異性体を、メタノールまたはイソプロピルアルコールなどの移動相で分離および溶離し得る。所望の化合物、好ましくは式1Cまたは2Cの化合物の画分を収集し、単離し得る。一実施態様において、キラルクロマトグラフィーは、Chiralpak（登録商標）AD（登録商標）、20 μm、5 cm ID × 50 cm Lのカラムおよび150 mL/分の流速での100%エタノール移動相の使用を含む。別の一実施態様において、キラルクロマトグラフィーは、Chiralpak（登録商標）AD（登録商標）、20 μm、11 cm ID × 25 cm Lのカラムおよび400 mL/分の流速での100%エタノール移動相の使用を含む。

【0057】

式1Jまたは2Jの化合物に到達する一連の更なるすべての反応が、化合物のジアステレオマーまたはエナンチオマー組成を実質的に変化させないため、式1Cまたは2Cの化合物を生成する式1Bの化合物の異性体の分離の際に、化合物のジアステレオマーまたはエナンチオマー組成が固定されるか、その後固定されると理解される。したがって、本開示のすべての態様および実施態様において、式1D、1E'、1F、1Hおよび1Iによる中間体の各々は、実質的に、本質的にまたは完全に単一のシスエナンチオマーであり得て、反対のシス異性体またはあらゆるトランス異性体を実質的にまたは完全に排除し得る。同様に、本開示のすべての態様および実施態様において、式2D、2E'、2F、2H、および2Iによる中間体の各々は、実質的に、本質的にまたは完全に単一のシスエナンチオマー、具体的には4aS, 9bRのエナンチオマーであり得て、反対のシス異性体またはあらゆるトランス異性体を実質的にまたは完全に排除し得る。したがって、式1D、2D、1E'、2E'、1F、2F、1H、2H、1Iおよび2Iによる中間体の各々は、他のすべての立体異性体と比較して、少なくとも70%、好ましくは少なくとも80%、より好ましくは少なくとも90%、最も好ましくは95%超、最大100%のシス立体異性体であり得る；および/または少なくとも70%、好ましく

は少なくとも80%、より好ましくは少なくとも90%、最も好ましくは95%超または97%超または98.5%超または99%超または99.9%超、最大100%のエナンチオマー過剰率 (e.e.) を有し得る。

【0058】

いくつかの実施態様において、方法1F、2F、1I、2I、1J、2J、または5.1~5.42または6.1~6.78、または7.1~7.28のいずれかは、2-ブロモフェニルヒドラジンを4-ピペリジノンと酸性溶媒中で反応させること(フィッシャーのインドール反応)により、遊離または塩形態の式1Aの化合物を製造する工程をさらに含み得る。いくつかの実施態様において、2-ブロモフェニルヒドラジンおよび/または4-ピペリジノンは、酸付加塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、酢酸塩またはトリフルオロ酢酸塩として提供される。いくつかの実施態様において、4-ピペリジノンは、水和物、例えば一水和物として存在する。いくつかの実施態様において、生成物は、酸付加塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、トリフルオロ酢酸塩、硫酸塩または酢酸塩として得られる。反応は、任意の適切な溶媒、例えば溶解させた酸(例えばHCl、HBr、H₂SO₄、酢酸)を含む水性またはアルコール性溶媒(例えば水、メタノール、エタノールまたはイソプロパノール、またはそのあらゆる混合物)、または酸性溶媒(例えば酢酸、トリフルオロ酢酸)中で実施され得る。いくつかの実施態様において、収率は、生成物が難溶性である溶媒を用いることによって改善され得る。いくつかの実施態様において、収率は、溶媒としてニート酢酸を用いることによって改善される。

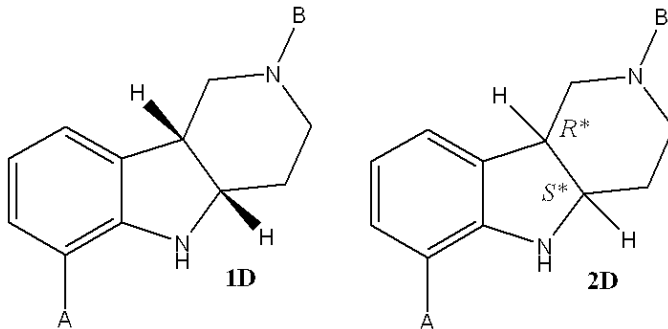
10

【0059】

いくつかの実施態様において、方法1F、2F、1I、2I、1J、2J、または5.1~5.42または6.1~6.78、または7.1~7.28のいずれかは、遊離または塩形態の式1Dまたは2D:

20

【化12】



30

[式中、

- (i)Aは、Br、ClおよびIより選択され；そして
(ii)Bは、本明細書で定義される保護基である]

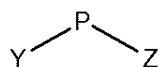
で示される化合物を製造する工程であって、

式1Cまたは2Cの化合物のピペリジニアミンを保護剤で塩基の存在下保護する工程をさらに含み得て、

ここで、該保護剤は、一般式：

40

【化13】



[式中、

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

- (ii)Zが、所望により置換されていてもよいアルキル、アリアル、アルキルアリアルまたは-ORであり、Rが、アルキル、アリアル、アリアルアルキルまたはヘテロアリアルアルキルであり；

50

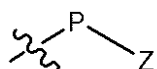
(iii)Pが、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ または $\text{S}(\text{O})_2$ である]

で示される化合物である。

【0060】

式1Cまたは2Cの化合物との反応のための適切な保護剤の例としては、ベンジルオキシカルボニルクロリド (Cbz-Cl)、トリフェニルメチルクロリド、クロロギ酸エチル、t-ブトキシカルボニル無水物 (Boc_2O)、ベンジルN-スクシンイミジルカルボネート、またはベンゾイルハロゲン化物 (例えばベンゾイルクロリドまたはプロミド)、(ベンジルオキシカルボニル)-ベンゾトリアゾール、ベンジルハロゲン化物 (例えばベンジルクロリドまたはプロミド)、1-アレーンスルホニルクロリドまたはトルエンズルホニルクロリドが挙げられるがこれらに限定されない。式1Cまたは2Cの化合物の保護剤の別の例は、p-メトキシベンジルであり、これは、p-メトキシベンジルクロリド、p-メトキシ臭化ベンジルまたはp-メトキシベンズアルデヒドを用いて製造され得る。本明細書に記載の保護剤は、包括的であることを意図するものではない。アミン保護剤の更なる例については、主題に関する多くの一般的なテキストの1つ、例えばTheodora Greenによる「Protective Groups in Organic Synthesis」(出版社: John Wiley & Sons)(この開示は出典明示により本明細書の一部とする)参照。したがって、式1Cまたは2Cの化合物へ保護剤を添加すると、得られた化合物1Dまたは2Dの置換基Bは、一般式:

【化14】



[式中、

(i)Zが、所望により置換されていてもよいアルキル、アリアル、アルキルアリアルまたはORであり、Rが、アルキル、アリアル、アリアルアルキルまたはヘテロアリアルアルキルであり;

(ii)Pが、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ または $\text{S}(\text{O})_2$ である]

を有する。

【0061】

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

【0062】

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

【0063】

いくつかの実施態様において、式1Cまたは2Cの化合物のピペリジン窒素を保護するための手順は、最初に式1Cまたは2Cの化合物の塩、例えばマンデル酸塩を適切な塩基で中和し、続いて式1Cまたは2Cの化合物の遊離塩基を単離、分離または精製することを必要とする。その後、式1Cまたは2Cの化合物のピペリジン窒素を保護するための適切な試薬を、適切な塩基と共に加えて、式1Dまたは2Dの化合物を得る。中和に用いられる塩基は、保護反応に用いられる塩基であってもよく、またはそうでなくてもよい。他の実施態様において、式1Cまたは2Cの化合物の塩 (例えばマンデル酸塩) は、単一の工程で式1Dまたは2Dの化合物に到達するために、過剰の塩基の存在下で適切な保護試薬と反応される。したがって、これらの実施態様において、遊離塩基形成およびアシル化反応は、同時に行われる。好ましくは、塩基は、水酸化ナトリウムである。

【0064】

10

20

30

40

50

いくつかの実施態様において、方法1I、2I、1J、2J、または5.1～5.42または6.1～6.78のいずれかは、遊離または塩形態の式1Dまたは2Dの化合物を、(i)ベンゾフェノンイミン、(ii)遷移金属触媒、(iii)塩基、および所望により(iv)単座または二座配位リガンドと反応させて、それぞれ遊離または塩形態の式1E'または2E'の化合物を形成する工程をさらに含み得る。

【0065】

これらの実施態様のいくつかにおいて、遷移金属触媒は、パラジウム触媒である。例えば、遷移金属触媒は、Pd/C、PdCl₂、Pd(OAc)₂、(CH₃CN)₂PdCl₂、Pd[P(C₆H₅)₃]₄、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム[Pd(dba)₂]、およびトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム[Pd₂(dba)₃]より選択され得る。いくつかの実施態様において、触媒は、[Pd(dba)₂]および[Pd₂(dba)₃]より選択される。遷移金属触媒は、0.001～0.50当量、例えば0.001～0.20当量、0.005～0.10当量または0.005～0.05当量、または約0.01当量の量で存在し得る。いくつかの実施態様において、塩基が反応工程に含まれ、例えばアミン塩基、アルコキシド、炭酸およびリン酸、およびその混合物より選択される、ブレンステッド塩基である。いくつかの実施態様において、塩基は、アルコキシド塩基(例えばC₁₋₄アルコキシド)、例えば、アルカリまたはアルカリ土類金属のアルコキシド、またはその混合物(例えば、ナトリウムt-ブトキシドおよび/またはカリウムt-ブトキシド)である。塩基は、1.5～3当量、例えば2～2.5当量、または約2.0当量の量で用いられ得る。この工程は、単座または二座配位リガンド、例えば二座配位ホスフィンリガンドをさらに含み得る。いくつかの実施態様において、リガンドは、ビス(トリ-アリールホスフィノ)リガンド、例えば2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(BINAP)である。リガンドは、0.001～0.50当量、例えば0.001～0.1当量、0.005～0.05当量または0.01～0.05当量、または約0.03当量の量で用いられ得る。

【0066】

別の態様において、本開示は、実質的に純粋な形態の式1Jまたは2Jの化合物を含む活性医薬組成物(活性医薬成分)を提供する。この態様の更なる実施態様において、本開示は以下を提供する：

8.1 医薬的に許容される塩形態の式1Jまたは2Jの化合物を含む、活性医薬組成物(活性医薬成分)であって、該組成物が、少なくとも97重量%の該化合物(塩形態として測定)を、所望により固体結晶塩形態(例えばトシル酸塩形態)で含む、組成物。

8.2 化合物が、式1Jの化合物であり、ここで、Qが、3-(4-フルオロフェノキシ)プロピルである、組成物8.1。

8.3 該化合物が、実質的にエナンチオマー的に純粋な形態、例えば、少なくとも97% e.e.、または少なくとも98% e.e.、または少なくとも98.5% e.e.、または少なくとも99% e.e.、最大100% e.e.である、組成物8.2。

8.4 組成物が、少なくとも98%、少なくとも98.5%または少なくとも99.0重量%(塩形態として測定)で化合物を含む、組成物8.2または8.3。

8.5 化合物が、遊離塩基形態、所望により固体結晶遊離塩基形態である、組成物8.2～8.4のいずれか。

8.6 組成物が、式1A、1B、1C、1D、2D、1E'、2E'、1F、2F、1Iまたは2Iの任意の化合物をそれぞれ2.0重量%以下、例えばそれぞれ1.0重量%以下、またはそれぞれ0.50重量%以下含む、組成物8.1～8.5のいずれか。

8.7 組成物が、式1Iまたは2Iの化合物(例えば、RがHである)を、2.0重量%以下例えば1.5重量%以下、1.0重量%以下または0.5重量%以下含む、組成物8.1～8.6のいずれか。

8.8 組成物が、50ppm以下の銅、例えば40ppm以下、25ppm以下または10ppm以下の銅、5ppm以下の銅または約0ppmの銅を含む、組成物8.1～8.7のいずれか。

8.9 組成物が、少なくとも0.001重量%かつ2重量%未満の、式1Kもしくは2Kまたは1Lもしくは2Lの化合物より選択される少なくとも1つの化合物を含む、組成物8.1～8.8のいずれか。

10

20

30

40

50

8.10 組成物が、式1Jの化合物を、少なくとも0.10重量%かつ2重量%未満の、式1Kもしくは2Kまたは1Lもしくは2Lの化合物より選択される少なくとも1つの化合物と混合されて含む、組成物8.1～8.8のいずれか。

8.11 組成物が、式1Jまたは2Jの化合物を、少なくとも1.0重量%かつ2.0重量%未満の、式1Kまたは2Kの化合物と混合されて含む、組成物8.1～8.8のいずれか。

8.12 組成物が、式1Jまたは2Jの化合物を、少なくとも1.0重量%かつ2.0重量%未満の、式1Lまたは2Lの化合物と混合されて含む、組成物8.1～8.8のいずれか。

8.13 組成物が、式1Jまたは2Jの化合物を、1.0重量%未満の1-クロロ-3-(4-フルオロフェノキシ)プロパン)、例えば0.5重量%未満、0.25重量%未満、0.15重量%未満、0.10重量%未満または0.08重量%未満の1-クロロ-3-(4-フルオロフェノキシ)プロパン)と混合されて含む、組成物8.1～8.12のいずれか。

10

8.14 組成物が、式1Jまたは2Jの化合物を、5000ppm未満の任意の有機溶媒(例えばアセトン、アセトニトリルまたはメタノール)、例えば4000ppm未満、3000ppm未満、1500ppm未満、1000ppm未満、500ppm未満または410ppm未満の任意のこのような有機溶媒と混合されて含む、組成物8.1～8.12のいずれか。

8.15 基Qが-O-である、式1Kもしくは2Kまたは1Lもしくは2Lの化合物である、組成物8.9～8.14のいずれか。

8.16 式1Jまたは2Jの化合物が、方法1J、2Jまたは6.1～6.69に従って製造される化合物である、組成物8.1～8.15のいずれか。

【0067】

20

別の態様において、本開示は、組成物8.1～8.16のいずれかによる活性医薬組成物(活性医薬成分)を、1つ以上の医薬的に許容される添加剤、希釈剤または溶媒と混合して含む、医薬組成物を提供する。いくつかの実施態様において、医薬組成物は、錠剤、カプセル剤、カプレット剤、散剤、ウェーハ剤、ゲル剤または滅菌注射用液剤より選択される。いくつかの実施態様において、医薬組成物は、口腔内崩壊錠である。いくつかの実施態様において、医薬組成物は、例えば筋肉内または皮下投与のための、長時間作用型注射用組成物である。いくつかの実施態様において、医薬組成物は、当量の遊離塩基の重量で測定して、1～60mgの式1Jまたは2Jの化合物(例えば、経口摂取剤形については、20～60mg、20～40mgまたは40～60mg;例えば、経口速溶解性剤形については、1～30mg、5～20mg、5～15mgまたは1～10mg)を含む。

30

【0068】

本明細書で用いる「活性医薬組成物」は、ヒトまたは動物対象体の身体に投与するための医薬組成物への組み込みを意図した活性医薬成分(API)を指す。そのため、APIは、活性な医学用化合物(例えば式1Jまたは2Jの化合物)およびその合成から生じる偶発的な不純物のみからなる。対照的に、「医薬組成物」は、少なくとも1つの添加剤、希釈剤または溶媒と混合されたAPIを含む。適切な添加剤、希釈剤および溶媒は、当技術分野で知られており、結合剤、崩壊剤、ポリマー、糖、賦形剤、甘味剤、接着剤、緩衝剤、放出調節剤、保護コーティング剤(例えば胃コーティング剤)、着色剤、香味剤および液体担体(例えば水、エタノール、グリセロール、ソルビトール、プロピレングリコールなど)を含むがこれらに限定されない。

40

【0069】

本明細書に記載の化合物およびその医薬的に許容される塩は、本明細書に記載および例示される方法を用いて、それに類似の方法によって、および化学分野で知られている方法によって製造され得る。本明細書に記載の合成方法の説明において、溶媒の選択、反応雰囲気、反応温度、実験の時間および後処理の手順を含む、提案されるすべての反応条件が、当業者によって容易に認識されるべきであるその反応について標準的な条件となるように選択されることを理解されたい。したがって、時には、任意の反応を、本明細書に記載されているより高温でまたは長いもしくは短い時間実施する必要がある。有機合成の当業者は、分子の様々な部分に存在する官能基が、提案される試薬および反応に適合しなければならないことを理解している。市販されていない場合、これらのプロセスの出発物

50

質は、公知の化合物の合成と同様または類似の技術を用いた化学技術より選択される手順により製造され得る。本明細書で引用するすべての参考文献は、その全体として出典明示により本明細書の一部とする。

【0070】

用語がある実施態様について特に定義されていない限り、本明細書で用いられる用語は、下記意味を有する。

【0071】

語句「医薬的に許容される塩」は、親化合物がその酸または塩基付加塩を作ることによって修飾されている、開示化合物の誘導体を指す。医薬的に許容される塩の例としては、アミンなどの塩基性残基の無機または有機酸性塩；カルボン酸などの酸性残基のアルカリまたは有機塩が挙げられるがこれらに限定されない。医薬的に許容される塩は、例えば無毒性の無機酸または有機酸から形成された、親化合物の従来は無毒性塩または4級アンモニウム塩を含む。例えば、このような従来は無毒性塩は、塩酸などの無機酸に由来するもの；およびトルエンスルホン酸などの有機酸から作られた塩を含む。

10

【0072】

本発明の医薬的に許容される塩は、従来化学的方法によって、塩基性または酸性部分を含む親化合物から合成し得る。一般的に、このような塩は、これらの化合物の遊離酸または塩基形態を、化学量論量の適切な塩基または酸と、水中もしくは有機溶媒中または2つの混合物中で（一般的に非水性媒体が好ましい）反応させることによって調製することができる。本開示の化合物は、2つ以上の塩基性窒素原子を有する。例えば、式1Jおよび2Jの化合物は、それぞれ2つの塩基性窒素原子（1つはN-アリアルピペラジン窒素、1つは脂肪族ピペリジン窒素）を有する。ピペリジン窒素は、ピペラジン窒素より塩基性であることが理解される。これらの窒素原子のいずれかまたは両方が、反応で提供される遊離塩基対酸のモル比に応じて、一塩基、二塩基または三塩基のプレンステッド酸の酸性水素と酸付加塩を形成し得ることも理解される。結果として、「酸付加塩」などの用語が本開示で用いられるとき、このような用語は、可能な任意のこのような塩、およびそれらの組み合わせを指す。

20

【0073】

用語「アルキル」は、特定の数の炭素原子を有する分岐鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を含むことを意図し、例えば「C₁-C₄アルキル」は、1~4個の炭素原子を有するアルキルを意味する。アルキルの例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、およびtert-ブチルが挙げられるがこれらに限定されない。

30

【0074】

本明細書で用いる「ハロ」、「ハロゲン」または「ハロゲン化物」は、フルオロ、クロロ、プロモおよびヨードを指す。したがって、「ハロゲン化アルキル」は、ヨウ化メチルまたはヨードブタンなど、上記で定義したアルキル基に結合したハロゲン基を指す。

【0075】

「アルカリ金属」は、リチウム、ナトリウムおよびカリウムを指す。「アンモニウム」は、アンモニウムイオン(NH₄⁺)およびテトラアルキルアンモニウムイオン(NR₄⁺)の両方を指し、ここでRは、C₁₋₆アルキルラジカルである。例えば、テトラアルキルアンモニウムは、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、テトラプロピルアンモニウムおよびテトラブチルアンモニウムを含む。したがって、用語「アルカリ金属またはアンモニウムヨウ化物または臭化物」は、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウムおよびテトラアルキルアンモニウムのヨウ化物および臭化物塩を含むがこれらに限定されない。

40

【0076】

「シクロアルキル」は、少なくとも1つの脂肪族環を含む単環式または多環式環系を含むことを意図する。したがって、「シクロアルキル」は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニルなどを含む。

50

シクロアルキルが多環式系である場合、このような系は、芳香族環、非芳香族環、ヘテロ芳香族環またはヘテロ非芳香族環と縮合した脂肪族を含み得る。このような例としては、オクタヒドロ-1H-インデン、2,3-ジヒドロ-1H-インデンおよび5,6,7,8-テトラヒドロキノリンが挙げられる。

【0077】

本明細書における用語「ヘテロシクロアルキル」は、O、NおよびSからなる群より選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む、少なくとも1つの脂肪族環を含む単環式または多環式環系を指す。したがって、ヘテロシクロアルキルは、ピペリジニル、ピペラジニル、2-ピロリドニル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、2H,6H-1,5,2ジチアジニル、2H-ピロリルまたは1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジンを指し得る。

10

【0078】

本明細書で用いる用語「アリール」は、少なくとも1つの芳香族環（すなわち、 $4n+2P_i$ 電子を含み、 n は整数である平面環）を含む安定な5から7員の単環式または多環式または7から14員の多環式環系を意味することを意図する。したがって、用語「アリール」は、フェニル、ナフチルおよびそれらの誘導体を含む。用語「アリール」はまた、1つ以上の芳香族環または非芳香族環またはヘテロ芳香族環と縮合した少なくとも1つの芳香族環を含む多環式環系（例えば2,3-ジヒドロ-1H-インデン）を含むことを意図する。

【0079】

本明細書で用いる用語「複素環」、「複素環式環」または「ヘテロアリール」は、独立してN、OおよびSからなる群より選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む、少なくとも1つの芳香族環を含む、安定な5から7員の単環式または多環式または7から14員の多環式環を意味することを意図する。したがって、「複素環」または「複素環式環」または「ヘテロアリール」は、単一のヘテロ芳香族環、または別のヘテロ芳香族環または非ヘテロ芳香族環もしくは非芳香族環と縮合したヘテロ芳香族環を含み得る。複素環式環は、安定な構造をもたらす任意のヘテロ原子または炭素原子にてそのペンダント基に結合し得る。本明細書に記載の複素環式環は、得られる化合物が安定である場合、炭素または窒素原子上で置換され得る。複素環またはヘテロアリール基の例としては、1H-インダゾリル、チアゾリル、フリル、ピリジル、キノリニル、ピロリル (pyrrolyl)、インドリルおよび5,6,7,8-テトラヒドロキノリニルが挙げられるがこれらに限定されない。

20

【0080】

本明細書で用いる用語「置換」は、指定された原子の通常の原子価を超えず、置換が安定な化合物をもたらすという条件で、指定された原子上の任意の1つ以上の水素が、示された群からの選択で置き換えられることを意味する。したがって、所望により置換されていてもよいアルキルは、1つ以上の水素が、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、スルフヒドリル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル（例えば CH_2Cl 、 CF_3 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Br}$ など）、アミド、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルコキシ、カルボキシ、カルボニル、シリル、アルキルアミノ、アルキルアミド、ニトロ、シアノ、ハロ、-S(O)-アルキル、-S(O)₂-アルキル、R-シクロアルキル、R-ヘテロシクロアルキル、R-C(O)-、R-C(O)-OR'、R-O-、-N(R)(R')（式中、RおよびR'は、独立して、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルまたはヘテロシクロアルキルである）を含むがこれらに限定されない、示された基からの選択で置き換えられた、上記のアルキル基を指し得る。

30

【0081】

用語「分割」は、専門用語であり、キラル有機酸または塩基をラセミ混合物の成分と反応させて、ジアステレオマー塩を形成し、該塩を例えば結晶化技術によって分離することを含む、任意の手段によるそのエナンチオマーへのラセミ混合物の分離を指す。用語「キラル塩分割」は、キラル酸の使用によるそのエナンチオマーへのラセミ混合物の分離を指す。

40

【0082】

50

用語「クロマトグラフィー」は、当技術分野で周知であり、固相と相互作用させて、移動相、例えばエタノール、メタノール、アセトニトリル、水またはその混合物との混合物の成分を溶出させることによって混合物の成分を分離する技術を指す。用語「キラルクロマトグラフィー」は、固定相がキラルであるクロマトグラフィーを指す。

【0083】

用語「キラル酸」は、式1Bまたは2Bの化合物とジアステレオマー塩を形成することができる任意の光学活性酸を指す。本明細書における用語「モノ-またはジ-カルボン酸」または「スルホン酸」は、それぞれ1つまたは2つのカルボン酸官能基およびスルホン酸基を含む任意の化合物を指す。このような酸の例としては、(+/-)/(R/S)酒石酸、(+/-)/(R/S)(モノ-またはジ-アセチル)酒石酸、(+/-)/(R/S)(モノ-またはジ-ベンゾイル)酒石酸、(+/-)/(R/S)(モノ-またはジ-ピパロイル)酒石酸、(+/-)/(R/S)マンデル酸、(+/-)/(R/S)アセトキシフェニル酢酸、(+/-)/(R/S)メトキシフェニル酢酸、(+/-)/(R/S)ヒドロキシマンデル酸、(+/-)/(R/S)ハロマンデル酸（例えば4-フルオロマンデル酸）、(+/-)/(R/S)乳酸、および(+/-)/(R/S)カンファースルホン酸が挙げられるがこれらに限定されない。

10

【0084】

用語「保護剤」は、その官能基を遮断またはマスクするように、保護が望まれる原子と反応する任意の化合物を指す。典型的には、望ましくない化学変換から保護するように、潜在的に反応性のある官能基を一時的に修飾するために用いられる。所望の保護剤は、反応条件と適合性または安定性があり、保護がもはや望まれなくなった後の時点で容易に切断されるものである。

20

【0085】

用語「保護基 (protecting group)」および「保護基 (protective group)」は、合成変換中に反応性官能基を保護またはマスクするために用いられる除去可能な化学基を指す。用語「保護剤」は、保護される官能性部分へ保護基を結合させるために用いられる試薬を指す。例えば、保護剤のクロロギ酸エチルは、保護基のエトキシカルボニルと結合するために用いられ、保護剤のBOC-無水物は、保護基のt-ブトキシカルボニルと結合するために用いられる。本明細書で定義される保護基は、一般式P-Zを有する基を含み、式中、Zは、所望により置換されていてもよいアルキル、アリール、アルキルアリール、アルコキシカルボニル、または-ORであり、Rは、アルキル、アリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、Pは、-CH₂-、-C(O)-、-C(O)O-、またはS(O)₂である。保護基の例としては、ベンジルオキシカルボニル (Cbz)、トリフェニルメチル、アルキルオキシおよびアリールオキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、フェノキシカルボニル）、ベンジルN-スクシンイミジルカルボニル、ベンゾイル、置換ベンゾイル、置換ベンジルオキシカルボニル、ベンジル、置換ベンジル、およびアルキルおよびアリールスルホニル（例えば、メタンスルホニル、ベンゼンスルホニル、トルエンスルホニル）が挙げられる。さらに適切な保護剤および保護基は、例えば、Theodora Greenの「Protective Groups in Organic Synthesis」（出版社：John Wiley & Sons, Fourth Edition, 2007）（出典明示によりその全体として本明細書の一部とする）で見つけることができる。

30

【0086】

用語「脱保護 (deprotection)」または「脱保護する (deprotect)」または「脱保護すること (deprotecting)」は、保護基を除去または切断する行為を指す。上記の保護基の脱保護条件は、保護基の選択によって必然的に異なり、酸（例えば、塩酸、硫酸、リン酸またはトリフルオロ酢酸またはルイス酸、例えばトリス(トリフルオロ酢酸)ホウ素）または塩基（アルカリ金属の水酸化物、例えば水酸化リチウム、カリウムまたはナトリウム）触媒作用または接触水素化条件（例えば水素およびパラジウム炭素）を含み得る。

40

【0087】

本明細書における用語「触媒」は、それ自体が消費されることなく、化合物または反応の反応性に影響を及ぼし、誘導し、増加させ、影響を与え、または促進することができる任意の物質または薬物を指す。語句「遷移金属触媒」は、d軌道に価電子を有する任意の

50

金属、例えば周期表の第3～12属より選択される金属を指す。このような触媒は、周期表の第8～11属からの遷移金属の原子、イオン、塩または錯体を含み得る。「周期表の第3～12属」は、IUPAC系に従って番号付けされた周期表の属を指す。したがって、第8～11属からの遷移金属は、鉄、ルテニウム、オスミウム、コバルト、ロジウム、イリジウム、ニッケル、パラジウム、白金、銅、銀および金を含む。このような触媒例としては、CuI、CuCl、CuBr、CuBr₂、酢酸Cu(II)、Cu₂Cl₂、Cu₂O、CuSO₄、Cu₂SO₄、Cu、Pd/C、PdCl₂、Pd(OAc)₂、(CH₃CN)₂PdCl₂、Pd[P(C₆H₅)₃]₄、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム[Pd(dba)₂]、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム[Pd₂(dba)₃]、Ni(アセチルアセテート)₂、NiCl₂[P(C₆H₅)₂]₂およびNi(1,5-シクロオクタジエン)₂が挙げられるがこれらに限定されない。触媒は、典型的には、反応物に対して化学量論以下で用いられるが、必ずしもそうであるとは限らない。

10

【0088】

本明細書における用語「塩基」は、有機または無機塩基、例えばアミン塩基（例えば、アンモニア、トリエチルアミン、N,N'-ジイソプロピルエチルアミンまたは4-(ジメチルアミノ)ピリジン(DMAP)；1,5-ジアザビシクル[4.3.0]-ノナ-5-エン(DBN)、1,5-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-5-エン(DBU)；水素化物（例えば水素化ナトリウム、リチウムまたはカリウム）；アルコキシド、（例えばナトリウム、カリウムまたはリチウムt-ブトキシドおよびK(OAr)、Na(OAr)）；またはアルカリまたはアルカリ土類金属の炭酸塩、重炭酸塩、リン酸塩または水酸化物（例えば、ナトリウム、マグネシウム、カルシウム、カリウム、セシウムまたはバリウムの炭酸塩、重炭酸塩、水酸化物またはリン酸塩）を指す。

20

【0089】

用語「ブレンステッド塩基」は、当技術分野で認識されている用語であり、荷電されていないまたは荷電されている原子または分子、例えば、プロトン受容体であるオキシド、アミン、アルコキシドまたはカーボネートを指す。ブレンステッド塩基の例としては、K₃PO₄、K₂CO₃、Na₂CO₃、Ti₂CO₃、Cs₂CO₃、K(OtBu)、Li(OtBu)、Na(OtBu)、K(OPh)、およびNa(OPh)、またはその混合物が挙げられるがこれらに限定されない。

【0090】

用語「ルイス塩基」は、当技術分野で認識されている用語であり、特定の反応条件下で電子対を供与することができる化学部分を指す。ルイス塩基の例としては、荷電されていない化合物、例えばアルコール、チオール、オレフィン、およびアミン（例えばアンモニア、トリエチルアミン）、および荷電されている部分、例えばアルコキシド、チオーレート、カーボネート、および他の様々な有機アニオンが挙げられるがこれらに限定されない。

30

【0091】

本明細書における用語「酸」は、ルイス酸またはブレンステッド酸を指す。ルイス酸は、当該技術分野の用語であり、電子対を受け入れることができる化学部分（例えば三フッ化ホウ素）を指す。ブレンステッド酸は、プロトンを供与することができる任意の化学部分（例えば、酢酸、塩酸、リン酸、および当技術分野で知られている他の有機酸）を指す。

【0092】

用語「リガンド」は、別の中心原子、典型的には金属との配位および/または共有結合によって1つ以上の電子を供与または共有することができる任意の原子、分子またはイオンを指す。「単座配位リガンド」は、中心原子との1つの結合部位を有するリガンド（例えばピリジンまたはアンモニア）を指す。「二座配位リガンド」は、2つの結合部位を有するリガンド（例えばN,N'-ジメチルエチレンジアミン、N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミンまたは1,10-フェナントロリン）を指す。第8～11属の遷移金属の有用なリガンドの例としては、2-フェニルフェノール、2,6-ジメチルフェノール、2-イソプロピルフェノール、1-ナフトール、8-ヒドロキシキノリン、8-アミノキノリン、DBU、DBN、DABCO、2-(ジメチルアミノ)エタノール、N,N'-ジエチルサリチルアミド、2-(ジメチルアミノ)グリシン、N,N,N',N'-テトラメチル-1,2-ジアミノエタン、4,7-ジフェニル-1,10-フェナントロリン、4,7-ジメチル-1,10-フェナントロリン、5-メチル-1,10-フェナントロリン、

40

50

5-クロロ-1,10-フェナントロリン、5-ニトロ-1,10-フェナントロリン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン、2-(アミノメチル)ピリジン、(メチルイミノ)二酢酸、シス-1,2-ジアミノシクロヘキサン、トランス-1,2-ジアミノシクロヘキサン、シス-およびトランス-1,2-ジアミノシクロヘキサンの混合物、シス-N,N'-ジメチル-1,2-ジアミノシクロヘキサン、トランス-N,N'-ジメチル-1,2-ジアミノシクロヘキサン、シス-およびトランス-N,N'-ジメチル-1,2-ジアミノシクロヘキサンの混合物、シス-N-トリル-1,2-ジアミノシクロヘキサン、トランス-N-トリル-1,2-ジアミノシクロヘキサン、シス-およびトランス-N-トリル-1,2-ジアミノシクロヘキサンの混合物、エタノールアミン、1,2-ジアミノエタン、N,N'-ジメチル-1,2-ジアミノエタン、N,N-ジメチル-2-ヒドロキシベンズアミド、N,N-ジエチル-2-ヒドロキシベンズアミド、フルオロ-N,N-ジエチル-2-ヒドロキシベンズアミド、クロロ-N,N'-ジエチル-2-ヒドロキシベンズアミド、(2-ヒドロキシフェニル)(ピロリジン-1-イル)メタノン、ピフェニル-2-オール、2-ピリジルフェノール、1,2-ベンゼンジアミン、アンモニア、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、1-メチル-2-ピロリジノンまたはその混合物、ならびに前記のピフェニルおよびジナフチルリガンドが挙げられるがこれらに限定されない。特定の実施態様において、用いられるリガンドの量は、化学量論量または過剰量であり得る。他の実施態様において、リガンドは、反応のための溶媒として用いられ得る。したがって、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、1-メチル-2-ピロリジノンまたは他の液体アミンなどの試薬は、反応のための溶媒およびリガンドとして機能し得る。

10

【0093】

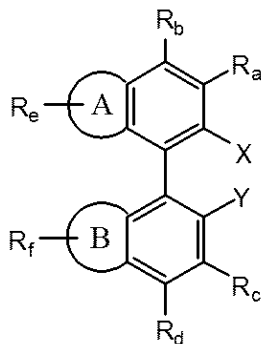
20

更なる適切な単座または二座配位リガンドには下記が含まれる：

(1)フェノールまたはアミンのリガンド、例えば所望により置換されているアリアルコール、1,2-ジアミン、1,2-アミノアルコール、イミダゾリウムカルベン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン、2-(アミノメチル)ピリジン、4,7-ジフェニル-1,10-フェナントロリン、4,7-ジメチル-1,10-フェナントロリン、5-メチル-1,10-フェナントロリン、5-クロロ-1,10-フェナントロリンおよび5-ニトロ-1,10-フェナントロリン；

(2)構造1：

【化15】



1

30

[式中、

・AおよびBは、独立して、単環式または多環式シクロアルキル、シクロアルケニル、アリアルおよび複素環式環からなる群より選択される縮合環を表わし、該環は、環構造に4～8個の原子を有し；

・Xは、NR₂、P(アルキル)₂、P(シクロアルキル)₂、AsR₂またはORを表わし；

・Yは、H、アルキル、NR₂またはAsR₂を表わし；

・XおよびYは、同一ではなく；

・R、R_a、R_b、R_cおよびR_dは、それぞれの出現について独立して、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、アルコキシル、シリルオキシ、アミノ、ニトロ、スルフヒドリル、アルキルチオ、イミン、アミド、ホスホリル、ホスホネート、

50

ホスフィン、カルボニル、カルボキシル、カルボキサミド、無水物、シリル、チオアルキル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、セレノアルキル、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロアルキル、ニトリル、グアニジン、アミジン、アセタール、ケタール、アミンオキシド、アリール、ヘテロアリール、アジド、アジリジン、カルバメート、エポキシド、ヒドロキサム酸、イミド、オキシム、スルホンアミド、チオアミド、チオカルバメート、ウレア、チオウレアまたは $--(CH_2)_m--R_{80}$ を表わし；

・ R_e および R_f は、それぞれの出現について独立して、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、アルコキシル、シリルオキシ、アミノ、ニトロ、スルフヒドリル、アルキルチオ、イミン、アミド、ホスホリル、ホスホネート、ホスフィン、カルボニル、カルボキシル、カルボキサミド、無水物、シリル、チオアルキル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、セレノアルキル、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロアルキル、ニトリル、グアニジン、アミジン、アセタール、ケタール、アミンオキシド、アリール、ヘテロアリール、アジド、アジリジン、カルバメート、エポキシド、ヒドロキサム酸、イミド、オキシム、スルホンアミド、チオアミド、チオカルバメート、ウレア、チオウレアまたは $--(CH_2)_m--R_{80}$ を表わし；

・AおよびBは、独立して、非置換であるか、あるいは、安定性と原子価の規則によって制限されるまで、任意の回数 R_e および R_f でそれぞれ置換されている；

・ R_a および R_b 、または R_c および R_d 、またはその両方は、所望により一緒になって、環の骨格において合計5~7個の原子を有する環を表わし；該環は、その骨格に0、1または2個のヘテロ原子を有し；該環は、置換されているかまたは非置換であり；

・ R_{80} は、非置換であるかまたは置換されているアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環または多環を表わし；

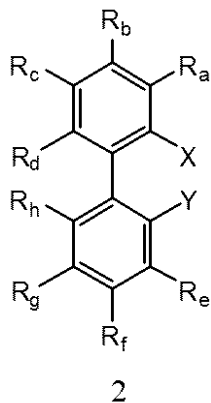
・mは、0~8の範囲の整数であり；

・リガンドは、キラルであるとき、エナンチオマーの混合物または単一のエナンチオマーである]

により表されるリガンド；

(3)構造2：

【化16】



2

[式中、

・Xは、 PR_2 を表わし；

・Yは、H、 NR_2 、ORまたはSRを表わし；

・Rは、それぞれの出現について独立して、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキルまたは $--(CH_2)_m--R_{80}$ を表わし；

・ R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_e 、 R_f 、 R_g および R_h は、それぞれの出現について独立して、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、アルコキシル、シリルオキシ、アミノ、ニトロ、スルフヒドリル、アルキルチオ、イミン、アミド、ホスホリル、ホスホネート、ホスフィン、カルボニル、カルボキシル、カルボキサミド、無水物、シリ

ル、チオアルキル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、セレノアルキル、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロアルキル、ニトリル、グアニジン、アミジン、アセタール、ケタール、アミンオキシド、アリール、ヘテロアリール、アジド、アジリジン、カルバメート、エポキシド、ヒドロキサム酸、イミド、オキシム、スルホンアミド、チオアミド、チオカルバメート、ウレア、チオウレアまたは $-(CH_2)_m-R_{80}$ を表わし；

・ R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_e 、 R_f 、 R_g および R_h からなる群より選択される、オルトの関係にある置換基の1つ以上の対は、所望により一緒になって、環の骨格において合計5~7個の原子を有する環を表わし；該環は、その骨格に0、1または2個のヘテロ原子を有し；該環は、置換されているかまたは非置換であり；

・ R_{80} は、非置換であるかまたは置換されているアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環または多環を表わし；

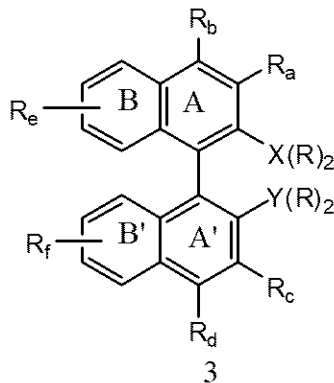
・ m は、0~8の範囲の整数であり；

・リガンドは、キラルであるとき、エナンチオマーの混合物または単一のエナンチオマーである]

により表されるリガンド；

(4)構造3：

【化17】



[式中、

・ X は、 NR_2 、 $P(\text{アルキル})_2$ 、 $P(\text{シクロアルキル})_2$ 、 AsR_2 または OR を表わし；

・ Y は、 H 、アルキル、 NR_2 、 AsR_2 または OR を表わし；

・ X および Y は、同一ではなく；

・ R 、 R_a 、 R_b 、 R_c および R_d は、それぞれの出現について独立して、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、アルコキシル、シリルオキシ、アミノ、ニトロ、スルフヒドリル、アルキルチオ、イミン、アミド、ホスホリル、ホスホネート、ホスフィン、カルボニル、カルボキシル、カルボキサミド、無水物、シリル、チオアルキル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、セレノアルキル、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロアルキル、ニトリル、グアニジン、アミジン、アセタール、ケタール、アミンオキシド、アリール、ヘテロアリール、アジド、アジリジン、カルバメート、エポキシド、ヒドロキサム酸、イミド、オキシム、スルホンアミド、チオアミド、チオカルバメート、ウレア、チオウレアまたは $-(CH_2)_m-R_{80}$ を表わし；

・ R_e および R_f は、それぞれの出現について独立して、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、アルコキシル、シリルオキシ、アミノ、ニトロ、スルフヒドリル、アルキルチオ、イミン、アミド、ホスホリル、ホスホネート、ホスフィン、カルボニル、カルボキシル、カルボキサミド、無水物、シリル、チオアルキル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、セレノアルキル、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロアルキル、ニトリル、グアニジン、アミジン、アセタール、ケタール、アミンオキシド、アリール、ヘテロアリール、アジド、アジリジン、カルバメート、エポキシド、ヒドロキサム酸、イミド、オキシム、スルホンアミド、チオアミド、チオカルバメート、ウレア、チオウレアまたは $-(CH_2)_m-R_{80}$ を表わし；

10

20

30

40

50

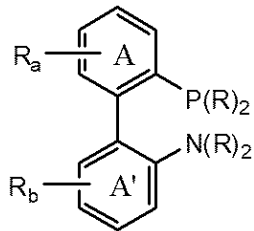
- ・ビナフチルコアのBおよびB'環は、独立して、非置換であるか、あるいは、安定性と原子価の規則によって制限されるまで、任意の回数 R_e および R_f でそれぞれ置換されている；
- ・ R_a および R_b 、または R_c および R_d 、またはその両方は、所望により一緒になって、環の骨格において合計5~7個の原子からなる環を表わし；該環は、その骨格に0、1または2個のヘテロ原子を有し；該環は、置換されているかまたは非置換であり；
- ・ R_{80} は、非置換であるかまたは置換されているアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環または多環を表わし；
- ・ m は、0~8の範囲の整数であり；
- ・リガンドは、キラルであるとき、エナンチオマーの混合物または単一のエナンチオマーである]

10

により表されるリガンド；

(5)構造4：

【化18】



20

4

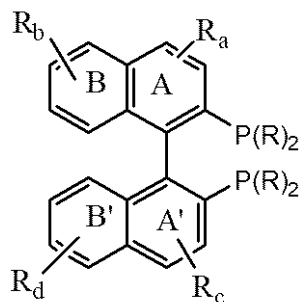
[式中、

- ・ R は、それぞれの出現について独立して、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキルおよび $-(CH_2)_m-R_{80}$ からなる群より選択され；
- ・ビフェニルコアのAおよびA'環は、独立して、非置換であるか、あるいは、安定性と原子価の規則によって制限されるまで、任意の回数 R_1 および R_2 でそれぞれ置換されている；
- ・ R_a および R_b は、それぞれの出現について独立して、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、ハロゲン、 $-SiR_3$ および $-(CH_2)_m-R_{80}$ からなる群より選択され；
- ・ R_{80} は、非置換であるかまたは置換されているアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環または多環を表わし；
- ・ m は、0~8の範囲の整数であり；
- ・リガンドは、キラルであるとき、エナンチオマーの混合物または単一のエナンチオマーであり；

30

(6)構造5：

【化19】



40

5

50

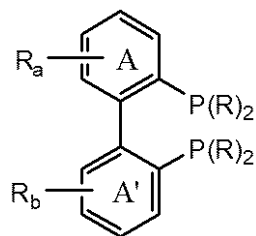
[式中、

- ・ Rは、それぞれの出現について独立して、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキルおよび $-(CH_2)_m-R_{80}$ からなる群より選択され；
- ・ ビナフチルコアのA、B、A'およびB'環は、独立して、非置換であるか、あるいは、安定性と原子価の規則によって制限されるまで、任意の回数 R_a 、 R_b 、 R_c および R_d でそれぞれ置換されている；
- ・ R_a 、 R_b 、 R_c および R_d は、それぞれの出現について独立して、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、ハロゲン、 $-SiR_3$ および $-(CH_2)_m-R_{80}$ からなる群より選択され；
- ・ R_{80} は、非置換であるかまたは置換されているアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環または多環を表わし；
- ・ mは、0～8の範囲の整数であり；
- ・ リガンドは、キラルであるとき、エナンチオマーの混合物または単一のエナンチオマーであり；
- ・ ただし、Rがシクロアルキルまたはアリールであるとき、 R_a 、 R_b 、 R_c または R_d の少なくとも1つの事例が存在する]

により表されるリガンド；

(7)構造6：

【化20】



6

[式中、

- ・ Rは、それぞれの出現について独立して、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキルおよび $-(CH_2)_m-R_{80}$ を含む群より選択され；
- ・ ビフェニルコアのAおよびA'環は、独立して、非置換であってもよく、あるいは、安定性と原子価の規則によって制限されるまで、任意の回数 R_a および R_b でそれぞれ置換されていてもよく；
- ・ R_a および R_b は、それぞれの出現について独立して、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、ハロゲン、 $-SiR_3$ および $-(CH_2)_m-R_{80}$ を含む群より選択され；
- ・ R_{80} は、非置換であるかまたは置換されているアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環または多環を表わし；
- ・ mは、0～8の範囲の整数であり；
- ・ リガンドは、キラルであるとき、エナンチオマーの混合物または単一のエナンチオマーの形態で提供され得る]

により表されるリガンド；

(8)構造7：

10

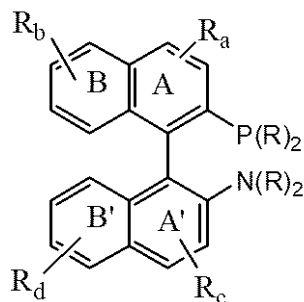
20

30

40

50

【化 2 1】



7

[式中、

- ・ Rは、それぞれの出現について独立して、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキルおよび--(CH₂)_m--R₈₀からなる群より選択され；
- ・ P(R)₂は、P(アルキル)₂またはP(シクロアルキル)₂を表わし；
- ・ ビナフチルコアのA、B、A'およびB'環は、独立して、非置換であるか、あるいは、安定性と原子価の規則によって制限されるまで、任意の回数R_a、R_b、R_cおよびR_dでそれぞれ置換されている；
- ・ R_a、R_b、R_cおよびR_dは、それぞれの出現について独立して、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、ハロゲン、--SiR₃および--(CH₂)_m--R₈₀からなる群より選択され；
- ・ R₈₀は、非置換であるかまたは置換されているアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環または多環を表わし；
- ・ mは、0～8の範囲の整数であり；
- ・ リガンドは、キラルであるとき、エナンチオマーの混合物または単一のエナンチオマーである]

により表されるリガンド；および

(9)2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル。

【 0 0 9 4】

用語「N,N'-ジメチルエチレンジアミン」は、「N,N'-ジメチル-1,2-ジアミノエタン」と相互交換可能に用いられる。

【 0 0 9 5】

語句「求核性ハロゲン化アルキル」は、ハロゲン化アルキル官能基（求電子）および求核性官能基の両方を有する任意の化合物を指す。用語「求核性」または「求核剤」は、当技術分野で十分認識されている用語であり、反応性の電子対を有する化学部分を指す。

【 0 0 9 6】

用語「還元 (reduction)」または「還元すること (reducing)」は、分子内の官能基のより高い酸化状態からより低い酸化状態への変換を指す。用語「還元剤 (reducing agent)」または「還元剤 (reductive agent)」は、分子内の官能基をより高い酸化状態からより低い酸化状態に変換する効果についてこの分野で知られている任意の化合物または複合体を指す。還元の場合には、炭素-炭素二重結合の炭素-炭素単結合への還元、およびカルボニル基 (C=O) のメチレン (CH₂) への還元の間が含まれる。還元は、直接電子、水素化物または水素原子の移動を介して達成し得る。方法1Cおよび2Cに有用な典型的な還元剤は、金属水素化物（例えば、リチウムアルミニウム水素化物、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム）および触媒（例えばラネーニッケル、パラジウム炭素、ホウ化ニッケル、白金金属またはその酸化物、ロジウム、ルテニウムおよび酸化亜鉛、ペンタシアノコバルト(II)Co(CN)₅³⁻）の存在下での水素を含む。接触水素化は、典型的には、室温および大気圧で実施されるが、より抵抗性のある二重結合には、より高

10

20

30

40

50

い温度および/またはより高い圧力が必要になり得る。二重結合を単結合に変換するのに有用な他の還元剤には、シランと酸；シアノ水素化ホウ素ナトリウムと酸；亜鉛と酸；ナトリウムと液体アンモニア；エタノール中のナトリウム；およびボラン-トリエチルアミンが挙げられる。

【0097】

用語「アルキル化」は、置換または付加による有機化合物へのアルキルラジカルの導入を指す。したがって、用語「N-アルキル化」は、有機化合物の窒素原子へのアルキルラジカルの導入を指す。

【0098】

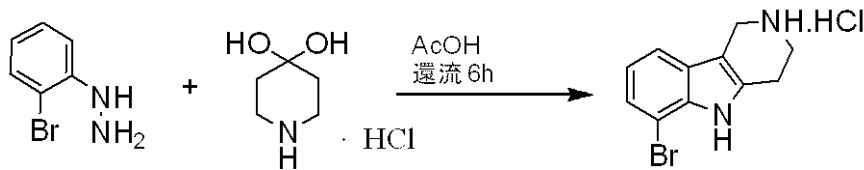
本明細書に記載の化合物の製造手順、および本明細書に記載の方法のいくつかのステップを実施するための手順は、当業者に公知であり、例えば米国特許第8,309,722号；第8,779,139号；第9,315,504号；第9,751,883号；第8,648,077号；第9,199,995号；第および9,586,960号（これらの各々の内容は出典明示によりその全体として本明細書の一部とする）で見つけることができる。

【実施例】

【0099】

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

【化22】

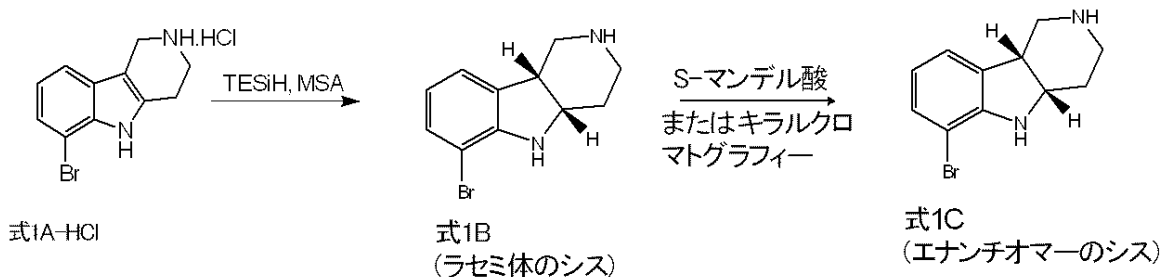


1-(2-ブromoフェニル)ヒドラジン塩酸塩および4-ピペリジノン-水合物塩酸塩を、酢酸中、約1：1.1のモル比で合わせ、得られたスラリーを、HPLC分析により1%未満のヒドラジン出発物質が残るまで（例えば6時間）加熱還流する。その後反応混合物を、室温まで冷却し、ろ過し、ケーキをアセトンで洗浄し、固体まで乾燥して、それを次の工程で用いる。

【0100】

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

【化23】



還元：マグネチックスターラー、N₂注入口および乾燥管を有する3Lの3首RBFへ、メタンスルホン酸（400mL）を入れる。6-ブromo-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール塩酸塩（100g）を、小分けにして入れる。反応混合物を40～45℃まで加熱し、その後トリエチルシラン（TES）（55.5mL、1当量）を、発熱を制御するために、数回に分けて1時間かけて入れる。温度を40～45℃にて維持する。添加が完了したら、混合物を、40～45℃にて1.5時間攪拌する。更なるTES（13.9mL、0.25当量）を約10

分間かけて加え、その後、混合物を40 ~ 45 にて30分間攪拌してもよい。更なるTES (13.9mL、0.25当量)を約10分間かけて加え、その後、混合物を室温にて一晩攪拌してもよい。更なるTES (5.5mL、0.1当量)を入れ、混合物を室温にて90分間攪拌してもよい。10 未満まで冷却後、反応を、水 (600mL) でクエンチし、一定の速度で水を滴下し、40 未満を維持する (強い発熱が観察された)。ジクロロメタン (1000mL) を加え、混合物を、約pH12まで50% w/v NaOH水溶液で調節する。混合物をセライト層によりろ過する。層を分離し、水層をジクロロメタン (100mL) で抽出する。合わせた有機層を水 (100mL) で洗浄し、硫酸マグネシウム (120g) で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮する。残渣をヘプタンで処理する。ろ過後、得られた固体を、真空下で30 にて乾燥して、73.1gの生成物を得る (収率: 83%、HPLC純度: 97.1%)。

10

【0101】

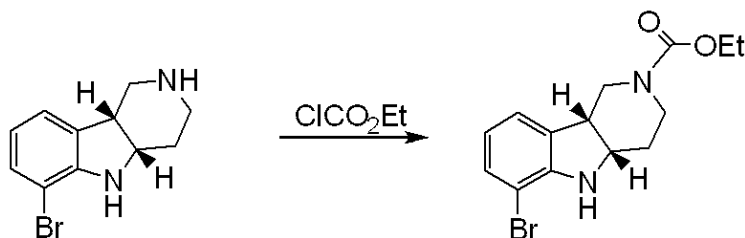
分離: [4aS,9bR]-6-ブromo-2,3,4,4a,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドールは、ラセミ体のシス6-ブromo-2,3,4,4a,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール (9.61g、38.0mmol) をメタノール (190mL) 中に50 にて溶解させ、(S)-(+)-マンデル酸 (5.78g、38.0mmol) を小分けにして加えることにより、分離され得る。得られた澄明な溶液を、50 にて数分間攪拌し、エーテル (95mL) を滴下する。得られた溶液を室温まで冷却する。白色沈殿 (S-マルデル酸塩、4.1g) をろ過する。HPLC分析は99% e.e.超を示す。

【0102】

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

20

【化24】



30

(4aS,9bR)-エチル6-ブromo-3,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-2(9bH)-カルボキシレートは、まず50%水酸化ナトリウム水溶液を用いて、[4aS,9bR]-6-ブromo-2,3,4,4a,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール (36.0g、0.142mol) を遊離塩基として得て、生成物をMTBEへ抽出することにより、製造され得る。その後(4aS,9bR)-エチル6-ブromo-3,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-2(9bH)-カルボキシレートへの変換は、[4aS,9bR]-6-ブromo-2,3,4,4a,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール (36.0g、0.142mol) のTHF (300ml) およびトリエチルアミン (24ml) 中の懸濁液を氷水槽中で冷却することに行われ得る。クロロギ酸エチル (13.5ml、0.142mol) を、シリンジポンプにより1時間かけて滴下する。氷水槽を除去し、反応混合物を室温にてさらに1時間攪拌する。反応混合物を、セライトのパッドに通し、溶媒を蒸発させて、(4aS,9bR)-エチル6-ブromo-3,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-2(9bH)-カルボキシレートを得る。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 1.20-1.35 (m, 3H), 1.73-1.85 (m, 1H), 1.85-1.99 (m, 1H), 3.22-3.52 (m, 3H), 3.52-3.66 (m, 1H), 3.66-3.95 (Br, 1H), 3.95-4.21 (m, 4H), 6.60 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

40

【0103】

[4aS,9bR]-6-ブromo-2,3,4,4a,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール (式1Cの化合物) 遊離塩基の使用の代わりに、反応はまた、[4aS,9bR]-6-ブromo-2,3,4,4a,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドールの(S)-マルデル酸塩を用いて開始すること

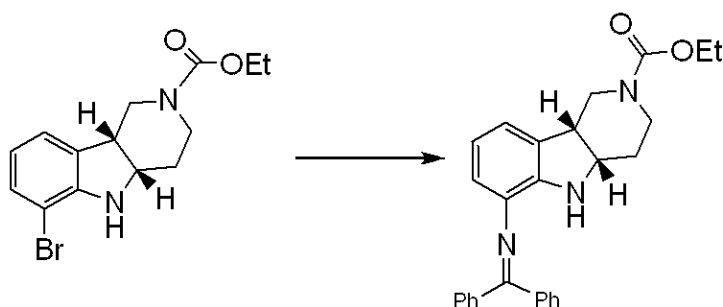
50

により、実施され得る。100mL丸底フラスコは、マグネチック攪拌バー、圧力均等化添加漏斗および添加漏斗の上部にあるN₂注入口を備える。フラスコに、S-マンデレート出発物質（5g、12.35mmol）、Na₂CO₃（2.88g、27.17mmol）および25mLのTHFを入れる。黄色反応混合物に、25℃にて（加熱ブロック温度）クロロギ酸エチル（1.64g、15.11mmol）の5mLのTHF中の溶液を約70分間かけて滴下する。バッチを25℃にてさらに10分間攪拌し、その後、HPLCによりチェックする。2%未満の出発物質がHPLCにより観察され、所望の生成物を約98%で記録する。バッチに12.5mLのEtOHを加え、バッチを減圧下濃縮して、約30mLの溶媒（大部分はTHF）を除去する。その後、バッチに37.5mLのH₂Oを加え、得られた混合物はpH紙によりpH > 9を示す。その後、黄色混合物を、室温にて約1時間攪拌し、その後ろ過する。固体を25mLのH₂Oですすぐ。真空オープン中で58℃にて約16時間乾燥後、3.9442gの黄色固体を得る（98%の収率）。固体の¹H NMRは一致し、(s)-マンデル酸を示さなかった。生成物のHPLC分析は、99%超の純度で所望の生成物を示す。LC-MSは、M/e = 326(M+1)のピークを示す。

【0104】

実施例4：エチル(4aS,9bR)-6-((ジフェニルメチレン)アミノ)-1,3,4,4a,5,9b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4,3-b]インドール-2-カルボキシレート

【化25】



((4aS,9bR)-エチル6-ブromo-3,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-2(9bH)-カルボキシレート（26g、80mmol）、ベンゾフェノンイミン（16g、88mmol）、t-BuONa（15.1g、157mmol）およびBINAP（1.53g、2.5mmol）を、コンデンサーおよびとテフロンで覆われた熱電対を備えた1Lの3首丸底フラスコに入れる。トルエン（300ml）を加え、セプタムに開けた穴から鋼の針を通して懸濁液中へ窒素をバブリングする。マントルを加熱することにより、温度を徐々に60℃まで上昇させる。その後、加熱マントルを取り除き、フラスコを周囲温度まで冷却する。Pd₂(dba)₃（0.83g、0.8mmol）を加え、フラスコを60℃まで温める。これに続いて、針を取り除き、コンデンサーの上部を通して窒素を導入する。反応混合物を105℃にて加熱した。

【0105】

同じ手順に続いて、同じ条件での反応の第2バッチを製造する。両方の反応物を105℃にて一晩加熱した後、それらを合わせ、t-ブチルメチルエーテル（2.5L）で希釈する。得られた懸濁液をセライトのパッドに通し、濃縮して、表題化合物を暗褐色の泡沫（63g）を得て、これをさらに精製することなく次の工程に移した。

【0106】

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

10

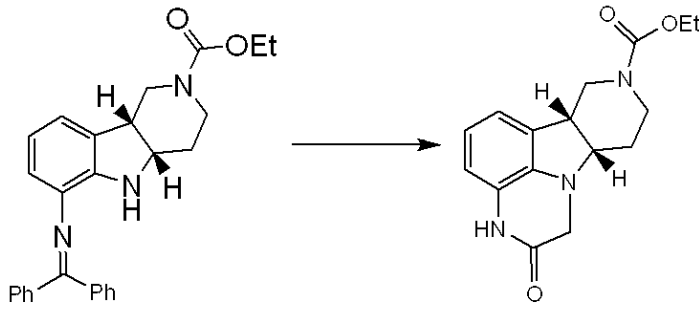
20

30

40

50

【化 2 6】



10

エチル(4aS,9bR)-6-((ジフェニルメチレン)アミノ)-1,3,4,4a,5,9b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4,3-b]インドール-2-カルボキシレート (約63g、160mmol)、プロモ酢酸エチル(22ml、198mmol)、 Na_2CO_3 (22.6g、213mmol) およびKI (30.9g、186mmol) のアセトン(1.5L)中の懸濁液を、16時間還流する。アセトンを真空で除去し、ジクロロメタン(700ml)を加え、その後水(500ml)、食塩水(200ml)で洗浄し、乾燥する(Na_2SO_4)。溶媒を蒸発させ、油を得て、その後THF(400ml)に溶解させる。2N HCl(140ml)を室温にて小分けにして加える。HPLCは、反応工程が1.5時間で完了することを示す。その後、THFを真空で除去し、1N HCl(200ml)を加え、混合物をろ過する。褐色固体をジクロロメタン(250ml)に溶解させ、食塩水(150ml)で洗浄し、乾燥する(Na_2SO_4)。溶媒を蒸発させ、ヘキサン/酢酸エチル、その後DCM/メタノールを用いて、残渣をアルミナのフラッシュクロマトグラフィーに供し、表題化合物を固体として得る(32.5g、Int-3から67%)。HPLCによる純度：88%。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) 1.21-1.35 (m, 3H), 1.94 (br, 1H), 2.76 (br, 1H), 3.08-3.26 (m, 1H), 3.27-3.48 (m, 3H), 3.81-4.23 (m, 5H), 6.67-6.78 (m, 2H), 6.85 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 9.46 (s, 1H); ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz) 14.9, 24.5, 39.7, 41.4, 45.7, 52.1, 61.6, 66.5, 113.4, 119.2, 120.9, 123.3, 129.3, 138.0, 155.6, 167.6. LC/MS: 302 (M+1).

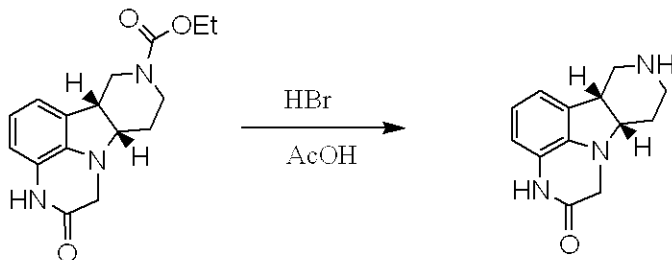
20

【0107】

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

30

【化 2 7】



40

(6bR,10aS)-2-オキソ-2,3,6b,9,10,10a-ヘキサヒドロ-1H,7H-ピリド[3',4':4,5]ピロロ口[1,2,3-de]キノキサリン-8-カルボン酸エチルエステル(6.4g、21.2mmol)を、HBr/酢酸溶液(64mL、33%w/w)中に室温にて懸濁させる。混合物を50℃にて16時間加熱する。冷却および酢酸エチル(300mL)での処理後、混合物をろ過する。ろ過ケーキを酢酸エチル(300mL)で洗浄し、その後真空下で乾燥する。その後得られたHBr塩をメタノール(200mL)中に懸濁させ、イソプロパノール中のドライアイスで冷却する。激しく攪拌下、アンモニア溶液(10mL、メタノール中7N)を懸濁液にゆっくり加え、混合物のpHを10に調整する。得られた混合物を、さらに精製することなく真空下で乾燥して、粗製(6bR,10aS)-2-オキソ-2,3,6b,9,10,10a-ヘキサヒドロ-1H,7H-ピリド[3',4':4,5]ピロロ口[1,2,3-de]キノキサリン(8.0g)を得て、これを次の工程で直接用いる。MS (ESI) m/z

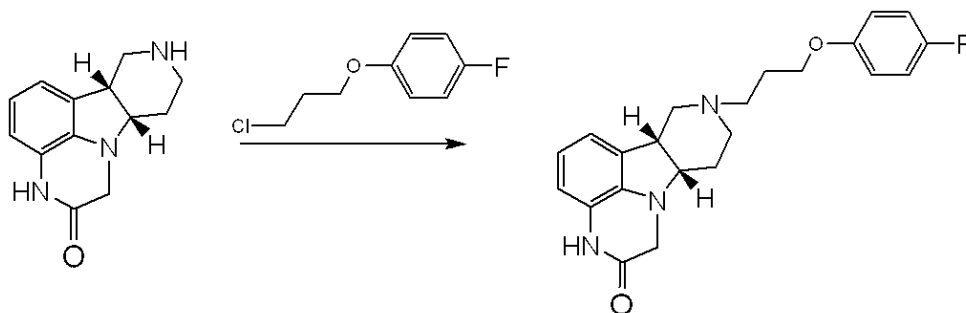
50

230.2 [M+H]⁺.

【0108】

実施例7：(6bR,10aS)-8-(3-(4-フルオロフェノキシ)プロピル)-6b,7,8,9,10,10a-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[3',4':4,5]ピロロ[1,2,3-de]キノキサリン-2(3H)-オン

【化28】



10

(6bR,10aS)-6b,7,8,9,10,10a-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[3',4':4,5]ピロロ[1,2,3-de]キノキサリン-2(3H)-オン (100mg、0.436mmol)、1-(3-クロロプロキシ)-4-フルオロベンゼン (100 μL、0.65mmol) およびKI (144mg、0.87mmol) のDMF (2mL) 中の混合物を、アルゴンで3分間脱気し、DIPEA (150 μL、0.87mmol) を加える。得られた混合物を78 °Cまで加熱し、この温度にて2時間攪拌する。混合物を室温まで冷却し、その後ろ過する。ろ過ケーキを、溶離剤としてのメタノール/7N NH₃のメタノール中の混合物 (1 : 0.1v/v) 中における0~100%酢酸エチルのグラジエントを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、部分的に生成された生成物を得て、これをさらに、0.1%ギ酸を含有する水中における0~60%アセトニトリルのグラジエントを用いたセミ分取HPLCシステムで16分間かけて精製して、固体として表題生成物を得る (50mg、収率30%)。MS (ESI) m/z 406.2 [M+1]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 10.3 (s, 1H), 7.2 - 7.1 (m, 2H), 7.0 - 6.9 (m, 2H), 6.8 (dd, J = 1.03, 7.25 Hz, 1H), 6.6 (t, J = 7.55 Hz, 1H), 6.6 (dd, J = 1.07, 7.79 Hz, 1H), 4.0 (t, J = 6.35 Hz, 2H), 3.8 (d, J = 14.74 Hz, 1H), 3.3 - 3.2 (m, 3H), 2.9 (dd, J = 6.35, 11.13 Hz, 1H), 2.7 - 2.6 (m, 1H), 2.5 - 2.3 (m, 2H), 2.1 (t, J = 11.66 Hz, 1H), 2.0 (d, J = 14.50 Hz, 1H), 1.9 - 1.8 (m, 3H), 1.7 (t, J = 11.04 Hz, 1H).

20

30

【0109】

更なる実験において、収率および純度が、DMSO溶媒中で70~75 °Cにて3~5時間反応させることにより改善することを見出した (97%変換、100g~1kgスケール)。生成物は、酢酸エチル-水混合物でクエンチし、続いて相分離後のn-ヘプタンと溶媒交換することにより、単離され得る。粗生成物は、n-ヘプタンからの結晶化、続いてろ過、洗浄および真空下での乾燥により、単離され得る。粗生成物はさらに、スラリー化およびアセトニトリルからのろ過により精製され得る。得られた生成物は、予想される¹H-NMRおよびHPLC-MS分析に一致する。下記純度プロファイルを得る (溶媒不純物をHS-GCにより決定することを除き、有機不純物をHPLCにより決定する) :

40

50

【表 1】

分析物	量 (HPLC%面積)
RRT 0.10のピーク	0.11%
RRT 0.11のピーク	0.51%
(6bR,10aS)-6b,7,8,9,10,10a-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[3',4':4,5]ピロロ[1,2,3-de]キノキサリン-2(3H)-オン	0.18%
RRT 0.40のピーク	0.09%
RRT 0.94のピーク	0.09%
RRT 1.09のピーク	0.06%
(6bR,10aS)-2-オキソ-2,3,6b,9,10,10a-ヘキサヒドロ-1H,7H-ピリド[3',4':4,5]ピロロ[1,2,3-de]キノキサリン-8-カルボン酸エチルエステル	0.78%
RRT 1.23のピーク	0.10%
RRT 1.40のピーク	1.70%
正味HPLC純度	95.7%
n-ヘプタン	3716ppm
DMSO	<500ppm
酢酸エチル	13611ppm
トルエン	1463ppm

10

20

【0110】

実施例8：(6bR,10aS)-8-(3-(4-フルオロフェノキシ)プロピル)-6b,7,8,9,10,10a-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[3',4':4,5]ピロロ[1,2,3-de]キノキサリン-2(3H)-オンの精製

スケールアップ実験中に、粗製(6bR,10aS)-8-(3-(4-フルオロフェノキシ)プロピル)-6b,7,8,9,10,10a-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[3',4':4,5]ピロロ[1,2,3-de]キノキサリン-2(3H)-オンを、アセトニトリルまたはアセトンのいずれか中で再スラリー化することにより、精製生成物について全体的に許容されるHPLC純度(93~97%)が得られるが、特定の不純物が過剰量であり、例えば1-(3-クロロプロキシ)-4-フルオロベンゼンが0.10~0.30% w/wの量で存在することを予想外にも見出した。この純度は、最終生成物中0.08% w/w以下に制限される必要がある。

30

【0111】

したがって、結晶化研究を、遊離塩基生成物の更なる精製のための最適な条件を決定するために実施した。最初にスクリーニングされる溶媒には、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、2-メチルテトラヒドロフラン、酢酸エチルおよび酢酸イソプロピルが含まれる。最初のスクリーニング結果に基づいて、更なる研究は、メタノール、アセトンおよびアセトニトリルに限定する。

【0112】

最初の結果を下記表に示す：

40

【表 2】

分析物	量 (HPLC%面積)			
	粗製	アセトン	アセトニトリル	メタノール
再結晶化溶媒 :				
RRT 0.11のピーク	0.41%	0.09%	0.14%	0.04%
(6bR,10aS)-6b,7,8,9,10,10a-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[3',4':4,5]ピロロ[1,2,3-de]キノキサリン-2(3H)-オン	0.24%	0.05%	0.07%	0.02%
RRT 0.94のピーク	0.24%	0.11%	0.18%	0.12%
(6bR,10aS)-2-オキソ-2,3,6b,9,10,10a-ヘキサヒドロ-1H,7H-ピリド[3',4':4,5]ピロロ[1,2,3-de]キノキサリン-8-カルボン酸エチルエステル	0.78%	0.46%	0.39%	0.35%
RRT 1.40のピーク	1.35%	0.13%	0.12%	0.05%
正味HPLC純度	95.5%	98.8%	98.6%	99.1%
正味収率		70%	82%	77%

10

【0113】

しかしながら、上記再結晶化生成物を、それぞれ50 および100mbarの真空にて乾燥した場合、残存溶媒のレベルは、下記表に示すように、ICH限度を超える（アセトニトリルについて24時間乾燥、メタノールおよびアセトンについて60時間乾燥）：

20

【表 3】

再結晶化溶媒 :	ICH限度	残存溶媒レベル (ppm)		
		アセトニトリル	メタノール	アセトン
アセトニトリル	410ppm	15900		
メタノール	3000ppm		5792	
アセトン	5000ppm			8249

30

【0114】

このデータは、生成物が、予想外にも、真空下で長時間乾燥した後でも、除去が極めて困難になる方法で、溶媒を取り込む傾向があることを示す。さらなる研究と組み合わせて、(6bR,10aS)-8-(3-(4-フルオロフェノキシ)プロピル)-6b,7,8,9,10,10a-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[3',4':4,5]ピロロ[1,2,3-de]キノキサリン-2(3H)-オン遊離塩基が、約10モル%の量にて結晶構造で溶媒を取り込む傾向があることを見出した。

【0115】

更なる研究は、結晶化中の冷却速度が、残存溶媒レベルに影響を及ぼすことを示す。より速い冷却（例えば、20 /時間対10 /時間）が、より少ない溶媒を取り込む、より小さいサイズの結晶を生成するのに役立つことを見出した。対照的に、より高い温度またはより低い圧力（より高い真空）で結晶を乾燥することは、残存溶媒レベルに大きな影響を及ぼさない。

40

【0116】

更なる研究は、結晶化工程における貧溶媒（例えばn-ヘプタンまたはMTBE）の役割を評価するために実施した。理論に拘束されるものではないが、溶媒混合物を用いることにより、各溶媒がICHレベル未満に低下し得ることが考えられる。しかしながら、溶媒混合物からの再結晶化が、十分な全体的HPLC純度および満足な不純物プロファイルを維持することを確認するために、二成分溶媒混合物の各セットを分析しなければならない。

【0117】

50

様々な溶媒比の、アセトン-酢酸エチルおよびアセトン-メタノールを含む、再結晶化溶媒混合物の様々な組合せを試験した。2：1または3：1の比のアセトン-メタノール再結晶化が、下記表に示すように、満足な結果を提供することを見出した。

【表4】

分析物	再結晶化溶媒混合物			
	アセトン-EtOAc		アセトン-メタノール	
	3：1	2：1	2：1	3：1
HPLC純度 (%面積)	97.4%	97.0%	99.2%	99.2%
残存アセトン (ppm)	4929	4743	2583	2570
残存酢酸エチル (ppm)	1931	3411	<250	<250
残存メタノール (ppm)			2470	1436
正味収率	66%	69%	65%	68%
	個々の不純物 (HPLC%面積)			
RRT 0.11のピーク	0.17%	0.33%	0.27%	0.35%
(6bR,10aS)-6b,7,8,9,10,10a-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[3',4':4,5]ピロロ[1,2,3-de]キノキサリン-2(3H)-オン	0.11%	0.08%	0.06%	0.04%
RRT 0.94のピーク	0.08%	0.10%	0.07%	0.09%
(6bR,10aS)-2-オキソ-2,3,6b,9,10,10a-ヘキサヒドロ-1H,7H-ピリド[3',4':4,5]ピロロ[1,2,3-de]キノキサリン-8-カルボン酸エチルエステル	0.47%	0.48%	0.33%	0.27%
RRT 1.40のピーク	1.20%	1.38%	<0.05%	<0.05%
1-(3-クロロプロキシ)-4-フルオロベンゼン (w/w)	0	0	0	0

【0118】

上記で製造した結晶のすべての乾燥条件は、16時間、40、100mbarである。

【0119】

実施例9：(6bR,10aS)-8-(3-(4-フルオロフェノキシ)プロピル)-6b,7,8,9,10,10a-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[3',4':4,5]ピロロ[1,2,3-de]キノキサリン-2(3H)-オントシレート
の精製

遊離塩基形態の(6bR,10aS)-8-(3-(4-フルオロフェノキシ)プロピル)-6b,7,8,9,10,10a-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[3',4':4,5]ピロロ[1,2,3-de]キノキサリン-2(3H)-オン(1.88g)を、20mLバイアルに加える。11mLのメチルエチルケトンを加え、反応混合物を50まで加熱し、褐色懸濁液を形成させる。固体トルエンスルホン酸(1.5当量)を加えると、混合物はすぐに均質な褐色溶液になる。50で攪拌しながら、生成物の結晶化がゆっくり始まる。約1時間攪拌後、熱を除去し、反応混合物を、室温まで攪拌(一晚攪拌)しながら放冷する。褐色懸濁液を得る。混合物をろ過し、真空下メチルエチルケトンで洗浄して、1.7gのオフホワイトから褐色がかった粉末を得る。粉末は、室温にてゆっくり紫色に変わる。XRPD分析は、良好な結晶性材料の特徴である鋭いピークを示すが、いくつか非晶質バックグラウンドが存在する。1H-NMRは、モノトシル酸塩(トシルプロトン対遊離塩基プロトンが1：1モル比)と一致する。更なる研究は、塩が吸湿性であることを示す。

本発明は、以下の態様および実施態様を含む。

[1]

遊離または塩形態の式1J

10

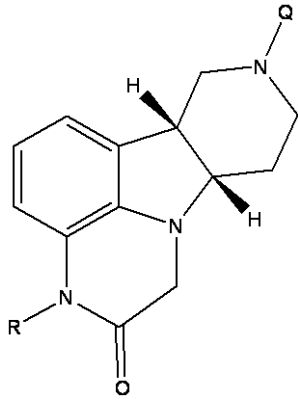
20

30

40

50

【化 2 9】



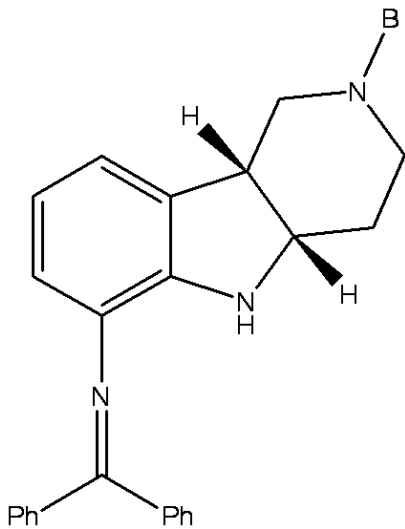
10

[式中、Rが、Hであり、Qが、4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブチルおよび3-(4-フルオロフェノキシ)プロピルより選択される]

で示される化合物の製造方法であって；

(a)遊離または塩形態の式1E'、

【化 3 0】



20

[式中、(i)Bが、保護基である]

で示される化合物を、

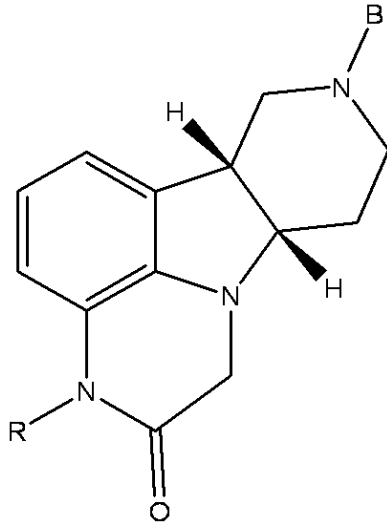
(i)式 $XCH_2C(O)OR'$ で示される八口酢酸アルキル [式中、Xが、Cl、BrおよびIより選択されるハロゲンであり、R'が、 C_{1-6} アルキル (例えばエチル) である]、(ii)所望により塩基、および(iii)所望によりアルカリ金属またはヨウ化もしくは臭化アンモニウム (例えばヨウ化カリウムまたは臭化テトラブチルアンモニウム) と反応させて、遊離または塩形態の式1F

30

40

50

【化3 1】

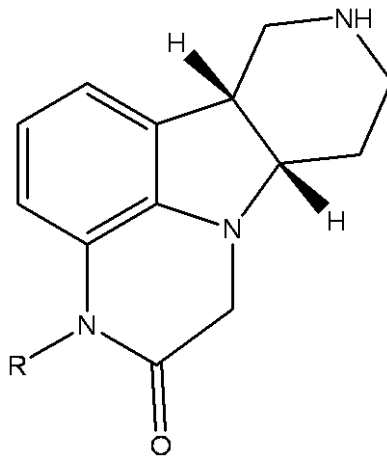


10

[式中、Bが、保護基であり、Rが、Hである] 中間体を得る工程；

(b)式1Fで示される化合物のピペリジン窒素を脱保護して、遊離または塩形態の式1I

【化3 2】



20

[式中、Rが、Hである] で示される化合物を得る工程；および

(c)式1Iで示される化合物のピペリジン窒素を、適切なアルキル化剤でアルキル化させて、遊離または塩形態の式1Jで示される化合物を得る工程；および所望により

(d)遊離形態の式1Jで示される化合物を、塩形態、例えば酸付加塩形態（例えばトシル酸塩形態）の式1Jで示される化合物に変換する工程を含む方法。

[2]

Qが、3-(4-フルオロフェノキシ)プロピルである、[1]に記載の方法。

40

[3]

Bが、式P-Zで示される基であり、Pが、CH₂、C(O)、C(O)OおよびS(O)₂より選択され、Zが、置換されていてもよいアルキル、アリール、アルキルアリールまたは-OR'であり、ここでR'が、アルキル、アリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルである、[1]~[2]のいずれかに記載の方法。

[4]

Bが、アシル基（例えばアルカノイル基またはアルコキシカルボニル基）、例えば、t-ブトキシカルボニル、フェノキシカルボニル、エトキシカルボニルまたはメトキシカルボニル、または置換されていてもよいベンジルオキシカルボニルである、[3]に記載の方法。

[5]

50

保護基Bが、エトキシカルボニルである、[4]に記載の方法。

[6]

工程(a)のハロ酢酸アルキルが、クロロ酢酸アルキルまたはブromo酢酸アルキルである、[1]~[5]のいずれかに記載の方法。

[7]

工程(a)のハロ酢酸アルキルのR'基が、メチルおよびエチルより選択される、[6]に記載の方法。

[8]

ハロ酢酸アルキルが、ブromo酢酸エチルである、[7]に記載の方法。

[9]

工程(a)の塩基が、炭酸塩基、例えば、アルカリまたはアルカリ土類金属の炭酸塩または重炭酸塩、またはその混合物である、[1]~[8]のいずれかに記載の方法。

10

[10]

工程(a)の塩基が、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウムまたは重炭酸カリウム、またはその混合物より選択される、[9]に記載の方法。

[11]

工程(a)が、アルカリ金属またはヨウ化もしくは臭化アンモニウムを含む、[1]~[10]のいずれかに記載の方法。

[12]

工程(a)の溶媒が、アセトン、ジオキサンまたはトルエンであり、所望により、溶媒が、アセトンである、[1]~[11]のいずれかに記載の方法。

20

[13]

脱保護工程(b)が、酸性加水分解、例えば水性または非水性酸性加水分解である、[1]~[12]のいずれかに記載の方法。

[14]

脱保護工程(b)が、酢酸中臭化水素酸（例えば、AcOH中33% w/w HBr）の使用を含む、[13]に記載の方法。

[15]

工程(b)が、式1Iで示される化合物の酸付加塩形態（例えばHClまたはHBr塩）を得て、式1Iで示される化合物の酸付加塩形態を対応の遊離塩基形態へ変換する中和工程をさらに含み、所望により、中和工程が、水性アンモニア塩基を含む、[13]~[14]のいずれかに記載の方法。

30

[16]

工程(c)の適切なアルキル化剤が、一般式Q-Xで示される化合物であり、式中、Qが、4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブチルおよび3-(4-フルオロフェノキシ)プロピルより選択され、Xが、クロロ、ブromo、ヨード、C₁₋₄アルキルスルホニルオキシ（例えばメタンスルホニルオキシ）および所望により置換されていてよいアリールスルホニルオキシ（例えば、ベンゼンスルホニルオキシ、4-ニトロベンゼンスルホニルオキシ、4-ハロスルホニルオキシなど）より選択される、[1]~[15]のいずれかに記載の方法。

[17]

工程(c)が、適切な塩基、例えば、有機塩基（例えばアミン塩基）または無機塩基（例えば水素化物、アルコキシド、アリールオキシド、炭酸塩、重炭酸塩、リン酸塩または水酸化物塩基）をさらに含む、[16]に記載の方法。

40

[18]

式1Jで示される化合物を、工程(c)から遊離塩基形態で得る、[1]~[17]のいずれかに記載の方法。

[19]

遊離塩基形態の式1Jで示される化合物を、(i)反応混合物を有機溶媒（例えば酢酸エチル）および水で希釈する工程、(ii)有機層を分離し、真空下で低容量まで濃縮する工程、および(iii)残渣を非極性溶媒（例えば、ペンタン、n-ペンタン、ヘキサン、n-ヘキサン、ヘプ

50

タン、n-ヘプタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、またはその組合せ)と1~5回(例えば3回)共蒸発させ、続いて固体をろ過により回収する工程を含む方法により、反応混合物から単離する、[18]に記載の方法。

[20]

得られた粗生成物を、適切な溶媒(例えばアセトニトリル、アセトンおよび/またはメタノール)からの沈殿により、例えばスラリー化およびろ過により、または再結晶化によりさらに精製する、[19]に記載の方法。

[21]

粗生成物をアセトニトリルでスラリー化させ、ろ過し、続いて二成分溶媒混合物(例えばアセトン-メタノール混合物)から再結晶化させる、[19]~[20]のいずれかに記載の方法。

10

[22]

式1Jで示される化合物を、結晶性固体として得る、[19]~[21]のいずれかに記載の方法。

[23]

遊離または塩形態の[1]で定義されるとおりである式1Iで示される化合物の製造方法であって、(a)遊離または塩形態の[1]で定義されるとおりである式1E'で示される化合物を、(i)式 $XCH_2C(O)OR'$ で示されるハロ酢酸アルキル[式中、Xが、Cl、BrおよびIより選択されるハロゲンであり、R'が、 C_{1-6} アルキル(例えばエチル)である]、(ii)所望により塩基、および(iii)所望によりアルカリ金属またはヨウ化もしくは臭化アンモニウム(例えばヨウ化カリウムまたは臭化テトラブチルアンモニウム)と反応させて、遊離または塩形態の式1Fで示される化合物中間体を形成する工程;および(b)式1Fで示される化合物のピペリジン窒素を脱保護して、遊離または塩形態の式1Iで示される化合物を得る工程を含む、方法。

20

[24]

遊離または塩形態の[1]で定義されるとおりである式1Fで示される化合物の製造方法であって、(a)遊離または塩形態の式1Dで示される化合物を、(i)ベンゾフェノンイミン、(ii)遷移金属触媒、(iii)塩基、および所望により(iv)単座または二座配位リガンドと反応させて、遊離または塩形態の式1E'で示される化合物を形成する工程;および(b)遊離または塩形態の式1E'で示される化合物を、(i)式 $XCH_2C(O)OR'$ で示されるハロ酢酸アルキル[式中、Xが、Cl、BrおよびIより選択されるハロゲンであり、R'が、 C_{1-6} アルキル(例えばエチル)である]、(ii)塩基、および(iii)所望によりアルカリ金属またはヨウ化もしくは臭化アンモニウム(例えばヨウ化カリウムまたは臭化テトラブチルアンモニウム)と反応させて、遊離または塩形態の式1Fで示される化合物を形成する工程を含む、方法。

30

[25]

実質的に純粋な形態の[1]で定義されるとおりである式1Jで示される化合物を含む、活性医薬組成物(活性医薬成分)。

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

		F I		
A 6 1 P	25/04 (2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	25/06 (2006.01)	A 6 1 P	25/06	
A 6 1 P	25/18 (2006.01)	A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	25/20 (2006.01)	A 6 1 P	25/20	
A 6 1 P	25/22 (2006.01)	A 6 1 P	25/22	
A 6 1 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1

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

審査官 池上 佳菜子

(56)参考文献

米国特許出願公開第2004/0220178 (US, A1)

米国特許第08309722 (US, B2)

国際公開第2017/132408 (WO, A1)

Li. Peng et al. , Discovery of a Tetracyclic Quinoxaline Derivative as a Potent and Orally Active Multifunctional Drug Candidate for the Treatment of Neuropsychiatric and Neurological Disorders , J. Med. Chem. , 2014年 , 57(6) , P.2670-2682

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D

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