

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6284928号  
(P6284928)

(45) 発行日 平成30年2月28日 (2018. 2. 28)

(24) 登録日 平成30年2月9日 (2018. 2. 9)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 239/30 (2006. 01)

C O 7 D 239/30

C S P

C O 7 D 239/42 (2006. 01)

C O 7 D 239/42

Z

C O 7 D 239/70 (2006. 01)

C O 7 D 239/70

請求項の数 36 (全 34 頁)

(21) 出願番号 特願2015-512900 (P2015-512900)  
 (86) (22) 出願日 平成25年5月17日 (2013. 5. 17)  
 (65) 公表番号 特表2015-517532 (P2015-517532A)  
 (43) 公表日 平成27年6月22日 (2015. 6. 22)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/041666  
 (87) 国際公開番号 W02013/173768  
 (87) 国際公開日 平成25年11月21日 (2013. 11. 21)  
 審査請求日 平成28年5月12日 (2016. 5. 12)  
 (31) 優先権主張番号 61/648, 473  
 (32) 優先日 平成24年5月17日 (2012. 5. 17)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 61/785, 122  
 (32) 優先日 平成25年3月14日 (2013. 3. 14)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 504344509  
 アレイ バイオファーマ、インコーポレイ  
 テッド  
 アメリカ合衆国 80301 コロラド、  
 ボールダー、 ウォールナット ストリー  
 ト 3200  
 (73) 特許権者 509012625  
 ジェネンテック、 インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウ  
 ス サンフランシスコ ディーエヌエー  
 ウェイ 1  
 (74) 代理人 100078282  
 弁理士 山本 秀策  
 (74) 代理人 100113413  
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

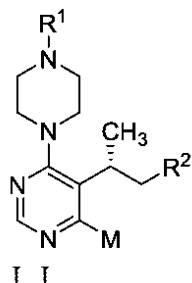
(54) 【発明の名称】 ヒドロキシル化シクロペンチルピリミジン化合物を作製するためのプロセス

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

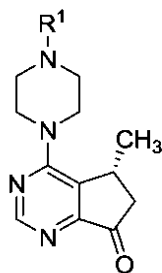
式 I の化合物、

【化 3 1】



またはその塩を環化して、式 I の化合物、

## 【化 3 2】



I

10

またはその塩を形成することを含み、式中、

$R^1$  が、水素またはアミノ保護基であり、

$R^2$  が、 $-CN$ 、 $-COOR^a$ 、または $-CONR^aR^b$ であり、

$R^a$  および  $R^b$  が独立して、水素、 $-OR^c$ 、置換もしくは非置換の  $C_{1-12}$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_{2-12}$  アルケニル、置換もしくは非置換の  $C_{2-12}$  アルキニル、置換もしくは非置換の  $C_{3-8}$  シクロアルキル、置換もしくは非置換のフェニル、または置換もしくは非置換の 3 ~ 12 員ヘテロシクリルであるか、あるいは、

$R^a$  および  $R^b$  が、それらが結合する原子と一緒に、3 ~ 7 員ヘテロシクリルを形成し、

$R^c$  が独立して、水素、または任意に置換された  $C_{1-12}$  アルキルであり、

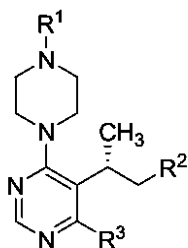
M が、Li または Mg である、プロセス。

20

## 【請求項 2】

式 I I I の化合物であって、

## 【化 3 3】



I I I

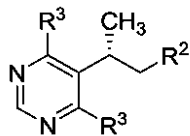
30

式中、 $R^3$  が、ブromoまたはヨードである、化合物、またはその塩を、マグネシウムまたはリチウム金属化剤と接触させて、前記式 I I の化合物、またはその塩を形成することをさらに含む、請求項 1 に記載のプロセス。

## 【請求項 3】

式 I V の化合物、

## 【化 3 4 - 1】

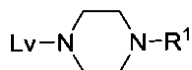


I V

40

またはその塩を、化合物

## 【化 3 4 - 2】

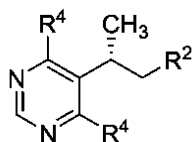


であって、式中、Lvが脱離基であり、各R<sup>3</sup>が独立して、ヨードまたはブロモである、化合物、またはその塩と接触させて、前記式ⅠⅠⅠの化合物、またはその塩を形成することをさらに含む、請求項2に記載のプロセス。

## 【請求項4】

式Ⅴの化合物であって、

## 【化 3 5】



Ⅴ

式中、R<sup>4</sup>が、-Clまたは-OHである、化合物、またはその塩を、臭素化またはヨウ素化して、前記式ⅠⅤの化合物、またはその塩を形成することをさらに含む、請求項3に記載のプロセス。

## 【請求項5】

Mが、Mgである、請求項1～4のいずれか一項に記載のプロセス。

## 【請求項6】

前記金属化剤が、ハロゲン化アルキルマグネシウムである、請求項2～4のいずれか一項に記載のプロセス。

## 【請求項7】

前記金属化剤が、iPrMgClである、請求項2～4のいずれか一項に記載のプロセス。

## 【請求項8】

R<sup>1</sup>が、-C(O)OR<sup>d</sup>であり、R<sup>d</sup>は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のフェニル、または置換もしくは非置換のヘテロシクリルである、請求項1～7のいずれか一項に記載のプロセス。

## 【請求項9】

R<sup>1</sup>が、Boc基である、請求項1～8のいずれか一項に記載のプロセス。

## 【請求項10】

R<sup>2</sup>が、-COOR<sup>a</sup>または-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>である、請求項1～9のいずれか一項に記載のプロセス。

## 【請求項11】

R<sup>2</sup>が、-C(O)N(R<sup>a</sup>)OR<sup>c</sup>である、請求項1～10のいずれか一項に記載のプロセス。

## 【請求項12】

R<sup>2</sup>が、-C(O)N(CH<sub>3</sub>)OCH<sub>3</sub>である、請求項1～11のいずれか一項に記載のプロセス。

## 【請求項13】

R<sup>3</sup>が、ヨードである、請求項2～4のいずれか一項に記載のプロセス。

## 【請求項14】

Lvが水素であり、R<sup>1</sup>がアミノ保護基である、請求項3または4に記載のプロセス。

## 【請求項15】

R<sup>1</sup>が、アセチル、トリフルオロアセチル、フタルイミジル、ベンジル、トリフェニルメチル、ベンジリデニル、p-トルエンスルホニル、p-メトキシベンジル、tert-

10

20

30

40

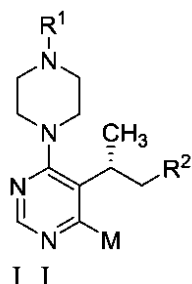
50

ブチルオキシカルボニル、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル、およびカルボベンジルオキシから選択される、請求項1～7のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項16】

式IIの化合物であって、

【化36】



10

式中、

$R^1$  が、水素またはアミノ保護基であり、

$R^2$  が、 $-CN$ 、 $-COOR^a$ 、または $-CONR^aR^b$ であり、

$R^a$  および  $R^b$  が独立して、水素、 $-OR^c$ 、置換もしくは非置換の  $C_{1-12}$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_{2-12}$  アルケニル、置換もしくは非置換の  $C_{2-12}$  アルキニル、置換もしくは非置換の  $C_{3-8}$  シクロアルキル、置換もしくは非置換のフェニル、または置換もしくは非置換の3～12員ヘテロシクリルであるか、あるいは、

20

$R^a$  および  $R^b$  が、それらが結合する原子と一緒にあって、3～7員ヘテロシクリルを形成し、

$R^c$  が独立して、水素、または任意に置換された  $C_{1-12}$  アルキルであり、

M が、Li または Mg である、化合物、またはその塩。

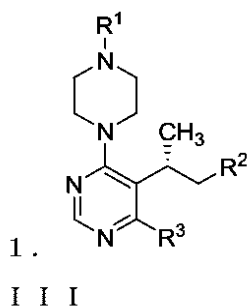
【請求項17】

$R^1$  が Boc 基であり、 $R^2$  が  $-C(O)N(R^a)OR^c$  であり、M が Mg である、請求項16に記載の化合物。

【請求項18】

式IIIの化合物であって、

【化37】



30

式中、

$R^1$  が、水素またはアミノ保護基であり、

$R^2$  が、 $-CN$ 、 $-COOR^a$ 、または $-CONR^aR^b$ であり、

$R^a$  および  $R^b$  が独立して、水素、 $-OR^c$ 、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のフェニル、または置換もしくは非置換のヘテロシクリルであるか、あるいは、

40

$R^a$  および  $R^b$  が、それらが結合する原子と一緒にあって、3～7員ヘテロシクリルを形成し、

$R^c$  が独立して、水素、または任意に置換された  $C_{1-12}$  アルキルであり、

$R^3$  が、プロモまたはヨードである、化合物、またはその塩。

50

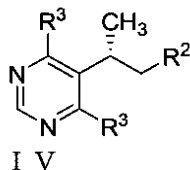
## 【請求項 19】

$R^1$  が水素または B o c 基であり、 $R^2$  が  $-CONR^a(OR^c)$  であり、 $R^3$  がヨードである、請求項 18 に記載の化合物。

## 【請求項 20】

式 I V の化合物であって、

## 【化 38】



10

式中、

$R^2$  が、 $-CN$ 、 $-COOR^a$ 、または  $-CONR^aR^b$  であり、

$R^a$  および  $R^b$  が独立して、水素、 $-OR^c$ 、置換もしくは非置換の  $C_{1-12}$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_{2-12}$  アルケニル、置換もしくは非置換の  $C_{2-12}$  アルキニル、置換もしくは非置換の  $C_{3-8}$  シクロアルキル、置換もしくは非置換のフェニル、または置換もしくは非置換の 3 ~ 12 員ヘテロシクリルであるか、あるいは、

$R^a$  および  $R^b$  が、それらが結合する原子と一緒に、3 ~ 7 員ヘテロシクリルを形成し、

$R^c$  が独立して、水素、または任意に置換された  $C_{1-12}$  アルキルであり、

各  $R^3$  が独立して、ヨードまたはプロモである、化合物、またはその塩。

20

## 【請求項 21】

$R^2$  が、 $-C(O)N(R^a)OR^c$  である、請求項 20 に記載の化合物。

## 【請求項 22】

$R^1$  が、アミノ保護基である、請求項 1 ~ 7 に記載のプロセス。

## 【請求項 23】

$R^1$  が、 $-C(O)OR^d$  であり、 $R^d$  は  $C_{1-6}$  アルキルであり、前記アルキルは、オキソ、ハロ、またはフェニルによって任意に置換されている、請求項 1 ~ 7 に記載のプロセス。

## 【請求項 24】

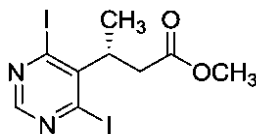
各  $R^3$  が、ヨードである、請求項 20 に記載の化合物。

30

## 【請求項 25】

化合物：

## 【化 22】



である、請求項 20 に記載の化合物。

## 【請求項 26】

$R^2$  が  $-COOR^a$  または  $-CONR^aR^b$  である、請求項 18 に記載の化合物。

40

## 【請求項 27】

$R^2$  が  $-COOH$  または  $-COOCH_3$  である、請求項 18 に記載の化合物。

## 【請求項 28】

$R^2$  が  $-C(O)N(CH_3)OCH_3$  である、請求項 18 に記載の化合物。

## 【請求項 29】

$R^3$  がヨードである、請求項 18 に記載の化合物。

## 【請求項 30】

$R^1$  が  $-C(O)-R^d$  または  $-C(O)OR^d$  でありそして  $R^d$  が  $C_{1-6}$  アルキルまたは水素であり、ここで、前記アルキルが、任意に、オキソ、ハロまたはフェニルによ

50

り置換されている、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 31】

(R) - tert - ブチル 4 - (6 - ヨード - 5 - (4 - メトキシ - 4 - オキソブタン - 2 - イル)ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - カルボキシレートまたはその塩である、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 32】

(R) - tert - ブチル 4 - (6 - ヨード - 5 - (4 - メトキシ - 4 - オキソブタン - 2 - イル)ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - カルボキシレートである、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 33】

(R) - 3 - (4 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル)ピペラジン - 1 - イル) - 6 - ヨード - ピリミジン - 5 - イル)ブタン酸またはその塩である、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 34】

(R) - 3 - (4 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル)ピペラジン - 1 - イル) - 6 - ヨード - ピリミジン - 5 - イル)ブタン酸である、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 35】

(R) - tert - ブチル 4 - (6 - ヨード - 5 - (4 - (メトキシ(メチル)アミノ) - 4 - オキソブタン - 2 - イル)ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - カルボキシレートまたはその塩である、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 36】

(R) - tert - ブチル 4 - (6 - ヨード - 5 - (4 - (メトキシ(メチル)アミノ) - 4 - オキソブタン - 2 - イル)ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - カルボキシレートである、請求項 18 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の優先

本出願は、2012年5月17日に出願された米国仮特許出願第61/648473号、および2013年3月14日に出願された米国仮特許出願第61/785122号の優先権を主張する。これらの仮特許出願の全体の内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

AKTキナーゼ活性の阻害剤として癌などの疾患に対する治療活性を持つシクロペンチルピリミジン化合物を作製および精製するためのプロセスが、本明細書で開示される。

【背景技術】

【0002】

タンパク質キナーゼB/Akt酵素は、特定のヒト腫瘍において過剰発現される一群のセリン/トレオニンキナーゼである。国際公開第2008/006040号、および米国特許第8,063,050号は、化合物(S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((5R,7R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 6,7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ[d]ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ)プロパン - 1 - オン(GDC - 0068)を含むいくつかのAKTの阻害剤を考察する。国際公開第2008/006040号および米国特許第8,063,050号に記載されるプロセスは、AKTタンパク質キナーゼ阻害剤としてのヒドロキシル化シクロペンタ[d]ピリミジン化合物の提供において有用であるが、これらの化合物の大規模製造を含む、代替的な、または向上したプロセスが必要とされている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【特許文献1】国際公開第2008/006040号

10

20

30

40

50

【特許文献2】米国特許第8,063,050号明細書

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

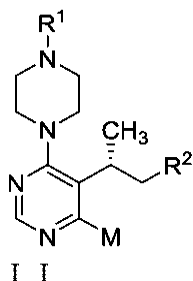
【0004】

本明細書に記載の化合物を調製、分離、および精製するためのプロセスが開示される。本明細書で提供される化合物は、AKTタンパク質キナーゼ阻害剤、それらの塩、およびそのような化合物の調製に有用な中間体を含む。

【0005】

一態様は、式IIの化合物、

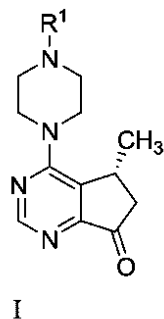
【化1】



10

またはその塩を環化して、式Iの化合物、

【化2】



20

またはその塩を形成することを含み、式中、

$R^1$  が、水素またはアミノ保護基であり、

$R^2$  が、 $-CN$ 、 $-COOR^a$ 、または $-CONR^aR^b$ であり、

$R^a$  および  $R^b$  が独立して、水素、 $-OR^c$ 、置換もしくは非置換の  $C_{1-12}$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_{2-12}$  アルケニル、置換もしくは非置換の  $C_{2-12}$  アルキニル、置換もしくは非置換の  $C_{3-8}$  シクロアルキル、置換もしくは非置換のフェニル、または置換もしくは非置換の3～12員ヘテロシクリルであるか、あるいは、

$R^a$  および  $R^b$  が、それらが結合する原子と一緒に、3～7員ヘテロシクリルを形成し、

$R^c$  が独立して、水素、または任意に置換された  $C_{1-12}$  アルキルであり、

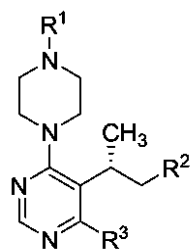
Mが、LiまたはMgである、プロセスを含む。

40

【0006】

別の態様は、式IIIの化合物であって、

## 【化 3】



I I I

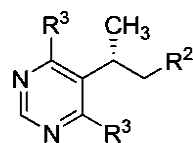
10

式中、 $R^3$  が、ブロモまたはヨードである、化合物、またはその塩を、マグネシウムまたはリチウム金属化剤と接触させて、式 I の化合物、またはその塩を形成することを含むプロセスを含む。

## 【0007】

別の態様は、式 I V の化合物、

## 【化 4】

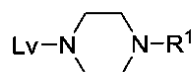


I V

20

またはその塩を、化合物

## 【化 5 - 1】



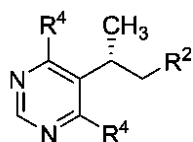
であって、式中、Lv が脱離基であり、各  $R^3$  が独立して、ヨードまたはブロモである、化合物、またはその塩と接触させて、式 I I I の化合物、またはその塩を形成することを含むプロセスを含む。

30

## 【0008】

別の態様は、式 V の化合物であって、

## 【化 5 - 2】



V

式中、 $R^4$  が、 $-Cl$  または  $-OH$  である、化合物、またはその塩を、臭素化またはヨウ素化して、式 I V の化合物を形成することを含むプロセスを含む。

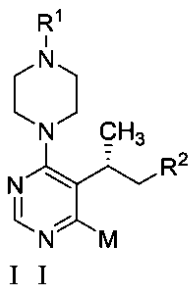
40

## 【0009】

別の態様は、式 I I の化合物であって、



## 【化 6】



式中、

$R^1$  が、水素またはアミノ保護基であり、

$R^2$  が、 $-CN$ 、 $-COOR^a$ 、または $-CONR^aR^b$ であり、

$R^a$  および  $R^b$  が独立して、水素、 $-OR^c$ 、置換もしくは非置換の  $C_{1-12}$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_{2-12}$  アルケニル、置換もしくは非置換の  $C_{2-12}$  アルキニル、置換もしくは非置換の  $C_{3-8}$  シクロアルキル、置換もしくは非置換のフェニル、または置換もしくは非置換の 3 ~ 12 員ヘテロシクリルであるか、あるいは、

$R^a$  および  $R^b$  が、それらが結合する原子と一緒にあって、3 ~ 7 員ヘテロシクリルを形成し、

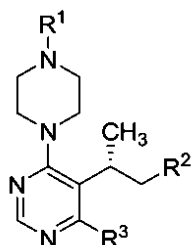
$R^c$  が独立して、水素、または任意に置換された  $C_{1-12}$  アルキルであり、

M が、Li または Mg である、化合物、またはその塩を含む。

## 【0010】

別の態様は、式 I I I の化合物であって、

## 【化 7】



式中、

$R^1$  が、水素またはアミノ保護基であり、

$R^2$  が、 $-CN$ 、 $-COOR^a$ 、または $-CONR^aR^b$ であり、

$R^a$  および  $R^b$  が独立して、水素、 $-OR^b$ 、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のフェニル、または置換もしくは非置換のヘテロシクリルであるか、あるいは、

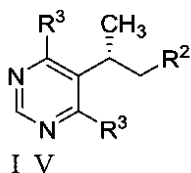
$R^a$  および  $R^b$  が、それらが結合する原子と一緒にあって、3 ~ 7 員ヘテロシクリルを形成し、

$R^3$  が、ブロモまたはヨードである、化合物、またはその塩を含む。

## 【0011】

別の態様は、式 I V の化合物であって、

## 【化 8】



10

20

30

40

50

式中、

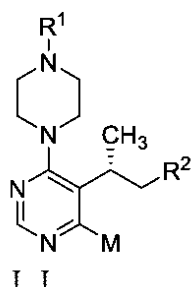
$R^2$  が、 $-CN$ 、 $-COOR^a$ 、または  $-CONR^aR^b$  であり、各  $R^3$  が独立して、ヨードまたはブロモである、化合物、またはその塩を含む。

一実施形態において、例えば、以下の項目が提供される。

(項目 1)

式 I I の化合物、

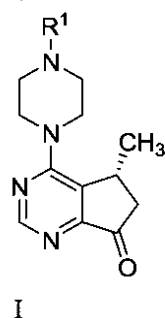
【化 3 1】



10

またはその塩を環化して、式 I の化合物、

【化 3 2】



20

またはその塩を形成することを含み、式中、

$R^1$  が、水素またはアミノ保護基であり、

$R^2$  が、 $-CN$ 、 $-COOR^a$ 、または  $-CONR^aR^b$  であり、

$R^a$  および  $R^b$  が独立して、水素、 $-OR^c$ 、置換もしくは非置換の  $C_{1-12}$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_{2-12}$  アルケニル、置換もしくは非置換の  $C_{2-12}$  アルキニル、置換もしくは非置換の  $C_{3-8}$  シクロアルキル、置換もしくは非置換のフェニル、または置換もしくは非置換の 3 ~ 12 員ヘテロシクリルであるか、あるいは、

$R^a$  および  $R^b$  が、それらが結合する原子と一緒に、3 ~ 7 員ヘテロシクリルを形成し、

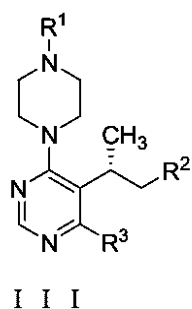
$R^c$  が独立して、水素、または任意に置換された  $C_{1-12}$  アルキルであり、

M が、Li または Mg である、プロセス。

(項目 2)

式 I I I の化合物であって、

【化 3 3】



40

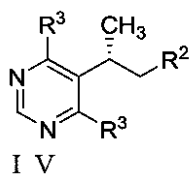
50

式中、 $R^3$  が、ブロモまたはヨードである、化合物、またはその塩を、マグネシウムまたはリチウム金属化剤と接触させて、前記式 I の化合物、またはその塩を形成することをさらに含む、項目 1 に記載のプロセス。

(項目 3)

式 I V の化合物、

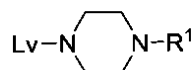
【化 3 4 - 1】



10

またはその塩を、化合物

【化 3 4 - 2】



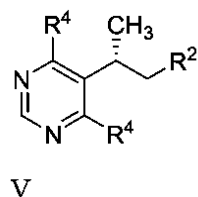
20

であって、式中、Lv が脱離基であり、各  $R^3$  が独立して、ヨードまたはブロモである、化合物、またはその塩と接触させて、前記式 I I I の化合物、またはその塩を形成することをさらに含む、項目 1 ~ 2 に記載のプロセス。

(項目 4)

式 V の化合物であって、

【化 3 5】



30

式中、 $R^4$  が、- Cl または - OH である、化合物、またはその塩を、臭素化またはヨウ素化して、式 I V の化合物を形成することをさらに含む、項目 1 ~ 3 に記載のプロセス。

(項目 5)

M が、M g である、項目 1 ~ 4 に記載のプロセス。

(項目 6)

前記金属化剤が、ハロゲン化アルキルマグネシウムである、項目 1 ~ 5 に記載のプロセス。

40

(項目 7)

前記金属化剤が、i P r M g C l である、項目 1 ~ 6 に記載のプロセス。

(項目 8)

$R^1$  が、- C ( O ) O R <sup>d</sup> である、項目 1 ~ 7 に記載のプロセス。

(項目 9)

$R^1$  が、B o c 基である、項目 1 ~ 8 に記載のプロセス。

(項目 1 0)

$R^2$  が、- C O O R <sup>a</sup> または - C O N R <sup>a</sup> R <sup>b</sup> である、項目 1 ~ 9 に記載のプロセス。

(項目 1 1)

$R^2$  が、- C ( O ) N ( R <sup>a</sup> ) O R <sup>b</sup> である、項目 1 ~ 1 0 に記載のプロセス。

50

(項目 1 2 )

$R^2$  が、 $-C(O)N(CH_3)OCH_3$  である、項目 1 ~ 1 1 に記載のプロセス。

(項目 1 3 )

$R^3$  が、ヨードである、項目 1 ~ 1 2 に記載のプロセス。

(項目 1 4 )

$L_v$  が水素であり、 $R^1$  がアミノ保護基である、項目 1 ~ 1 3 に記載のプロセス。

(項目 1 5 )

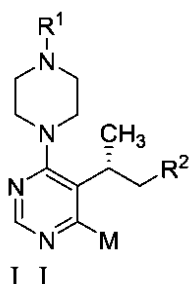
$R^1$  が、アセチル、トリフルオロアセチル、フタルイミジル、ベンジル、トリフェニルメチル、ベンジリデニル、p - トルエンスルホニル、p - メトキシベンジル、tert - ブチルオキシカルボニル、9 - フルオレニルメチルオキシカルボニル、およびカルボベンジルオキシから選択される、項目 1 ~ 1 4 に記載のプロセス。

10

(項目 1 6 )

式 I I の化合物であって、

【化 3 6】



20

式中、

$R^1$  が、水素またはアミノ保護基であり、

$R^2$  が、 $-CN$ 、 $-COOR^a$ 、または $-CONR^aR^b$ であり、

$R^a$  および  $R^b$  が独立して、水素、 $-OR^c$ 、置換もしくは非置換の  $C_{1-12}$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_{2-12}$  アルケニル、置換もしくは非置換の  $C_{2-12}$  アルキニル、置換もしくは非置換の  $C_{3-8}$  シクロアルキル、置換もしくは非置換のフェニル、または置換もしくは非置換の 3 ~ 12 員ヘテロシクリルであるか、あるいは、

30

$R^a$  および  $R^b$  が、それらが結合する原子と一緒にあって、3 ~ 7 員ヘテロシクリルを形成し、

$R^c$  が独立して、水素、または任意に置換された  $C_{1-12}$  アルキルであり、

M が、Li または Mg である、化合物、またはその塩。

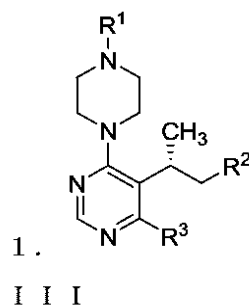
(項目 1 7 )

$R^1$  が Boc 基であり、 $R^2$  が  $-C(O)N(R^a)OR^b$  であり、M が Mg である、項目 1 6 に記載の化合物。

(項目 1 8 )

式 I I I の化合物であって、

【化 3 7】



40

50

式中、

$R^1$  が、水素またはアミノ保護基であり、

$R^2$  が、 $-CN$ 、 $-COOR^a$ 、または $-CONR^aR^b$ であり、

$R^a$  および  $R^b$  が独立して、水素、 $-OR^b$ 、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のフェニル、または置換もしくは非置換のヘテロシクリルであるか、あるいは、

$R^a$  および  $R^b$  が、それらが結合する原子と一緒にあって、3～7員ヘテロシクリルを形成し、

$R^3$  が、ブromoまたはヨードである、化合物、またはその塩。

10

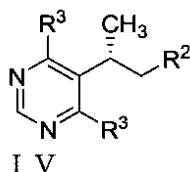
(項目19)

$R^1$  が水素またはBoc基であり、 $R^2$  が $-NR^a(OR^b)$ であり、 $R^3$  がヨードである、項目18に記載の化合物。

(項目20)

式IVの化合物であって、

【化38】



20

式中、

$R^2$  が、 $-CN$ 、 $-COOR^a$ 、または $-CONR^aR^b$ であり、各  $R^3$  が独立して、ヨードまたはブromoである、化合物、またはその塩。

(項目21)

$R^2$  が、 $-C(O)N(R^a)OR^b$ である、項目20に記載の化合物。

【発明を実施するための形態】

【0012】

本発明の特定の実施形態への参照がこれから詳細になされ、それらの実施例が、付随する構造および式中に例示される。本発明は、列挙される実施形態と併せて記載されるが、それらは、本発明をそれらの実施形態に限定するように意図するものではないことを理解されたい。逆に、本発明は、特許請求の範囲によって定義される、本発明の範囲内に含まれ得る、全ての代替形、改良形、および均等物を網羅することが意図される。当業者は、本発明の実践において使用され得る、本明細書に記載のものと類似または同等の多くの方法または物質を認識するであろう。本発明は、記載される方法および物質に、一切限定されない。定義される用語、用語の使用、説明される技法などを含むがこれらに限定されない、組み込まれた文献および類似物質のうちの1つ以上が、本出願と異なる、または矛盾する場合には、本明細書が優先される。

30

【0013】

「アシル」とは、Rが水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキル置換アルキル、またはヘテロシクリル置換アルキルである、式 $-C(O)-R$ によって表される置換基を含有するカルボニルを意味し、式中、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、およびヘテロシクリルは独立して、任意に置換され、かつ本明細書で定義される通りである。アシル基としては、アルカノイル（例えばアセチル）、アロイル（例えばベンゾイル）、およびヘテロアロイル（例えばピリジノイル）が挙げられる。

40

【0014】

本明細書で使用される場合の用語「アルキル」は、1～12個の炭素原子、および、別の実施形態では1～6個の炭素原子の、飽和した直鎖または分枝鎖の一価炭化水素ラジカルを指し、アルキルラジカルは独立して、本明細書に記載の1つ以上の置換基で任意に置

50

換されてもよい。アルキル基としては、メチル (Me、 $-CH_3$ )、エチル (Et、 $-CH_2CH_3$ )、1-プロピル (n-Pr、n-プロピル、 $-CH_2CH_2CH_3$ )、2-プロピル (i-Pr、i-プロピル、 $-CH(CH_3)_2$ )、1-ブチル (n-Bu、n-ブチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ )、2-メチル-1-プロピル (i-Bu、i-ブチル、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ )、2-ブチル (s-Bu、s-ブチル、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ )、2-メチル-2-プロピル (t-Bu、t-ブチル、 $-C(CH_3)_3$ )、1-ペンチル (n-ペンチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ )、2-ペンチル ( $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$ )、3-ペンチル ( $-CH(CH_2CH_3)_2$ )、2-メチル-2-ブチル ( $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ )、3-メチル-2-ブチル ( $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ )、3-メチル-1-ブチル ( $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ )、2-メチル-1-ブチル ( $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ )、1-ヘキシル ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ )、2-ヘキシル ( $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$ )、3-ヘキシル ( $-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$ )、2-メチル-2-ペンチル ( $-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$ )、3-メチル-2-ペンチル ( $-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$ )、4-メチル-2-ペンチル ( $-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$ )、3-メチル-3-ペンチル ( $-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$ )、2-メチル-3-ペンチル ( $-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$ )、2,3-ジメチル-2-ブチル ( $-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$ )、3,3-ジメチル-2-ブチル ( $-CH(CH_3)C(CH_3)_3$ )、1-ヘプチル、1-オクチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

## 【0015】

本明細書で使用される場合の用語「アルキレン」は、1~12個の炭素原子、および、別の実施形態では1~6個の炭素原子の直鎖または分枝鎖の飽和した二価炭化水素ラジカルを指し、アルキレンラジカルは独立して、本明細書に記載の1つ以上の置換基で任意に置換されてもよい。例としては、メチレン、エチレン、プロピレン、2-メチルプロピレン、ペンチレンなどが挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0016】

本明細書で使用される場合の用語「アルケニル」は、2~12個の炭素原子、および、別の実施形態では、少なくとも1つの不飽和部位、すなわち、炭素-炭素、 $sp^2$ 二重結合を持つ、2~6個の炭素原子の直鎖または分枝鎖の一価炭化水素ラジカルを指し、アルケニルラジカルは独立して、本明細書に記載の1つ以上の置換基で任意に置換されてもよく、「シス」および「トランス」配向、または代替的に「E」および「Z」配向を有するラジカルを含む。例としては、エチレニルまたはビニル ( $-CH=CH_2$ )、アリル ( $-CH_2CH=CH_2$ )、1-プロペニル、1-ブテン-1-イル、1-ブテン-2-イルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

30

## 【0017】

本明細書で使用される場合の用語「アルキニル」は、2~12個の炭素原子、および、別の実施形態では、少なくとも1つの不飽和部位、すなわち炭素-炭素、 $sp$ 三重結合を持つ、2~6個の炭素原子の直鎖または分枝鎖の一価炭化水素ラジカルを指し、アルキニルラジカルは独立して、本明細書に記載の1つ以上の置換基で任意に置換されてもよい。例としては、エチニル ( $-C\equiv CH$ ) およびプロピニル (プロパルギル、 $-CH_2C\equiv CH$ ) が挙げられるが、これらに限定されない。

40

## 【0018】

用語「アルコキシ」は、本明細書で定義される通りにさらに任意に置換され得る、Rがアルキル、アルケニル、アルキニル、またはシクロアルキルである式  $-OR$  によって表される、直鎖または分枝鎖の一価ラジカルを指す。アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、モノ、ジ、およびトリフルオロメトキシ、ならびにシクロプロポキシが挙げられる。

## 【0019】

「アミノ」とは、Rが独立して、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシク

50

リル、シクロアルキル置換アルキル、またはヘテロシクリル置換アルキルである、任意に置換された第1級（すなわち - NH<sub>2</sub>）、第2級（すなわち - NRH）、第3級（すなわち - NRR）、および第4級（すなわち - N<sup>+</sup>RRRX<sup>-</sup>）アミンを意味し、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、およびヘテロシクリルは、本明細書で定義される通りである。特定の第2級および第3級アミンは、アルキルアミン、ジアルキルアミン、アリールアミン、ジアリールアミン、アラルキルアミン、およびジアラルキルアミンであり、アルキル基およびアリール基は、本明細書で定義される通りであり、独立して任意に置換される。特定の第2級および第3級アミンは、メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、イソプロピルアミン、フェニルアミン、ベンジルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジプロピルアミン、およびジイソプロピルアミンである。

10

#### 【0020】

本明細書で使用される場合の用語「シクロアルキル」、「炭素環」、「カルボシクリル」、および「炭素環式環」は、同じ意味で使用され、3～12個の炭素原子、別の実施形態では3～8個の炭素原子を有する、飽和または部分的不飽和の環状炭化水素ラジカルを指す。用語「シクロアルキル」は、単環式および多環式（例えば、二環式および三環式）シクロアルキル構造を含み、多環式構造は、飽和、部分不飽和、もしくは芳香族のシクロアルキルまたは複素環式環に融合された、飽和もしくは部分的不飽和のシクロアルキル環を任意に含む。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、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプテニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。二環式炭素環は、例えば、ビスシクロ[4,5]、[5,5]、[5,6]、もしくは[6,6]系として、または、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスシクロ[2.2.2]オクタン、およびビスシクロ[3.2.2]ノナンなどの架橋系として配列された、7～12個の環原子を有するものを含む。シクロアルキルは独立して、本明細書に記載の1つ以上の置換基で任意に置換されてもよい。

20

#### 【0021】

本明細書で使用される場合の用語「アリール」は、親芳香環系の単一炭素原子からの1個の水素原子の除去によって誘導された、6～20個の炭素原子の一価芳香族炭化水素ラジカルを意味する。アリールは、飽和、部分的不飽和環、または芳香族炭素環もしくは複素環式環に融合された、芳香環を含む二環式ラジカルを含む。例示的なアリール基は、ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、ピフェニル、インデン、インダン、1,2-ジヒドロナフタレン、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンなどから誘導されたラジカルを含むが、これらに限定されない。アリール基は独立して、本明細書に記載の1つ以上の置換基で任意に置換されてもよい。

30

#### 【0022】

本明細書で使用される場合の用語「複素環」、「ヘテロシクリル」、および「複素環式環」は、同じ意味で使用され、少なくとも1個の環原子が独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択されたヘテロ原子であり、残りの環原子がCである、3～12員環原子の飽和または部分的不飽和炭素環式ラジカルを指し、1個以上の環原子は独立して、以下に記載の1つ以上の置換基で任意に置換されてもよい。一実施形態は、少なくとも1つの環原子が独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択されたヘテロ原子であり、残りの環原子がCである、3～7員環原子の複素環を含み、1個以上の環原子は独立して、以下に記載の1つ以上の置換基で任意に置換されてもよい。ラジカルは、炭素ラジカルまたはヘテロ原子ラジカルであってもよい。用語「複素環」は、ヘテロシクロアルコキシを含む。「ヘテロシクリル」もまた、複素環ラジカルが、飽和、部分的不飽和、もしくは芳香族の炭素環または複素環式環で融合されるラジカルを含む。複素環式環の例としては、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、チオキサニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモピペリジニル、オキセバニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジ

40

50

アゼピニル、チアゼピニル、2 - ピロリニル、3 - ピロリニル、インドリニル、2 H - ピラニル、4 H - ピラニル、ジオキサニル、1, 3 - ジオキソラニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ピラゾリジニルイミダゾリニル、イミダゾリジニル、3 - アザピシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサニル、3 - アザピシクロ [ 4 . 1 . 0 ] ヘプタニル、アザピシクロ [ 2 . 2 . 2 ] ヘキサニル、3 H - インドリルキノリジニル、および N - ピリジル尿素が挙げられるが、これらに限定されない。スピロ部分もまた、本定義の範囲内に含まれる。複素環は、それが可能な場合には、C 付着または N 付着であってもよい。例えば、ピロールから誘導された基は、ピロール - 1 - イル ( N 付着 ) またはピロール - 3 - イル ( C 付着 ) であってもよい。さらに、イミダゾールから誘導された基は、イミダゾール - 1 - イル ( N 付着 ) またはイミダゾール - 3 - イル ( C 付着 ) であってもよい。2 個の環炭素原子がオキソ ( = O ) 部分で置換される複素環基の例としては、イソインドリン - 1, 3 - ジオニルおよび 1, 1 - ジオキソ - チオモルホリニルが挙げられる。本明細書の複素環基は独立して、本明細書に記載の 1 つ以上の置換基で任意に置換される。

#### 【 0 0 2 3 】

本明細書で使用される場合の用語「ヘテロアリール」は、5、6、または 7 員環の一価芳香族ラジカルを指し、独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択された少なくとも 1 個のヘテロ原子を含有する 5 ~ 10 個の原子の融合された環系 ( その少なくとも 1 つが芳香族である ) を含む。ヘテロアリール基の例としては、ピリジニル、イミダゾリル、イミダゾピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、およびフロピリジニルが挙げられるが、これらに限定されない。スピロ部分もまた、本定義の範囲内に含まれる。ヘテロアリール基は独立して、本明細書に記載の 1 つ以上の置換基で任意に置換されてもよい。

#### 【 0 0 2 4 】

「脱離基」は、化学反応における最初の反応物から変位される、化学反応における最初の反応物の一部分を指す。脱離基の例としては、水素、ハロゲン、ヒドロキシル基、スルフヒドリル基、アミノ基 ( 例えば、式中、R が独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、フェニル、またはヘテロシクリルであり、R が独立して、任意に置換された、- N R R )、シリル基 ( 例えば、式中、R が独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、フェニル、またはヘテロシクリルであり、R が独立して、任意に置換された、- S i R R R )、- N ( R ) O R ( 式中、R が独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、フェニル、またはヘテロシクリルであり、R が独立して、任意に置換された )、アルコキシ基 ( 例えば、式中、R が独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、フェニル、またはヘテロシクリルであり、R が独立して、任意に置換された、- O R )、チオール基 ( 例えば、式中、R が独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、フェニル、またはヘテロシクリルであり、R が独立して、任意に置換された、- S R )、スルホニルオキシ基 ( 例えば、式中、R が独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、フェニル、またはヘテロシクリルであり、R が独立して、任意に置換された、- O S ( O )<sub>1</sub> -<sub>2</sub> R )、スルファメート基 ( 例えば、式中、R が独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、フェニル、またはヘテロシクリルであり、R が独立して、任意に置換された、- O S ( O )<sub>1</sub> -<sub>2</sub> N R R )、カルバメート基 ( 例えば、式中、R が独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、フェニル、またはヘテロシクリルであり、R が独立して、任意に置換された、- O C ( O )<sub>2</sub> N R R )、およびカ



ルボネート基（例えば、式中、Rが独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、フェニル、またはヘテロシクリルであり、Rが独立して、任意に置換された、 $-OC(O)_2RR$ ）が挙げられるが、これらに限定されない。例示的なスルホニルオキシ基には、アルキルスルホニルオキシ基（例えば、メチルスルホニルオキシ（メシレート基）およびトリフルオロメチルスルホニルオキシ（トリフレート基））およびアリールスルホニルオキシ基（例えば、p-トルエンスルホニルオキシ（トシレート基）およびp-ニトロスルホニルオキシ（ノシレート基））が挙げられるが、これらに限定されない。脱離基の他の例としては、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキルアミノ、アルコキシアルキルアミノ、N-アルキル-N-アルコキシアミノ、アシルアミノ、スルホニルアミノなどの、置換および非置換のアミノ基が挙げられる。

10

## 【0025】

本明細書で使用される場合の「アミノ保護基」は、他の官能基に行われる反応の間にアミノ基が反応することを防ぐために一般に用いられる基を指す。そのような保護基の例としては、カルバメート、アミド、アルキルおよびアリール基、イミン、ならびに所望のアミノ基を再生するために除去され得る多くのNヘテロ原子誘導体が挙げられる。特定のアミノ保護基は、Ac（アセチル）、トリフルオロアセチル、フタルイミド、Bn（ベンジル）、Tr（トリフェニルメチルまたはトリチル）、ベンジリデニル、p-トルエンスルホニル、Pmb（p-メトキシベンジル）、Boc（tert-ブチルオキシカルボニル）、Fmoc（9-フルオレニルメチルオキシカルボニル）、およびCbz（カルボベンジルオキシ）である。これらの基のさらなる例は、Wuts, P. G. M. and Greene, T. W. (2006) *Frontmatter, in Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA* 中に見出される。用語「保護アミノ」は、上記のアミノ保護基のうちの1つで置換されたアミノ基を指す。

20

## 【0026】

本明細書で使用される場合の用語「置換された」は、少なくとも1個の水素原子が置換基で置き換えられる上記の基（例えば、アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、およびヘテロアリール）のうちのいずれをも意味する。オキソ置換基（ $=O$ ）の場合には、2個の水素原子が置き換えられる。本発明の文脈中の「置換基」としては、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルコキシ、置換アルキル、チオアルキル、ハロアルキル（ベルハロアルキルを含む）、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、置換アルケニル、置換アルキニル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、式中 $R^e$ および $R^f$ が独立して、同一の、または異なる水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環である、 $-NR^eR^f$ 、 $-NR^eC(=O)R^f$ 、 $-NR^eC(=O)NR^eR^f$ 、 $-NR^eC(=O)OR^f$ 、 $-NR^eSO_2R^f$ 、 $-OR^e$ 、 $-C(=O)R^e$ 、 $-C(=O)OR^e$ 、 $-C(=O)NR^eR^f$ 、 $-OC(=O)NR^eR^f$ 、 $-SR^e$ 、 $-SOR^e$ 、 $-S(=O)_2R^e$ 、 $-OS(=O)_2R^e$ 、 $-S(=O)_2OR^e$ が挙げられるが、これらに限定されない。

30

40

## 【0027】

本明細書で使用される場合の用語「ハロ」または「ハロゲン」とは、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードを意味する。

## 【0028】

本明細書で使用される場合の用語「a」とは、1つ以上を意味する。

## 【0029】

本明細書における「約」の値またはパラメータへの言及は、その値またはパラメータ自

50

体、および一実施形態では所与の値のプラスマイナス20%に向けられる実施形態を含む(および説明する)。例えば、「約X」に言及する説明は、「X」の説明を含む。

【0030】

「薬学的に許容される塩」としては、酸および塩基付加塩両方が挙げられる。例示的な塩としては、硫酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、過リン酸塩、イソニコチン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、サッカラート、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、およびパモ酸塩(すなわち、1,1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエート))が挙げられるが、これらに限定されない。薬学的に許容される塩は、酢酸イオン、コハク酸イオン、または他の対イオンなどの別の分子の含有を伴うことがある。対イオンは、親化合物上の電荷を安定させるいかなる有機または無機部分であってもよい。

【0031】

「薬学的に許容される酸付加塩」は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、炭酸、リン酸などの無機酸で形成される、遊離基の生物学的効果および特性を保持し、かつ生物学的にかどうかに関わらず所望されないものではない塩を指し、有機酸は、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、アスパラギン酸、アスコルビン酸、グルタミン酸、アントラニル酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、エンボン酸、フェニル酢酸、メタン硫酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリシクリック酸などの有機酸の脂肪族、脂環式、芳香族、芳香脂肪族、複素環式、カルボキシル基、およびスルホン基クラスから選択され得る。

【0032】

「薬学的に許容される塩基付加塩」は、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、マグネシウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、マンガン塩、アルミニウム塩などの無機塩基から誘導されるものを含む。具体的には、塩基付加塩は、アンモニウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩、およびマグネシウム塩である。薬学的に許容される有機の非毒性塩基から誘導される塩には、第1級、第2級、および第3級アミン、天然の置換アミンを含む置換アミン、環状アミンならびに塩基性イオン交換樹脂、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、2-ジエチルアミノエタノール、トロメタミン、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペリジン(piperizine)、ピペリジン(piperidine)、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂などの塩が挙げられる。具体的には、有機の非毒性塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トロメタミン、ジシクロヘキシルアミン、コリン、およびカフェインである。

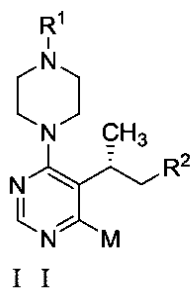
【0033】

本発明の化合物は、別途指示のない限り、1つ以上の同位体濃縮原子の存在下のみで異なる化合物を含む。例えば、1つ以上の水素原子が重水素または三重水素で置換される、または1つ以上の炭素原子が $^{13}\text{C}$ もしくは $^{14}\text{C}$ 炭素原子で置換される、または1つ以上の窒素原子が $^{15}\text{N}$ 窒素原子で置換される、または1つ以上の硫黄原子が $^{33}\text{S}$ 、 $^{34}\text{S}$ 、もしくは $^{36}\text{S}$ 硫黄原子で置換される、または1つ以上の酸素原子が $^{17}\text{O}$ もしくは $^{18}\text{O}$ 酸素原子で置換される、本発明の化合物が、本発明の範囲内である。

【0034】

一態様は、式IIの化合物、

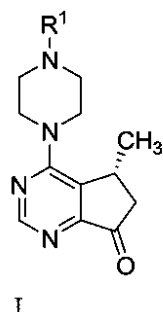
## 【化 9】



またはその塩を環化して、式 I の化合物、

10

## 【化 10】



20

またはその塩を形成することを含み、式中、

$R^1$  が、水素またはアミノ保護基であり、

$R^2$  が、 $-CN$ 、 $-COOR^a$ 、または $-CONR^aR^b$ であり、

$R^a$  および  $R^b$  が独立して、水素、 $-OR^c$ 、置換もしくは非置換の  $C_{1-12}$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_{2-12}$  アルケニル、置換もしくは非置換の  $C_{2-12}$  アルキニル、置換もしくは非置換の  $C_{3-8}$  シクロアルキル、置換もしくは非置換のフェニル、または置換もしくは非置換の 3 ~ 12 員ヘテロシクリルであるか、あるいは、

$R^a$  および  $R^b$  が、それらが結合する原子と一緒に、3 ~ 7 員ヘテロシクリルを形成し、

$R^c$  が独立して、水素、または任意に置換された  $C_{1-12}$  アルキルであり、

30

M が、Li または Mg である、プロセスを含む。

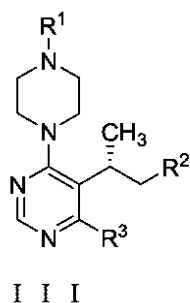
## 【0035】

別の態様は、式 I I の化合物、またはその塩を還元することを含むプロセスに従って生成された、式 I の化合物、またはその塩を含む。

## 【0036】

別の態様は、式 I I I の化合物であって、

## 【化 11】



40

式中、

$R^1$  が、水素またはアミノ保護基であり、

$R^2$  が、 $-CN$ 、 $-COOR^a$ 、または $-CONR^aR^b$ であり、

$R^a$  および  $R^b$  が独立して、水素、 $-OR^c$ 、置換もしくは非置換の  $C_{1-12}$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_{2-12}$  アルケニル、置換もしくは非置換の  $C_{2-12}$

50

アルキニル、置換もしくは非置換の  $C_{3-8}$  シクロアルキル、置換もしくは非置換のフェニル、または置換もしくは非置換の 3 ~ 12 員ヘテロシクリルであるか、あるいは、

$R^a$  および  $R^b$  が、それらが結合する原子と一緒にあって、3 ~ 7 員ヘテロシクリルを形成し、

$R^c$  が独立して、水素、または任意に置換された  $C_{1-12}$  アルキルであり、

$R^3$  が、プロモまたはヨードである、化合物、またはその塩を、マグネシウムまたはリチウムを含む金属化剤と接触させて、式 I の化合物、またはその塩を形成することを含むプロセスを提供する。

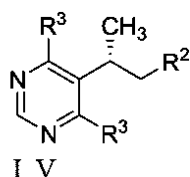
【0037】

別の態様は、式 III の化合物をマグネシウムまたはリチウムを含む金属化剤と接触させることを含むプロセスに従って生成された、式 I もしくは II の化合物、またはその塩を含む。

【0038】

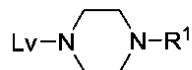
別の実施形態では、上のプロセスは、式 V の化合物、

【化 12 - 1】



またはその塩を、化合物

【化 12 - 2】



、またはその塩と接触させて、式 III の化合物を形成することをさらに含み、

式中、 $R^1$  が、水素またはアミノ保護基であり、

$R^2$  が、 $-CN$ 、 $-COOR^a$ 、または  $-CONR^aR^b$  であり、

$R^a$  および  $R^b$  が独立して、水素、 $-OR^c$ 、置換もしくは非置換の  $C_{1-12}$  アルキル、置換もしくは非置換の  $C_{2-12}$  アルケニル、置換もしくは非置換の  $C_{2-12}$  アルキニル、置換もしくは非置換の  $C_{3-8}$  シクロアルキル、置換もしくは非置換のフェニル、または置換もしくは非置換の 3 ~ 12 員ヘテロシクリルであるか、あるいは、

$R^a$  および  $R^b$  が、それらが結合する原子と一緒にあって、3 ~ 7 員ヘテロシクリルを形成し、

$R^c$  が独立して、水素、または任意に置換された  $C_{1-12}$  アルキルであり、

各  $R^3$  が独立して、プロモまたはヨードであり、

$Lv$  が脱離基である。

【0039】

別の態様は、式 V の化合物、またはその塩を化合物

【化 12 - 3】



、またはその塩と接触させることを含むプロセスに従って生成された、式 III の化合物、またはその塩を含む。

【0040】

別の実施形態では、上のプロセスは、式 V の化合物、

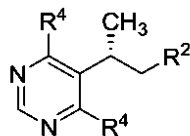
10

20

30

40

## 【化 1 3】



V

またはその塩を臭素化またはヨウ素化して、式中、 $R^4$  が  $-Cl$  または  $-OH$  である、式 I V の化合物、またはその塩を形成することをさらに含む。

## 【0041】

10

一実施形態では、上のプロセスは、式中、 $R^4$  が  $-OH$  である、式 V の化合物、またはその塩を臭素化することをさらに含む。

## 【0042】

一実施形態では、上の臭素化は、式 V の化合物、またはその塩を臭素化剤と接触させて、式中、式 I V における  $R^3$  が  $Br$  である、式 I V の化合物、またはその塩を形成することをさらに含む。

## 【0043】

臭素化剤としては、例えば、 $PBr_3$ 、 $PBr_5$ 、 $O=PBr_3$ 、 $P(OH)Br_3$ 、 $Br_2$ （一実施例では、式中  $R$  がアルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロシクリル基である  $PR_3$  などのホスフィンと共に）、 $HBr$ 、 $O=SBr_2$ 、 $NaBr$ 、 $KBr$ 、および  $CuBr_2$  などの他の臭化物塩（一実施例では、1-クロロメチル-4-フルオロ-1,4-ジアゾニアビシクロ[2.2.2]オクタンビス（テトラフルオロホウ酸塩）または *Selectfluor*（登録商標）などのフッ素化剤と共に）、ならびにヘキサプロモアセトン（一実施例では、エチルトリプロモアセテートなどのアルキルトリプロモアセテートと共に）が挙げられる。

20

## 【0044】

一実施形態では、臭素化剤は、臭素および亜リン酸、例えば、式中、 $R$  がアルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロシクリル基である  $PR_3$  などのホスフィンとの併用における、 $PBr_3$ 、 $PBr_5$ 、 $O=PBr_3$ 、 $P(OH)Br_3$ 、および  $Br_2$  を含む。

30

## 【0045】

一実施形態では、上のプロセスは、式中、 $R^4$  が  $-Cl$  である、式 V の化合物をヨウ素化することをさらに含む。

## 【0046】

一実施形態では、上のヨウ素化は、式 V の化合物、またはその塩をヨウ素化剤と接触させて、式中、式 I V における  $R^3$  が  $I$  である、式 I V の化合物、またはその塩を形成することをさらに含む。

## 【0047】

ヨウ素化剤としては、例えば、 $NaI$ 、 $KI$ 、または  $HI$  などのヨウ化物の塩（一実施例では、メタンスルホン酸などの酸と共に、ヨウ化ナトリウムまたはヨウ化カリウムなどの、ヨウ化物塩および酸から、インサイツで生み出された）が挙げられる。

40

## 【0048】

別の態様は、式 V の化合物を臭素化またはヨウ素化することを含むプロセスに従って生成された、式 I V の化合物、またはその塩を含む。

## 【0049】

ある実施形態では、式 I の  $R^1$  がアミノ保護基である場合は、プロセスは、アミノ保護基を脱保護して、 $R^1$  が  $H$  である式 I の化合物を提供することをさらに含む。一実施例では、 $R^1$  は、*tert*-ブトキシカルボニル (*Boc*) であり、プロセスは、式 I の化合物を、酸、例えば、塩酸、硫酸、トリフルオロメタンスルホン酸、またはトリフルオロ酢酸と接触させることによって、*Boc* 基を除去することをさらに含む。

50

## 【 0 0 5 0 】

ある実施形態では、 $R^1$  は、アミノ保護基、例えば、除去可能なカルバモイル基（例えば、*tert*-ブトキシカルボニルおよびベンジルオキシカルボニル）である。一部の実施形態では、式（II）および/または式（I）の $R^1$  は、置換-C(O)-アルキルなどの置換アシル基である。

## 【 0 0 5 1 】

ある実施形態では、 $R^1$  は、-C(O)- $R^d$  または -C(O)OR<sup>d</sup> であり、 $R^d$  は独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のフェニル、または置換もしくは非置換のヘテロシクリルである。

10

## 【 0 0 5 2 】

ある実施形態では、 $R^c$  は、 $C_{1-6}$  アルキルまたは水素であり、アルキルは、オキソ、ハロ、またはフェニルによって任意に置換される。

## 【 0 0 5 3 】

ある実施形態では、 $R^d$  は、 $C_{1-6}$  アルキルまたは水素であり、アルキルは、オキソ、ハロ、またはフェニルによって任意に置換される。ある実施形態では、 $R^d$  は、*tert*-ブチルである。

## 【 0 0 5 4 】

ある実施形態では、 $R^1$  は、水素である。

## 【 0 0 5 5 】

20

ある実施形態では、 $R^2$  は、-COOR<sup>a</sup> または -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> である。

## 【 0 0 5 6 】

ある実施形態では、 $R^2$  は、-COOH または -COOCH<sub>3</sub> である。

## 【 0 0 5 7 】

ある実施形態では、 $R^2$  は、-C(O)N(R<sup>a</sup>)OR<sup>b</sup> である。ある実施形態では、 $R^2$  は、-C(O)N(CH<sub>3</sub>)OCH<sub>3</sub> である。

## 【 0 0 5 8 】

ある実施形態では、 $R^2$  は、-CN、-COOH、または -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> である。ある実施形態では、 $R^2$  は、-COOMe または -COOEt である。ある実施形態では、 $R^2$  は、-COOPr である。

30

## 【 0 0 5 9 】

ある実施形態では、 $R^a$  および  $R^b$  は独立して、水素、-OR<sup>c</sup>、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のフェニル、または置換もしくは非置換のヘテロシクリルである。

## 【 0 0 6 0 】

ある実施形態では、 $R^a$  および  $R^b$  は独立して、水素、 $C_{1-6}$  アルキル、または -O( $C_{1-6}$  アルキル) である。

## 【 0 0 6 1 】

ある実施形態では、 $R^a$  および  $R^b$  は、それらが結合する原子と一緒にあって、3 ~ 7 員ヘテロシクリルを形成する。

40

## 【 0 0 6 2 】

ある実施形態では、 $R^a$  および  $R^b$  は独立して、水素または  $C_{1-6}$  アルキルであり、アルキルは、オキソ、ハロ、またはフェニルによって任意に置換される。

## 【 0 0 6 3 】

ある実施形態では、 $R^a$  および  $R^b$  は、メチルである。

## 【 0 0 6 4 】

ある実施形態では、 $R^a$  および  $R^b$  は、それらが結合する原子と一緒にあって、モルホリニル基を形成する。

## 【 0 0 6 5 】

50

ある実施形態では、MはMgである。

【0066】

ある実施形態では、MはLiである。

【0067】

ある実施形態では、R<sup>3</sup>はヨードである。別の実施形態では、R<sup>3</sup>はブロモである。

【0068】

ある実施形態では、R<sup>4</sup>はOHである。ある実施形態では、R<sup>4</sup>はClである。

【0069】

一部の実施形態では、金属化剤は、リチウムおよびマグネシウムのうちの1つ以上を含む。一部の実施形態では、金属化剤は、グリニャール試薬などの有機マグネシウム化合物（例えば、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ハロゲン化アルキルマグネシウム、例えば、iPrMgCl）である。一部の実施形態では、金属化剤は、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルリチウムなどの有機リチウム化合物（例えば、n-ブチルリチウムおよびt-ブチルリチウム）である。

10

【0070】

一部の実施形態では、金属化剤は、(i) LiRおよび(ii) MgR<sub>2</sub>のうちの1つ以上であり、各Rは独立して、ハロゲン、任意に置換されたC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、任意に置換されたC<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>シクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、もしくは任意に置換されたヘテロシクリルであるか、または2つのR基は、それらが結合する原子と一緒に、5 - 7員の任意に置換された環を形成する。一部の実施形態では、各Rは独立して、ハロゲン、任意に置換されたC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、または任意に置換されたC<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>シクロアルキルである。

20

【0071】

一態様では、式IIまたはIIIの化合物から、式Iの化合物、またはその塩を調製するためのプロセスは、エーテル性溶媒もしくは炭化水素溶媒、またはそれらの溶媒の混合物中で行われてもよい（例えば、テトラヒドロフラン（THF）、メチルtert-ブチルエーテル（MTBE）、シクロペンチルメチルエーテル（CPME）、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、トルエン、エチルベンゼン、キシレン、クメン、ペンタン、またはヘプタン）。他の好適な条件が、実質的に無水の条件下（例えば、約100 ppm未満、50 ppm未満、または約10 ppm未満の水）で反応を行うために、および、不活性雰囲気下、例えば、ヘリウム、ネオン、アルゴン、または窒素雰囲気下で反応を行うために、使用されてもよい（例えば、約 - 10 °Cで、または約 - 78 °Cでなど、20 °Cまたはそれ未満での反応温度）。特定の変型では、式IIまたはIIIの化合物から、式Iの化合物、またはその塩を調製するためのプロセスは、無水条件下で、約 - 25 °C ~ 約 - 5 °C、または約 - 10 ± 2 °Cの温度で、THF中の窒素雰囲気下で、行われる。

30

【0072】

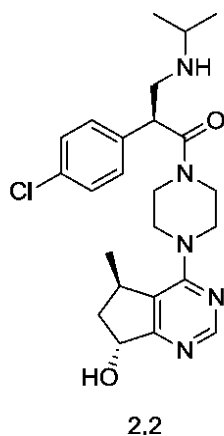
別の実施形態では、式Iの化合物は、Mitchellらに対する米国特許第8,063,050号に記載されるような、AKTの阻害に応答する疾患および障害を治療するためのAKTキナーゼの阻害剤の調製において使用される。

【0073】

別の態様は、式2.2の化合物、またはその塩

40

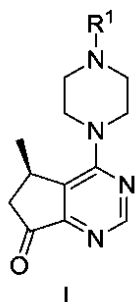
## 【化 1 4】



10

を生成するプロセスを含み、プロセスは、式 I の化合物、またはその塩

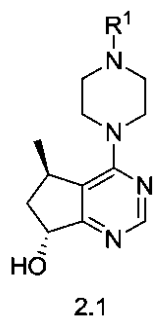
## 【化 1 5】



20

を立体選択的に還元して、式 2 . 1 の化合物、またはその塩

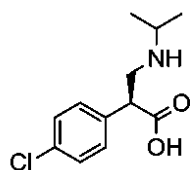
## 【化 1 6】



30

を形成することと、式 2 . 1 の化合物、またはその塩を、式

## 【化 1 7】



40

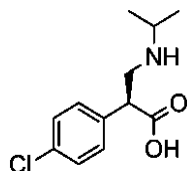
の化合物、またはその塩と反応させて、式 2 . 2 の化合物を形成することを含む。

## 【0074】

別の態様は、式 I の化合物、またはその塩を立体選択的に還元して、式 2 . 1 の化合物、またはその塩を形成することと、式 2 . 1 の化合物、またはその塩を、式



## 【化 18】



の化合物、またはその塩と反応させることとを含むプロセスに従って生成した、式 2 . 2 の化合物、またはその塩を含む。

## 【0075】

本明細書で詳述される化合物は、1つ以上のキラル中心を含んでもよい。従って、所望の場合には、そのような化合物は、純立方異性体（個々の鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体など、または立方異性体濃縮混合物など）として調製または単離され得る。全てのそのような立方異性体（および濃縮混合物）は、別途指示のない限り、本発明の範囲内に含まれる。純立方異性体（または濃縮混合物）は、例えば、当技術分野で周知の光学活性出発物質または立体選択的試薬を使用して調製されてもよい。代替的に、そのような化合物のラセミまたは立方異性体濃縮混合物は、例えば、キラルカラムクロマトグラフィー、キラル分割剤などを使用して分離され得る。

10

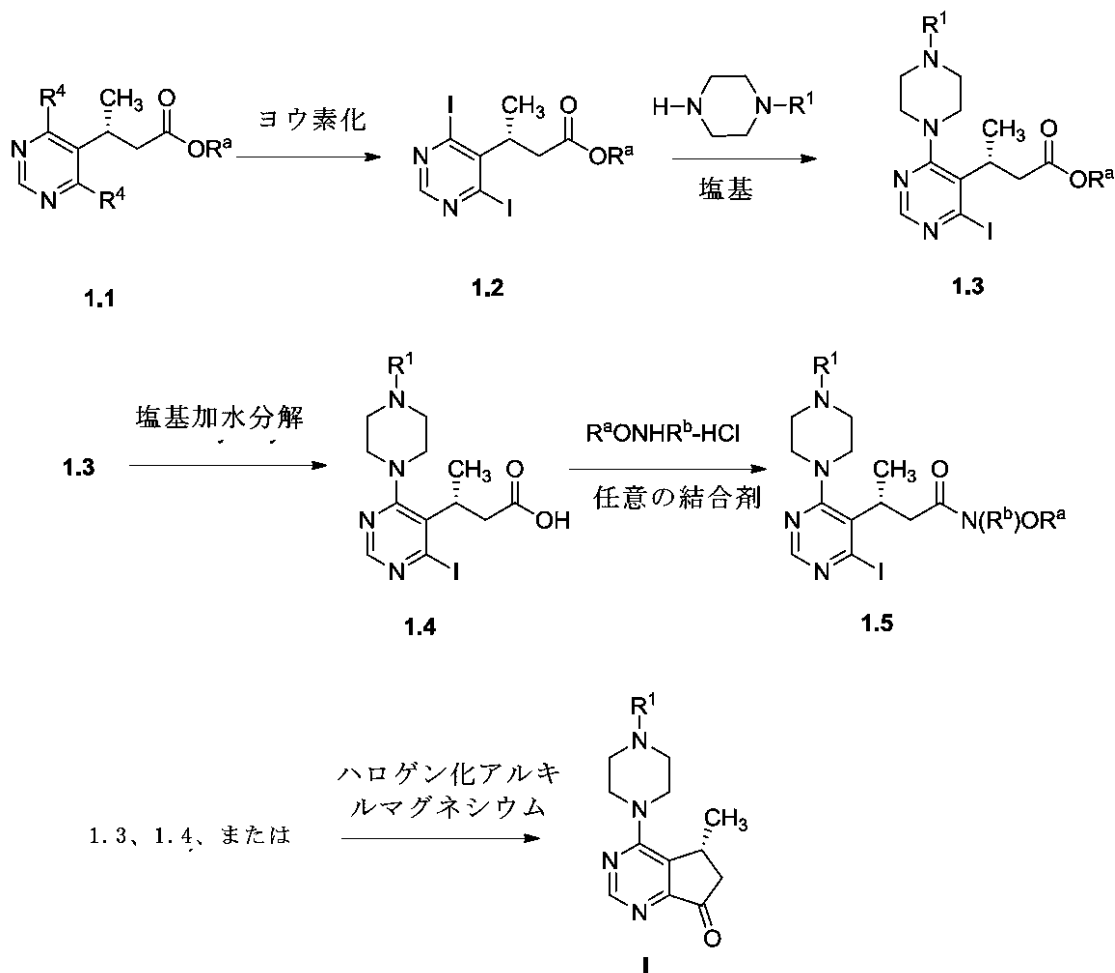
## 【0076】

例示目的のために、スキーム 1 は、本発明の化合物、および主要な中間体を調製するための概括的な方法を示す。個々の反応ステップのより詳細な記載については、下の実施例の項を参照されたい。当業者は、本発明の化合物を合成するために、他の合成経路が使用されてもよいことを理解するであろう。特定の出発物質および試薬がスキーム中で示され、下で考察されるが、様々な誘導体および/または反応条件を提供するために、他の出発物質および試薬が容易に代用され得る。加えて、下に記載の方法によって調製された化合物の多くは、当業者に周知の従来の化学を使用して、本開示を踏まえて、さらに変更され得る。

20

スキーム 1

## 【化 19】



10

20

## 【0077】

スキーム 1 は、 $R^1$ 、 $R^a$ 、および  $R^b$  が独立して、式 I に対する上記の通りに定義される、式 I の化合物を作製するための方法を解説する。化合物 1.1 のヨウ素化剤（例えば、 $NaI$  などの、および任意に酸を伴う、ヨウ化物塩）との反応によって、モノ保護ピペラジンと反応してメチルエステル 1.3 をもたらす、ジヨードピリミジン 1.2 を得る。メチルエステルを、エステルの塩基加水分解によって調製した酸中間体 1.4 を介して、アミド 1.5 に変換する。アミド 1.5 を、グリニャール試薬などの金属化剤（例えば、 $iPrMgCl$ ）で金属化し、環化し、シクロペンチルケトン I を形成する。

30

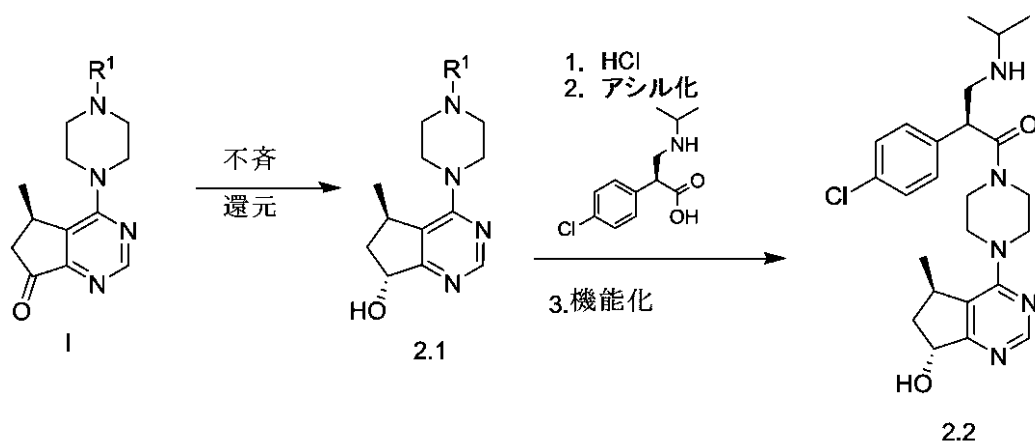
## 【0078】

別の態様では、Mitchell に対して 2011 年 11 月 22 日に交付された米国特許第 8,063,050 号に記載される AKT 阻害剤などの薬学的活性化合物の調製に対する、中間体としての式 I の化合物の使用が提供される。例えば、スキーム 2 で以下に示されるように、式 I の化合物は、参照によって本明細書に組み込まれる、例えば実施例 1.4 に記載のような、2011 年 11 月 22 日に交付された米国特許第 8,063,050 号に記載される通りに、(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オンを調製するために使用され得る。

40

スキーム 2

## 【化 2 0】



## 【0079】

スキーム 2 は、式 2 . 2 の化合物を作製するための方法を解説する。式 I の化合物の不斉還元によって、 $R^1$  が式 I に対して上で定義される、式 2 . 1 の化合物を得る。 $R^1$  が保護基、例えば Boc 基である場合には、化合物 2 . 1 を HCl と反応させ、アシル化し、例えばさらなる脱保護によって官能基化して、化合物 2 . 2 を得ることができる。

## 【0080】

別の態様は、本明細書で提供される任意のプロセス、スキーム、または実施例によって生成される生成物を含む。

## 【実施例】

## 【0081】

本発明は、例示の目的で提供され、限定的であることを意味するものではない、次の実施例への参照によってさらに理解され得る。

## 【0082】

本明細書で使用される略語は、次の通りである。

Aq : 水性

DIPA : ジイソプロピルアミン

DPEA : ジイソプロピルエチルアミン

MTBE : メチル t - ブチルエーテル

TMSCl : クロロトリメチルシラン

MsDPEN : N - メタンスルホニル - 1 , 2 - ジフェニルエチレンジアミン

TsDACH : N - ( p - トルエンスルホニル ) - 1 , 2 - ジアミノシクロヘキサ

ン

Dppp : 1 , 3 - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) プロパン

NMM : 4 - メチルモルホリン

PhME : トルエン

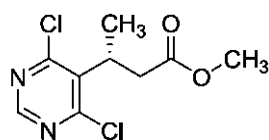
CPME : シクロペンチルメチルエーテル

DBU : 1 , 8 - ジアゾビシクロ [ 5 , 4 0 ] ウンデス - 7 - エン

CDI : 1 , 1' - カルボニルジイミダゾール

## 実施例 1

## 【化 2 1】



6

( R ) - メチル 3 - ( 4 , 6 - ジクロロピリミジン - 5 - イル ) ブタノエート

10

20

30

40

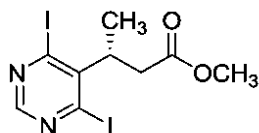
50

## 【 0 0 8 3 】

( R ) - メチル 3 - ( 4 , 6 - ジヒドロキシピリミジン - 5 - イル ) ブタノエート ( 1 . 0 0 k g , 4 . 7 0 m o l )、トルエン ( 4 . 0 0 L )、および 2 , 6 - ルチジン ( 0 . 5 5 0 L , 4 . 7 0 m o l ) の混合物に、オキシ塩化リン ( 0 . 9 6 0 L , 1 0 . 6 m o l ) を、5 0 ℃ でゆっくりと添加した。混合物を 2 4 時間 7 0 ℃ で撹拌した。溶液を 0 ℃ に冷却した。内部温度を 3 0 ℃ 未満に維持しながら、混合物に、2 0 % の水性水酸化ナトリウム ( 8 . 0 0 L の H<sub>2</sub>O 中に約 4 0 . 0 m o l , 1 . 6 0 k g ) をゆっくりと添加し、最終 pH 値 5 ~ 6 を得た。酢酸エチル ( 2 . 5 0 L ) を添加し、0 . 5 時間撹拌し、その後、層を分離させた。水相を酢酸エチル ( 3 × 1 . 0 0 L ) で抽出した。有機物をまとめ、1 N の塩酸 ( 2 × 2 . 5 0 L ) およびブライン ( 2 . 5 0 L ) で洗浄した。有機層をまとめ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ガラス繊維フィルタを通して濾過した。溶液を約 3 . 0 0 m L / g に濃縮し、アセトニトリルで約 7 . 0 0 m L / g に希釈した。この流れを 2 回繰り返し、残渣酢酸エチルおよびトルエンを除去した ( <sup>1</sup> H NMR 分析によって確認した )。残りの粗溶液を、さらなる精製または単離なしで、直接次のステップに対して使用した。 <sup>1</sup> H NMR ( 3 0 0 M H z , C D C l<sub>3</sub> ) 8 . 6 2 ( s , 1 H )、4 . 1 5 ( d d q , J = 8 . 1 , 7 . 2 , 7 . 2 H z , 1 H )、3 . 6 4 ( s , 3 H )、3 . 0 8 ( d d , J = 1 6 . 5 , 8 . 1 H z , 1 H )、2 . 8 6 ( d d , J = 1 6 . 5 , 7 . 2 H z , 1 H )、1 . 4 5 ( d , J = 7 . 2 H z , 3 H )。C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [ M + H ]<sup>+</sup> に対する H R M S 計算値 : 2 4 9 . 0 1 9 2、実測値 2 4 9 . 0 1 9 0。

## 実施例 2

## 【 化 2 2 】



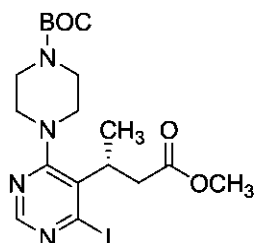
( R ) - メチル 3 - ( 4 , 6 - ジヨードピリミジン - 5 - イル ) ブタノエート

## 【 0 0 8 4 】

アセトニトリル ( 5 4 0 m L ) 中の ( R ) - メチル 3 - ( 4 , 6 - ジクロロピリミジン - 5 - イル ) ブタノエート ( 3 6 . 0 g , 1 4 5 m m o l ) の溶液に、ヨウ化ナトリウム ( 1 5 2 g , 1 . 0 2 m o l ) を添加した。混合物を 3 0 分間 2 5 ℃ で撹拌し、その後、約 5 ℃ に冷却した。メタンスルホン酸 ( 9 . 4 1 m L , 1 . 0 0 当量 ) を 5 分かけて添加した。混合物を 3 時間約 5 ℃ でかき混ぜた。反応器を約 5 ℃ に冷却し、N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 2 0 . 3 m L , 1 1 6 m m o l ) を添加した。混合物を 2 0 ℃ に温めながら、混合物を 1 時間かき混ぜた。飽和亜硫酸ナトリウム溶液をさらなる変色が観察されなくなるまで添加し、ヨウ素を除去した。水 ( 5 4 0 m L ) を添加し、pH を約 5 ~ 7 に調整した。二相混合物を 4 0 ℃ 未満の温度で、減圧下で濃縮し、アセトニトリルを除去した。水性懸濁液を濾過し、4 8 . 8 g ( 収率 7 8 % ) のオフホワイトの固体生成物を得た。 <sup>1</sup> H NMR ( 3 0 0 M H z , C D C l<sub>3</sub> ) 8 . 2 1 ( s , 1 H )、4 . 0 2 ( d d q , J = 7 . 8 , 7 . 5 , 7 . 2 H z , 1 H )、3 . 6 7 ( s , 3 H )、3 . 1 8 ( d d , J = 1 6 . 5 , 7 . 8 H z , 1 H )、2 . 9 1 ( d d , J = 1 6 . 5 , 7 . 5 H z , 1 H )、1 . 4 7 ( d , J = 7 . 2 H z , 3 H )。C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>I<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [ M + H ]<sup>+</sup> に対する H R M S 計算値 : 4 3 2 . 8 9 0 4、実測値 4 3 2 . 8 9 0 6。

## 実施例 3

## 【化 2 3】



(R) - tert - ブチル 4 - ( 6 - ヨード - 5 - ( 4 - メトキシ - 4 - オキソブタン - 2 - イル ) ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

10

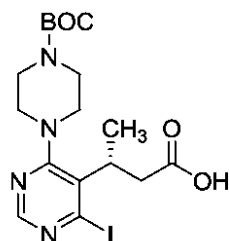
## 【 0 0 8 5】

メタノール ( 4 2 4 m L ) 中の ( R ) - メチル 3 - ( 4 , 6 - ジヨードピリミジン - 5 - イル ) ブタノエート ( 2 1 2 g 、 4 9 1 m m o l ) および B o c - ピペラジン ( 1 0 1 g 、 5 4 0 m m o l ) の溶液に、N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 9 4 . 3 m L 、 5 4 0 m m o l ) を添加した。混合物を 2 4 時間 6 0 で加熱した。メタノールを 4 0 未満で、減圧下で留去した。混合物に 3 1 8 m L のテトラヒドロフランを添加した。上の溶媒交換プロセスを 2 回繰り返した。混合物に、4 2 4 m L のテトラヒドロフラン、2 1 2 m L の飽和水性塩化アンモニウム、および 2 1 . 2 m L の水を添加した。有機層を 2 1 2 m L ( 1 . 0 0 体積 ) の飽和水性塩化アンモニウムで洗浄した。このテトラヒドロフラン溶液を、さらなる精製なしで、次のステップに対して使用した ( 重量アッセイ収率 9 1 % ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 3 0 0 M H z 、 C D C l <sub>3</sub> ) 8 . 2 5 ( s 、 1 H ) 、 3 . 8 0 - 3 . 6 7 ( m 、 1 H ) 、 3 . 6 5 ( s 、 3 H ) 、 3 . 6 0 - 3 . 5 6 ( m 、 4 H ) 、 3 . 2 1 - 3 . 1 8 ( m 、 4 H ) 、 3 . 1 4 ( d d 、 J = 1 6 . 2 、 9 . 0 H z 、 1 H ) 、 2 . 8 1 ( d d 、 J = 1 6 . 2 、 5 . 7 H z 、 1 H ) 、 1 . 4 8 ( s 、 9 H ) 、 1 . 4 7 ( d 、 J = 7 . 2 H z 、 3 H ) 。 C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> I N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> [ M + H ] <sup>+</sup> に対する H R M S 計算値 : 4 9 1 . 1 1 5 0 、実測値 4 9 1 . 1 1 5 4 。

20

## 実施例 4

## 【化 2 4】



( R ) - 3 - ( 4 - ( 4 - ( tert - ブトキシカルボニル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 6 - ヨード - ピリミジン - 5 - イル ) ブタン酸

30

## 【 0 0 8 6】

テトラヒドロフラン ( 6 5 7 m L ) 中の ( R ) - tert - ブチル 4 - ( 6 - ヨード - 5 - ( 4 - メトキシ - 4 - オキソブタン - 2 - イル ) ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキシレート ( 2 1 9 g 、 0 . 4 4 7 m o l ) の溶液に、3 2 9 m L の水中の水酸化リチウム水和物 ( 5 6 . 2 g 、 1 . 3 4 m o l ) の溶液を、2 5 で添加した。混合物を 5 時間 2 5 で撹拌した。底水層を廃棄した。混合物を 5 で 1 N の塩酸で酸性化し、最終 pH 値約 1 ~ 2 を得た。層を分離させた。その後、最上層を酢酸イソプロピル ( 4 4 0 m L x 3 ) で抽出し、底層とまとめて、水 ( 2 2 0 m L x 2 ) で洗浄した。溶媒を 5 0 未満で、減圧下で留去した。残渣酢酸イソプロピルを、5 0 未満で、減圧下でヘプタンを用いて共沸除去した。生成物を徐々に沈殿させ、濾過して、オフホワイトから淡黄色の粉末を得た ( 1 9 6 g 、収率 8 4 % ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 3 0 0 M H z 、 C D C l <sub>3</sub> ) 8 . 2 7 ( s 、 1 H ) 、 3 . 8 0 - 3 . 6 8 ( m 、 1 H ) 、 3 . 5 9 - 3 . 5 6 ( m 、 4 H ) 、 3 . 2 3 - 3 . 1 4 ( m 、 5 H ) 、 2 . 8 6 ( d d 、 J = 1 6 . 5 、 5 . 4

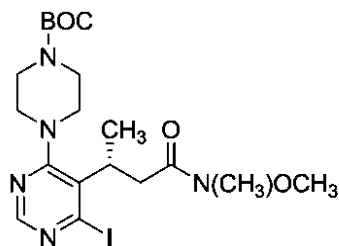
40

50

H z、1 H)、1.50 (d、J = 7.2 Hz、3 H)、1.48 (s、9 H)。C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>IN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> に対する HRMS 計算値：477.0993、実測値 477.0995。

#### 実施例 5

##### 【化 25】



10

(R) - tert - ブチル 4 - ( 6 - ヨード - 5 - ( 4 - メトキシ ( メチル ) アミノ ) - 4 - オキシブタン - 2 - イル ) ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

##### 【0087】

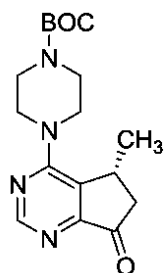
テトラヒドロフラン ( 700 mL ) 中の ( R ) - 3 - ( 4 - ( 4 - ( tert - ブトキシカルボニル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 6 - ヨードピリミジン - 5 - イル ) ブタン酸 ( 100 g、210 mmol ) の溶液に、1, 1' - カルボニルジイミダゾール ( 40.9 g、252 mmol ) を分割で添加した。反応混合物を 1 時間 20 で攪拌し、5 に冷却した。N, O - ジメチルヒドロキシアミン塩酸塩 ( 41.0 g、420 mmol )、続いて N - メチルモルホリン ( 6.94 mL、63.0 mmol ) を、分割で添加した。混合物を約 1 時間 5 で攪拌し、ゆっくりと室温に温め、24 時間攪拌した。飽和水性塩化アンモニウム ( 500 mL ) および水 ( 150 mL ) を添加して、明確な相分離を得た。有機層を飽和水性塩化アンモニウム ( 500 mL ) およびブライン ( 200 mL ) で洗浄した。残留水を、テトラヒドロフランでの同時蒸着によって、500 ppm 未満に共沸除去した。テトラヒドロフラン中の溶液としての生成物を、さらなる精製または単離なしで、次のステップに対して使用した ( 重量アッセイ収率：> 99% )。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz、CDCl<sub>3</sub> ) 8.23 (s、1 H)、3.84 (ddq、J = 9.0、7.2、5.1 Hz、1 H)、3.72 (s、3 H)、3.61 - 3.57 (m、4 H)、3.42 (dd、J = 16.5、9.0 Hz、1 H)、3.25 - 3.21 (m、4 H)、3.17 (s、3 H)、2.76 (dd、J = 16.5、5.1 Hz、1 H)、1.47 (s、9 H)、1.47 (d、J = 7.2 Hz、3 H)。C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>IN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> に対する HRMS 計算値：520.1415、実測値 520.1413。

20

30

#### 実施例 6

##### 【化 26】



40

( R ) - tert - ブチル 4 - ( 5 - メチル - 7 - オキシ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

##### 【0088】

##### 方法 A：

テトラヒドロフラン ( 600 mL ) 中の ( R ) - tert - ブチル 4 - ( 6 - ヨード - 5 - ( 4 - ( メチル ( フェニル ) アミノ ) - 4 - オキシブタン - 2 - イル ) ピリミジン -

50

4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (109 g、210 mmol) の溶液を、30 分間窒素でパージした。イソプロピルマグネシウムクロリド溶液 (テトラヒドロフラン中に 159 mL、210 mmol、1.32 M) を、-15 で滴加した。混合物を 1 時間 -10 で攪拌し、内部温度を 10 未満に維持しながら、20 重量%の冷たい水性塩化アンモニウム (600 mL) の中に攪拌しながらゆっくりと移動させた。その後、有機層を飽和水性塩化アンモニウム (500 mL) で洗浄した。テトラヒドロフランを 40 未満で、減圧下で留去した。メチル tert - ブチルエーテル (350 mL)、続いてヘプタン (350 mL) を、35 ~ 40 の内部温度を維持しながら、ゆっくりと添加した。混合物を 20 にゆっくりと冷却し、プロセスの間、生成物を徐々に沈殿させた。スラリーを濾過し、濾液を真空下、40 で乾燥させて、灰色の固体を得た (2つのステップを通して 52.3 g、収率 75%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 8.73 (s、1H)、3.92 - 3.83 (m、2H)、3.73 - 3.49 (m、7H)、2.96 (dd、J = 16.5、7.2 Hz、1H)、2.33 (dd、J = 16.5、1.8 Hz、1H)、1.50 (s、9H)、1.32 (d、J = 6.9 Hz、3H)。C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> に対する HRMS 計算値: 333.1921、実測値 333.1924。

【0089】

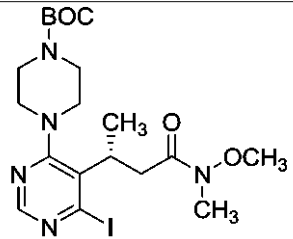
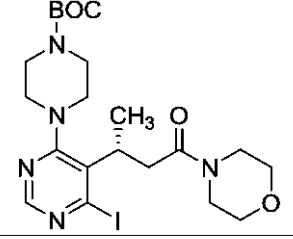
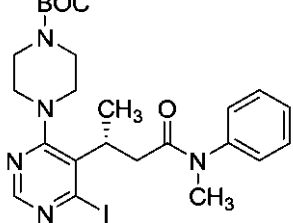
方法 B:

表 1 は、上の手順に従って (R) - tert - ブチル 4 - (5 - メチル - 7 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートを調製するために使用した、例示的な基質を示す。「基質」縦列中の化合物を、上の手順における (R) - tert - ブチル 4 - (6 - ヨード - 5 - (4 - (メチル (フェニル) アミノ) - 4 - オキソブタン - 2 - イル) ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの代わりに使用し、反応の条件は「スケールおよび条件」縦列に示し、全ての他の条件は実質的に同一である。「収率」縦列中に示す数量は、HPLC - MS によって測定した通りの、粗反応混合物中の環化生成物のピーク面積百分率を表す。丸括弧内に示す数量は、単離収率を表す。最終生成物 (R) - tert - ブチル 4 - (5 - メチル - 7 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートは、下記の反応から単離しなかった。

10

20

【表 1 - 1】

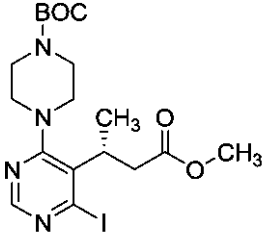
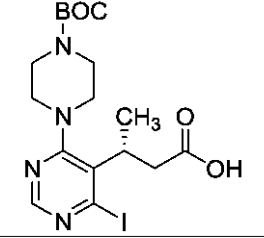
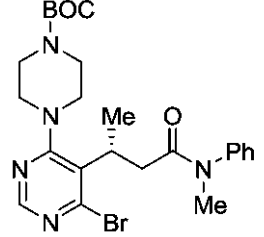
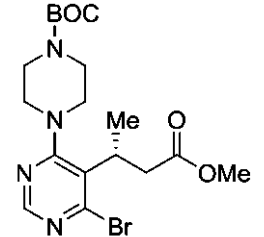
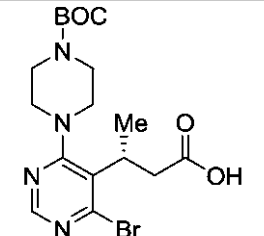
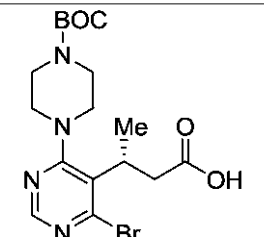
実施例番号	基質	スケールおよび条件	収率%
6.1		500mg、-20℃	>95 (88)
6.2		500mg、-20℃	88
6.3		500mg、-20℃	85 (83)

10

20



【表 1 - 2】

6.4		500mg、-20℃	67
6.5		500mg、-20℃	90(33)
6.6		<i>i</i> -PrMgCl・LiCl (2.2 当量)、室 温、42 時間	26
6.7		<i>i</i> -PrMgCl・LiCl (2.2 当量)、室 温、3 時間	15
6.8		<i>n</i> -BuLi (4.0 当量) THF、-78℃、60 分、 -78℃で飽和 NH <sub>4</sub> Cl で反応停止	78
6.9		<i>n</i> -BuLi (3.0 当量) THF、-78℃、30 分、-78℃で MeOH で反応停止	45

## 【0090】

実施例 1 ～ 6 a に記載された実験は、キログラム規模で行われ、同程度またはより良好な収率を得た。

## 【0091】

本明細書で引用される全ての特許、特許出願、文書、および論文は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

10

20

30

40

## フロントページの続き

- (72)発明者 アスキン, デイビッド  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080-4990, サウス サンフランシスコ, ディーエヌイー ウェイ 1, ジェネンテック, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ハン, チョン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080-4990, サウス サンフランシスコ, ディーエヌイー ウェイ 1, ジェネンテック, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 レーン, ジョナサン ダブリュー.  
アメリカ合衆国 コロラド 80301, ボールダー, ウォールナット ストリート 3200, アレイ バイオフィーマ インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 リマルチュック, トラヴィス  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080-4990, サウス サンフランシスコ, ディーエヌイー ウェイ 1, ジェネンテック, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 シャーキャ, セイガー  
アメリカ合衆国 コロラド 80301, ボールダー, ウォールナット ストリート 3200, アレイ バイオフィーマ インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ソーウェル, シー. グレゴリー  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080-4990, サウス サンフランシスコ, ディーエヌイー ウェイ 1, ジェネンテック, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 スペンサー, ケイス エル.  
アメリカ合衆国 コロラド 80301, ボールダー, ウォールナット ストリート 3200, アレイ バイオフィーマ インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ステンゲル, ピーター ジェイ.  
アメリカ合衆国 コロラド 80301, ボールダー, ウォールナット ストリート 3200, アレイ バイオフィーマ インコーポレイテッド 気付

審査官 齋藤 光介

(56)参考文献 国際公開第2011/050016(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

CAplus/REGISTRY(STN)