

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-524851
(P2024-524851A)

(43)公表日 令和6年7月9日(2024.7.9)

(51)国際特許分類		F I	テーマコード (参考)	
C 0 7 D 405/12 (2006.01)		C 0 7 D 405/12	4 C 0 8 6	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)		A 6 1 K 31/506	4 H 0 0 6	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 1 1 4 H 0 3 9	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00	4 H 0 4 8	
C 0 7 D 307/68 (2006.01)		C 0 7 D 307/68		
		審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全95頁)	最終頁に続く	
(21)出願番号	特願2023-574371(P2023-574371)	(71)出願人	000206956	
(86)(22)出願日	令和4年6月10日(2022.6.10)		大塚製薬株式会社	
(85)翻訳文提出日	令和6年1月26日(2024.1.26)		東京都千代田区神田司町2丁目9番地	
(86)国際出願番号	PCT/IB2022/055416	(74)代理人	110000796	
(87)国際公開番号	WO2022/259222		弁理士法人三枝国際特許事務所	
(87)国際公開日	令和4年12月15日(2022.12.15)	(72)発明者	ボドゥリ プラブダス	
(31)優先権主張番号	63/209,877		アメリカ合衆国 9 4 5 8 8 カリフォル	
(32)優先日	令和3年6月11日(2021.6.11)		ニア プレザントン ローズウッド ドラ	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		イブ 4 4 2 0 スイート 2 0 0 シー／	
(31)優先権主張番号	63/273,326		オー アステックス ファーマシューティ	
(32)優先日	令和3年10月29日(2021.10.29)	(72)発明者	カルズ インコーポレイテッド	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		カトリ ヘム ラージ	
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA		アメリカ合衆国 9 4 5 8 8 カリフォル	
		最終頁に続く	ニア プレザントン ローズウッド ドラ	
			イブ 4 4 2 0 スイート 2 0 0 シー／	
			最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 E R K阻害剤を調製するプロセス

(57)【要約】
本開示は、概して、化合物（I）の調製方法に関する。

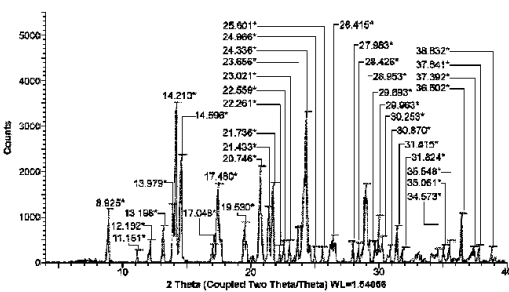
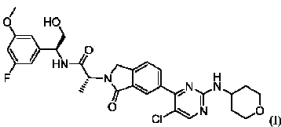


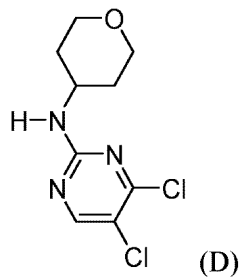
FIG. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (D) :

【化 1】

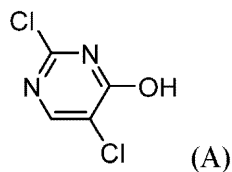


10

の化合物又はその塩を調製するプロセスであって、

(i) 式 (A) :

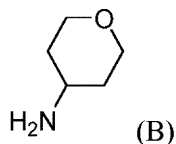
【化 2】



20

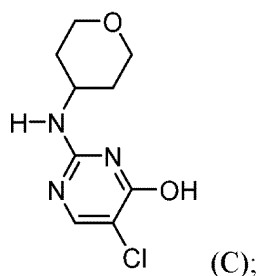
の化合物又はその塩を、式 (B) :

【化 3】



の化合物又はその塩と、式 (C) :

【化 4】



40

の化合物又はその塩を提供するのに十分な条件下で接触させることと、

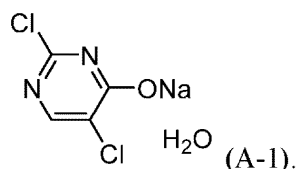
(ii) 前記式 (C) の化合物又はその塩を塩素化して、式 (D) の化合物又はその塩を提供することと、
を含む、プロセス。

【請求項 2】

前記式 (A) の化合物が、式 (A-1) :

50

【化 5】



の化合物である、請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 3】

工程 (i) が、塩基及び溶媒を更に含む、請求項 1 又は 2 に記載のプロセス。

10

【請求項 4】

前記塩基が、アミンである、請求項 3 に記載のプロセス。

【請求項 5】

前記アミンが、ジイソプロピルエチルアミンである、請求項 4 に記載のプロセス。

【請求項 6】

前記溶媒が、プロトン性溶媒である、請求項 3 に記載のプロセス。

【請求項 7】

前記プロトン性溶媒が、n-ブタノールである、請求項 6 に記載のプロセス。

【請求項 8】

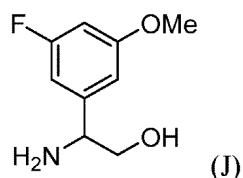
工程 (ii) が、塩化ホスホリルの存在下で行われる、請求項 1～7 のいずれか一項に記載のプロセス。

20

【請求項 9】

式 (J) :

【化 6】

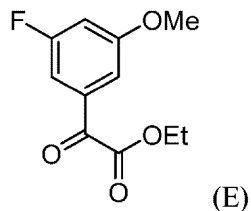


30

の化合物、又はその立体異性体若しくはその塩を調製するプロセスであって、

(i) 式 (E) :

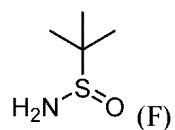
【化 7】



40

の化合物を、式 (F) :

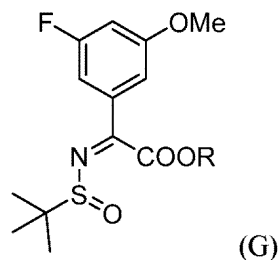
【化 8】



の化合物、又はその立体異性体若しくはその塩と、式 (G) :

50

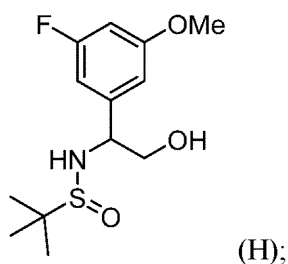
【化 9】



(式中、RはC₁～5アルキルである)の化合物、又はその立体異性体若しくはその塩を提供するのに十分な条件下で接触させることと、 10

(i i) 前記式 (G) の化合物、又はその立体異性体若しくはその塩を、還元剤と接触させて、式 (H) :

【化 10】



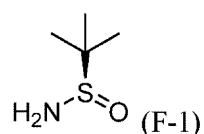
の化合物、又はその立体異性体若しくはその塩を提供することと、

(i i i) 前記式 (H) の化合物、又はその立体異性体若しくはその塩を、酸と接触させて、式 (J) の化合物、又はその立体異性体若しくはその塩を提供することと、を含む、プロセス。

【請求項 10】

前記式 (F) の化合物が、式 (F-1) :

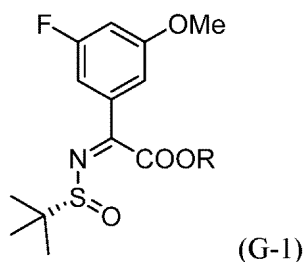
【化 11】



の構造を有するか、又はその塩であり、

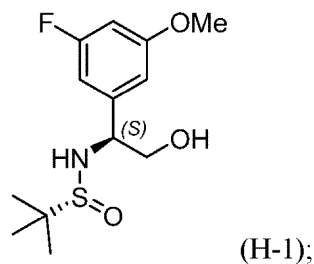
前記式 (G) の化合物が、式 (G-1) :

【化 12】



(式中、Rは、C₁～5アルキルである)の構造を有するか、又はその塩であり、前記式 (H) の化合物が、式 (H-1) :

【化 1 3】

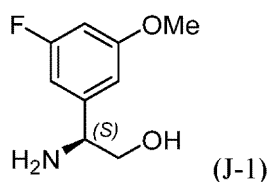


の構造を有し、

10

前記式 (J) の化合物が、式 (J-1) :

【化 1 4】



の構造を有するか、又はその塩である、請求項 9 に記載のプロセス。

20

【請求項 1 1】

式 (J) :

【化 1 5】

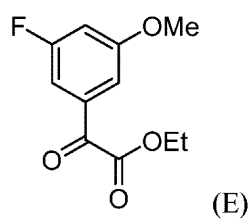


の化合物、又はその立体異性体若しくはその塩を調製するプロセスであって、

(i) 式 (E) :

30

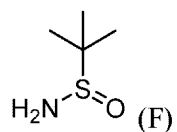
【化 1 6】



の化合物を、式 (F) :

40

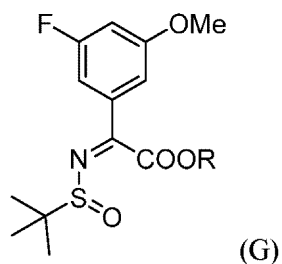
【化 1 7】



の化合物、又はその立体異性体若しくはその塩と、式 (G) :

50

【化 1 8】

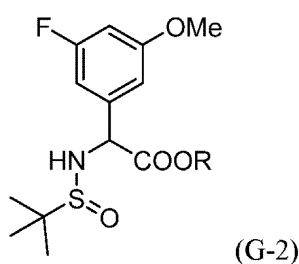


10

(式中、RはC₁～5アルキルである)の化合物、又はその立体異性体若しくはその塩を提供するのに十分な条件下で接触させることと、

(i i) 前記式 (G) の化合物、又はその立体異性体若しくはその塩を、還元剤と接触させて、式 (G-2) :

【化 1 9】

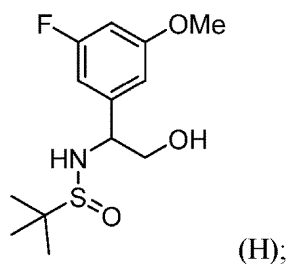


20

(式中、Rは、C₁～5アルキルである)の化合物、又はその塩を提供することと、

(i i i) 前記式 (G-2) の化合物、又はその立体異性体若しくはその塩を、還元剤と接触させて、式 (H) :

【化 2 0】



30

の化合物、又はその立体異性体若しくはその塩を提供することと、

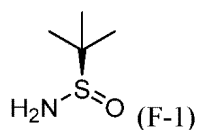
(i v) 前記式 (H) の化合物、又はその立体異性体若しくはその塩を、酸と接触させて、式 (J) の化合物、又はその立体異性体若しくは塩を提供することと、を含む、プロセス。

【請求項 1 2】

40

前記式 (F) の化合物が、式 (F-1) :

【化 2 1】

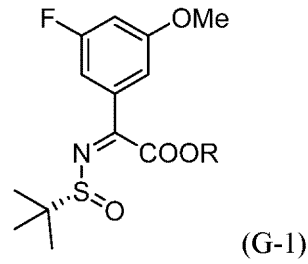


の構造を有するか、又はその塩であり、

前記式 (G) の化合物が、式 (G-1) :

50

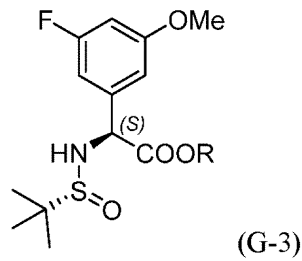
【化 2 2】



(式中、R は、C₁～5 アルキルである) の構造を有するか、又はその塩であり、
前記式 (G-2) の化合物が、式 (G-3) :

10

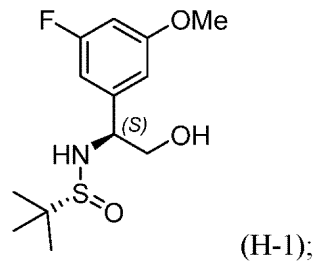
【化 2 3】



20

(式中、R は、C₁～5 アルキルである) の構造を有するか、又はその塩であり、
前記式 (H) の化合物が、式 (H-1) :

【化 2 4】

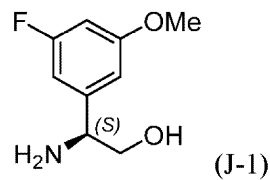


30

の構造を有し、

前記式 (J) の化合物が、式 (J-1) :

【化 2 5】



40

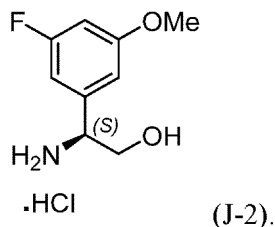
の構造を有するか、又はその塩である、請求項 11 に記載のプロセス。

【請求項 13】

前記式 (J) の化合物が、式 (J-2) :

50

【化 2 6】



の構造を有する、請求項 9 ～ 12 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 14】

10

工程 (i) が、ルイス酸の存在下で行われる、請求項 9 ～ 13 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 15】

前記ルイス酸が、 MgSO_4 、 CuSO_4 、 Cs_2CO_3 、 $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ 、 ZnCl_2 、トリスー(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ボレート、ホウ酸トリアルキル、ジアザビシクロウンデセン (DBU)、 KO^tBu 、 TiCl_4 、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 、 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 、又は式 (K)：



(式、 R^1 は、 $\text{C}_1 \sim 5$ アルキルである) のチタンアルコキシドである、請求項 14 に記載のプロセス。

20

【請求項 16】

前記ルイス酸が、 $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ 、又は $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ である、請求項 15 に記載のプロセス。

【請求項 17】

工程 (ii) において、前記還元剤が、ボラン、 $\text{NaBH}_4 / \text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム (DIBAL)、又は $\text{NaBH}_4 / \text{I}_2$ である、請求項 9 ～ 10 及び 13 ～ 16 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 18】

工程 (ii) における前記還元剤が、ボランである、請求項 9 ～ 10 及び 13 ～ 16 のいずれか一項に記載のプロセス。

30

【請求項 19】

工程 (ii) における前記還元剤が、 LiBH_4 、 NaBH_4 、又は ZnBH_4 である、請求項 11 ～ 16 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 20】

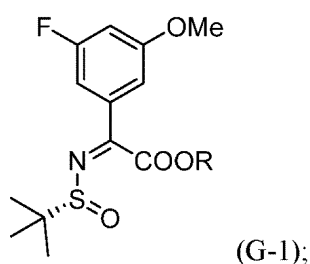
工程 (iii) における前記還元剤が、ボラン、 $\text{NaBH}_4 / \text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム (DIBAL)、又は $\text{NaBH}_4 / \text{I}_2$ である、請求項 11 ～ 16 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 21】

40

式 (G-1)：

【化 2 7】



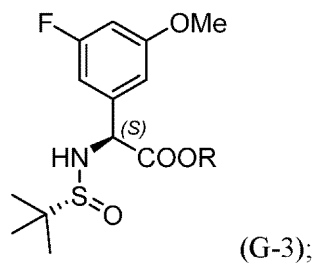
50

(式中、Rは、C₁～5アルキルである)の化合物又はその塩。

【請求項22】

式(G-3)：

【化28】



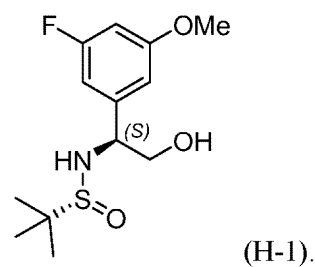
10

(式中、Rは、C₁～5アルキルである)の化合物又はその塩。

【請求項23】

式(H-1)：

【化29】



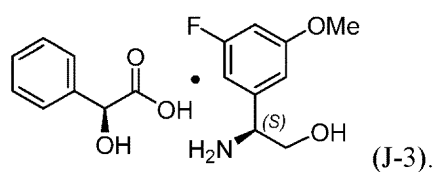
20

の化合物又はその塩。

【請求項24】

式(J-3)：

【化30】



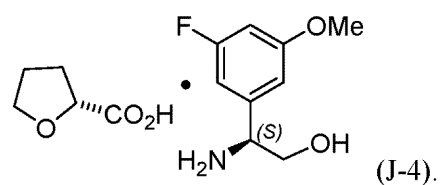
30

の化合物。

【請求項25】

式(J-4)：

【化31】



40

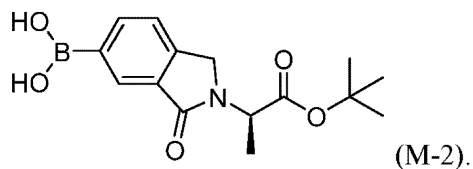
の化合物。

【請求項26】

式(M-2)：

50

【化 3 2】



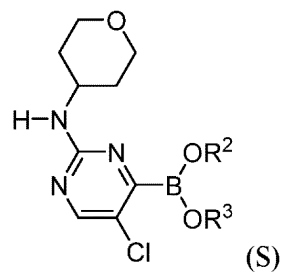
の化合物又はその塩。

【請求項 2 7】

式 (S) :

10

【化 3 3】



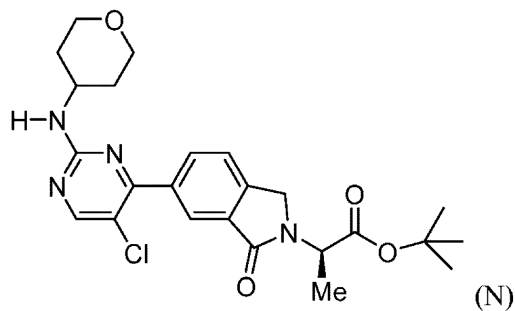
(式中、 R^2 及び R^3 は、独立して、 H 、 $C_1 \sim 5$ アルキルであるか、又は R^2 及び R^3 は、それらが結合する原子と共に、1 個、2 個、3 個若しくは 4 個の $C_1 \sim 3$ アルキルで任意に置換された 5 員環若しくは 6 員環を形成する) の化合物又はその塩。

20

【請求項 2 8】

式 (N) :

【化 3 4】

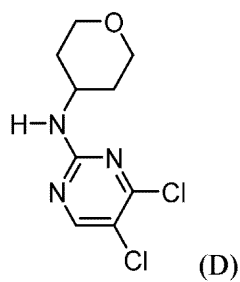


30

の化合物又はその塩を調製するプロセスであって、

式 (D) :

【化 3 5】

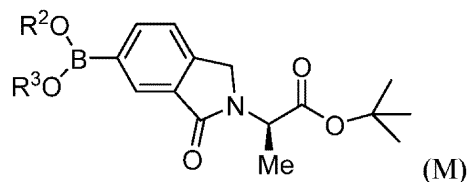


40

の化合物又はその塩を、式 (M) :

50

【化 3 6】



(式中、 R^2 及び R^3 は、独立して、 H 、 $C_1 \sim 5$ アルキルであるか、又は R^2 及び R^3 は、それらが結合する原子と共に、1 個、2 個、3 個若しくは 4 個の $C_1 \sim 3$ アルキルで任意に置換された 5 員環若しくは 6 員環を形成する) の化合物と、式 (N) の化合物又はその塩を提供するのに十分な条件下で接触させることを含む、プロセス。

10

【請求項 2 9】

水性塩基及びパラジウム触媒の存在下で行われる、請求項 2 8 に記載のプロセス。

【請求項 3 0】

前記水性塩基が、水性 K_2CO_3 、水性 Na_2CO_3 、水性 Cs_2CO_3 、水性 $LiOH$ 、又は水性 K_3PO_4 である、請求項 2 9 に記載のプロセス。

【請求項 3 1】

前記パラジウム触媒が、 PPh_3 、 $P(o-Tol)_3$ 、 PCy_3 、 $HBPF_4$ 、 $Dppf$ 、 $Dppe$ 、 $Xantphos$ 、 $Xphos$ 、 $BINAP$ (ラセミ体、 R 又は S)、及び $t-BuXphos$ から選択される配位子を有する、 $Pd(dppf)Cl_2$ 又は $Pd(OAc)_2$ である、請求項 2 9 に記載のプロセス。

20

【請求項 3 2】

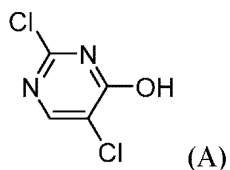
前記パラジウム触媒が、 $Pd(dppf)Cl_2$ である、請求項 2 9 に記載のプロセス。

【請求項 3 3】

前記式 (D) の化合物が、

(i) 式 (A) :

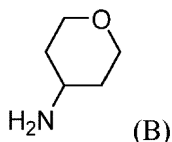
【化 3 7】



30

の化合物又はその塩を、式 (B) :

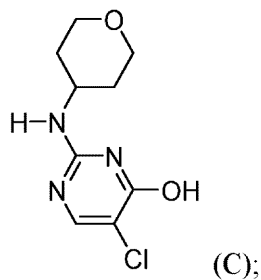
【化 3 8】



40

の化合物又はその塩と、式 (C) :

【化 3 9】



10

の化合物又はその塩を提供するのに十分な条件下で接触させることと、

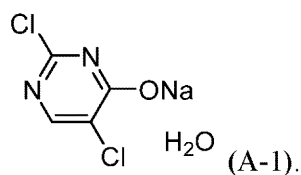
(i i) 前記式 (C) の化合物又はその塩を塩素化して、前記式 (D) の化合物又はその塩を提供することと、

を含むプロセスによって調製される、請求項 2 8 ~ 3 2 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 3 4】

前記式 (A) の化合物が、式 (A - 1) :

【化 4 0】



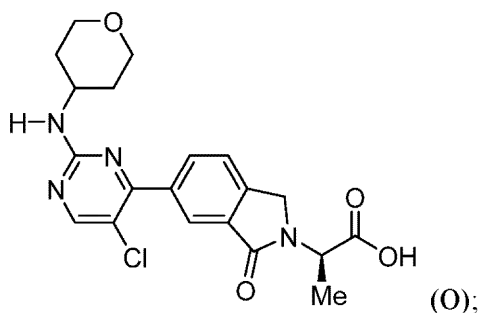
20

の化合物である、請求項 3 3 に記載のプロセス。

【請求項 3 5】

(i v) 前記式 (N) の化合物又はその塩中の *tert*-ブチル基を除去して、式 (O) :

【化 4 1】

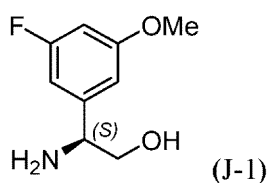


30

の化合物又はその塩を提供することと、

(v) 前記式 (O) の化合物と、式 (J - 1) :

【化 4 2】

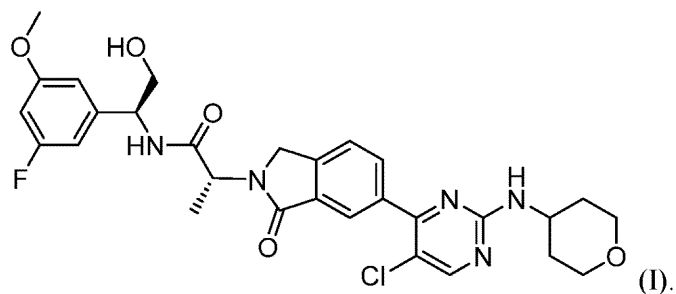


40

の化合物又はその塩とをカップリングして、式 (I) :

50

【化 4 3】



10

の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物若しくは水和物を提供することと、
を更に含む、請求項 28～34 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 36】

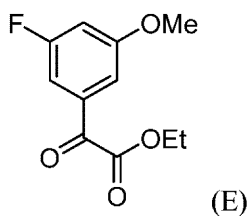
工程 (v) が、式 (I) の化合物の一水和物を提供する、請求項 35 に記載のプロセス
。

【請求項 37】

前記式 (J-1) の化合物又はその塩が、

(i) 式 (E) :

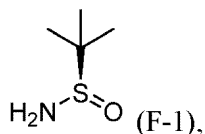
【化 4 4】



20

の化合物を、式 (F-1) :

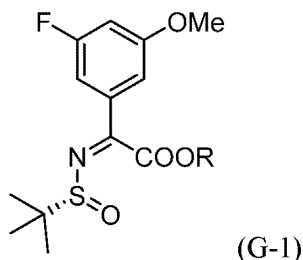
【化 4 5】



30

の化合物又はその塩と、式 (G-1) :

【化 4 6】



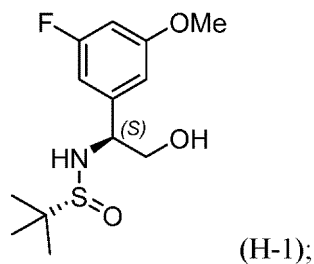
40

(式中、R は、C₁～5 アルキルである) の化合物を提供するのに十分な条件下で接触させることと、

(ii) 前記式 (G-1) の化合物を、還元剤と接触させて式 (H-1) :

50

【化 4 7】



の化合物又はその塩を提供することと、

10

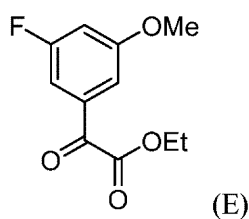
(i i i) 前記式 (H - 1) の化合物を、酸と接触させて前記式 (J - 1) の化合物又はその塩を提供することと、
を含むプロセスによって調製される、請求項 3 5 に記載のプロセス。

【請求項 3 8】

前記式 (J - 1) の化合物又はその塩が、

(i) 式 (E) :

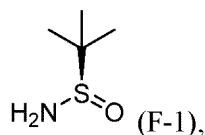
【化 4 8】



20

の化合物を、式 (F - 1) :

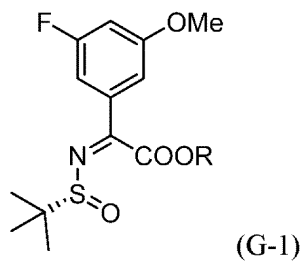
【化 4 9】



30

の化合物又はその塩と、式 (G - 1) :

【化 5 0】



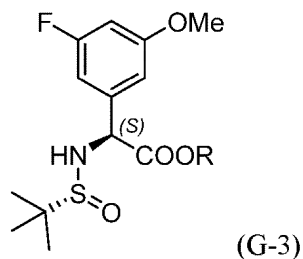
40

(式中、R は、C₁ ~ 5 アルキルである) の化合物を提供するのに十分な条件下で接触させることと、

(i i) 前記式 (G - 1) の化合物を、還元剤と接触させて式 (G - 3) :

50

【化 5 1】

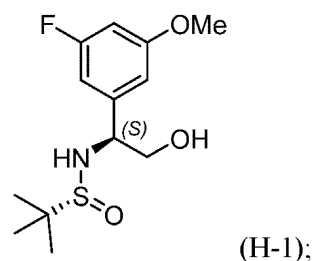


の化合物又はその塩を提供することと、

10

(i i i) 前記式 (G - 3) の化合物を、還元剤と接触させて式 (H - 1) :

【化 5 2】



20

の化合物又はその塩を提供することと、

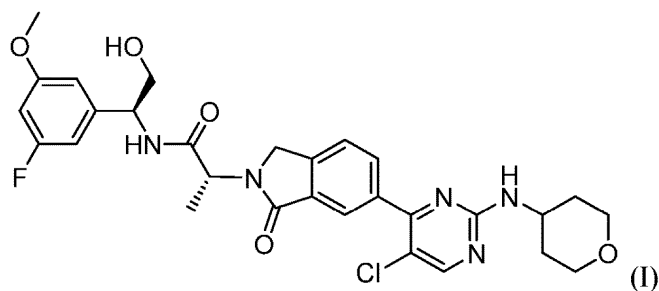
(i v) 前記式 (H - 1) の化合物を、酸と接触させて前記式 (J - 1) の化合物又はその塩を提供することと、

を含むプロセスによって調製される、請求項 3 5 に記載のプロセス。

【請求項 3 9】

式 (I) :

【化 5 3】



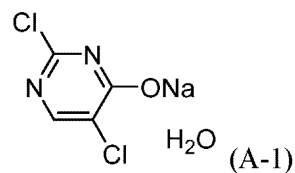
30

の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物若しくは水和物を調製するプロセスであって、

(i) 式 (A - 1) :

【化 5 4】

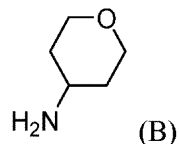
40



の化合物を、式 (B) :

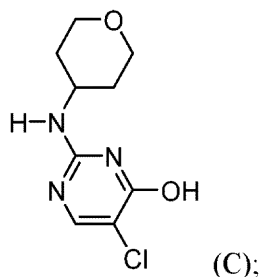
50

【化 5 5】



の化合物又はその塩と、式 (C) :

【化 5 6】

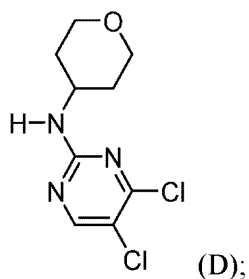


10

の化合物又はその塩を提供するのに十分な条件下で接触させることと、

(i i) 前記式 (C) の化合物又はその塩を塩素化して、式 (D) :

【化 5 7】

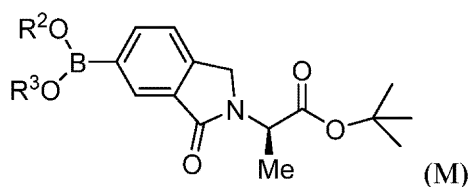


20

の化合物又はその塩を提供することと、

(i i i) 前記式 (D) の化合物又はその塩を、式 (M) :

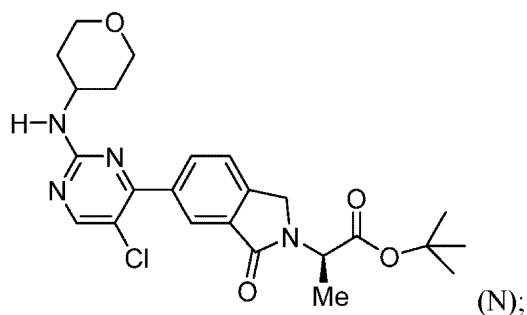
【化 5 8】



30

(式中、 R^2 及び R^3 は、独立して、 H 、 $C_1 \sim 5$ アルキルであるか、又は R^2 及び R^3 は、それらが結合する原子と共に、1 個、2 個、3 個若しくは 4 個の $C_1 \sim 3$ アルキルで任意に置換された 5 員環若しくは 6 員環を形成する) の化合物と、式 (N) :

【化 5 9】



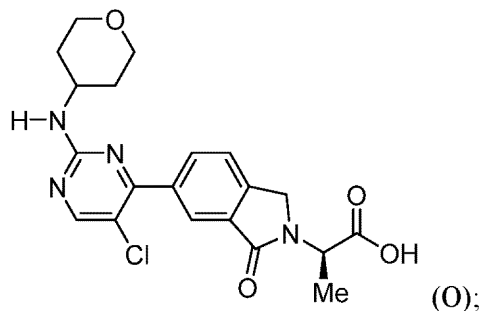
40

50

の化合物又はその塩を提供するのに十分な条件下で接触させることと、

(iv) 前記式 (N) の化合物又はその塩中の *tert*-ブチル基を除去して、式 (O) :

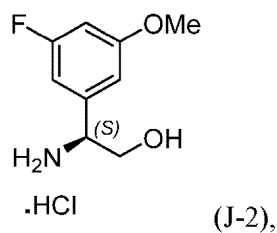
【化 6 0】



の化合物又はその塩を提供することと、

(v) 前記式 (O) の化合物と式 (J-2) :

【化 6 1】

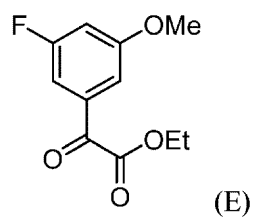


の化合物とをカップリングさせて、前記式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物若しくは水和物を提供することと、
を含み、

前記式 (J-2) の化合物が、

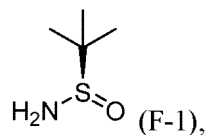
(v-i) 式 (E) :

【化 6 2】



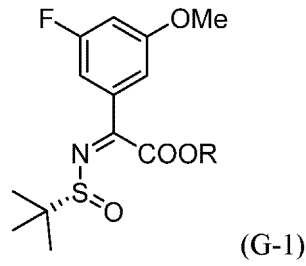
の化合物を、式 (F-1) :

【化 6 3】



の化合物又はその塩と、式 (G-1) :

【化 6 4】

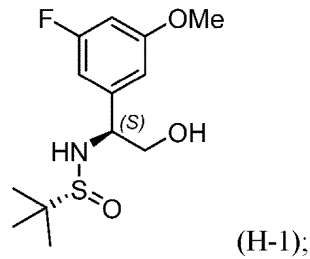


(式中、R は、 $C_1 \sim 5$ アルキルである) の化合物を提供するのに十分な条件下で接触させることと、

10

(v-i-i) 前記式 (G-1) の化合物を、還元剤と接触させて、式 (H-1) :

【化 6 5】



20

の化合物又はその塩を提供することと、

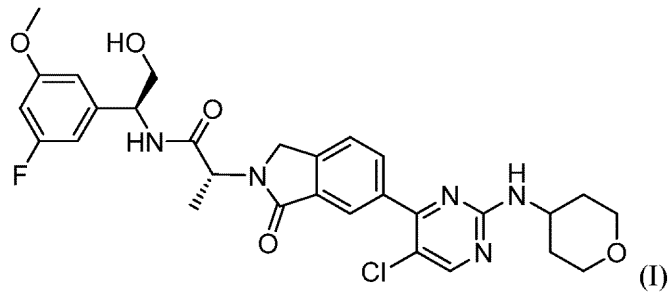
(v-i-i-i) 前記式 (H-1) の化合物又はその塩を、酸と接触させて前記式 (J-2) の化合物を提供することと、

を含むプロセスによって調製される、プロセス。

【請求項 40】

式 (I) :

【化 6 6】



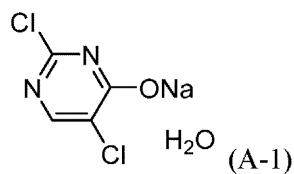
30

の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物若しくは水和物を調製するプロセスであって、

(i) 式 (A-1) :

40

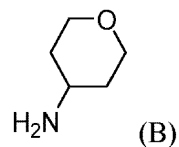
【化 6 7】



の化合物を、式 (B) :

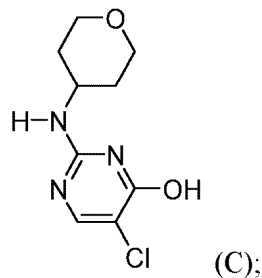
50

【化 6 8】



の化合物又はその塩と、式 (C) :

【化 6 9】

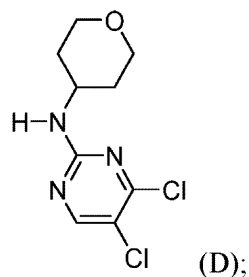


10

の化合物又はその塩を提供するのに十分な条件下で接触させることと、

(i i) 前記式 (C) の化合物又はその塩を塩素化して、式 (D) :

【化 7 0】

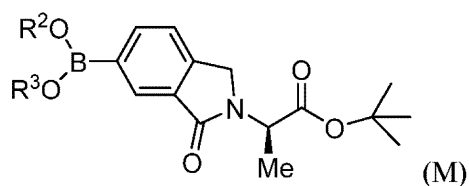


20

の化合物又はその塩を提供することと、

(i i i) 前記式 (D) の化合物又はその塩を、式 (M) :

【化 7 1】

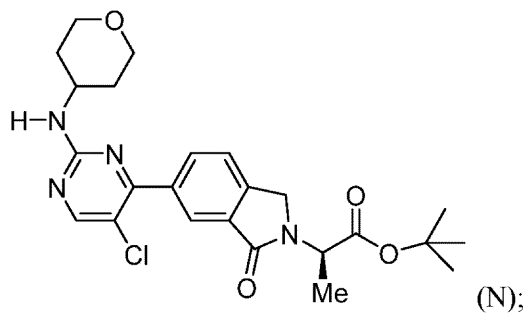


30

(式中、 R^2 及び R^3 は、独立して H、 $C_1 \sim 5$ アルキルであるか、又は R^2 及び R^3 は、それらが結合する原子と共に、1 個、2 個、3 個若しくは 4 個の $C_1 \sim 3$ アルキルで任意に置換された 5 員環若しくは 6 員環を形成する) の化合物と、式 (N) :

40

【化 7 2】

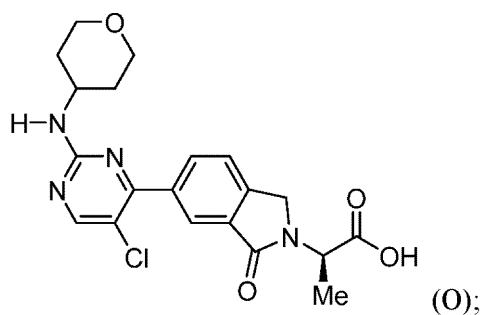


10

の化合物又はその塩を提供するのに十分な条件下で接触させることと、

(i v) 前記式 (N) の化合物又はその塩中の *tert*-ブチル基を除去して、式 (O) :

【化 7 3】

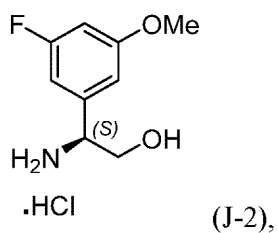


20

の化合物又はその塩を提供することと、

(v) 前記式 (O) の化合物と式 (J - 2) :

【化 7 4】



30

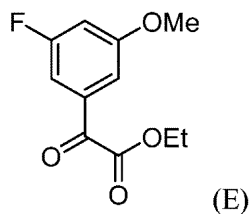
の化合物とをカップリングさせて、前記式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物若しくは水和物を提供することと、

を含み、

前記式 (J - 2) の化合物が、

(v - i) 式 (E) :

【化 7 5】

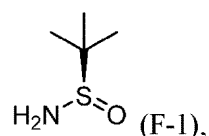


40

の化合物を、式 (F - 1) :

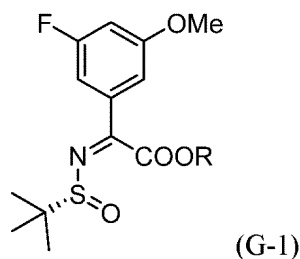
50

【化 7 6】



の化合物又はその塩と、式（G－1）：

【化 7 7】

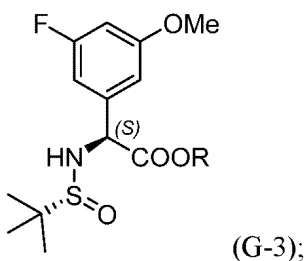


10

（式中、Rは、C₁～5アルキルである）の化合物を提供するのに十分な条件下で接触させることと、

（v－i i）前記式（G－1）の化合物を、還元剤と接触させて式（G－3）：

【化 7 8】

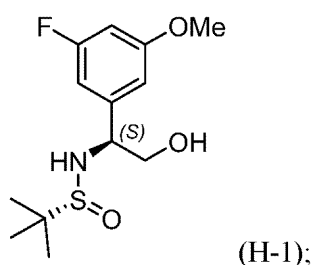


20

の化合物又はその塩を提供することと、

（v－i i i）前記式（G－3）の化合物を、還元剤と接触させて式（H－1）：

【化 7 9】



30

の化合物又はその塩を提供することと、

（v－i v）前記式（H－1）の化合物又はその塩を、酸と接触させて前記式（J－2）の化合物を提供することと、

を含むプロセスによって調製される、プロセス。

【請求項 4 1】

工程（v）が、式（I）の化合物の一水和物を提供する、請求項 3 9 又は 4 0 に記載のプロセス。

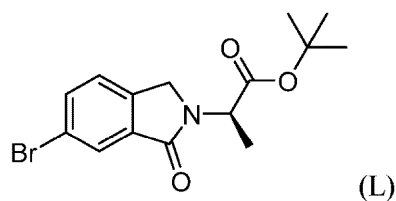
【請求項 4 2】

式（L）：

40

50

【化 8 0】

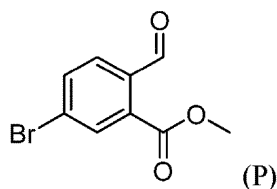


の化合物又はその塩を調製するプロセスであって、

式 (P) :

【化 8 1】

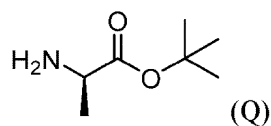
10



の化合物を、式 (Q) :

【化 8 2】

20



の化合物又はその塩と、前記式 (L) の化合物又はその塩を提供するのに十分な条件下で接触させることを含む、プロセス。

【請求項 4 3】

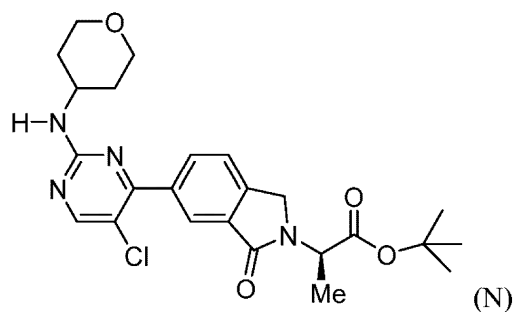
トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (STAB)、アミン、及びプロトン性溶媒の存在下で行われる、請求項 4 2 に記載のプロセス。

【請求項 4 4】

式 (N) :

30

【化 8 3】

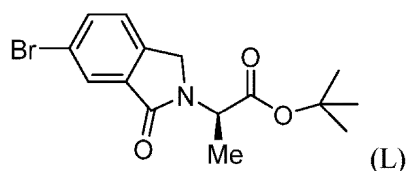


40

の化合物又はその塩を調製するプロセスであって、

式 (L) :

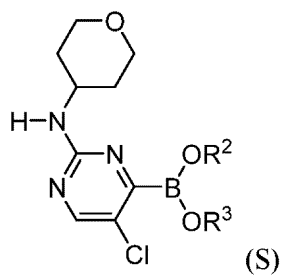
【化 8 4】



50

の化合物を、式 (S) :

【化 8 5】



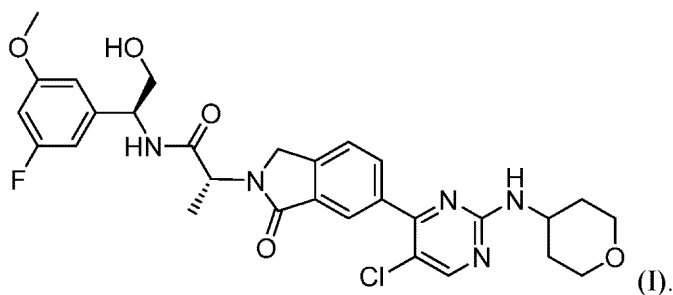
10

(式中、 R^2 及び R^3 は、独立して、 H 、 $C_1 \sim 5$ アルキルであるか、又は R^2 及び R^3 は、それらが結合する原子と共に、1個、2個、3個若しくは4個の $C_1 \sim 3$ アルキルで任意に置換された5員環若しくは6員環を形成する)の化合物と、前記式 (N) の化合物を提供するのに十分な条件下で接触させることを含む、プロセス。

【請求項 4 5】

式 (I) :

【化 8 6】

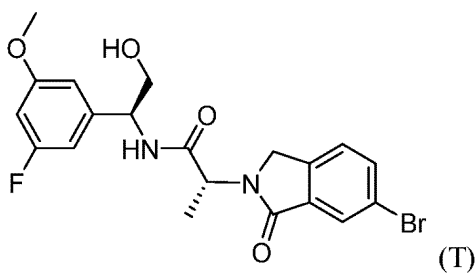


20

の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物若しくは水和物を調製するプロセスであって、

式 (T) :

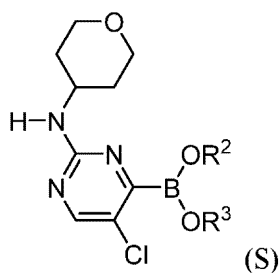
【化 8 7】



30

の化合物又はその塩を、式 (S) :

【化 8 8】



40

50

(式中、 R^2 及び R^3 は、独立して、 H 、 $C_1 \sim 5$ アルキルであるか、又は R^2 及び R^3 は、それらが結合する原子と共に、1個、2個、3個若しくは4個の $C_1 \sim 3$ アルキルで任意に置換された5員環若しくは6員環を形成する)の化合物又はその塩と、前記式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物若しくは水和物を提供するのに十分な条件下で接触させることを含む、プロセス。

【請求項46】

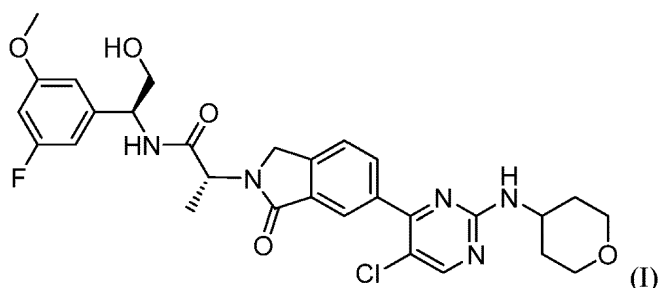
前記式(I)の化合物が、一水和物である、請求項45に記載のプロセス。

【請求項47】

式(I)：

【化89】

10

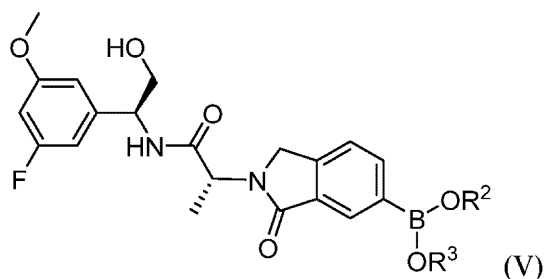


の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物若しくは水和物を調製するプロセスであって、

20

式(V)：

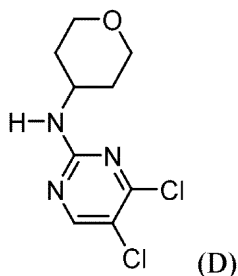
【化90】



30

(式中、 R^2 及び R^3 は、独立して、 H 、 $C_1 \sim 5$ アルキルであるか、又は R^2 及び R^3 は、それらが結合する原子と共に、1個、2個、3個若しくは4個の $C_1 \sim 3$ アルキルで任意に置換された5員環若しくは6員環を形成する)の化合物又はその塩を、式(D)：

【化91】



40

の化合物又はその塩と、前記式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物若しくは水和物を提供するのに十分な条件下で接触させることを含む、プロセス。

【請求項48】

前記式(I)の化合物が、一水和物である、請求項45に記載のプロセス。

【請求項49】

請求項39、40、45、又は47のいずれか一項に記載のプロセスに従って調製され

50

た、式（I）の化合物。

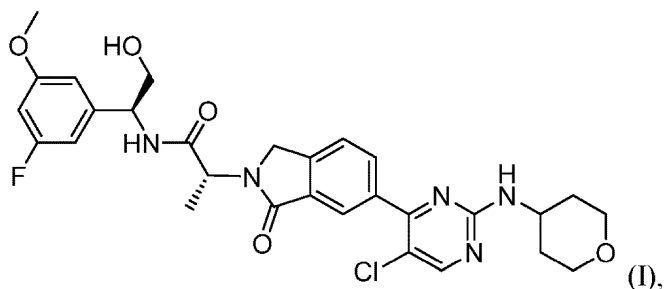
【請求項 50】

請求項 39、40、45、又は 47 のいずれか一項に記載のプロセスに従って調製された、式（I）の化合物又はその一水和物。

【請求項 51】

式（I）：

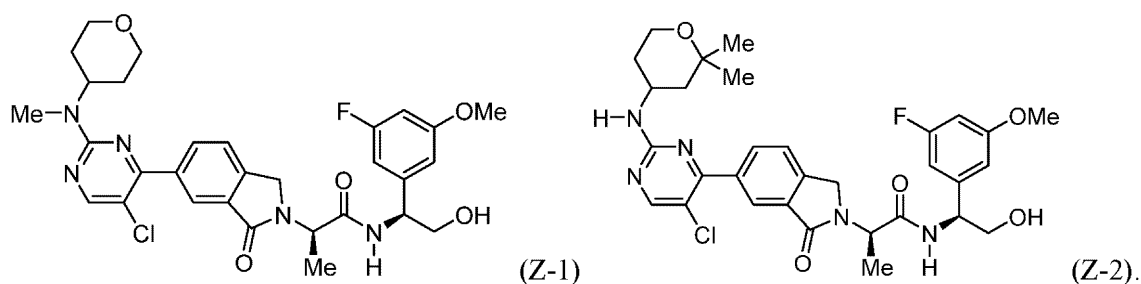
【化 92】



の化合物を含む組成物であって、

0.5%面積／面積以下の式（Z-1）及び／又は式（Z-2）：

【化 93】

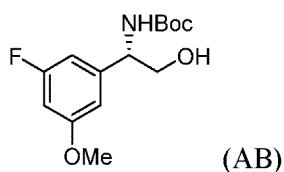


の化合物を含む、組成物。

【請求項 52】

式（AB）：

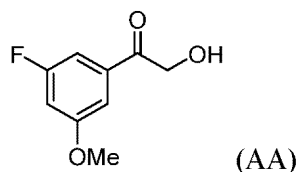
【化 94】



の化合物を調製するプロセスであって、

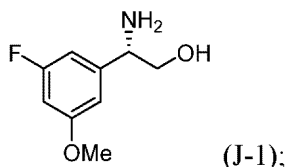
（i）式（AA）：

【化 95】



の化合物又はその塩を、トランスアミナーゼと接触させて、式（J-1）：

【化 9 6】



の化合物又はその塩を提供することと、

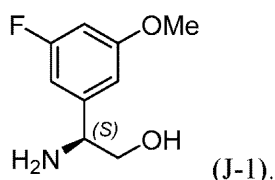
(i i) 前記式 (J - 1) の化合物を保護して、前記式 (A B) (式中、B o c は t e r t - ブチルオキシカルボニルである) の化合物を提供することと、
を含む、プロセス。

10

【請求項 5 3】

前記式 (A B) の化合物を脱保護して、前記式 (J - 1) :

【化 9 7】



20

の化合物又はその塩を提供することを更に含む、請求項 5 2 に記載の方法。

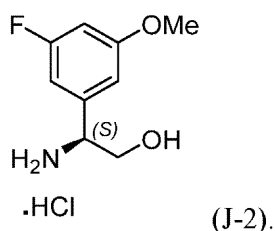
【請求項 5 4】

前記脱保護が、塩酸、トリフルオロ酢酸、リン酸、硫酸、臭化亜鉛、触媒ヨウ素、メタノール中の塩化アセチル、又はメタノール中の塩化オキサリルの存在下で行われる、請求項 5 3 に記載の方法。

【請求項 5 5】

前記脱保護が、塩酸の存在下で行われ、前記式 (J - 1) の化合物が、式 (J - 2) :

【化 9 8】



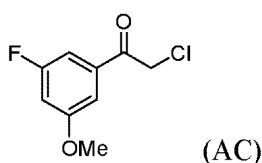
30

の化合物である、請求項 5 2 に記載の方法。

【請求項 5 6】

前記式 (A A) の化合物が、式 (A C) :

【化 9 9】



40

の化合物又はその塩を、溶媒及び水の存在下で、カルボン酸のアルカリ土類金属塩、若しくはカルボン酸、又はこれらの混合物と接触させることによって調製される、請求項 5 2 に記載の方法。

【請求項 5 7】

前記溶媒が、アルコール、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスル

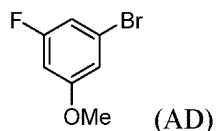
50

ホキシド、アセトニトリル、又はこれらの混合物である、請求項 5 6 に記載の方法。

【請求項 5 8】

前記式 (A C) の化合物が、式 (A D) :

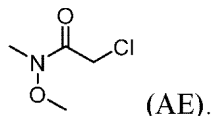
【化 1 0 0】



の化合物を、式 (A E) :

10

【化 1 0 1】



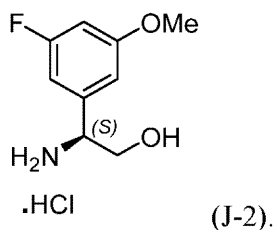
の化合物又はその塩と、前記式 (A C) の化合物を提供するのに十分な条件下で接触させることによって調製される、請求項 5 6 に記載の方法。

【請求項 5 9】

式 (J - 2) :

20

【化 1 0 2】

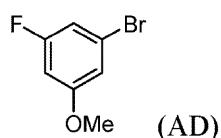


の化合物を調製するプロセスであって、

(i) 式 (A D) :

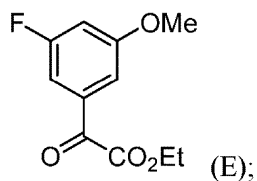
30

【化 1 0 3】



の化合物を、マグネシウム金属及びシュウ酸ジエチルと接触させて、式 (E) :

【化 1 0 4】



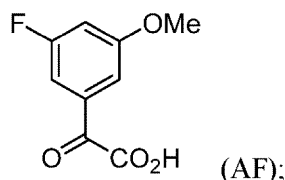
40

の化合物を提供することと、

(i i) 前記式 (E) の化合物を加水分解して、式 (A F) :

50

【化 1 0 5】

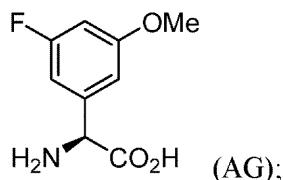


の化合物又はその塩を得ることと、

(i i i) 前記式 (A F) の化合物又はその塩を、トランスアミナーゼと接触させて式 (A G) :

10

【化 1 0 6】



の化合物又はその塩を提供することと、

(i v) 前記式 (A G) の化合物を、還元剤と接触させ、塩酸で反応物をクエンチして、前記式 (J - 2) の化合物を提供することと、

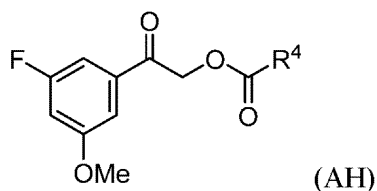
20

を含む、プロセス。

【請求項 6 0】

式 (A H) :

【化 1 0 7】



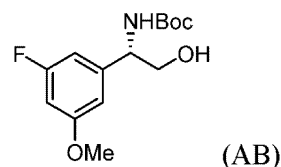
30

(式中、 R^4 は、H、 $C_2 \sim 6$ アルキル、又はアリールである) の化合物。

【請求項 6 1】

式 (A B) :

【化 1 0 8】



40

(式中、Boc は、ブチルオキシカルボニルである) の化合物又はその塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

【関連出願の相互参照】

本願は、2021年6月11日付で出願された米国仮出願第63/209877号及び2021年10月29日付で出願された米国仮出願第63/273326号に対する、米国特許法第119条(e)項に基づく利益を主張するものであり、それぞれの全体が引用することにより本明細書の一部をなす。

【0002】

50

本願は、E R K 1 / 2 阻害剤の合成プロセス、新規中間体及びそれを合成する方法に関する。

【背景技術】

【0003】

細胞外シグナル調節キナーゼ（E R K 1 / 2）は、ユビキタスに発現するプロテインセリン／スレオニンキナーゼであり、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ（M A P K）シグナル伝達経路の主要な構成要素を含む。M A P K経路は進化的に保存された細胞シグナル伝達経路であり、細胞周期の進行、細胞遊走、細胞の生存、分化、代謝、増殖及び転写を含む、様々な細胞過程を調節する。E R K 1 / 2 活性は、M A P K経路の上流構成要素内の変異を活性化した結果、癌において一般的にアップレギュレーションされている。E R K 1 / 2 阻害剤は、治療法、特に癌の治療において有用である。

10

【0004】

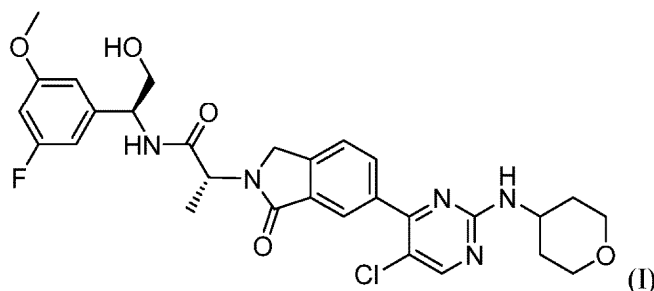
E R K 1 / 2 阻害剤化合物の改良された合成方法が本明細書において開示される。

【発明の概要】

【0005】

本開示は、一実施の形態において、式（I）：

【化1】



20

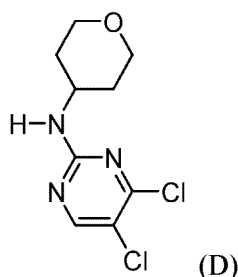
の化合物（「化合物（I）」）、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物若しくは水和物の合成方法を提供し、式（C）、式（D）、式（G-1）、式（G-3）、式（H-1）、式（J-3）、式（J-4）、式（S）の中間体、及び／又は本明細書に記載される他の中間体の使用を含む。式（J-2）の中間体の改良された合成方法、及び化合物（I）の合成のためのそれらの使用も提供される。化合物（I）は、（2R）-2-（6-（5-クロロ-2-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）ピリミジン-4-イル）-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル）-N-（（S）-1-（3-フルオロ-5-メトキシフェニル）-2-ヒドロキシエチル）プロパンアミドと命名される。

30

【0006】

一態様において、詳細な説明及び実施例セクションに記載されるように、式（D）：

【化2】



40

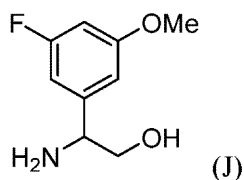
の化合物又はその塩の調製方法が本明細書において提供される。

【0007】

一態様において、詳細な説明及び実施例セクションに記載されるように、式（J）：

50

【化 3】



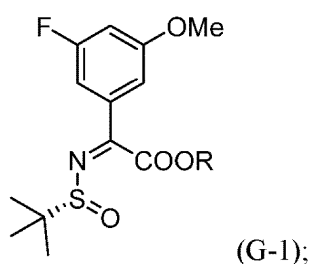
の化合物、又はその立体異性体若しくはその塩の調製方法が本明細書において提供される。

【0008】

10

一態様において、式（G-1）：

【化 4】



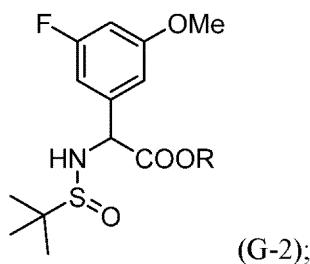
20

（式中、R は、C₁～5 アルキルである）の化合物又はその塩が本明細書において提供される。

【0009】

一態様において、式（G-2）：

【化 5】



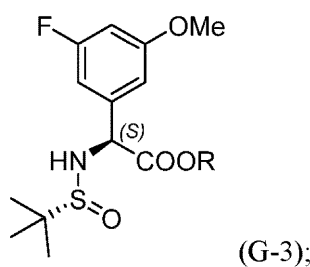
30

（式中、R は、C₁～5 アルキルである）の化合物、又はその立体異性体若しくはその塩が本明細書において提供される。

【0010】

一態様において、式（G-3）：

【化 6】



40

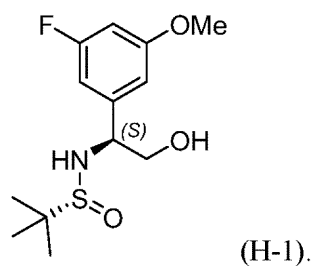
（式中、R は、C₁～5 アルキルである）の化合物又はその塩が本明細書において提供される。

【0011】

一態様において、式（H-1）：

50

【化 7】



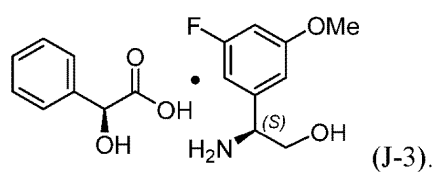
の化合物又はその塩が本明細書において提供される。

10

【0012】

一態様において、式（J-3）：

【化 8】



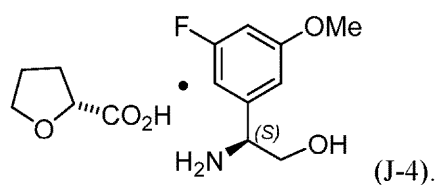
の化合物が本明細書において提供される。

20

【0013】

一態様において、式（J-4）：

【化 9】



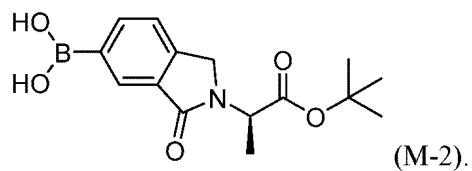
の化合物が本明細書において提供される。

30

【0014】

一態様において、式（M-2）：

【化 10】



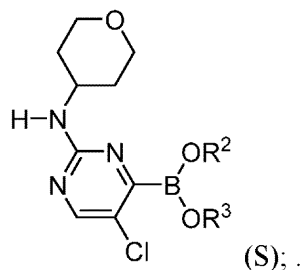
の化合物又はその塩が本明細書において提供される。

40

【0015】

一態様において、式（S）：

【化 1 1】



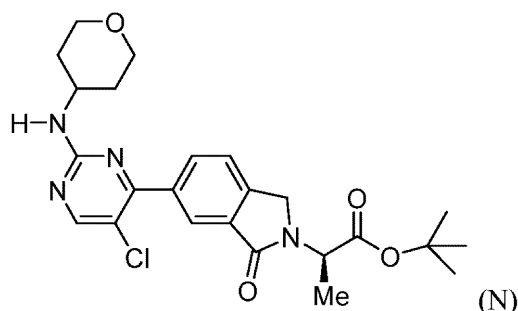
10

(式中、 R^2 及び R^3 は、独立して、 H 、 $C_1 \sim 5$ アルキルであるか、又は R^2 及び R^3 は、それらが結合する原子と共に、1個、2個、3個若しくは4個の $C_1 \sim 3$ アルキルで任意に置換された5員環若しくは6員環を形成する) の化合物又はその塩が本明細書において提供される。

【0016】

一態様において、詳細な説明及び実施例セクションに記載されるように、式 (N) :

【化 1 2】



20

の化合物の調製方法が本明細書において提供される。

【図面の簡単な説明】

【0017】

30

【図 1】本明細書に記載の方法によって調製された化合物 (I) の形態 B の X 線粉末回折パターンを示す図である。

【図 2】化合物 (I) の形態 B についての単結晶 X 線構造を ORTEP プロットとして示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0018】

化合物 (I) は国際公開第 2017/068412 号において実施例 685 として記載されており、この参考文献はその全体が引用することにより本明細書の一部をなす。化合物 (I) は、国際公開第 2017/068412 号に記載されている癌及び他の状態の治療に有用である。

40

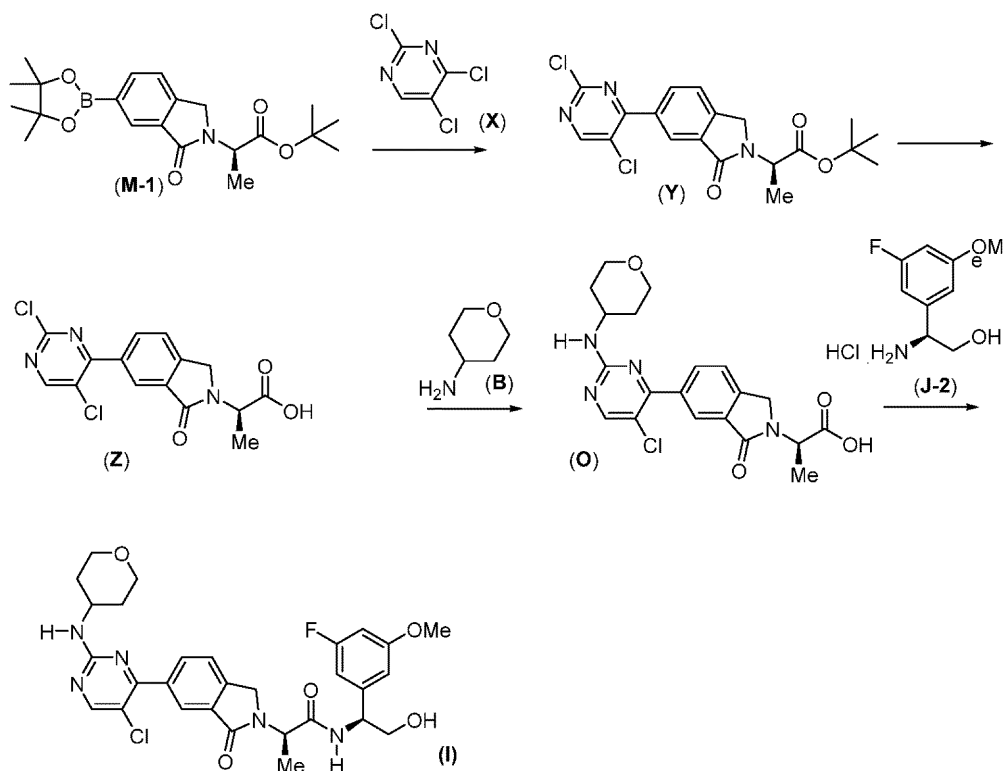
【0019】

国際公開第 2017/068412 号に記載される化合物 (I) の合成方法は、以下のスキーム A に示すように、トリクロロピリミジン (X) とボロン酸化合物 (M-1) との反応と、続くテトラヒドロピラニルアミン (B) との反応を含む。

50

【化 1 3】

スキーム A



10

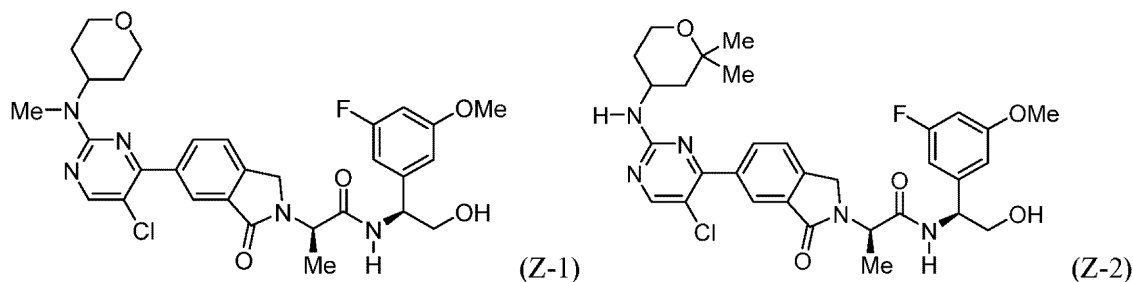
20

【0020】

(M-1) を (X) と反応させて (Y) を提供することは、大規模製造時に問題となる好ましくない副反応をもたらすと判断された。化合物 (M-1) と (X) との間の鈴木カップリング反応は、化合物 (X) に複数の塩素原子が存在するため、(Y) 以外の化合物の形成につながる。典型的には、(M-1) と (X) との間の鈴木カップリングは、約 50 % の収率 (HPLC による 35.9 % 面積) のビス結合不純物、及び (Y) と (X) の加水分解に伴う追加の不純物の HPLC による約 33.4 % の面積を提供した。さらに、(Z) と (B) との反応は、溶媒として N-メチルピロリジン (NMP) の使用を含む過酷な条件を必要とし、小規模でしか行うことができず、また、以下に示す (Z-1) 及び (Z-2) という、最終化合物 (I) からの分離が困難な 2 つの不純物のテレスコーピングにつながる。

30

【化 1 4】



40

【0021】

式 (D) の化合物の調製方法、及び化合物 (N) の調製のための化合物 (D) の使用が本明細書に記載される。有利なことに、化合物 (D) の使用は望ましくない副生成物の生成を回避し、化合物 (N) の収率を高めることで、化合物 (I) の調製プロセスを改善す

50

る。

【0022】

本明細書に記載される更なる改良は、スキーム1及び実施例において本明細書に記載されるように、純度を向上させ、キラル純度を向上させた式(J-2)の化合物の調製、及び化合物(I)の調製のためのその使用である。

【0023】

定義

以下の記載は、本発明の技術の例示的な実施形態について述べる。しかしながら、かかる記載は、本開示の範囲を限定することを意図したものではなく、例示的な実施形態の説明として提供することが意図されたものであると認識すべきである。

10

【0024】

本明細書で使用される場合、以下の語句、表現及び記号は、それらが使用される文脈が他に示す範囲を除き、一般に以下に示すような意味を有することが意図される。

【0025】

本明細書において使用される場合に、「式(X X)の化合物」は、「式X X」、「化合物(X X)」、「化合物X X」、「X X」又は「(X X)」と同じ意味で使用される。

【0026】

2つの文字又は記号の間にはないダッシュ(「-」)は、置換基に対する接続点を示すために使用される。例えば、-C(O)NH₂は炭素原子を介して接続される。化学基の先頭又は末尾のダッシュは、便宜上のものであり、化学基は、通常の意味を失うことなく、1つ以上のダッシュ付きで示されることもあれば、ダッシュなしで示されることもある。構造に線を通じて引かれる波線は、基の接続点を示す。化学的又は構造的に要求されない限り、化学基の表記順又は命名順序によって方向性が示されたり、暗示されたりすることはない。

20

【0027】

接頭辞「C_u~_v」は、後続の基がu個~v個の炭素原子を有することを示す。例えば、「C₁~₆アルキル」は、アルキル基が1個~6個の炭素原子を有することを示す。

【0028】

本明細書において、或る値又はパラメータに関する「約」への言及は、その値又はパラメータ自体に向けられた実施形態を含む(及び説明する)。或る特定の実施形態において、「約」という用語は、表示量±10%を含む。他の実施形態において、「約」という用語は、表示量±5%を含む。或る特定の他の実施形態において、「約」という用語は、表示量±1%を含む。また、「約X」の用語は、「X」の記載も含む。また、文脈上明確に複数であることを示さない単数形(the singular forms "a" and "the")は、文脈が明確に指示しない限り、複数の参照先を含む。したがって、例えば、「化合物(the compound)」への言及は、複数のかかる化合物を含み、「アッセイ(the assay)」への言及は、当業者に知られている1つ以上のアッセイ及びその等価物への言及を含む。

30

【0029】

「アルキル」とは、非分岐又は分岐の飽和炭化水素鎖を指す。本明細書において使用される場合に、アルキルは、1個~20個の炭素原子(すなわちC₁~₂₀アルキル)、1個~8個の炭素原子(すなわちC₁~₈アルキル)、1個~6個の炭素原子(すなわちC₁~₆アルキル)、又は1個~4個の炭素原子(すなわちC₁~₄アルキル)を有する。アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、2-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシル、及び3-メチルペンチルが挙げられる。特定の炭素数を持つアルキル残基を化学名で命名する場合又は分子式で識別する場合には、その炭素数を持つ全ての位置異性体が包含され得るため、例えば「ブチル」としては、n-ブチル(すなわち、-(CH₂)₃CH₃)、sec-ブチル(すなわち、-CH(CH₃)CH₂CH₃)、イソブチル(すなわち、-CH₂CH(CH₃)₂)、及びtert-ブチル(すなわち、-C(CH₃)₃)が挙げられ、「プロピル」と

40

50

しては、 n -プロピル（すなわち、 $-(CH_2)_2CH_3$ ）及びイソプロピル（すなわち、 $-CH(CH_3)_2$ ）が挙げられる。

【0030】

「アルケニル」とは、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含み、2個～20個の炭素原子（すなわち $C_2 \sim 20$ アルケニル）、2個～8個の炭素原子（すなわち $C_2 \sim 8$ アルケニル）、2個～6個の炭素原子（すなわち $C_2 \sim 6$ アルケニル）、又は2個～4個の炭素原子（すなわち $C_2 \sim 4$ アルケニル）を有するアルキル基を指す。アルケニル基の例としては、エテニル、プロペニル、ブタジエニル（1, 2-ブタジエニル及び1, 3-ブタジエニルを含む）が挙げられる。

【0031】

「アルコキシ」とは、基-ORを指し、式中、Rは、本明細書で定義されるアルキルである。

【0032】

「アリール」とは、単一の環（例えば単環式）又は縮合系を含む複数の環（例えば二環式又は三環式）を有する芳香族炭素環式基を指す。本明細書において使用される場合に、アリールは、6個～20個の環炭素原子（すなわち $C_6 \sim 20$ アリール）、6個～12個の環炭素原子（すなわち $C_6 \sim 12$ アリール）、又は6個～10個の環炭素原子（すなわち $C_6 \sim 10$ アリール）を有する。アリール基の例としては、フェニル、ナフチル、フルオレニル、及びアンスリルが挙げられる。しかしながら、アリールは以下に定義されるヘテロアリールとはいかなる形でも包含も重複もしない。1つ以上のアリール基がヘテロアリールと縮合すると、得られる環系はヘテロアリールとなる。1つ以上のアリール基がヘテロシクリルと縮合すると、得られる環系はヘテロシクリルとなる。

【0033】

「シクロアルキル」とは、単一の環、又は縮合環系、架橋環系、及びスピロ環系を含む複数の環を有する飽和又は部分的に不飽和な環状アルキル基を指す。「シクロアルキル」という用語は、シクロアルケニル基（すなわち、少なくとも1つの二重結合を持つ環状基）を含む。本明細書において使用される場合に、シクロアルキルは、3個～20個の環炭素原子（すなわち $C_3 \sim 20$ シクロアルキル）、3個～12個の環炭素原子（すなわち $C_3 \sim 12$ シクロアルキル）、3個～10個の環炭素原子（すなわち $C_3 \sim 10$ シクロアルキル）、3個～8個の環炭素原子（すなわち $C_3 \sim 8$ シクロアルキル）、又は3個～6個の環炭素原子（すなわち $C_3 \sim 6$ シクロアルキル）を有する。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルが挙げられる。

【0034】

「カルボン酸」とは、 $-COOH$ 基を含む有機酸を指す。「カルボン酸のアルカリ金属塩」とは、第一族金属イオン、すなわちリチウム、ナトリウム、カリウム、ルビジウム、セシウム又はフランシウムの塩を含むカルボン酸の塩を指す。

【0035】

「任意の」又は「任意に」という用語は、その後に説明される事象又は状況が起こる場合と起こらない場合があり、この説明が、当該事象又は状況が起こる場合と起こらない場合を含むことを意味する。また、「任意に置換された」という用語は、指定された原子又は基上の任意の1つ以上の水素原子が、水素以外の部分で置き換えられる場合と置き換えられない場合があることを指す。

【0036】

化合物のうち幾つかは、立体異性体として存在する場合もある。どの立体異性体を示すかにかかわらず、化合物は、他の立体異性体及び／又はラセミ混合物を含むことが、当業者によって理解される。例えば、(S)立体異性体が表示される場合、(R)立体異性体及びラセミ混合物も明示的に本明細書に提示される実施形態の範囲に含まれる。

【0037】

化合物の幾つかは互変異性体として存在することもある。互変異性体は互いに平衡状態

10

20

30

40

50

にある。例えば、アミド含有化合物は、イミド酸の互変異性体と平衡状態で存在し得る。どの互変異性体が示されようとも、また互変異性体間の平衡の性質に関わらず、当業者によれば、この化合物はアミド及びイミド酸の互変異性体の両方を含むと理解される。したがって、アミド含有化合物は、それらのイミド酸互変異性体を含むと理解される。同様に、イミド酸含有化合物は、それらのアミド互変異性体を含むと理解される。

【0038】

本明細書で与えられるいかなる式又は構造も、標識されていない形態に加えて、化合物の同位体標識された形態を表すことが意図される。同位体標識された化合物は、1個以上の原子が選択された原子質量又は質量数を持つ原子に置き換えられることを除いて、本明細書で与えられる式で示される構造を有する。本開示の化合物に組み込むことができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、及び塩素の同位体、限定されるものではないが、 ^2H （重水素、D）、 ^3H （トリチウム）、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、及び ^{125}I 等が挙げられる。本開示の様々な同位体標識化合物は、例えば ^3H 及び ^{14}C 等の放射性同位体が組み込まれたものである。かかる同位体標識化合物は、薬物又は基質組織分布アッセイを含む陽電子放射断層撮影法（PET）若しくは単一光子放射コンピュータ断層撮影法（SPECT）等の代謝研究、反応速度論研究、検出若しくはイメージング技術、又は患者の放射線治療において有用となり得る。

10

【0039】

本開示はまた、炭素原子に接続した1個～n個の水素が重水素で置き換えられる式Iの化合物の「重水素類縁体」も含み、nは分子内の水素の数である。かかる化合物は、代謝に対して高い抵抗性を示すため、哺乳動物、特にヒトに投与した場合、式Iの任意の化合物の半減期を増加させるのに有用である。例えば、Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism," Trends Pharmacol. Sci. 5(12): 524-527 (1984)を参照されたい。かかる化合物は、当該技術分野で知られている手段、例えば1つ以上の水素が重水素で置き換えられた出発物質を用いて合成される。

20

【0040】

本開示の重水素標識治療用化合物又は置換治療用化合物は、分布、代謝、及び排泄（ADME）に関連するDMPK（薬物代謝及び薬物動態）特性を改善している可能性がある。重水素等のより重い同位体による置換は、より大きな代謝安定性、例えば、in vivo半減期の増加、投与量要件の減少、及び／又は治療指標の改善に起因する特定の治療上の優位性をもたらす可能性がある。 ^{18}F 標識化合物は、PET研究又はSPECT研究に有用である可能性がある。本開示の同位体標識化合物及びそのプロドラッグは、概して、非同位体標識試薬を容易に入手可能な同位体標識試薬に置き換えて、本スキーム又は以下に説明する実施例及び調製に開示された手順を実施することにより調製され得る。これに関連して、重水素は、式Iの化合物における置換基とみなされることが理解される。

30

【0041】

かかるより重い同位体、具体的には重水素の濃度は、同位体濃縮係数によって定義され得る。本開示の化合物において、特定の同位体として特に指定されていない任意の原子は、その原子の任意の安定同位体を表すことを意味する。特に断りのない限り、或る位置が「H」又は「水素」と具体的に指定されている場合、その位置は自然存在比同位体組成で水素を有すると解される。したがって、本開示の化合物において、特に重水素（D）と指定された任意の原子は、重水素を表すことを意味する。

40

【0042】

多くの場合、本開示の化合物は、アミノ基及び／又はカルボキシル基、又はそれに類似する基の存在により、酸性塩及び／又は塩基性塩を形成することが可能である。「塩」は、無機酸、無機塩基、有機酸、又は有機塩基から得られ得る。無機酸由来の塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の塩が挙げられる。有機酸由来の塩としては、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マン

50

デル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、テトラヒドロフランカルボン酸等の塩が挙げられる。無機塩基に由来する塩としては、ほんの一例として、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、及びマグネシウム塩が挙げられる。有機塩基に由来する塩としては、限定されるものではないが、一級アミン、二級アミン、及び三級アミンの塩が挙げられる。

【0043】

本明細書に記載される化合物（I）の薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、及び互変異性形式も提供される。「薬学的に許容可能な」又は「生理学的に許容可能な」は、動物用又はヒト用の医薬用途に適した医薬組成物の調製に有用な化合物、塩、組成物、剤形及びその他の材料を指す。

10

【0044】

所与の化合物の「薬学的に許容可能な塩」という用語は、所与の化合物の生物学的効果及び特性を保持し、生物学的又はその他の点で不所望ではない塩を指す。「薬学的に許容可能な塩」又は「生理学的に許容可能な塩」としては、例えば、無機酸との塩及び有機酸との塩が挙げられる。さらに、本明細書に記載の化合物が酸付加塩として得られる場合、その酸塩の溶液を塩基化することにより遊離塩基を得ることができる。逆に、生成物が遊離塩基である場合、塩基化合物から酸付加塩を調製する従来の手順に従い、遊離塩基を好適な有機溶媒に溶解させ、その溶液を酸で処理することにより付加塩、特に薬学的に許容可能な付加塩を生成することができる。当業者は、非毒性の薬学的に許容可能な付加塩を調製するために使用され得る様々な合成方法を認識するであろう。薬学的に許容可能な酸付加塩は、無機酸及び有機酸から調製することができる。無機酸に由来する塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の塩が挙げられる。有機酸に由来する塩としては、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸等の塩が挙げられる。同様に、薬学的に許容可能な塩基付加塩を、無機塩基及び有機塩基から調製することができる。無機塩基に由来する塩としては、ほんの一例として、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、及びマグネシウム塩が挙げられる。有機塩基に由来する塩としては、限定されるものではないが、一級アミン、二級アミン、及び三級アミンの塩、例えば、アルキルアミン（すなわち NH_2 （アルキル））、ジアルキルアミン（すなわち HN （アルキル）₂）、トリアルキルアミン（すなわち N （アルキル）₃）、置換アルキルアミン（すなわち NH_2 （置換アルキル））、ジ（置換アルキル）アミン（すなわち、 HN （置換アルキル）₂）、トリ（置換アルキル）アミン（すなわち、 N （置換アルキル）₃）、アルケニルアミン（すなわち、 NH_2 （アルケニル））、ジアルケニルアミン（すなわち、 HN （アルケニル）₂）、トリアルケニルアミン（すなわち、 N （アルケニル）₃）、置換アルケニルアミン（すなわち NH_2 （置換アルケニル））、ジ（置換アルケニル）アミン（すなわち HN （置換アルケニル）₂）、トリ（置換アルケニル）アミン（すなわち N （置換アルケニル）₃）、モノ、ジ若しくはトリ-シクロアルキルアミン（すなわち、 NH_2 （シクロアルキル）、 HN （シクロアルキル）₂、 N （シクロアルキル）₃）、モノ、ジ若しくはトリ-アリールアミン（すなわち、 NH_2 （アリール）、 HN （アリール）₂、 N （アリール）₃）、又は混合アミン等が挙げられる。好適なアミンの具体例としては、ほんの一例として、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリ（イソプロピル）アミン、トリ（n-プロピル）アミン、エタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、N-エチルピペリジン等が挙げられる。

20

30

40

【0045】

本明細書で提供される塩又は薬学的に許容可能な塩は、溶媒と化合物の相互作用によって形成される「溶媒和物」であってもよい。本明細書に記載される化合物の塩の溶媒和物も提供される。溶媒が水の場合、溶媒和物は水和物である。本明細書で提供される塩又は薬学的に許容可能な塩は、水和物であってもよい。また、本明細書に記載される化合物の

50

「水和物」も提供される。

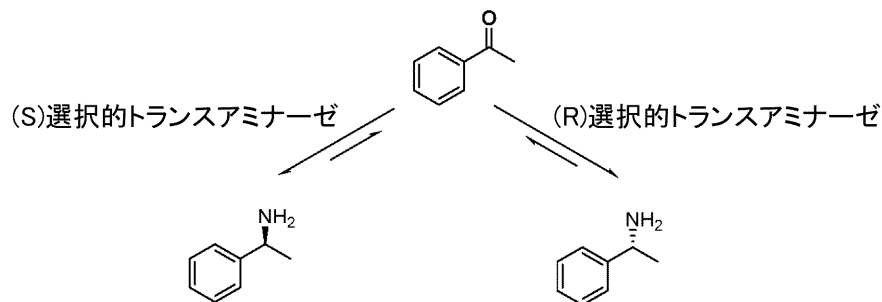
【0046】

「実質的な結晶」という用語は、50%～100%の結晶化度を有する式(I)の化合物の形態を指す。この範囲内において、式(I)の化合物は、少なくとも55%の結晶化度、又は少なくとも60%の結晶化度、又は少なくとも70%の結晶化度、又は少なくとも80%の結晶化度、又は少なくとも90%の結晶化度、又は少なくとも95%の結晶化度、又は少なくとも98%の結晶化度、又は少なくとも99%の結晶化度、又は少なくとも99.5%の結晶化度、又は少なくとも99.9%の結晶化度、例えば100%の結晶化度を有していてもよい。

【0047】

「トランスアミナーゼ」という用語は、アミノ基を適切な基質に転移させることができるアミントランスアミナーゼ(ATA)酵素試薬を指す。基質がプロキラルの場合、トランスアミナーゼは選択的に単一の立体異性体を形成することができる。ほんの一例として、アミントランスフェラーゼ試薬は、以下に示すように、ケトン(1)を(R)アミン又は(S)アミンのいずれかに変換することができる。

【化15】



【0048】

ATAの例としては、限定されるものではないが、(R-)選択的トランスアミナーゼであるATA-013、ATA-205、ATA-301、ATA-303、及びATA-412等の市販ATAが挙げられる。本開示の範囲に含まれる他のATAは、例えばCODEX(商標)ATAスクリーニングキット、Johnson Mattheyのスクリーニング

【0049】

略語

略語

意味

ACN又はMeCN

アセトニトリル

BINAP

(1, 1'-ビナフタレン-2, 2'-ジイル)ビス(ジフェニル

ホスフィン)

(2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフ

チル)

BuOH

n-ブタノール

°C

摂氏度

DCM

ジクロロメタン

DMF

ジメチルホルムアミド

DIBAL-H

水素化ジイソブチルアルミニウム

DIPEA

ジイソプロピルエチルアミン

aq.

水性

g

グラム

hrs

時間

M

モル濃度

10

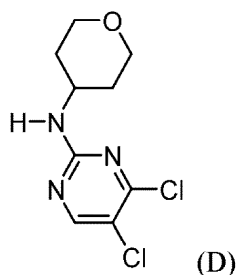
20

30

40

50

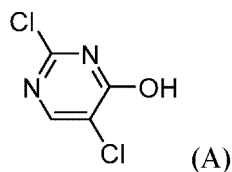
Me	メチル (CH ₃)	
MeOH	メタノール	
mg	ミリグラム	
MHz	メガヘルツ	
ml / mL	ミリリットル	
mM	ミリモル濃度	
mmol	ミリモル	
MTBE	メチルtert-ブチルエーテル	
nL	ナノリットル	
nm	ナノメートル	10
μL / μl	マイクロリットル	
μM	マイクロモル濃度	
Pd(dppf)Cl ₂	[ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)	
Pd ₂ (dba) ₃	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)	
PPh ₃	トリフェニルホスフィン	
P(o-Tol) ₃	トリ(o-トリル)ホスフィン	
PCy ₃ HBf ₄	トリシクロヘキシルホスフィンテトラフルオロボレート	
dppf	1,1'-フェロセンジイル-ビス(ジフェニルホスフィン)	
dppe	エチレンビス(ジフェニルホスフィン)	20
STAB	トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム	
TBTU	2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルアミニウムテトラフルオロボレート	
t-BuXphos	[2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル]	
TFA	トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	
TLC	薄層クロマトグラフィー	
Xantphos	4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサテン	30
XPhos	2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル	
【0050】		
方法		
式(D):		
【化16】		



の化合物又はその塩を調製するプロセスであって、

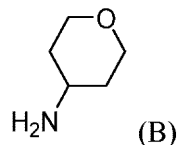
(i) 式(A):

【化 1 7】



の化合物又はその塩を、式 (B) :

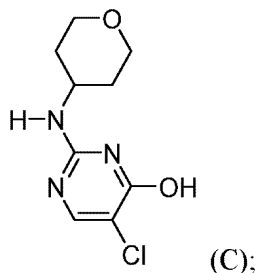
【化 1 8】



10

の化合物又はその塩と、式 (C) :

【化 1 9】



20

の化合物又はその塩を提供するのに十分な条件下で接触させることと、

(i i) 前記式 (C) の化合物又はその塩を塩素化して、式 (D) の化合物又はその塩を提供することと、

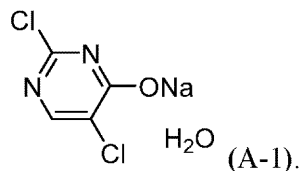
を含む、プロセスが本明細書において提供される。

【 0 0 5 1】

30

化合物 (D) を調製するプロセスの幾つかの実施形態において、前記式 (A) の化合物は、式 (A-1) :

【化 2 0】



の化合物である。

40

【 0 0 5 2】

化合物 (D) を調製するプロセスの幾つかの実施形態において、工程 (i) は、塩基及び溶媒を更に含む。これらの実施形態のうち幾つかにおいて、塩基は、アミンである。幾つかの実施形態において、アミンは、ジイソプロピルエチルアミンである。化合物 (D) を調製するプロセスの幾つかの実施形態において、溶媒は、プロトン性溶媒である。幾つかの実施形態において、プロトン性溶媒は、n-ブタノールである。メタノール、エタノール、イソプロパノール、プロパノール等の他のプロトン性溶媒は、本明細書で提示される実施形態の範囲内で意図される。

【 0 0 5 3】

化合物 (D) を調製するプロセスの幾つかの実施形態において、工程 (i i) は、塩化

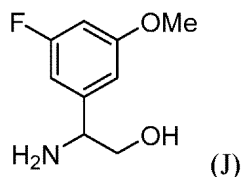
50

ホスホリルの存在下で行われる。他の好適な塩素化剤、例えば、塩化スルフリル、塩化チオニル、ホスゲン、及びその誘導体（ジホスゲン及びトリホスゲン）は、本明細書で提示される実施形態の範囲内で意図される。

【 0 0 5 4 】

式（ J ）：

【 化 2 1 】

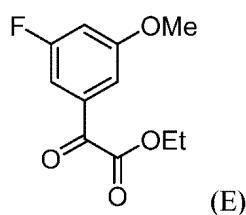


10

の化合物、又はその立体異性体若しくはその塩を調製するプロセスであって、

（ i ） 式（ E ）：

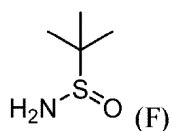
【 化 2 2 】



20

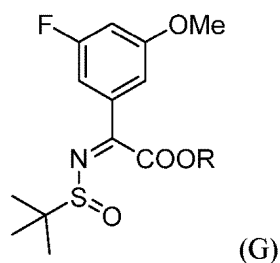
の化合物を、式（ F ）：

【 化 2 3 】



の化合物、又はその立体異性体若しくはその塩と、式（ G ）：

【 化 2 4 】



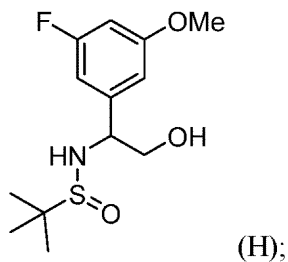
40

（式中、RはC₁～5アルキルである）の化合物、又はその立体異性体若しくはその塩を提供するのに十分な条件下で接触させることと、

（ i i ） 前記式（ G ）の化合物、又はその立体異性体若しくはその塩を、還元剤と接触させて、式（ H ）：

50

【化 2 5】



の化合物、又はその立体異性体若しくはその塩を提供することと、

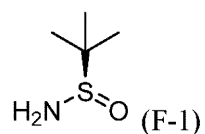
10

(i i i) 前記式 (H) の化合物、又はその立体異性体若しくはその塩を、酸と接触させて、式 (J) の化合物、又はその立体異性体若しくはその塩を提供することと、を含む、プロセスが本明細書において提供される。

【 0 0 5 5】

化合物 (J) を調製するプロセスの幾つかの実施形態において、前記式 (F) の化合物は、式 (F - 1) :

【化 2 6】

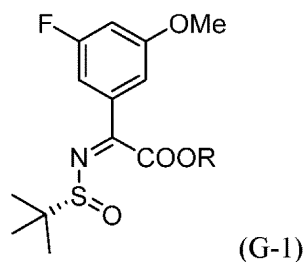


20

の構造を有するか、又はその塩であり、

前記式 (G) の化合物は、式 (G - 1) :

【化 2 7】

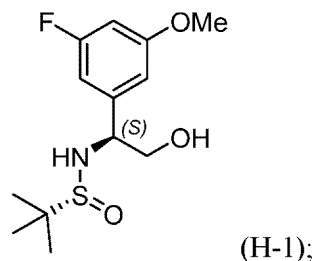


30

(式中、R は、C₁ ~ 5 アルキルである) の構造を有するか、又はその塩であり、

前記式 (H) の化合物は、式 (H - 1) :

【化 2 8】



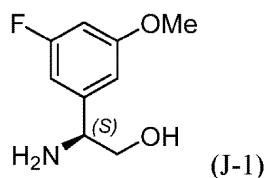
40

の構造を有し、

前記式 (J) の化合物は、式 (J - 1) :

50

【化 2 9】



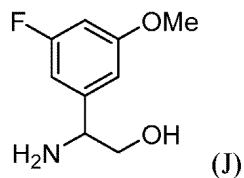
の構造を有するか、又はその塩である。

【0056】

式 (J) :

10

【化 3 0】

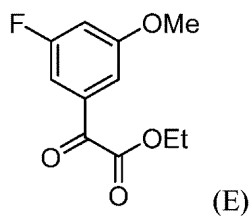


の化合物、又はその立体異性体若しくはその塩を調製するプロセスであって、

(i) 式 (E) :

20

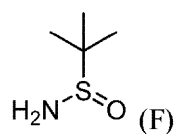
【化 3 1】



の化合物を、式 (F) :

【化 3 2】

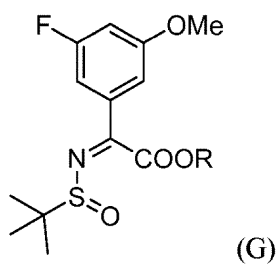
30



の化合物、又はその立体異性体若しくはその塩と、式 (G) :

【化 3 3】

40

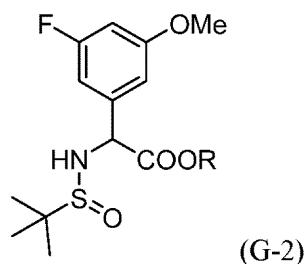


(式中、RはC₁～5アルキルである)の化合物、又はその立体異性体若しくはその塩を提供するのに十分な条件下で接触させることと、

(ii) 前記式 (G) の化合物、又はその立体異性体若しくはその塩を、還元剤と接触させて、式 (G-2) :

50

【化 3 4】

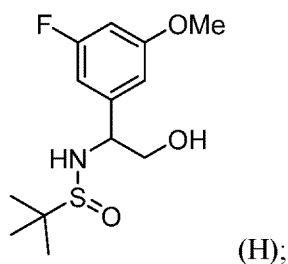


(式中、R は、 $C_1 \sim 5$ アルキルである) の化合物又はその塩を提供することと、

10

(i i i) 前記式 (G-2) の化合物、又はその立体異性体若しくはその塩を、還元剤と接触させて、式 (H) :

【化 3 5】



20

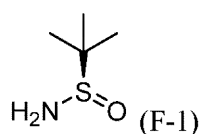
の化合物、又はその立体異性体若しくはその塩を提供することと、

(i v) 前記式 (H) の化合物、又はその立体異性体若しくはその塩を、酸と接触させて、式 (J) の化合物、又はその立体異性体若しくは塩を提供することと、を含む、方法が本明細書において提供される。

【0057】

化合物 (J) を調製するプロセスの幾つかの実施形態において、前記式 (F) の化合物は、式 (F-1) :

【化 3 6】

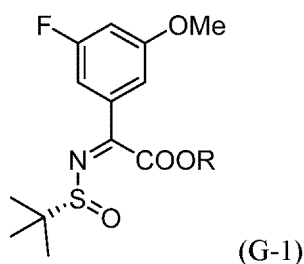


30

の構造を有するか、又はその塩であり、

前記式 (G) の前記化合物は、式 (G-1) :

【化 3 7】

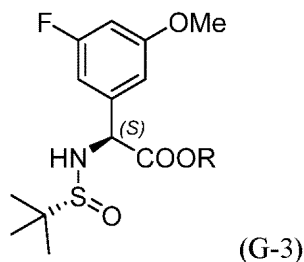


40

(式中、R は、 $C_1 \sim 5$ アルキルである) の構造を有するか、又はその塩であり、前記式 (G-2) の化合物は、式 (G-3) :

50

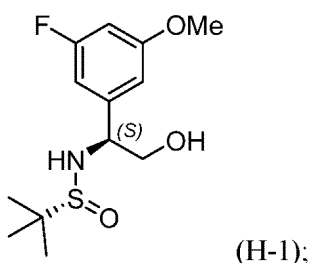
【化 3 8】



(式中、R は、 $C_1 \sim 5$ アルキルである) の構造を有するか、又はその塩であり、
前記式 (H) の化合物は、式 (H-1) :

10

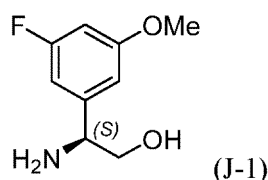
【化 3 9】



20

の構造を有し、
前記式 (J) の化合物は、式 (J-1) :

【化 4 0】



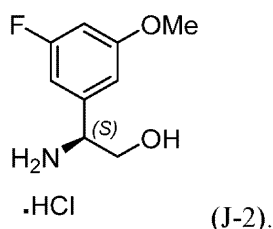
の構造を有するか、又はその塩である。

30

【0058】

化合物 (J) を調製するプロセスの幾つかの実施形態において、前記式 (J) の化合物
は、式 (J-2) :

【化 4 1】



40

の構造を有する。

【0059】

上に記載される化合物 (J) を調製するプロセスの幾つかの実施形態において、工程 (i) は、ルイス酸の存在下で行われる。幾つかの実施形態において、前記ルイス酸は、 $MgSO_4$ 、 $CuSO_4$ 、 Cs_2CO_3 、 $Yb(OTf)_3$ 、 $ZnCl_2$ 、トリス-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) ボレート、ホウ酸トリアルキル、ジアザビシクロウンデセン (DBU)、 KO^tBu 、 $TiCl_4$ 、 $BF_3 \cdot OEt_2$ 、 $Sc(OTf)_3$ 、又は式 (K) :



(K)

50

(式、 R^1 は、 $C_1 \sim 5$ アルキルである)のチタンアルコキシドである。

【0060】

幾つかの実施形態において、前記ルイス酸は、 $Ti(OiPr)_4$ 、又は $Ti(OEt)_4$ である。

【0061】

化合物(J)を調製するプロセスの幾つかの実施形態において、単一の還元工程でイミン結合とエステル基を還元し、工程(ii)の還元剤はボラン、 $NaBH_4/BF_3 \cdot OEt_2$ 、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム(Red-Al(商標))、水素化ジイソブチルアルミニウム(DIBAL)、又は $NaBH_4/I_2$ である。かかる実施形態の幾つかにおいて、工程(ii)の還元剤は、ボランである。かかる実施形態の幾つかにおいて、化合物(G-1)は部分的に還元され、エステル基がそのまま残る、及び／又はアルコールまで還元される化合物の混合物が得られる場合がある。

10

【0062】

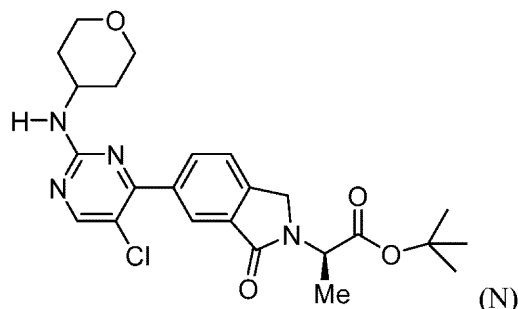
化合物(J)を調製するプロセスの幾つかの実施形態において、第1の還元工程はイミン結合を還元し、第2の還元工程はエステル基を還元し、工程(iii)における第1の還元のための還元剤は、 $LiBH_4$ 、 $NaBH_4$ 、又は $ZnBH_4$ である。かかる実施形態の幾つかにおいて、工程(iii)における第2の還元用の還元剤は、ボラン、 $NaBH_4/BF_3 \cdot OEt_2$ 、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム(Red-Al(商標))、水素化ジイソブチルアルミニウム(DIBAL)、又は $NaBH_4/I_2$ である。

20

【0063】

式(N)：

【化42】

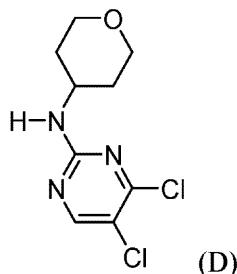


30

の化合物又はその塩を調製するプロセスであって、

式(D)：

【化43】

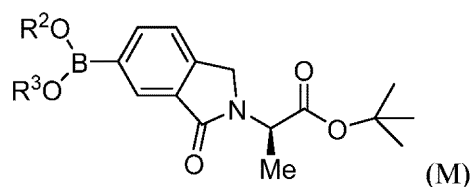


40

の化合物又はその塩を、式(M)：

50

【化 4 4】



(式中、 R^2 及び R^3 は、独立して、 H 、 $C_1 \sim 5$ アルキルであるか、又は R^2 及び R^3 は、それらが結合する原子と共に、1個、2個、3個若しくは4個の $C_1 \sim 3$ アルキルで任意に置換された5員環若しくは6員環を形成する)の化合物と、式(N)の化合物又はその塩を提供するのに十分な条件下で接触させることを含む、プロセスが本明細書において提供される。

10

【0064】

化合物(N)を調製するプロセスの幾つかの実施形態において、前記プロセスは、水性塩基及びパラジウム触媒の存在下で行われる。かかる実施形態の幾つかにおいて、前記水性塩基は、水性 K_2CO_3 、水性 Na_2CO_3 、水性 Cs_2CO_3 、水性 $LiOH$ 、又は水性 K_3PO_4 である。幾つかの実施形態において、前記水性塩基は、水性 K_3PO_4 である。これらの実施形態の幾つかにおいて、前記パラジウム触媒は、 PPh_3 、 $P(o-Tol)_3$ 、 PCy_3HBF_4 、 $Dppf$ 、 $Dppe$ 、 $Xantphos$ 、 $Xphos$ 、 $BINAP$ (ラセミ体、 R 又は S)、及び $t-BuXphos$ から選択される配位子を有する、 $Pd(dppf)Cl_2$ 又は $Pd(OAc)_2$ である。幾つかの実施形態において、前記パラジウム触媒は、 $Pd(dppf)Cl_2$ である。

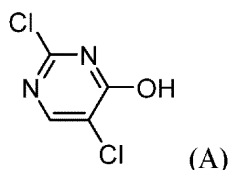
20

【0065】

化合物(N)を調製するプロセスの幾つかの実施形態において、前記式(D)の化合物は、

(i) 式(A) :

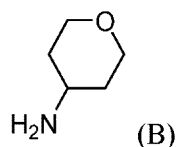
【化 4 5】



30

の化合物又はその塩を、式(B) :

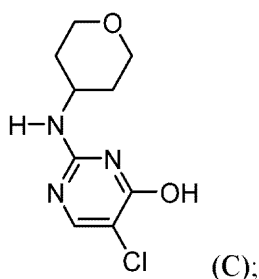
【化 4 6】



40

の化合物又はその塩と、式(C) :

【化 4 7】



50

の化合物又はその塩を提供するのに十分な条件下で接触させることと、

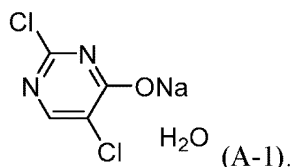
(i i) 前記式 (C) の化合物又はその塩を塩素化して、前記式 (D) の化合物又はその塩を提供することと、

を含むプロセスによって調製される。

【 0 0 6 6 】

化合物 (N) を調製するプロセスの幾つかの実施形態において、前記式 (A) の化合物は、式 (A - 1) :

【 化 4 8 】



10

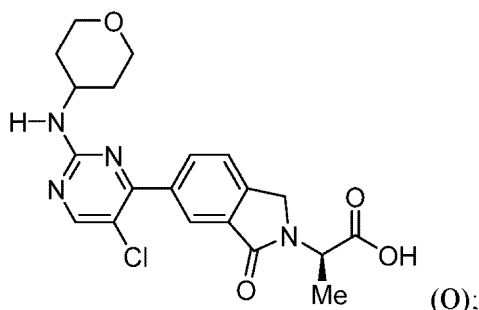
の化合物である。

【 0 0 6 7 】

幾つかの実施形態において、化合物 (N) を調製するプロセスは、

(i v) 前記式 (N) の化合物又はその塩中の *tert*-ブチル基を除去して、式 (O) :

【 化 4 9 】



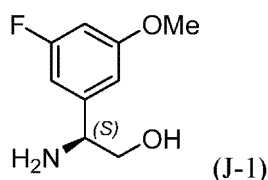
20

の化合物又はその塩を提供することと、

30

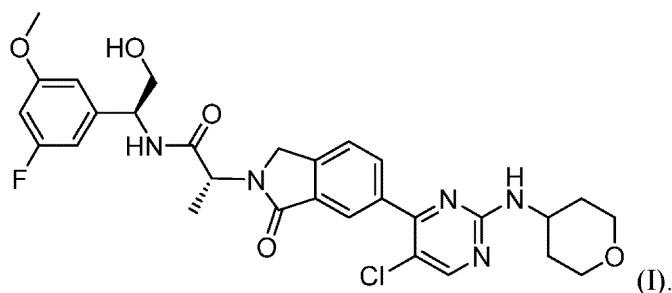
(v) 前記式 (O) の化合物と、式 (J - 1) :

【 化 5 0 】



の化合物又はその塩とをカップリングして、式 (I) :

【 化 5 1 】



40

の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物若しくは水和物を提供することと、

50

を更に含む。

【0068】

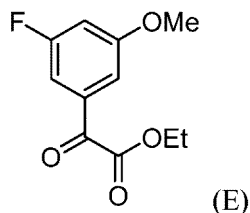
化合物（N）を調製するプロセスのかかる実施形態において、工程（v）は、式（I）の化合物の一水和物を提供する。

【0069】

幾つかの実施形態において、前記式（J-1）の化合物又はその塩は、

（i）式（E）：

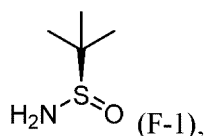
【化52】



10

の化合物を、式（F-1）：

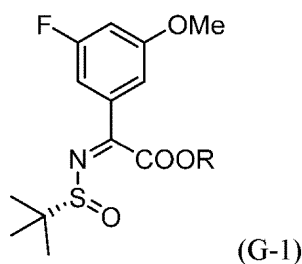
【化53】



20

の化合物又はその塩と、式（G-1）：

【化54】

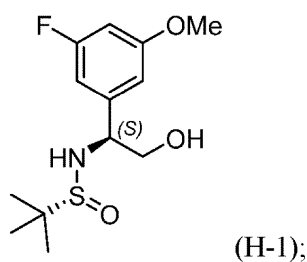


30

（式中、Rは、C₁～5アルキルである）の化合物を提供するのに十分な条件下で接触させることと、

（ii）前記式（G-1）の化合物を、還元剤と接触させて式（H-1）：

【化55】



40

の化合物又はその塩を提供することと、

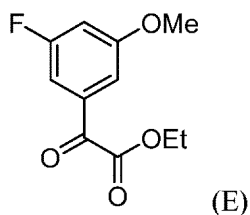
（iii）前記式（H-1）の化合物を、酸と接触させて前記式（J-1）の化合物又はその塩を提供することと、
を含むプロセスによって調製される。

【0070】

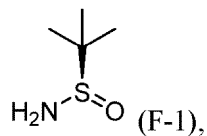
幾つかの実施形態において、前記式（J-1）の化合物又はその塩は、

50

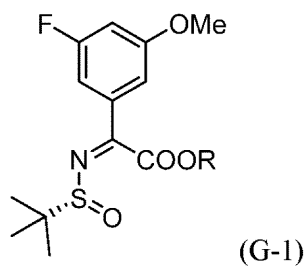
(i) 式 (E) :
【化 5 6】



の化合物を、式 (F - 1) :
【化 5 7】

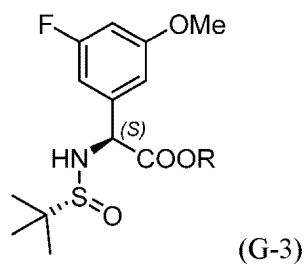


の化合物又はその塩と、式 (G - 1) :
【化 5 8】



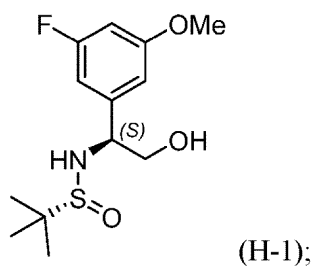
(式中、R は、C₁ ~ 5 アルキルである) の化合物を提供するのに十分な条件下で接触させることと、

(i i) 前記式 (G - 1) の化合物を、還元剤と接触させて式 (G - 3) :
【化 5 9】



の化合物又はその塩を提供することと、

(i i i) 前記式 (G - 3) の化合物を、還元剤と接触させて式 (H - 1) :
【化 6 0】



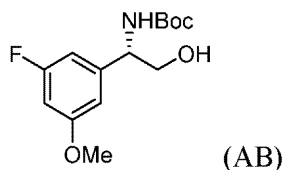
の化合物又はその塩を提供することと、

(i v) 前記式 (H - 1) の化合物を、酸と接触させて前記式 (J - 1) の化合物又はその塩を提供することと、
を含むプロセスによって調製される。

【 0 0 7 1 】

幾つかの実施形態において、式 (A B) :

【 化 6 1 】

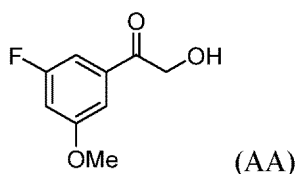


10

の化合物を調製するプロセスであって、

(i) 式 (A A) :

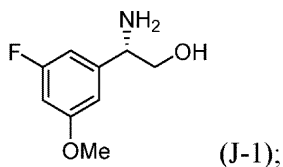
【 化 6 2 】



20

の化合物又はその塩を、トランスアミナーゼと接触させて、式 (J - 1) :

【 化 6 3 】



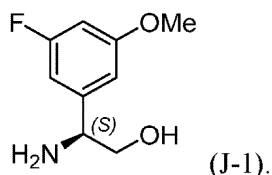
の化合物又はその塩を提供することと、

(i i) 式 (J - 1) の化合物を保護して式 (A B) (式中、B o c はブチルオキシカルボニルである) の化合物を提供することと、
を含む、プロセスが提供される。

【 0 0 7 2 】

幾つかの実施形態において、前記プロセスは、式 (A B) の化合物を脱保護して式 (J - 1) :

【 化 6 4 】



40

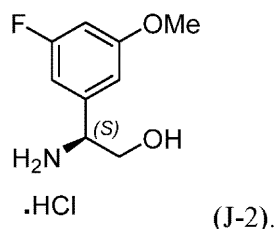
の化合物又はその塩を提供することを更に含む。

【 0 0 7 3 】

幾つかの実施形態において、脱保護は、塩酸、トリフルオロ酢酸、リン酸、硫酸、臭化亜鉛、触媒ヨウ素、メタノール中の塩化アセチル、又はメタノール中の塩化オキサリルの存在下で行われる。幾つかの実施形態において、脱保護は塩酸の存在下で行われ、式 (J - 1) の化合物は式 (J - 2) :

50

【化 6 5】



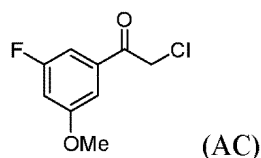
の化合物である。

【0074】

10

幾つかの実施形態において、式 (A A) の化合物は、式 (A C) :

【化 6 6】



の化合物又はその塩を、溶媒及び水の存在下で、カルボン酸のアルカリ金属塩若しくはカルボン酸、又はこれらの混合物と接触させることによって調製される。かかる実施形態の幾つかにおいて、反応は、ギ酸ナトリウム及びギ酸の存在下で行われる。カルボン酸の他のアルカリ金属塩は、当業者に知られており、開示の範囲内で意図される。他のカルボン酸は、当業者に知られており、開示の範囲内で意図される。幾つかの実施形態において、溶媒は、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール）、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、又はこれらの混合物である。幾つかの実施形態において、溶媒は、アルコールと、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、又はアセトニトリルのうちの1つ以上との混合物である。

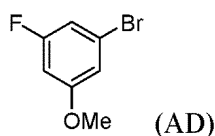
20

【0075】

幾つかの実施形態において、式 (A C) の化合物は、式 (A D) :

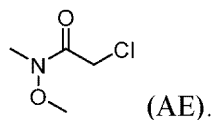
【化 6 7】

30



の化合物を、式 (A E) :

【化 6 8】



40

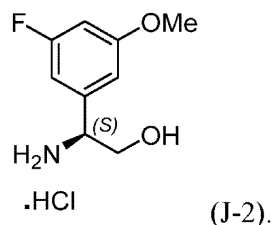
の化合物又はその塩と、式 (A C) の化合物を提供するのに十分な条件下で接触させることによって調製される。

【0076】

式 (J - 2) :

50

【化 6 9】

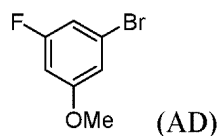


の化合物を調製するプロセスであって、

(i) 式 (A D) :

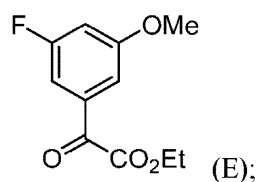
10

【化 7 0】



の化合物を、マグネシウム金属及びシュウ酸ジエチルと接触させて、式 (E) :

【化 7 1】

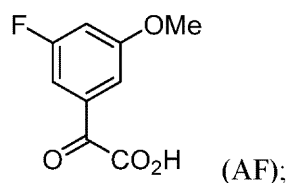


20

の化合物を提供することと、

(i i) 前記式 (E) の化合物を加水分解して、式 (A F) :

【化 7 2】

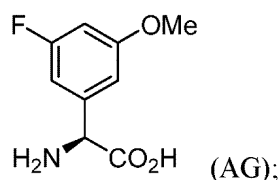


30

の化合物又はその塩を得ることと、

(i i i) 前記式 (A F) の化合物又はその塩を、トランスアミナーゼと接触させて式 (A G) :

【化 7 3】



40

の化合物又はその塩を提供することと、

(i v) 前記式 (A G) の化合物を、還元剤と接触させ、塩酸で反応をクエンチして、前記式 (J - 2) の化合物を提供することと、
を含む、プロセスが本明細書において提供される。

【 0 0 7 7】

幾つかの実施形態において、還元剤は水素化ホウ素ナトリウムであり、反応はルイス酸 (例えば、三フッ化ホウ素エーテレート $B F_3 \cdot O E t_2$) の存在下で行われる。幾つか

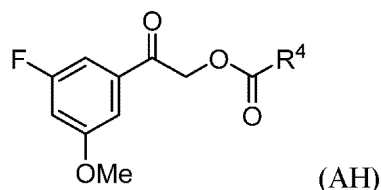
50

の実施形態において、還元剤は、ボランである。幾つかの実施形態において、ボランは、*in situ*で生成される。他の好適な還元剤は、当業者に知られており、本開示の範囲内で意図される。

【0078】

幾つかの実施形態において、式(AH)：

【化74】



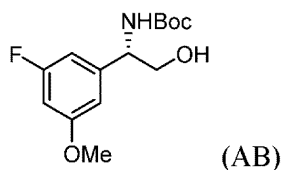
10

(式中、 R^4 は、H、 $C_2 \sim 6$ アルキル又はアリールである)の化合物が本明細書において提供される。幾つかの実施形態において、化合物AHは、化合物(AC)とギ酸ナトリウムとの反応で形成される中間体である。幾つかの実施形態において、 R^4 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル又はアリールである。

【0079】

式(AB)：

【化75】



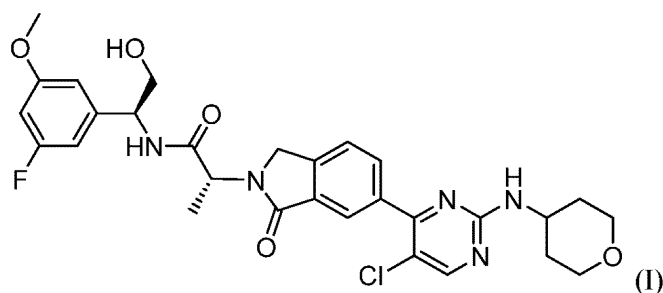
20

(式中、Bocは、ブチルオキシカルボニルである)の化合物又はその塩が本明細書において提供される。

【0080】

式(I)：

【化76】



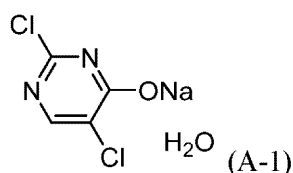
30

の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物若しくは水和物を調製するプロセスであって、

40

(i) 式(A-1)：

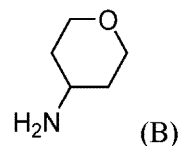
【化77】



の化合物を、式(B)：

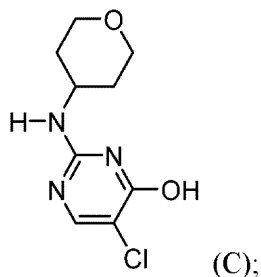
50

【化 7 8】



の化合物又はその塩と、式 (C) :

【化 7 9】

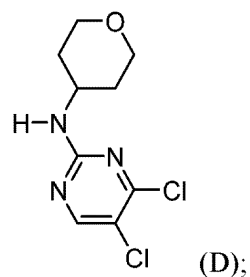


10

の化合物又はその塩を提供するのに十分な条件下で接触させることと、

(i i) 前記式 (C) の化合物又はその塩を塩素化して、式 (D) :

【化 8 0】

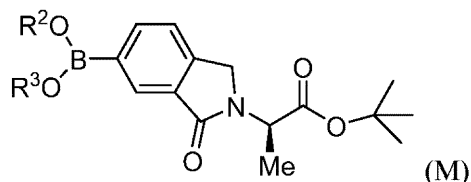


20

の化合物又はその塩を提供することと、

(i i i) 前記式 (D) の化合物又はその塩を、式 (M) :

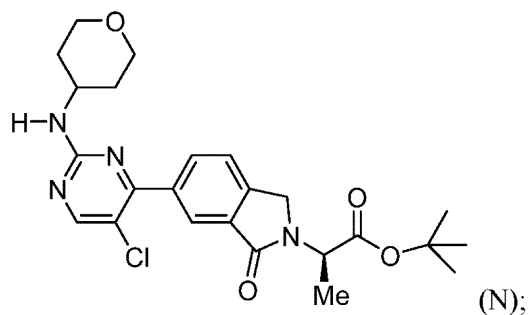
【化 8 1】



30

(式中、 R^2 及び R^3 は、独立して H、 $C_1 \sim 5$ アルキルであるか、又は R^2 及び R^3 は、それらが結合する原子と共に、1 個、2 個、3 個若しくは 4 個の $C_1 \sim 3$ アルキルで任意に置換された 5 員環若しくは 6 員環を形成する) の化合物と、式 (N) :

【化 8 2】



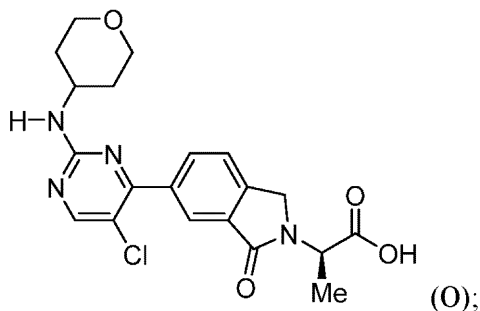
40

50

の化合物又はその塩を提供するのに十分な条件下で接触させることと、

(iv) 前記式 (N) の化合物又はその塩中の *tert*-ブチル基を除去して、式 (O) :

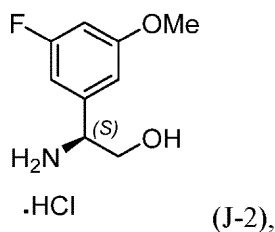
【化 8 3】



の化合物又はその塩を提供することと、

(v) 式 (O) の化合物と式 (J-2) :

【化 8 4】

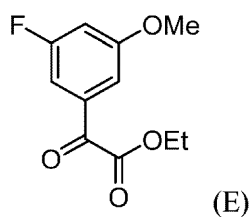


の化合物とをカップリングさせて、前記式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物若しくは水和物を提供することと、
を含み、

幾つかの実施形態において、前記式 (J-2) の化合物が、

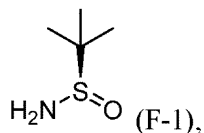
(v-i) 式 (E) :

【化 8 5】



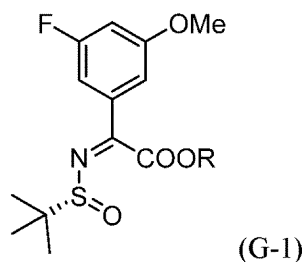
の化合物を、式 (F-1) :

【化 8 6】



の化合物又はその塩と、式 (G-1) :

【化 8 7】

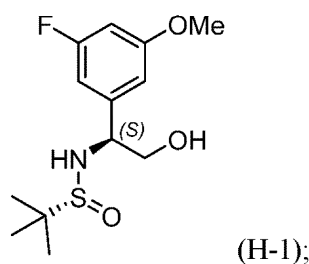


(式中、R は、C₁ ~ 5 アルキルである) の化合物を提供するのに十分な条件下で接触させることと、

10

(v-i-i) 前記式 (G-1) の化合物を、還元剤と接触させて式 (H-1) :

【化 8 8】



20

の化合物又はその塩を提供することと、

(v-i-i-i) 前記式 (H-1) の化合物又はその塩を、酸と接触させて前記式 (J-2) の化合物を提供することと、

を含むプロセスによって調製される、プロセスが本明細書において提供される。

【0081】

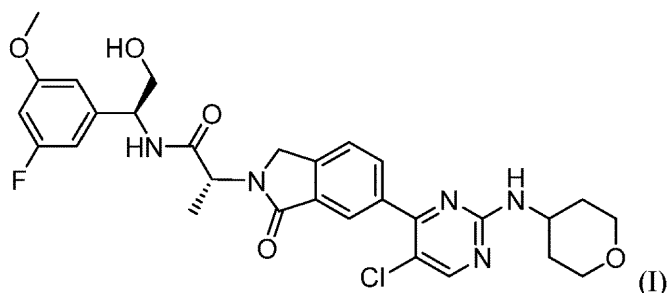
上に記載される式 (I) の化合物を調製するプロセスの幾つかの実施形態において、式 (J-2) の化合物は、実施例 19 に記載されるように調製される。上に記載される式 (I) の化合物を調製するプロセスの幾つかの実施形態において、式 (J-2) の化合物は、実施例 20 に記載されるように調製される。

30

【0082】

式 (I) :

【化 8 9】



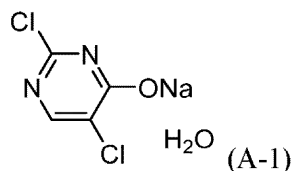
40

の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物若しくは水和物を調製するプロセスであって、

(i) 式 (A-1) :

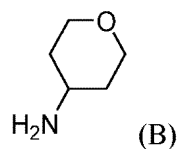
50

【化 9 0】



の化合物を、式 (B) :

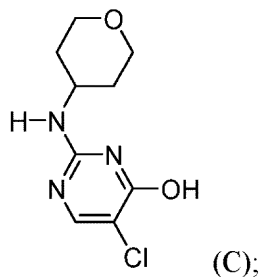
【化 9 1】



10

の化合物又はその塩と、式 (C) :

【化 9 2】

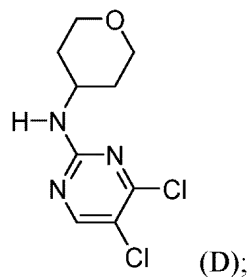


20

の化合物又はその塩を提供するのに十分な条件下で接触させることと、

(i i) 前記式 (C) の化合物又はその塩を塩素化して、式 (D) :

【化 9 3】

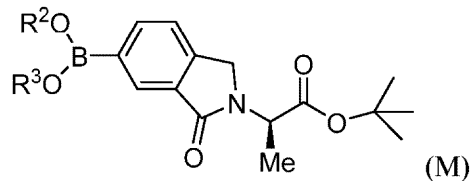


30

の化合物又はその塩を提供することと、

(i i i) 前記式 (D) の化合物又はその塩を、式 (M) :

【化 9 4】

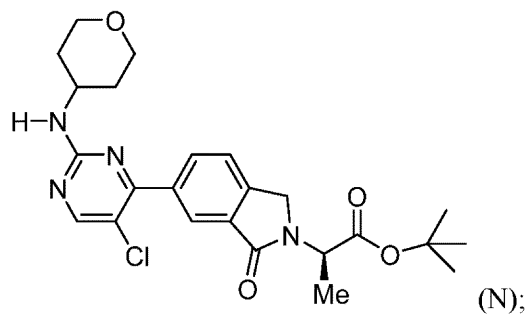


40

(式中、 R^2 及び R^3 は、独立して H、 $C_1 \sim 5$ アルキルであるか、又は R^2 及び R^3 は、それらが結合する原子と共に、1 個、2 個、3 個若しくは 4 個の $C_1 \sim 3$ アルキルで任意に置換された 5 員環若しくは 6 員環を形成する) の化合物と、式 (N) :

50

【化 9 5】

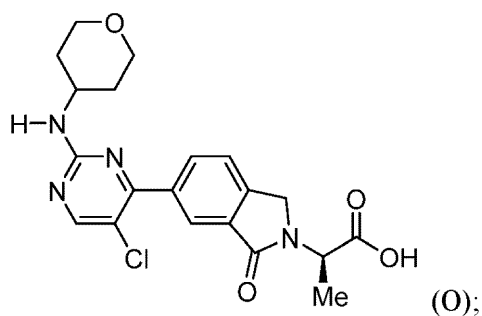


10

の化合物又はその塩を提供するのに十分な条件下で接触させることと、

(i v) 前記式 (N) の化合物又はその塩中の *tert*-ブチル基を除去して、式 (O) :

【化 9 6】

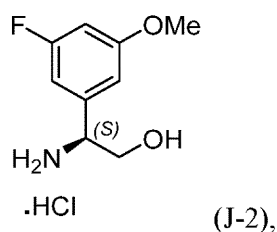


20

の化合物又はその塩を提供することと、

(v) 式 (O) の化合物と式 (J - 2) :

【化 9 7】



30

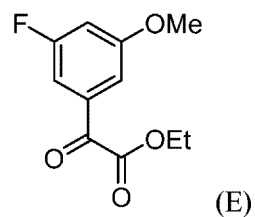
の化合物とをカップリングさせて、前記式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物若しくは水和物を提供することと、

を含み、

幾つかの実施形態において、前記式 (J - 2) の化合物が、

(v - i) 式 (E) :

【化 9 8】

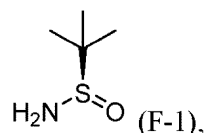


40

の化合物を、式 (F - 1) :

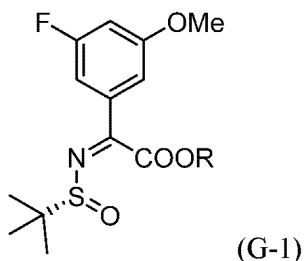
50

【化 9 9】



の化合物又はその塩と、式（G－1）：

【化 1 0 0】

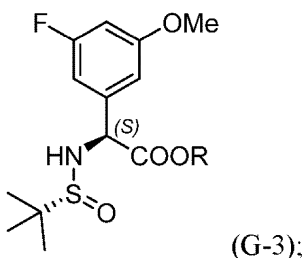


10

（式中、Rは、C₁～5アルキルである）の化合物を提供するのに十分な条件下で接触させることと、

（v－i i）前記式（G－1）の化合物を、還元剤と接触させて式（G－3）：

【化 1 0 1】

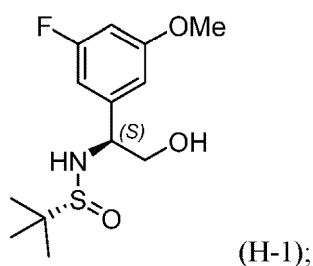


20

の化合物又はその塩を提供することと、

（v－i i i）前記式（G－3）の化合物を、還元剤と接触させて式（H－1）：

【化 1 0 2】



30

の化合物又はその塩を提供することと、

（v－i v）前記式（H－1）の化合物又はその塩を、酸と接触させて前記式（J－2）の化合物を提供することと、

を含むプロセスによって調製される、プロセスが本明細書において提供される。

【0 0 8 3】

上に記載される式（I）の化合物を調製するプロセスの幾つかの実施形態において、式（J－2）の化合物は、実施例 19 に記載されるように調製される。上に記載される式（I）の化合物を調製するプロセスの幾つかの実施形態において、式（J－2）の化合物は、実施例 20 に記載されるように調製される。

【0 0 8 4】

式（I）の化合物を調製するプロセスの幾つかの実施形態において、工程（v）は、式

40

50

(I) の化合物の一水和物を提供する。

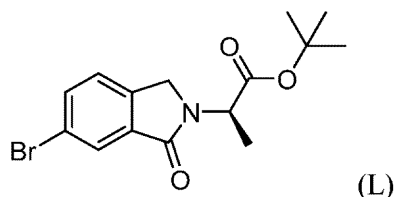
【0085】

本明細書に記載されるいずれかのプロセスについて、幾つかの実施形態において、tert-ブチル基は、トリフルオロ酢酸 (TFA) の存在下で、除去される。

【0086】

式 (L) :

【化103】

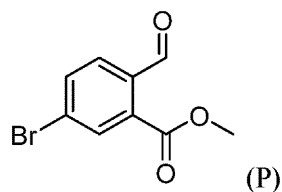


10

の化合物又はその塩を調製するプロセスであって、

式 (P) :

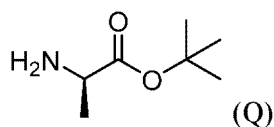
【化104】



20

の化合物を、式 (Q) :

【化105】



の化合物又はその塩と、式 (L) の化合物又はその塩を提供するのに十分な条件下で接触させることを含む、プロセスが本明細書において提供される。

30

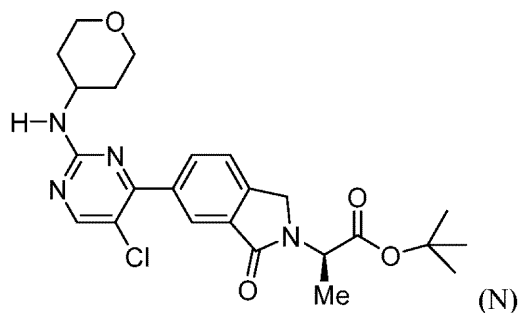
【0087】

幾つかの実施形態において、化合物 (L) を調製するプロセスは、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (STAB)、塩基、及びプロトン性溶媒の存在下で行われる。幾つかの実施形態において、塩基はアミンである。

【0088】

式 (N) :

【化106】



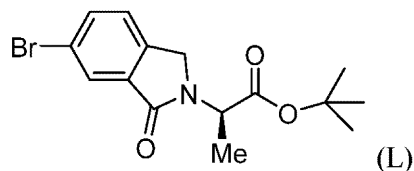
40

の化合物又はその塩を調製するプロセスであって、

式 (L) :

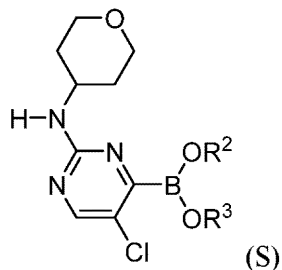
50

【化 1 0 7】



の化合物を、式 (S) :

【化 1 0 8】

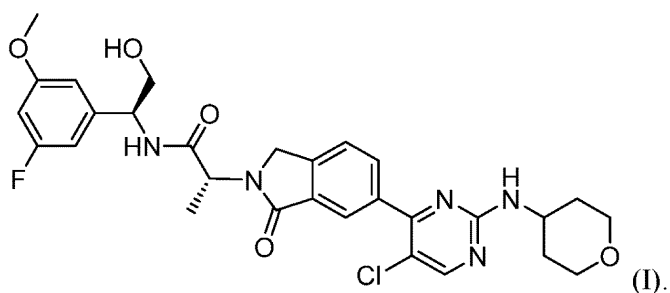


(式中、 R^2 及び R^3 は、独立して、 H 、 $C_1 \sim 5$ アルキルであるか、又は R^2 及び R^3 は、それらが結合する原子と共に、1 個、2 個、3 個若しくは 4 個の $C_1 \sim 3$ アルキルで任意に置換された 5 員環若しくは 6 員環を形成する) の化合物と、前記式 (N) の化合物を提供するのに十分な条件下で接触させることを含む、プロセスが本明細書において提供される。

【0 0 8 9】

式 (I) :

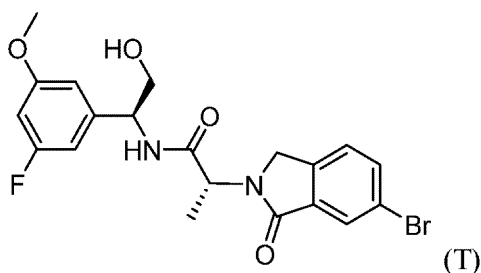
【化 1 0 9】



の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物若しくは水和物を調製するプロセスであって、

式 (T) :

【化 1 1 0】



の化合物又はその塩を、式 (S) :

10

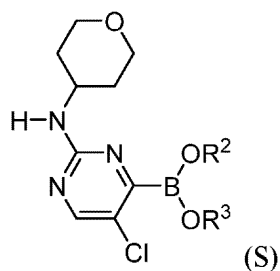
20

30

40

50

【化 1 1 1】



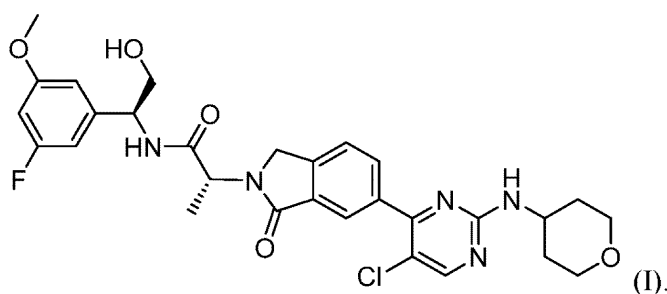
(式中、 R^2 及び R^3 は、独立して、 H 、 $C_1 \sim 5$ アルキルであるか、又は R^2 及び R^3 は、それらが結合する原子と共に、1 個、2 個、3 個若しくは 4 個の $C_1 \sim 3$ アルキルで任意に置換された 5 員環若しくは 6 員環を形成する) の化合物又はその塩と、前記式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物若しくは水和物を提供するの十分な条件下で接触させることを含む、プロセスが本明細書において提供される。

10

【0 0 9 0】

式 (I) :

【化 1 1 2】

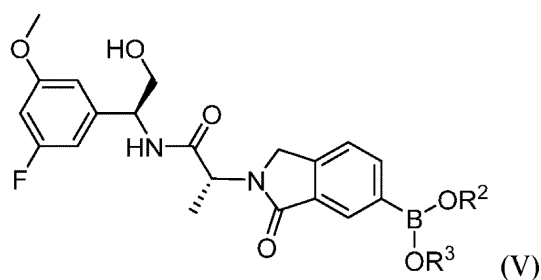


20

の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物若しくは水和物を調製するプロセスであって、

式 (V) :

【化 1 1 3】

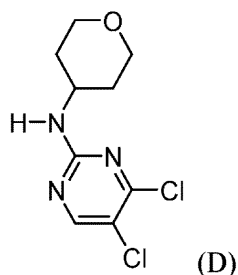


30

(式中、 R^2 及び R^3 は、独立して、 H 、 $C_1 \sim 5$ アルキルであるか、又は R^2 及び R^3 は、それらが結合する原子と共に、1 個、2 個、3 個若しくは 4 個の $C_1 \sim 3$ アルキルで任意に置換された 5 員環若しくは 6 員環を形成する) の化合物又はその塩を、式 (D) :

40

【化 1 1 4】



10

の化合物又はその塩と、前記式（Ⅰ）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物若しくは水和物を提供するのに十分な条件下で接触させることを含む、プロセスが本明細書において提供される。

【0091】

幾つかの実施形態において、前記式（Ⅰ）の化合物は、一水和物である。

【0092】

本明細書に記載されるいずれかのプロセスに従って調製された化合物（Ⅰ）が、本明細書において提供される。

【0093】

本明細書に記載されるいずれかのプロセスに従って調製された化合物（Ⅰ）又はその水和物が、本明細書において提供される。本明細書に記載されるいずれかのプロセスに従って調製された化合物（Ⅰ）又はその一水和物が、本明細書において提供される。

20

【0094】

幾つかの実施形態において、式（Ⅰ）の化合物の一水和物は結晶形態（形態 B）である。形態 B は、国際公開第 2018/193410 号に記載されている。幾つかの実施形態において、式（Ⅰ）の化合物の形態 B を調製する改良された方法が本明細書において提供される。幾つかの実施形態において、化合物（Ⅰ）の形態 B は、表 A に定められた回折角、すなわち 14.0°、20.6°、24.0°、及び 24.2°（±0.2°）で最大ピーク強度を示す X 線回折パターンによって特徴づけることができる。

【0095】

30

表 A

回折角（°）
14.0
20.6
24.0
24.2

【0096】

データ収集及び構造の精密化を、以下のように実施した。

回折計	Super Nova、Dual、ゼロにおいて Cu、Atlas	40
放射線源	Super Noca (Cu) X 線源、Cu K α	
データ収集方法	スキャン	
データ収集用 θ 範囲	3.460° ~ 66.589°	
インデックス範囲	$-14 \leq h \leq 15$ 、 $-10 \leq k \leq 9$ 、 $-14 \leq l \leq 15$ 、	
収集した反射	24752	
独立反射	4834 [R(int) = 0.0371]	
独立反射のカバー率	97.4%	
吸収補正	等価物から半経験的	
最大及び最小伝送速度	1.00000 及び 0.80872	
構造解析手法	直接法	50

構造解析／精密化プログラム SHELXTL (Sheldrick, 2013)

精密化技術 F 2 に対する完全行列最小二乗法

【0097】

幾つかの実施形態は、回折角 (2θ) 14.0° 及び／又は 20.6° 及び／又は 24.0° 及び／又は 24.2° ($\pm 0.2^\circ$) において主要なピークが存在することを特徴とする X 線粉末回折パターンを有する化合物 (I) の形態 B を提供する。

【0098】

幾つかの実施形態において、化合物 (I) の形態 B の X 線回折パターンは、 14.0° 、 20.6° 、 24.0° 、 24.2° ($\pm 0.2^\circ$) から選択された回折角に少なくとも 1 つのピークが存在することを特徴とする。幾つかの実施形態において、回折角 14.0° ($\pm 0.2^\circ$) に主要なピークが存在することを特徴とする X 線粉末回折パターンを有する化合物 (I) の実質的な結晶形態 (形態 B) が本明細書において提供される。幾つかの実施形態において、回折角 20.6° ($\pm 0.2^\circ$) に主要なピークが存在することを特徴とする X 線粉末回折パターンを有する化合物 (I) の実質的な結晶形態 (形態 B) が本明細書において提供される。幾つかの実施形態において、回折角 24.0° ($\pm 0.2^\circ$) に主要なピークが存在することを特徴とする X 線粉末回折パターンを有する化合物 (I) の実質的な結晶形態 (形態 B) が本明細書において提供される。幾つかの実施形態において、回折角 24.2° ($\pm 0.2^\circ$) に主要なピークが存在することを特徴とする X 線粉末回折パターンを有する化合物 (I) の実質的な結晶形態 (形態 B) が本明細書において提供される。

【0099】

幾つかの実施形態において、化合物 (I) の実質的な結晶形態 (形態 B) は、 14.0° 、 20.6° 、 24.0° 、及び 24.2° ($\pm 0.2^\circ$) から選択される 2 つ以上、例えば、3 つ又は 4 つの回折角に主要なピークが存在することを特徴とする X 線粉末回折パターンを有する。

【0100】

化合物 (I) の形態 B の X 線粉末回折パターンはまた、 8.8 、 13.0 、 13.8 、 14.4 、 17.3 、 19.3 、 21.3 、及び 28.7 ($\pm 0.2^\circ$) から選択される回折角に存在するピークを有し得る。幾つかの実施形態は、上に定義される回折角 14.0° 及び／又は 20.6° 及び／又は 24.0° 及び／又は 24.2° ($\pm 0.2^\circ$) に主要なピーク、並びに任意に、 8.8° 、 13.0° 、 13.8° 、 14.4° 、 17.3° 、 19.3° 、 21.3° 、及び／又は 28.7° ($\pm 0.2^\circ$) から選択される回折角に更に 1 つ以上のピークが存在することを特徴とする X 線粉末回折パターンを有する化合物 (I) の実質的な結晶形態 (形態 B) を提供する。幾つかの実施形態において、化合物 (I) の実質的な結晶形態 (形態 B) は、回折角 14.0° 及び／又は 20.6° 及び／又は 24.0° 及び／又は 24.2° ($\pm 0.2^\circ$) に主要なピーク、並びに任意に、回折角 13.8° 及び／又は 9.3° 及び／又は 21.3° ($\pm 0.2^\circ$) に 1 つ以上の更なるピークが存在することを特徴とする X 線粉末回折パターンを有する。

【0101】

幾つかの実施形態において、化合物 (I) の実質的な結晶形態 (形態 B) は、回折角 14.0° 、 20.6° 、 24.0° 、 24.2° 、 13.8° 、 19.3° 、及び 21.3° ($\pm 0.2^\circ$) に主要なピークが存在することを特徴とする X 線粉末回折パターンを有する。

【0102】

幾つかの実施形態において、化合物 (I) の実質的な結晶形態 (形態 B) は、回折角 14.0° 、 20.6° 、 24.0° 、 24.2° 、 8.8° 、 13.0° 、 13.8° 、 14.4° 、 17.3° 、 19.3° 、 21.3° 、及び 28.7° ($\pm 0.2^\circ$) に主要なピークが存在することを特徴とする X 線粉末回折パターンを有する。

【0103】

幾つかの実施形態において、化合物 (I) の実質的な結晶形態 (形態 B) は、示差走査

熱量測定（DSC）に供すると、100℃～110℃の間のオンセット温度を持つ吸熱現象を示す。幾つかの実施形態において、化合物（I）の実質的な結晶形態（形態B）は、DSCに供すると、101℃～108℃間のオンセット温度を持つ吸熱現象を示す。幾つかの実施形態は、110℃～125℃の間でピークを持つ吸熱現象を示す化合物（I）の実質的な結晶形態（形態B）を提供する。幾つかの実施形態は、111℃～113℃の間でピークを持つ吸熱現象を示す化合物（I）の実質的な結晶形態（形態B）を提供する。

【0104】

幾つかの実施形態において、化合物（I）の実質的な結晶形態Bは、熱重量分析（TGA）によって分析され、オンセット温度が85℃～95℃、例えば90.86℃の重量減少転移を示し、これは110℃～130℃、例えば120℃で完了する。

10

【0105】

本明細書に記載の方法に従って調製され、実質的に図1に示すようなX線粉末回折パターンを有する、化合物（I）の実質的な結晶形態（形態B）が本明細書において提供される。データ収集を、以下のように行った。

回折計 BrukerのD8 Focus
垂直ゴニオメーター $\theta / 2\theta$
試料ステージ 回転
フィルター ニッケルK β フィルター
X線発生装置 Cu、K α 、 $\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$
管電圧 40 kV
管電流 40 mA
スキャンタイプ ロックカップル
スキャンモード 継続
スキャン範囲 Cu K α 放射を用いて、 $4^\circ \sim 40^\circ$ 2θ
スキャン工程 0.02°
工程時間 0.3秒
試料回転速度 15回転／分
検出器 LYNXEYE

20

【0106】

幾つかの実施形態において、化合物（I）の形態Bは、特定の回折角、すなわち14.2°、14.6°、20.7°、及び24.3°（ $\pm 0.2^\circ$ ）で最大ピーク強度を示すX線回折パターンを特徴とし得る。幾つかの実施形態において、化合物（I）の形態Bは、特定の回折角、すなわち8.9°、14.0°、14.2°、14.6°、20.7°、24.3°及び29.0°（ $\pm 0.2^\circ$ ）で最大ピーク強度を示すX線回折パターンを特徴とし得る。幾つかの実施形態において、化合物（I）の形態Bは、特定の回折角、すなわち8.9°、13.2°、14.0°、14.2°、14.6°、17.5°、19.5°、20.7°、21.4°、21.7°、23.7°、24.3°、及び29.0°（ $\pm 0.2^\circ$ ）で最大ピーク強度を示すX線回折パターンを特徴とし得る。幾つかの実施形態において、化合物（I）の形態Bは、表Bに記載の回折角で最大ピーク強度を示すX線回折パターンを特徴とし得る。

30

40

【0107】

表B

回折角
14.0°
14.2°
14.6°
20.7°
24.3°
29.0°

50

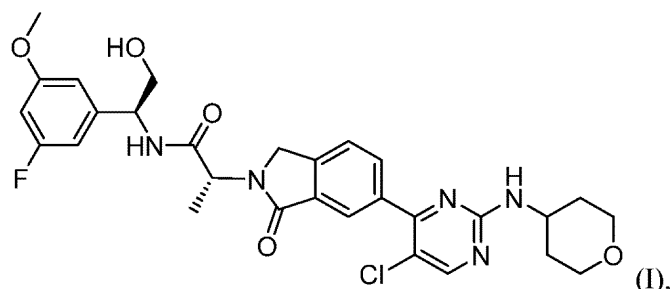
【0108】

幾つかの実施形態において、化合物（I）の実質的な結晶形態（形態B）が本明細書に提供され、形態Bは化合物（I）の一水和物である。図2に形態Bの単結晶X線構造を、ORTEPプロットとして示す。

【0109】

式（I）：

【化115】

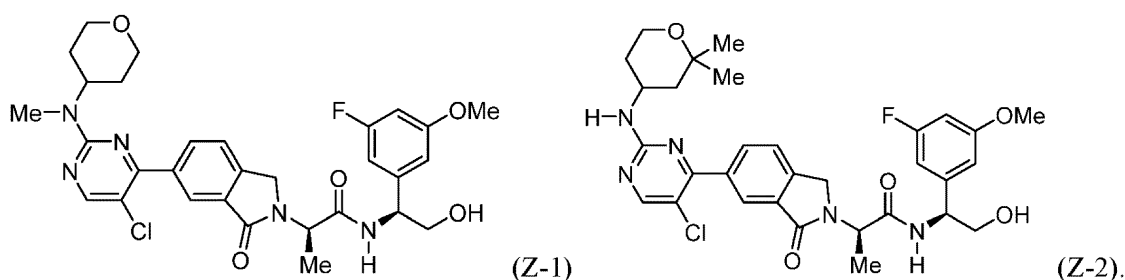


10

の化合物を含む組成物であって、

0.5%面積／面積以下の式（Z-1）及び／又は式（Z-2）：

【化116】



20

の化合物を含む、組成物が本明細書において提供される。

【0110】

一実施形態では、本明細書に記載されるいずれかのプロセスに従って調製された化合物（I）は、0.1%面積／面積以下の化合物（Z-1）及び（Z-2）を含む。一実施形態では、本明細書に記載されるいずれかのプロセスに従って調製された化合物（I）は、0.3%面積／面積以下の化合物（Z-1）を含む。一実施形態では、本明細書に記載されるいずれかのプロセスに従って調製された化合物（I）は、0.1%面積／面積以下の化合物（Z-1）を含む。一実施形態では、本明細書に記載されるいずれかのプロセスに従って調製された化合物（I）は、0.3%面積／面積以下の化合物（Z-2）を含む。一実施形態では、本明細書に記載されるいずれかのプロセスに従って調製された化合物（I）は、0.1%面積／面積以下の化合物（Z-2）を含む。本明細書において使用される場合に、「面積／面積」とは、HPLC又はキラルHPLCのピーク面積を指す。

30

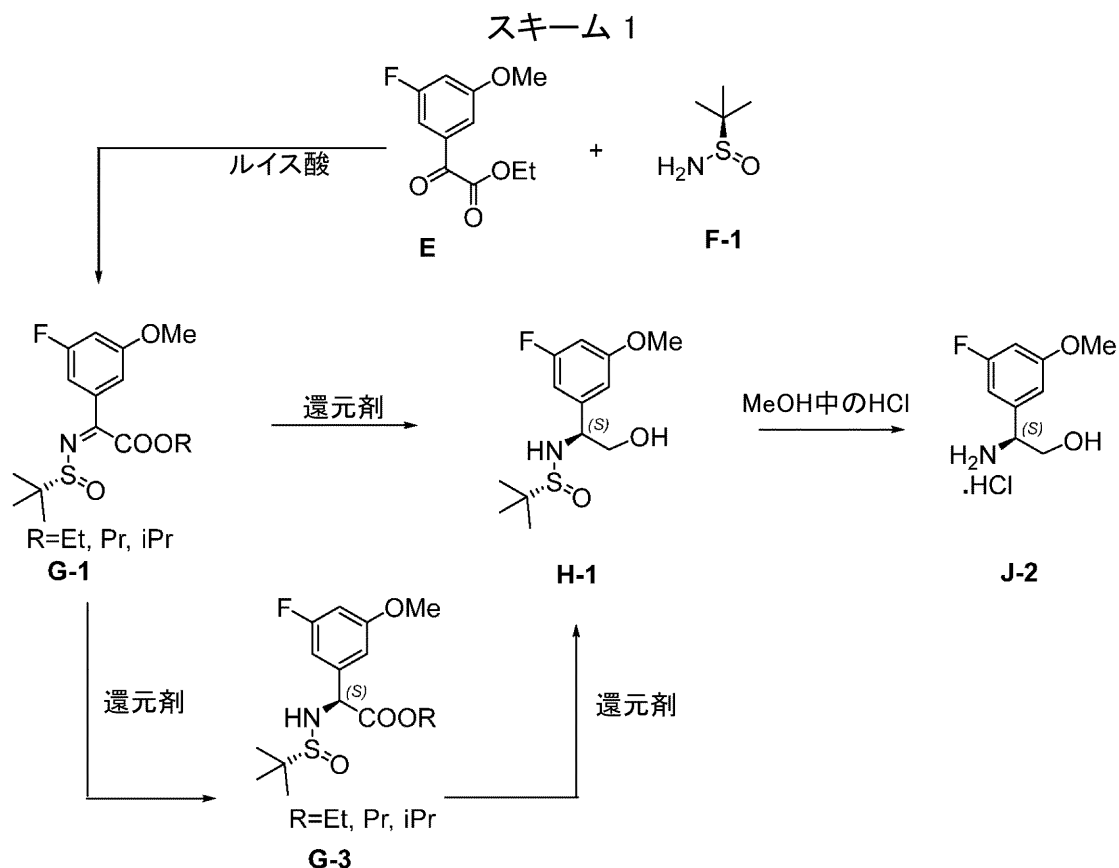
【0111】

（S）-2-アミノ-2-（3-フルオロ-5-メトキシフェニル）エタノール-1-オール塩酸塩（化合物（J-2）、CAS番号：2095692-22-9）は、キラル純度は不明であるが、純度約95%において少量でSigma Aldrichから市販されている。高いキラル純度のこの材料が大量にあることが望ましい。スキーム1は、化合物（J-2）の調製のための改良された手順の概要である。

40

50

【化 1 1 7】



10

20

【0 1 1 2】

ルイス酸が媒介する化合物（E）と化合物（F-1）との反応は、イミン化合物（G-1）を提供し、これを、1回の還元工程において（例えば、ボラン、 $\text{NaBH}_4/\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 、水素化ビス（2-メトキシエトキシ）アルミニウムナトリウム（Red-Al（商標））、水素化ジイソブチルアルミニウム（DIBAL）、 NaBH_4/I_2 、又は任意の他の好適な還元剤等の還元剤の使用により）化合物（H-1）に還元することができる。代替的には、 LiBH_4 、 NaBH_4 、 ZnBH_4 、又は任意の他の好適な還元剤等の第1の還元剤を用いて、イミン化合物（G-1）を化合物（G-3）に還元し、次いで、ボラン、 $\text{NaBH}_4/\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 、水素化ビス（2-メトキシエトキシ）アルミニウムナトリウム（Red-Al（商標））、水素化ジイソブチルアルミニウム（DIBAL）、 NaBH_4/I_2 、又は任意の他の好適な還元剤等の追加の還元剤を用いて、化合物（H-1）に更に還元することができる。ルイス酸は、 MgSO_4 、 CuSO_4 、 Cs_2CO_3 、 $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ 、 ZnCl_2 、トリスー（2, 2, 2-トリフルオロエチル）ボレート、ホウ酸トリアルキル、ジアザビスクロウンデセン（DBU）、 KO^tBu 、 TiCl_4 、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 、 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 、又は式（K）：

30

40



（式中、 R^1 は、 $\text{C}_1 \sim 5$ アルキル、又は任意の他の好適なルイス酸である）のチタンアルコキシドであり得る。

【0 1 1 3】

実施例 10 に記載のとおり、化合物（J-2）の調製の初期手順は、化合物（J-2）について約 91.5% 面積のキラル HPLC 純度をもたらした。

【0 1 1 4】

化合物（J-2）のキラル純度を向上させるため、実施例 11 に記載のように、化合物（J-2）を化合物（J-1）に遊離塩基化（free-based）した。

【0 1 1 5】

50

遊離塩基化合物（Ｊ－１）は、実施例１２に記載のように、マンデル酸塩、すなわち化合物（Ｊ－３）に変換された。化合物（Ｊ－３）は、次いで、実施例１４に記載のように、遊離塩基化されて化合物（Ｊ－１）を提供した。遊離塩基、すなわち化合物（Ｊ－１）のキラル純度は９９．９％面積まで改善された。次いで、実施例１５に記載のように、化合物（Ｊ－１）をＨＣｌ塩、すなわち化合物（Ｊ－２）に変換した。化合物（Ｊ－２）のキラルＨＰＬＣ純度は、実施例１５に記載のように、約９９．９％面積まで改善された。

【０１１６】

同様に、遊離塩基化合物（Ｊ－１）を、実施例１３に記載のように、フランカルボン酸塩、すなわち化合物（Ｊ－４）に変換した。次いで、実施例１３に記載のように、化合物（Ｊ－４）をＨＣｌ塩、すなわち化合物（Ｊ－２）に変換した。化合物（Ｊ－２）のキラルＨＰＬＣ純度は、実施例１３に記載のように、約１００％面積まで改善された。

10

【０１１７】

したがって、本明細書に記載される方法は、改良された中間体、すなわち優れたキラル純度を有する化合物（Ｊ－２）を提供する。

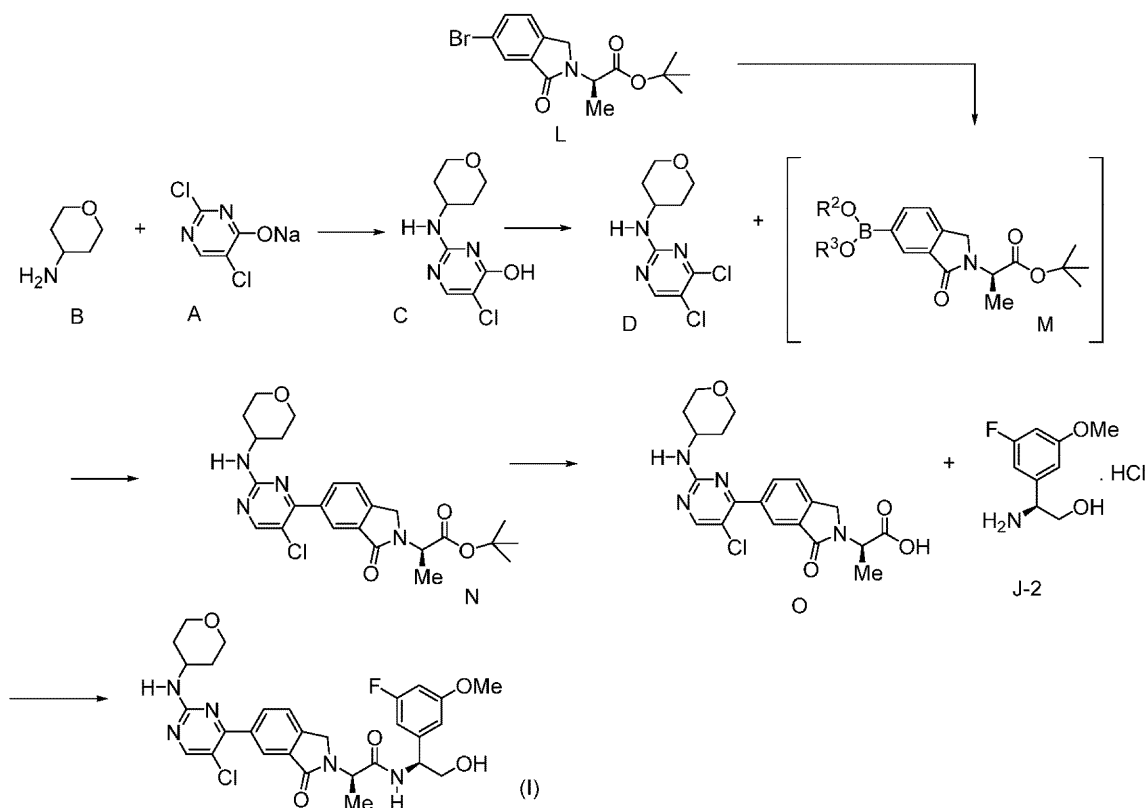
【０１１８】

以下のスキーム２は、上記及び実施例セクションに記載される方法を用いて化合物（Ｉ）を合成するための実施形態を示す。

【化１１８】

スキーム２

20



30

40

【０１１９】

スキーム２において R^2 及び R^3 は、幾つかの又は任意の実施形態においてここで定義されているとおりである。ホウ素化剤、及び $Pd(dppf)Cl_2$ 、 $Pd_2(dba)_3$ 、 $Pd(PPh_3)_4$ 、又は金属媒介カップリング反応のための任意の他の好適な触媒等の触媒の存在下で、化合物（Ｌ）をボロン酸塩（Ｍ）に変換する。反応に適した溶媒としては、限定されず、アセトニトリル、ＤＭＦ、又はその他の非プロトン性溶媒が挙げられる。塩基は、例えば、 $KOAc$ 、 $NaOAc$ 、又は他の好適な塩基を用いてもよい。反応温度は、約 $70^{\circ}C$ ～ $120^{\circ}C$ 、約 $100^{\circ}C$ ～ $120^{\circ}C$ 、又は約 $80^{\circ}C$ ～ $90^{\circ}C$ の範囲で

50

あり得る。ボロン酸塩（M）の生成後、水性塩基の存在下で、化合物（D）をより低い温度で（例えば、反応混合物を約70℃～85℃、又は約70℃～75℃まで冷却することによる）反応混合物に添加する。 K_2CO_3 、水性 Na_2CO_3 、水性 Cs_2CO_3 、水性 $LiOH$ 、及び／又は水性 K_3PO_4 を含むが、これらに限定されない、任意の好適な水性塩基を用いてもよい。 $NaOH$ がラセミ化を引き起こす可能性があることが判明したが、 $NaOH$ 及び／又は $NaHCO_3$ を使用してもよい。第1の工程からのパラジウム触媒は反応混合物に残り、また、シングルポットプロセスで化合物（D）と化合物（M）の反応を触媒する。反応は、別々の工程／ポット／リアクターで行われてもよいことが理解される。スキーム2に従って形成された化合物（N）は、次いで、化合物（I）に変換される。実施例3は、スキーム2に示すように、化合物（N）の調製のための一実施形態を記載する。化合物（D）を用い、本明細書に記載する方法に従って調製した化合物（J-2）を用いて、化合物（I）の全体的な収率を向上させることができる。

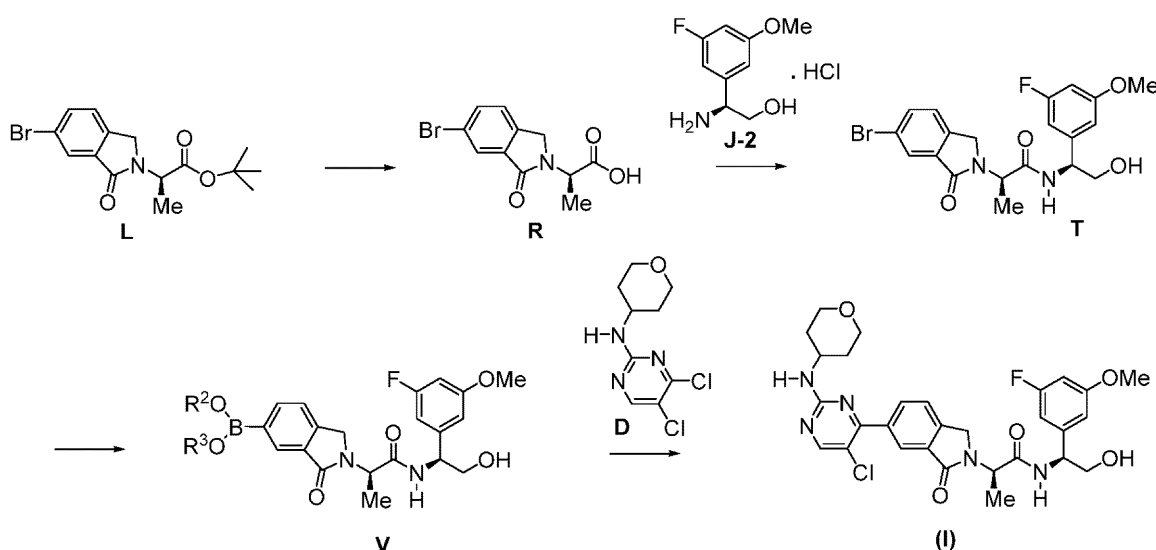
10

【0120】

以下のスキーム3は、上記及び実施例セクションに記載される方法を用いて化合物（I）を合成するための実施形態を示す。

【化119】

スキーム3



20

30

【0121】

スキーム3において R^2 及び R^3 は、幾つかの又は任意の実施形態においてここで定義されているとおりである。ホウ素化剤、及び $Pd(dppf)Cl_2$ 、 $Pd_2(dba)_3$ 、 $Pd(PPh_3)_4$ 、又は金属媒介カップリング反応のための任意の他の好適な触媒等の触媒の存在下で、化合物（T）をボロン酸塩（V）に変換する。反応に適した溶媒としては、限定されず、アセトニトリル、DMF、又はその他の非プロトン性溶媒が挙げられる。塩基は、例えば、 $KOAc$ 、 $NaOAc$ 、又は他の好適な塩基を用いてもよい。反応温度は、約70℃～120℃、約100℃～120℃、又は約80℃～90℃の範囲であり得る。ボロン酸塩（V）の生成後、水性塩基の存在下で、化合物（D）をより低い温度で（例えば、反応混合物を約70℃～85℃、又は約70℃～75℃まで冷却することによる）同じ反応混合物に添加する。 K_2CO_3 、水性 Na_2CO_3 、水性 Cs_2CO_3 、水性 $LiOH$ 、及び／又は水性 K_3PO_4 を含むが、これらに限定されない、任意の好適な水性塩基を用いてもよい。 $NaOH$ がラセミ化を引き起こす可能性があることが判明したが、 $NaOH$ 及び／又は $NaHCO_3$ を使用してもよい。任意に、 $Pd(dppf)Cl_2$ 、 $Pd_2(dba)_3$ 、 $Pd(PPh_3)_4$ 、又は化合物（D）との金属媒介カップリング反応のための任意の他の好適な触媒等の触媒を添加してもよい。任意に、2つの反応は、第1の工程からの触媒が第2の反応も触媒するワンポット手順として行われるこ

40

50

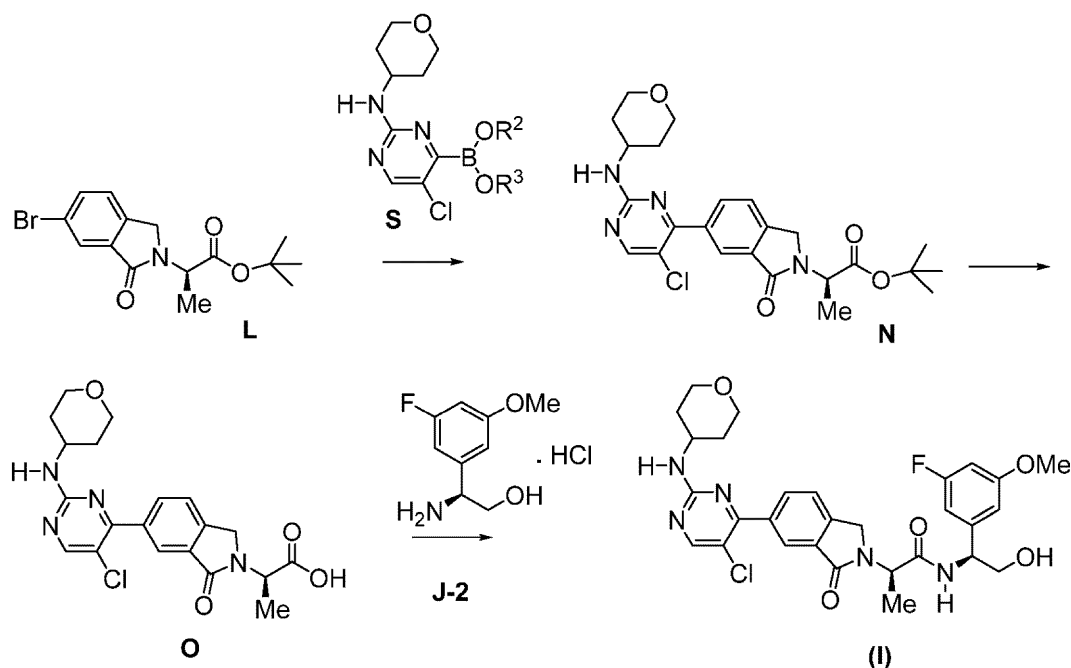
とがある。実施例 18 は、化合物 (T) から化合物 (I) を調製する一実施形態を説明する。化合物 (D) を用い、本明細書に記載する方法に従って調製した化合物 (J-2) を用いて、化合物 (I) の全体的な収率を向上させることができる。

【0122】

以下のスキーム 4 は、上記及び実施例セクションに記載される方法を用いて化合物 (I) を合成するための実施形態を示す。

【化 120】

スキーム 4



【0123】

スキーム 4 において R^2 及び R^3 は、幾つかの又は任意の実施形態においてここで定義されているとおりである。本明細書に記載されるか又は当業者に知られている標準的なカップリング手順を使用するプロモ化合物 (L) とのカップリングに、化合物 (D) の代わりに、化合物 (S) を使用してもよい。化合物 (S) の使用、及び本明細書に記載する方法に従って調製した化合物 (J-2) の使用により、化合物 (I) の全体的な収率を向上させることができる。化合物 (S) は、当業者に知られている好適なホウ素化条件を使用して、化合物 (D) から出発して調製することができる。

【0124】

以下のスキーム 5 は、上記及び実施例セクションに記載される方法を用いて化合物 (I) を合成するための実施形態を示す。

10

20

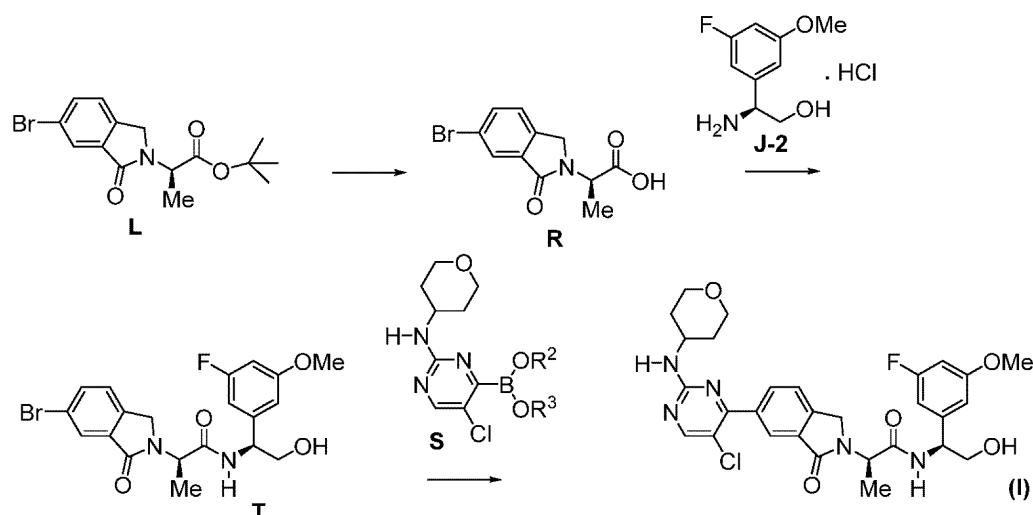
30

40

50

【化 1 2 1】

スキーム 5



10

【0 1 2 5】

スキーム 5 において R^2 及び R^3 は、幾つかの又は任意の実施形態においてここで定義されているとおりである。本明細書に記載されるか又は当業者に知られている標準的なカップリング手順を使用するプロモ化合物 (T) とのカップリングに、化合物 (D) の代わりに、化合物 (S) を使用してもよい。化合物 (S) の使用、及び本明細書に記載する方法に従って調製した化合物 (J-2) の使用により、化合物 (I) の全体的な収率を向上させることができる。

20

【0 1 2 6】

本明細書に記載する化合物の調製には、上記の工程を組み合わせて使用することができ、これには、実施例セクションに記載する任意の手順が含まれる。

【0 1 2 7】

本開示の化合物は、容易に入手可能な出発物質から、例えば、以下の一般的な方法及び手順を用いて調製することができる。典型的又は好ましいプロセス条件（すなわち、反応温度、時間、反応物質のモル比、溶媒、圧力等）が与えられている場合には、特に記載がない限り、他のプロセス条件も使用できることが理解される。最適な反応条件は、使用する特定の反応物質又は溶媒によって異なることがあるが、かかる条件は、日常的な最適化手順によって、当業者によって判断され得る。

30

【0 1 2 8】

さらに、当業者に明らかになるように、特定の官能基が望ましくない反応を受けないようにするために、従来の保護基が必要になる場合がある。各種官能基に適した保護基、並びに特定の官能基を保護及び脱保護するのに適した条件は、当該技術分野においてよく知られている。例えば、多数の保護基が、T. W. Greene and G. M. Wuts (1999) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition, Wiley, New York、及びこの文献中に引用される文献において記載されている。

40

【0 1 2 9】

さらに、本開示の化合物は、1つ以上のキラル中心を含んでもよい。したがって、必要に応じて、かかる化合物を純粋な立体異性体、すなわち個々のエナンチオマー若しくはジアステレオマーとして、又は立体異性体に富んだ混合物として調製又は単離することができる。かかる全ての立体異性体（及びこれに富んだ混合物）は、特に記載がない限り、本開示の範囲に含まれる。純粋な立体異性体（又はこれに富んだ混合物）は、例えば光学活性出発物質、又は当該技術分野で既知の立体選択的試薬を使用して調製され得る。代替的には、かかる化合物のラセミ混合物を、例えばキラルカラムクロマトグラフィー、キラル

50

溶解剤等を用いて分離することもできる。

【0130】

以下の反応の出発物質は一般に知られている化合物であるか、又は既知の手順若しくはその明らかな変法によって調製することができる。例えば、多くの出発物質は、Aldrich Chemical Co. (米国ウィスコンシン州ミルウォーキー)、Bachem (米国カリフォルニア州トーランス)、Emka-Chemie又はSigma (米国ミズーリ州セントルイス)等の商業的な供給業者から入手可能である。その他は、Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-15 (John Wiley, and Sons, 1991)、Rod d's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5, and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989)、organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley, and Sons, 1991)、March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley, and Sons, 5th Edition, 2001)、及びLarock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)等の標準的な参考のテキストに記載される手順又は明らかな変法によって調製され得る。

10

【実施例】

【0131】

本明細書に記載される化合物及び中間体は、本明細書に開示された方法及びその日常の変法を用いて調製することができ、これは、本明細書の開示及び当該技術分野においてよく知られている方法によって明らかとなる。本明細書における教示に加えて、従来によく知られた合成方法を用いてもよい。本明細書に記載される典型的な化合物の合成は、以下の実施例に記載されるように達成され得る。入手可能な場合、試薬は、例えばSigma Aldrich又はその他の化学品の供給業者から商業的に購入することができる。

20

【0132】

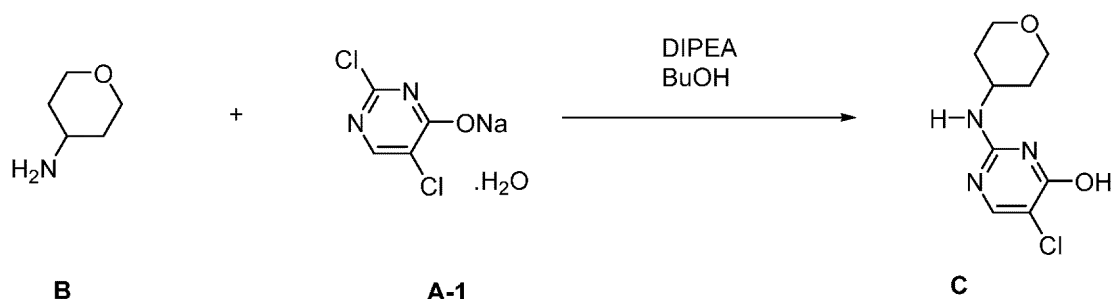
本開示の具体的な実施形態を実証するため、以下の実施例が挙げられる。以下の実施例で開示される手法は、本開示の実施において十分に機能するための手法を表し、したがって、その実施のための具体的な様式を構成するものと見なすことができることは、当業者によって理解されるものとする。しかしながら、当業者は、本開示に照らして、開示された特定の実施形態において多くの変更を行うことができ、本開示の趣旨及び範囲から逸脱することなく同様又は類似の結果を得ることができることを理解するものとする。

30

【0133】

実施例1：式(C)の化合物である5-クロロ-2-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]ピリミジン-4-オール調製

【化122】



40

n-ブタノール(576.6Kg)中の式(A-1)の化合物(85Kg、82.5%アッセイ、遊離塩基として、99.9%面積純度、1当量)と、式(B)の化合物(85.2Kg、2当量)と、ジイソプロピルエチルアミン(219.8Kg、4当量)との混合物を、110℃~115℃に6日間加熱した。HPLCにより式A-1の化合物を0.80%面積まで消費した後、反応混合物を20℃~30℃に冷却した。反応混合物を、10%K₃PO₃水溶液(3×386Kg)で抽出した。合わせた水層を、酢酸エチル(282Kg)で洗浄した。有機層の分離後、濃塩酸(65Kg)を用いて水層のpHを7.

50

0に調整した。得られた懸濁液を10℃で2時間攪拌し、濾過した。固体を水(210Kg)で洗浄し、含水率が0.1%未満になるまで窒素ガススリーブにより70℃で乾燥させ、粗生成物(式Cの化合物)77Kgを得た。粗固体をn-ブタノール(1656Kg)に懸濁し、108℃に加熱して溶解させた。溶液を7時間~8時間かけて0℃~5℃にゆっくりと冷却し、この温度で6時間攪拌した。固体を濾過し、n-ブタノール(245Kg)及びアセトニトリル(236Kg)で洗浄した。ウェットケーキを窒素ガススリーブで70℃にて、残留n-ブタノールが2700ppm及び残留アセトニトリルが500ppmになるまで乾燥させ、白色固体として式Cの化合物を得た(69Kg、収率71%、HPLC純度=99.8%面積)。

【0134】

10

生成物を、LCMS(Cortecs C18+, 90Å, 2.7µm, 2.1mm×30mm, 3分法, 0.1%ギ酸, 5%→100%MeCN/水)で分析した:m/z 230.1(M+H)⁺(ES⁺)、0.84分、260nm+/-80nmで99%の純度。

【0135】

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.10(br s, 1H), 7.81(s, 1H), 6.66(br s, 1H), 3.93-3.77(m, 3H), 3.36(td, J=11.5, 2.2 Hz, 2H), 1.87-1.77(m, 2H), 1.51-1.37(m, 2H)。

【0136】

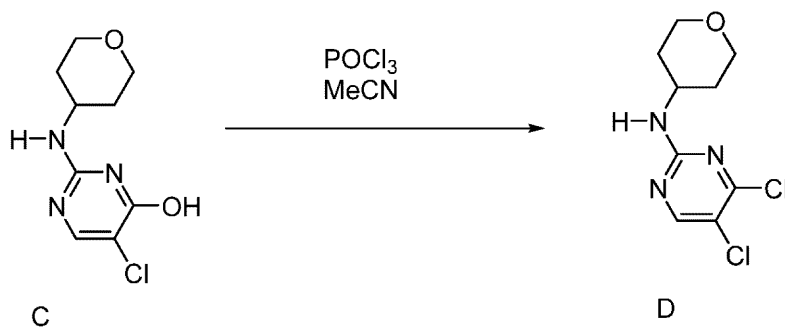
20

¹³C NMR(101 MHz, DMSO) δ 158.04(C), 153.27(CH + C), 108.44(C), 65.72(2 x CH₂), 46.69(CH), 32.29(2 x CH₂)。

【0137】

実施例2:式(D)の化合物である4,5-ジクロロ-N-(オキサン-4-イル)ピリミジン-2-アミンの調製

【化123】



30

塩化ホスホリル(185Kg、4当量)をアセトニトリル(550Kg)中の式Cの化合物(69Kg、1当量)の混合物に加え、70℃~75℃で6時間加熱した。反応完了後、反応混合物を約35℃に冷却し、3体積~4体積に濃縮した。アセトニトリル(270Kg)を投入し、続いて3体積~4体積に濃縮した。この混合物を室温まで冷却し、水(1662Kg)中のK₃PO₄(414Kg)の水溶液に加えた。得られた懸濁液を20℃~25℃で2時間攪拌し、濾過し、予熱(30℃~40℃)した水(345Kg)で洗浄した。ウェットケーキを45℃~50℃で3日間窒素スリーブ乾燥し、白色固体として式Dの化合物を得た(68.6Kg、収率90%、HPLC純度=99.9%面積)。

40

【0138】

生成物を、LCMS(Cortecs C18+, 90Å, 2.7µm, 2.1mm×30mm, 3分法, 0.1%ギ酸, 5%→100%MeCN/水)で分析した:m/z 248.0/250.0(M+H)⁺(ES⁺)、1.69分、260nm+/-80nmで99%の純度。

【0139】

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.41(s, 1H), 7.93(d, J=7.7 Hz, 1H), 3.

50

95-3.72 (m, 3H), 3.45-3.27 (m, 2H), 1.85-1.71 (m, 2H), 1.56-1.39 (m, 2H)。

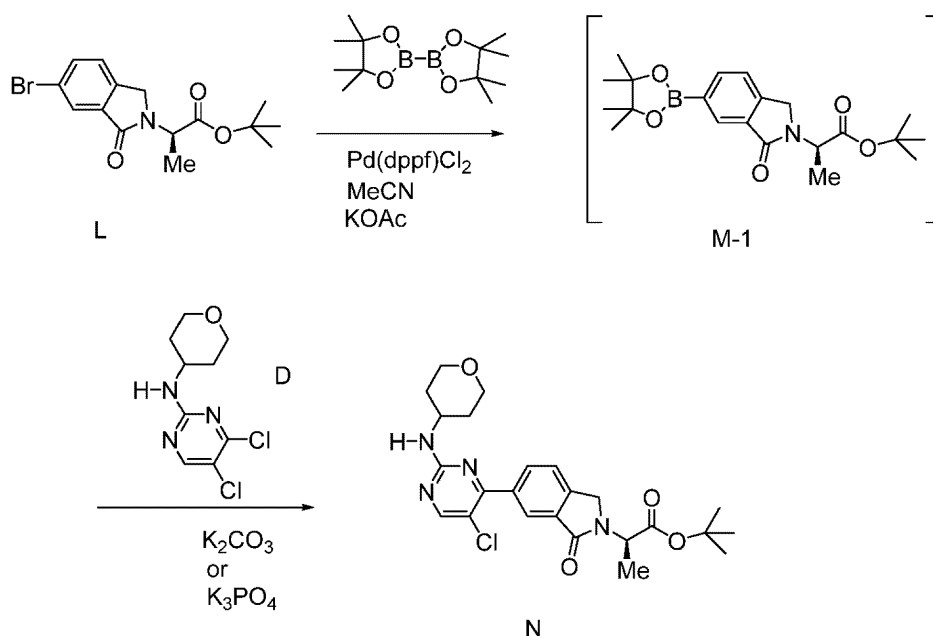
【0140】

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 159.50 (C), 158.10 (CH), 156.61 (C), 113.70 (C), 65.89 (2 x CH₂), 47.19 (CH), 32.05 (2 x CH₂)。

【0141】

実施例3：式(N)の化合物であるtert-ブチル(2R)-2-(6-(5-クロロ-2-[(オキサン-4-イル)アミノ]ピリジン-4-イル)-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)プロパノエートの調製

【化124】



アセトニトリル(734Kg)中の式Lの化合物(91.8Kg、1当量)と、ビス(ピナコラト)ジボロン(82Kg、1.2当量)と、酢酸カリウム(79Kg、2.95当量)と、Pd(dppf)Cl₂(5Kg、0.025当量)との混合物を80℃～85℃に2時間加熱した。式Lの化合物を式M-1の化合物に変換した後、反応混合物を70℃～75℃に冷却し、式Dの化合物(68Kg)と水(789Kg)中のK₃PO₄(143Kg)の水溶液を加えた。式M-1の化合物が1%未満になるまで反応混合物を70℃～75℃で48時間加熱した後、室温まで冷却した。反応混合物に水(733Kg)中の塩化ナトリウム(186Kg)の水溶液及び酢酸エチル(1656Kg)を投入した。水層を分離し、有機層を8体積～10体積まで濃縮した。酢酸エチル(1656Kg)を加え、9体積程度まで蒸留した。新しい酢酸エチル(1656Kg)を加え、有機層を水(882Kg)中のクエン酸(46Kg)の水溶液で洗浄し、続いてN-アセチルシステイン2%水溶液(各洗浄で10体積)で4回洗浄した。有機層を5%K₂HPO₄水溶液(10体積)で洗浄し、活性炭(18Kg)で有機層を処理した。有機層はシリカゲルのパッド(高さ18cm; 200Kg)に通して濾過し、酢酸エチル(4000Kg)で洗浄した。濾液を5体積～6体積程度に濃縮し、アセトニトリル(825Kg; 2回)と入れ替えて各回5体積～6体積に濃縮した。アセトニトリル溶液を55℃～60℃に加熱し、5時間かけて水(1560Kg)を加えた。混合物を室温に5時間かけて冷却し、この温度に6時間維持した。得られた懸濁液を濾過し、アセトニトリル(367Kg)と水(1100Kg)との混合物で洗浄した。ウェットケーキをアセトニトリル(1190Kg)に58℃～62℃で溶解し、その温度で5時間かけて水(1530Kg)を加えた。混合物を5時間かけて室温に冷却し、この温度で3時間攪拌した。得られた懸濁液を濾過し、アセトニトリル(367Kg)と水(1100Kg)との混合物で洗浄した。ウェットケーキを真空下で35℃～45℃で残水が0.1%未満になるまで乾燥させ、白色固体

として式Nの化合物を得た（90.6 Kg、収率71%、HPLC純度=99.5%面積）。

【0142】

生成物を、LCMS（Cortecs C18+、90 Å、2.7 μm、2.1 mm×30 mm、3分法、0.1%ギ酸、5%→100% MeCN/水）で分析した：m/z 473.2/475.2 (M+H)⁺ (ES⁺)、2.04分、260 nm+/-80 nmで99%の純度。

【0143】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.44 (s, 1H), 8.03 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.99 (dd, J=7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.76 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.68-7.52 (m, 1H), 4.81 (q, J=7.4 Hz, 1H), 4.63 (d, J=17.7 Hz, 1H), 4.56 (d, J=17.8 Hz, 1H), 3.99-3.80 (m, 3H), 3.44-3.33 (m, 2H), 1.90-1.78 (m, 2H), 1.58-1.47 (m, 5H), 1.40 (s, 9H)。

10

【0144】

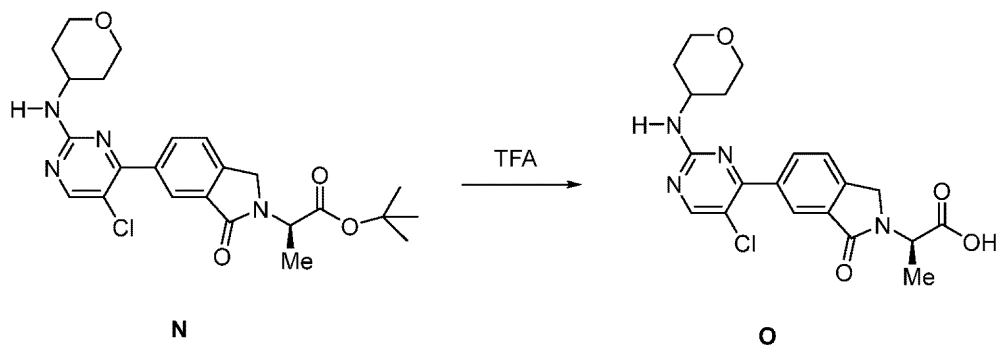
¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 170.57 (C), 167.06 (C), 160.01 (C), 158.22 (CH), 143.61 (C), 136.10 (C), 132.24 (CH), 131.73 (C), 123.54 (CH), 123.25 (CH), 114.68 (C), 81.31 (C), 66.00 (2 x CH₂), 50.00 (CH), 47.07 (CH), 46.99 (CH₂), 32.28 (2 x CH₂), 27.58 (3 x CH₃), 15.33 (CH₃)。

【0145】

実施例4：式(O)の化合物である(2R)-2-(6-(5-クロロ-2-[(オキサン-4-イル)アミノ]ピリミジン-4-イル)-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)プロパン酸の調製

20

【化125】



30

ジクロロメタン（312 Kg）中の式Nの化合物（11.8 Kg、1当量）の溶液に、トリフルオロ酢酸（36 Kg、13当量）を加えた。式Nの化合物が1%未満まで消費されるまで反応混合物を20℃～30℃で35時間攪拌した。反応混合物を4体積まで蒸留し、トルエン（3×123 Kg）と入れ替えて4体積まで蒸留した。ジクロロメタン（126 Kg）を加え、有機層をK₂HPO₄の10%水溶液（2×177 Kg）で洗浄した。合わせた水層をジクロロメタン（82 Kg）で一度洗浄した。水層を55℃～62℃に加熱し、塩酸水溶液を用いてpHを3.0に調整した。混合物を3時間かけて20℃～25℃に冷却し、この温度で2時間～3時間維持した。沈殿した固体を濾過し、水（2×35 Kg）で洗浄し、窒素ガス流で40℃～45℃で12時間乾燥させ、白色固体として式Oの化合物を得た（9.6 Kg、収率90%、HPLC純度=100%面積）。

40

【0146】

生成物を、LCMS（Cortecs C18+、90 Å、2.7 μm、2.1 mm×30 mm、3分法、0.1%ギ酸、5%→100% MeCN/水）で分析した：m/z 473.2/475.2 (M+H)⁺ (ES⁺)、2.04分、260 nm+/-80 nmで99%の純度。

【0147】

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.44 (s, 1H), 8.03 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J=7.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.68-7.52 (m, 1H), 4.81 (q, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J=17.7$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J=17.8$ Hz, 1H), 3.99-3.80 (m, 3H), 3.44-3.33 (m, 2H), 1.90-1.78 (m, 2H), 1.58-1.47 (m, 5H), 1.40 (s, 9H)。

【0148】

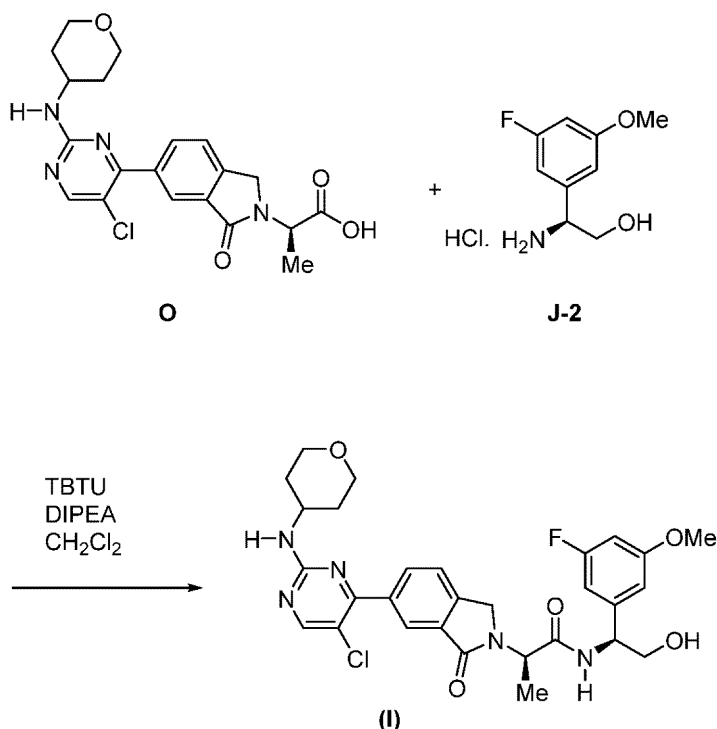
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 170.57 (C), 167.06 (C), 161.5 (幅広いピーク), 160.01 (C), 158.22 (CH), 143.61 (C), 136.10 (C), 132.24 (CH), 131.73 (C), 123.54 (CH), 123.25 (CH), 114.68 (C), 81.31 (C), 66.00 (2 x CH_2), 50.00 (CH), 47.07 (CH), 46.99 (CH_2), 32.28 (2 x CH_2), 27.58 (3 x CH_3), 15.33 (CH_3)。

10

【0149】

実施例5：式(I)の化合物である(2R)-2-(6-{5-クロロ-2-[(オキサン-4-イル)アミノ]ピリジン-4-イル}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)-N-[(1S)-1-(3-フルオロ-5-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシエチル]プロペンアミドの調製

【化126】



20

30

ジクロロメタン (247 Kg) 中の式Oの化合物 (9.29 Kg、98.2%アッセイ、1当量) と、式J-2の化合物 (6.06 Kg、1.2当量) と、N-エチルジイソプロピルアミン (12 Kg、4当量) との混合物を -3°C ~ 3°C に冷却し、TBTU (8.79 Kg、1.2当量) を、各回15分間隔で5回に分けて添加した。反応混合物を、この温度で1時間攪拌し、HPLC分析は、式Oの化合物の消費 (1%未満) を示した。反応混合物を室温に加温し、10%塩酸水溶液 (95 Kg) で2回洗浄し、続いて10% K_2HPO_4 水溶液 (95 Kg) で2回洗浄した。有機層を水 (95 Kg) で洗浄し、5体積~6体積まで蒸留した。ジクロロメタンを無水エタノール (143 Kg) と入れ替えて、6体積まで蒸留した。エタノール溶液を約 50°C に加熱し、2時間かけて水 (67 Kg) を加えた。混合物に式Iの化合物 (80 g) をシードし (seeded)、この温度で10時間攪拌した。得られた懸濁液を室温に5時間かけて冷却し、この温度で3時間攪拌した後、濾過し、エタノール (15 Kg) と水 (19 Kg) との混合物で洗浄した。ウェット

40

50

ケーキを窒素ガス流で30℃～35℃で残留水が4%未満になるまで乾燥させ、式Iの粗化合物(11.2Kg)を得た。粗生成物を約50℃の無水エタノール(37Kg)に溶解し、1時間かけて水(22Kg)を加えた。式の化合物(40g)の種結晶を加え、水(22Kg)を1時間かけて加えた。混合物を約50℃で約2時間攪拌し、1時間かけて約40℃に冷却した。混合物をこの温度で15時間攪拌し、室温に5時間かけて冷却した。室温で2時間攪拌した後、得られた懸濁液を濾過し、エタノール(16Kg)と水(20Kg)との混合物で洗浄した。ウェットケーキを窒素流で、約35℃で水分が3%未満になるまで3日間かけて乾燥させ、白色固体として式Iの化合物を得た(10.3Kg、収率77%、HPLC純度=99.5%面積、キラル純度=100%面積)。

【 0 1 5 0 】

生成物を、LCMS (Cortecs C18+、90 Å、2.7 μm、2.1 mm×30 mm、3分法、0.1%ギ酸、5%→100%MeCN／水)で分析した：m/z 186.2 (M+H)⁺ (ES⁺)、0.10分、260 nm+／-80 nmで99%の純度。生成物中の式(Z-1)の化合物量はHPLCで約0.03%面積、生成物中の式(Z-2)の化合物量はHPLCで0.02%面積未満である。

【 0 1 5 1 】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 (s, 3H), 7.03 (t, J=1.9 Hz, 1H), 7.02-6.96 (m, 1H), 6.83 (dt, J=11.0, 2.3 Hz, 1H), 5.54 (t, J=5.1 Hz, 1H), 4.25 (t, J=5.9 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (t, J=5.2 Hz, 2H).

【 0 1 5 2 】

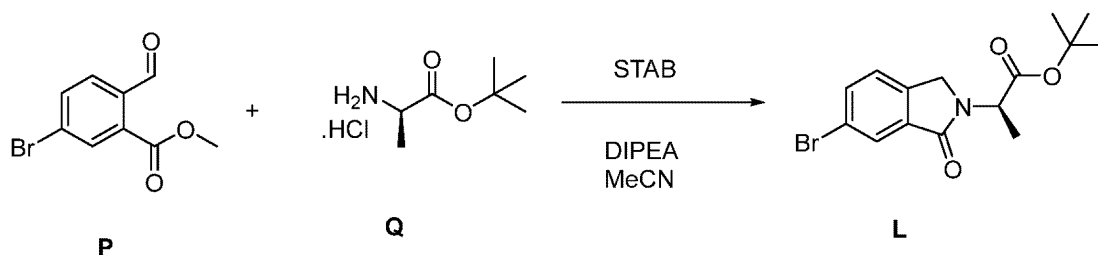
¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 162.79 (C, J=242.6 Hz), 160.71 (C, J=11.7 Hz), 139.05 (C, J=9.9 Hz), 110.16 (CH, J=2.6 Hz), 106.65 (CH, J=2.9 Hz), 101.30 (CH, J=25.0 Hz), 62.70 (CH₂), 55.83 (CH₃), 55.59 (CH, J=2.1 Hz)。

【 0 1 5 3 】

 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO) δ -111.31.

【 0 1 5 4 】

実施例 6：式 (L) の化合物である *tert*-ブチル (2*R*)-2-(6-ブromo-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2*H*-イソインドール-2-イル)プロパノエートの調製
【化 127】



ベンゾトリフルオリド（10 mL）中のtert-ブチルD-アラニネート、HCl塩（859 mg、97重量%、1.15当量、4.59 mmol）と、5-ブロモ-2-ホルミル安息香酸メチル（1.00 g、97重量%、1当量、3.99 mmol）と、DIEA（1.05 mL、1.5当量、5.99 mmol）との混合物を室温にて1時間攪拌した後、真空中で濃縮し、MeCN（20 mL）で共沸した。得られた残留物をベンゾトリフルオリド（10 mL）に再溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（2.11 g、2.5当量、9.98 mmol）を15分かけて少しずつ添加した。反応物を室温で2時間攪拌した後、水（20 mL）でクエンチした。水層を更にベンゾトリフルオリド（10 mL）で抽出し、合わせた有機層をHCl（10 mL、1 M水溶液）とNaHCO₃（10 mL、飽和水溶液）で洗浄した。有機相を約2 mLに濃縮し、n-ヘプタン（7 mL）を加えながら温度を70℃に維持した。反応物を35℃までゆっくりと冷却し、結晶化させた。その後、反応物を18℃に10分間冷却し、沈殿物を収集した。沈殿物を

10

20

30

40

50

n-ヘプタン（2 mL）にてフィルター上で洗浄した後、45℃にて真空デシケーターで2時間乾燥し、tert-ブチル（R）-2-（6-ブロモ-1-オキソイソインドリン-2-イル）プロパノエート（0.80 g、2.3 mmol、収率58%、HPLC純度=99%領域）を結晶白色固体として得た。

【0155】

生成物をLCMS（XSelect CSH C18カラム、130 Å、2.5 μm、4.6 mm×30 mm、酸性（0.1%ギ酸）、4分法、5%→95%MeCN/水）で分析した：m/z 284.0/286.0（M-tBu）⁺（ES⁺）、2.22分にて、99%純度（ダイオードアレイ）。

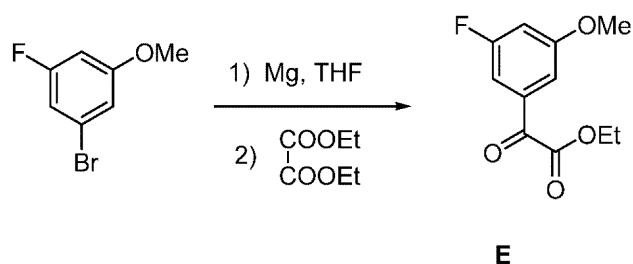
【0156】

¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 7.90-7.78（m, 2H），7.61（dd, J=8.0, 0.8 Hz, 1H），4.77（q, J=7.4 Hz, 1H），4.53（d, J=17.7 Hz, 1H），4.46（d, J=17.7 Hz, 1H），1.48（d, J=7.5 Hz, 3H），1.38（s, 9H）。

【0157】

実施例7：式（E）の化合物であるエチル2-（3-フルオロ-5-メトキシフェニル）-2-オキソアセテートの調製

【化128】

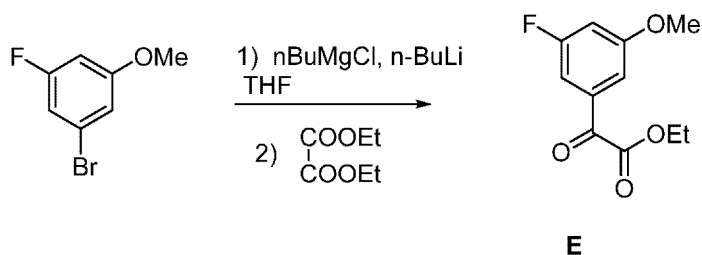


テトラヒドロフラン（200 mL）中のMg金属（11.9 g、1.0当量）のスラリーを65±5℃に加熱し、DIBAL-H（3.6 mL、0.0073当量）、及び3-ブロモ-5-フルオロアニソールテトラヒドロフラン溶液（200 mL）を加えた。反応混合物を、TLCにより3-ブロモ-5-フルオロアニソールが消費されるまで65±5℃で撹拌した。得られた溶液を5±5℃に冷却し、-25±5℃に維持したテトラヒドロフラン（1 L）中のシュウ酸ジエチル溶液（71.7 g、1.2当量）に滴下して加えた。反応混合物をこの温度で1時間撹拌し、25±5℃に加熱し、25±5℃で1時間撹拌した。反応物を、飽和NH₄Cl水溶液（500 mL）を加えてクエンチし、その後、酢酸エチル（3×100 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（500 mL）で洗浄し、濃縮乾固して黄色の液体として式Eの化合物を得た（116.8 g、収率=66%、HPLC純度=55.8%の面積）。

【0158】

実施例8：式（E）の化合物であるエチル2-（3-フルオロ-5-メトキシフェニル）-2-オキソアセテートの調製

【化129】



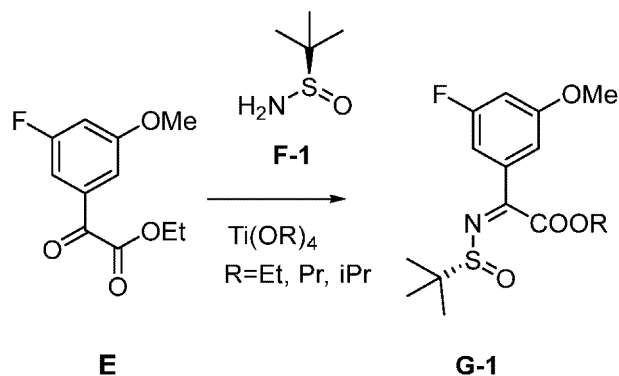
テトラヒドロフラン（5.5 L）中の3-ブロモ-5-フルオロアニソール（550 g

、1当量)の溶液を -10°C まで冷却し、 $n\text{BuMgCl}$ (0.33当量)及び $n\text{BuLi}$ (0.67当量)をゆっくりと加えた。反応混合物を、(HPLCにより)出発物質が消費されるまでこの温度で攪拌し、その後、 -55°C に維持されたテトラヒドロフラン (2.75 L)中のシュウ酸ジエチル (3当量)の溶液に滴下して加えた。反応混合物は、出発物質の消費後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (2.75 L)でクエンチするまでこの温度に維持した。生成物をメチルtert-ブチルエーテル (2×2.75 L)に抽出し、合わせた有機層をブライン (2.75 L)で洗浄して濃縮乾固し、橙色油状物として式Eの化合物を得た (610 g、収率=71%、HPLC純度=73.79%面積)。

【0159】

実施例9：式(G-1)の化合物の調製

【化130】

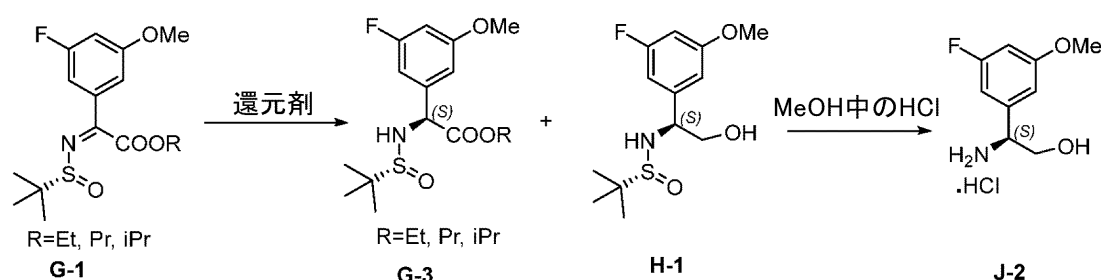


テトラヒドロフラン (6 L)中の式Eの化合物 (600 g、1当量)の溶液に、R-(+)-2-メチル-2-プロパンスルフィンアミド (385 g、1.2当量)と $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (1391 g、2.3当量)を投入した。混合物を反応完了まで約 60°C に加熱し、その後 50°C に冷却してEDTE (N,N,N',N'-テトラキス(2-ヒドロキエチル)エチレンジアミン) (1567 g、2.5当量)を投入した。反応混合物を 50°C で30分間攪拌し、室温に冷却した。メチルtert-ブチルエーテル (3 L)及び水 (3 L)を投入し、30分間攪拌し、相を分離した。水層をメチルtert-ブチルエーテル (3 L)で一度抽出し、合わせた有機層をブライン (3 L)で洗浄して濃縮乾固し、褐色油状物として式G-1の化合物を得た (1187 g、収率=84%、HPLC純度：エチルエステル=68.75%面積、及びイソプロピルエステル=17.83%面積)。

【0160】

実施例10：式(J-2)の化合物である(S)-2-アミノ-2-(3-フルオロ-5-メトキシフェニル)エタン-1-オール、塩化水素塩の調製

【化131】



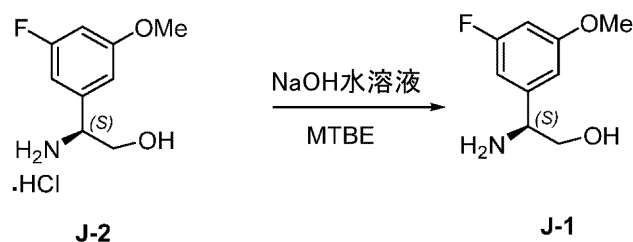
テトラヒドロフラン (4.49 L)中の式G-1の化合物 (449 g、1当量)の溶液を -35°C に冷却し、ボラン溶液 (テトラヒドロフラン中1 M、3.0当量)を -30°C ~ -40°C の温度に保ちながら滴下して加えた。反応混合物を -35°C で2時間攪拌し、反応完了後、混合物を室温に加温した。反応混合物を、式G-3の化合物から式H-1の化合物への変換が完了するまで室温で16時間攪拌した。次いで、反応混合物を 5°C に冷

却したメタノール（2.245 L）に滴下して加えた（注意：水素ガスの発生）。5℃で塩酸溶液（メタノール中4 M、6 当量）を滴下して加えた。反応混合物を室温に加温し、式H-1の化合物から式J-2の化合物への変換が完了するまでこの温度で16時間撹拌した。反応混合物を真空下で5体積まで濃縮し、残留メタノールが1%未満になるまで溶媒をメチルtert-ブチルエーテル（2×4.5 L）と交換した。5体積のメチルtert-ブチルエーテル溶液を室温で1時間撹拌し、得られた懸濁液を濾過し、メチルtert-ブチルエーテル（900 mL）で洗浄した。ウェットを真空下で乾燥させ、白色固体として式J-2の化合物を得た（390.3 g、収率=75%、HPLC純度=96.3%面積、キラル純度：91.5%面積）。

【0161】

実施例11：式（J-1）の化合物である（S）-2-アミノ-2-（3-フルオロ-5-メトキシフェニル）エタン-1-オールの調製

【化132】

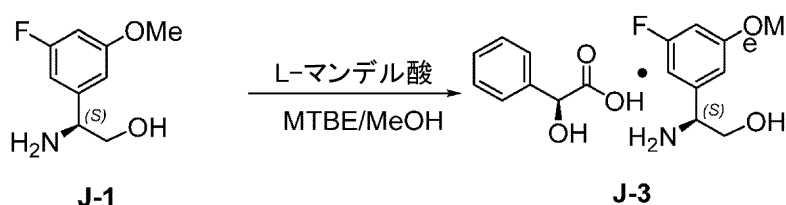


メチルtert-ブチルエーテル（7.48 L）中の式J-2の粗化合物（748 g、1 当量）の5℃のスラリーに、水酸化ナトリウム水溶液（1.7 M、2.992 L）をゆっくりと加えた。添加後、混合物を室温にし、1時間撹拌した。相を分離し、メチルtert-ブチルエーテル（2×7.48 L）で水層を抽出した。合わせた有機層をブライン（3.74 L）で洗浄し、濃縮乾固した。メチルtert-ブチルエーテルによる共沸蒸留を用いて残水を3%未満まで除去して乾燥させ、淡黄色の固体として式J-1の化合物を得た（563 g、収率=93%、HPLC純度=96.74%面積、キラル純度=94.93%面積）。

【0162】

実施例12：式（J-3）の化合物である（S）-2-アミノ-2-（3-フルオロ-5-メトキシフェニル）エタン-1-オール-L-マンデル酸塩の調製

【化133】



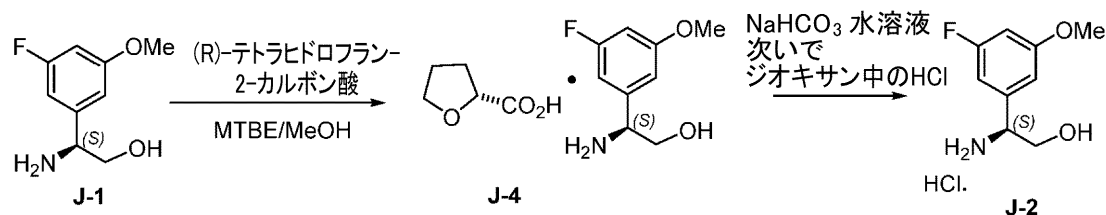
メチルtert-ブチルエーテル（3.33 L）中の式J-1の化合物（333 g、1 当量）の室温の溶液に、（S）-(+)-マンデル酸（274 g、1 当量）を投入した。得られた懸濁液を室温で1時間撹拌し、メタノール（500 mL）を投入した。反応混合物を45℃に加温し、この温度で16時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、3時間撹拌した。固体を濾過し、メチルtert-ブチルエーテル（1.33 L）で洗浄し、真空下で乾燥して、白色固体として式J-3のマンデル酸塩を得た（520 g、収率=86%、HPLC純度=99.1%面積、キラル純度=99.8%面積）。

【0163】

実施例13：式（J-4）の化合物である（S）-2-アミノ-2-（3-フルオロ-5

ーメトキシフェニル) エタン-1-オール (R) -テトラヒドロフラン-2-カルボン酸の調製

【化134】



10

アセトニトリル (113 mL) 中の式 J-1 の化合物 (630 mg、1 当量、3.40 mmol、キラル HPLC = 96.68% 面積) の溶液に、(R) -テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (395 mg、324 μ L、1.00 当量、3.40 mmol) を加えた。得られた白色懸濁液を還流 (外気温 90℃) で 30 分間加熱し、淡黄色の溶液を得た。混合物をこの温度で 1 時間攪拌し、室温に冷却して、この温度で 12 時間攪拌した。固体を濾過し、アセトニトリル (5 mL) で洗浄し、真空下で乾燥して、式 (J-4) のテトラフランカルボン酸塩を白色固体として得た (775 mg、収率 76%、キラル HPLC = 面積 100%)。

【0164】

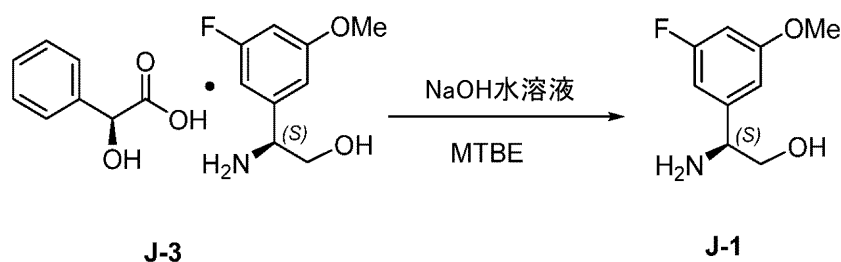
式 (J-4) の化合物 (775 mg、1 当量) をジクロロメタン (20 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) との間で分割した。水層をジクロロメタン (2 $\times$ 10 mL) で抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して約 5 mL に濃縮した。塩酸溶液 (ジオキサン中 4 N、3 当量、1.9 mL) を加えた。混合物を 30 分間攪拌し、蒸発乾固させ、白色固体として式 J-2 の化合物を得た (523 g、キラル純度 = 100% 面積)。

20

【0165】

実施例 14：式 (J-1) の化合物である (S) -2-アミノ-2-(3-フルオロ-5-メトキシフェニル) エタン-1-オールの調製

【化135】



30

メチル tert-ブチルエーテル (5.15 L) 中の式 J-4 の化合物 (マンダレート (mandalate) 塩) (515 g、1 当量) の 5℃ の溶液に、水酸化ナトリウム水溶液 (0.46 M、2.575 L、1.5 当量) を加えた。混合物を室温に加温し、2 時間攪拌した。相を分離し、メチル tert-ブチルエーテル (3 $\times$ 2.575 L) で水層を抽出した。合わせた有機層を、式 J-1 の化合物 259 g を含む 1 体積となるまで真空下で濃縮した (収率 = 92%、HPLC 純度 = 99.62% 面積、キラル純度 = 99.9% 面積)。

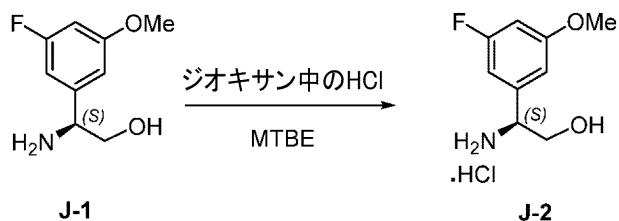
40

【0166】

実施例 15：式 (J-2) の化合物である (S) -2-アミノ-2-(3-フルオロ-5-メトキシフェニル) エタン-1-オール塩化水素塩の調製

50

【化 1 3 6】

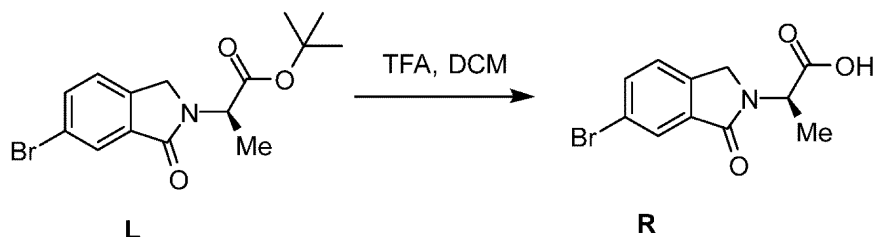


メチル *tert*-ブチルエーテル (2.5 L) 中の式 J-1 の化合物 (259 g、1 当量) の室温の溶液に、塩酸 (ジオキサン中 4 M、763 mL、2 当量) を加えた。混合物を室温で 3 時間攪拌し、得られた固体を濾過し、メチル *tert*-ブチルエーテル (1.56 L) で洗浄した。ウェットケーキを真空下で乾燥させ、白色固体として式 J-2 の化合物を得た (306 g、収率 = 99%、HPLC 純度 = 99.8% 面積、キラル純度 = 99.89% 面積、100 ppm 未満の残留 L-マンデル酸)。

【0167】

実施例 16：式 (R) の化合物の調製

【化 1 3 7】

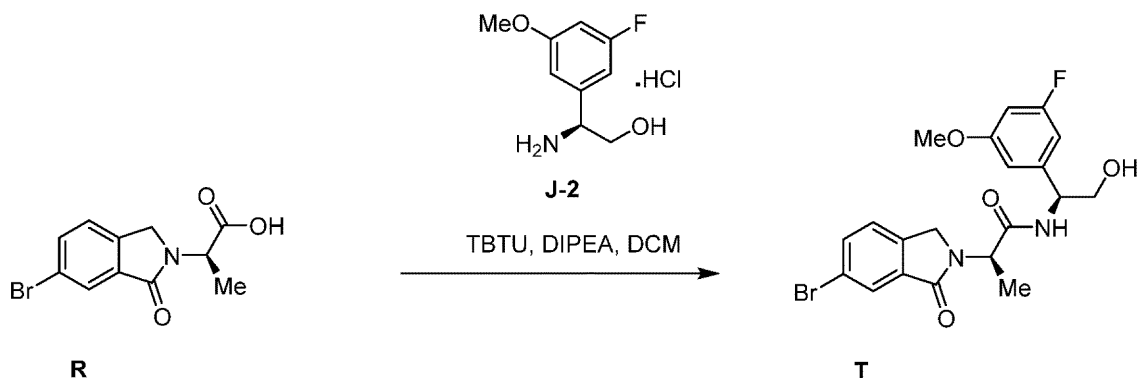


トリフルオロ酢酸 (43.5 g、381.8 mmol、13 当量) を、ジクロロメタン (200 mL) 中の式 L の化合物 (10 g、29.4 mmol、1.0 当量) の溶液に、15 分間かけて加えた。反応混合物を 35℃ で 18 時間攪拌した。反応混合物を 30℃ で 3 体積に濃縮し、トルエンで 2 回蒸留した (トルエン 10 体積を加え、1 回につき 3 体積まで濃縮)。得られたスラリーを完全に濃縮して白色固体を得て、これを 75℃ にて 30 分間酢酸エチル (200 mL) でトリチュレーションし、30 分間かけて 5℃ に冷却し、30 分間保持し、濾過した。白色固体を高真空下で 4 時間乾燥し、白色固体として生成物を得た (7.5 g、収率 = 90%)。

【0168】

実施例 17：式 (T) の化合物の調製

【化 1 3 8】



ジクロロメタン (72 mL) 中のカルボン酸化合物 R (6 g、21.1 mmol、1.0 当量)、式 J-1 の化合物 (5.6 g、25.3 mmol、1.2 当量)、及び N-エ

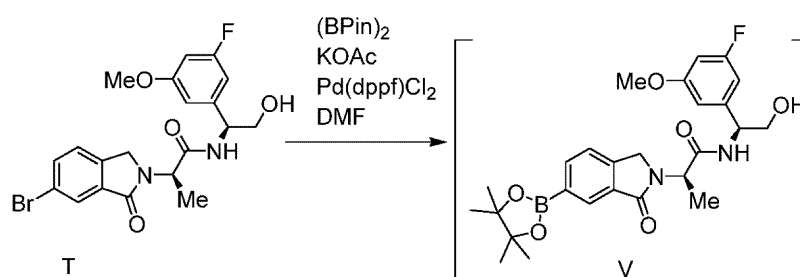
チルジイソプロピルアミン（10.9 g、84.4 mmol、4.0 当量）の溶液を 0℃ に冷却した。TBTU（8.4 g、25.3 mmol、1.2 当量）を計算上 70 分かけて 5 回に分けて加え、反応混合物を 0℃ で 3 時間攪拌した。反応混合物を 1 N HCl（2 × 60 mL）、10% K₂HPO₄ 溶液（2 × 60 mL）、及び水（60 mL）で順次洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ のショートパッド上で濾過し、完全に濃縮して灰白色固体を得た。粗固体をエタノール（60 mL）に 75℃ で溶解し、1 時間かけて 50℃ に冷却してスポンジ状のスラリーを得た。水（60 mL）を 1 時間かけて加え、30 分かけて 20℃ に冷却し、1 時間攪拌した。その後、スラリーを濾過し、エタノール／水の混合液（1：1、12 mL × 2）ですすぎ、白色の綿のような固体を得た。湿潤固体を真空下 35℃ で 20 時間乾燥し、アミド化合物 T を白色のふわふわした固体として得た（7.5 g、収率 79%）。

10

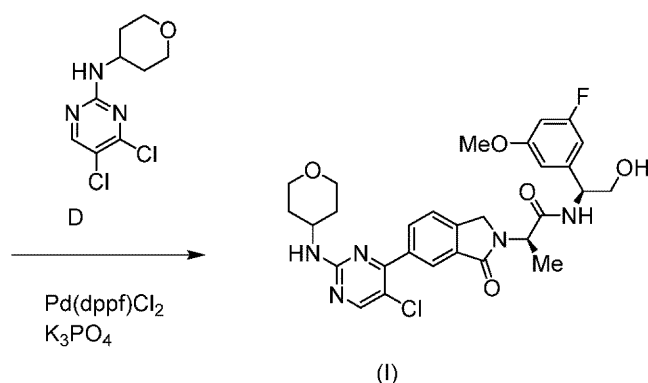
【0169】

実施例 18：式（I）の化合物の調製

【化139】



20



30

乾燥フラスコに窒素下で DMF（30 mL）、化合物 T（3.0 g、6.64 mmol、1.0 当量）、ビス（ピナコラト）ジボロン（2.0 g、7.9 mmol、1.2 当量）、KOAc（1.92 g、19.6 mmol、2.95 当量）、及び Pd(dppf)Cl₂（0.122 g、0.166 mmol、0.025 当量）を加えた。反応混合物を脱気（200 mbar に排気し、窒素を再充填、3 回）した。反応混合物を 30 分間かけて 110℃ に加熱し、4 時間攪拌した（EtOAc 中の TLC は残ったアミドの非常にかすかなスポットを示した）。次いで、反応混合物を EtOAc（100 mL）で希釈し、相を分離した。EtOAc（50 mL）で水層を更に抽出した。合わせた有機層を水（50 mL）及びブライン（50 mL）で洗浄し、無水 Na₂SO₄（2 cm）とセライト（1 cm）のパッドを介して濾過した。濾液を濃縮して濃い色の油状物を得て、これをカラムクロマトグラフィー（DCM 中 0% → 10% MeOH）で精製して濃い色のペーストとして粗ボロン酸塩化合物 V（3.4 g）を得た。粗ボロン酸塩（3.4 g、推定 6.64 mmol、1.0 当量）を DMF（30 mL）に溶解し、Pd(dppf)Cl₂（0.122 g、0.166 mmol、0.025 当量）を加えた後、式 D の化合物（1.65 g

40

50

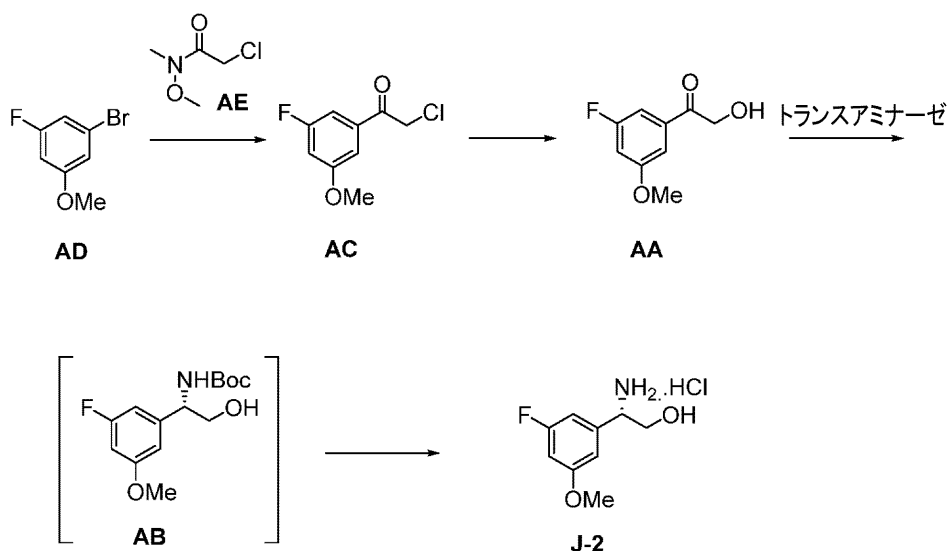
、6.64 mmol、1.0当量)と K_3PO_4 水溶液(3.52 g、16.6 mmol、水30 mL中2.5当量)を加えた。次いで、反応混合物を80℃で12時間攪拌した(TLCは化合物Dの化合物の消費を示した)。反応混合物を20% NaCl溶液(30 mL)に移し、EtOAc(60 mL)を加えて反応物をクエンチし、相を分離した。EtOAc(30 mL)で水層を抽出した。次いで、合わせた有機層を5%クエン酸溶液(30 mL×2)、5% K_2HPO_4 溶液(30 mL×2)、及び水(30 mL)で順次洗浄した。次いで、有機層をカラムクロマトグラフィーで濃縮精製して部分的に純粋な画分を得て、濃縮して褐色の発泡体として式Iの化合物を得た(2.9 g、HPLC純度=84.5%)。その後、粗生成物をEtOH/H₂O(1:1)から再結晶化させ、淡黄色の固体として式(I)の化合物を得た(2.3 g、収率=59%、HPLC純度=97%面積)。

10

【0170】

実施例19：式(J-2)の化合物の調製

【化140】



20

30

【0171】

工程1：式(AC)の化合物の調製

テトラヒドロフラン中(3 L)の3-フルオロ-5-ブロモアニソール(1.0 Kg、1.0当量)の-10℃の溶液に、-15℃~-5℃の温度に保ちながら、テトラヒドロフラン中のiPrMgCl·LiCl(5.63 L、1.5当量)の1.3 M溶液をゆっくりと加えた。反応混合物を20℃~25℃に加熱し、この温度で4時間攪拌した。HPLC分析は、0.51%の未反応の出発物質を示した。反応混合物を-55℃~-45℃に冷却し、テトラヒドロフラン(4 L)に2-クロロ-N-メトキシ-N-メチルアセトアミド(式(AE)の化合物)(805 g、1.2当量)の溶液を-55℃~-45℃の温度に保ったままゆっくりと加えた。反応混合物を15℃~25℃に加熱し、この温度で14時間攪拌した。反応混合物を-10℃~0℃に冷却し、1 M塩酸(6 L)でクエンチした。有機層を分離し、水層を酢酸エチル(5 L)で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム溶液(10 L)で洗浄し、リアクター内に約5 Lが残るまで濃縮した。酢酸エチル(2 L×3)を加え、真空下で約5 Lまで濃縮した。N-ヘプタン(4 L)を2時間かけて加え、反応混合物を15℃~25℃で2時間攪拌した。得られた固体を濾過し、n-ヘプタン(2 L)で洗浄し、40℃にて真空下で乾燥して、式(AC)の化合物を得た(760 g、収率：70%、HPLC純度：98.15%面積)。

40

【0172】

工程2：式(AA)の化合物の調製

無水エタノール(6.38 L)中の式(AC)の化合物(1.328 Kg、1当量)の

50

溶液に、水（10.63 L）、ギ酸（1.207 Kg、4 当量）及びギ酸ナトリウム（1.471 Kg、3.3 当量）を加えた。反応混合物を85℃～95℃に加熱し、この温度で8時間攪拌した。HPLC分析は、0.61%の未反応の出発物質（式（AC）の化合物）を示した。反応混合物を20℃～25℃に冷却し、メチルtert-ブチルエーテル（13.28 L）で抽出した。水層を分離してメチルtert-ブチルエーテル（6.64 L）で抽出した。合わせた有機層を水（6.64 L）中の炭酸ナトリウム溶液（521 g、0.75 当量）で洗浄し、続いて飽和塩化ナトリウム溶液（6.64 L）で洗浄した。有機層を、40℃にて真空下でリアクター内に約4000 Lが残るまで濃縮した。無水エタノール（5.31 L）を投入し、リアクター内に約4 Lが残るまで濃縮した。n-ヘプタン（13.28 L）を5時間～6時間かけて加え、得られたスラリーを20℃～25℃で16時間攪拌した。スラリーをリアクター内に13.28 Lが残るまで濃縮し、n-ヘプタン（6.64 L）を加えた。スラリーをリアクター内に13.28 Lが残るまで濃縮し、n-ヘプタン（6.64 L）を加えた。スラリーを、リアクター内に13.28 Lが残るまで濃縮した。GC分析は、検出できないレベルの残留エタノールを示した。混合物を窒素流下で濾過乾燥し、生成物を得た（986 g、収率：80%、HPLC純度：96.04%）。

10

【0173】

工程3：式（J-2）の化合物の調製

式（AA）の化合物（10 g）に、EW-TA-184（2 g、20重量／重量%、Enzyme Works Inc.（中国、張家港）から購入）、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン（500 mL）、イソプロピルアミン（20 当量、66 mL）、ジメチルスルホキシド（750 mL）及びピリドキサルリン酸（2 g）の0.1 M溶液を加えた。pH 9.0の反応混合物を20℃～35℃で4時間攪拌した。HPLC分析では98.3%の反応転換を示した。固体の水酸化ナトリウム（42 g）を加えてpHを13.16に調整した。混合物を1時間攪拌し、濾過した。混合物を、40℃未満の減圧下で約2時間濃縮した。二炭酸ジtert-ブチル（2 当量）を加え、反応混合物を20℃～25℃で20時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン（各回200 mL）で3回抽出した。合わせた有機層を水（3×200 mL）と飽和塩化ナトリウム溶液（3×200 mL）で洗浄した。有機層をリアクター内に約15 mLが残るまで減圧下で濃縮し、n-ヘプタン（300 mL）を30分間かけて添加した。スラリーを20℃～25℃で1時間攪拌し、濾過し、n-ヘプタン（2×200 mL）で洗浄した。ウェットケーキのHPLC分析は、式（AB）のboc保護化合物の純度98.98%面積を示した。湿ったケーキをジクロロメタン（100 mL）に溶解し、1,4-ジオキサン（4.0 当量）中の4 M塩酸を加えた。反応混合物を20℃～25℃で15時間攪拌し、濾過し、ジクロロメタン（20 mL）で洗浄し、真空下で乾燥して式（J-2）の化合物を得た（7.16 g、収率：60%、HPLC純度：99.5%面積、キラル純度：100%面積）。

20

30

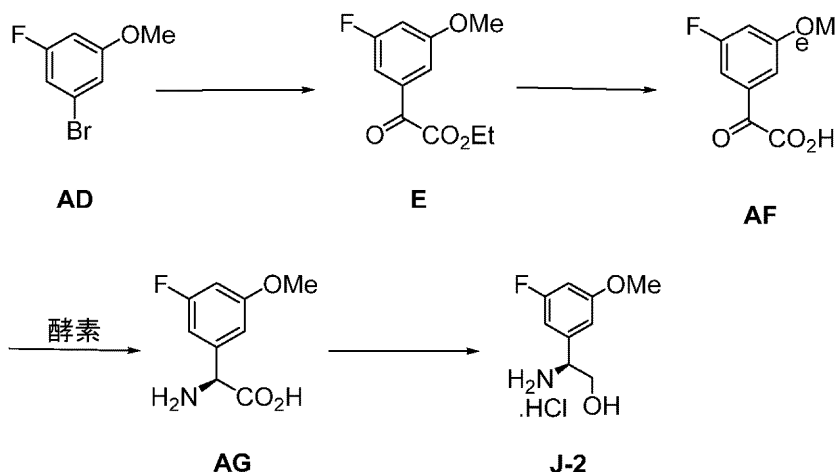
【0174】

実施例20：式（J-2）の化合物の調製

40

50

【化 1 4 1】



10

【0 1 7 5】

工程 1：式 (E) の化合物の調製

テトラヒドロフラン (344.1 Kg) 中の金属マグネシウム (15.8 Kg) とヨウ素 (0.8 Kg) との混合物に、10℃～25℃で 3-フルオロ-5-ブロモアニソール (12.8 Kg) を加えた。混合物を 60℃～65℃に加熱し、この温度で 3 時間～5 時間攪拌した。テトラヒドロフラン (342.7 Kg) 中の 3-フルオロ-5-ブロモアニソール (115.4 Kg、1 当量) の溶液を 55℃～65℃の温度に保ちながら、20 Kg/時間～35 Kg/時間の速さで添加した。反応混合物を 55℃～65℃で 3 時間攪拌し、10℃～25℃に冷却した。この反応混合物をテトラヒドロフラン (911 Kg) 中のシュウ酸ジエチル (95.8 Kg) の溶液に、-75℃～-65℃にて、60 Kg/時間～150 Kg/時間の速さで添加した。反応混合物を -75℃～-65℃で反応完了まで 6.5 時間攪拌した。この反応混合物を -20℃～30℃の水 (172 Kg) 中の塩酸 (97.4 Kg) の溶液に、100 Kg/時間～200 Kg/時の基準速度で加えてクエンチさせた。混合物を 20℃～30℃で 1 時間攪拌し、固体塩化ナトリウム (22.2 Kg) を加えた。有機層を分離し、45℃にて真空下で 1 体積～2 体積分になるまで濃縮して、式 (E) の化合物を得た (256 Kg、アッセイ：38.59%、HPLC 純度：68.11%面積)。

20

30

【0 1 7 6】

工程 2：式 (AF) の化合物の調製

水 (1288 Kg) 中の水酸化ナトリウム (103.2 Kg) の 20℃～30℃の溶液に、式 (E) の化合物のテトラヒドロフラン溶液 (255.8 Kg、38.59% アッセイ用に 98.7 Kg に補正) を加えた。反応混合物を HPLC 分析により反応が完了するまで 20℃～30℃で 11 時間攪拌した。混合物を濾過し、ケーキを水 (283 Kg) で洗浄した。濾液をメチル tert-ブチルエーテル (526.9 Kg) で 2 回抽出し、pH 1 が得られるまで 15℃～30℃で水層を塩酸で酸性化した。混合物をメチル tert-ブチルエーテル (617 Kg) で抽出する。水層を分離してメチル tert-ブチルエーテル (621 Kg) で抽出した。合わせた有機層を、300 L 程度が残るまで減圧下 40℃で濃縮した。n-ヘプタン (479.6 Kg) を加え、300 L 程度が残るまで真空下で濃縮した。n-ヘプタン (480.8 Kg) を加え、300 L 程度が残るまで真空下で濃縮した。混合物を 40℃～45℃に加熱し、この温度で 2 時間攪拌した後、0℃～5℃に冷却した。混合物を 0℃～5℃で 4 時間攪拌し、得られた固体を濾過し、冷 n-ヘプタン (96.2 Kg) で洗浄し、45℃にて真空下で乾燥して、式 (AF) の化合物を得た (80.4 Kg、アッセイ：94.58%、HPLC 純度：97%面積)。

40

【0 1 7 7】

工程 3：式 (AG) の化合物の調製

50

水（1376 Kg）中のトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン（18.0 Kg）の溶液を20℃～25℃で30分間攪拌し、塩酸（1：1）水溶液（6.0 Kg）を用いてpHを8.9に調整した。この溶液（溶液A）211 Kgを、後で使用するために保管した。式（AF）の化合物（80.4 Kg、アッセイ用に76 Kgに補正）を投入し、5 M水酸化ナトリウム溶液（87.4 Kg）を用いてpHを12.4に調整した。その後、6 M塩酸（8.2 Kg）を用いてpHを9.0に調整した。溶液Aとギ酸アンモニウム（76.4 Kg）を加え、5 Mの水酸化ナトリウム溶液（24.6 Kg）を用いてpHを9.1に調整した。反応混合物を28℃～32℃の間で維持した。FDH酵素液（92.2 Kg）及びニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（1.6 Kg）の溶液を調製し、28℃～32℃で反応混合物に加えた。同じ温度で、Asymchem製のAADH506035酵素液（33 Kg）を加えた。反応混合物を28℃～32℃で15.5時間攪拌し、温度を15℃～30℃に調整した。6 M塩酸を投入してpHを0.82に調整し、遠心式フィルター装置で混合物を濾過し、水（240 Kg）でケーキを2回すすいだ。濾液をメチルtert-ブチルエーテル（300 Kg）で2回抽出した。水層を、リアクター内に700 L程度が残るまで60℃にて真空下で濃縮した。混合物を15℃～25℃に冷却し、50 %炭酸カリウム水溶液を用いてpHを5.9に調整した。混合物を5℃～10℃に冷却し、この温度で6時間攪拌した。混合物を濾過し、水（240 Kg）で洗浄し、45℃～65℃にて真空下で乾燥し、式（AG）の化合物を得た（収率：58 %、アッセイ：82.7 %、HPLC純度：99.4 %面積）。

10

20

【0178】

工程4：式（J-2）の化合物の調製

5℃～15℃に冷却したテトラヒドロフラン（762.6 Kg）中の式（AG）の化合物（53.4 Kg、アッセイ用に44.2 Kgに補正）の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（25.8 Kg）を加えた。反応混合物を更に-10℃～0℃に冷却し、47 %の三フッ化ホウ素エーテレート（164 Kg）を40 Kg／時間～70 Kg／時間の基準速度でゆっくりと加えた。混合物を、式（AG）の化合物が消費されるまで、-10℃～0℃で18時間反応させた。反応混合物を、10℃未満の水（595 Kg）中の塩酸溶液（66 Kg）にpH1.4まで加えてクエンチさせた。反応混合物を窒素バブリングで脱気し、残留水素ガスを除去した。メチルtert-ブチルエーテル（326 Kg）を加え、5 M水酸化ナトリウム水溶液を用いてpHを10.0に調整した。混合物を濾過し、メチルtert-ブチルエーテル（132 Kg）ですすいだ。濾液中の有機層を分離し、メチルtert-ブチルエーテル（326 Kg）で水層を2回抽出した。合わせた有機層を、40℃にて真空下で、リアクター内に100 L程度が残るまで濃縮した。メチルtert-ブチルエーテル（329 Kg）を加え、40℃にて真空下で、リアクター内に100 L程度が残るまで濃縮した。最終的に450 L程度の量がリアクターに残るまで、このメチルtert-ブチルの添加（各回329 Kg）と蒸留のプロセスを10回繰り返した。混合物を50℃に加熱し、L-（+）-マンデル酸（33.6 Kg）を加え、続いてメタノール（24 Kg）を加えた。混合物を50℃～60℃で約10時間攪拌した後、20℃～30℃に冷却した。懸濁液を濾過し、メチルtert-ブチルエーテル（238 Kg）ですすいだ。ウェットケーキをリアクターに投入し、1 Mの水酸化ナトリウム（265 Kgの水に29.6 Kg）を0℃～10℃で添加した。混合物を20℃～30℃に加温し、相を分離した。水層をメチルtert-ブチルエーテル（133 Kg）で3回抽出し、合わせた有機層を水（68.4 Kg）中の水酸化ナトリウム（0.2 Kg）と塩化ナトリウム（17.6 Kg）の溶液で洗浄した。有機相を、40℃にて真空下で、リアクター内に150 L程度が残るまで濃縮した。メチルtert-ブチルエーテル（192 Kg）を加え、リアクター内に150 L程度が残るまで蒸留した。このメチルtert-ブチルエーテル（各回192 Kg）の添加及び蒸留のプロセスを3回繰り返した。20℃～30℃の濃縮物に1,4-ジオキサン（117 Kg）中の4 M塩酸を15 Kg／時間～20 Kg／時間の基準速度で添加した。混合物を20℃～30℃で4時間攪拌し、濾過し、メチルtert-ブチルエーテル（90 Kg）で洗浄し、45℃にて真空下で乾燥し、式（J-2）の化

30

40

50

合物を得た（39.2Kg、アッセイ：99.1%、収率：79%、HPLC純度：99.8%面積、キラルHPLC純度：100%面積）。

【0179】

他に定義のない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。

【0180】

本明細書に実例として記載される本発明は、本明細書に具体的に開示されない任意の要素（単数又は複数）、限定（単数又は複数）のない状態で好適に実施されてもよい。したがって、例えば、「含む、含んでいる（comprising）」、「含む、含んでいる、挙げられる（including）」、「含有する、含有している（containing）」等の用語は、拡大的に、限定なく読まれるものとする。さらに、本明細書で採用される用語及び表現は、限定ではなく説明する用語として使用されており、かかる用語及び表現の使用において、示され記載される特徴又はそれらの一部の任意の等価物を除外する意図はなく、特許請求の範囲に記載の本発明の範囲において様々な修正が可能であることが認識される。

【0181】

本明細書において言及される全ての出版物、特許出願、特許、及びその他の参照は、それぞれ個別に引用することにより本明細書の一部をなす場合と同様に、その全体が引用することによって明示的に本明細書の一部をなす。矛盾が生じた場合、定義を含む本明細書が優先される。

【0182】

本開示は、上記実施形態と一体となって記載されるものであるが、上述の記載及び実施例は、本開示の範囲を限定するものではなく、例示するものであると解されるべきである。本開示の範囲におけるその他の態様、利点及び修正は、本開示に属する技術分野の当業者にとって明らかである。

【図面】

【図1】

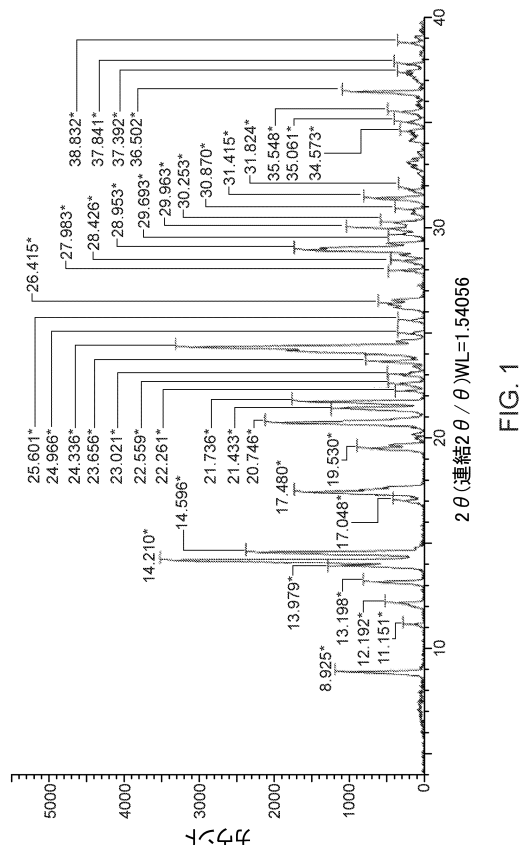


FIG. 1

【図2】

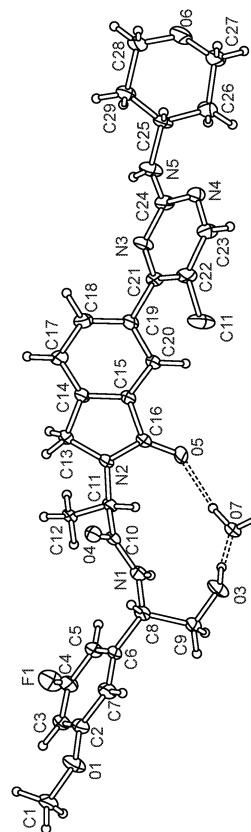


FIG. 2

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2022/055416

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D405/12
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2017/068412 A1 (OTSUKA PHARMA CO LTD [JP]) 27 April 2017 (2017-04-27) cited in the application preparations 76, 98, 99, 120-122, 135 and example 685; page 237 -----	1-8
Y	WO 2020/238776 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO [CN] ET AL.) 3 December 2020 (2020-12-03) Reaction scheme on page 49 -----	1-8

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 September 2022

Date of mailing of the international search report

05/12/2022

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Grégoire, Ariane

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2022/055416**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims;; it is covered by claims Nos.:
1-8

30

40

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/IB2022/055416

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-8

Alternative preparation process of compound (D)

2. claims: 9-20, 24, 25(completely); 21-23(partially)

Alternative preparation process of compound (J) and novel intermediate compounds

3. claims: 28-38(completely); 21-23, 26(partially)

Alternative preparation process of compounds (N) and use thereof to prepare the compound of formula (I)

4. claims: 39-41(completely); 26, 49-51(partially)

Alternative preparation process of compound (I) and intermediates compounds

5. claims: 42, 43

Alternative preparation process of the compound (L)

6. claims: 44(completely); 27(partially)

Alternative preparation process of compound (N) and intermediates compounds

7. claims: 45, 46, 48(completely); 27, 49-51(partially)

Alternative preparation process of compound (I) and intermediates compounds

8. claims: 47(completely); 49-51(partially)

Alternative preparation process of compound (I) and intermediates compounds

9. claims: 52-58, 60, 61

Alternative preparation process of compound (AB) and intermediates compounds

10

20

30

40

50

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Alternative preparation process of compound (J-2)

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International application No	
Information on patent family members				PCT/IB2022/055416	
Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2017068412	A1	27-04-2017	AU 2016341520	A1	01-03-2018
			AU 2021200951	A1	04-03-2021
			BR 112018007526	A2	23-10-2018
			CA 3001799	A1	27-04-2017
			CN 108617166	A	02-10-2018
			CN 114948963	A	30-08-2022
			EP 3365334	A1	29-08-2018
			HK 1256820	A1	04-10-2019
			IL 258662	A	28-06-2018
			IL 291017	A	01-05-2022
			JP 6931646	B2	08-09-2021
			JP 2018532737	A	08-11-2018
			JP 2021191757	A	16-12-2021
			KR 20180063895	A	12-06-2018
			MA 47013	A	29-08-2018
			NZ 739695	A	26-11-2021
			PH 12018500792	A1	01-10-2018
			SG 10201912959Q	A	27-02-2020
			TW 201722933	A	01-07-2017
			US 11001575	B1	11-05-2021
			US 2019047990	A1	14-02-2019
			WO 2017068412	A1	27-04-2017
WO 2020238776	A1	03-12-2020	CN 113825757	A	21-12-2021
			EP 3978498	A1	06-04-2022
			JP 2022534224	A	28-07-2022
			TW 202110848	A	16-03-2021
			US 2022204512	A1	30-06-2022
			WO 2020238776	A1	03-12-2020

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14	
C 0 7 C 217/64 (2006.01)	C 0 7 C 217/64	
C 0 7 C 213/00 (2006.01)	C 0 7 C 213/00	
C 0 7 C 313/06 (2006.01)	C 0 7 C 313/06	
C 0 7 F 5/02 (2006.01)	C 0 7 F 5/02	F
C 0 7 C 69/025 (2006.01)	C 0 7 C 69/025	A
C 0 7 C 271/16 (2006.01)	C 0 7 C 271/16	
C 0 7 B 61/00 (2006.01)	C 0 7 B 61/00	3 0 0

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,D
K,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),O
A(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,B
B,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD
,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,
LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,
RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,Z
A,ZM,ZW

オー アステックス ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド

- (72)発明者 スコット イアン
アメリカ合衆国 9 4 5 8 8 カリフォルニア プレザントン ローズウッド ドライブ 4 4 2 0 ス
イート 2 0 0 シー／オー アステックス ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド
- (72)発明者 リーダー マイケル
イギリス国 シービー4 0 キューエー ケンブリッジシャー ケンブリッジ ケンブリッジ サイエ
ンス パーク ミルトン ロード 4 3 6 シー／オー アステックス セラピューティクス リミテッド
- (72)発明者 ラスベリー デイビッド チャールズ
イギリス国 シービー4 0 キューエー ケンブリッジシャー ケンブリッジ ケンブリッジ サイエ
ンス パーク ミルトン ロード 4 3 6 シー／オー アステックス セラピューティクス リミテッド
- (72)発明者 ダヴァール ニブン
アメリカ合衆国 9 4 5 8 8 カリフォルニア プレザントン ローズウッド ドライブ 4 4 2 0 ス
イート 2 0 0 シー／オー アステックス ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド
- (72)発明者 ジョンソン マシュー
アメリカ合衆国 9 4 5 8 8 カリフォルニア プレザントン ローズウッド ドライブ 4 4 2 0 ス
イート 2 0 0 シー／オー アステックス ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA04 BC42 GA02 GA07 MA01 MA04 NA14 ZB26 ZC20
4H006 AA01 AA02 AB84 AC52 AC60 BB25 BJ50 BM30 BM71 BP30
BT12 TA01
4H039 CA42 CD20 CL25
4H048 AA01 AB84 VA12 VA20 VA22 VA30 VA32 VA75 VB10