

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7179014号

(P7179014)

(45)発行日 令和4年11月28日(2022.11.28)

(24)登録日 令和4年11月17日(2022.11.17)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 401/04 (2006.01)

C 0 7 D 401/04

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 31/454(2006.01)

A 6 1 K 31/454

C 0 7 D 211/26 (2006.01)

C 0 7 D 211/26

請求項の数 26 (全79頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-557567(P2019-557567)

(86)(22)出願日 平成30年4月24日(2018.4.24)

(65)公表番号 特表2020-517668(P2020-517668  
A)

(43)公表日 令和2年6月18日(2020.6.18)

(86)国際出願番号 PCT/US2018/029131

(87)国際公開番号 WO2018/200517

(87)国際公開日 平成30年11月1日(2018.11.1)

審査請求日 令和3年4月26日(2021.4.26)

(31)優先権主張番号 62/489,387

(32)優先日 平成29年4月24日(2017.4.24)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/489,415

(32)優先日 平成29年4月24日(2017.4.24)

最終頁に続く

(73)特許権者 514118169

テサロ, インコーポレイテッド

アメリカ合衆国デラウェア州、ウィルミ  
ントン、リトル、フォールズ、ドライブ  
、251

(74)代理人 100091982

弁理士 永井 浩之

(74)代理人 100091487

弁理士 中村 行孝

(74)代理人 100105153

弁理士 朝倉 悟

(74)代理人 100143971

藤井 宏行

(74)代理人 100126099

弁理士 反町 洋

最終頁に続く

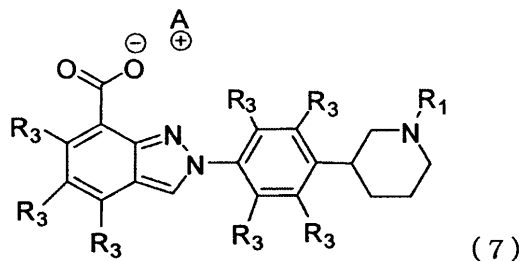
(54)【発明の名称】 ニラパリブの製造方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(7)の塩:

【化1】



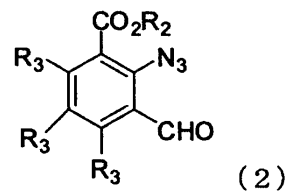
10

を製造する方法であって、

(a) 式(2)の化合物:

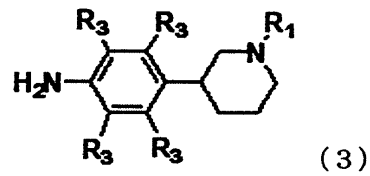
20

【化 2】



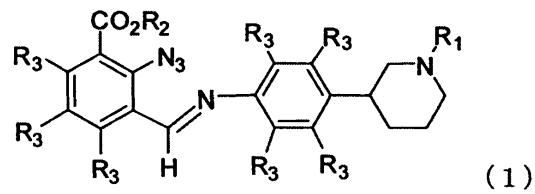
またはその塩を式 ( 3 ) の化合物 :

【化 3】



またはその塩と接触させる工程、を含んでなる、式 ( 1 ) の化合物 :

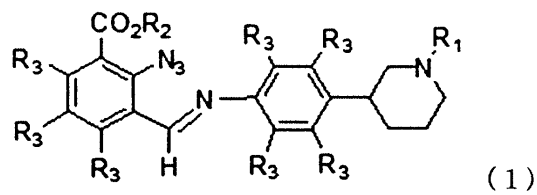
【化 4】



またはその塩を製造する工程、

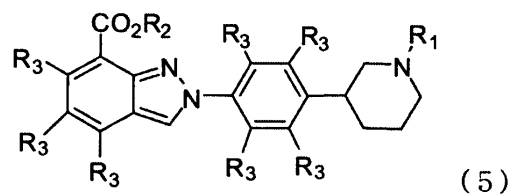
( b ) 前記式 ( 1 ) の化合物 :

【化 5】



またはその塩を触媒と接触させる工程、を含んでなる、式 ( 5 ) の化合物 :

【化 6】



またはその塩を製造する工程、および

( c ) 前記式 ( 5 ) の化合物 :

10

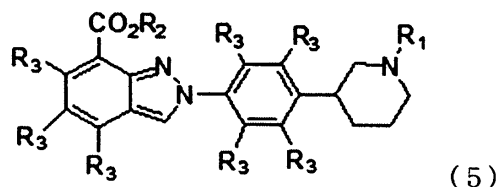
20

30

40

50

## 【化 7】



[ 式中、

$R_1$  は、H またはアミン保護基であり；

$R_2$  は、H、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  ハロアルキル、またはアリールであり； 各  $R_3$  は、独立に、H、ハロゲン、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  ハロアルキル、またはアリールであり、かつ

A は、陽イオンである ]

またはその塩を金属水酸化物と接触させる工程、  
を含んでなる、方法。

## 【請求項 2】

工程 (a) における接触がトリフルオロ酢酸 (TFA) の存在下で行われる、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

$R_1$  が、tert-ブチルオキシカルボニル (Boc)、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル (Fmoc)、カルボキシベンジル基 (Cbz)、p-メトキシベンジルカルボニル (Moz)、アセチル (Ac)、ベンゾイル (Bz)、p-メトキシベンジル (PMB)、3,4-ジメトキシベンジル (DMPM)、p-メトキシフェニル (PMP)、2-ナフチルメチルエーテル (Nap)、トシル (Ts)、またはクロロギ酸トリクロロエチル (Troc) である、請求項 1 または 2 に記載の方法。

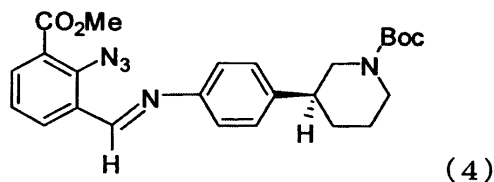
## 【請求項 4】

$R_1$  が、tert-ブチルオキシカルボニル基 (Boc) である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 5】

前記式 (1) の化合物またはその塩が、式 (4)：

## 【化 8】



の構造を有する、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 6】

工程 (b) における前記触媒がトリフルオロメタンスルホン酸銅 (II) ( $Cu(OTf)_2$ ) である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 7】

工程 (b) における接触がテトラヒドロフラン (THF) の存在下で行われる、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 8】

工程 (b) の前記式 (5) の化合物が、式 (6)：

10

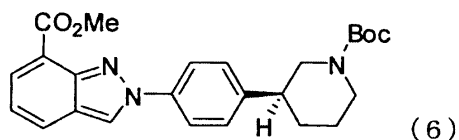
20

30

40

50

【化 9】



の構造を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

工程 (c) における前記陽イオンが金属陽イオンである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

前記金属陽イオンがアルカリ金属陽イオンである、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記アルカリ金属陽イオンがリチウム陽イオンである、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

$R_1$  がアミン保護基である、請求項 9 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

前記アミン保護基が、tert-ブチルオキシカルボニル (Boc)、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル (Fmoc)、カルボキシベンジル基 (Cbz)、p-メトキシベンジルカルボニル (Moz)、アセチル (Ac)、ベンゾイル (Bz)、p-メトキシベンジル (PMB)、3,4-ジメトキシベンジル (DMPM)、p-メトキシフェニル (PMP)、2-ナフチルメチルエーテル (Nap)、トシル (Ts)、またはクロロギ酸トリクロロエチル (Troc) である、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

前記アミン保護基が、tert-ブチルオキシカルボニル基 (Boc) である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

$R_2$  が  $C_{1-10}$  アルキルである、請求項 1 または 9 ~ 14 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

$R_2$  がメチルである、請求項 15 に記載の方法。

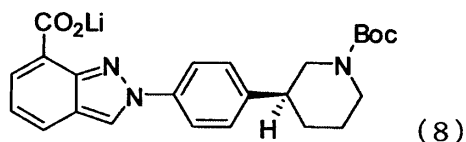
【請求項 17】

各  $R_3$  が H である、請求項 1 または 9 ~ 16 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

前記式 (7) の塩が、式 (8) :

【化 10】



の構造を有する、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

以下の構造を有する水和物塩：

10

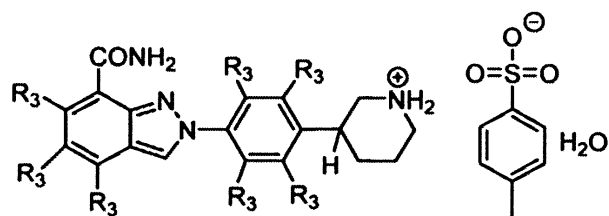
20

30

40

50

【化 1 1】

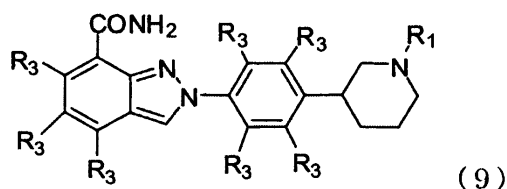


を製造する工程であって、

( a ) 式 ( 9 ) の化合物 :

10

【化 1 2】



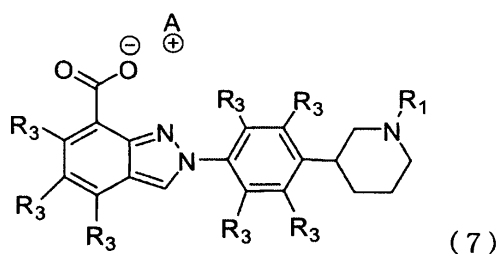
( 9 )

またはその塩を製造する工程であって、

式 ( 7 ) の塩 :

20

【化 1 3】



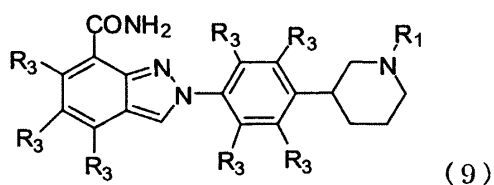
( 7 )

を酸の存在下でカップリング試薬および水酸化アンモニウムと接触させる工程を含んでなる、工程、および

30

( b ) 前記式 ( 9 ) の化合物 :

【化 1 4】



( 9 )

〔 式中、

R<sub>1</sub> は、H またはアミン保護基であり ;

40

各 R<sub>3</sub> は、独立に、H、ハロゲン、C<sub>1</sub> - 10 アルキル、C<sub>1</sub> - 10 ハロアルキル、またはアリールであり ; かつ

A は、陽イオンである 〕

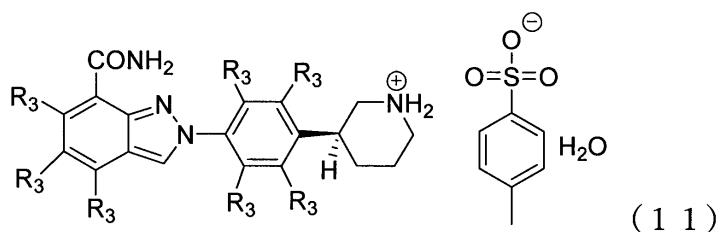
またはその塩をパラ - トルエン sulfon 酸一水和物 ( p T S A · H<sub>2</sub>O ) と接触させる工程を含んでなる工程、をさらに含んでなる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記水和物塩が、式 ( 1 1 ) :

50

【化 1 5】



の構造を有する、請求項 1 9 に記載の方法。

10

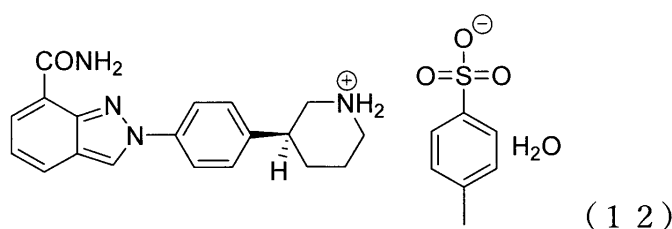
【請求項 2 1】

各 R<sub>3</sub> が H である、請求項 1 9 または 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記式 ( 1 1 ) の塩が、式 ( 1 2 ) :

【化 1 6】



20

の構造を有する、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 3】

( a ) トシル酸 ( R ) - ニラパリブー水和物およびトシル酸 ( S ) - ニラパリブー水和物を含んでなる混合物を、水および第 1 の有機溶媒と接触させること；

( b ) 濾過により混合物からトシル酸 ( S ) - ニラパリブー水和物を分離して、エナンチオマー豊富化トシル酸 ( S ) - ニラパリブー水和物を形成させること；ならびに

( c ) エナンチオマー豊富化トシル酸 ( S ) - ニラパリブー水和物を、第 2 の有機溶媒、水、またはその任意の組合せと接触させて、エナンチオマー豊富化トシル酸 ( S ) - ニラパリブー水和物の結晶形を形成させること；

30

を含む、式 ( 1 2 ) のエナンチオマー豊富化トシル酸 ( S ) - ニラパリブー水和物を製造する工程、

をさらに含んでなる、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 4】

エナンチオマー豊富化トシル酸 ( S ) - ニラパリブー水和物の結晶形を湿式粉碎することをさらに含んでなる、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記第 1 の有機溶媒がアセトニトリルであり、場合により、2 0 0 : 1 ~ 1 : 2 0 0、あるいは 5 : 1 ~ 1 : 5 の水：第 1 の有機溶媒比 ( v / v ) が接触に用いられる、請求項 2 3 または 2 4 に記載の方法。

40

【請求項 2 6】

前記第 2 の有機溶媒がジメチルスルホキシド ( D M S O ) であり、場合により、2 0 0 : 1 ~ 1 : 2 0 0、あるいは 5 : 1 ~ 1 : 5 の水：第 2 の有機溶媒比 ( v / v ) が接触に用いられる、請求項 2 3 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【相互参照】

【0 0 0 1】

本出願は、2 0 1 7 年 4 月 2 4 日出願の米国仮出願第 6 2 / 4 8 9 , 3 8 7 号および 2

50

017年4月24日出願の米国仮出願第62/489,415号の利益を主張するものであり、これは引用することによりその全内容が本明細書の一部とされる。

【発明の概要】

【0002】

ニラパリブは、経口的に有効で強力なポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ、またはPARP阻害剤である。ニラパリブおよびその薬学上許容可能な塩は、国際公開第WO2007/113596号および欧州特許第EP2007733B1号；国際公開第WO2008/084261号および米国特許第8,071,623号；および国際公開第WO2009/087381号および米国特許第8,436,185号に開示されている。ニラパリブおよびその薬学上許容可能な塩を製造する方法は、国際公開第WO2014/088983号および同第WO2014/088984号に開示されている。癌をニラパリブおよびその薬学上許容可能な塩で治療する方法は、米国仮特許出願第62/356,461号、同第62/402,427号、および同第62/470,141号に開示されている。以上の各参考文献の内容は引用することによりそれらの全内容が本明細書の一部とされる。

10

【0003】

PARPは、DNA修復、遺伝子発現、細胞周期制御、細胞内輸送およびエネルギー代謝を含む細胞の多くの機能に関与するタンパク質のファミリーである。PARPタンパク質は、塩基除去修復経路を介した一本鎖切断修復に重要な役割を果たす。PARP阻害剤は、BRCA1およびBRCA2などの既存のDNA修復欠陥を有する腫瘍に対する単剤療法としての、また、DNA損傷を誘発する抗癌薬とともに投与する場合の併用療法としての活性が示されている。PARP阻害剤は、BRCA1およびBRCA2などの既存のDNA修復欠陥を有する腫瘍に対する単剤療法としての、また、DNA損傷を誘発する抗癌薬とともに投与する場合の併用療法としての活性が示されている。

20

【0004】

卵巣癌の治療におけるいくつかの進展にもかかわらず、ほとんどの患者はやがて再発し、その後の付加的治療に対する奏効は期間が限られる場合が多い。生殖細胞系BRCA1またはBRCA2突然変異を有する女性は、高悪性度漿液性卵巣癌(HGSOC)を発症する高いリスクを有し、このような患者の腫瘍はPARP阻害剤による治療に特に感受性があると思われる。加えて、公開されている科学文献では、生殖細胞系BRCA1またはBRCA2突然変異を持たない白金感受性HGSOC患者もまた、PARP阻害剤による治療から臨床利益を受ける可能性がある。

30

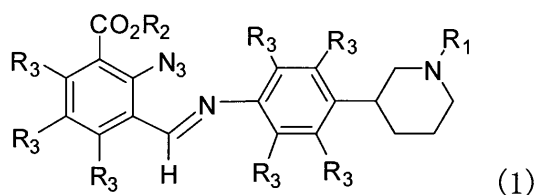
【0005】

本明細書では、ニラパリブおよびその薬学上許容可能な塩、ならびにニラパリブの合成に有用な中間体およびそれらの塩を製造する方法が開示される。

【0006】

一つの側面では、式(1)：

【化1】

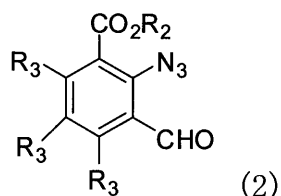


40

の化合物またはその塩を製造する方法であって、式(2)：

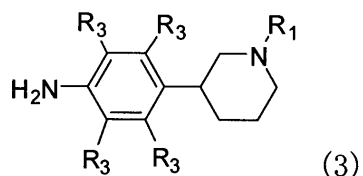
50

## 【化 2】



の化合物またはその塩を、式 ( 3 ) :

## 【化 3】



の化合物またはその塩と接触させることを含んでなる方法 [ 式中、 $R_1$  は、H またはアミン保護基であり； $R_2$  は、H、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  ハロアルキル、またはアリールであり；かつ、各  $R_3$  は、独立に、H、ハロゲン、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  ハロアルキル、またはアリールである ] が、本明細書に開示される。いくつかの実施態様では、接触は、水分子の形成をもたらす。

## 【0007】

いくつかの実施態様では、接触は酸の存在下で行われる。いくつかの実施態様では、酸は、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、カプロン酸、シュウ酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、安息香酸、炭酸、尿酸、タウリン、*p*-トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、アミノメチルホスホン酸、トリフルオロ酢酸 ( T F A )、ホスホン酸、硫酸、硝酸、リン酸、塩酸、エタンスルホン酸 ( E S A )、またはその任意の組合せである。いくつかの実施態様では、酸は T F A である。

## 【0008】

いくつかの実施態様では、 $R_1$  はアミン保護基である。いくつかの実施態様では、アミン保護基は、*tert*-ブチルオキシカルボニル ( B o c )、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル ( F m o c )、カルボキシベンジル基 ( C b z )、*p*-メトキシベンジルカルボニル ( M o z )、アセチル ( A c )、ベンゾイル ( B z )、*p*-メトキシベンジル ( P M B )、3,4-ジメトキシベンジル ( D M P M )、*p*-メトキシフェニル ( P M P )、2-ナフチルメチルエーテル ( N a p )、トシル ( T s )、またはクロロギ酸トリクロロエチル ( T r o c ) である。いくつかの実施態様では、アミン保護基は、*tert*-ブチルオキシカルボニル基 ( B o c ) である。

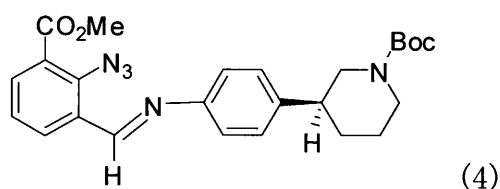
## 【0009】

いくつかの実施態様では、 $R_2$  は  $C_{1-10}$  アルキルである。いくつかの実施態様では、 $R_2$  はメチルである。いくつかの実施態様では、各  $R_3$  は H である。

## 【0010】

いくつかの実施態様では、式 ( 1 ) の化合物またはその塩は、式 ( 4 ) :

## 【化 4】



の構造を有する。いくつかの実施態様では、式 ( 1 ) の化合物は、式 ( 4 ) の構造を有す

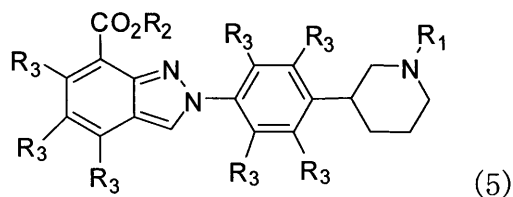


る。

【 0 0 1 1 】

別の側面では、式 ( 5 ) :

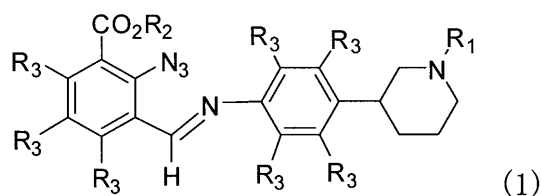
【 化 5 】



10

の化合物またはその塩を製造する方法であって、式 ( 1 ) :

【 化 6 】



20

の化合物またはその塩を触媒と接触させることを含んでなる方法 [ 式中、 $R_1$  は、 $H$  またはアミン保護基であり ;  $R_2$  は、 $H$ 、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  ハロアルキル、またはアリールであり ; かつ、各  $R_3$  は、独立に、 $H$ 、ハロゲン、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  ハロアルキル、またはアリールである ] が、本明細書に開示される。

【 0 0 1 2 】

いくつかの実施態様では、触媒は、ルイス酸、またはその溶媒和物を含んでなる。いくつかの実施態様では、ルイス酸は、式  $MX_n$  を有し、ここで、 $M$  は、 $Cu$ 、 $Zn$ 、 $B$ 、 $Ti$ 、 $Fe$ 、 $Ni$ 、 $Co$ 、 $Al$ 、または  $Ag$  であり、ここで、 $X$  は、ハロゲン化物、トリフラート、リン酸塩、フルオロリン酸塩、または酢酸塩であり、ここで、 $n$  は、1、2、3、または 4 である。いくつかの実施態様では、 $M$  は  $Cu$  である。いくつかの実施態様では、ルイス酸は銅塩である。いくつかの実施態様では、銅塩はトリフルオロメタンスルホン酸銅 (  $II$  ) (  $Cu(OTf)_2$  ) である。

30

【 0 0 1 3 】

いくつかの実施態様では、接触は溶媒の存在下で行われる。いくつかの実施態様では、溶媒は、 $N,N$ -ジメチルホルムアミド (dimethylformide) (  $DMF$  )、 $t$ -ブタノール、ジメトキシエタン (  $DME$  )、アセトニトリル、ジクロロメタン (  $DCM$  )、テトラヒドロフラン (  $THF$  )、2-メチルテトラヒドロフラン (  $ME-THF$  )、イソプロピルアルコール、メタノール、エタノール、またはその任意の組合せを含んでなる。いくつかの実施態様では、溶媒は  $THF$  を含んでなる。

【 0 0 1 4 】

40

いくつかの実施態様では、 $R_1$  はアミン保護基である。いくつかの実施態様では、アミン保護基は、 $tert$ -ブチルオキシカルボニル (  $Boc$  )、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル (  $Fmoc$  )、カルボキシベンジル基 (  $Cbz$  )、 $p$ -メトキシベンジルカルボニル (  $Moz$  )、アセチル (  $Ac$  )、ベンゾイル (  $Bz$  )、 $p$ -メトキシベンジル (  $PMB$  )、3,4-ジメトキシベンジル (  $DMPM$  )、 $p$ -メトキシフェニル (  $PMP$  )、2-ナフチルメチルエーテル (  $Nap$  )、トシル (  $Ts$  )、またはクロロギ酸トリクロロエチル (  $Troc$  ) である。いくつかの実施態様では、アミン保護基は、 $tert$ -ブチルオキシカルボニル基 (  $Boc$  ) である。

【 0 0 1 5 】

いくつかの実施態様では、 $R_2$  は  $C_{1-10}$  アルキルである。いくつかの実施態様では、

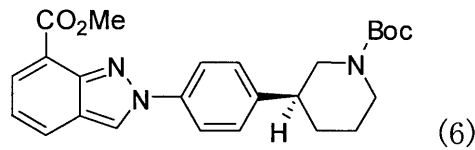
50

R<sub>2</sub>はメチルである。いくつかの実施態様では、各 R<sub>3</sub>はHである。

【 0 0 1 6 】

いくつかの実施態様では、式 ( 5 ) の化合物またはその塩は、式 ( 6 ) :

【 化 7 】



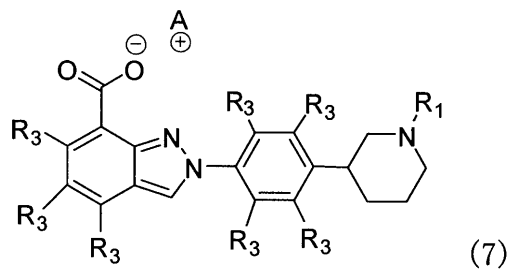
10

の構造を有する。いくつかの実施態様では、式 ( 5 ) の化合物は、式 ( 6 ) の構造を有する。

【 0 0 1 7 】

別の側面では、式 ( 7 ) :

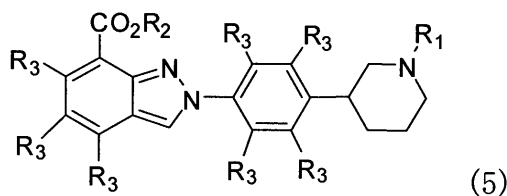
【 化 8 】



20

の塩を製造する方法であって、式 ( 5 ) :

【 化 9 】



30

の化合物またはその塩を金属水酸化物と接触させることを含んでなる方法 [ 式中、R<sub>1</sub>は、Hまたはアミン保護基であり；R<sub>2</sub>は、H、C<sub>1</sub>-10アルキル、C<sub>1</sub>-10ハロアルキル、またはアリールであり；各 R<sub>3</sub>は、独立に、H、ハロゲン、C<sub>1</sub>-10アルキル、C<sub>1</sub>-10ハロアルキル、またはアリールであり；かつ、Aは、陽イオンである ] が、本明細書に開示される。

【 0 0 1 8 】

いくつかの実施態様では、陽イオンは、無機または有機陽イオンである。いくつかの実施態様では、陽イオンは金属陽イオンである。いくつかの実施態様では、金属陽イオンはアルカリ金属陽イオンである。いくつかの実施態様では、アルカリ金属陽イオンは、リチウム陽イオン、ナトリウム陽イオン、カリウム陽イオン、ルビジウム陽イオン、セシウム陽イオン、またはフランシウム陽イオンである。いくつかの実施態様では、アルカリ金属陽イオンはリチウム陽イオンである。

40

【 0 0 1 9 】

いくつかの実施態様では、R<sub>1</sub>はアミン保護基である。いくつかの実施態様では、アミン保護基は、tert-ブチルオキシカルボニル (Boc)、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル (Fmoc)、カルボキシベンジル基 (Cbz)、p-メトキシベンジルカルボニル (Moz)、アセチル (Ac)、ベンゾイル (Bz)、p-メトキシベンジル (PMB)、3,4-ジメトキシベンジル (DMPM)、p-メトキシフェニル (PMP

50

）、2-ナフチルメチルエーテル（Nap）、トシル（Ts）、またはクロロギ酸トリクロロエチル（Troc）である。いくつかの実施態様では、アミン保護基は、tert-ブチルオキシカルボニル基（Boc）である。

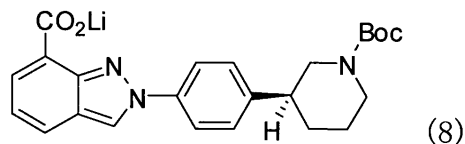
【0020】

いくつかの実施態様では、 $R_2$ は $C_{1-10}$ アルキルである。いくつかの実施態様では、 $R_2$ はメチルである。いくつかの実施態様では、各 $R_3$ はHである。

【0021】

いくつかの実施態様では、式（7）の塩は、式（8）：

【化10】



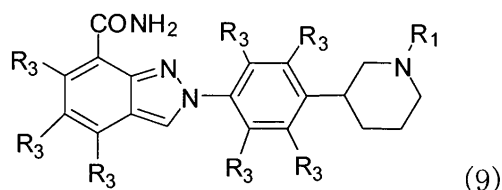
10

の構造を有する。

【0022】

別の側面では、式（9）：

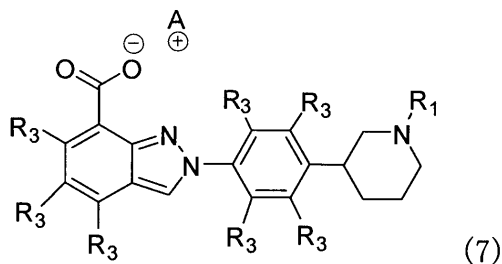
【化11】



20

の化合物またはその塩を製造する方法であって、式（7）：

【化12】



30

の化合物またはその塩を、カップリング試薬および水酸化アンモニウムと接触させることを含んでなる方法〔式中、 $R_1$ は、Hまたはアミン保護基であり； $R_2$ は、H、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ ハロアルキル、またはアリールであり；各 $R_3$ は、独立に、H、ハロゲン、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ ハロアルキル、またはアリールであり；かつ、Aは、陽イオンである〕が、本明細書に開示される。

40

【0023】

いくつかの実施態様では、陽イオンは、無機または有機陽イオンである。いくつかの実施態様では、陽イオンは金属陽イオンである。いくつかの実施態様では、金属陽イオンはアルカリ金属陽イオンである。いくつかの実施態様では、アルカリ金属陽イオンは、リチウム陽イオン、ナトリウム陽イオン、カリウム陽イオン、ルビジウム陽イオン、セシウム陽イオン、またはフランシウム陽イオンである。いくつかの実施態様では、アルカリ金属陽イオンはリチウム陽イオンである。

【0024】

いくつかの実施態様では、カップリング試薬は、カルボニルジイミダゾール（CDI）、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、3-（ジエトキシホスホリルオ

50

キシ) - 1, 2, 3 - ベンゾトリアジン - 4 (3H) - オン (DEPBT)、N, N' - ジ  
 イソプロピルカルボジイミド、1 - [ビス(ジメチルアミノ)メチレン] - 1H - 1, 2  
 , 3 - トリアゾロ[4, 5 - b]ピリジニウム3 - オキシドヘキサフルオロホスファート  
 (HATU)、2 - (1H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラ  
 メチルウロニウムヘキサフルオロホスファート (HBTU)、1 - ヒドロキシ - 7 - アザ  
 ベンゾトリアゾール (HOAt)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt)、7 - ア  
 ザベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ)トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホ  
 スファート (PyAOP)、またはベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシトリピロリジ  
 ノホスホニウムヘキサフルオロホスファート (PyBOP) である。いくつかの実施態様  
 では、カップリング試薬はCDIである。

10

## 【0025】

いくつかの実施態様では、接触は溶媒の存在下で行われる。いくつかの実施態様では、  
 溶媒は、N, N - ジメチルホルムアミド(dimethylformide) (DMF)、t - ブタノール  
 、ジメトキシエタン (DME)、アセトニトリル、ジクロロメタン (DCM)、テトラヒ  
 ドロフラン (THF)、2 - メチルテトラヒドロフラン (ME - THF)、イソプロピル  
 アルコール、メタノール、エタノール、またはその任意の組合せを含んでなる。いくつか  
 の実施態様では、溶媒はDMFを含んでなる。

## 【0026】

いくつかの実施態様では、接触は酸の存在下で行われる。いくつかの実施態様では、酸  
 は、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、カプロン酸、シュウ酸、乳酸、リンゴ酸  
 、クエン酸、安息香酸、炭酸、尿酸、タウリン、p - トルエンスルホン酸、トリフルオロ  
 メタンスルホン酸、アミノメチルホスホン酸、トリフルオロ酢酸 (TFA)、ホスホン酸  
 、硫酸、硝酸、リン酸、塩酸、エタンスルホン酸 (ESA)、またはその任意の組合せで  
 ある。いくつかの実施態様では、酸はトリフルオロ酢酸 (TFA) である。

20

## 【0027】

いくつかの実施態様では、R<sub>1</sub>はアミン保護基である。いくつかの実施態様では、アミ  
 ン保護基は、tert - ブチルオキシカルボニル (Boc)、9 - フルオレニルメチルオ  
 キシカルボニル (Fmoc)、カルボキシベンジル基 (Cbz)、p - メトキシベンジル  
 カルボニル (Moz)、アセチル (Ac)、ベンゾイル (Bz)、p - メトキシベンジル  
 (PMB)、3, 4 - ジメトキシベンジル (DMPM)、p - メトキシフェニル (PMP)  
 、2 - ナフチルメチルエーテル (Nap)、トシル (Ts)、またはクロロギ酸トリク  
 ロロエチル (Troc) である。いくつかの実施態様では、アミン保護基は、tert -  
 ブチルオキシカルボニル基 (Boc) である。

30

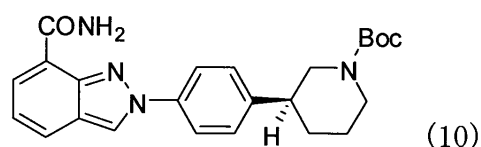
## 【0028】

いくつかの実施態様では、R<sub>2</sub>はC<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>アルキルである。いくつかの実施態様では、  
 R<sub>2</sub>はメチルである。いくつかの実施態様では、各R<sub>3</sub>はHである。

## 【0029】

いくつかの実施態様では、式(9)の化合物またはその塩は、式(10)：

## 【化13】



40

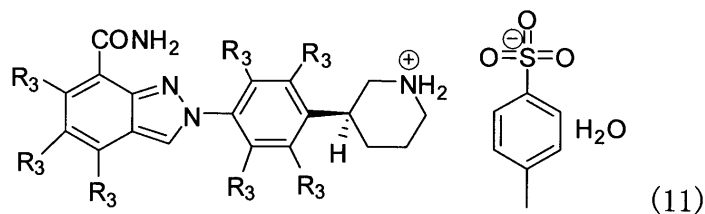
の構造を有する。いくつかの実施態様では、式(9)の化合物は、式(10)の構造を有  
 する。

## 【0030】

別の側面では、式(11)：

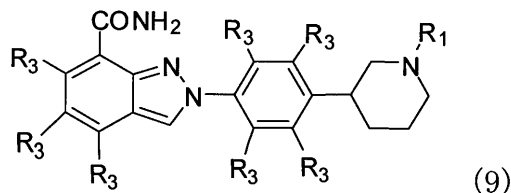
50

## 【化 1 4】



の塩を製造する方法であって、式 ( 9 ) :

## 【化 1 5】



の化合物またはその塩をパラ - トルエンスルホン酸一水和物 ( p T S A ・ H<sub>2</sub>O ) と接触させることを含んでなる方法 [ 式中、R<sub>1</sub> は、H またはアミン保護基であり ; R<sub>2</sub> は、H、C<sub>1</sub> - 10 アルキル、C<sub>1</sub> - 10 ハロアルキル、またはアリールであり ; かつ、各 R<sub>3</sub> は、独立に、H、ハロゲン、C<sub>1</sub> - 10 アルキル、C<sub>1</sub> - 10 ハロアルキル、またはアリールである ] が、本明細書に開示される。

## 【 0 0 3 1】

いくつかの実施態様では、接触は酸の存在下で行われる。いくつかの実施態様では、酸は、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、カブロン酸、シュウ酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、安息香酸、炭酸、尿酸、タウリン、p - トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、アミノメチルホスホン酸、トリフルオロ酢酸 ( T F A )、ホスホン酸、硫酸、硝酸、リン酸、塩酸、エタンスルホン酸 ( E S A )、またはその任意の組合せである。いくつかの実施態様では、酸はトリフルオロ酢酸 ( T F A ) である。

## 【 0 0 3 2】

いくつかの実施態様では、接触は溶媒の存在下で行われる。いくつかの実施態様では、溶媒は、N , N - ジメチルホルムアミド ( dimethylformide ) ( D M F )、t - ブタノール、ジメトキシエタン ( D M E )、アセトニトリル、ジクロロメタン ( D C M )、テトラヒドロフラン ( T H F )、2 - メチルテトラヒドロフラン ( M E - T H F )、イソプロピルアルコール、メタノール、エタノール、またはその任意の組合せを含んでなる。いくつかの実施態様では、溶媒は T H F を含んでなる。

## 【 0 0 3 3】

いくつかの実施態様では、R<sub>1</sub> はアミン保護基である。いくつかの実施態様では、アミン保護基は、tert - ブチルオキシカルボニル ( B o c )、9 - フルオレニルメチルオキシカルボニル ( F m o c )、カルボキシベンジル基 ( C b z )、p - メトキシベンジルカルボニル ( M o z )、アセチル ( A c )、ベンゾイル ( B z )、p - メトキシベンジル ( P M B )、3 , 4 - ジメトキシベンジル ( D M P M )、p - メトキシフェニル ( P M P )、2 - ナフチルメチルエーテル ( N a p )、トシル ( T s )、またはクロロギ酸トリクロロエチル ( T r o c ) である。いくつかの実施態様では、アミン保護基は、tert - ブチルオキシカルボニル基 ( B o c ) である。

## 【 0 0 3 4】

いくつかの実施態様では、R<sub>2</sub> は C<sub>1</sub> - 10 アルキルである。いくつかの実施態様では、R<sub>2</sub> はメチルである。いくつかの実施態様では、各 R<sub>3</sub> は H である。

## 【 0 0 3 5】

いくつかの実施態様では、式 ( 1 1 ) の塩は、式 ( 1 2 ) :

10

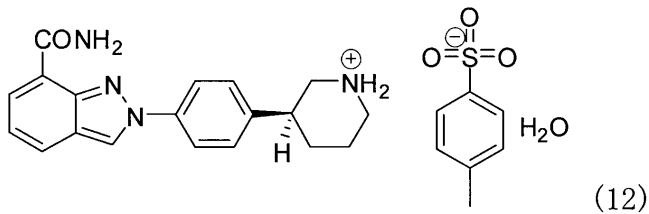
20

30

40

50

## 【化 1 6】

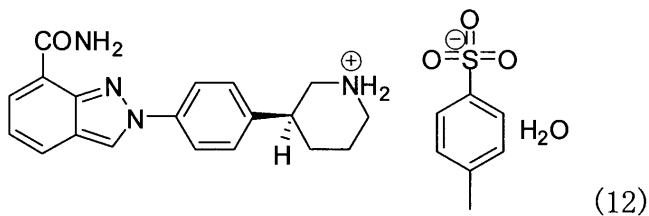


の構造を有する。

## 【 0 0 3 6】

別の側面では、式 ( 1 2 ) :

## 【化 1 7】



のエナンチオマー豊富化トシル酸 ( S ) - ニラパリブー水和物を製造する方法であって、トシル酸 ( R ) - ニラパリブー水和物およびトシル酸 ( S ) - ニラパリブー水和物を含んでなる混合物を、水および第 1 の有機溶媒と接触させること；濾過により混合物からトシル酸 ( S ) - ニラパリブー水和物を分離して、エナンチオマー豊富化トシル酸 ( S ) - ニラパリブー水和物を形成させること；ならびにエナンチオマー豊富化トシル酸 ( S ) - ニラパリブー水和物を、第 2 の有機溶媒、水、またはその任意の組合せと接触させて、エナンチオマー豊富化トシル酸 ( S ) - ニラパリブー水和物の結晶形を形成させること、を含んでなる方法が、本明細書に開示される。

## 【 0 0 3 7】

いくつかの実施態様では、方法は、エナンチオマー豊富化トシル酸 ( S ) - ニラパリブー水和物の結晶形を湿式粉碎することをさらに含んでなる。いくつかの実施態様では、方法は、1 以上の温度サイクルを用いて、エナンチオマー豊富化トシル酸 ( S ) - ニラパリブー水和物をアニーリングすることをさらに含んでなる。

## 【 0 0 3 8】

いくつかの実施態様では、第 1 の有機溶媒はアセトニトリルを含んでなる。いくつかの実施態様では、約 2 0 0 : 1 ~ 約 1 : 2 0 0 の水：第 1 の有機溶媒比 ( v / v ) が接触に用いられる。いくつかの実施態様では、水：第 1 の有機溶媒比 ( v / v ) は、約 2 0 0 : 1 ~ 約 1 : 2 0 0 であり、例えば、約 2 0 0 : 1 ~ 約 1 0 0 : 1、約 2 0 0 : 1 ~ 約 1 0 : 1、約 2 0 0 : 1 ~ 約 5 : 1、約 2 0 0 : 1 ~ 約 2 : 1、約 2 0 0 : 1 ~ 約 1 : 1、約 2 0 0 : 1 ~ 約 1 : 2、約 2 0 0 : 1 ~ 約 1 : 5、約 2 0 0 : 1 ~ 約 1 : 1 0、約 2 0 0 : 1 ~ 約 1 : 1 0 0、約 1 0 0 : 1 ~ 約 1 0 : 1、約 1 0 0 : 1 ~ 約 5 : 1、約 1 0 0 : 1 ~ 約 2 : 1、約 1 0 0 : 1 ~ 約 1 : 1、約 1 0 0 : 1 ~ 約 1 : 2、約 1 0 0 : 1 ~ 約 1 : 5、約 1 0 0 : 1 ~ 約 1 : 1 0、約 1 0 0 : 1 ~ 約 1 : 1 0 0、約 1 0 0 : 1 ~ 約 1 : 2 0 0、約 1 0 : 1 ~ 約 5 : 1、約 1 0 : 1 ~ 約 2 : 1、約 1 0 : 1 ~ 約 1 : 1、約 1 0 : 1 ~ 約 1 : 2、約 1 0 : 1 ~ 約 1 : 5、約 1 0 : 1 ~ 約 1 : 1 0、約 1 0 : 1 ~ 約 1 : 1 0 0、約 1 0 : 1 ~ 約 1 : 2 0 0、約 5 : 1 ~ 約 2 : 1、約 5 : 1 ~ 約 1 : 1、約 5 : 1 ~ 約 1 : 2、約 5 : 1 ~ 約 1 : 5、約 5 : 1 ~ 約 1 : 1 0、約 5 : 1 ~ 約 1 : 1 0 0、約 5 : 1 ~ 約 1 : 2 0 0、約 2 : 1 ~ 約 1 : 1、約 2 : 1 ~ 約 1 : 2、約 2 : 1 ~ 約 1 : 5、約 2 : 1 ~ 約 1 : 1 0、約 2 : 1 ~ 約 1 : 1 0 0、約 2 : 1 ~ 約 1 : 2 0 0、約 1 : 1 ~ 約 1 : 2、約 1 : 1 ~ 約 1 : 5、約 1 : 1 ~ 約 1 : 1 0、約 1 : 1 ~ 約 1 : 1 0 0、約 1 : 1 ~ 約 1 : 2 0 0、約 1 : 2 ~ 約 1 : 5、約 1 : 2 ~ 約 1 : 1 0、約 1 : 2 ~ 約 1 : 1



: 200、約1:10~約1:100、約1:10~約1:200、または約1:100~約1:200である。いくつかの実施態様では、水:第2の有機溶媒比(v/v)は、約5:1~約1:5である。

【0042】

いくつかの実施態様では、水:第2の有機溶媒比(v/v)は、約1:0.005、約1:0.01、約1:0.02、約1:0.03、約1:0.04、約1:0.05、約1:0.1、約1:0.2、約1:0.3、約1:0.4、約1:0.5、約1:0.6、約1:0.7、約1:0.8、約1:0.9、約1:1、約1:1.5、約1:2、約1:2.5、約1:3、約1:3.5、約1:4、約1:4.5、約1:5、約1:5.5、約1:6、約1:6.5、約1:7、約1:7.5、約1:8、約1:8.5、約1:9、約1:9.5、約1:10、約1:20、約1:30、約1:40、約1:50、約1:60、約1:70、約1:80、約1:90、約1:100、約1:150、または約1:200である。

10

【0043】

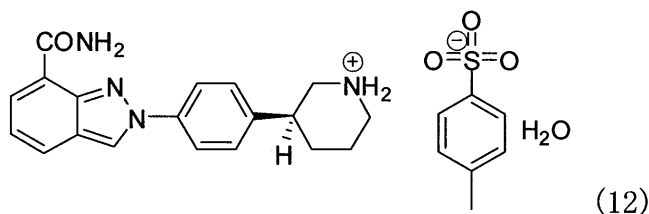
いくつかの実施態様では、トシル酸(S)-ニラパリブー水和物およびトシル酸(R)-ニラパリブー水和物は、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、少なくとも99.1%、少なくとも99.2%、少なくとも99.3%、少なくとも99.4%、少なくとも99.5%、少なくとも99.6%、少なくとも99.7%、少なくとも99.8%、または少なくとも99.9%の鏡像体過剰率を有する。

20

【0044】

別の側面では、式(12):

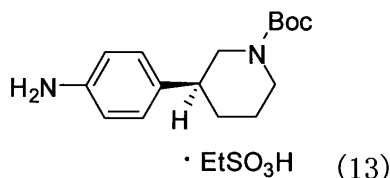
【化18】



30

のエナンチオマー豊富化トシル酸(S)-ニラパリブー水和物を製造する方法であって、式(13):

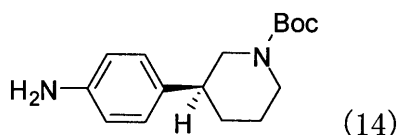
【化19】



40

の塩を水酸化ナトリウムおよびトルエンと接触させて、式(14):

【化20】

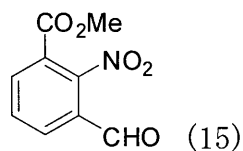


の化合物を形成させること; 式(15):

50

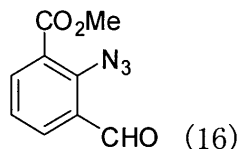


## 【化 2 1】



の化合物をアジ化ナトリウム、酢酸エチルおよび D M S O と接触させて、式 ( 1 6 ) :

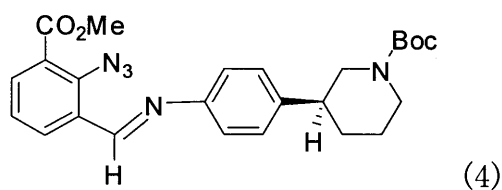
## 【化 2 2】



10

の化合物を形成させること ; 式 ( 1 4 ) の化合物を式 ( 1 6 ) の化合物および T F A と接触させて、式 ( 4 ) :

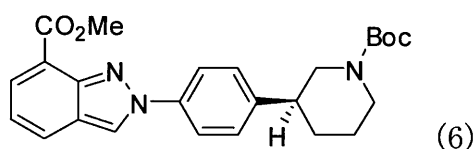
## 【化 2 3】



20

の化合物を形成させること ; 式 ( 4 ) の化合物をトリフルオロメタンスルホン酸銅 ( I I ) (  $Cu(OTf)_2$  )、T H F およびトルエンと接触させて、式 ( 6 ) :

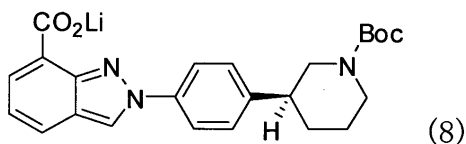
## 【化 2 4】



30

の化合物を形成させること ; 式 ( 6 ) の化合物を水酸化リチウムおよびエタノールと接触させて、式 ( 8 ) :

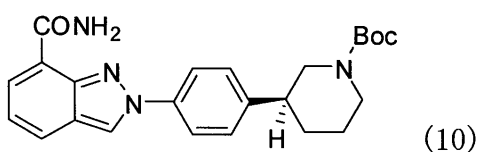
## 【化 2 5】



の塩を形成させること ; 式 ( 8 ) の塩を C D I、T F A、N , N - ジメチルホルムアミド ( dimethylformide ) ( D M F )、および水酸化アンモニウムと接触させて、式 ( 1 0 ) :

40

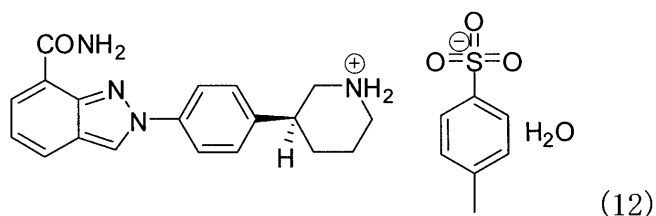
## 【化 2 6】



の化合物を形成させること ; 式 ( 1 0 ) の化合物を p - トルエンスルホン酸一水和物 ( p T s O H · H 2 O ) および T H F と接触させて、式 ( 1 2 ) :

50

## 【化 2 7】



(12)

のトシル酸 (S) - ニラパリブー水和物を形成させること；式 (12) のトシル酸 (S) - ニラパリブー水和物をアセトニトリルおよび水と接触させて、混合物を形成させること；濾過により混合物からトシル酸 (S) - ニラパリブー水和物を分離して、エナンチオマー豊富化トシル酸 (S) - ニラパリブー水和物を形成させること；ならびに、エナンチオマー豊富化トシル酸 (S) - ニラパリブー水和物を DMSO および水と接触させて、エナンチオマー豊富化トシル酸 (S) - ニラパリブー水和物の結晶形を形成させること、を含んでなる方法が、本明細書に開示される。いくつかの実施態様では、方法は、エナンチオマー豊富化トシル酸 (S) - ニラパリブー水和物の結晶形を湿式粉碎することをさらに含んでなる。いくつかの実施態様では、方法は、1 以上の温度サイクルを用いて、エナンチオマー豊富化トシル酸 (S) - ニラパリブー水和物をアニーリングすることをさらに含んでなる。

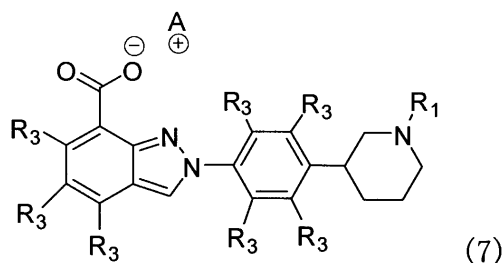
10

## 【0045】

20

別の側面では、式 (7)：

## 【化 2 8】



(7)

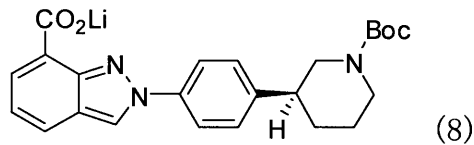
30

の塩 [ 式中、R<sub>1</sub> は、H またはアミン保護基であり；各 R<sub>3</sub> は、独立に、H、ハロゲン、C<sub>1</sub>-10 アルキル、C<sub>1</sub>-10 ハロアルキル、またはアリールであり；かつ、A は、陽イオンである ] が、本明細書に開示される。いくつかの実施態様では、陽イオンは、無機または有機陽イオンである。いくつかの実施態様では、陽イオンは金属陽イオンである。いくつかの実施態様では、金属陽イオンはアルカリ金属陽イオンである。いくつかの実施態様では、アルカリ金属陽イオンはリチウム陽イオンである。いくつかの実施態様では、R<sub>1</sub> はアミン保護基である。いくつかの実施態様では、アミン保護基は、tert-ブチルオキシカルボニル (Boc)、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル (Fmoc)、カルボキシベンジル基 (Cbz)、p-メトキシベンジルカルボニル (Moz)、アセチル (Ac)、ベンゾイル (Bz)、p-メトキシベンジル (PMB)、3,4-ジメトキシベンジル (DMPM)、p-メトキシフェニル (PMP)、2-ナフチルメチルエーテル (Nap)、トシル (Ts)、またはクロロギ酸トリクロロエチル (Troc) である。いくつかの実施態様では、アミン保護基は、tert-ブチルオキシカルボニル基 (Boc) である。いくつかの実施態様では、各 R<sub>3</sub> は H である。いくつかの実施態様では、式 (7) の塩は、式 (8)：

40

50

【化 2 9】



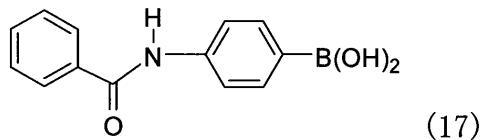
の構造を有する。

【 0 0 4 6】

別の側面では、式 ( 1 7 ) :

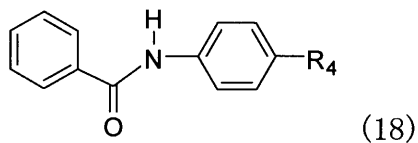
10

【化 3 0】



の化合物またはその塩を製造する方法であって、式 ( 1 8 ) :

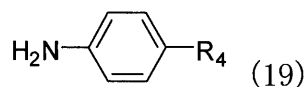
【化 3 1】



20

の化合物またはその塩を n - ブチルリチウムおよびホウ酸トリイソプロピル ( B ( O i - P r )<sub>3</sub> ) と接触させることを含んでなる方法 [ 式中、 R<sub>4</sub> は脱離基である ] が、本明細書に開示される。いくつかの実施態様では、方法は、加水分解反応をさらに含んでなる。いくつかの実施態様では、方法は、式 ( 1 9 ) :

【化 3 2】



30

の化合物またはその塩を塩化ベンゾイルおよび有機化合物と接触させて、式 ( 1 8 ) の化合物またはその塩を形成させることを含んでなる [ 式中、 R<sub>4</sub> は脱離基である ]。いくつかの実施態様では、有機化合物は、トリエチルアミン(trimethylamine) ( T E A ) またはトリメチルアミン ( T M A ) である。いくつかの実施態様では、脱離基は、例えば、二窒素、ジアルキルエーテル、ペルフルオロアルキルスルホン酸塩 ( 例えば、トリフラート )、トシル酸塩、メシル酸塩、ヨウ化物、臭化物、水、アルコール、塩化物、硝酸塩、リン酸塩、エステル、チオエーテル、アミン、アンモニア、フッ化物、カルボン酸塩、フェノール塩、水酸化物、アルコキシド、またはアミドである。いくつかの実施態様では、 R<sub>4</sub> は B r である。いくつかの実施態様では、接触は溶媒の存在下で行われる。いくつかの実施態様では、溶媒は、 N , N - ジメチルホルムアミド(dimethylformide) ( D M F )、t - ブタノール、ジメトキシエタン ( D M E )、アセトニトリル、ジクロロメタン ( D C M )、テトラヒドロフラン ( T H F )、2 - メチルテトラヒドロフラン ( M E - T H F )、イソプロピルアルコール、メタノール、エタノール、またはその任意の組合せを含んでなる。いくつかの実施態様では、溶媒は T H F を含んでなる。

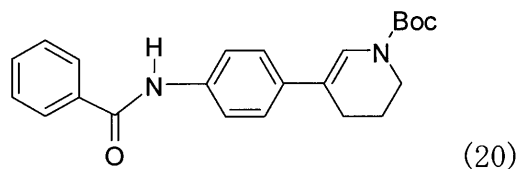
40

【 0 0 4 7】

別の側面では、式 ( 2 0 ) :

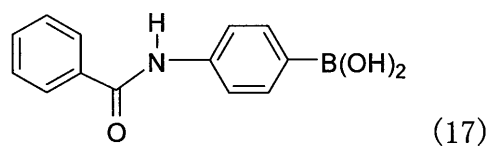
50

【化 3 3】



の化合物またはその塩を製造する方法であって、式 ( 1 7 ) :

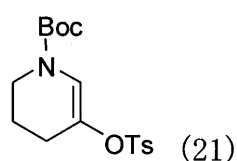
【化 3 4】



10

の化合物またはその塩を、式 ( 2 1 ) :

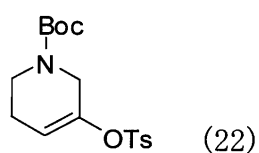
【化 3 5】



20

の塩と触媒の存在下で接触させることを含んでなる方法が、本明細書に開示される。いくつかの実施態様では、式 ( 1 7 ) の化合物またはその塩の接触は、式 ( 2 2 ) :

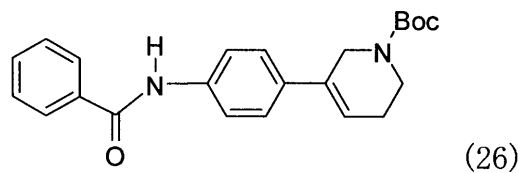
【化 3 6】



30

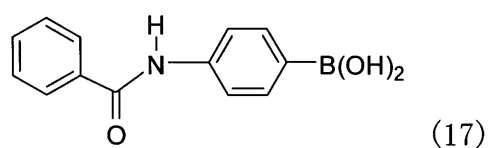
の塩の接触をさらに含んでなる。また、本明細書では、式 ( 2 6 ) :

【化 3 7】



の化合物またはその塩を製造する方法であって、式 ( 1 7 ) :

【化 3 8】

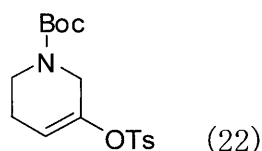


40

の化合物またはその塩を、式 ( 2 2 ) :

50

## 【化 3 9】



の塩と触媒の存在下で接触させることを含んでなる方法が開示される。

## 【0048】

いくつかの実施態様では、式(21)の塩および式(22)の塩は、約200:1~約1:200、例えば、約200:1~約100:1、約200:1~約10:1、約200:1~約5:1、約200:1~約2:1、約200:1~約1:1、約200:1~約1:2、約200:1~約1:5、約200:1~約1:10、約200:1~約1:100、約100:1~約10:1、約100:1~約5:1、約100:1~約2:1、約100:1~約1:1、約100:1~約1:2、約100:1~約1:5、約100:1~約1:10、約100:1~約1:100、約100:1~約1:200、約100:1~約5:1、約10:1~約2:1、約10:1~約1:1、約10:1~約1:2、約10:1~約1:5、約10:1~約1:10、約10:1~約1:100、約10:1~約1:200、約5:1~約2:1、約5:1~約1:1、約5:1~約1:2、約5:1~約1:5、約5:1~約1:10、約5:1~約1:100、約5:1~約1:200、約2:1~約1:1、約2:1~約1:2、約2:1~約1:5、約2:1~約1:10、約2:1~約1:100、約2:1~約1:200、約1:1~約1:2、約1:1~約1:5、約1:1~約1:10、約1:1~約1:100、約1:1~約1:200、約1:2~約1:5、約1:2~約1:10、約1:2~約1:100、約1:2~約1:200、約1:5~約1:10、約1:5~約1:100、約1:5~約1:200、約1:10~約1:100、約1:10~約1:200、または約1:100~約1:200の比(w/w)を有する。いくつかの実施態様では、式(21)の塩および式(22)の塩は、約10:1~約1:1の比(w/w)を有する。

## 【0049】

いくつかの実施態様では、式(21)の塩および式(22)の塩は、約1:0.005、約1:0.01、約1:0.02、約1:0.03、約1:0.04、約1:0.05、約1:0.1、約1:0.2、約1:0.3、約1:0.4、約1:0.5、約1:0.6、約1:0.7、約1:0.8、約1:0.9、約1:1、約1:1.5、約1:2、約1:2.5、約1:3、約1:3.5、約1:4、約1:4.5、約1:5、約1:5.5、約1:6、約1:6.5、約1:7、約1:7.5、約1:8、約1:8.5、約1:9、約1:9.5、約1:10、約1:20、約1:30、約1:40、約1:50、約1:60、約1:70、約1:80、約1:90、約1:100、約1:150、または約1:200の比(w/w)を有する。いくつかの実施態様では、式(21)の塩および式(22)の塩は、約7:1の比(w/w)を有する。いくつかの実施態様では、式(21)の塩および式(22)の塩は、約9:1の比(w/w)を有する。

## 【0050】

いくつかの実施態様では、接触は配位子の存在下で行われる。いくつかの実施態様では、配位子はホスフィン配位子を含んでなる。いくつかの実施態様では、ホスフィン配位子は、DavePhos、XantPhos、JohnPhos、SPhos、XPhos、tBuXPhos、APhos、CyJohnPhos、またはその任意の組合せを含んでなる。いくつかの実施態様では、ホスフィン配位子はXPhosを含んでなる。いくつかの実施態様では、ホスフィン配位子は、光学的に豊富化され得る。いくつかの実施態様では、ホスフィン配位子は、本明細書に開示される方法に使用される前に、光学的に豊富化され得る。いくつかの実施態様では、ホスフィン配位子(例えば、光学的に豊富化されたホスフィン配位子)は、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくと

10

20

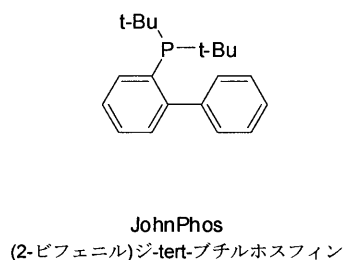
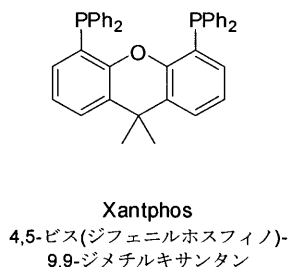
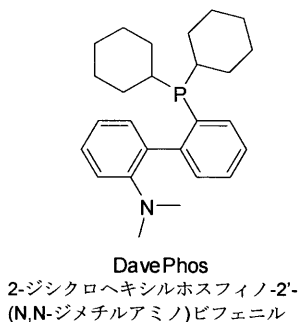
30

40

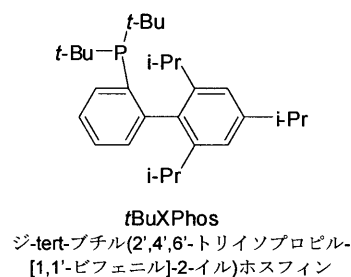
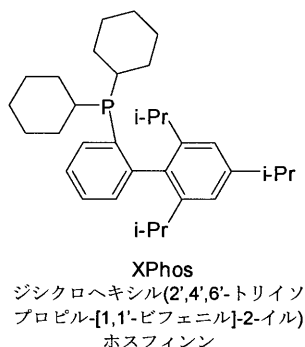
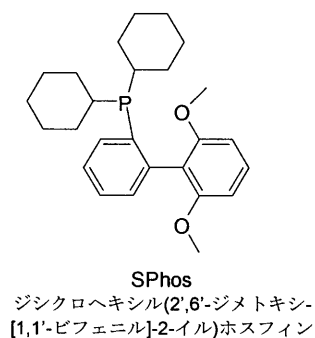
50

も 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、少なくとも 99.1%、少なくとも 99.2%、少なくとも 99.3%、少なくとも 99.4%、少なくとも 99.5%、少なくとも 99.6%、少なくとも 99.7%、少なくとも 99.8%、または少なくとも 99.9% の鏡像体過剰率を有する。

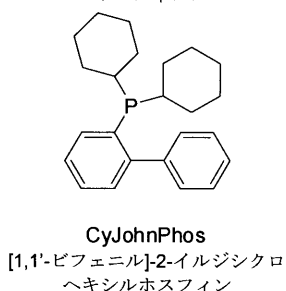
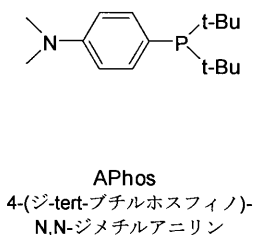
#### 【化 40】



10



20



30

#### 【0051】

いくつかの実施態様では、触媒は金属触媒を含んでなる。いくつかの実施態様では、金属触媒は遷移金属触媒を含んでなる。いくつかの実施態様では、金属触媒は、スカンジウム、チタン、バナジウム、クロム、マンガン、鉄、コバルト、ニッケル、銅、亜鉛、イットリウム、ジルコニウム、ニオブ、モリブデン、テクネチウム、ルテニウム、ロジウム、パラジウム、銀、カドミウム、ハフニウム、タンタル、タングステン、レニウム、オスミウム、イリジウム、白金、金、水銀、ラザホージウム、ドブニウム、シーボーギウム、ボーリウム、ハッシウム、マイトネリウム、ウンウンニリウム、ウンウンウニウム、またはウンウンビウムを含んでなる。いくつかの実施態様では、金属触媒はパラジウムを含んでなる。いくつかの実施態様では、金属触媒は酢酸パラジウム(II)を含んでなる。

40

#### 【0052】

いくつかの実施態様では、接触は塩基の存在下で行われる。いくつかの実施態様では、塩基はアルカリ塩を含んでなる。いくつかの実施態様では、アルカリ塩は、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、CsHCO<sub>3</sub>K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>、K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>、KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、KHCO<sub>3</sub>、NaHCO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、またはその任意の組合せを含んでなる。

#### 【0053】

いくつかの実施態様では、接触は溶媒の存在下で行われる。いくつかの実施態様では、

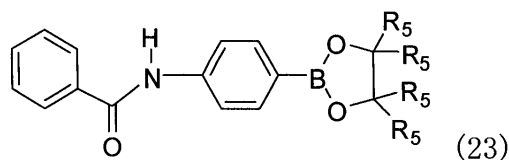
50

溶媒は、N, N - ジメチルホルムアミド(dimethylformide) (DMF)、t - ブタノール、ジメトキシエタン(DME)、アセトニトリル、ジクロロメタン(DCM)、テトラヒドロフラン(THF)、2 - メチルテトラヒドロフラン(ME-THF)、イソプロピルアルコール、メタノール、エタノール、またはその任意の組合せを含んでなる。いくつかの実施態様では、溶媒はTHFを含んでなる。いくつかの実施態様では、方法は、式(20)の化合物またはその塩をアセトニトリルと接触させることをさらに含んでなる。

【0054】

別の側面では、式(23)：

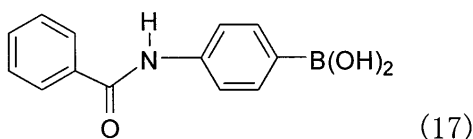
【化41】



10

の化合物またはその塩を製造する方法であって、式(17)：

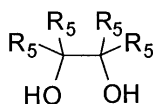
【化42】



20

の化合物またはその塩を

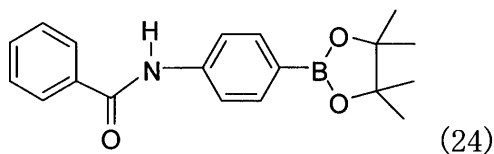
【化43】



と接触させることを含んでなる方法[式中、各R5は、独立に、HまたはC1-3アルキルである]が、本明細書に開示される。いくつかの実施態様では、各R5は、独立に、C1-3アルキルである。いくつかの実施態様では、各R5はメチルである。いくつかの実施態様では、式(23)の化合物またはその塩は、式(24)：

30

【化44】



の構造を有する。

40

【0055】

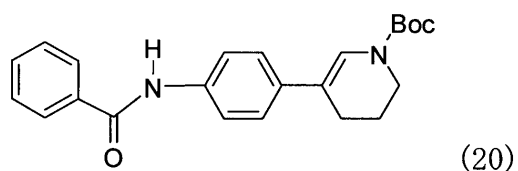
いくつかの実施態様では、接触は溶媒の存在下で行われる。いくつかの実施態様では、溶媒は、N, N - ジメチルホルムアミド(dimethylformide) (DMF)、t - ブタノール、ジメトキシエタン(DME)、アセトニトリル、ジクロロメタン(DCM)、テトラヒドロフラン(THF)、2 - メチルテトラヒドロフラン(ME-THF)、イソプロピルアルコール、メタノール、エタノール、またはその任意の組合せを含んでなる。いくつかの実施態様では、溶媒はTHFを含んでなる。

【0056】

別の側面では、式(20)：

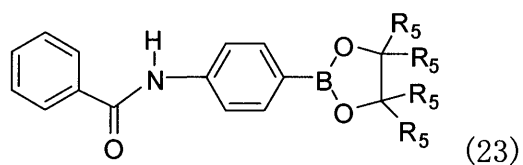
50

【化 4 5】



の化合物またはその塩を製造する方法であって、式 ( 2 3 ) :

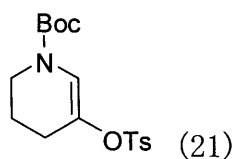
【化 4 6】



10

の化合物またはその塩を、式 ( 2 1 ) :

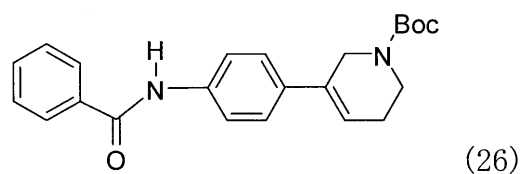
【化 4 7】



20

の塩と触媒の存在下で接触させることを含んでなる方法が、本明細書に開示される。また、本明細書では、式 ( 2 6 ) :

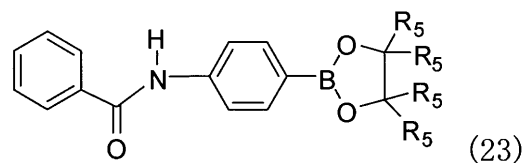
【化 4 8】



30

の化合物またはその塩を製造する方法であって、式 ( 2 3 ) :

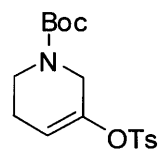
【化 4 9】



40

の化合物またはその塩を、式 ( 2 2 ) :

【化 5 0】



の塩と接触させることを含んでなる方法が開示される。

【 0 0 5 7】

いくつかの実施態様では、式 ( 2 1 ) の塩および式 ( 2 2 ) の塩は、約 2 0 0 : 1 ~ 約

50



1 : 200、例えば、約 200 : 1 ~ 約 100 : 1、約 200 : 1 ~ 約 10 : 1、約 200 : 1 ~ 約 5 : 1、約 200 : 1 ~ 約 2 : 1、約 200 : 1 ~ 約 1 : 1、約 200 : 1 ~ 約 1 : 2、約 200 : 1 ~ 約 1 : 5、約 200 : 1 ~ 約 1 : 10、約 200 : 1 ~ 約 1 : 100、約 100 : 1 ~ 約 10 : 1、約 100 : 1 ~ 約 5 : 1、約 100 : 1 ~ 約 2 : 1、約 100 : 1 ~ 約 1 : 1、約 100 : 1 ~ 約 1 : 2、約 100 : 1 ~ 約 1 : 5、約 100 : 1 ~ 約 1 : 10、約 100 : 1 ~ 約 1 : 100、約 100 : 1 ~ 約 1 : 200、約 100 : 1 ~ 約 5 : 1、約 10 : 1 ~ 約 2 : 1、約 10 : 1 ~ 約 1 : 1、約 10 : 1 ~ 約 1 : 2、約 10 : 1 ~ 約 1 : 5、約 10 : 1 ~ 約 1 : 10、約 10 : 1 ~ 約 1 : 100、約 10 : 1 ~ 約 1 : 200、約 5 : 1 ~ 約 2 : 1、約 5 : 1 ~ 約 1 : 1、約 5 : 1 ~ 約 1 : 2、約 5 : 1 ~ 約 1 : 5、約 5 : 1 ~ 約 1 : 10、約 5 : 1 ~ 約 1 : 100、約 5 : 1 ~ 約 1 : 200、約 2 : 1 ~ 約 1 : 1、約 2 : 1 ~ 約 1 : 2、約 2 : 1 ~ 約 1 : 5、約 2 : 1 ~ 約 1 : 10、約 2 : 1 ~ 約 1 : 100、約 2 : 1 ~ 約 1 : 200、約 1 : 1 ~ 約 1 : 2、約 1 : 1 ~ 約 1 : 5、約 1 : 1 ~ 約 1 : 10、約 1 : 1 ~ 約 1 : 100、約 1 : 1 ~ 約 1 : 200、約 1 : 2 ~ 約 1 : 5、約 1 : 2 ~ 約 1 : 10、約 1 : 2 ~ 約 1 : 100、約 1 : 2 ~ 約 1 : 200、約 1 : 5 ~ 約 1 : 10、約 1 : 5 ~ 約 1 : 100、約 1 : 5 ~ 約 1 : 200、約 1 : 10 ~ 約 1 : 100、約 1 : 10 ~ 約 1 : 200、または約 1 : 100 ~ 約 1 : 200 の比 (w/w) を有する。いくつかの実施態様では、式 (21) の塩および式 (22) の塩は、約 10 : 1 ~ 約 1 : 1 の比 (w/w) を有する。

#### 【0058】

いくつかの実施態様では、式 (21) の塩および式 (22) の塩は、約 1 : 0.005、約 1 : 0.01、約 1 : 0.02、約 1 : 0.03、約 1 : 0.04、約 1 : 0.05、約 1 : 0.1、約 1 : 0.2、約 1 : 0.3、約 1 : 0.4、約 1 : 0.5、約 1 : 0.6、約 1 : 0.7、約 1 : 0.8、約 1 : 0.9、約 1 : 1、約 1 : 1.5、約 1 : 2、約 1 : 2.5、約 1 : 3、約 1 : 3.5、約 1 : 4、約 1 : 4.5、約 1 : 5、約 1 : 5.5、約 1 : 6、約 1 : 6.5、約 1 : 7、約 1 : 7.5、約 1 : 8、約 1 : 8.5、約 1 : 9、約 1 : 9.5、約 1 : 10、約 1 : 20、約 1 : 30、約 1 : 40、約 1 : 50、約 1 : 60、約 1 : 70、約 1 : 80、約 1 : 90、約 1 : 100、約 1 : 150、または約 1 : 200 の比 (w/w) を有する。いくつかの実施態様では、式 (21) の塩および式 (22) の塩は、約 7 : 1 の比 (w/w) を有する。いくつかの実施態様では、式 (21) の塩および式 (22) の塩は、約 9 : 1 の比 (w/w) を有する。

#### 【0059】

いくつかの実施態様では、接触は配位子の存在下で行われる。いくつかの実施態様では、配位子はホスフィン配位子を含んでなる。いくつかの実施態様では、ホスフィン配位子は、DavePhos、XantPhos、JohnPhos、SPhos、XPhos、tBuXPhos、APhos、CyJohnPhos、またはその任意の組合せを含んでなる。いくつかの実施態様では、ホスフィン配位子はXPhosを含んでなる。

#### 【0060】

いくつかの実施態様では、触媒は金属触媒を含んでなる。いくつかの実施態様では、金属触媒は遷移金属触媒を含んでなる。いくつかの実施態様では、金属触媒は、スカンジウム、チタン、バナジウム、クロム、マンガン、鉄、コバルト、ニッケル、銅、亜鉛、イットリウム、ジルコニウム、ニオブ、モリブデン、テクネチウム、ルテニウム、ロジウム、パラジウム、銀、カドミウム、ハフニウム、タンタル、タングステン、レニウム、オスミウム、イリジウム、白金、金、水銀、ラザホージウム、ドブニウム、シーボーギウム、ボーリウム、ハッシウム、マイトネリウム、ウンウンニリウム、ウンウンウニウム、またはウンウンビウムを含んでなる。いくつかの実施態様では、金属触媒はパラジウムを含んでなる。いくつかの実施態様では、金属触媒は酢酸パラジウム (II) を含んでなる。

#### 【0061】

いくつかの実施態様では、接触は塩基の存在下で行われる。いくつかの実施態様では、塩基はアルカリ塩を含んでなる。いくつかの実施態様では、アルカリ塩は、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、CsHCO<sub>3</sub>K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>、K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>、KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、KHCO<sub>3</sub>、Na

10

20

30

40

50

$\text{HCO}_3$ 、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、またはその任意の組合せを含んでなる。

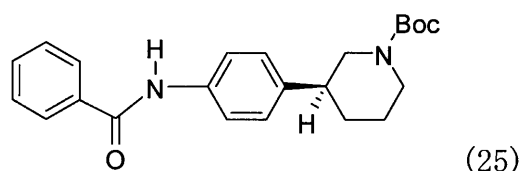
【0062】

いくつかの実施態様では、接触は溶媒の存在下で行われる。いくつかの実施態様では、溶媒は、N,N-ジメチルホルムアミド(dimethylformide)(DMF)、t-ブタノール、ジメトキシエタン(DME)、アセトニトリル、ジクロロメタン(DCM)、テトラヒドロフラン(THF)、2-メチルテトラヒドロフラン(ME-THF)、イソプロピルアルコール、メタノール、エタノール、またはその任意の組合せを含んでなる。いくつかの実施態様では、溶媒はTHFを含んでなる。いくつかの実施態様では、方法は、式(20)の化合物またはその塩をアセトニトリルと接触させることをさらに含んでなる。

【0063】

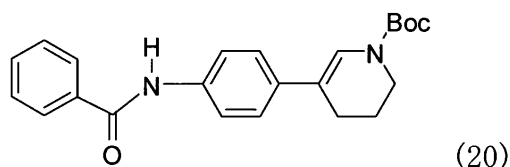
別の側面では、式(25)：

【化51】



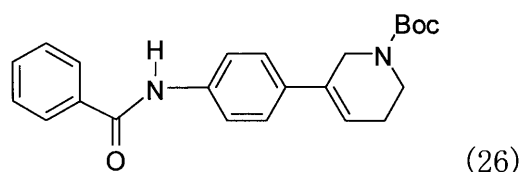
の化合物またはその塩を製造する方法であって、式(20)：

【化52】



の化合物またはその塩を配位子と接触させることを含んでなる方法が、本明細書に開示される。いくつかの実施態様では、方法は、式(26)：

【化53】



の化合物またはその塩を配位子と接触させることをさらに含んでなる。

【0064】

いくつかの実施態様では、配位子はキラル配位子を含んでなる。いくつかの実施態様では、キラル配位子はJosiphos配位子を含んでなる。いくつかの実施態様では、Josiphos配位子は、Josiphos SL-J505-2、Josiphos SL-J013、Josiphos SL-J212、Josiphos SL-J011、Josiphos SL-N012、またはその任意の組合せを含んでなる。いくつかの実施態様では、接触は金属塩の存在下で行われる。いくつかの実施態様では、金属塩はロジウムを含んでなる。いくつかの実施態様では、金属塩はロジウム(I)を含んでなる。いくつかの実施態様では、金属塩は、テトラフルオロホウ酸ビス(ノルボルエナジン)ロジウム(I)( $\text{Rh}(\text{nbd})_2\text{BF}_4$ )を含んでなる。いくつかの実施態様では、配位子は、光学的に豊富化され得る。いくつかの実施態様では、配位子は、本明細書に開示される方法に使用される前に、光学的に豊富化され得る。いくつかの実施態様では、配位子(例えば、光学的に豊富化された配位子)は、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも

10

20

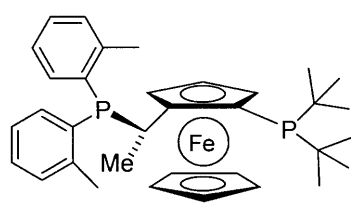
30

40

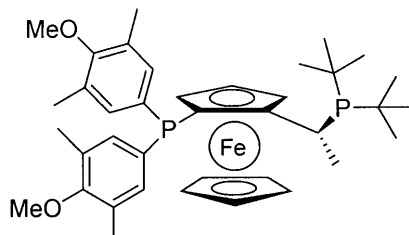
50

91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、少なくとも99.1%、少なくとも99.2%、少なくとも99.3%、少なくとも99.4%、少なくとも99.5%、少なくとも99.6%、少なくとも99.7%、少なくとも99.8%、または少なくとも99.9%の鏡像体過剰率を有する。

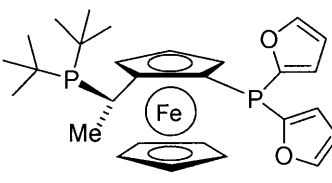
【化54】



Josiphos-SL-J505-2

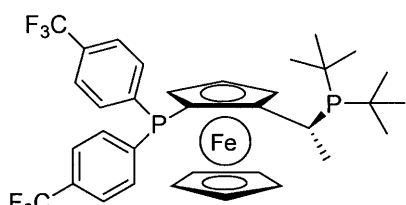


Josiphos-SL-J013

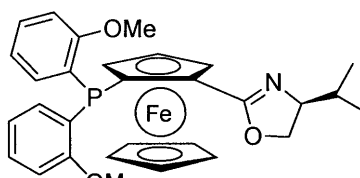


Josiphos-SL-J212

10



Josiphos-SL-J011



Josiphos-SL-N012

20

【0065】

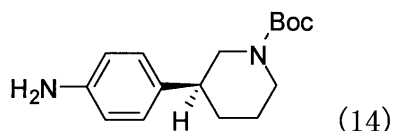
いくつかの実施態様では、接触は溶媒の存在下で行われる。いくつかの実施態様では、溶媒は、N,N-ジメチルホルムアミド(dimethylformide)(DMF)、t-ブタノール、ジメトキシエタン(DME)、アセトニトリル、ジクロロメタン(DCM)、テトラヒドロフラン(THF)、2-メチルテトラヒドロフラン(ME-THF)、イソプロピルアルコール、メタノール、エタノール、またはその任意の組合せを含んでなる。いくつかの実施態様では、溶媒はDCMを含んでなる。

30

【0066】

別の側面では、式(14)：

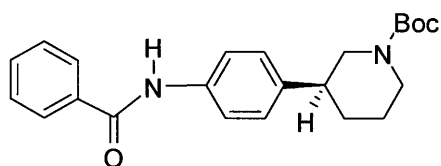
【化55】



(14)

の化合物またはその塩を製造する方法であって、式(25)：

【化56】



(25)

40

の化合物またはその塩を塩基と接触させることを含んでなる方法が、本明細書に開示される。いくつかの実施態様では、塩基は水酸化アルカリを含んでなる。いくつかの実施態様では、水酸化アルカリは、水酸化リチウム(LiOH)、水酸化ナトリウム(NaOH)、水酸化カリウム(KOH)、水酸化ルビジウム(RbOH)、または水酸化セシウム(CsOH)を含む。

50

CsOH)である。いくつかの実施態様では、水酸化アルカリは水酸化ナトリウムを含んでなる。

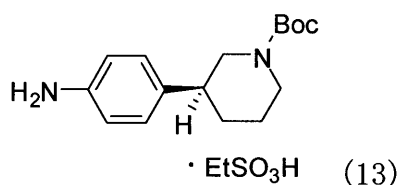
【0067】

いくつかの実施態様では、接触は溶媒の存在下で行われる。いくつかの実施態様では、溶媒は、N,N-ジメチルホルムアミド(dimethylformide)(DMF)、t-ブタノール、ジメトキシエタン(DME)、アセトニトリル、ジクロロメタン(DCM)、テトラヒドロフラン(THF)、2-メチルテトラヒドロフラン(ME-THF)、イソプロピルアルコール、メタノール、エタノール、またはその任意の組合せを含んでなる。いくつかの実施態様では、溶媒はエタノールを含んでなる。

【0068】

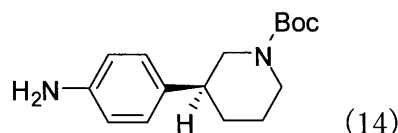
別の側面では、式(13)：

【化57】



の塩を製造する方法であって、式(14)：

【化58】



の化合物またはその塩を酸と接触させることを含んでなる方法が、本明細書に開示される。いくつかの実施態様では、酸は、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、カプロン酸、シュウ酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、安息香酸、炭酸、尿酸、タウリン、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、アミノメチルホスホン酸、トリフルオロ酢酸(TFA)、ホスホン酸、硫酸、硝酸、リン酸、塩酸、エタンスルホン酸(ESA)、またはその任意の組合せである。いくつかの実施態様では、酸はESAである。

【0069】

いくつかの実施態様では、接触は溶媒の存在下で行われる。いくつかの実施態様では、溶媒は、N,N-ジメチルホルムアミド(dimethylformide)(DMF)、t-ブタノール、ジメトキシエタン(DME)、アセトニトリル、ジクロロメタン(DCM)、テトラヒドロフラン(THF)、2-メチルテトラヒドロフラン(ME-THF)、イソプロピルアルコール、メタノール、エタノール、またはその任意の組合せを含んでなる。いくつかの実施態様では、溶媒は、アセトニトリル、メタノール、DCM、またはその任意の組合せを含んでなる。いくつかの実施態様では、溶媒は、アセトニトリルおよびメタノールを含んでなる。

【0070】

いくつかの実施態様では、溶媒は、約0.1%~99%(v/v)のメタノール：アセトニトリル比を有する。例えば、メタノール：アセトニトリル比(v/v)は、約0.1%~1%、約0.1%~5%、約0.1%~10%、約0.1%~20%、約0.5%~1%、約0.5%~5%、約0.5%~10%、約0.5%~20%、約1%~5%、約1%~10%、約1%~20%、約5%~10%、約5%~20%、約10%~20%、約10%~30%、約20%~30%、約20%~40%、約30%~40%、約30%~50%、約40%~50%、約40%~60%、約50%~60%、約50%~70%、約60%~70%、約60%~80%、約70%~80%、約70%~90%、約80%

～ 90 %、約 80 %～ 95 %、約 90 %～ 95 %、約 90 %～ 99 %、または約 95 %～ 99 %である。いくつかの実施態様では、メタノール：アセトニトリル比 (v/v) は約 1 %～ 50 %である。

【 0 0 7 1 】

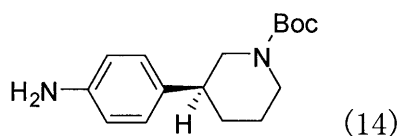
いくつかの実施態様では、溶媒は、アセトニトリルおよび DCM を含んでなる。例えば、DCM：アセトニトリル比 (v/v) は、約 0.1 %～ 1 %、約 0.1 %～ 5 %、約 0.1 %～ 10 %、約 0.1 %～ 20 %、約 0.5 %～ 1 %、約 0.5 %～ 5 %、約 0.5 %～ 10 %、約 0.5 %～ 20 %、約 1 %～ 5 %、約 1 %～ 10 %、約 1 %～ 20 %、約 5 %～ 10 %、約 5 %～ 20 %、約 10 %～ 20 %、約 10 %～ 30 %、約 20 %～ 30 %、約 20 %～ 40 %、約 30 %～ 40 %、約 30 %～ 50 %、約 40 %～ 50 %、約 40 %～ 60 %、約 50 %～ 60 %、約 50 %～ 70 %、約 60 %～ 70 %、約 60 %～ 80 %、約 70 %～ 80 %、約 70 %～ 90 %、約 80 %～ 90 %、約 80 %～ 95 %、約 90 %～ 95 %、約 90 %～ 99 %、または約 95 %～ 99 %である。いくつかの実施態様では、DCM：アセトニトリル比 (v/v) は約 1 %～ 50 %である。

10

【 0 0 7 2 】

いくつかの実施態様では、式 ( 1 4 ) :

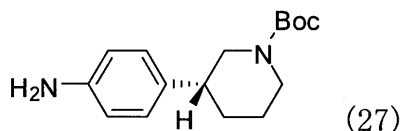
【 化 5 9 】



20

の化合物またはその塩および式 ( 2 7 ) :

【 化 6 0 】



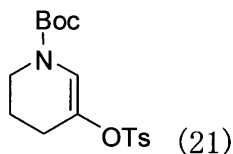
30

の化合物またはその塩は、少なくとも 50 %、少なくとも 60 %、少なくとも 70 %、少なくとも 80 %、少なくとも 85 %、少なくとも 90 %、少なくとも 91 %、少なくとも 92 %、少なくとも 93 %、少なくとも 94 %、少なくとも 95 %、少なくとも 96 %、少なくとも 97 %、少なくとも 98 %、少なくとも 99 %、少なくとも 99.1 %、少なくとも 99.2 %、少なくとも 99.3 %、少なくとも 99.4 %、少なくとも 99.5 %、少なくとも 99.6 %、少なくとも 99.7 %、少なくとも 99.8 %、または少なくとも 99.9 % の鏡像体過剰率を有する。

【 0 0 7 3 】

別の側面では、式 ( 2 1 ) :

【 化 6 1 】

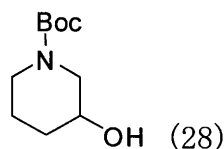


40

の化合物またはその塩を製造する方法であって、式 ( 2 8 ) :

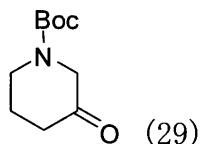
50

【化 6 2】



の化合物またはその塩を酸化して、式 ( 2 9 ) :

【化 6 3】



10

の化合物またはその塩を形成させること ; ならびに式 ( 2 9 ) の化合物またはその塩を p - トルエンスルホン酸無水物と接触させること、を含んでなる方法が、本明細書に開示される。いくつかの実施態様では、酸化は酸化剤の存在下で行われる。いくつかの実施態様では、酸化は 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 1 - オキシル ( T E M P O ) の存在下で行われる。

【 0 0 7 4】

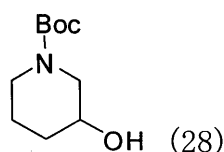
20

いくつかの実施態様では、酸化または接触は、溶媒の存在下で行われる。いくつかの実施態様では、溶媒は、N , N - ジメチルホルムアミド(dimethylformide) ( D M F )、t - ブタノール、ジメトキシエタン ( D M E )、アセトニトリル、ジクロロメタン ( D C M )、テトラヒドロフラン ( T H F )、2 - メチルテトラヒドロフラン ( M E - T H F )、イソプロピルアルコール、メタノール、エタノール、またはその任意の組合せを含んでなる。いくつかの実施態様では、溶媒は D C M を含んでなる。

【 0 0 7 5】

いくつかの実施態様では、式 ( 2 8 ) :

【化 6 4】



30

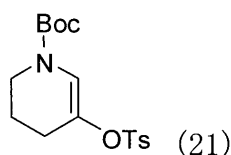
の化合物またはその塩の酸化は、重炭酸ナトリウム、臭化カリウム、亜硫酸ナトリウム、またはその任意の組合せの存在下で行われる。いくつかの実施態様では、式 ( 2 9 ) の化合物またはその塩の接触は、トリエチルアミン(trimethylamine) ( T E A )、水、イソプロピルアルコール、アジ化ナトリウム、またはその任意の組合せの存在下で行われる。

【 0 0 7 6】

40

いくつかの実施態様では、式 ( 2 9 ) の化合物またはその塩の接触は、式 ( 2 1 ) :

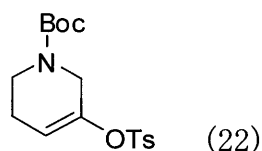
【化 6 5】



の化合物および式 ( 2 2 ) :

50

【化 6 6】

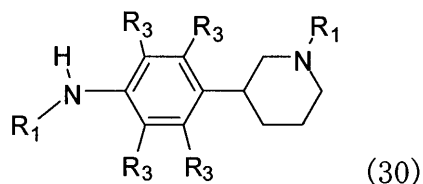


の化合物の混合物の形成をもたらす。

【 0 0 7 7】

別の側面では、式 ( 3 0 ) :

【化 6 7】



の組成物またはその塩 [ 式中、各 R<sub>1</sub> は、独立に、Hまたはアミン保護基であり；かつ、各 R<sub>3</sub> は、独立に、H、ハロゲン、C<sub>1</sub>-10アルキル、C<sub>1</sub>-10ハロアルキル、またはアリールである ] が、本明細書に開示される。

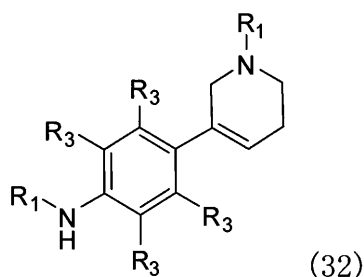
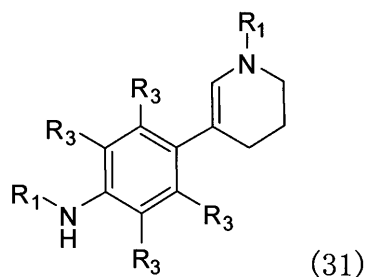
【 0 0 7 8】

いくつかの実施態様では、各 R<sub>1</sub> は、独立に、アミン保護基である。いくつかの実施態様では、アミン保護基は、tert-ブチルオキシカルボニル (Boc)、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル (Fmoc)、カルボキシベンジル基 (Cbz)、p-メトキシベンジルカルボニル (Moz)、アセチル (Ac)、ベンゾイル (Bz)、p-メトキシベンジル (PMB)、3,4-ジメトキシベンジル (DMPM)、p-メトキシフェニル (PMP)、2-ナフチルメチルエーテル (Nap)、トシル (Ts)、またはクロロギ酸トリクロロエチル (Troc) である。いくつかの実施態様では、アミン保護基は、tert-ブチルオキシカルボニル基 (Boc) またはベンゾイル (Bz) である。いくつかの実施態様では、各 R<sub>3</sub> は H である。

【 0 0 7 9】

別の側面では、式 ( 3 1 ) または ( 3 2 ) :

【化 6 8】



の組成物またはその塩 [ 式中、各 R<sub>1</sub> は、独立に、Hまたはアミン保護基であり；かつ、各 R<sub>3</sub> は、独立に、H、ハロゲン、C<sub>1</sub>-10アルキル、C<sub>1</sub>-10ハロアルキル、またはアリールである ] が、本明細書に開示される。

【 0 0 8 0】

いくつかの実施態様では、各 R<sub>1</sub> は、独立に、アミン保護基である。いくつかの実施態様では、アミン保護基は、tert-ブチルオキシカルボニル (Boc)、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル (Fmoc)、カルボキシベンジル基 (Cbz)、p-メトキシベンジルカルボニル (Moz)、アセチル (Ac)、ベンゾイル (Bz)、p-メトキシベンジル (PMB)、3,4-ジメトキシベンジル (DMPM)、p-メトキシフェ

10

20

30

40

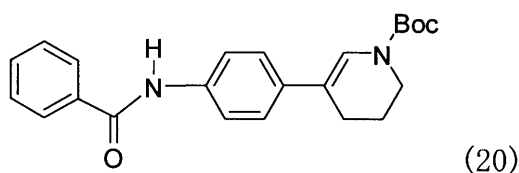
50

ニル ( P M P )、2 - ナフチルメチルエーテル ( N a p )、トシル ( T s )、またはクロロギ酸トリクロロエチル ( T r o c ) である。いくつかの実施態様では、アミン保護基は、*tert* - ブチルオキシカルボニル基 ( B o c ) またはベンゾイル ( B z ) である。いくつかの実施態様では、各 R<sub>3</sub> は H である。

【 0 0 8 1 】

いくつかの実施態様では、化合物またはその塩は、式 ( 2 0 ) :

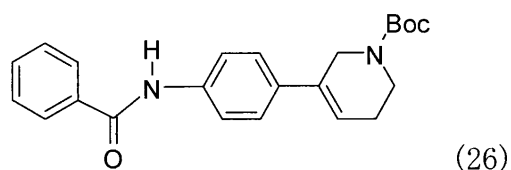
【 化 6 9 】



10

または式 ( 2 6 ) :

【 化 7 0 】



20

の構造を有する。いくつかの実施態様では、化合物またはその塩は、式 ( 2 0 ) の構造を有する。いくつかの実施態様では、化合物またはその塩は、式 ( 2 0 ) の構造を有する。

【 0 0 8 2 】

#### 参考文献

本明細書に記載されている総ての刊行物、特許、および特許出願は、各個の刊行物、特許、または特許出願が具体的かつ個々に引用することにより本明細書の一部とされることが示されている場合と同程度に引用することにより本明細書の一部とされる。

【 0 0 8 3 】

本発明の新規の特徴は、特に添付の特許請求の範囲で示される。本発明の特徴および利点のより良い理解は、本発明の原理が利用される例示的实施態様を示した以下の詳述な説明および添付図面を参照することにより得られる。

30

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 8 4 】

【 図 1 】 図 1 は、化合物 3 - ホルミル - 2 - ニトロ安息香酸メチル ( アルデヒド A ) の合成を示す。

【 図 2 】 図 2 は、化合物 ( S ) - 4 - ( 1 - ( *tert* - ブトキシカルボニル ) ピペリジン - 3 - イル ) ベンゼンアミニウムエタンスルホン酸塩 ( アニリン E S A 塩 ) の合成を示す。

【 図 3 】 図 3 は、化合物トシル酸ニラパリブー水和物の合成を示す。

40

【 発明の具体的説明 】

【 0 0 8 5 】

本細書および添付の特許請求の範囲で使用する場合、単数形「 a 」、「 a n 」および「 t h e 」は、文脈上明確な指示がない限り、複数の指示対象を含む。よって、例えば、「化合物 ( a compound )」への言及は、複数のこのような剤を含み、「塩 ( the salt )」への言及は、1 以上の塩 ( または複数の塩 ) および当業者に公知のその同等物などを含む。分子量などの物理的特性または化学式などの化学的特性に対して範囲を本明細書で使用する場合、範囲およびそれにおける特定の实施態様の総ての組合せおよび部分的組合せが含まれるものとする。数または数値範囲に言及する場合の用語「約」は、言及される数または数値範囲が、実験上の変動内 ( または統計学的な実験誤差内 ) の近似であることを意味し

50



、よって、数または数値範囲は、言及される数または数値範囲の1%～15%の間で変動し得る。用語「を含んでなる(comprising)」(および「を含んでなる(comprise)」または「を含んでなる(comprises)」または「を有する」または「を含む」などの関連する用語)は、他の特定の実施態様におけるものを排除することを意図したものではなく、例えば、本明細書に記載のいずれかの組成物(composition of matter)、組成物(composition)、方法(method)、または方法(process)などの実施態様は、記載の特徴から「なり」得る、または「本質的になり」得る。

【0086】

本細書および添付の特許請求の範囲で使用する場合、異なる指示がない限り、以下の用語は、以下に示す意味を有する。

【0087】

本明細書に開示される化合物は、1以上の不斉中心を含有し得、よって、絶対立体化学の点から、(R)-または(S)-と定義され得るエナンチオマー、ジアステレオマー、および他の立体異性形を生じさせ得る。特に断りのない限り、本明細書に開示される化合物の総ての立体異性形は、本開示により企図されるものとする。本明細書に記載の化合物がアルケン二重結合を含有する場合、特に断りのない限り、本開示は、EおよびZ両方の幾何異性体(例えば、シスまたはトランス)を含むものとする。同様に、総ての可能性のある異性体、ならびにそれらのラセミ形および光学的に純粋な形態、および総ての互変異性形も含まれるものとする。用語「幾何異性体」は、アルケン二重結合のEまたはZ幾何異性体(例えば、シスまたはトランス)を意味する。用語「位置異性体」は、ベンゼン環周囲のオルト、メタ、およびパラ異性体などの、中心環周囲の構造異性体を意味する。

【0088】

「鏡像体過剰率(ee)」は、サンプルが1つのエナンチオマーを他よりも多い量で含有する程度を意味する。例えば、ラセミ混合物は0%のeeを有するが、単一の完全に完全に純粋なエナンチオマーは100%のeeを有する。別の例では、70%の1つのエナンチオマーおよび30%の他を有するサンプルは、40%(70%-30%)のeeを有する。例えば、2つのエナンチオマーが存在し、それらのモルまたは重量パーセントがRおよびSである場合、eeは、 $ee = [(R - S) / (R + S)] * 100\%$ として計算することができる。例えば、ラセミ混合物(R = S = 50%)は0%のeeを有するが、単一の完全に完全に純粋なエナンチオマーは100%のeeを有する。別の例では、70%の1つのエナンチオマーおよび30%の他を有するサンプルは、40%(70%-30%)のeeを有する。いくつかの実施態様では、本明細書に開示されるエナンチオマーは、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、少なくとも99.1%、少なくとも99.2%、少なくとも99.3%、少なくとも99.4%、少なくとも99.5%、少なくとも99.6%、少なくとも99.7%、少なくとも99.8%、または少なくとも99.9%の鏡像体過剰率を有する。

【0089】

「アミノ」は、-NH<sub>2</sub>ラジカルを意味する。

【0090】

「アルキル」は、1～15個の炭素原子を有する(例えば、C<sub>1-15</sub>アルキル)、不飽和を含有しない、炭素および水素原子のみからなる直鎖または分岐炭化水素鎖ラジカルを意味する。特定の実施態様では、アルキルは、1～13個の炭素原子を含んでなる(例えば、C<sub>1-13</sub>アルキル)。特定の実施態様では、アルキルは、1～10個の炭素原子を含んでなる(例えば、C<sub>1-10</sub>アルキル)。特定の実施態様では、アルキルは、1～8個の炭素原子を含んでなる(例えば、C<sub>1-8</sub>アルキル)。他の実施態様では、アルキルは、1～5個の炭素原子を含んでなる(例えば、C<sub>1-5</sub>アルキル)。他の実施態様では、アルキルは、1～4個の炭素原子を含んでなる(例えば、C<sub>1-4</sub>アルキル)。他の実施態様では

10

20

30

40

50

、アルキルは、1～3個の炭素原子を含んでなる（例えば、 $C_{1-3}$ アルキル）。他の実施態様では、アルキルは、1～2個の炭素原子を含んでなる（例えば、 $C_{1-2}$ アルキル）。他の実施態様では、アルキルは、1個の炭素原子を含んでなる（例えば、 $C_1$ アルキル）。他の実施態様では、アルキルは、5～15個の炭素原子を含んでなる（例えば、 $C_{5-15}$ アルキル）。他の実施態様では、アルキルは、5～10個の炭素原子を含んでなる（例えば、 $C_{5-10}$ アルキル）。他の実施態様では、アルキルは、5～8個の炭素原子を含んでなる（例えば、 $C_{5-8}$ アルキル）。他の実施態様では、アルキルは、2～5個の炭素原子を含んでなる（例えば、 $C_{2-5}$ アルキル）。他の実施態様では、アルキルは、3～5個の炭素原子を含んでなる（例えば、 $C_{3-5}$ アルキル）。他の実施態様では、アルキル基は、メチル、エチル、1-プロピル（*n*-プロピル）、1-メチルエチル（イソ-プロピル）、1-ブチル（*n*-ブチル）、1-メチルプロピル（*sec*-ブチル）、2-メチルプロピル（イソ-ブチル）、1,1-ジメチルエチル（*tert*-ブチル）、1-ペンチル（*n*-ペンチル）から選択される。アルキルは、単結合により分子の残りに結合する。本明細書において特に具体的に断りのない限り、アルキル基は、場合により、以下の1以上の置換基：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ （ここで、*t*は1もしくは2である）、 $-S(O)_tOR^a$ （ここで、*t*は1または2である）、 $-S(O)_tR^a$ （ここで、*t*は1または2である）および $-S(O)_tN(R^a)_2$ （ここで、*t*は1または2である）で置換され、ここで、各 $R^a$ は、独立に、水素、アルキル（場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された）、フルオロアルキル、カルボシクリル（場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された）、カルボシクリルアルキル（場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された）、アリール（場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された）、アラールキル（場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された）、ヘテロシクリル（場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された）、ヘテロシクリルアルキル（場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された）、ヘテロアリール（場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された）、またはヘテロアリールアルキル（場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された）である。

#### 【0091】

「アリール」は、環炭素原子から水素原子を除去することにより、芳香族単環式または多環式炭化水素環系に由来するラジカルを意味する。芳香族単環式または多環式炭化水素環系は、水素および5～18個の炭素原子の炭素のみを含有し、ここで、環系における少なくとも1つの環は完全に不飽和である、すなわち、この環系は、ヒュッケル理論に従った環式非局在化（ $4n+2$ ） $\pi$ -電子系を含有する。アリール基が由来する環系は、限定されるものではないが、ベンゼン、フルオレン、インダン、インデン、テトラリンおよびナフタレンなどの基を含む。本明細書において特に具体的に断りのない限り、用語「アリール」または接頭辞「*ar*-」（「アラールキル」におけるものなど）は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、シアノ、ニトロ、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラールキル、場合により置換されたアラールケニル、場合により置換されたアラールキニル、場合により置換されたカルボシクリル、場合により置換されたカルボシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリール、場合により置換されたヘテロアリールアルキル、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c$

- C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、- R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>a</sup>、- R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>、- R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (ここで、t は 1 または 2 である)、- R<sup>b</sup>-S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (ここで、t は 1 または 2 である)、- R<sup>b</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>a</sup> (ここで、t は 1 または 2 である) および - R<sup>b</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (ここで、t は 1 または 2 である) から独立に選択される 1 以上の置換基で場合により置換されたアリーラジカルを含むことを意味し、ここで、各 R<sup>a</sup> は、独立に、水素、アルキル (場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された)、フルオロアルキル、シクロアルキル (場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された)、シクロアルキルアルキル (場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された)、アリール (場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された)、アラキル (場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された)、ヘテロシクリル (場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された)、ヘテロシクリルアルキル (場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された)、ヘテロアリール (場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された)、またはヘテロアリールアルキル (場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された) であり、各 R<sup>b</sup> は、独立に、直接結合または直鎖もしくは分岐アルキレンまたはアルケニレン鎖であり、かつ、R<sup>c</sup> は、直鎖または分岐アルキレンまたはアルケニレン鎖であり、ここで、上記置換基の各々は、特に断りのない限り、非置換である。

#### 【0092】

「アルケニル」は、少なくとも 1 つの炭素 - 炭素二重結合を含有し、2 ~ 12 個の炭素原子を有する、炭素および水素原子のみからなる直鎖または分岐炭化水素鎖ラジカル基を意味する。特定の実施態様では、アルケニルは、2 ~ 8 個の炭素原子を含んでなる。他の実施態様では、アルケニルは、2 ~ 4 個の炭素原子を含んでなる。アルケニルは、単結合により分子の残りに結合し、例えば、エテニル (すなわち、ビニル)、プロブ - 1 - エニル (すなわち、アリル)、プト - 1 - エニル、ペント - 1 - エニル、ペンタ - 1, 4 - ジエニルなどが挙げられる。本明細書において特に具体的に断りのない限り、アルケニル基は、場合により、以下の 1 以上の置換基：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、- OR<sup>a</sup>、- SR<sup>a</sup>、- OC(O)-R<sup>a</sup>、- N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、- C(O)R<sup>a</sup>、- C(O)OR<sup>a</sup>、- C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、- N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>a</sup>、- OC(O)-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、- N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>、- N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (ここで、t は 1 または 2 である)、- S(O)<sub>t</sub>OR<sup>a</sup> (ここで、t は 1 または 2 である)、- S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (ここで、t は 1 または 2 である) および - S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (ここで、t は 1 または 2 である) で置換され、ここで、各 R<sup>a</sup> は、独立に、水素、アルキル (場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された)、フルオロアルキル、カルボシクリル (場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された)、カルボシクリルアルキル (場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された)、アリール (場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された)、アラキル (場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された)、ヘテロシクリル (場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された)、ヘテロシクリルアルキル (場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された)、ヘテロアリール (場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された)、またはヘテロアリールアルキル (場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された) である。

#### 【0093】

「アルキニル」は、少なくとも 1 つの炭素 - 炭素三重結合を含有し、2 ~ 12 個の炭素

原子を有する、炭素および水素原子のみからなる直鎖または分岐炭化水素鎖ラジカル基を意味する。特定の実施態様では、アルキニルは、2～8個の炭素原子を含んでなる。他の実施態様では、アルキニルは、2～4個の炭素原子を含んでなる。アルキニルは、単結合により分子の残りに結合し、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどが挙げられる。本明細書において特に具体的に断りのない限り、アルキニル基は、場合により、以下の1以上の置換基：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ （ここで、 $t$ は1または2である）、 $-S(O)_tOR^a$ （ここで、 $t$ は1または2である）、 $-S(O)_tR^a$ （ここで、 $t$ は1または2である）および $-S(O)_tN(R^a)_2$ （ここで、 $t$ は1または2である）で置換され、ここで、各 $R^a$ は、独立に、水素、アルキル（場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された）、フルオロアルキル、カルボシクリル（場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された）、カルボシクリルアルキル（場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された）、アリール（場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された）、アラールキル（場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された）、ヘテロシクリル（場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された）、ヘテロシクリルアルキル（場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された）、ヘテロアリール（場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された）、またはヘテロアリールアルキル（場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された）である。

#### 【0094】

「アルキレン」または「アルキレン鎖」は、1～12個の炭素原子を有する、不飽和を含有しない、炭素および水素のみからなる、ラジカル基に分子の残りを結合させる、直鎖または分岐二価炭化水素鎖を意味し、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、 $n$ -ブチレンなどが挙げられる。アルキレン鎖は、単結合を介して分子の残りに結合し、単結合を介してラジカル基に結合する。分子の残りおよびラジカル基へのアルキレン鎖の結合点は、アルキレン鎖における1個の炭素を介したもの、または鎖内の任意の2個の炭素を介したものであり得る。特定の実施態様では、アルキレンは、1～8個の炭素原子を含んでなる（例えば、 $C_{1-8}$ アルキレン）。他の実施態様では、アルキレンは、1～5個の炭素原子を含んでなる（例えば、 $C_{1-5}$ アルキレン）。他の実施態様では、アルキレンは、1～4個の炭素原子を含んでなる（例えば、 $C_{1-4}$ アルキレン）。他の実施態様では、アルキレンは、1～3個の炭素原子を含んでなる（例えば、 $C_{1-3}$ アルキレン）。他の実施態様では、アルキレンは、1～2個の炭素原子を含んでなる（例えば、 $C_{1-2}$ アルキレン）。他の実施態様では、アルキレンは、1個の炭素原子を含んでなる（例えば、 $C_1$ アルキレン）。他の実施態様では、アルキレンは、5～8個の炭素原子を含んでなる（例えば、 $C_{5-8}$ アルキレン）。他の実施態様では、アルキレンは、2～5個の炭素原子を含んでなる（例えば、 $C_{2-5}$ アルキレン）。他の実施態様では、アルキレンは、3～5個の炭素原子を含んでなる（例えば、 $C_{3-5}$ アルキレン）。本明細書において特に具体的に断りのない限り、アルキレン鎖は、場合により、以下の1以上の置換基：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ （ここで、 $t$ は1または2である）、 $-S(O)_tOR^a$ （ここで、 $t$ は1または2である）、 $-S(O)_tR^a$ （ここで、 $t$ は1または2である）および $-S(O)_tN(R^a)_2$ （ここで、 $t$ は1または2である）で置換され、ここで

、各  $R^a$  は、独立に、水素、アルキル（場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された）、フルオロアルキル、カルボシクリル（場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された）、カルボシクリルアルキル（場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された）、アリール（場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された）、アラルキル（場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された）、ヘテロシクリル（場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された）、ヘテロシクリルアルキル（場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された）、ヘテロアリール（場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された）、またはヘテロアリールアルキル（場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された）である。

#### 【 0 0 9 5 】

「アラルキル」は、式 -  $R^c$  - アリールのラジカルを意味し、ここで、 $R^c$  は、上記で定義されるアルキレン鎖であり、例えば、メチレン、エチレンなどが挙げられる。アラルキルラジカルは、場合により、アルキレン鎖に対して上記のように置換される。アラルキルラジカルは、場合により、アリール基に対して上記のように置換される。

#### 【 0 0 9 6 】

「アラルケニル」は、式 -  $R^d$  - アリールのラジカルを意味し、ここで、 $R^d$  は、上記で定義されるアルケニレン鎖である。アラルケニルラジカルは、場合により、アリール基に対して上記のように置換される。アラルケニルラジカルは、場合により、アルケニレン鎖に対して上記で定義されるように置換される。

#### 【 0 0 9 7 】

「アラルキニル」は、式 -  $R^e$  - アリールのラジカルを意味し、ここで、 $R^e$  は、上記で定義されるアルキニレン鎖である。アラルキニルラジカルは、場合により、アリール基に対して上記のように置換される。アラルキニルラジカルは、場合により、アルキニレン鎖に対して上記で定義されるように置換される。

#### 【 0 0 9 8 】

「カルボシクリル」は、3 ~ 15 個の炭素原子を有する、縮合または架橋環系を含む、炭素および水素原子のみからなる安定非芳香族単環式または多環式炭化水素ラジカルを意味する。特定の実施態様では、カルボシクリルは、3 ~ 10 個の炭素原子を含んでなる。他の実施態様では、カルボシクリルは、5 ~ 7 個の炭素原子を含んでなる。カルボシクリルは、単結合により分子の残りに結合する。カルボシクリルは、飽和でもよいし（すなわち、単一の C - C 結合のみを含有する）、不飽和でもよい（すなわち、1 以上の二重結合または三重結合を含有する）。完全飽和したカルボシクリルラジカルは、「シクロアルキル」ともいう。単環式シクロアルキルの例としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルが挙げられる。不飽和のカルボシクリルは、「シクロアルケニル」ともいう。単環式シクロアルケニルの例としては、例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、およびシクロオクテニルが挙げられる。多環式カルボシクリルラジカルは、例えば、アダマンチル、ノルボルニル（すなわち、ビスシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタニル）、ノルボルネニル、デカリニル、7, 7-ジメチル-ビスシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタニルなどを含む。本明細書において特に具体的に断りのない限り、用語「カルボシクリル」は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたアラルケニル、場合により置換されたアラルキニル、場合により置換されたカルボシクリル、場合により置換されたカルボシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロア

10

20

30

40

50

リール、場合により置換されたヘテロアリールアルキル、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ （ここで、 $t$ は1または2である）、 $-R^b-S(O)_tR^a$ （ここで、 $t$ は1または2である）、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ （ここで、 $t$ は1または2である）および $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ （ここで、 $t$ は1または2である）から独立に選択される1以上の置換基で場合により置換されたカルボシクリルラジカルを含むことを意味し、ここで、各 $R^a$ は、独立に、水素、アルキル（場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された）、フルオロアルキル、シクロアルキル（場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された）、シクロアルキルアルキル（場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された）、アリール（場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された）、アラルキル（場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された）、ヘテロシクリル（場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された）、ヘテロシクリルアルキル（場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された）、ヘテロアリール（場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された）、またはヘテロアリールアルキル（場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された）であり、各 $R^b$ は、独立に、直接結合または直鎖もしくは分岐アルキレンまたはアルケニレン鎖であり、かつ、 $R^c$ は、直鎖または分岐アルキレンまたはアルケニレン鎖であり、ここで、上記置換基の各々は、特に断りのない限り、非置換である。

#### 【0099】

「フルオロアルキル」は、上記で定義される1以上のフルオロラジカルで置換される上記で定義されるアルキルラジカルを意味し、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1-フルオロメチル-2-フルオロエチルなどが挙げられる。フルオロアルキルラジカルは、場合により、アルキル基に対して上記で定義されるように置換され得る。

#### 【0100】

「ハロ」または「ハロゲン」は、ブromo、クロロ、フルオロまたはヨード置換基を意味する。

#### 【0101】

「ヘテロシクリル」は、2～12個の炭素原子ならびに窒素、酸素および硫黄から選択される1～6個のヘテロ原子を含んでなる安定3～18員環非芳香環ラジカルを意味する。本明細書において特に具体的に断りのない限り、ヘテロシクリルラジカルは、単環式、二環式、三環式または四環式環系であり、縮合または架橋環系を含み得る。ヘテロシクリルラジカルにおけるヘテロ原子は、場合により酸化され得る。1以上の窒素原子は、存在する場合、場合により四級化される。ヘテロシクリルラジカルは、部分的または完全に飽和である。ヘテロシクリルは、環の任意の原子を介して分子の残りと結合し得る。このようなヘテロシクリルラジカルは、例としては、限定されるものではないが、ジオキサニル、チエニル[1, 3]ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、クタヒドロイソインドリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1-オキソ-チオモルホリニル、および1, 1-ジオキソ-チオモルホリニルが挙げられる。本明細書において特に具体的に断りのない限り、用語「ヘテロシクリル」は、ア

10

20

30

40

50

ルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたアラルケニル、場合により置換されたアラルキニル、場合により置換されたカルボシクリル、場合により置換されたカルボシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリール、場合により置換されたヘテロアリールアルキル、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ （ここで、 $t$ は1または2である）、 $-R^b-S(O)_tR^a$ （ここで、 $t$ は1または2である）、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ （ここで、 $t$ は1または2である）および $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ （ここで、 $t$ は1または2である）から選択される1以上の置換基で場合により置換された上記で定義されるヘテロシクリルラジカルを含むことを意味し、ここで、各 $R^a$ は、独立に、水素、アルキル（場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された）、フルオロアルキル、シクロアルキル（場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された）、シクロアルキルアルキル（場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された）、アリール（場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された）、アラルキル（場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された）、ヘテロシクリル（場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された）、ヘテロシクリルアルキル（場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された）、ヘテロアリール（場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された）、またはヘテロアリールアルキル（場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された）であり、各 $R^b$ は、独立に、直接結合または直鎖もしくは分岐アルキレンまたはアルケニレン鎖であり、かつ、 $R^c$ は、直鎖または分岐アルキレンまたはアルケニレン鎖であり、ここで、上記置換基の各々は、特に断りのない限り、非置換である。

#### 【0102】

「ヘテロシクリルアルキル」は、式 $-R^c-$ ヘテロシクリルのラジカルを意味し、ここで、 $R^c$ は、上記で定義されるアルキレン鎖である。ヘテロシクリルが窒素含有ヘテロシクリルである場合、ヘテロシクリルは、窒素原子の位置でアルキルラジカルに場合により結合する。ヘテロシクリルアルキルラジカルは、場合により、アルキレン鎖に対して上記で定義されるように置換される。ヘテロシクリルアルキルラジカルは、場合により、ヘテロシクリル基に対して上記で定義されるように置換される。

#### 【0103】

「ヘテロアリール」は、2～17個の炭素原子ならびに窒素、酸素および硫黄から選択される1～6個のヘテロ原子を含んでなる3～18員環芳香環ラジカルに由来するラジカルを意味する。本明細書で使用する場合、ヘテロアリールラジカルは、単環式、二環式、三環式または四環式環系であり得、ここで、環系における少なくとも1つの環は完全に不飽和である、すなわち、この環系は、ヒュッケル理論に従った環式非局在化( $4n+2$ )

-電子系を含有する。ヘテロアリールは、縮合または架橋環系を含む。ヘテロアリールラジカルにおける1つまたは複数のヘテロ原子は、場合により酸化される。1以上の窒素原子は、存在する場合、場合により四級化される。ヘテロアリールは、環の任意の原子を介して分子の残りと結合する。ヘテロアリールの例としては、限定されるものではないが、アゼピニル、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズインドリル、1,3-ベンゾジオキサリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾ[d]チアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ[b][1,4]ジオキセピニル、ベンゾ[b][1,4]オキ

サジニル、1, 4 - ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンズオキサゾリル、  
 ベンゾジオキサソリル、ベンゾジオキサニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾ  
 フラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾチエニル (ベンゾチオフェニル)、ベンゾチエノ  
 [ 3, 2 - d ] ピリミジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ [ 4, 6 ] イミダゾ [ 1, 2 -  
 a ] ピリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、シクロペンタ [ d ] ピリミジニル、6,  
 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ 4, 5 ] チエノ [ 2, 3 - d ] ピリミジニル、5,  
 6 - ジヒドロベンゾ [ h ] キナゾリニル、5, 6 - ジヒドロベンゾ [ h ] シンノリニル、  
 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [ 6, 7 ] シクロヘプタ [ 1, 2 - c ] ピリダジニル、  
 ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフェニル、フラニル、フラノニル、フロ [ 3, 2 - c ]  
 ピリジニル、5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロシクロオクタ [ d ] ピリミジニル、  
 5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロシクロオクタ [ d ] ピリダジニル、5, 6,  
 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロシクロオクタ [ d ] ピリジニル、イソチアゾリル、イミ  
 ダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、  
 イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソオキサゾリル、5, 8 - メタノ  
 - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキナゾリニル、ナフチリジニル、1, 6 - ナフチリジノ  
 ニル、オキサジアゾリル、2 - オキソアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、5, 6  
 , 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a - オクタヒドロベンゾ [ h ] キナゾリニル、1 - フェ  
 ニル - 1 H - ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジ  
 ニル、プテリジニル、プリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラゾロ [ 3, 4 - d ] ピリミ  
 ジニル、ピリジニル、ピリド [ 3, 2 - d ] ピリミジニル、ピリド [ 3, 4 - d ] ピリミ  
 ジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノキサ  
 リニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、5, 6, 7, 8 - テト  
 ラヒドロキナゾリニル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロベンゾ [ 4, 5 ] チエノ [ 2, 3  
 - d ] ピリミジニル、6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [ 4, 5 ] チ  
 エノ [ 2, 3 - d ] ピリミジニル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [ 4, 5 - c ]  
 ピリダジニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニ  
 ル、チエノ [ 2, 3 - d ] ピリミジニル、チエノ [ 3, 2 - d ] ピリミジニル、チエノ [ 2,  
 3 - c ] プリジニル、およびチオフェニル (すなわち、チエニル) が挙げられる。本  
 明細書において特に具体的に断りのない限り、用語「ヘテロアリール」は、アルキル、アル  
 ケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、オ  
 キソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、場合により置換されたアリール、場合により置換され  
 たアラルキル、場合により置換されたアラルケニル、場合により置換されたアラルキニル  
 、場合により置換されたカルボシクリル、場合により置換されたカルボシクリルアルキル  
 、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル  
 、場合により置換されたヘテロアリール、場合により置換されたヘテロアリールアルキル  
 、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$  (ここで、 $t$  は 1 または 2 である)、 $-R^b-S(O)_tR^a$  (ここで、 $t$  は 1 または 2 である)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$  (ここで、 $t$  は 1 または 2 である) およ  
 び  $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$  (ここで、 $t$  は 1 または 2 である) から選択される 1 以  
 上の置換基で場合により置換された上記で定義されるヘテロアリーラジカルを含むこと  
 を意味し、ここで、各  $R^a$  は、独立に、水素、アルキル (場合により、ハロゲン、ヒドロ  
 キシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された)、フルオロアルキル、シク  
 ロアルキル (場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチ  
 ルで置換された)、シクロアルキルアルキル (場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メト  
 キシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された)、アリール (場合により、ハロゲン、  
 ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された)、アラルキル (場  
 合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された)

10

20

30

40

50

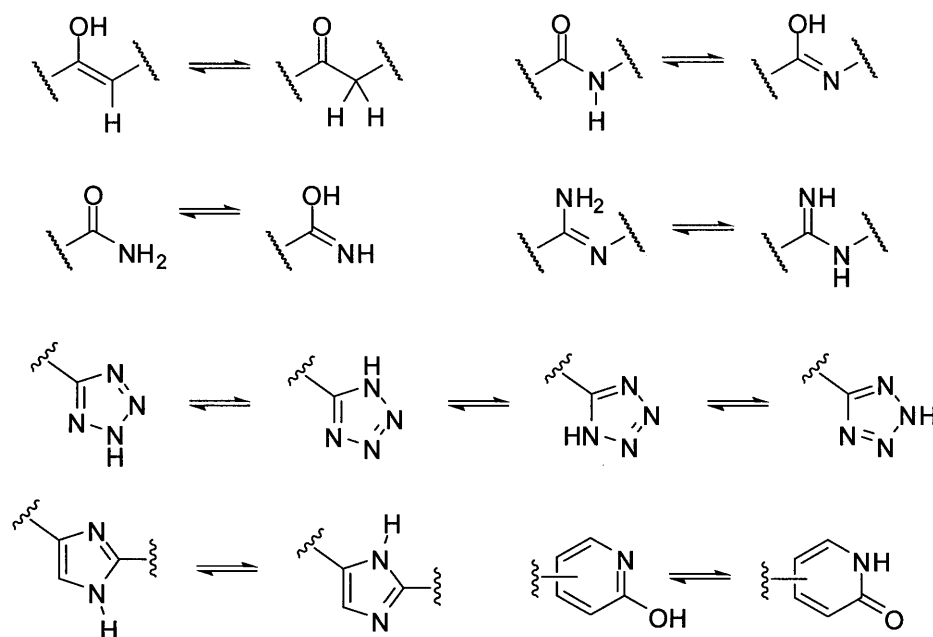


、ヘテロシクリル（場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された）、ヘテロシクリルアルキル（場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された）、ヘテロアリール（場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された）、またはヘテロアリールアルキル（場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、もしくはトリフルオロメチルで置換された）であり、各  $R^b$  は、独立に、直接結合または直鎖もしくは分岐アルキレンまたはアルケニレン鎖であり、かつ、 $R^c$  は、直鎖または分岐アルキレンまたはアルケニレン鎖であり、ここで、上記置換基の各々は、特に断りのない限り、非置換である。

#### 【0104】

「互変異性体」は、分子のある原子から同じ分子の別の原子へのプロトンの移動が可能である分子を意味する。本明細書に示される化合物は、特定の実施態様において、互変異性体として存在し得る。互変異性化が可能な状況では、互変異性体の化学平衡が存在することになる。互変異性体の正確な比は、物理的状态、温度、溶媒、および pH を含むいくつかの因子に依存する。互変異性平衡の一部の例としては、以下のものが挙げられる。

#### 【化71】



#### 【0105】

「場合による」または「場合により」は、引き続き記載される事象または状況が生じても生じなくてもよいこと、ならびに、その記載は事象または状況が生じる場合の実例および事象または状況が生じない場合の実例を含むことを意味する。例えば、「場合により置換されたアリール」は、アリールラジカルが置換されてもされなくてもよいこと、ならびに、その記載は置換されたアリールラジカルおよび置換を有さないアリールラジカルの両方を含むことを意味する。

#### 【0106】

「薬学上許容可能な塩」は、酸付加塩および塩基付加塩の両方を含む。本明細書に記載の置換された複素環誘導体化合物のいずれか1つの薬学上許容可能な塩は、あらゆる総ての薬学上好適な塩の形態を包含するものとする。本明細書に記載の化合物の好ましい薬学上許容可能な塩は、薬学上許容可能な酸付加塩および薬学上許容可能な塩基付加塩である。

#### 【0107】

「薬学上許容可能な酸付加塩」は、遊離塩基の生物学的有効性および特性を保持し、生物学的にまたはその他の点で望ましくないものではなく、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、ヨウ化水素酸、フッ化水素酸、亜リン酸などの無機酸と形成されるそれらの塩

を意味する。また、脂肪族モノおよびジカルボン酸、フェニル置換アルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、アルカン二酸、芳香族酸、脂肪族および芳香族スルホン酸などの有機酸と形成される塩が含まれ、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、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、サリチル酸などが含まれる。よって、例示的塩としては、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、硝酸塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、カプリル酸塩、イソ酪酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、フタル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩などが含まれる。また、アルギニン酸塩、グルコン酸塩、およびガラクトロン酸塩などのアミノ酸の塩が企図される（例えば、Berge S. M. et al., "Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical Science, 66:1-19 (1997)参照）。塩基性化合物の酸付加塩は、当業者に周知の方法および技術に従って、遊離塩基形を十分な量の所望の酸と接触させて、塩を生成することにより調製してもよい。

#### 【0108】

「薬学上許容可能な塩基付加塩」は、生物学的にまたはその他の点で望ましくないものではない、遊離酸の生物学的有効性および特性を保持するそれらの塩を意味する。これらの塩は、無機塩基または有機塩基を遊離酸に付加することにより調製される。薬学上許容可能な塩基付加塩は、アルカリおよびアルカリ土類金属または有機アミンなどの金属またはアミンと形成され得る。無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、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウム塩などが含まれる。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、二級、および三級アミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環状アミンならびに塩基イオン交換樹脂の塩が含まれ、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、ジエタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、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、N,N-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、エチレンジアニリン、N-メチルグルカミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオプロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂などが挙げられる。Berge et al., supraを参照。

#### 【0109】

特に断りのない限り、本明細書に示される構造は、1以上の同位体濃縮原子の存在のみが異なる化合物を含むものとする。例えば、重水素もしくはトリチウムによる水素の置換、または $^{13}\text{C}$ もしくは $^{14}\text{C}$ 濃縮炭素による炭素の置換を除く本構造を有する化合物が、本開示の範囲内である。

#### 【0110】

本開示の化合物は、このような化合物を構成する1以上の原子の位置での不自然な割合の原子同位体の場合により含有する。例えば、化合物は、例えば、重水素( $^2\text{H}$ )、トリチウム( $^3\text{H}$ )、ヨウ素-125( $^{125}\text{I}$ )または炭素-14( $^{14}\text{C}$ )などの同位体で標識され得る。 $^2\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{C}$ 、 $^{12}\text{N}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{16}\text{N}$ 、 $^{16}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{14}\text{F}$ 、 $^{15}\text{F}$ 、 $^{16}\text{F}$ 、 $^{17}\text{F}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{33}\text{S}$ 、 $^{34}\text{S}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{36}\text{S}$ 、 $^{35}\text{Cl}$ 、 $^{37}\text{Cl}$ 、 $^{79}\text{Br}$ 、 $^{81}\text{Br}$ 、 $^{125}\text{I}$ との同位体置換は、総て企図される。放射性であるか否かを問わず、本発明の化合物の総ての同位体の変種は、本発明の範囲内に包含される。

#### 【0111】

特定の実施態様では、本明細書に開示される化合物は、 $^2\text{H}$ 原子と置き換わった $^1\text{H}$ 原子の一部または総てを有する。重水素含有置換複素環誘導体化合物の合成方法は、当技術分野で公知であり、単に限定されない例であるが、以下の合成方法を含む。

#### 【0112】

「脱離基」は、当業者により理解されるであろう用語、すなわち、反応時、新たな結合が形成され、新たな結合の形成時に炭素が基を失う炭素上の基と定義される。好適な脱離基を用いる典型的な例は、例えば、 $\text{sp}^3$ 混成炭素( $\text{S}_{\text{N}}2$ または $\text{S}_{\text{N}}1$ )上での、例えば、脱離基が臭化物などのハロゲン化物であり、反応物が臭化ベンジルであり得る求核置換反応である。このような反応の別の典型的な例は、求核芳香族置換反応( $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ )である。別の例は、脱離基を有する芳香族反応相手間の結合への挿入反応(例えば、遷移金属による)に次ぐ還元カップリングである。「脱離基」は、このような機制的制限に限定されない。好適な脱離基の例としては、ハロゲン(フッ素、塩素、臭素もしくはヨウ素)、場合により置換されたスルホン酸アリールまたはスルホン酸アルキル、ホスホン酸アリールまたはホスホン酸アルキル、アリールアジドまたはアルキルアジドおよび $-\text{S}(\text{O})_0-\text{}_2\text{R}$ が含まれ、ここで、Rは、例えば、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたアリール、または場合により置換されたヘテロアリールである。有機合成の当業者ならば、異なる反応条件下で所望の反応を行うための好適な脱離基を容易に同定するであろう。脱離基の限定されない特徴および例は、例えば、Organic Chemistry, 第2版, Francis Carey (1992), 328-331頁; Introduction to Organic Chemistry, 第2版, Andrew Streitwieser and Clayton Heathcock (1981), 169-171頁; および Organic Chemistry, 第5版, John McMurry, Brooks/Cole Publishing (2000), 398および408頁に見出すことができ、この総ては引用することにより本明細書の一部とされる。

#### 【0113】

「保護基」は、分子内の反応性官能基に結合すると、官能基の反応性を遮蔽、減少または防止する原子の基を意味する。一般に、保護基は、合成過程中に所望により選択的に除去され得る。保護基の例は、Wuts and Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis," 第4版, Wiley Interscience (2006), および Harrison et al., Compendium of Synthetic Organic Methods, 第1-8巻, 1971-1996, John Wiley & Sons, NYに見出すことができる。保護基を有し得る官能基としては、限定されるものではないが、ヒドロキシ、アミノ、およびカルボキシ基が含まれる。代表的なアミン保護基としては、限定されるものではないが、ホルミル、アセチル(Ac)、トリフルオロアセチル(trifluoroacetyl)、ベンジル(Bn)、ベンゾイル(Bz)、カルバミン酸塩、ベンジロキシカルボニル(「CBZ」)、p-メトキシベンジロカルボニル(MozまたはMeOZ)、tertブトキシカルボニル(「Boc」)、トリメチルシリル(「TMS」)、2-トリメチルシリル-エタンスルホニル(「SESS」)、トリチルおよび置換トリチル基、アリロキシカルボニル、9-フルオレニルメチロキシカルボニル(fluorenylmethyloxycarbonyl)(「FMOC」)、ニトロ-ベラトリロキシカルボニル(「NVOC」)、p-メトキシベンジル(PMB)、トシル(Ts)などが含まれる。

#### 【0114】

「溶媒和物」としては、限定されるものではないが、化合物の1以上の活性および/または特性を保持し、かつ、望ましくないものではない溶媒和物が含まれ得る。溶媒和物の例としては、限定されるものではないが、水と組み合わせた化合物、イソプロパノール、エタノール、メタノール、DMSO、酢酸エチル、酢酸、エタノールアミン、またはそれらの組合せが含まれる。

#### 【0115】

「塩」としては、限定されるものではないが、遊離酸および遊離塩基の1以上の活性および特性を保持し、かつ、望ましくないものではない塩が含まれ得る。塩の例示的な例としては、限定されるものではないが、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリ

ル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カブロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スペリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン - 1, 4 - ジオエート、ヘキシシン - 1, 6 - ジオエート、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、 $\gamma$  - ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン - 1 - スルホン酸塩、ナフタレン - 2 - スルホン酸塩、およびマンデル酸塩が含まれる。

#### 【0116】

「溶媒」としては、限定されるものではないが、非極性、極性非プロトン性、および極性プロトン性溶媒が含まれ得る。非極性溶媒の例示的な例としては、限定されるものではないが、ペンタン、シクロペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、1, 4 - ジオキサン、クロロホルム、ジエチルエーテル、およびジクロロメタン (DCM) が含まれる。極性非プロトン性溶媒の例示的な例としては、限定されるものではないが、テトラヒドロフラン (THF)、酢酸エチル、アセトン、ジメチルホルムアミド (DMF)、アセトニトリル (MeCN)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、ニトロメタン、および炭酸プロピレンが含まれる。極性プロトン性溶媒の例示的な例としては、限定されるものではないが、ギ酸、*n* - ブタノール、イソプロパノール (IPA)、*n* - プロパノール、エタノール、メタノール、酢酸、および水が含まれる。

#### 【0117】

「遷移金属」としては、限定されるものではないが、スカンジウム、チタン、バナジウム、クロム、マンガン、鉄、コバルト、ニッケル、銅、亜鉛、イットリウム、ジルコニウム、ニオブ、モリブデン、テクネチウム、ルテニウム、ロジウム、パラジウム、銀、カドミウム、ハフニウム、タンタル、タングステン、レニウム、オスミウム、イリジウム、白金、金、水銀、ラザホージウム、ドブニウム、シーボーギウム、ボーリウム、ハッシウム、マイトネリウム、ウンウンニリウム、ウンウンウニウム、およびウンウンビウムが含まれ得る。

#### 【0118】

「酸」は、ヒドロゲン (プロトンまたは水素イオン  $H^+$ ) を供与できる、あるいは、電子対と共有結合を形成できる分子またはイオンを意味する (例えば、ルイス酸)。酸としては、限定されるものではないが、鉱酸、スルホン酸、カルボン酸、ハロゲン化カルボン酸、ビニル性カルボン酸、および核酸が含まれ得る。鉱酸の例示的な例としては、限定されるものではないが、ハロゲン化水素およびそれらの溶液：フッ化水素酸 ( $HF$ )、塩酸 ( $HCl$ )、臭化水素酸 ( $HBr$ )、ヨウ化水素酸 ( $HI$ )；ハロゲンオキソ酸：次亜塩素酸 ( $HClO$ )、亜塩素酸 ( $HClO_2$ )、塩素酸 ( $HClO_3$ )、過塩素酸 ( $HClO_4$ )、ならびに臭素およびヨウ素に対応する類似体、ならびに次亜フッ素酸 ( $HF_2O$ )；硫酸 ( $H_2SO_4$ )；フルオロ硫酸 ( $HSO_3F$ )；硝酸 ( $HNO_3$ )；リン酸 ( $H_3PO_4$ )；フルオロアンチモン酸 ( $HSbF_6$ )；フルオロホウ酸 ( $HB_4F_4$ )；ヘキサフルオロリン酸 ( $HPF_6$ )；クロム酸 ( $H_2CrO_4$ )；ならびにホウ酸 ( $H_3BO_3$ ) が含まれる。スルホン酸の例示的な例としては、限定されるものではないが、メタンスルホン酸 (またはメシル酸、 $CH_3SO_3H$ )、エタンスルホン酸 (またはエシル酸、 $CH_3CH_2SO_3H$ )、ベンゼンスルホン酸 (またはベシル酸、 $C_6H_5SO_3H$ )、*p* - トルエンスルホン酸 (またはトシル酸、 $CH_3C_6H_4SO_3H$ )、トリフルオロメタンスルホン酸 (またはトリフリン酸、 $CF_3SO_3H$ )、およびポリスチレンスルホン酸 (スルホン化ポリスチレン、 $[CH_2CH(C_6H_4)SO_3H]_n$ ) が含まれる。カルボン酸の例示的な例としては、限定されるものではないが、酢酸 ( $CH_3COOH$ )、クエン酸 ( $C_6H_8O_7$ )、ギ酸 ( $HCOOH$ )、グルコン酸 ( $HOCH_2 - (CHOH)_4 - COOH$ )、乳酸 ( $CH_3 - CHOH - COOH$ )、シュウ酸 ( $HOOC - COOH$ )、および酒石酸 ( $HOOC - CHOH - CHOH - COOH$ ) が含まれる。ハロゲン化カルボン酸の例示的な例としては、限定されるものではないが、フルオロ酢酸、トリフルオロ酢酸、クロロ酢酸

10

20

30

40

50

、ジクロロ酢酸、およびトリクロロ酢酸が含まれる。ビニル性カルボン酸の例示的な例としては、限定されるものではないが、アスコルビン酸が含まれる。核酸の例示的な例としては、限定されるものではないが、デオキシリボ核酸 (DNA) およびリボ核酸 (RNA) が含まれる。

#### 【0119】

「塩基」は、プロトン供与体からプロトンを受け取ることができる、および/または水酸化イオン ( $\text{OH}^-$ ) を生成することができる分子またはイオンを意味する。塩基の例示的な例としては、限定されるものではないが、水酸化アルミニウム ( $\text{Al}(\text{OH})_3$ )、水酸化アンモニウム ( $\text{NH}_4\text{OH}$ )、水酸化ヒ素 ( $\text{As}(\text{OH})_3$ )、水酸化バリウム ( $\text{Ba}(\text{OH})_2$ )、水酸化ベリリウム ( $\text{Be}(\text{OH})_2$ )、水酸化ビスマス ( $\text{III}$ ) ( $\text{Bi}(\text{OH})_3$ )、水酸化ホウ素 ( $\text{B}(\text{OH})_3$ )、水酸化カドミウム ( $\text{Cd}(\text{OH})_2$ )、水酸化カルシウム ( $\text{Ca}(\text{OH})_2$ )、水酸化セリウム ( $\text{III}$ ) ( $\text{Ce}(\text{OH})_3$ )、水酸化セシウム ( $\text{CsOH}$ )、水酸化クロム ( $\text{II}$ ) ( $\text{Cr}(\text{OH})_2$ )、水酸化クロム ( $\text{III}$ ) ( $\text{Cr}(\text{OH})_3$ )、水酸化クロム ( $\text{V}$ ) ( $\text{Cr}(\text{OH})_5$ )、水酸化クロム ( $\text{VI}$ ) ( $\text{Cr}(\text{OH})_6$ )、水酸化コバルト ( $\text{II}$ ) ( $\text{Co}(\text{OH})_2$ )、水酸化コバルト ( $\text{III}$ ) ( $\text{Co}(\text{OH})_3$ )、水酸化銅 ( $\text{I}$ ) ( $\text{CuOH}$ )、水酸化銅 ( $\text{II}$ ) ( $\text{Cu}(\text{OH})_2$ )、水酸化ガリウム ( $\text{II}$ ) ( $\text{Ga}(\text{OH})_2$ )、水酸化ガリウム ( $\text{III}$ ) ( $\text{Ga}(\text{OH})_3$ )、水酸化金 ( $\text{I}$ ) ( $\text{AuOH}$ )、水酸化金 ( $\text{III}$ ) ( $\text{Au}(\text{OH})_3$ )、水酸化インジウム ( $\text{I}$ ) ( $\text{InOH}$ )、水酸化インジウム ( $\text{II}$ ) ( $\text{In}(\text{OH})_2$ )、水酸化インジウム ( $\text{III}$ ) ( $\text{In}(\text{OH})_3$ )、水酸化イリジウム ( $\text{II}$ ) ( $\text{Ir}(\text{OH})_3$ )、水酸化鉄 ( $\text{II}$ ) ( $\text{Fe}(\text{OH})_2$ )、水酸化鉄 ( $\text{III}$ ) ( $\text{Fe}(\text{OH})_3$ )、水酸化ランタン ( $\text{La}(\text{OH})_3$ )、水酸化鉛 ( $\text{II}$ ) ( $\text{Pb}(\text{OH})_2$ )、水酸化鉛 ( $\text{IV}$ ) ( $\text{Pb}(\text{OH})_4$ )、水酸化リチウム ( $\text{LiOH}$ )、水酸化マグネシウム ( $\text{Mg}(\text{OH})_2$ )、水酸化マンガン ( $\text{II}$ ) ( $\text{Mn}(\text{OH})_2$ )、水酸化マンガン ( $\text{III}$ ) ( $\text{Mn}(\text{OH})_3$ )、水酸化マンガン ( $\text{IV}$ ) ( $\text{Mn}(\text{OH})_4$ )、水酸化マンガン ( $\text{VII}$ ) ( $\text{Mn}(\text{OH})_7$ )、水酸化水銀 ( $\text{I}$ ) ( $\text{Hg}_2(\text{OH})_2$ )、水酸化水銀 ( $\text{II}$ ) ( $\text{Hg}(\text{OH})_2$ )、水酸化モリブデン ( $\text{Mo}(\text{OH})_3$ )、水酸化ネオジム ( $\text{Nd}(\text{OH})_3$ )、オキソ水酸化ニッケル ( $\text{NiOOH}$ )、水酸化ニッケル ( $\text{II}$ ) ( $\text{Ni}(\text{OH})_2$ )、水酸化ニッケル ( $\text{III}$ ) ( $\text{Ni}(\text{OH})_3$ )、水酸化ニオブ ( $\text{Nb}(\text{OH})_3$ )、水酸化オスミウム ( $\text{IV}$ ) ( $\text{Os}(\text{OH})_4$ )、水酸化パラジウム ( $\text{II}$ ) ( $\text{Pd}(\text{OH})_2$ )、水酸化パラジウム ( $\text{IV}$ ) ( $\text{Pd}(\text{OH})_4$ )、水酸化白金 ( $\text{II}$ ) ( $\text{Pt}(\text{OH})_2$ )、水酸化白金 ( $\text{IV}$ ) ( $\text{Pt}(\text{OH})_4$ )、水酸化プルトニウム ( $\text{IV}$ ) ( $\text{Pu}(\text{OH})_4$ )、水酸化カリウム ( $\text{KOH}$ )、水酸化ラジウム ( $\text{Ra}(\text{OH})_2$ )、水酸化ルビジウム ( $\text{RbOH}$ )、水酸化ルテニウム ( $\text{III}$ ) ( $\text{Ru}(\text{OH})_3$ )、水酸化スカンジウム ( $\text{Sc}(\text{OH})_3$ )、水酸化ケイ素 ( $\text{Si}(\text{OH})_4$ )、水酸化銀 ( $\text{AgOH}$ )、水酸化ナトリウム ( $\text{NaOH}$ )、水酸化ストロンチウム ( $\text{Sr}(\text{OH})_2$ )、水酸化タンタル ( $\text{V}$ ) ( $\text{Ta}(\text{OH})_5$ )、水酸化テクネチウム ( $\text{II}$ ) ( $\text{Tc}(\text{OH})_2$ )、水酸化テトラメチルアンモニウム ( $\text{C}_4\text{H}_{12}\text{NOH}$ )、水酸化タリウム ( $\text{I}$ ) ( $\text{TlOH}$ )、水酸化タリウム ( $\text{III}$ ) ( $\text{Tl}(\text{OH})_3$ )、水酸化トリウム ( $\text{Th}(\text{OH})_4$ )、水酸化スズ ( $\text{II}$ ) ( $\text{Sn}(\text{OH})_2$ )、水酸化スズ ( $\text{IV}$ ) ( $\text{Sn}(\text{OH})_4$ )、水酸化チタン ( $\text{II}$ ) ( $\text{Ti}(\text{OH})_2$ )、水酸化チタン ( $\text{III}$ ) ( $\text{Ti}(\text{OH})_3$ )、水酸化チタン ( $\text{IV}$ ) ( $\text{Ti}(\text{OH})_4$ )、水酸化タングステン ( $\text{II}$ ) ( $\text{W}(\text{OH})_2$ )、水酸化ウラニル ( $(\text{UO}_2)_2(\text{OH})_4$ )、水酸化バナジウム ( $\text{II}$ ) ( $\text{V}(\text{OH})_2$ )、水酸化バナジウム ( $\text{III}$ ) ( $\text{V}(\text{OH})_3$ )、水酸化バナジウム ( $\text{V}$ ) ( $\text{V}(\text{OH})_5$ )、水酸化イッテルビウム ( $\text{Yb}(\text{OH})_3$ )、水酸化イットリウム ( $\text{Y}(\text{OH})_3$ )、水酸化亜鉛 ( $\text{Zn}(\text{OH})_2$ )、および水酸化ジルコニウム ( $\text{Zr}(\text{OH})_4$ ) が含まれる。

#### 【0120】

特定の実施態様では、本明細書に開示される方法は、本明細書に記載の逐次的順序で、またはその任意の可能性のある順序で、同時に行うことができる。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 2 1 】

方法の特定の実施態様では、開示される反応の温度は、効率的な合成のために反応の活性を維持しながら、より高い温度で反応速度を最大限にするために選択することができる。特定の実施態様では、反応は、約 5 ~ 150 、例えば、約 5 ~ 150 、約 5 ~ 130 、約 5 ~ 110 、約 5 ~ 90 、約 5 ~ 70 、約 5 ~ 50 、約 5 ~ 30 、約 5 ~ 10 、約 10 ~ 150 、約 10 ~ 130 、約 10 ~ 110 、約 10 ~ 90 、約 10 ~ 70 、約 10 ~ 50 、約 10 ~ 30 、約 30 ~ 150 、約 30 ~ 130 、約 30 ~ 110 、約 30 ~ 90 、約 30 ~ 70 、約 30 ~ 50 、約 50 ~ 150 、約 50 ~ 130 、約 50 ~ 110 、約 50 ~ 90 、約 50 ~ 70 、約 70 ~ 150 、約 70 ~ 130 、約 70 ~ 110 、約 70 ~ 90 、約 90 ~ 150 、約 90 ~ 130 、約 90 ~ 110 、約 110 ~ 150 、約 110 ~ 130 、または約 130 ~ 150 の温度で実施することができる。

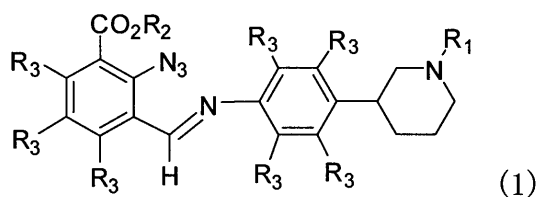
10

## 【 0 1 2 2 】

式 ( 1 ) および ( 4 ) の化合物の製造方法

本明細書では、式 ( 1 ) :

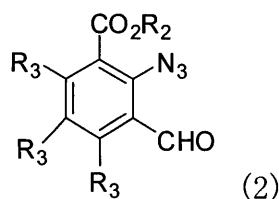
## 【 化 7 2 】



20

の化合物またはその塩を製造する方法であって、式 ( 2 ) :

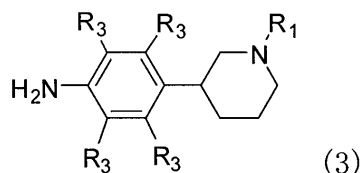
## 【 化 7 3 】



30

の化合物またはその塩を、式 ( 3 ) :

## 【 化 7 4 】



40

の化合物またはその塩と接触させることを含んでなる方法

[ 式中、

$R_1$  は、H またはアミン保護基であり；

$R_2$  は、H、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  ハロアルキル、またはアリールであり；かつ

各  $R_3$  は、独立に、H、ハロゲン、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  ハロアルキル、またはアリールである ]

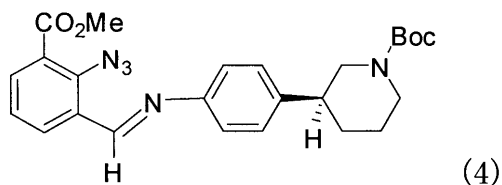
が開示される。

## 【 0 1 2 3 】

いくつかの実施態様では、式 ( 1 ) の化合物またはその塩は、式 ( 4 ) :

50

【化 7 5】



の構造を有する。

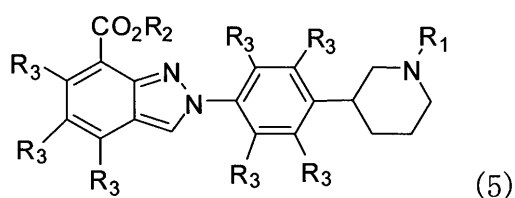
【 0 1 2 4】

式 ( 5 ) および ( 6 ) の化合物の製造方法

10

本明細書では、式 ( 5 ) :

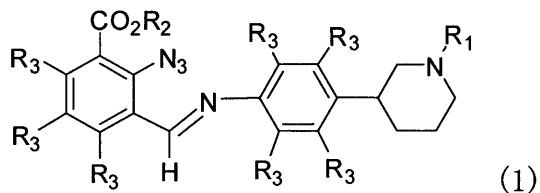
【化 7 6】



の化合物またはその塩を製造する方法であって、式 ( 1 ) :

20

【化 7 7】



の化合物またはその塩を触媒と接触させることを含んでなる方法

[ 式中、

30

$R_1$  は、H またはアミン保護基であり ;

$R_2$  は、H、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  ハロアルキル、またはアリールであり ; かつ

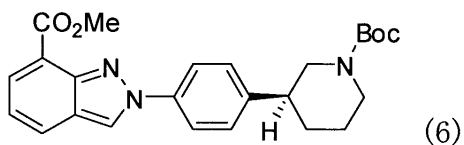
各  $R_3$  は、独立に、H、ハロゲン、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  ハロアルキル、またはアリールである ]

が開示される。

【 0 1 2 5】

いくつかの実施態様では、式 ( 5 ) の化合物またはその塩は、式 ( 6 ) :

【化 7 8】



40

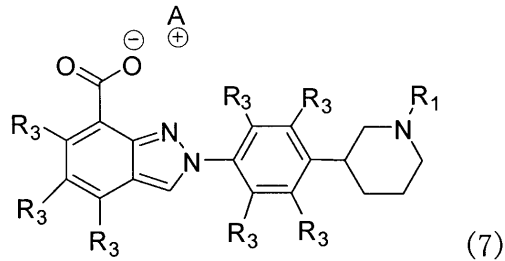
の構造を有する。

【 0 1 2 6】

式 ( 7 ) および ( 8 ) の化合物の製造方法

本明細書では、式 ( 7 ) :

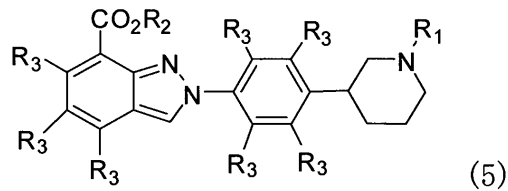
【化 7 9】



の塩を製造する方法であって、式 ( 5 ) :

10

【化 8 0】



の化合物またはその塩を金属水酸化物と接触させることを含んでなる方法

[ 式中、

$R_1$  は、H またはアミン保護基であり ;

20

$R_2$  は、H、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  ハロアルキル、またはアリールであり ;

各  $R_3$  は、独立に、H、ハロゲン、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  ハロアルキル、またはアリールであり ; かつ

A は、陽イオンである ]

が開示される。

【 0 1 2 7】

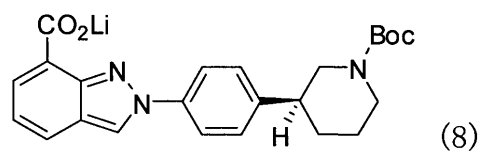
いくつかの実施態様では、陽イオンは、無機陽イオンまたは有機陽イオンである。いくつかの実施態様では、陽イオンは金属陽イオンである。いくつかの実施態様では、金属陽イオンはアルカリ金属陽イオンである。いくつかの実施態様では、アルカリ金属陽イオンはリチウム陽イオンである。

30

【 0 1 2 8】

いくつかの実施態様では、式 ( 7 ) の塩は、式 ( 8 ) :

【化 8 1】



の構造を有する。

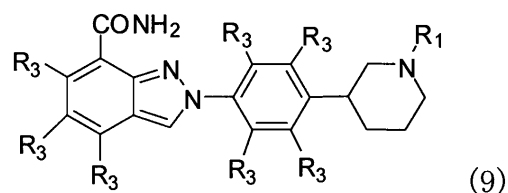
40

【 0 1 2 9】

式 ( 9 ) および ( 1 0 ) の化合物の製造方法

本明細書では、式 ( 9 ) :

【化 8 2】

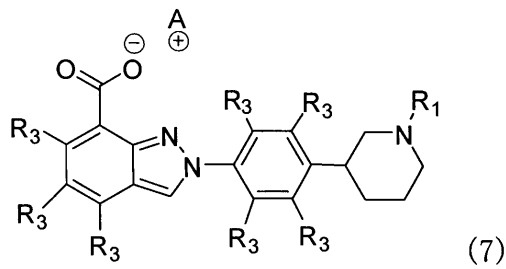


50



の化合物またはその塩を製造する方法であって、式 ( 7 ) :

【化 8 3】



10

の化合物またはその塩をカップリング試薬および水酸化アンモニウムと接触させることを含んでなる方法

[ 式中、

R<sub>1</sub> は、H またはアミン保護基であり ;

R<sub>2</sub> は、H、C<sub>1</sub> - 10 アルキル、C<sub>1</sub> - 10 ハロアルキル、またはアリールであり ; 各 R<sub>3</sub> は、独立に、H、ハロゲン、C<sub>1</sub> - 10 アルキル、C<sub>1</sub> - 10 ハロアルキル、またはアリールであり ; かつ

A は、陽イオンである ]

が開示される。

【 0 1 3 0】

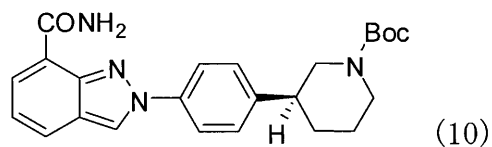
20

いくつかの実施態様では、陽イオンは金属陽イオンである。いくつかの実施態様では、金属陽イオンはアルカリ金属陽イオンである。いくつかの実施態様では、アルカリ金属陽イオンはリチウム陽イオンである。いくつかの実施態様では、カップリング試薬は C D I である。

【 0 1 3 1】

いくつかの実施態様では、式 ( 9 ) の化合物またはその塩は、式 ( 1 0 ) :

【化 8 4】



30

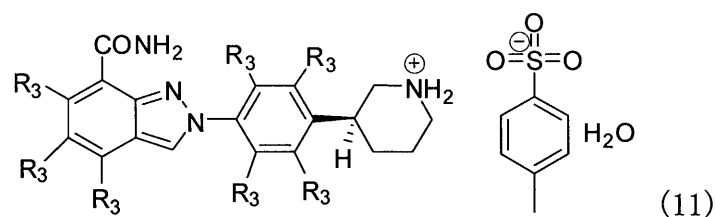
の構造を有する。

【 0 1 3 2】

式 ( 1 1 ) および ( 1 2 ) の化合物の製造方法

本明細書では、式 ( 1 1 ) :

【化 8 5】

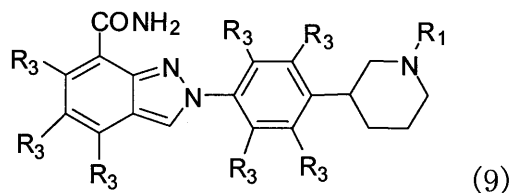


40

の塩を製造する方法であって、式 ( 9 ) :

50

## 【化 8 6】



の化合物またはその塩をパラ - トルエンスルホン酸一水和物 ( p T S A ・ H <sub>2</sub> O ) と接触させることを含んでなる方法

10

[ 式中、

R <sub>1</sub> は、H またはアミン保護基であり；

R <sub>2</sub> は、H、C <sub>1</sub> - 10 アルキル、C <sub>1</sub> - 10 ハロアルキル、またはアリールであり；かつ

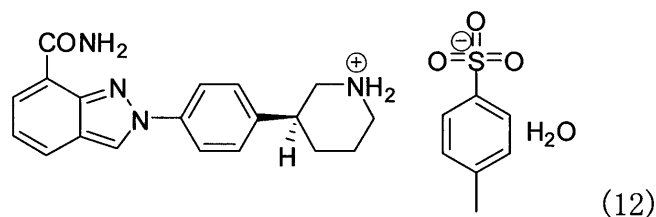
各 R <sub>3</sub> は、独立に、H、ハロゲン、C <sub>1</sub> - 10 アルキル、C <sub>1</sub> - 10 ハロアルキル、またはアリールである ]

が開示される。

## 【 0 1 3 3】

いくつかの実施態様では、式 ( 1 1 ) の塩は、式 ( 1 2 )：

## 【化 8 7】



20

の構造を有する。

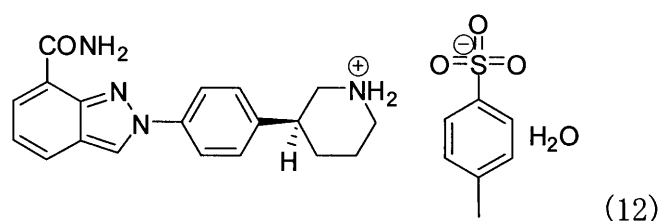
## 【 0 1 3 4】

エナンチオマー豊富化トシル酸 ( S ) - ニラパリブー水和物の製造方法

本明細書では、式 ( 1 2 )：

30

## 【化 8 8】



のエナンチオマー豊富化トシル酸 ( S ) - ニラパリブー水和物を製造する方法であって、

a ) トシル酸 ( R ) - ニラパリブー水和物およびトシル酸 ( S ) - ニラパリブー水和物を含んでなる混合物を、水および第 1 の有機溶媒と接触させること；

40

b ) 濾過により混合物からトシル酸 ( S ) - ニラパリブー水和物を分離して、エナンチオマー豊富化トシル酸 ( S ) - ニラパリブー水和物を形成させること；ならびに

c ) エナンチオマー豊富化トシル酸 ( S ) - ニラパリブー水和物を、第 2 の有機溶媒、水、またはその任意の組合せと接触させて、エナンチオマー豊富化トシル酸 ( S ) - ニラパリブー水和物の結晶形を形成させること、

を含んでなる方法が開示される。

## 【 0 1 3 5】

いくつかの実施態様では、方法は、エナンチオマー豊富化トシル酸 ( S ) - ニラパリブー水和物の結晶形を湿式粉碎することをさらに含んでなる。いくつかの実施態様では、方

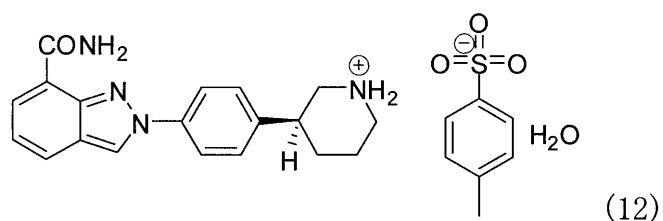
50

法は、１以上の温度サイクルを用いて、エナンチオマー豊富化トシル酸（Ｓ）- ニラパリブー水和物をアニーリングすることをさらに含んでなる。

【 ０ １ ３ ６ 】

また、本明細書では、式（１２）：

【化 ８ ９ 】

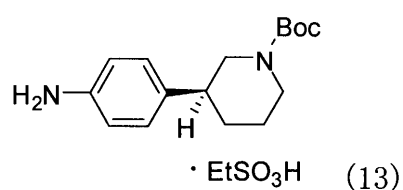


10

のエナンチオマー豊富化トシル酸（Ｓ）- ニラパリブー水和物を製造する方法であって、

a) 式（１３）：

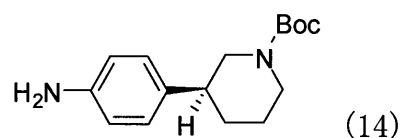
【化 ９ ０ 】



20

の塩を水酸化ナトリウムおよびトルエンと接触させて、式（１４）：

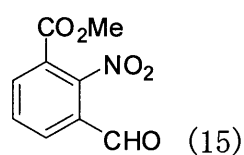
【化 ９ １ 】



の化合物を形成させること；

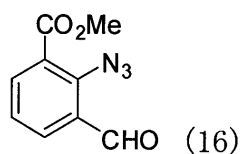
b) 式（１５）：

【化 ９ ２ 】



の化合物をアジ化ナトリウム、酢酸エチルおよびＤＭＳＯと接触させて、式（１６）：

【化 ９ ３ 】



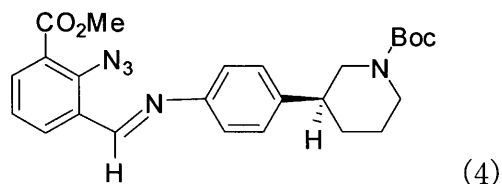
40

の化合物を形成させること；

c) 式（１４）の化合物を式（１６）の化合物およびＴＦＡと接触させて、式（４）：

50

## 【化 9 4】

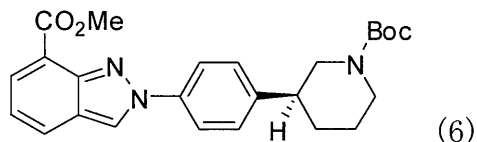


の化合物を形成させること；

d) 式(4)の化合物をトリフルオロメタンスルホン酸銅(II) ( $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ )、THFおよびトルエンと接触させて、式(6)：

10

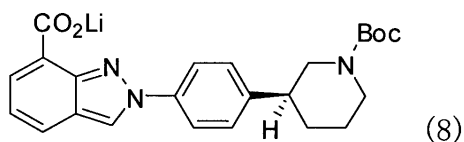
## 【化 9 5】



の化合物を形成させること；

e) 式(6)の化合物を水酸化リチウムおよびエタノールと接触させて、式(8)：

## 【化 9 6】

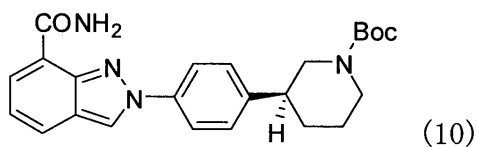


20

の塩を形成させること；

f) 式(8)の塩をCDI、TFA、N,N-ジメチルホルムアミド(dimethylformide) (DMF)、および水酸化アンモニウムと接触させて、式(10)：

## 【化 9 7】

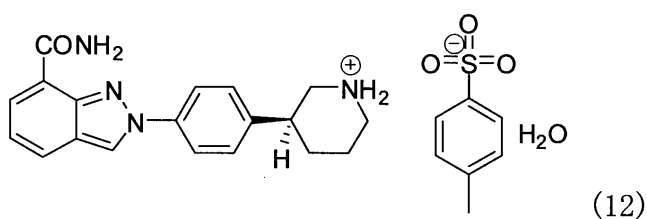


30

の化合物を形成させること；

g) 式(10)の化合物をp-トルエンスルホン酸一水和物( $\text{pTSA} \cdot \text{H}_2\text{O}$ )およびTHFと接触させて、式(12)：

## 【化 9 8】



40

のトシル酸(S)-ニラパリブ一水和物を形成させること；

h) 式(12)のトシル酸(S)-ニラパリブ一水和物をアセトニトリルおよび水と接触させて、混合物を形成させること；

i) 濾過により混合物からトシル酸(S)-ニラパリブ一水和物を分離して、エナン

50

チオマー豊富化トシル酸 (S) - ニラパリブー水和物を形成させること；ならびに

j) エナンチオマー豊富化トシル酸 (S) - ニラパリブー水和物を DMSO および水と接触させて、エナンチオマー豊富化トシル酸 (S) - ニラパリブー水和物の結晶形を形成させること、

を含んでなる方法が開示される。

【0137】

いくつかの実施態様では、方法は、エナンチオマー豊富化トシル酸 (S) - ニラパリブー水和物の結晶形を湿式粉碎することをさらに含んでなる。いくつかの実施態様では、方法は、1以上の温度サイクルを用いて、エナンチオマー豊富化トシル酸 (S) - ニラパリブー水和物をアニーリングすることをさらに含んでなる。

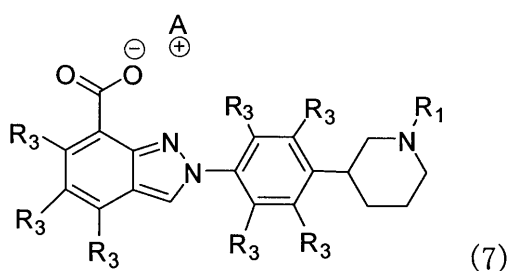
10

【0138】

式(7)および(8)の塩

本明細書では、式(7)：

【化99】



20

の塩

[ 式中、

R<sub>1</sub> は、H またはアミン保護基であり；

各 R<sub>3</sub> は、独立に、H、ハロゲン、C<sub>1</sub>-10 アルキル、C<sub>1</sub>-10 ハロアルキル、またはアリールであり；かつ

A は、陽イオンである ]

が開示される。

30

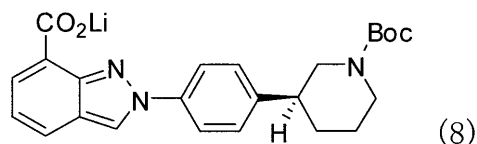
【0139】

いくつかの実施態様では、陽イオンは金属陽イオンである。いくつかの実施態様では、金属陽イオンはアルカリ金属陽イオンである。いくつかの実施態様では、アルカリ金属陽イオンはリチウム陽イオンである。

【0140】

いくつかの実施態様では、式(7)の塩は、式(8)：

【化100】



40

の構造を有する。

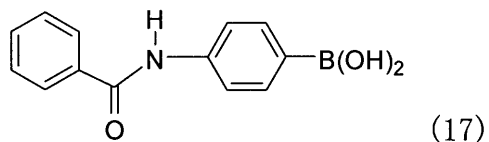
【0141】

式(17)の化合物の製造方法

本明細書では、式(17)：

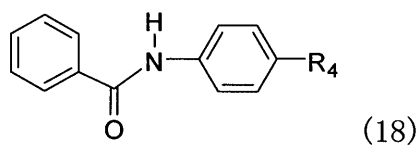
50

【化 1 0 1】



の化合物またはその塩を製造する方法であって、式 ( 1 8 ) :

【化 1 0 2】



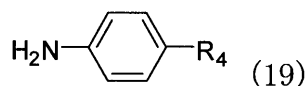
10

の化合物またはその塩を n - ブチルリチウムおよびホウ酸トリイソプロピル ( B ( O i - P r ) <sub>3</sub> ) と接触させることを含んでなる方法 [ 式中、 R <sub>4</sub> は脱離基である ] が開示される。いくつかの実施態様では、方法は、加水分解反応をさらに含んでなる。

【 0 1 4 2】

いくつかの実施態様では、方法は、式 ( 1 9 ) :

【化 1 0 3】



20

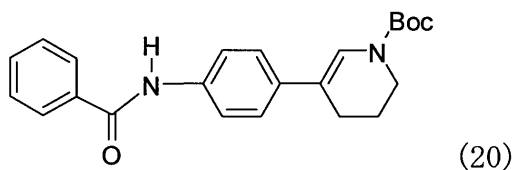
の化合物またはその塩を塩化ベンゾイルおよび有機化合物と接触させて、式 ( 1 8 ) の化合物またはその塩を形成させることを含んでなる [ 式中、 R <sub>4</sub> は脱離基である ]。

【 0 1 4 3】

式 ( 2 0 ) および ( 2 6 ) の化合物の製造方法

本明細書では、式 ( 2 0 ) :

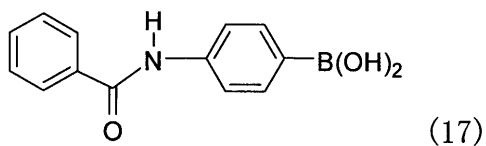
【化 1 0 4】



30

の化合物またはその塩を製造する方法であって、式 ( 1 7 ) :

【化 1 0 5】

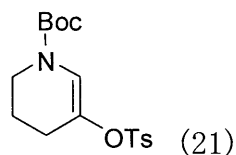


40

の化合物またはその塩を、式 ( 2 1 ) :

50

【化 1 0 6】



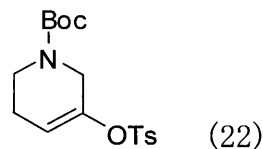
の塩と触媒の存在下で接触させることを含んでなる方法が開示される。

【0 1 4 4】

いくつかの実施態様では、式 ( 1 7 ) の化合物またはその塩の接触は、式 ( 2 2 ) :

10

【化 1 0 7】



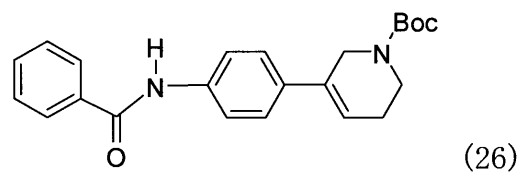
の塩の接触をさらに含んでなる。

【0 1 4 5】

本明細書では、式 ( 2 6 ) :

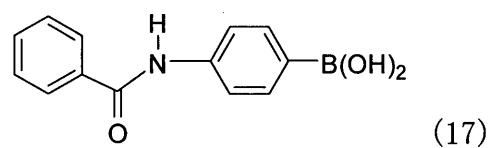
20

【化 1 0 8】



の化合物またはその塩を製造する方法であって、式 ( 1 7 ) :

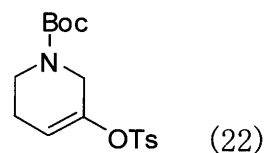
【化 1 0 9】



30

の化合物またはその塩を、式 ( 2 2 ) :

【化 1 1 0】



40

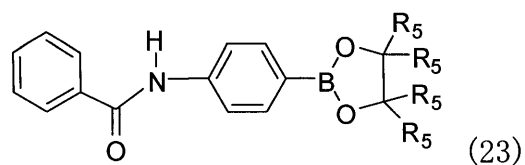
の塩と触媒の存在下で接触させることを含んでなる方法が開示される。

【0 1 4 6】

式 ( 2 3 ) および ( 2 4 ) の化合物の製造方法

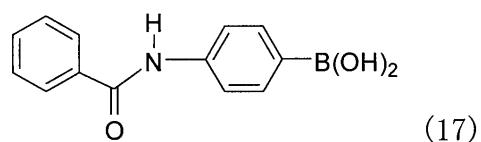
本明細書では、式 ( 2 3 ) :

【化 1 1 1】



の化合物またはその塩を製造する方法であって、式 ( 1 7 ) :

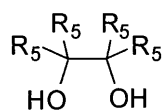
【化 1 1 2】



10

の化合物またはその塩を

【化 1 1 3】



20

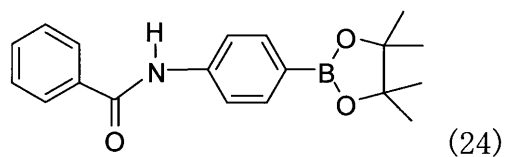
と接触させることを含んでなる方法

[ 式中、各 R<sub>5</sub> は、独立に、Hまたは C<sub>1</sub> - 3 アルキルである ]  
が開示される。

【 0 1 4 7】

いくつかの実施態様では、式 ( 2 3 ) の化合物またはその塩は、式 ( 2 4 ) :

【化 1 1 4】



30

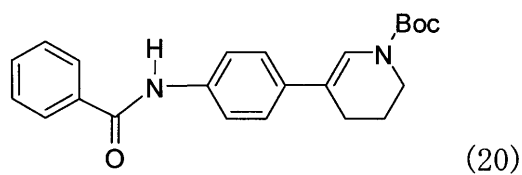
の構造を有する。

【 0 1 4 8】

式 ( 2 0 ) および ( 2 6 ) の化合物の製造方法

本明細書では、式 ( 2 0 ) :

【化 1 1 5】



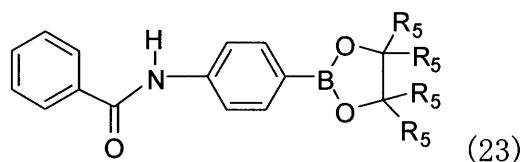
40

の化合物またはその塩を製造する方法であって、式 ( 2 3 ) :

50

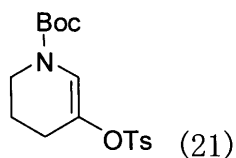


【化 1 1 6】



の化合物またはその塩を、式 ( 2 1 ) :

【化 1 1 7】



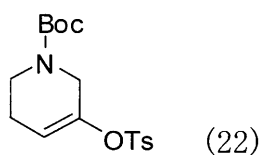
10

の塩と触媒の存在下で接触させることを含んでなる方法が開示される。

【 0 1 4 9】

いくつかの実施態様では、式 ( 2 3 ) の化合物またはその塩の接触は、式 ( 2 2 ) :

【化 1 1 8】



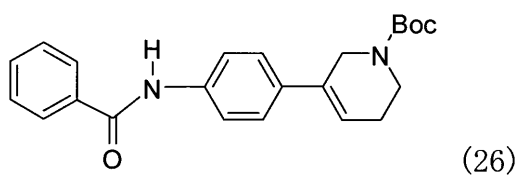
20

の塩の接触をさらに含んでなる。

【 0 1 5 0】

本明細書ではまた、式 ( 2 6 ) :

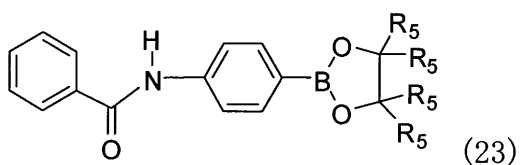
【化 1 1 9】



30

の化合物またはその塩を製造する方法であって、式 ( 2 3 ) :

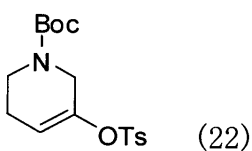
【化 1 2 0】



40

の化合物またはその塩を、式 ( 2 2 ) :

【化 1 2 1】



50

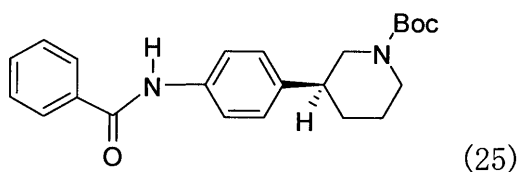
の塩と触媒の存在下で接触させることを含んでなる方法が開示される。

【 0 1 5 1 】

式 ( 2 5 ) の化合物の製造方法

本明細書では、式 ( 2 5 ) :

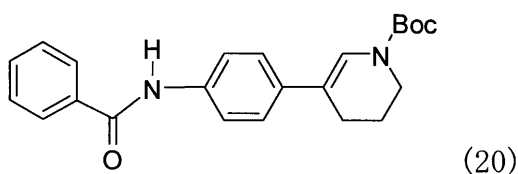
【 化 1 2 2 】



10

の化合物またはその塩を製造する方法であって、式 ( 2 0 ) :

【 化 1 2 3 】



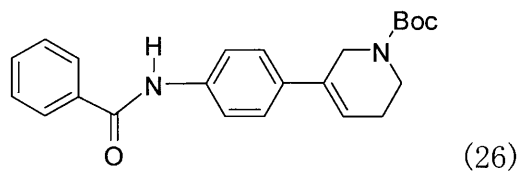
の化合物またはその塩を配位子と接触させることを含んでなる方法が開示される。

20

【 0 1 5 2 】

いくつかの実施態様では、方法は、式 ( 2 6 ) :

【 化 1 2 4 】



の化合物またはその塩を配位子と接触させることをさらに含んでなる。

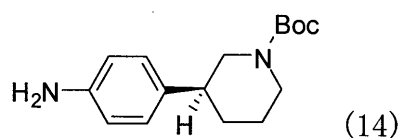
30

【 0 1 5 3 】

式 ( 1 4 ) の化合物の製造方法

本明細書では、式 ( 1 4 ) :

【 化 1 2 5 】

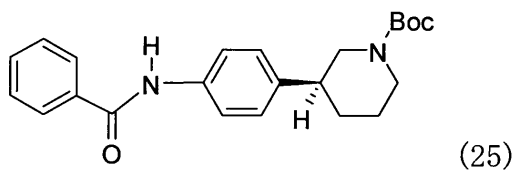


の化合物またはその塩を製造する方法であって、

40

式 ( 2 5 )

【 化 1 2 6 】



の化合物またはその塩を塩基と接触させることを含んでなる方法が開示される。

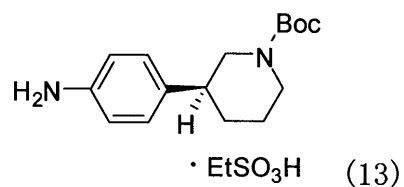
【 0 1 5 4 】

50

式 ( 1 3 ) の塩の製造方法

本明細書では、式 ( 1 3 ) :

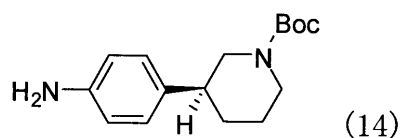
【化 1 2 7】



の塩を製造する方法であって、式 ( 1 4 ) :

10

【化 1 2 8】



の化合物またはその塩を酸と接触させることを含んでなる方法が開示される。

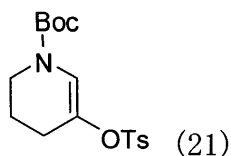
【 0 1 5 5】

式 ( 2 1 ) および ( 2 2 ) の化合物の製造方法

本明細書では、式 ( 2 1 ) :

20

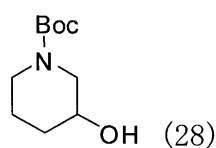
【化 1 2 9】



の化合物またはその塩を製造する方法であって、式 ( 2 8 ) :

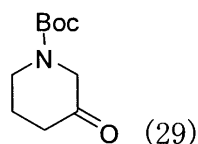
【化 1 3 0】

30



の化合物またはその塩を酸化剤で酸化して、式 ( 2 9 ) :

【化 1 3 1】



40

の化合物またはその塩を形成させること ; ならびに

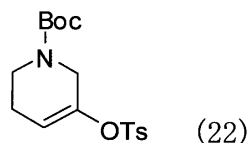
式 ( 2 9 ) の化合物またはその塩を p - トルエンスルホン酸無水物と接触させること、  
を含んでなる方法が開示される。いくつかの実施態様では、酸化剤は 2 , 2 , 6 , 6 - テ  
トラメチルピペリジン - 1 - オキシル ( T E M P O ) である。

【 0 1 5 6】

いくつかの実施態様では、式 ( 2 9 ) の化合物またはその塩の接触は、式 ( 2 1 ) の化  
合物および式 ( 2 2 ) :

50

【化 1 3 2】



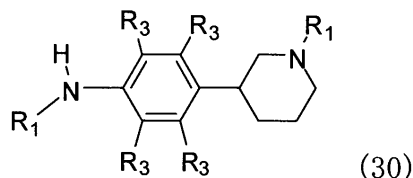
の化合物の混合物の形成をもたらす。

【 0 1 5 7】

式 ( 3 0 ) および ( 2 5 ) の化合物の製造方法

本明細書では、式 ( 3 0 ) :

【化 1 3 3】



の組成物またはその塩

[ 式中、

各 R<sub>1</sub> は、独立に、H またはアミン保護基であり；かつ

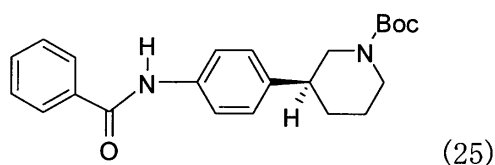
各 R<sub>3</sub> は、独立に、H、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> ハロアルキル、またはアリールである]

が開示される。

【 0 1 5 8】

いくつかの実施態様では、化合物またはその塩は、式 ( 2 5 ) :

【化 1 3 4】



の構造を有する。

【実施例】

【 0 1 5 9】

以下の実施例は本発明のいくつかの実施態様および側面を説明する。種々の改変、付加、および置換などが本発明の趣旨または範囲を変更することなく実施可能であること、ならびにこのような改変および変形は以下の特許請求の範囲に定義される発明とともに包含されることは、関連分野の熟練者に自明であろう。本明細書に開示される発明は、何ら限定するものと解釈されるべきでない以下の実施例によってさらに説明する。

【 0 1 6 0】

実施例 1 - 3 - ホルミル - 2 - ニトロ安息香酸メチル (アルデヒド A) の合成

実施例 1 は、化合物 3 - ホルミル - 2 - ニトロ安息香酸メチル (アルデヒド A) の合成を説明する (図 1 も参照)。

10

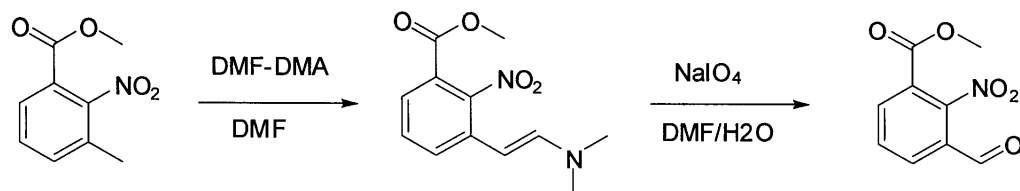
20

30

40

50

## 【化 1 3 5】



## 【 0 1 6 1】

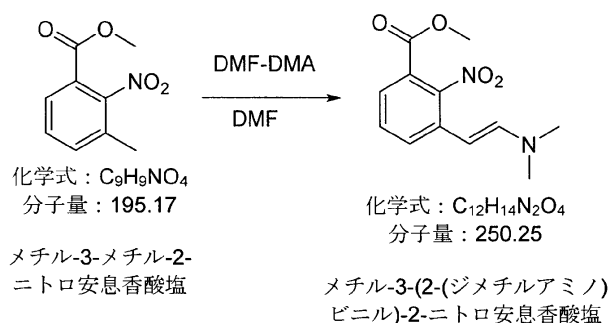
化合物 3 - ホルミル - 2 - ニトロ安息香酸メチルの合成には、2 段階反応を実施した。

10

## 【 0 1 6 2】

反応 1 . 1 : メチル - 3 - ( 2 - (ジメチルアミノ) ビニル) - 2 - ニトロ安息香酸塩の合成

## 【化 1 3 6】



20

## 【 0 1 6 3】

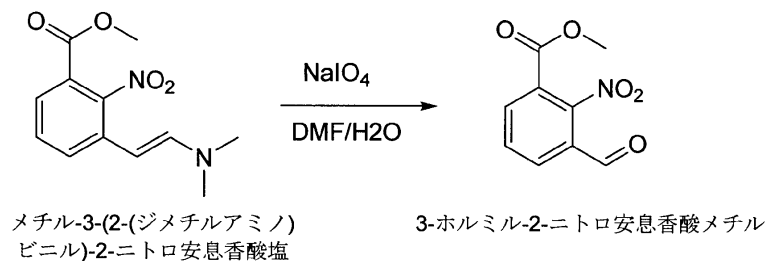
清潔な反応器に、ジメチルホルムアミド (DMF、530 g) およびメチル - 3 - メチル - 2 - ニトロ安息香酸塩 (100.0 g、1.0 当量) を充填した。混合物を攪拌し、窒素保護下で 130 に加熱した。温度を 130 に維持しながら、N, N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (DMF - DMA、130 g、当量) を滴下した。混合物を 130 で 16 時間攪拌し、反応完了のために採取した。完了時、混合物を 5 に冷却し、2 時間攪拌した。生成物を濾過により単離し、水 (5 × 130 mL) で洗浄した。湿ケーキ (83.3 g、65%) は、次の工程に直接使用した。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 7.58 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 6.88 (d,  $J=13.4$  Hz, 1H), 4.94 (d,  $J=13.4$  Hz, 1H) 3.891 (s, 3H), 2.875 (s, 6H).

30

## 【 0 1 6 4】

反応 1 . 2 : 3 - ホルミル - 2 - ニトロ安息香酸メチルの合成

## 【化 1 3 7】



40

## 【 0 1 6 5】

清潔な乾燥した反応器に、DMF (525 g) および前工程で得た粗中間体 (crude intermediate) (83.3 g、330 mmol、1.0 当量) を充填した。全固体が溶解するまで、混合物を 33 で攪拌した。澄明な液を除去し、栓をした。脱イオン水 (640 g) を反応器に投入し、温度を 30 に調整した。固体の過ヨウ素酸ナトリウム (NaIO<sub>4</sub>)

50

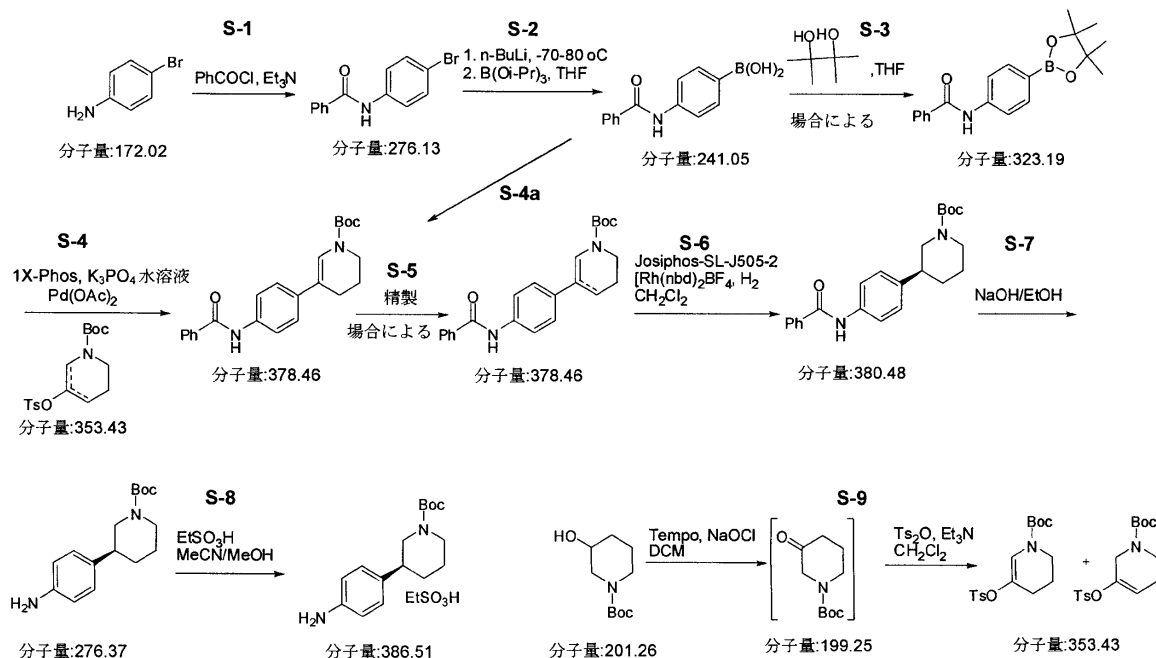
0.4、149.9 g、2.1当量)を加え、温度を45℃に調整した。DMF中のエナミン中間体の溶液をオーバーヘッド滴下漏斗に投入し、攪拌した含水過ヨウ素酸ナトリウムに徐々に加えた。添加が完了したら、反応混合物を45℃で4時間攪拌した。酢酸エチル(933 g)を加え、混合物を35℃で1時間攪拌した。三相混合物を濾過した。濾液を清潔な反応器に移した。濾過した固体を酢酸エチルでスラリー化し、混合物を濾過し、酢酸エチル濾液を最初の濾液と合わせた。合わせた濾液を35℃で30分間攪拌した。攪拌を停止し、混合物を30分間放置した。層を分離し、水相を酢酸エチル(225 g)と混合し、5℃に冷却し、30分間攪拌した。形成された固体を濾過により除去した。層を分離し、この過程を繰り返した。得られた有機溶液を塩化ナトリウム水溶液(350 kg、1.5% NaCl)で2回洗浄した。最終有機溶液は、ヨウ素デンプン紙での試験に陰性であった。有機溶液を活性炭(20 g)と混合し、75℃で6時間攪拌した。混合物を45℃に冷却し、珪藻土で濾過した。酢酸エチル濾液を減圧下(40 mmHg未満)で濃縮し、最終容量125~167 mLとした。混合物を0℃に冷却し、6時間攪拌した。生成物を濾過により単離し、25℃にて真空下で乾燥させ、アルデヒドAを清浄な淡黄色固体(56.6 g、80%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.95 (s, 1H), 8.27 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.77 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H).

【0166】

実施例2 - (S)-4-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-イル)ベンゼンアミニウムエタンスルホン酸塩(アニリンESA塩)の合成

実施例2は、化合物(S)-4-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-イル)ベンゼンアミニウムエタンスルホン酸塩(アニリンESA塩)の合成を説明する(図2も参照)。

【化138】



【0167】

化合物(S)-4-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-イル)ベンゼンアミニウムエタンスルホン酸塩(アニリンESA塩)の合成には、多段階反応を実施した。

【0168】

反応S-1: N-(4-プロモフェニル)ベンズアミドの合成

10

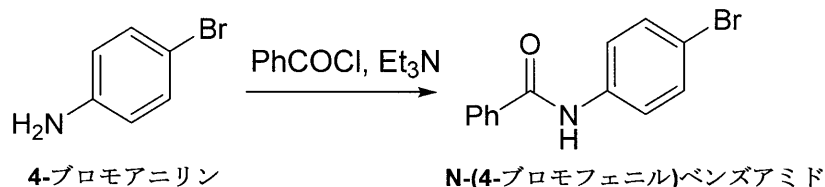
20

30

40

50

## 【化 1 3 9】



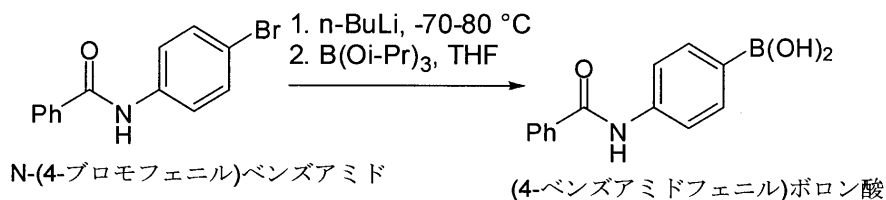
## 【0 1 6 9】

4 - ブロモアニリン (100 g、581 mmol、1.0 当量) を清潔な反応器に投入した。テトラヒドロフラン (THF、410 mL) を加え、澄明な液が形成されるまで混合物を撹拌した。トリエチルアミン (TEA、60 g、593 mmol、1.02 当量) を加え、混合物を約 -5 °C に冷却した。温度を約 0 °C に維持しながら、塩化ベンゾイル (80 g、569 mmol、0.98 当量) を滴下した。次に、混合物を室温で 2 時間撹拌した。室温で水 (1000 g) を徐々に滴下した。室温で 4 時間撹拌した後、粗固体生成物を濾過により単離し、濾過ケーキを水 (2 × 200 mL) で洗浄した。湿ケーキを単離し、50 °C 以下にて 40 時間真空下で乾燥させ、N - (4 - ブロモフェニル) ベンズアミド 156 g (97%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.383 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.5, 2H), 7.79 (d, J = 8.5, 2H), 7.61-7.52 (m, 5H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.61 MHz); 166.136, 139.063, 135.191, 132.173, 131.896, 128.884, 128.155, 122.687, 115.797; HRMS m/z: [M + H]<sup>+</sup> C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>BrNO についての計算値: 276.0019; 実測値: 276.0025.

## 【0 1 7 0】

反応 S - 2 : (4 - ベンズアミドフェニル) ボロン酸の合成

## 【化 1 4 0】



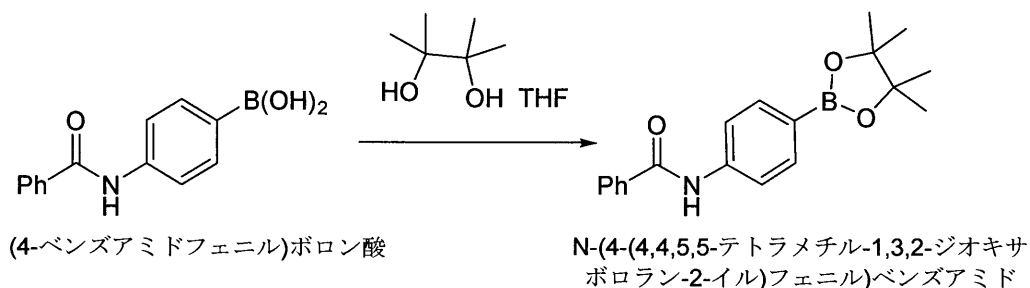
## 【0 1 7 1】

反応器に、N - (4 - ブロモフェニル) ベンズアミド (100 g、362 mmol、1.0 当量) および THF (2090 mL) を充填した。固体が溶解するまで混合物を約 25 °C で撹拌した後、約 -85 ~ -70 °C に冷却した。別の反応器に、内部温度を -85 ~ -70 °C の間に維持しながら THF 中プロモアニリンの溶液に徐々に加えたヘキサン中 2.5 n - ブチルリチウム (104 g、375 mmol、1.0 当量) を充填した。得られた混合物を、-85 °C および -70 °C でさらに 30 分間撹拌した。内部温度を -85 ~ -70 °C に維持しながら、ヘキサン中 2.5 n - n - ブチルリチウム (149 g、538 mmol、1.5 当量) の第 2 の部分。添加完了後、混合物を約 -85 ~ -70 °C で約 30 分間撹拌し、温度を -85 ~ -70 °C に維持しながら、ホウ酸トリイソプロピル (270 g、1.4 mol、4.0 当量) を徐々に加えた。次に、反応が完了に達するまで、混合物を -85 ~ -70 °C で撹拌した。温度を -10 ~ 10 °C の間に維持しながら、酢酸 (200 g、3.3 mol、9.1 当量) を加えた。混合物を 0 °C で 4 時間撹拌し (pH 約 5)、減圧下 (約 45 mmHg) で (550 mL、5.5 V) に濃縮した。混合物の温度を 20 °C に調整し、水 (1050 mL) を加えた。混合物を 20 °C で 4 時間撹拌し、得られた粗固体生成物を濾過により単離した。粗生成物 (約 146 g) を、水 (650 g) およびメチルト - ブチルエーテル (MTBE、450 g) とともに反応器に投入した。スラリーを 20 °C で約 4 時間撹拌した。混合物を濾過し、得られた固体を水および MTBE で順次洗浄し

た。濾過ケーキを約 55 にて 48 時間真空下で乾燥させ、所望のボロン酸 80 g (92%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.251 (s, 1H), 7.94 (d, J=7.2, 4H), 7.74 (d, J=3.2, 4H), 7.58-7.54 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.61 MHz); 166.085, 141.309, 135.461, 135.184, 132.042, 128.855, 128.141, 119.508; HRMS m/z: [M + H]<sup>+</sup> C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>BN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>についての計算値: 241.1019; 実測値: 241.1015. 【0172】

反応 S - 3 (場合による工程): N - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) ベンズアミドの合成

【化141】



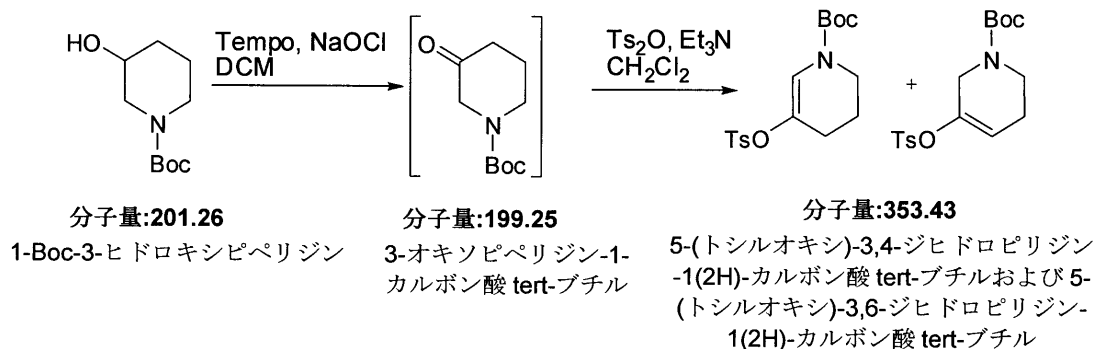
【0173】

反応器に、THF (720 g) に次いで、ボロン酸中間体 ((4 - ベンズアミドフェニル)ボロン酸) (100 g、1.0 当量)、およびピナコール (60 g、1.2 当量) を充填した。混合物を撹拌し、65 に 4 時間加熱した。混合物を 75 に加熱し、大気圧で 4.0 容量 (V) に濃縮した。混合物を 50 に冷却し、約 50 にて減圧下で 2.0 V に濃縮した。温度を 50 に維持しながら、n - ヘプタン (1030 mL) を徐々に加えた。混合物を 50 で 3 時間撹拌し、2 時間かけて 5 に冷却し、5 で 6 時間撹拌した。生成物を濾過により単離し、n - ヘプタンで洗浄した。湿ケーキを 45 にて真空下で乾燥させ、所望の生成物を灰白色固体 (139 g、100%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.89 (d, J=7Hz, 3H), 7.85 (d, J=8Hz, 2H), 7.70 (d, J=8Hz, 2H), 7.57 (d, J=7Hz, 2H), 7.28 (dd, J=7Hz, J=8Hz, 2H), 1.374 (s, 12H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.61 MHz); 166.201, 142.541, 135.607, 135.301, 132.144, 128.863, 128.192, 119.741, 83.948, 25.173; HRMS m/z: [M + H]<sup>+</sup> C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>BN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>についての計算値: 323.1802; 実測値: 323.1798.

【0174】

反応 S - 9: 5 - (トシルオキシ) - 3, 4 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - カルボン酸 tert - ブチルおよび 5 - (トシルオキシ) - 3, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - カルボン酸 tert - ブチルの合成

【化142】



【0175】

清潔な反応器に、DCM (800 g) および 1 - Boc - 3 - ヒドロキシピペリジン (



100 g、1.0当量)を充填した。混合物を撹拌し、0 に冷却した。重炭酸ナトリウム水溶液を加え(500 g)、混合物を0 で撹拌した。温度を約5 に維持しながら、固体臭化カリウム(2 g、0.03当量)を加えた。2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル(TEMPO、100 mg、0.001当量)を加え、混合物を0 で30分間放置した。含水次亜塩素酸ナトリウム(10%、450 g、1.2当量)を0 で5時間かけて徐々に加えた。添加完了後、混合物を0 で30分間撹拌した。含水亜硫酸ナトリウム(20% 490 g、1.6当量)を0 で1時間かけて加え、混合物を0 で40分間撹拌し、放置し、層を分離した。水相を0 のDCM(500 g)で2回抽出し、合わせた有機相を0 の水(500 g)で洗浄した。層を分離し、有機相を約25 で真空蒸留により450 mLに濃縮した後、DCM(670 mL)を加えた。この溶液を冷却し、次の工程に直接使用した。

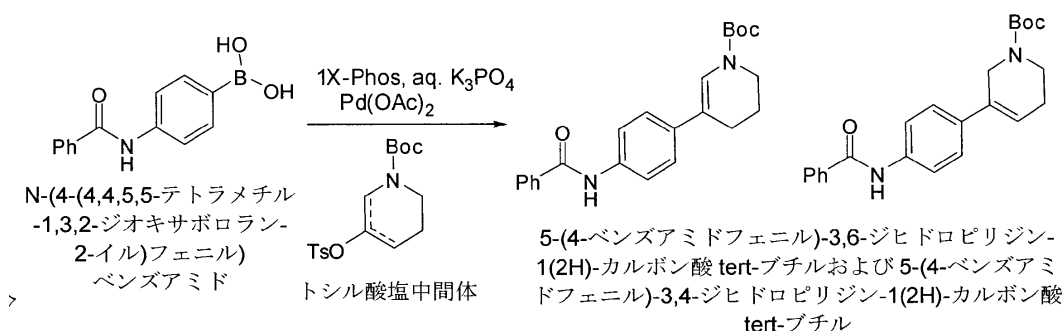
#### 【0176】

上記で調製した混合物を冷却し、DCM(670 g)を加えた。p-トルエンスルホン酸無水物(180 g、1.1当量)を0 で徐々に加えた後、トリメチルアミン(TEA 95 g、1.9当量)をこれも0 で徐々に加えた。混合物を0 で1時間撹拌した。25 まで加温した後、混合物を14時間撹拌した。次に、混合物を5 に冷却し、水(530 g)を5 で1時間かけて加え、混合物を5 で1時間撹拌した。層を分離し、有機相を水(300 g)で2回洗浄した。有機相を、DCM(40 g)中活性炭(10 g)で処理した。室温で4時間撹拌した後、混合物をシリカゲル(5 g)の層で濾過した。濾液を水(310 g)で2回洗浄し、約50 で真空蒸留により250 mLに濃縮した。イソプロピルアルコール(430 g)を加え、混合物を約50 にて真空下で250 mLに濃縮した。温度を50 に調整し、澄明な液が形成されるまで混合物を撹拌した。水(290 g)を50 で3時間かけて徐々に加え、混合物を50 で90分間撹拌した後、6時間かけて15 に冷却し、さらに6時間放置した。粗生成物を濾過により単離し、濾過ケーキをIPA/水(1:2 w/w、10 g)で洗浄した。湿ケーキを反応器に戻し、IPA/水(1:2 w/w)の混合物220 mLで、15 にて30分間スラリー化した。生成物を真空濾過により単離し、IPA/水(1:2 w/w、10 g)で洗浄し、45 にて真空下で乾燥させ、所望の生成物(134.8 g、77%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.82 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 6.75 (s, 0.3H) 6.48 (s, 0.7H), 3.42 (t, J = 5.6, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.30 (m, 2H), 1.81 (t, J=5.6, 2H), 1.40 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100.61 MHz); 151.560, 145.086, 133.004, 132.362, 129.847, 129.723, 128.534, 128.359, 121.199, 120.654, 81.243, 41.761, 40.580, 28.352, 28.134, 25.290, 21.710, 21.134, 20.828; HRMS m/z: [M + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Sについての計算値: 371.1635; 実測値: 371.1632.

#### 【0177】

反応S-4: 5-(4-ベンズアミドフェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチルおよび5-(4-ベンズアミドフェニル)-3,4-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチルの合成

#### 【化143】



#### 【0178】

反応器に、トシル酸塩中間体（5 - (トシルオキシ) - 3, 4 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - カルボン酸 *tert* - ブチルおよび 5 - (トシルオキシ) - 3, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - カルボン酸 *tert* - ブチル、112 g、317 mmol、1.00 当量）および THF (884 mL) を充填した。混合物の温度を 20 に調整し、ボロン酸誘導体 (80.0 g、332 mmol、1.05 当量) を加えた後、リン酸カリウム (30%、571 g) 水溶液を加えた。XPhos (680 mg、0.005 当量) を加え、5 回の真空 / 窒素パージサイクルにより、反応混合物を脱酸素化した。酢酸パラジウム (224 mg、0.004 当量) を加えた後、さらに真空 / 窒素パージサイクルを行った。混合物を撹拌し、65 で 10 時間維持した。温度を 25 に調整した後、相を分離し、有機相を真空下で約 250 mL に濃縮した後、DCM (1050 mL) を加えた。得られた混合物を室温で約 2 時間撹拌した後、濾過助剤、珪藻土で濾過した。濾液を水で 2 回洗浄した。有機相を活性炭 (18 g) で処理した。混合物を 25 で 2 時間撹拌し、珪藻土で濾過して澄明な液を得た。溶液を減圧下 (内部温度 50 未満) で約 300 mL に濃縮した。2 - Me THF (440 mL) を加え、混合物を減圧下 (内部温度 50 未満) で濃縮した。n - ヘプタン (1450 mL) を加え、混合物を 45 の次に約 15 で約 2 時間撹拌した。生成物を濾過により単離し、濾過ケーキを 2 - Me THF / n - ヘプタン (1 : 3 v / v) の混合物に次いで n - ヘプタンで洗浄した。湿生成物を 40 ~ 60 にて真空下で乾燥させ、92 g (86.2%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.20 (br s, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.64-7.33 (mm, 8H), 6.19 (br s, 0.13H), 4.23 (br s, 0.27H), 3.58 (m, 2H), 2.44 (br s, 2H), 1.97 (br s, 2H), 1.55 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100.61 MHz); 165.822, 165.742, 155.024, 152.960, 152.443, 136.081, 135.046, 131.735, 128.717, 127.076, 125.560, 124.867, 124.0634, 122.847, 122.505, 120.383, 120.281, 115.818, 81.054, 80.893, 42.293, 41.265, 28.527, 28.367, 24.174, 23.788, 21.710; HRMS m/z: [M + H]<sup>+</sup> C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> についての計算値: 379.2016; 実測値: 379.2016.

#### 【0179】

さらに、数種類の異なる塩基、溶媒および配位子 (例えば、ホスフィン配位子) を試験し、その結果を以下に示した。

10

20

30

40

50

【表 1】

生成物%	塩基	溶媒	配位子
88.4	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	N,N-ジメチルホルムアミド (dimethylformide)(DMF)	X-Phos
87.2	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	DMF	X-Phos
86.9	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	t-ブタノール	X-Phos
86.2	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	xantphos
85.9	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	DMF	Davephos
85.9	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	t-ブタノール	Davephos
84.9	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	ジメトキシエタン(DME)	Davephos
83.5	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	t-ブタノール	X-Phos
82.1	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	DME	X-Phos
81.2	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	DME	JohnPhos
81.2	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DME	Davephos
80.2	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	アセトニトリル	xantphos

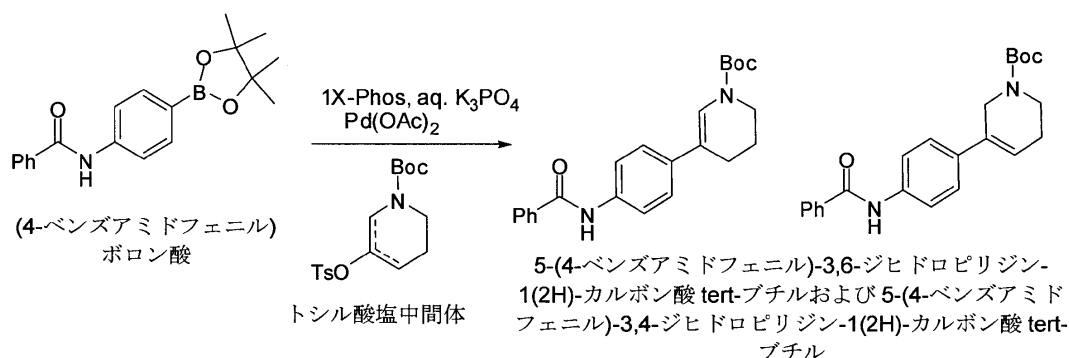
注:

- 1) 生成物% = 100 × 生成物 / (LC トレースにおける全主ピーク)、LC 面積パーセント  
 2) 5 mg トシル酸塩、ボロン酸：トシル酸塩 1.3:1、4 mol% Pd(OAc)<sub>2</sub>、配位子/Pd = xantphos に対して 1.25、X-Phos に対して 2.0、ボロン酸と比較して塩基の 2.0 当量、200  $\mu$ L 溶媒、90°C で 18 時間。  
 3) 溶媒は 25% 水を含有する

## 【0180】

反応 S - 4 a : 5 - ( 4 - ベンズアミドフェニル ) - 3 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 ( 2 H ) - カルボン酸 tert - ブチルおよび 5 - ( 4 - ベンズアミドフェニル ) - 3 , 4 - ジヒドロピリジン - 1 ( 2 H ) - カルボン酸 tert - ブチルの合成

## 【化 1 4 4】



## 【0181】

反応器に、THF ( 6 3 9 m L ) およびトシル酸塩中間体 ( 5 - ( トシルオキシ ) - 3 , 4 - ジヒドロピリジン - 1 ( 2 H ) - カルボン酸 tert - ブチルおよび 5 - ( トシルオキシ ) - 3 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 ( 2 H ) - カルボン酸 tert - ブチル ) ( 1 0 0 g 、 2 8 4 m m o l 、 1 . 0 0 当量 ) およびピナコールボラン中間体 ( 9 6 g 、 2 9 7 m m o l 、 1 . 0 5 当量 ) を充填した。混合物を撹拌し、温度を 2 0 に調整した。水 ( 3 6 0 m L ) 中リン酸カリウム ( 1 9 2 g ) の溶液を新たに調製し、滴下した。X P h o s ( 6 4 0 m g 、 0 . 0 0 5 当量 ) を加え、真空 / 窒素パージサイクルにより、反応混合物を脱酸素化した。酢酸パラジウム ( 2 5 0 m g 、 0 . 0 0 4 当量 ) を加えた後、さらに真空 / 窒素パージサイクルを行った。混合物を 6 5 に加熱し、この温度で 1 0 時間維持した。温度を 2 5 に調整し、相を分離した。有機相を真空下で約 3 0 0 m L に濃縮した後、D C M ( 1 0 1 1 m L ) を加えた。得られた混合物を室温で約 2 時間撹拌した後、

濾過助剤（珪藻土）で濾過した。濾液を水で2回洗浄した。有機相を活性炭（15g）で25℃にて2時間処理し、濾過助剤珪藻土を投入した。混合物を濾過し、濾過ケーキをDCMで洗浄した。溶液を約50℃にて減圧下で濃縮した。2-Me-THF（550mL）を加え、混合物を約50℃にて減圧下で350mLに濃縮した。n-ヘプタン（850mL）を45℃で加えた。混合物を45℃で2時間攪拌し、4～6時間かけて15℃に冷却した。生成物を濾過により単離し、濾過ケーキを2-MeTHF/n-ヘプタン（1：3v/v、200g）の混合物に次いでn-ヘプタン（300g）で洗浄した。湿生成物を40～60℃にて真空下で乾燥させ、生成物98.8g（91%）を得た。キャラクタリゼーションについては、上記のデータを参照。

【0182】

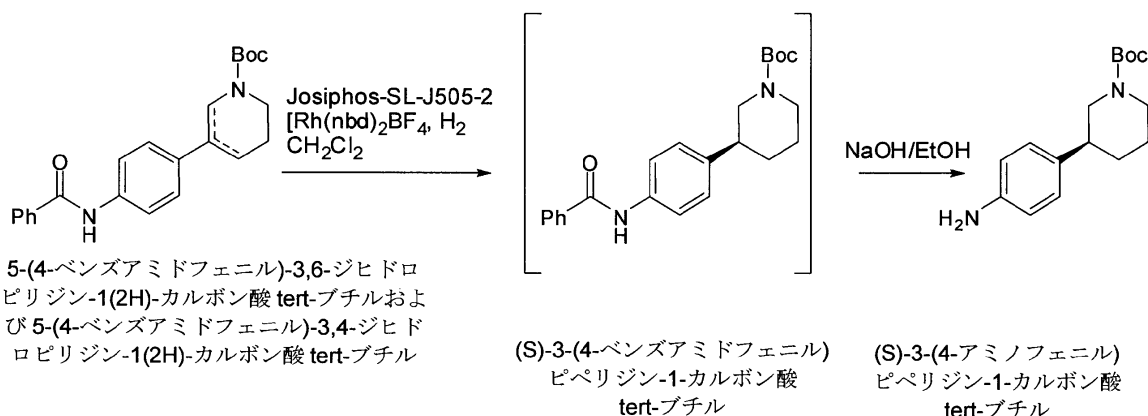
反応S-5（場合による）：5-(4-ベンズアミドフェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチルおよび5-(4-ベンズアミドフェニル)-3,4-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチルの精製

粗不飽和アニリン誘導体（5-(4-ベンズアミドフェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチルおよび5-(4-ベンズアミドフェニル)-3,4-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル、100g）を反応器に投入した後、アセトニトリル（CAN、316g）を投入した。混合物を75℃で1時間攪拌した後、アセトニトリル（143mL）を加えた。水（291g）を75℃で徐々に加えた。混合物を75℃で2時間攪拌した後、6時間かけて4℃まで徐々に冷却し、4℃でさらに5時間維持した。生成物を濾過により単離し、濾過ケーキをアセトニトリル：水（2：1、75g）に次いで水（100g）で洗浄した。湿ケーキを45℃にて真空下で48時間乾燥させ、精製生成物（96.0g、96%）を得た。

【0183】

反応S-6およびS-7：(S)-3-(4-ベンズアミドフェニル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの合成

【化145】



【0184】

水素化反応器に、不飽和アニリン（5-(4-ベンズアミドフェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチルおよび5-(4-ベンズアミドフェニル)-3,4-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル、100g）、Josiphos-SL-J505-2（770mg）、Rh(nbd)<sub>2</sub>BF<sub>4</sub>触媒（500mg）およびDCM（320g）を充填した。連続的な真空/窒素バックフィルサイクルにより、混合物を脱気した。1.55MPa（22.4psi）への連続的な真空/水素加圧サイクルにより、混合物を水素ガスで飽和させた。混合物の温度を40℃に加熱し、混合物を1.55MPa（22.4psi）の水素圧力下で19時間攪拌した。混合物を20℃に冷却し、5回の連続的な真空/窒素バックフィルサイクルにより脱気した。反応が不完全な場合は、別の水素化サイクルを行った。反応完了時、DCM（231g）を加え、混合物を濾過して触媒を除去した。濾過ケーキをDCM（58g）です

すぎ、濾液を約 55 にて真空下で 210 mL に濃縮した。エタノール (350 mL) を加え、混合物を約 55 にて真空下で 420 mL に濃縮し、さらに 2 回繰り返した。エタノール (115 mL) を含水水酸化ナトリウム (30%、347 g) とともに加えた。反応が完了するまで、混合物を 80 に加熱した。混合物を 15 に冷却し、水 (996 g) を加えた。混合物を 15 で 1.5 時間攪拌し、生成物を濾過により単離した。濾過ケーキを水で洗浄し、湿ケーキを 50 にて真空下で乾燥させ、生成物 (71 g、96%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), 7.02 (d, J=8 Hz, 2H), 6.62 (d, J=8 Hz, 2H), 4.135 (br s, 2H), 3.601 (s, 2H), 2.69-2.557 (m, 3H), 1.74, (m, 1H), 1.611 (m, 1H), 1.57 (m, 2H), 1.529 (s, 9H).; <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100.61 MHz); 154.892, 144.947, 133.667, 127.893, 115.206, 51.017, 44.243, 43.861, 41.703, 31.947, 28.710, 28.520, 25.6

11; HRMS m/z: [M + H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> についての計算値: 221.1285; 実測値: 221.1282.

#### 【0185】

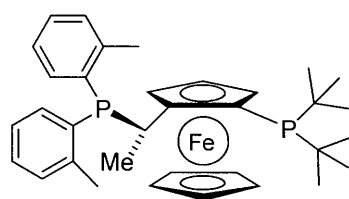
さらに、数種類のさらなるキラル配位子および溶媒を試験し、その結果を以下に示した。

【表 2】

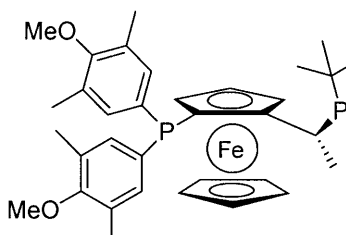
項目	配位子	溶媒	変換 (%)	EE (%)
1	Josiphos-SL-J505-2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	> 99	79
2	Josiphos-SL-J013	Me-THF	12	73
3	Josiphos-SL-J212	Me-THF	36	82
4	Josiphos-SL-J011	Me-THF	< 5	検出されず <sup>a</sup>
5	Josiphos-SL-N012	MeOH	90	60

#### 【0186】

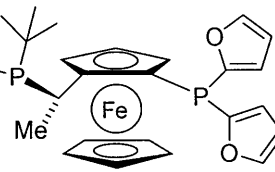
#### 【化 146】



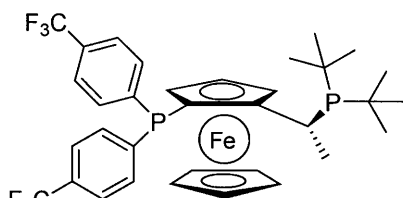
Josiphos-SL-J505-2



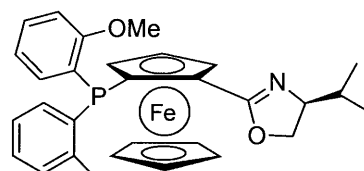
Josiphos-SL-J013



Josiphos-SL-J212



Josiphos-SL-J011



Josiphos-SL-N012

#### 【0187】

反応 S-8: (S)-4-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-イル)ベンゼンアミニウムエタンスルホン酸塩の合成

10

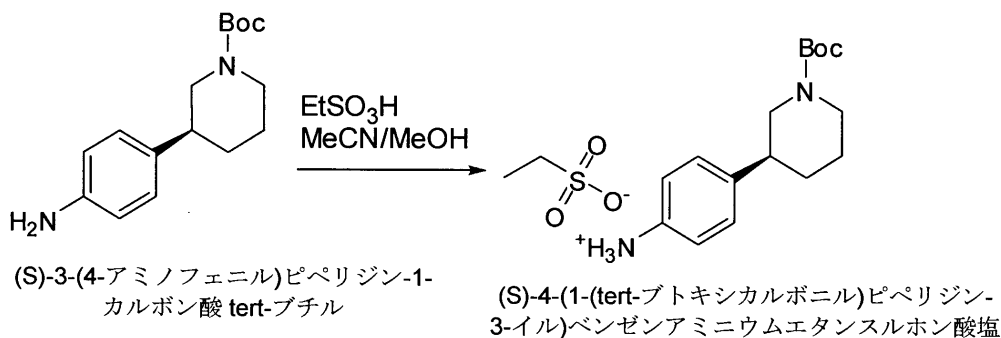
20

30

40

50

## 【化 1 4 7】



10

## 【 0 1 8 8】

反応器に、(S)-3-(4-アミノフェニル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (100 g、362 mmol、1.0 当量) およびアセトニトリル (959 g) を充填した。温度を 25 に調整し、微結晶性セルロース (10 g) を加えた。混合物を 1.5 時間攪拌し、濾過した。濾過ケーキをアセトニトリル (489 g) ですすいだ。濾液を 0 に冷却し、メタノール (126 g) を加えた。アセトニトリル (87 g) 中エタンスルホン酸 (42.6 g、1.07 当量) の溶液を調製した。この溶液 (20%) の一部を、0 で反応混合物に加えた。エタンスルホン酸アニリン (260 mg) のシードを加えた。得られた混合物を約 20 で 2 時間攪拌した後、エタンスルホン酸塩溶液 (106.08 g) の残りを 0 で 13 時間かけて徐々に加えた。混合物を 0 で 8 時間攪拌し、結晶性生成物を濾過により単離した。濾過ケーキを、メタノールおよびアセトニトリル (4%) の混合物に続いてアセトニトリルで洗浄した。湿ケーキを 20 にて 20 時間真空下で乾燥させ、生成物を灰白色固体 (108.5 g、77.6%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 9.90 (br s, 3H), 7.49 (d, J=8 Hz, 2H), 7.25 (d, J=8 Hz, 2H), 4.12 (br s, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.61-1.56 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.106 (t, J=7 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.61 MHz); 154.324, 143.759, 131.021, 128.826, 123.452, 79.172, 45.654, 41.936, 31.670, 28.556, 25.450, 25.363, 10.299; HRMS m/z: [M + H]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> についての計算値: 221.1285; 実測値: 221.1282.

20

30

## 【 0 1 8 9】

さらに、4つの異なる溶媒系からの ESA 塩の調製は、ee から 85 ~ 98% ee の範囲へと改良することができた。結果を以下に示した。

## 【化 1 4 8】



40

- 2: 溶媒 = MeCN (85% ee、89% 収率)
- 3: 溶媒 = 7.5% MeOH/MeCN (95% ee、70% 収率)
- 4: 溶媒 = 10% MeOH/MeCN (95% ee、56% 収率)
- 5: 溶媒 = 40% DCM/MeCN (98% ee、51% 収率)

## 【 0 1 9 0】

50

## 【表 3】

表 1：室温にて ee を改良して形成された ESA 塩

溶媒	時間 (h)	容量 (mL/g)	SM ee (%)	単離された固 体の ee (%)	単離された 回収収率 (%)
MeCN	0.5 <sup>b</sup>	14.3 <sup>a</sup>	79	85	89
7.5% MeOH/MeCN	1 <sup>b</sup>	15.4 <sup>a</sup>	79	94.5	68
7.5% MeOH/MeCN	19 <sup>b</sup>	15.4 <sup>a</sup>	79	95.5	72
10% MeOH/MeCN	1 <sup>b</sup>	15 <sup>a</sup>	79	95	56
40% DCM/MeCN	1 <sup>b</sup>	15 <sup>a</sup>	79	98	51

<sup>a</sup> 塩に対する容量（遊離塩基に対する 20 容量）<sup>b</sup> 塩形成後のスラリー時間が不完全であることを示す

## 【0191】

## 実施例 3 - トシル酸ニラパリブー水和物の合成

実施例 3 は、化合物トシル酸ニラパリブー水和物の合成を説明する（図 3 も参照）。

10

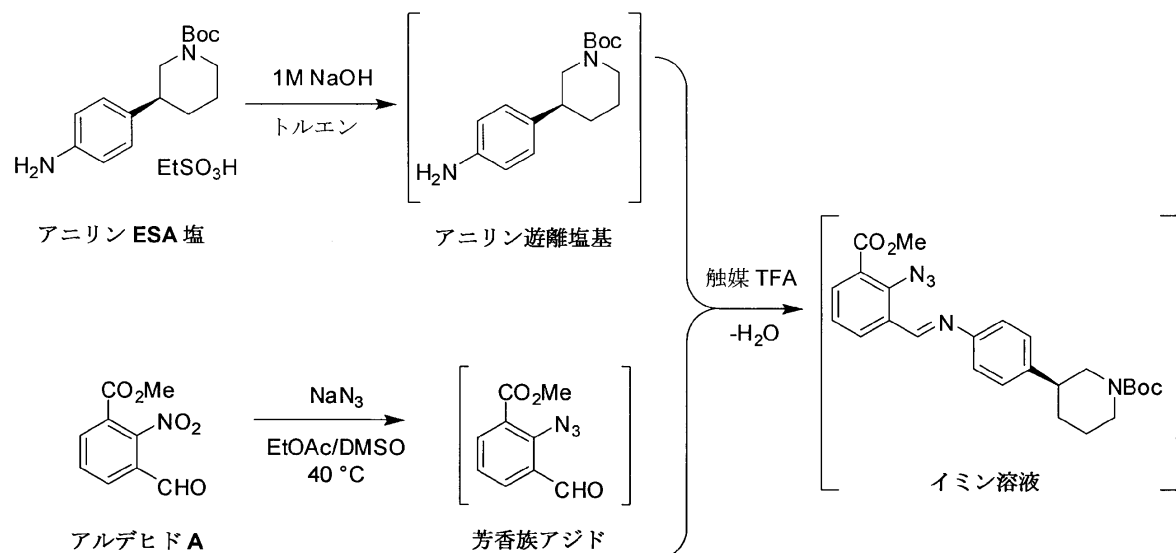
20

30

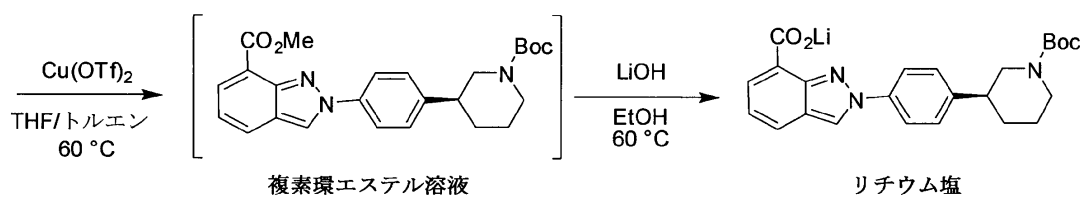
40

50

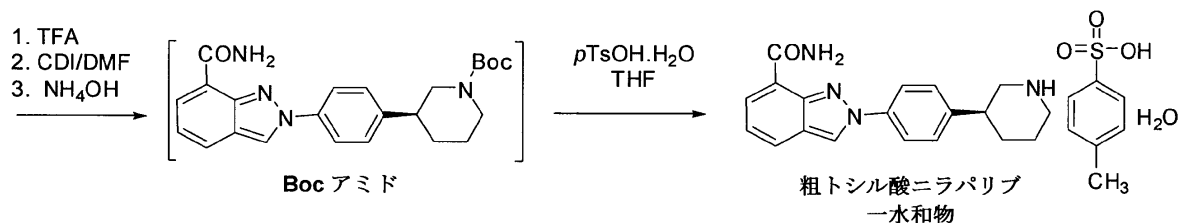
## 【化 1 4 9】



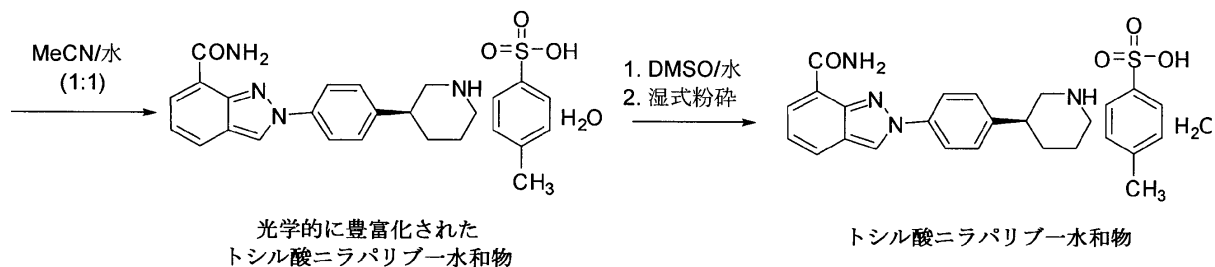
10



20



30

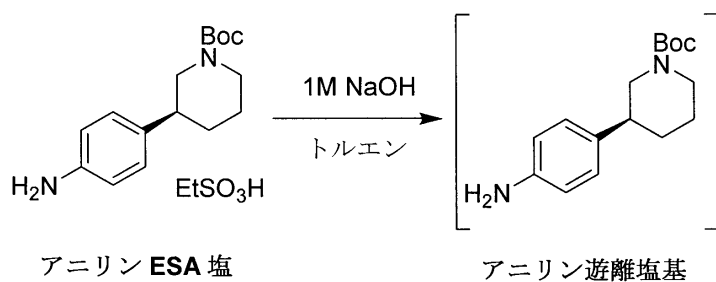


## 【0 1 9 2】

(S)-3-(4-アミノフェニル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(アニリン遊離塩基)の合成

40

## 【化 1 5 0】



50



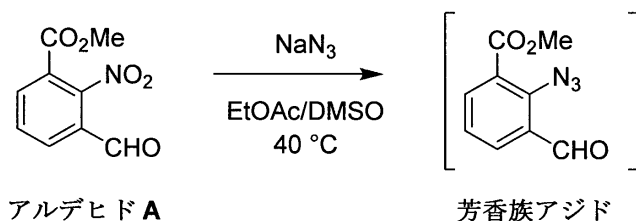
## 【 0 1 9 3 】

含水水酸化ナトリウム（1 N、649 mL、675 g、1.2 当量、3.13 倍）を、トルエン（2730 g）中アニリン E S A 塩（210 g、541 mmol）の冷却（15）懸濁液に徐々に加えた。混合物を1時間攪拌し、層を放置した。相を分離し、有機相を23 に加温し、水相の pH が7～8の間になるまで、水（730 mL、一般に3回）で洗浄した。淡黄色の溶液が得られ（約2830 g）、アニリン遊離塩基のほぼ定量的な収率が得られた。

## 【 0 1 9 4 】

2 - アジド - 3 - ホルミル安息香酸メチル（芳香族アジド）の合成

## 【 化 1 5 1 】



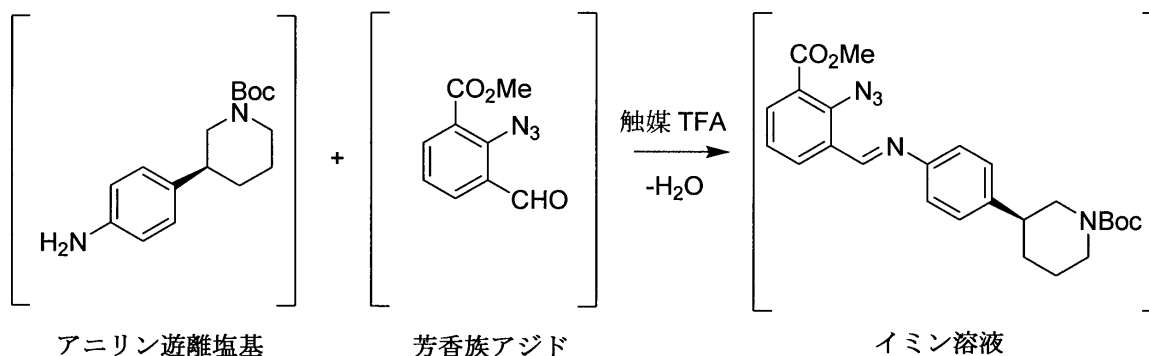
## 【 0 1 9 5 】

DMSO（440 g）中アジ化ナトリウム（32.6 g、1.05 当量）の混合物を、約25 で20分間攪拌した後、酢酸エチル（450 g）および3 - ホルミル - 2 - ニトロ安息香酸メチル（アルデヒド A、100 g、1.0 当量）を加えた。混合物を40 に加熱し、窒素バージ下で約3時間攪拌した。次に、酢酸エチル（450 g）および水（500 g）を、攪拌混合物に35 で加えた。相を分離し、下相（水相）を35 にて酢酸エチル（450 g）で抽出した。合わせた有機相を20 にて水で洗浄し、生成物を酢酸エチル中の溶液として得た。

## 【 0 1 9 6 】

(S, E) - 3 - ( 4 - ( ( 2 - アジド - 3 - (メトキシカルボニル) ベンズイリデン ) アミノ ) フェニル ) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (イミン) の合成

## 【 化 1 5 2 】



## 【 0 1 9 7 】

上記で調製した酢酸エチル中芳香族アジドの溶液に、前工程で調製したアニリン遊離塩基トルエン溶液（溶液の97重量%）を加えた。混合物を45 にて真空下で約2 Lに濃縮した。混合物を室温に冷却し、トリフルオロ酢酸（55 mg、0.001 当量）を加えた。混合物を室温で約1時間攪拌した後、約50 にて真空下で約1 Lに濃縮した。室温に冷却した後、溶液を次の工程に直接使用した。

## 【 0 1 9 8 】

(S) - 2 - ( 4 - ( 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) ピペリジン - 3 - イル ) フェニル ) - 2 H - インダゾール - 7 - カルボン酸メチル（複素環エステル）の合成

10

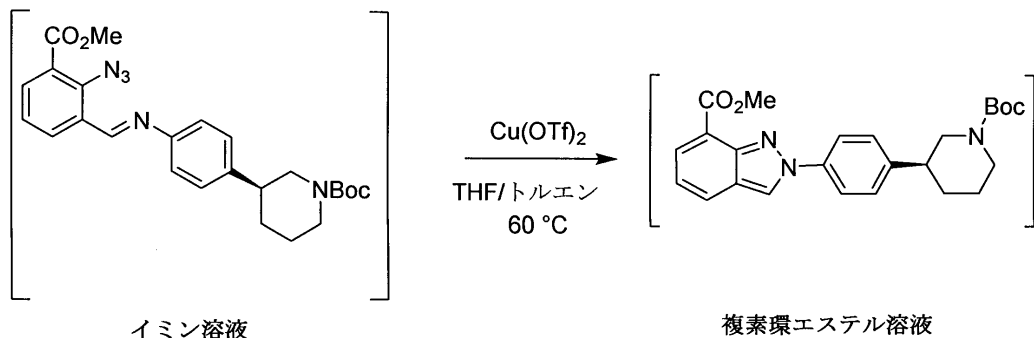
20

30

40

50

## 【化 1 5 3】



10

## 【 0 1 9 9】

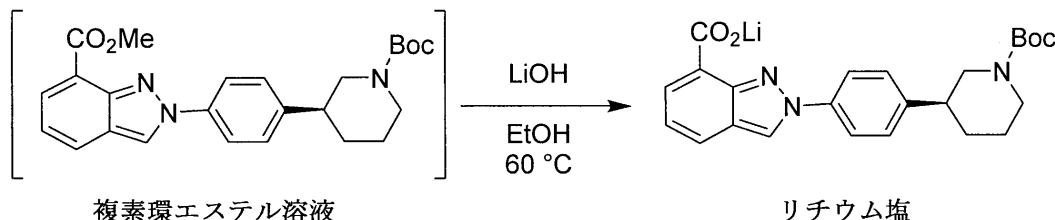
60 での THF (1.78 L) 中銅 (II) トリフラート (900 mg、0.005 当量) の攪拌懸濁液に、上記で調製したイミン溶液を 4 時間かけて滴下した。添加完了後、混合物を 60 にて約 3 時間攪拌した後、室温まで冷却した。エタノール (1 L) を加え、50 にて真空下で約 0.8 L に濃縮することにより、溶媒をエタノールに交換した。これを 3 回繰り返し、複素環エステル溶液のエタノール溶液を得た。この溶液を次の工程に直接使用した。

## 【 0 2 0 0】

(S) - 2 - (4 - (1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 3 - イル) フェニル) - 2 H - インダゾール - 7 - カルボン酸リチウム (リチウム塩) の合成

20

## 【化 1 5 4】



30

## 【 0 2 0 1】

エタノール (560 mL) 中水酸化リチウム一水和物 (22.4 g、1.2 当量) の攪拌懸濁液を 60 に加熱した。温度を 60 に維持しながら、エタノール (約 0.8 L、上記で調製) 中複素環エステルの溶液を 4 時間かけて滴下した。反応が完了するまで、混合物を 60 で約 2 時間攪拌した。混合物を約 10 に冷却し、約 50 での真空蒸留により 1.2 L に濃縮した。温度を 65 に調整し、n - ヘプタン (820 mL) を 65 で 8 時間かけて攪拌混合物に徐々に加えた。混合物を 23 に冷却した後、室温で約 8 時間攪拌した。得られた固体を濾過により単離し、エタノール / n - ヘプタン (1 : 1 V : V) の混合物に次いで n - ヘプタンで洗浄した。湿生成物を約 50 にて真空下で乾燥させ、リチウム塩 (86%) 176 g を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.01 (s, 1H), 7.96 (d, J=7.2 Hz, 3H), 7.79 (d, J=8.0, 1H), 7.34 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.15 (dd, J= 8.0, 7.2 Hz, 1H), 3.97 (br d, J=12, 1H), 2.78 (br s, 2H), 2.64 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.68-1.61 (m, 2H), 1.42 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.61 MHz): 167.85, 154.35, 148.51, 144.13, 138.48, 130.43, 128.45, 124.05, 122.77, 122.51, 122.32, 79.19, 41.98, 31.68, 28.59, 25.49; HRMS m/z: [M +H]<sup>+</sup> C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> についての計算値: 422.2074; 実測値: 422.2068。

40

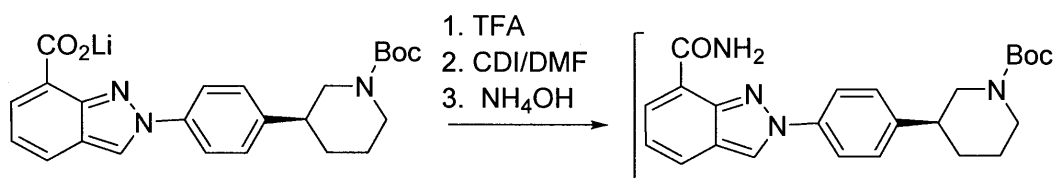
## 【 0 2 0 2】

4 - メチルベンゼンスルホン酸 S) - 3 - (4 - (7 - カルバモイル - 2 H - インダゾール - 2 - イル) フェニル) ピペリジン - 1 - イウム一水和物 (トシル酸ニラパリブ一水和

50

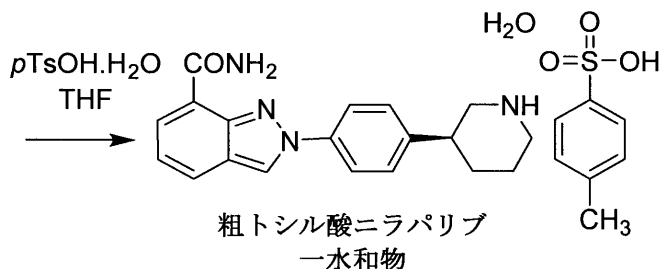
## 物)の合成

## 【化155】



リチウム塩

10



## 【0203】

乾燥DMF(420mL)中リチウム塩(100g、1.0当量)の懸濁液に、トリフルオロ酢酸(28.4g、1.06当量)を0~10℃で徐々に加えた。混合物を30分間攪拌し、カルボニルジイミダゾール(CDI、52.8g、1.39当量)を0~10℃で少量ずつ投入した。混合物を約17~27℃に加温し、約3~4時間攪拌させた。反応完了後、バッチを5~10℃に冷却し、内部温度を5~20℃の間に維持しながら、水酸化アンモニウム水溶液(27.2g、約29wt%、および2.0当量)を徐々に加えた。混合物を15~23℃に加温し、約30分間攪拌した。水(995g)を加えた後、酢酸エチル(1332g)を加えた。混合物を15~25℃で少なくとも30分間攪拌し、放置した。層を分離し、必要に応じて有機相を水酸化アンモニウム(140mL、約6%)水溶液で洗浄し、酢酸エチル溶液から残渣のBoc複素環酸を総て除去した。有機層を5%鹹水(3×340mL)で洗浄した。有機相を真空蒸留により約640mLに濃縮した。THF(845g)を加え、640mLへの真空蒸留を繰り返した。溶液の温度を15~25℃に冷却し、パラ-トルエンスルホン酸一水和物(pTsOH・H<sub>2</sub>O)(99.5g、2.23当量)を加えた。混合物を室温で約30分間攪拌し、約14時間還流した。脱Boc反応の完了時、混合物を17~27℃に冷却し、水(89g)を加えた。混合物を約17~27℃で3~4時間攪拌し、粗生成物を濾過により単離した。濾過ケーキをTHFで洗浄し、35℃以下にて真空下で乾燥させ、粗トシル酸ニラバリブ一水和物(108g、91%)を得た。

20

## 【0204】

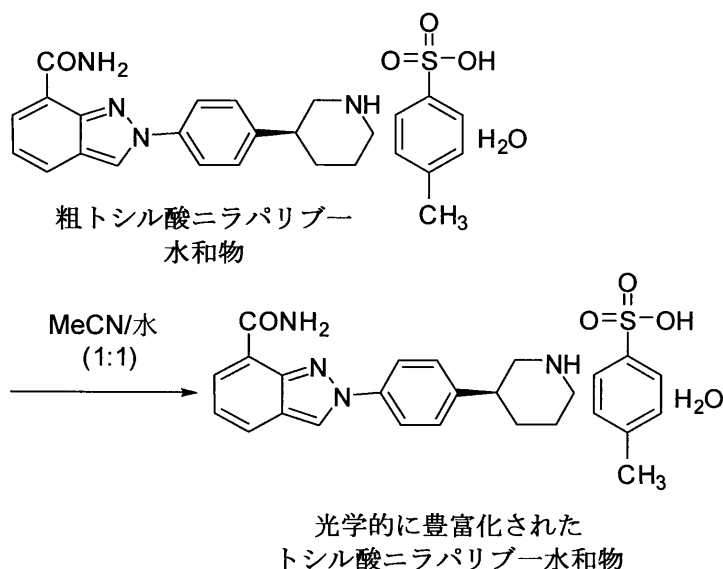
## 光学的豊富化

30

40

50

## 【化 1 5 6】



10

## 【0 2 0 5】

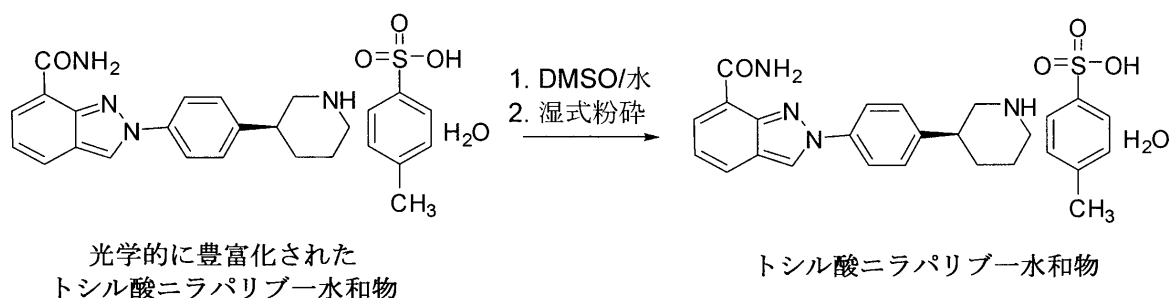
アセトニトリル ( 1 5 8 0 g ) および水 ( 2 0 0 0 g ) の混合物に、粗トシル酸ニラパリブー水和物 ( 1 0 0 g 活性エナンチオマー ) を加えた。混合物を 1 8 ~ 2 6 で約 3 時間攪拌した。混合物を、活性炭を含有するカートリッジで濾過した。濾液を約 4 5 での真空蒸留により 1 . 3 4 0 m L に濃縮した。混合物を 1 5 ~ 2 5 に冷却し、1 時間維持した。生成物を濾過により単離し、濾過ケーキを水で洗浄した。生成物を約 4 5 にて時間真空下で乾燥させ、光学的に豊富化されたトシル酸ニラパリブー水和物 9 0 g ( 8 7 % ) を得た。

20

## 【0 2 0 6】

物理形態 / 粒子径の調整

## 【化 1 5 7】



30

## 【0 2 0 7】

水 ( 8 . 0 L ) を反応器に投入し、温度を 2 0 ~ 3 0 に調整した。光学的に豊富化されたトシル酸ニラパリブー水和物 ( 1 . 0 0 k g ) を第 2 の反応器に投入した後、D M S O ( 4 . 3 9 k g ) を投入した。混合物を攪拌し、2 8 ~ 3 8 に加熱し、全固体が溶解するまで攪拌した。次に、結晶化反応器の温度を 2 0 ~ 3 0 に維持しながら、この溶液を第 1 の反応器中の水に濾過した。混合物を 1 ~ 2 時間攪拌した。場合により、粒子径を減少させるために必要な場合は、得られた混合物を湿式粉碎器を介して別の反応器に移してもよい。混合物を攪拌し、加熱した後、徐々に冷却した。必要に応じて、この温度サイクリング ( アニリング ) を繰り返すことができる。最終生成物を濾過により単離し、濾過ケーキを水で洗浄した。湿ケーキを約 4 5 にて真空下で乾燥させ、トシル酸ニラパリブー水和物 0 . 9 k g ( 9 0 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , C D <sub>3</sub> O D ) 8.97 ( s , 1 H ) , 8.15 ( d d , J = 0.9 , 7.1 , 2 H ) , 8.04 ( d , J = 8.6 , 2 H ) , 8.01 ( d d , J = 0.9 , 8.4 , 2 H ) , 7.72 (

40

50

d, J = 8.1, 2H), 7.51 (d, J = 7.9, 2H), 7.27 (dd, J = 7.1, 8.4, 2H), 7.22 (d, J = 7.7, 4H), 3.49-3.44 (om, 2H), 3.19-3.06 (om, 2H), 3.11 (om, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.10-2.09 (om, 2H), 1.94-1.87 (om, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ), 169.6, 148.0, 143.6, 143.0, 141.8, 140.4, 131.7, 129.9, 129.7, 127.2, 127.0, 125.3, 124.1, 123.1, 122.3, 121.9, 50.1, 45.1, 41.0, 30.8, 23.9, 21.3; HRMS 観測  $m/z$  = 321.1717 (計算  $m/z$  321.1710).

【 0 2 0 8 】

本発明の好ましい実施態様を本明細書に示し、説明したが、このような実施態様は実施例のみにより提供されることは、当業者には明らかであろう。多数の変形、変更、および置換が、本発明から逸脱することなく、当業者には想到されるであろう。本発明を実施する際に、本明細書に記載の発明の実施態様の種々の代替が用いられ得ることに留意されたい。以下の特許請求の範囲は本発明の範囲を定義するものとし、かつ、これらの特許請求の範囲の範囲内の方法および構造ならびにそれらの同等物は、それらにより網羅されるものとする。

10

20

30

40

50

## 【図面】

## 【図 1】

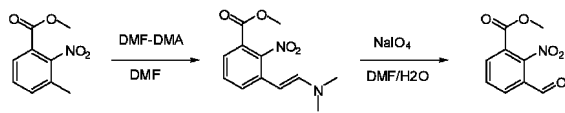
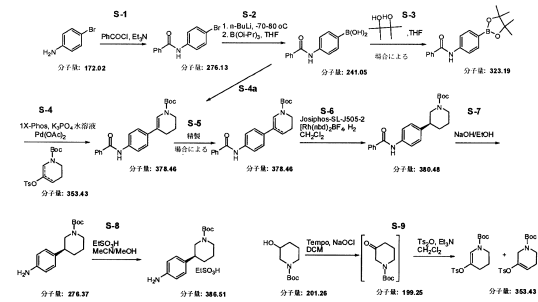


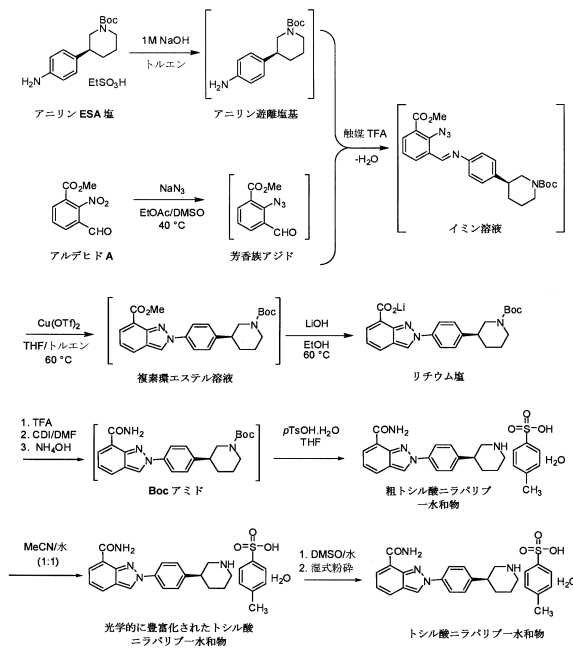
FIG. 1

## 【図 2】



10

## 【図 3】



20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 211/70 (2006.01)

C 0 7 D 211/70

C 0 7 D 211/74 (2006.01)

C 0 7 D 211/74

## (33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

## (72)発明者 アリステア、スチュワート

アメリカ合衆国マサチューセッツ州、ウォルサム、ウィンター、ストリート、1 0 0 0、ノース、  
ナンバー 3 3 0 0、ケアオブ、テサロ、インコーポレイテッド

## (72)発明者 アンソニー、ジョセフ、トト

アメリカ合衆国ニュージャージー州、ブーントン、ブーントン、アベニュー、8 7 2

## (72)発明者 フランク、シン、チェン

アメリカ合衆国ニュージャージー州、ブレインズボロ、ブラッドフォード、レーン、1 2

## (72)発明者 ジョージ、ウー

アメリカ合衆国マサチューセッツ州、ウォルサム、ウィンター、ストリート、1 0 0 0、ノース、  
ナンバー 3 3 0 0、ケアオブ、テサロ、インコーポレイテッド

審査官 小森 潔

## (56)参考文献 特表 2 0 1 0 - 5 1 5 7 1 5 ( J P , A )

特表 2 0 1 1 - 5 0 9 2 5 2 ( J P , A )

国際公開第 2 0 1 4 / 0 8 8 9 8 3 ( W O , A 1 )

Chung, Cheol K. , Process Development of C-N Cross-Coupling and Enantioselective Biocatalytic Reactions for the Asymmetric Synthesis of Niraparib , Organic Process Research &amp; Development , 2014年 , 18(1) , 215-227

Wallace, Debra J. , Development of a Fit-for-Purpose Large-Scale Synthesis of an Oral PARP Inhibitor , Organic Process Research &amp; Development , 2011年 , 15(4) , 831-840

## (58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D

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