(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第6832946号
(P6832946)
(45)発行日　令和3年2月24日(2021.2.24)　(24)登録日　令和3年2月4日(2021.2.4)

(51)Int.Cl.　　F I
C07D 217/02　(2006.01)　　C07D 217/02
C07B 61/00　(2006.01)　　C07B 61/00　300

請求項の数 24　(全 73 頁)

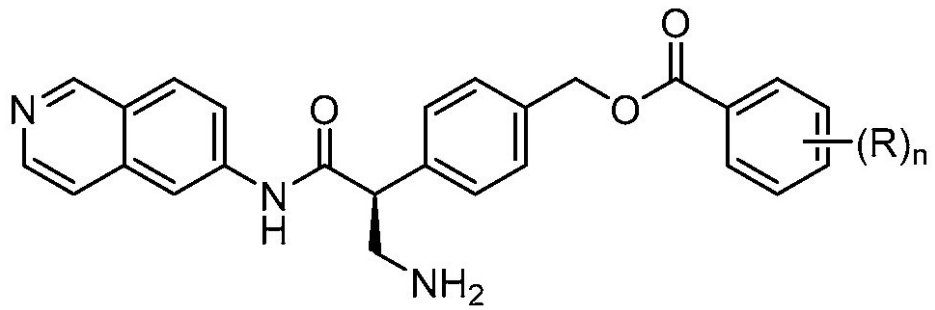
(21)出願番号　特願2018-544754(P2018-544754)
(86)(22)出願日　平成27年11月17日(2015.11.17)
(65)公表番号　特表2018-535260(P2018-535260A)
(43)公表日　平成30年11月29日(2018.11.29)
(86)国際出願番号　PCT/US2015/061177
(87)国際公開番号　WO2017/086941
(87)国際公開日　平成29年5月26日(2017.5.26)
審査請求日　平成30年8月29日(2018.8.29)

(73)特許権者　518023485
アエリエ　ファーマシューティカルズ　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　０７９２１　ニュージャージー州　ベッドミンスター　ヒルズドライブ５５０　サードフロア
(74)代理人　100095407
弁理士　木村　満
(74)代理人　100132883
弁理士　森川　泰司
(74)代理人　100148633
弁理士　桜田　圭
(74)代理人　100147924
弁理士　美恵　英樹

最終頁に続く

(54)【発明の名称】キナーゼ阻害剤およびその中間体の調製方法

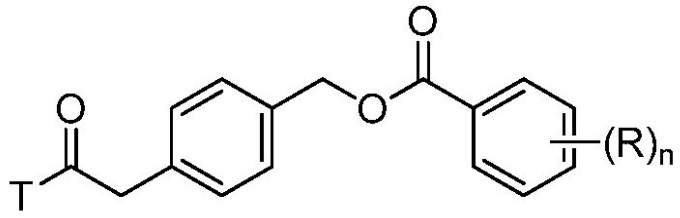
(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ－ａ）の化合物
【化１】



(I-a)

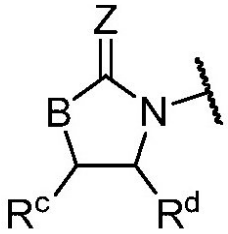
（各式中、各Ｒは、Ｃ$_{1-4}$アルキル、ハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルコキシまたはシアノから独立して選択され、ｎは０～３の整数である）、またはその薬学的に許容される塩を合成

する方法であって、
（ａ）式（ＩＶ－ａ）の化合物であって、
【化２】

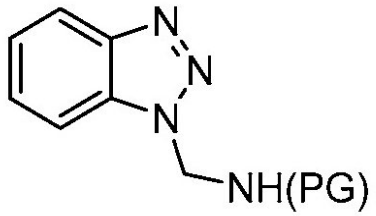


(IV-a)

ここで、Ｔが、
【化３】

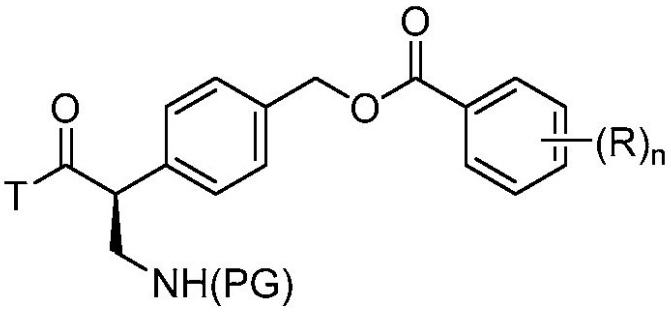


（式中、
Ｚは、ＳまたはＯであり、
Ｂは、ＳまたはＯであり、
R^c は、水素、C_{1-4}アルキル、またはアリールであり、
R^dは、C_{1-4}アルキル、C_{3-7}分枝アルキル、アリールアルキルまたはアリールである）である化合物を、
【化４】



（式中、ＰＧは、窒素保護基である）と、塩基の存在下で、反応させて、式（Ｖ－ａ）の化合物

【化５】

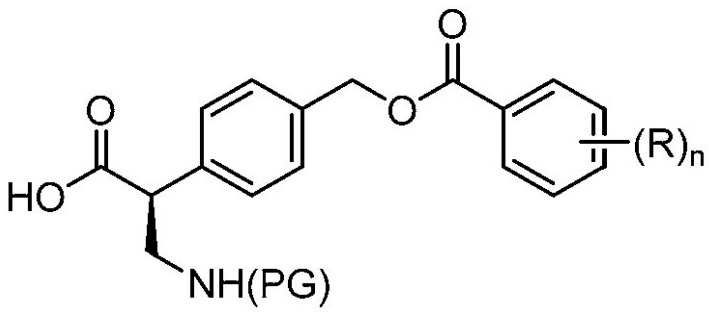


(V-a)

を形成すること、

（ｂ）式（Ｖ－ａ）の化合物から前記Ｔを除去して式（ＩＩ－ａ）

【化６】

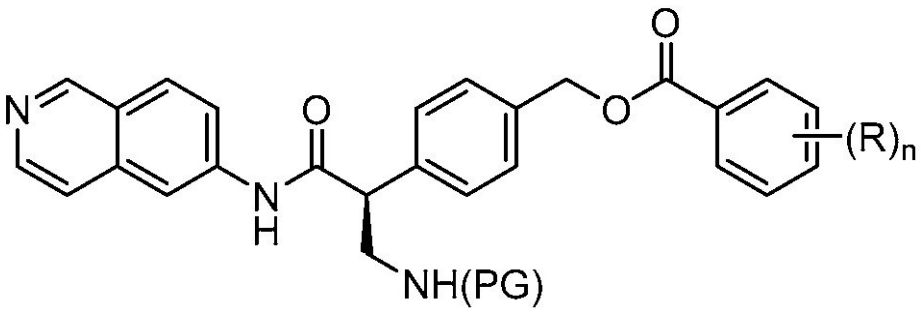


(II-a)

の化合物を形成すること、

（ｃ）式（ＩＩ－ａ）の化合物を６－アミノイソキノリンと反応させて、式（ＩＩＩ－ａ）の化合物

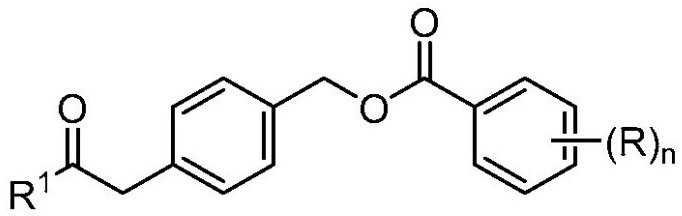
【化７】



(III-a)

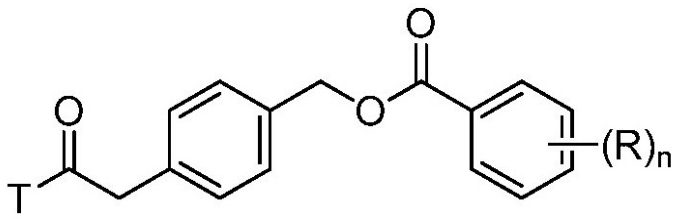
を形成すること、

および、
（ｄ）式（ＩＩＩ－ａ）の化合物から前記窒素保護基を除去して式（Ｉ－ａ）の化合物を形成すること、
を含む、方法。
【請求項２】
式（ＶＩＩＩ－ａ）の化合物
【化８】



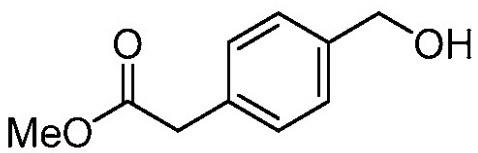
(VIII-a)

（式中、R^1は、ハロゲン、OR^a、$OC(O)R^b$、SR^a、または$SC(O)R^b$であり、R^aは、Ｈ、アルキル、またはアリールであり、R^bは、アルキルまたはアリールである）を式（ＩＶ－ａ）の化合物
【化９】



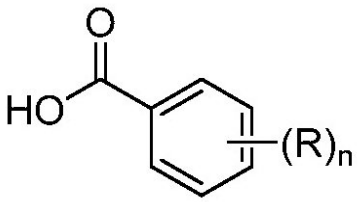
(IV-a)

に変換させること、をさらに含む、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
式（ＶＩＩ－ａ）の化合物が、
（ａ）
【化１０】



を式（ＶＩ－ａ）の化合物

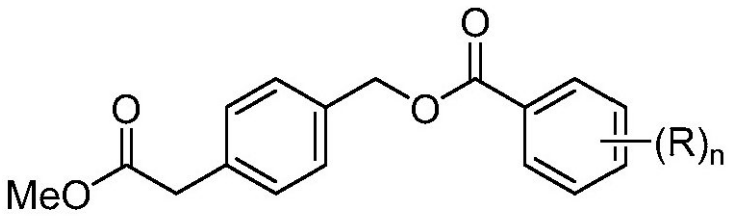
【化１１】



(VI-a)

と反応させて、式（ＶＩＩ－ａ）の化合物

【化１２】



(VII-a)

を形成すること、および、

（ｂ）式（ＶＩＩ－ａ）の化合物を式（ＶＩＩＩ－ａ）の化合物に変換すること、

を含む方法により合成される、請求項２に記載の方法。

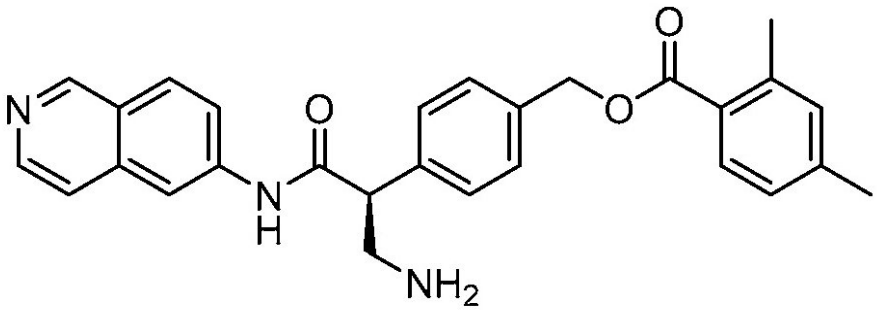
【請求項４】

ｎが２であり、各Ｒがメチルである、請求項１～３のいずれか１項に記載の方法。

【請求項５】

式（Ｉ－ａ）の化合物が、

【化１３】

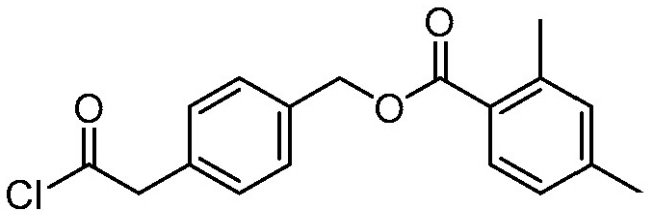


である、請求項１～４のいずれか１項に記載の方法。

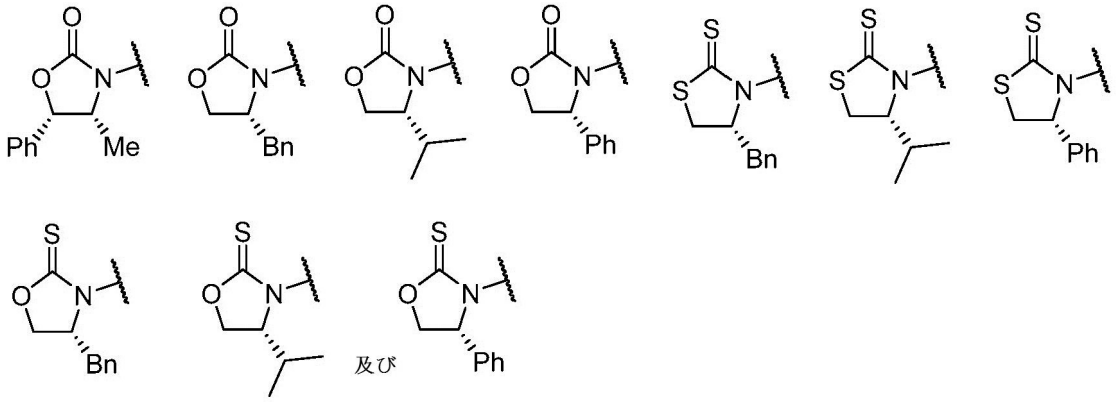
【請求項６】

式（ＶＩＩＩ－ａ）の化合物が、

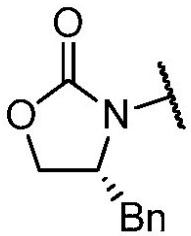
【化１４】



である、請求項２または３に記載の方法。
【請求項７】
ｎが０である、請求項１～３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項８】
Ｒ^{c}は、水素またはアリールであり、
Ｒ^{d}は、Ｃ$_{1-4}$アルキル、アリールアルキルまたはアリールである、請求項１～７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項９】
Ｔが、
【化１５】

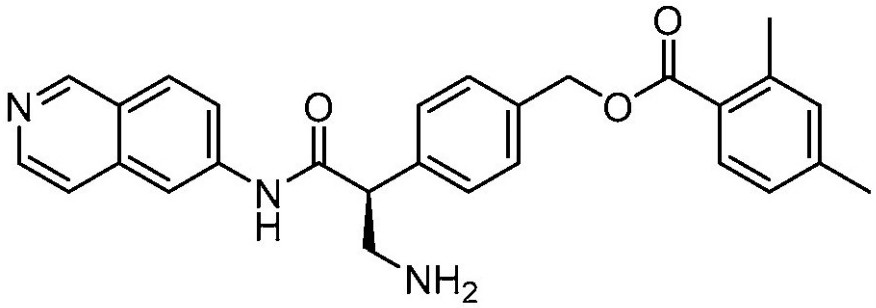


からなる群から選択される、請求項８に記載の方法。
【請求項１０】
Ｔが、
【化１６】



である、請求項９に記載の方法。
【請求項１１】
以下の式の化合物

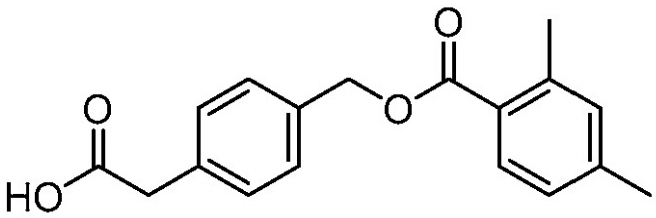
【化１７】



、またはその薬学的に許容される塩を合成する方法であって、

（ａ）

【化１８】

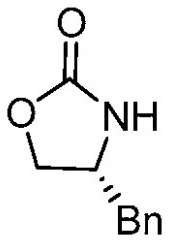


を塩素化剤と反応させて、酸塩化物を形成することと、

（ｂ）前記酸塩化物をｎ－ヘプタンから結晶化させて、精製された酸塩化物を形成することと、

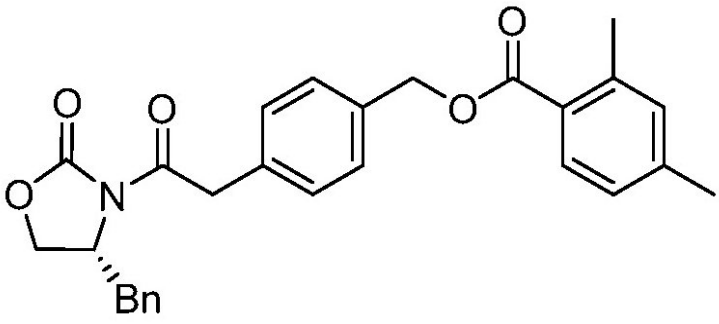
（ｃ）塩基の存在下で、前記精製された酸塩化物を

【化１９】



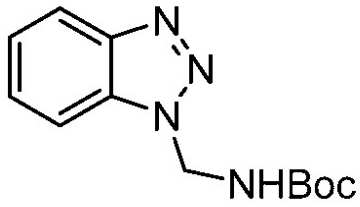
と反応させて、

【化２０】

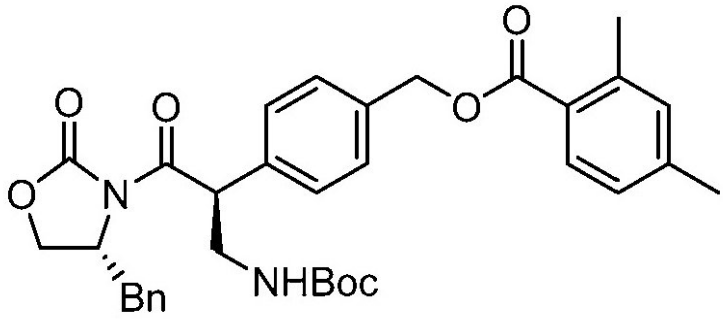


を形成することと、

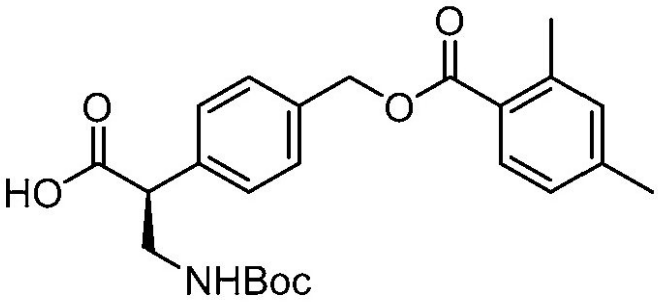
（ｄ）－５０℃および－２０℃の間の温度で塩基の存在下で前記工程（ｃ）の生成物を
【化２１】



と反応させて、
【化２２】

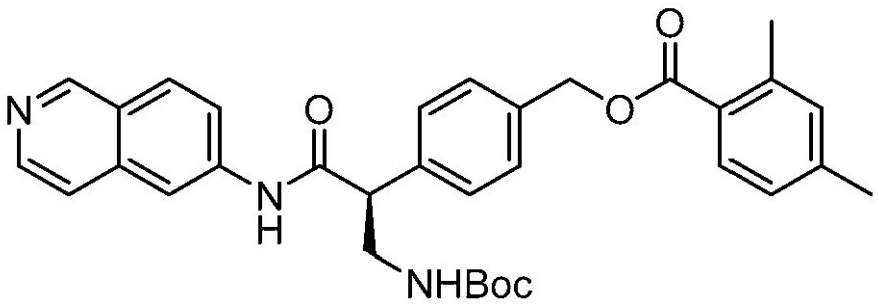


を形成することと、
（ｅ）前記工程（ｄ）の生成物をＬｉＯＯＨと反応させて、
【化２３】



を形成することと、
（ｆ）前記工程（ｅ）の生成物を再結晶させて、精製された前記工程（ｅ）の生成物を形成することと、
（ｇ）前記工程（ｆ）の精製された生成物のカルボン酸基を活性化させると共に、前記活性化カルボン酸を６－アミノイソキノリンと反応させて、

【化２４】

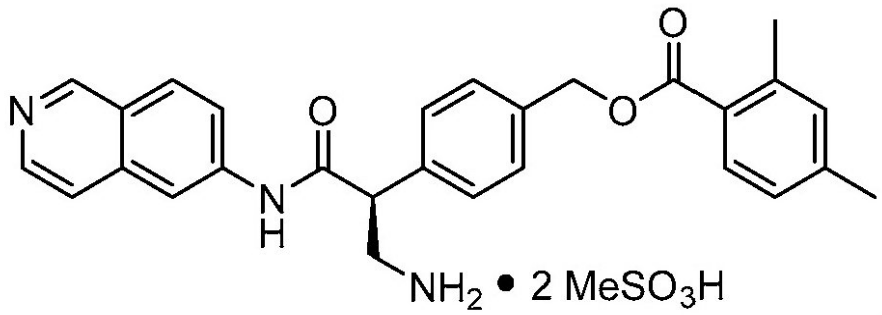


を形成することと、

（ｈ）前記工程（ｇ）の生成物を再結晶することと、

（ｉ）前記工程（ｈ）の生成物を少なくとも２当量の$MeSO_3H$と反応させて、

【化２５】



を形成することと、

を含む、方法。

【請求項１２】

前記工程（ａ）の塩素化剤が、塩化オキサリルまたは塩化チオニルである、請求項１１に記載の方法。

【請求項１３】

前記工程（ｃ）の塩基が、ＮａＨ、ＬｉＨ、ＫＨ、ｎＢｕＬｉ、ｓｅｃＢｕＬｉ、ＬｉＨＭＤＳ、ＮａＨＭＤＳ、またはＫＨＭＤＳであり、前記工程（ｂ）が－９０℃および５０℃の間の温度で行われる、請求項１１に記載の方法。

【請求項１４】

前記工程（ｄ）の塩基が、ＬｉＨＭＤＳまたはＮａＨである、請求項１１に記載の方法。

【請求項１５】

前記ＬｉＯＯＨが、水酸化リチウムおよび過酸化水素によってその場で形成される、請求項１１に記載の方法。

【請求項１６】

前記カルボン酸基が、約０℃の温度で、トリクロロジメチルエチルクロロホルメートおよびコリジンを添加することによって、前記工程（ｇ）において活性化される、請求項１１に記載の方法。

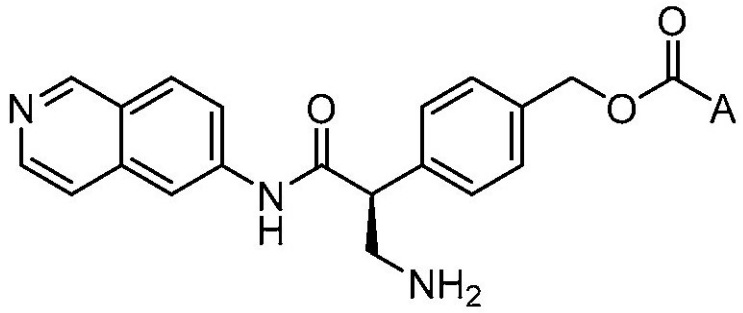
【請求項１７】

前記工程（ｆ）の精製された生成物、６－アミノイソキノリン、およびコリジンを混合し、続いてトリクロロジメチルエチルクロロホルメートを添加する、請求項１６に記載の方法。

【請求項１８】

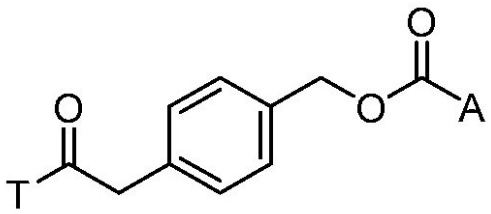
前記カルボン酸基は、混合無水物中間体への変換によって活性化される、請求項１６に

記載の方法。
【請求項１９】
式（Ｉ）の化合物、
【化２６】



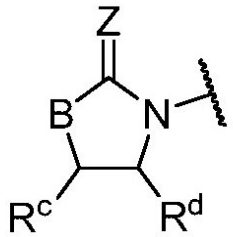
(I)

（各式中、Ａは、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、またはシアノから独立して選択される０～３個の置換基で置換されたシクロヘキシルまたはフェニルである）、またはその薬学的に許容される塩を合成する方法であって、
（ａ）式（ＩＶ）の化合物であって、
【化２７】



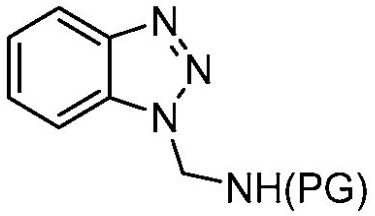
(IV)

Ｔが、
【化２８】

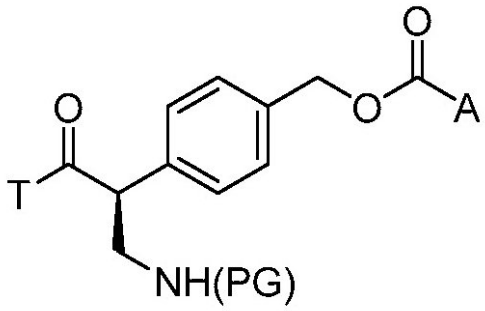


（式中、
Ｚは、ＳまたはＯであり、
Ｂは、ＳまたはＯであり、
R^cは、水素、C_{1-4}アルキルまたはアリールであり、
R^dは、C_{1-4}アルキル、C_{3-7}分枝アルキル、アリールアルキルまたはアリールで

ある）である化合物を、
【化２９】

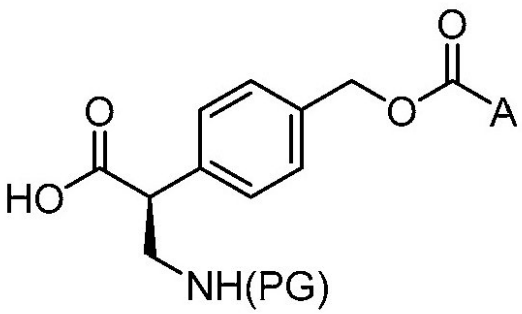


（式中、ＰＧは、窒素保護基である）と反応させて、式（Ｖ）の化合物
【化３０】



(V)

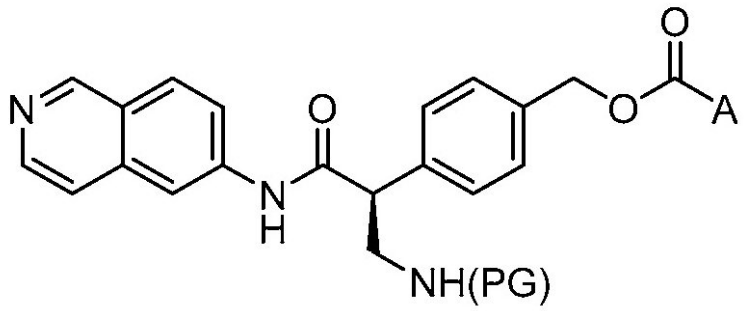
を形成すること、
（ｂ）式（Ｖ）の化合物から前記Ｔを除去して式（ＩＩ）の化合物
【化３１】



(II)

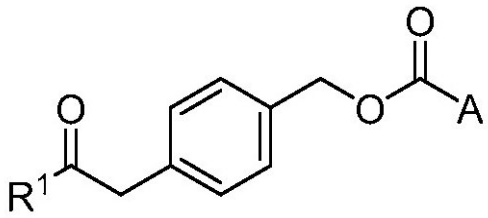
を形成すること、
（ｃ）式（ＩＩ）の化合物を６－アミノイソキノリンと反応させて、式（ＩＩＩ）の化合物

【化３２】



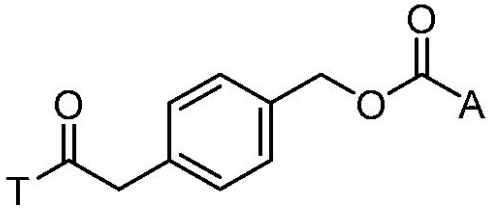
(III)

を形成すること、および、
（ｄ）式（ＩＩＩ）の化合物から前記窒素保護基を除去して式（Ｉ）の化合物を形成すること、
を含む、方法。
【請求項２０】
式（ＶＩＩＩ）の化合物
【化３３】



(VIII)

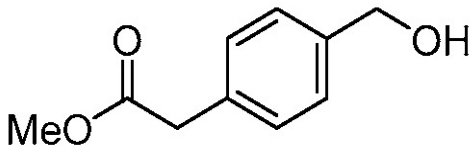
（式中、R^1は、ハロゲン、OR^a、$OC(O)R^b$、SR^a、または$SC(O)R^b$であり、R^aは、Ｈ、アルキル、またはアリールであり、R^bは、アルキルまたはアリールである）を式（ＩＶ）の化合物
【化３４】



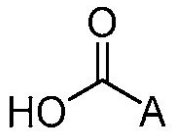
(IV)

に変換させること、をさらに含む、請求項１９に記載の方法。
【請求項２１】

式（ＶＩＩＩ）の化合物が、
（ａ）
【化３５】

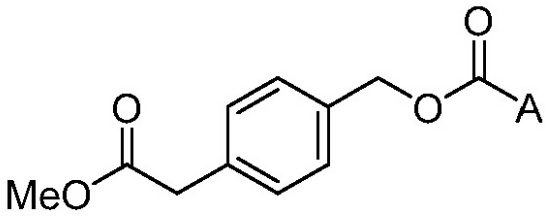


を式（ＶＩ）の化合物
【化３６】



(VI)

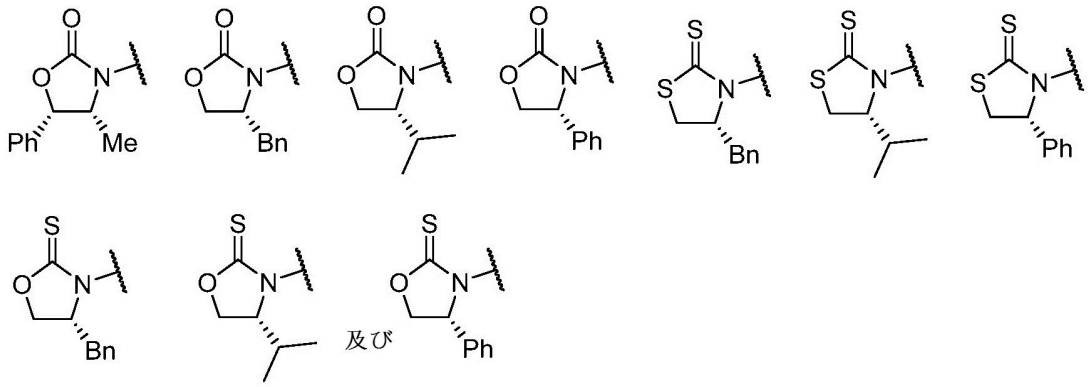
と反応させて、式（ＶＩＩ）の化合物
【化３７】



(VII)

を形成すること、および、
（ｂ）式（ＶＩＩ）の化合物を式（ＶＩＩＩ）の化合物に変換すること、
を含む方法により合成される、請求項２０に記載の方法。
【請求項２２】
R^cは、水素またはアリールであり、
R^dは、C_{1-4}アルキル、アリールアルキルまたはアリールである、請求項１９～２１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２３】
Ｔが、

【化３８】

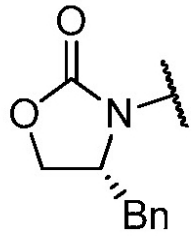


からなる群から選択される、請求項２２に記載の方法。

【請求項２４】

Ｔが、

【化３９】



である、請求項２３に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本開示は、式（Ｉ）による化合物を調製するための方法に関する。これらの化合物は、緑内障および高眼圧症のような眼の疾患および障害、呼吸器系、心臓血管系、皮膚の疾患および障害の治療に有用であり、癌などの異常な成長を特徴とする疾患に有用である。

【背景技術】

【０００２】

大規模な量の生成を可能にする、効率的で、拡張可能で、かつ再現可能な方法のうちの少なくとも１つ以上において、本明細書に開示される化合物を作製する方法が必要とされている。

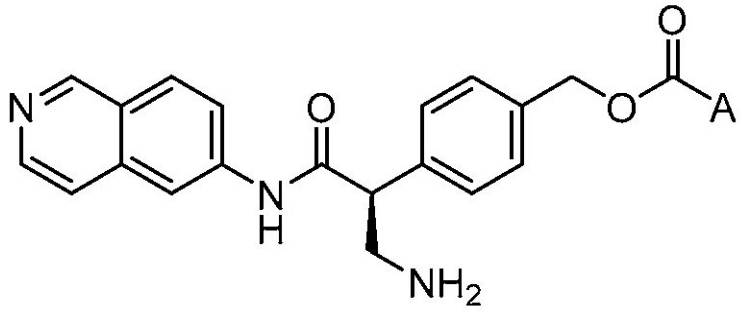
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００３】

一態様では、式（Ｉ）の化合物、

【化１】

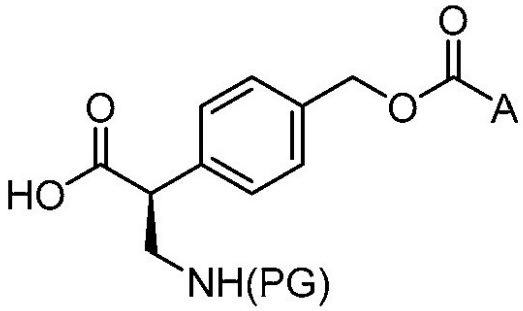


(I)

またはその薬学的に許容される塩を合成する方法であって（式中、Ａは、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、およびシアノからなる群から選択される０～３個の置換基で置換されたシクロヘキシルまたはフェニルである）、

（ａ）式（ＩＩ）の化合物を

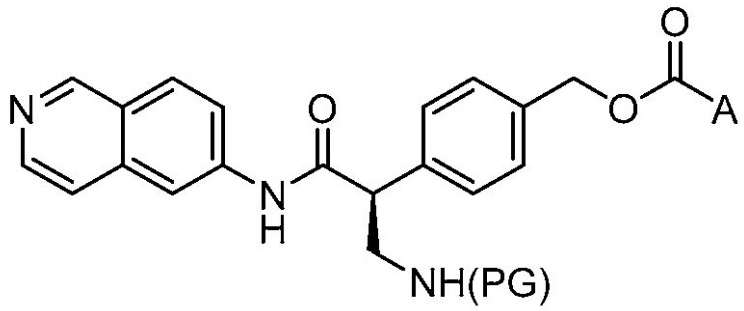
【化２】



(II)

（式中、ＰＧは、窒素保護基である）６－アミノイソキノリンと反応させて式（ＩＩＩ）の化合物を形成すること、

【化３】



(III)

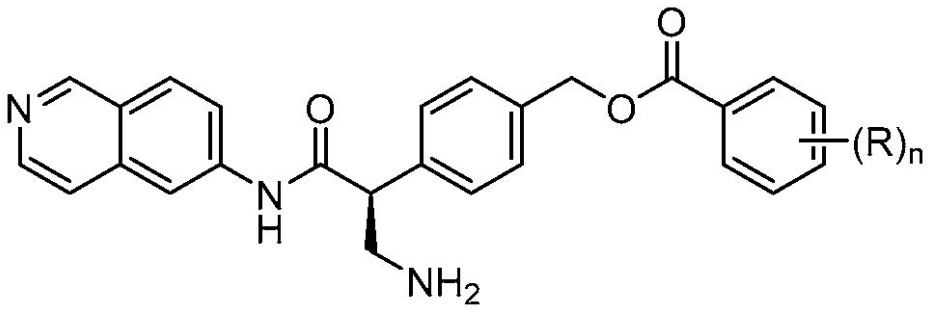
および

（ｂ）窒素保護基を除去して式（Ｉ）の化合物を形成すること、を含む方法が開示される。

【０００４】

別の態様では、式（Ｉ－ａ）の化合物、

【化４】

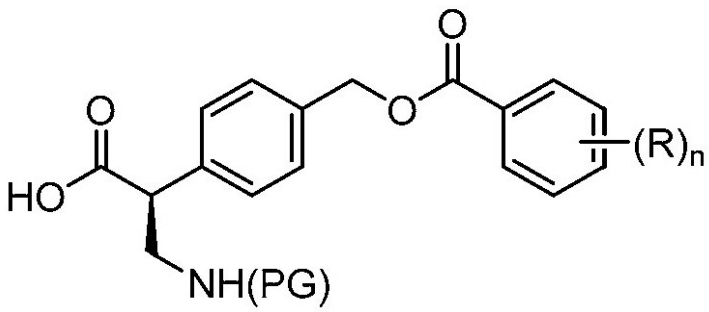


(I-a)

またはその薬学的に許容される塩を合成する方法であって（式中、各Ｒは、C_{1-4}アルキル、ハロゲン、C_{1-4}アルコキシおよびシアノからなる群から独立して選択され、ｎは０～３の整数である）、

（ａ）式（ＩＩ－ａ）の化合物を

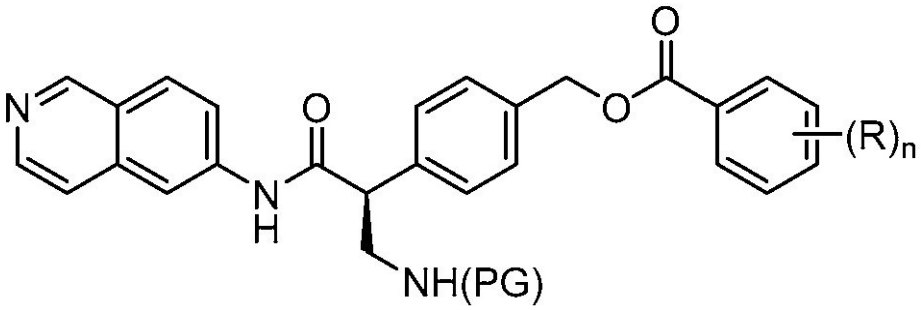
【化５】



(II-a)

６－アミノイソキノリンと反応させて式（ＩＩＩ－ａ）の化合物を形成すること、

【化６】



(III-a)

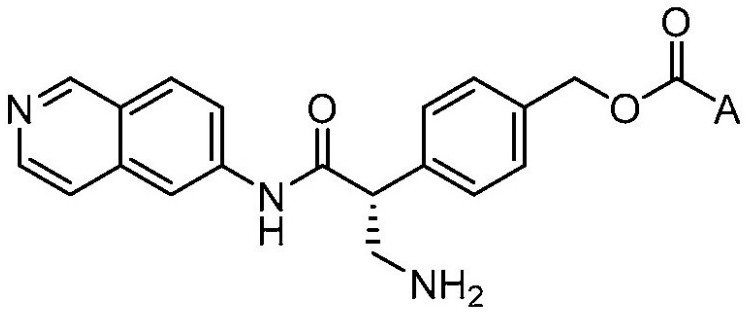
（式中、各Ｒは、Ｃ$_{1-4}$アルキル、ハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルコキシおよびシアノからなる群から独立して選択され、ｎは０～３の整数である）および

（ｂ）窒素保護基を除去して式（Ｉ－ａ）の化合物を形成すること、を含む方法が開示される。

【０００５】

別の態様では、式（ＸＩ）の化合物、

【化７】

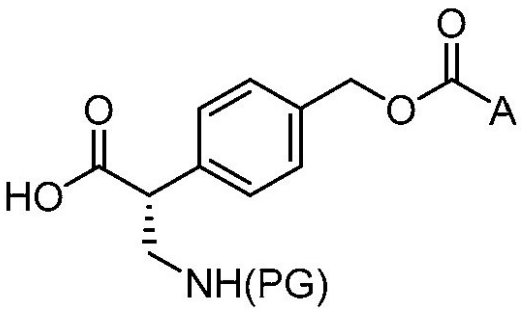


(XI)

またはその薬学的に許容される塩を合成する方法であって（式中、Ａは、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、およびシアノからなる群から選択される０～３個の置換基で置換されたシクロヘキシルまたはフェニルである）、

（ａ）式（ＸＩＩ）の化合物を

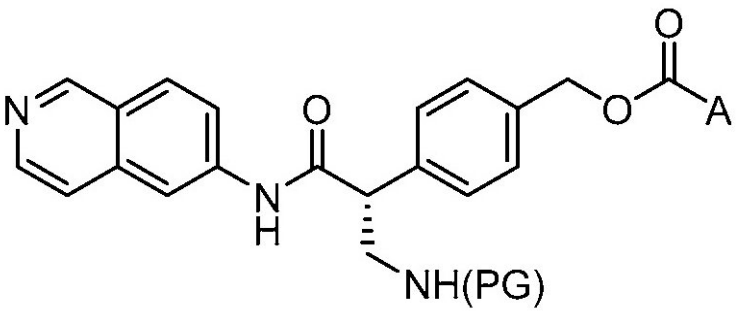
【化８】



(XII)

（式中、ＰＧは、窒素保護基である）６－アミノイソキノリンと反応させて式（ＸＩＩＩ）の化合物を形成すること、

【化９】



(XIII)

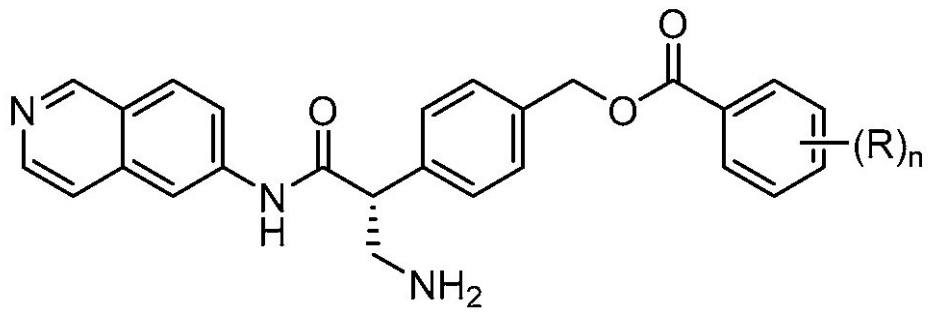
および

（ｂ）窒素保護基を除去して式（ＸＩ）の化合物を形成すること、を含む方法が開示される。

【０００６】

別の態様では、式（Ｘｌ－ａ）の化合物、

【化１０】

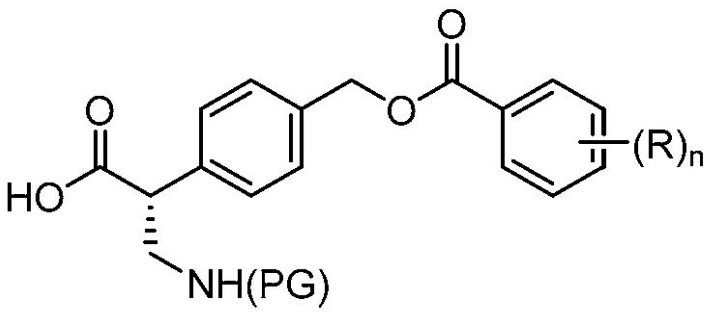


(XI-a)

またはその薬学的に許容される塩を合成する方法であって（式中、各Ｒは、Ｃ$_{1-4}$アルキル、ハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルコキシおよびシアノからなる群から独立して選択され、ｎは０～３の整数である）、

（ａ）式（ＸＩＩ－ａ）の化合物を

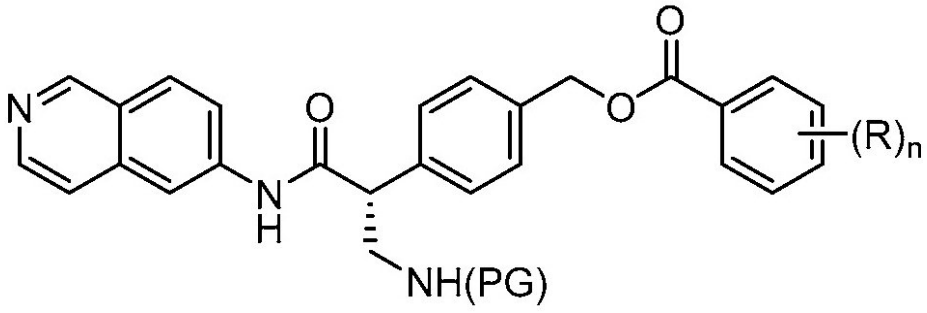
【化１１】



(XII-a)

６－アミノイソキノリンと反応させて式（ＸＩＩＩ－ａ）の化合物を形成すること、

【化１２】



(XIII-a)

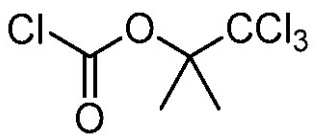
（式中、各Ｒは、Ｃ$_{1-4}$アルキル、ハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルコキシおよびシアノからなる群から独立して選択され、ｎは０～３の整数である）

（ｂ）窒素保護基を除去して式（ＸＩ－ａ）の化合物を形成すること、を含む方法が開示される。

【０００７】

別の態様では、

【化１３】

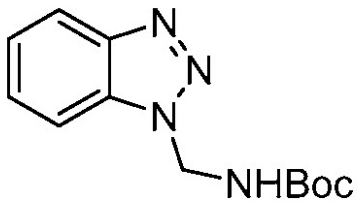


および塩基の存在下でアミンまたはアルコールをカルボン酸と反応させることを含む、アミドまたはエステル結合の形成方法が開示される。

【０００８】

別の態様では、オキサゾリジニルイミドを

【化１４】



と反応させることを含む、アルファ－アルキル化イミドを合成する方法が開示される。

【０００９】

別の態様では、請求項に記載された方法における使用のための様々な中間体が開示される。

【発明を実施するための形態】

【００１０】

式（Ｉ）の化合物の合成ための方法が本明細書に開示される。式（Ｉ）の化合物は、大量の式（Ｉ）の化合物を効率的に生成する方法で合成され得る。式（Ｉ）の化合物は、キナーゼ関連疾患および／または障害を治療または予防するために使用され得る。これらには、緑内障および高眼圧症のような眼の疾患および障害、呼吸器系疾患および障害、心臓血管系疾患および障害、皮膚の疾患および障害、癌などの異常な成長を特徴とする疾患を

含む。
【００１１】
１．定義
他に定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語および科学用語は、当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。矛盾する場合、定義を含む本文書が支配する。適切な方法および材料を以下に記載するが、本明細書に記載された方法および材料と類似または同等の方法および材料を本発明の実施または試験に使用し得る。本明細書で言及されるすべての刊行物、特許出願、特許および他の参考文献は、その全体が参照により組み込まれる。本明細書に開示された材料、方法および実施例は、例示的なものに過ぎず、限定することを意図するものではない。
【００１２】
本明細書で使用される用語「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」、「含む（ｉｎｃｌｕｄｅ）」、「有する（ｈａｖｉｎｇ）」、「有する（ｈａｓ）」、「し得る（ｃａｎ）」、「含有する（ｃｏｎｔａｉｎ）」およびそれらの変形体は、追加の行為または構造の可能性を排除しないオープンエンドの移行句、用語、または単語を意図する。単数形「ａ」、「ａｎ」および「ｔｈｅ」は、文脈上他に明確に指示されていない限り、複数の参照を含む。本開示はまた、明示的に示されているか否かにかかわらず、本明細書に提示された実施形態または要素を「含む」、「からなる」、および「から本質的になる」他の実施形態を意図する。
【００１３】
量に関連して使用される修飾語「約」は、記載された値を含み、文脈によって示される意味を有する（例えば、特定の量の測定値に関連する少なくともある程度の誤差を含む）。修飾語「約」はまた、２つの端点の絶対値によって定義される範囲を開示するものとして考慮されるべきである。例えば、「約２～約４」という表現は、範囲「２～４」も開示する。「約」という用語は、示された数のプラスまたはマイナス１０％を意味し得る。例えば、「約１０％」は、９％～１１％の範囲を示し得、「約１」は、０．９～１．１を意味し得る。「約」の他の意味は、文脈から明らかであり、例えば四捨五入、したがって、例えば、「約１」はまた、０．５～１．４を意味し得る。
【００１４】
特定の官能基および化学用語の定義については、以下でより詳細に説明する。この開示の目的のために、元素周期律表、ＣＡＳ版、Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ａｎｄ Ｐｈｙｓｉｃｓ、第７５版、表紙裏に従って化学元素を同定し、特定の官能基は概してそこに記載されているように定義される。さらに、有機化学の一般的原理、ならびに特定の官能部分および反応性はＯｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｔｈｏｍａｓ Ｓｏｒｒｅｌｌ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｂｏｏｋｓ，Ｓａｕｓａｌｉｔｏ，１９９９；Ｓｍｉｔｈ ａｎｄ Ｍａｒｃｈ Ｍａｒｃｈ’ｓ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，５ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，２００１；Ｌａｒｏｃｋ，Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ，ＶＣＨ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９８９；Ｃａｒｒｕｔｈｅｒｓ，Ｓｏｍｅ Ｍｏｄｅｒｎ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，３ｒｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，１９８７；に記載され、そのそれぞれの全体の内容が参考により本明細書に組み込まれる。
【００１５】
本明細書で使用される用語「アルコキシ」は、酸素原子を介して親分子部分に付加する本明細書で定義されるアルキル基を指す。アルコキシの代表例には、限定されないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、２－プロポキシ、ブトキシおよびｔｅｒｔ－ブトキシが含まれる。
【００１６】

本明細書で使用される用語「アルキル」は、１～１０個の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖の飽和炭化水素鎖を意味する。用語「低級アルキル」または「C_{1-6}－アルキル」は、１～６個の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖の炭化水素を意味する。用語「C_{3-7}分枝アルキル」は、３～７個の炭素原子を含有する分枝鎖の炭化水素を意味する。用語「C_{1-4}－アルキル」は、１～４個の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖の炭化水素を意味する。アルキルの代表例には、限定されないが、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉｓｏ－プロピル、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｉｓｏ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ｎ－ヘキシル、３－メチルヘキシル、２，２－ジメチルペンチル、２，３－ジメチルペンチル、ｎ－ヘプチル、ｎ－オクチル、ｎ－ノニル、およびｎ－デシルが含まれる。アルキル基は、置換されていても、置換されていなくてもよい。

【００１７】

本明細書で使用される用語「アルキレン」は、１～１０個の炭素原子、例えば２～５個の炭素原子の直鎖または分枝鎖の炭化水素から誘導される二価の基を指す。アルキレンの代表例には、限定されないが、－CH_2CH_2－、－$CH_2CH_2CH_2$－、－$CH_2CH_2CH_2CH_2$－、および－$CH_2CH_2CH_2CH_2CH$＝－が含まれる。アルキレン基は、置換されていても、置換されていなくてもよい。

【００１８】

本明細書で使用される用語「アルケニル」は、少なくとも１つの炭素－炭素二重結合および１～１０個の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖の不飽和炭化水素鎖を意味する。用語「低級アルケニル」または「C_{2-6}－アルケニル」は、少なくとも１つの炭素－炭素二重結合および１～６個の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖の炭化水素を意味する。アルケニル基は、置換されていても、置換されていなくてもよい。

【００１９】

本明細書で使用される用語「アルコキシアルキル」は、本明細書で定義されるアルキル基を介して親分子部分に結合する、本明細書で定義されるアルコキシ基を指す。

【００２０】

本明細書で使用される用語「アルキニル」は、少なくとも１つの炭素－炭素三重結合および１～１０個の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖の不飽和炭化水素鎖を意味する。用語「低級アルキニル」または「C_{2-6}－アルキニル」は、少なくとも１個の炭素－炭素三重結合および１～６個の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖の炭化水素を意味する。アルキニル基は、置換されていても、置換されていなくてもよい。

【００２１】

本明細書で使用される用語「アリール」は、フェニル基、または二環式縮合環系を指す。二環式縮合環系は、親分子部分に結合すると共に、本明細書で定義されるシクロアルキル基、フェニル基、本明細書で定義されるヘテロアリール基、または本明細書で定義される複素環に縮合したフェニル基によって例示される。アリールの代表例には、限定されないが、インドリル、ナフチル、フェニル、キノリニルおよびテトラヒドロキノリニルが含まれる。アリール基は、置換されていても、置換されていなくてもよい。

【００２２】

本明細書で使用される用語「シクロアルキル」は、３～１０個の炭素原子、０個のヘテロ原子および０個の二重結合を含有する炭素環系を指す。シクロアルキルの代表例には、限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニルおよびシクロデシルが含まれる。シクロアルキル基は、置換されていても、置換されていなくてもよい。

【００２３】

本明細書で使用される用語「シクロアルケニル」は、３～１０個の炭素原子、０個のヘテロ原子および少なくとも１つの二重結合を含有する炭素環系を指す。シクロアルケニル基は、置換されていても、置換されていなくてもよい。

【００２４】

本明細書で使用される用語「フルオロアルキル」は、本明細書で定義されるアルキル基を介して親分子部分に結合する少なくとも１つのフッ素原子を指す。フルオロアルキルの代表例には、限定されないが、トリフルオロメチルが含まれる。

【００２５】

本明細書で使用される用語「フルオロアルコキシ」は、本明細書で定義されるアルコキシ基を介して親分子部分に結合する少なくとも１つのフッ素原子を指す。

【００２６】

本明細書で使用される用語「アルコキシフルオロアルキル」は、本明細書で定義されるフルオロアルキル基を介して親分子部分に結合する、本明細書で定義されるアルコキシ基を指す。

【００２７】

本明細書で使用される用語「ハロゲン」または「ハロ」は、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、またはＦを意味する。

【００２８】

本明細書で使用される用語「ハロアルキル」は、本明細書で定義されるアルキル基を介して親分子部分に結合する少なくとも１つのハロゲン原子を指す。

【００２９】

本明細書で使用される用語「ヘテロアルキル」は、１個以上の炭素原子がＳ、Ｏ、ＰおよびＮから選択されるヘテロ原子によって置換されている本明細書で定義されるアルキル基を意味する。ヘテロアルキルの代表例には、限定されないが、アルキルエーテル、第二級および第三級アルキルアミン、アミド、およびアルキルスルフィドが含まれる。ヘテロアルキル基は、置換されていても、置換されていなくてもよい。

【００３０】

本明細書で使用される用語「ヘテロアリール」は、芳香族単環式環系または芳香族二環式環系を指す。芳香族単環式環は、Ｎ、ＯおよびＳ（例えば、Ｏ、Ｓ、およびＮから独立して選択される１、２、３または４個のヘテロ原子）からなる群から独立して選択される少なくとも１個のヘテロ原子を含有する５または６員環である。５員芳香族単環式環は２つの二重結合を有し、６員芳香族単環式環は３つの二重結合を有する。二環式ヘテロアリール基は、親分子部分に結合すると共に、本明細書で定義される単環式シクロアルキル基、本明細書で定義される単環式アリール基、本明細書で定義される単環式ヘテロアリール基、または本明細書で定義される単環式複素環に縮合した単環式ヘテロアリール環によって例示される。ヘテロアリールの代表例には、限定されないが、インドリル、ピリジニル（ピリジン－２－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イルを含む）、ピリミジニル、チアゾリル、イソキノリニル、およびキノリニルが含まれる。ヘテロアリール基は、置換されていても、置換されていなくてもよい。

【００３１】

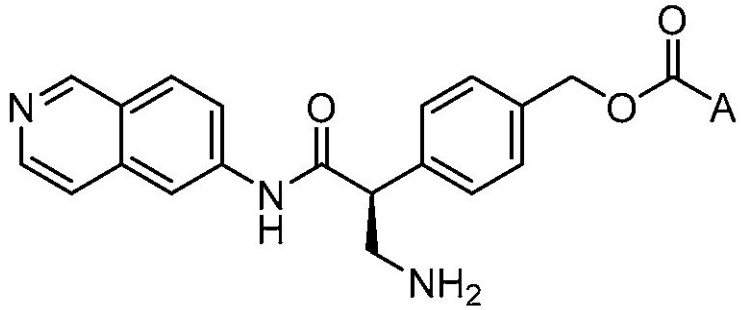
本明細書で使用される用語「複素環」または「複素環式」は、単環式複素環、二環式複素環、または三環式複素環を意味する。単環式複素環は、Ｏ、ＮおよびＳからなる群から独立して選択される少なくとも１個のヘテロ原子を含有する３員、４員、５員、６員、７員、または８員環である。３員または４員環は、０または１個の二重結合、ならびにＯ、ＮおよびＳからなる群から選択される１個のヘテロ原子を含有する。５員環は、０または１個の二重結合、ならびにＯ、ＮおよびＳからなる群から選択される１、２または３個のヘテロ原子を含有する。６員環は、０、１または２個の二重結合、ならびにＯ、ＮおよびＳからなる群から選択される１、２または３個のヘテロ原子を含有する。７員および８員環は、０、１、２、または３個の二重結合、ならびにＯ、ＮおよびＳからなる群から選択される１、２または３個のヘテロ原子を含有する。複素環式基は、置換されていても、置換されていなくてもよい。

【００３２】

本明細書で使用される用語「ヘテロアリールアルキル」は、本明細書で定義されるアルキル基を介して親分子部分に結合する、本明細書で定義されるヘテロアリール基を指す。

【００３３】
本明細書で使用される用語「ヒドロキシアルキル」は、本明細書で定義されるアルキル基を介して親分子部分に結合するヒドロキシ基を指す。
【００３４】
本明細書で使用される用語「アリールアルキル」は、本明細書で定義されるアルキル基を介して親分子部分に結合する、本明細書で定義されるアリール基を指す。
【００３５】
いくつかの例では、ヒドロカルビル置換基（例えば、アルキルまたはシクロアルキル）中の炭素原子の数は、接頭辞「C_x_C_y_」で示され、ここで、ｘは置換基中の炭素原子の最小数であり、ｙは置換基中の炭素原子の最大数である。したがって、例えば、「C_1_C_3_アルキル」は、１～３個の炭素原子を含有するアルキル置換基を指す。
【００３６】
用語「芳香族アミン」は、ＲがＨまたはC_{1-4}アルキルであるＡｒＮ（Ｒ）Ｈを指す。
【００３７】
用語「芳香族アルコール」は、Ｒがアリール基であるＲＯＨを指す。
【００３８】
用語「置換基」は、その基の任意の原子における基に「置換」された基を指す。任意の原子が置換され得る。
【００３９】
用語「置換（された）」は、１つ以上の非水素置換基でさらに置換され得る基を指す。置換基には、限定されないが、ハロゲン、＝Ｏ、＝Ｓ、シアノ、ニトロ、フルオロアルキル、アルコキシフルオロアルキル、フルオロアルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルキレン、アリールオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アリールアミノ、スルホニルアミノ、スルフィニルアミノ、スルホニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル、スルフィニル、－ＣＯＯＨ、ケトン、アミド、カルバメート、およびアシルが含まれる。
【００４０】
本明細書に記載の化合物について、その基および置換基は、原子および置換基の許容される原子価に従って選択され得、その結果、選択および置換は、例えば、転位、環化、脱離などによる自発的に変換を受けない安定な化合物をもたらす。
【００４１】
本明細書における数値範囲の列挙について、同じ程度の正確さを有するその間の各介在数が明らかに考慮される。例えば、６～９の範囲では、６および９に加えて７および８の数値が考慮され、６．０～７．０の範囲では、６．０、６．１、６．２、６．３、６．４、６．５、６．６、６．７、６．８、６．９および７．０の数が明らかに考慮される。
【００４２】
２．方法
Ａ．式（Ｉ）の化合物
一態様では、式（Ｉ）の化合物、

【化１５】



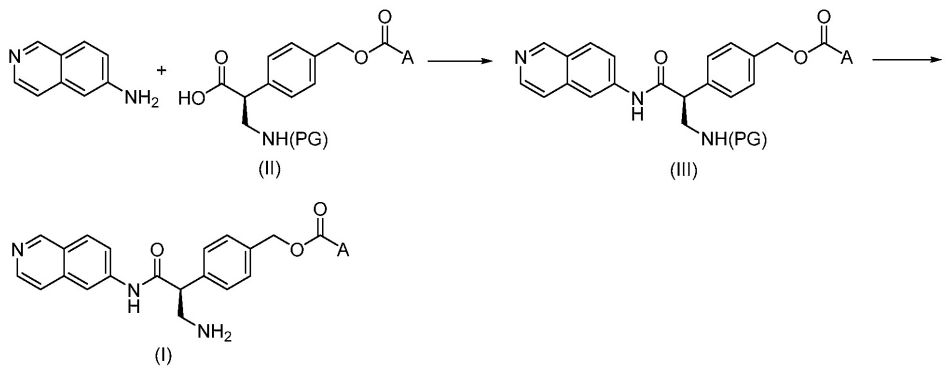
(I)

（式中、Ａは、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、およびシアノからなる群から独立して選択される０～３個の置換基で置換されたシクロヘキシルまたはフェニルである）またはその薬学的に許容される塩を合成する方法が開示される。

【００４３】

一実施形態では、６－アミノイソキノリンを式（ＩＩ）の化合物と反応させて、式（ＩＩＩ）の化合物を形成することを含む方法が提供される。式（ＩＩＩ）の化合物は、窒素保護基を除去することによって式（Ｉ）の化合物に変換され得る。窒素保護基ＰＧは、本分野で知られた任意の適切な窒素保護基であり得る。特定の実施形態では、ＰＧは、ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル（Ｂｏｃ）、カルボベンジルオキシ（ＣＢＺ）、およびパラ－メトキシベンジルカルボニル（Ｍｏｚ）からなる群から選択される。

【化１６】

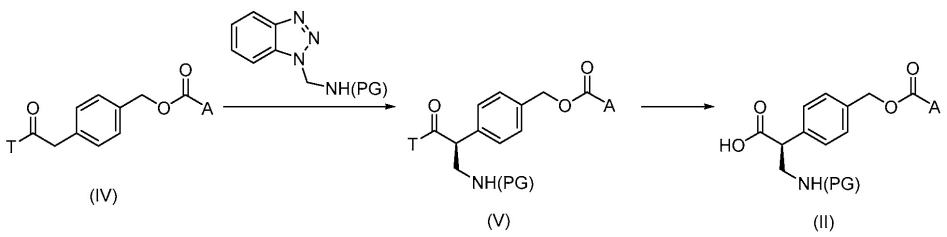


（式中、ＰＧは窒素の保護基である）

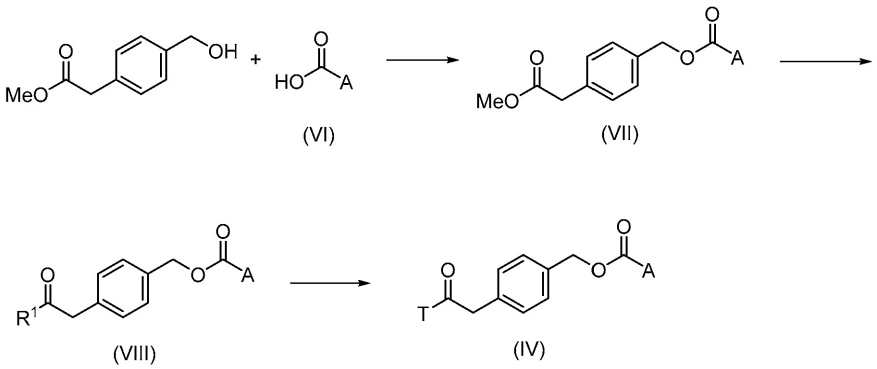
【００４４】

いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の化合物の合成も含まれ得る。式（ＩＶ）の化合物（式中、Ｔはキラル補助剤である）のアミノアルキル化は、キラル補助剤の除去時に式（ＩＩ）の化合物に変換され得る式（Ｖ）の化合物を提供し得る。

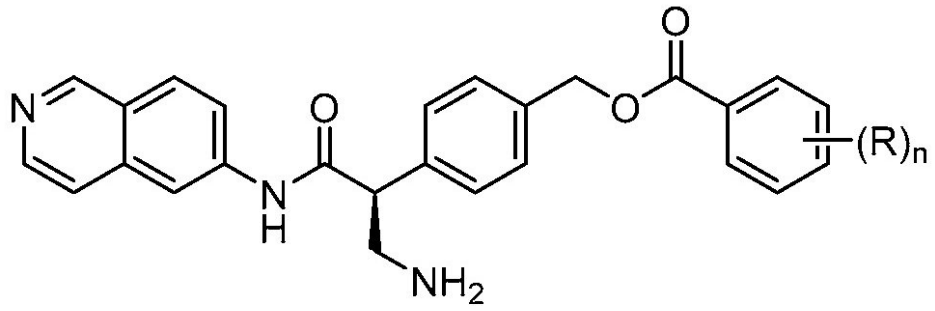
【化１７】



【００４５】
いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩ）の化合物は、メチル２－（４－（ヒドロキシメチル）フェニル）アセテートの式（ＶＩ）の化合物との反応によって調製され得る。式（ＶＩＩ）の化合物は、式（ＶＩＩＩ）の化合物（式中、R^1は、ハロゲン、OR^a、$OC(O)R^b$、SR^a、または$SC(O)R^b$であり、R^aは、Ｈ、アルキルまたはアリールであり、R^bはアルキルまたはアリールである）に変換され得る。式（ＩＶ）の化合物（式中、Ｔはキラル補助剤である）は、式（ＶＩＩＩ）の化合物から順に得られ得る。
【化１８】



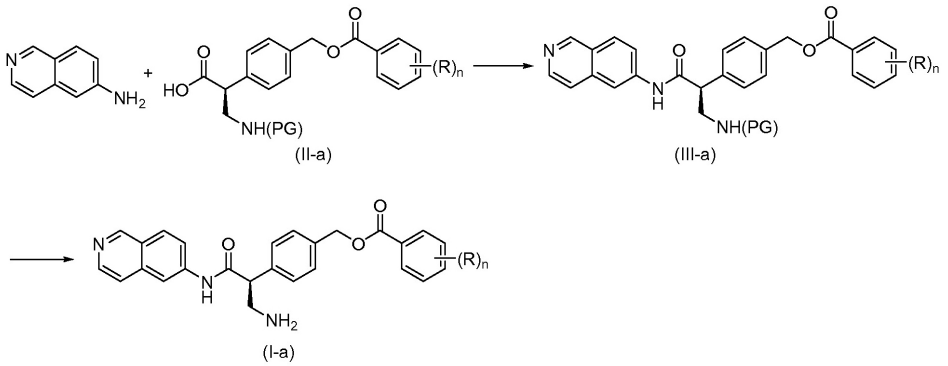
【００４６】
Ｂ．式（Ｉ－ａ）の化合物
一実施形態では、式（Ｉ－ａ）の化合物、
【化１９】



(I-a)

またはその薬学的に許容される塩を合成（式中、各Ｒは、C_{1-4}アルキル、ハロゲン、C_{1-4}アルコキシおよびシアノからなる群から独立して選択され、ｎは０～３の整数である）が提供される。いくつかの実施形態では、C_{1-4}アルキルは、C_{1-4}フルオロアルキルであり得る。
【００４７】
方法は、６－アミノイソキノリンを式（ＩＩ－ａ）の化合物と反応させて、式（ＩＩＩ－ａ）の化合物を形成することを含む。式（ＩＩＩ－ａ）の化合物は、窒素保護基を除去することによって式（Ｉ－ａ）の化合物に変換され得る。窒素保護基ＰＧは、本分野で知られた任意の適切な窒素保護基であり得る。特定の実施形態では、ＰＧは、ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル（Ｂｏｃ）、カルボベンジルオキシ（ＣＢＺ）、およびパラ－メトキシベンジルカルボニル（Ｍｏｚ）からなる群から選択される。

【化２０】

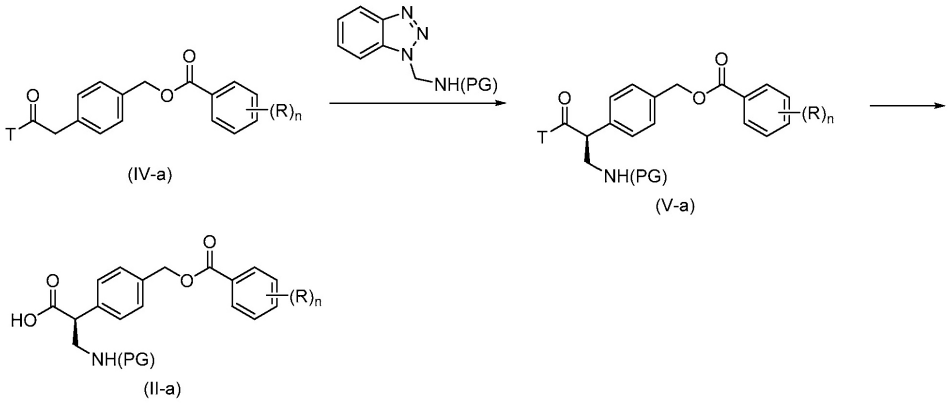


（式中、ＰＧは窒素の保護基である）

【００４８】

いくつかの実施形態では、式（ＩＩ－ａ）の化合物の合成も提供され得る。式（ＩＶ－ａ）の化合物（式中、Ｔはキラル補助剤である）のアミノアルキル化は、キラル補助剤の除去時に式（ＩＩ－ａ）の化合物に変換され得る式（Ｖ－ａ）の化合物を提供し得る。

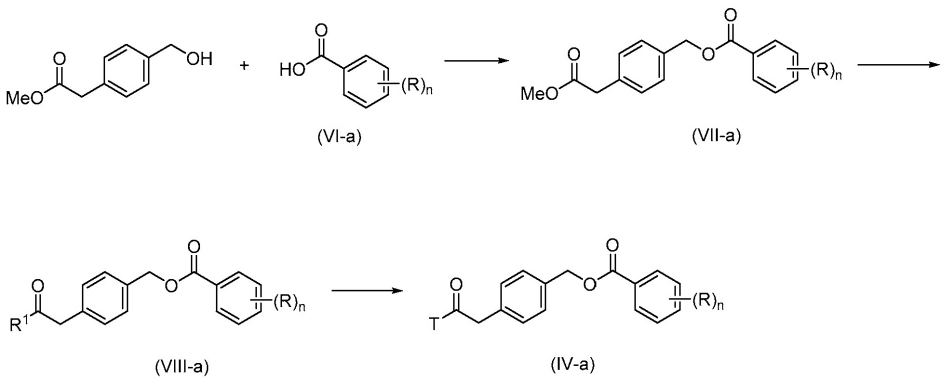
【化２１】



【００４９】

いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩ－ａ）の化合物の合成も提供される。式（ＶＩＩ－ａ）の化合物は、メチル２－（４－（ヒドロキシメチル）フェニル）アセテートの式（ＶＩ－ａ）の化合物との反応によって調製され得る。いくつかの実施形態では、式（ＶＩＩ－ａ）の化合物は、式（ＶＩＩＩ－ａ）の化合物に変換され得る。いくつかの実施形態では、式（ＩＶ－ａ）の化合物（式中、Ｔはキラル補助剤である）は、式（ＶＩＩＩ－ａ）の化合物から順に得られ得る。

【化２２】



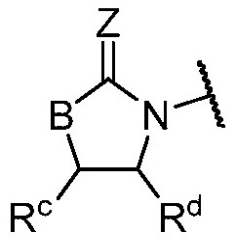
（式中、R^1は、ハロゲン、OR^a、$OC(O)R^b$、SR^a、または$SC(O)R^b$であり、R^aは、Ｈ、アルキルまたはアリールであり、R^bはアルキルまたはアリールであ

る）

【００５０】

特定の実施形態では、Ｔは、式（ＩＸ）の化合物

【化２３】



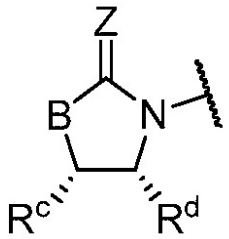
(IX)

（式中、ＺはＳまたはＯであり、ＢはＳまたはＯであり、Ｒ^{c}は水素、Ｃ$_{1-4}$アルキル、またはアリールであり、Ｒ^{d}はＣ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{7}$分枝アルキル、アリールアルキルまたはアリールである）であり得る。

【００５１】

具体的には、Ｔは、式（ＩＸ－ａ）の化合物

【化２４】



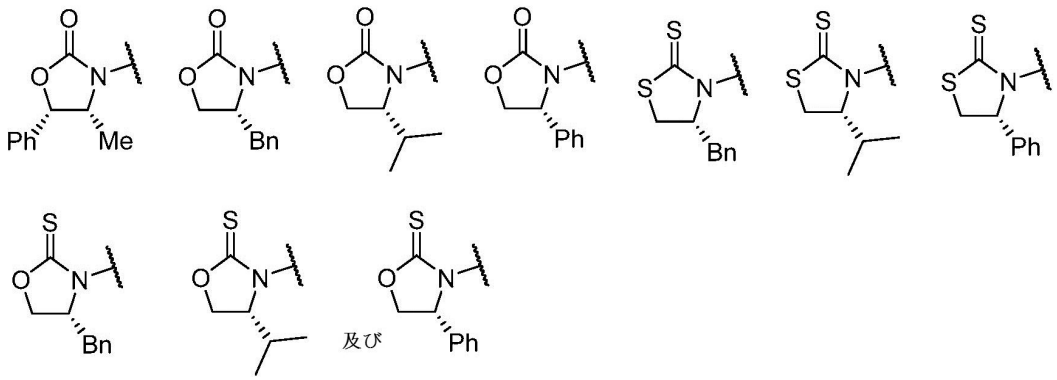
(IX-a)

（式中、ＺはＳまたはＯであり、ＢはＳまたはＯであり、Ｒ^{c}は水素またはアリールであり、Ｒ^{d}はＣ$_{1-4}$アルキル、アリールアルキルまたはアリールである）であり得る。

【００５２】

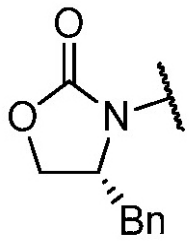
より具体的には、Ｔは、

【化２５】

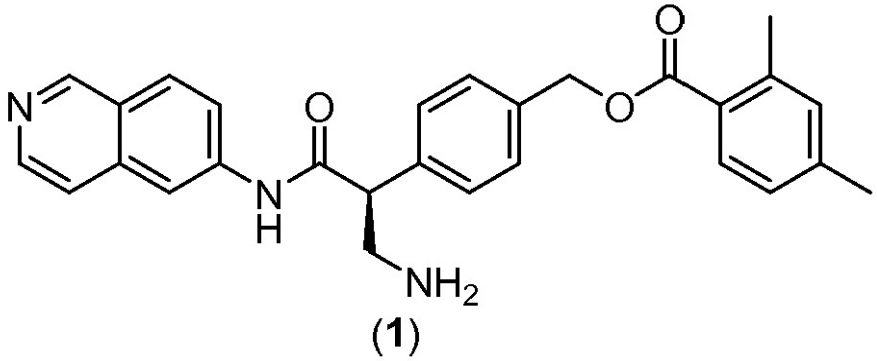


からなる群から選択され得る。

【００５３】
特定の実施形態では、Ｔは、
【化２６】

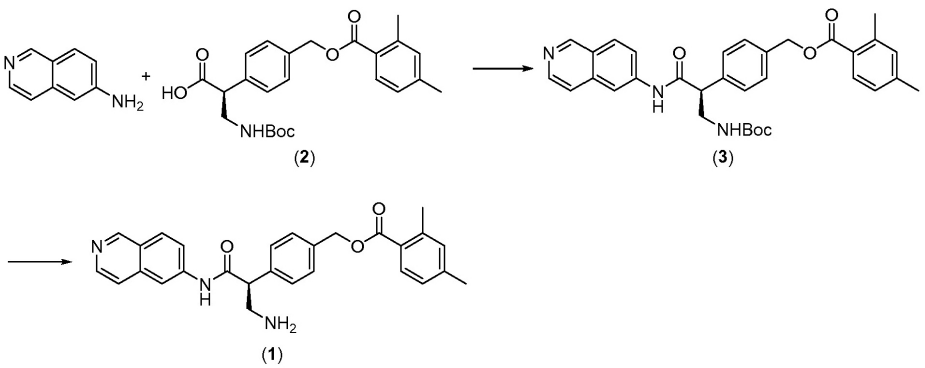


である。
【００５４】
Ｃ．化合物（１）
一実施形態では、開示される式（Ｉ）の化合物の合成のための方法は、化合物（１）、
【化２７】



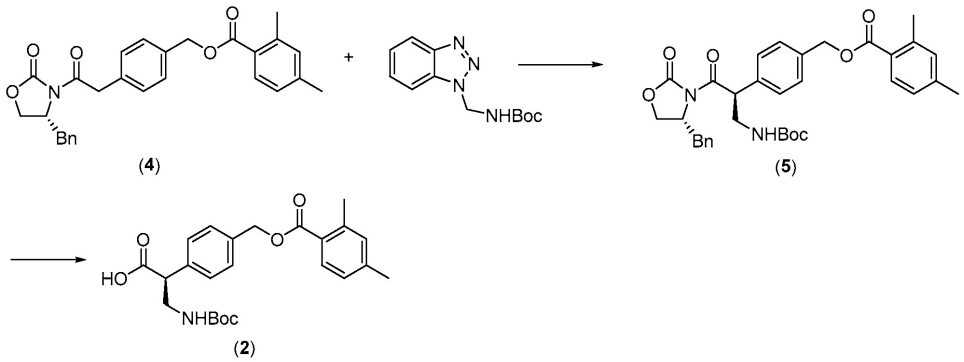
(1)

またはその薬学的に許容される塩を合成するために使用され得る。
【００５５】
６－アミノイソキノリンを化合物（２）と反応させて化合物（３）を形成し得る。化合物（３）は、Ｂｏｃ保護基を除去することにより化合物（１）に変換され得る。
【化２８】



【００５６】
いくつかの実施形態では、化合物（２）の合成も含まれ得る。化合物（４）のアミノアルキル化により、キラル補助剤の除去時に化合物（２）に変換され得る化合物（５）を提供する。

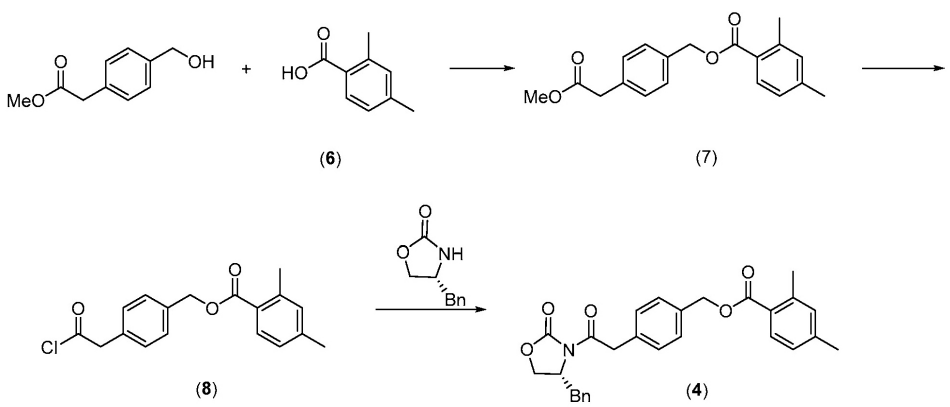
【化２９】



【００５７】

いくつかの実施形態では、化合物（４）は、メチル２－（４－（ヒドロキシメチル）フェニル）アセテートの化合物（６）との反応によって調製され得る。化合物（７）は、化合物（８）に変換され得る。化合物（４）は、化合物（８）から順に得られ得る。

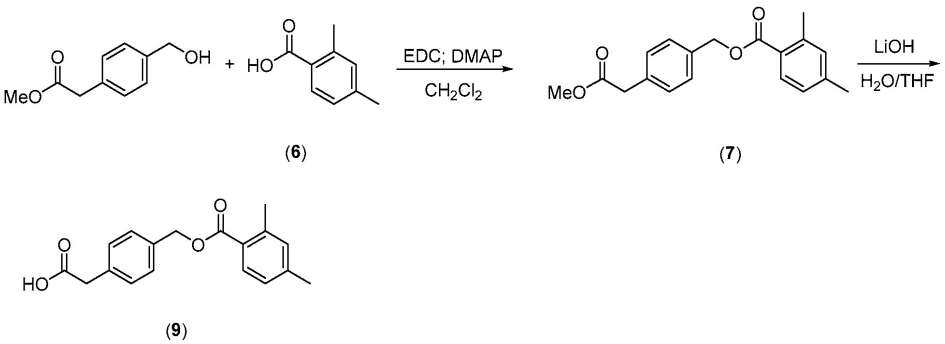
【化３０】



【００５８】

式（Ｉ）の化合物（例えば、化合物（１））の合成方法の特定の実施形態では、方法は、ＥＤＣおよびＤＭＡＰの存在下でのメチル２－（４－（ヒドロキシメチル）フェニル）アセテートの２，４－ジメチル安息香酸（６）とのカップリングを含み、化合物（７）を形成し得る。適切な溶媒中で、化合物（７）のメチルエステルを適切な塩基（例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムのような金属水酸化物）で選択的に加水分解して化合物（９）を得ることができる。適切には、加水分解条件は、塩基としての水酸化リチウムならびに溶媒としてのＴＨＦおよび水の混合物を含む。これらの条件は、それらがベンジルエステルの加水分解量を制限するのに役立つので、有利である。

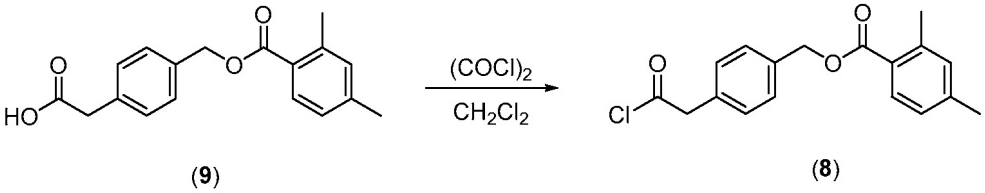
【化３１】



【００５９】

いくつかの実施形態では、化合物（９）は、塩素化剤で処理することによって酸塩化物（８）に変換され得る。塩素化剤は、塩化オキサリルまたは塩化チオニルであり得る。溶媒は、塩化メチレン、ジクロロエタンまたはクロロホルムなどの塩素化溶媒であってもよく、あるいはそれは、ＴＨＦ、ジエチルエーテル、ジオキサンまたはアセトニトリルなどの非塩素化溶媒であってもよい。塩素化剤および溶媒は、塩化チオニルであり得る。適切には、塩素化剤は塩化オキサリルであり、溶媒は塩化メチレンまたはテトラヒドロフラン／ジメチルホルムアミド溶媒混合物である。化合物（８）は、例えば再結晶により精製され得る。再結晶に適した溶媒には、ｎ－ヘプタンが含まれる。

【化３２】

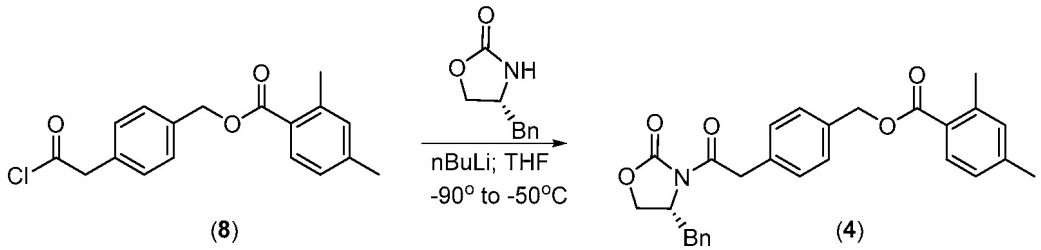


(9) (8)

【００６０】

いくつかの実施形態では、（Ｒ）－４－ベンジルオキサゾリジン－２－オンへの塩基の添加後、－９０℃～５０℃の温度で化合物（８）と反応させて化合物（４）を得ることができる。（Ｒ）－４－ベンジルオキサゾリジン－２－オンへの添加に用いられる塩基は、ＮａＨ、ＬｉＨ、ＫＨ、ｎＢｕＬｉ、ＮａＨＭＤＳ、ＬＤＡ、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、臭化メチルマグネシウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、ｓｅｃＢｕＬｉ、ＬｉＨＭＤＳ、カリウムｔ－ブトキシド、ナトリウムイソプロポキシドまたはＫＨＭＤＳであり得る。溶媒は、ＴＨＦ、トルエン、ジエチルエーテル、アセトニトリル、メチルｔ－ブチルエーテルまたはそれらの組み合わせであり得る。適切には、（Ｒ）－４－ベンジルオキサゾリジン－２－オンへの添加に使用される塩基はｎＢｕＬｉであり、溶媒はＴＨＦである。

【化３３】

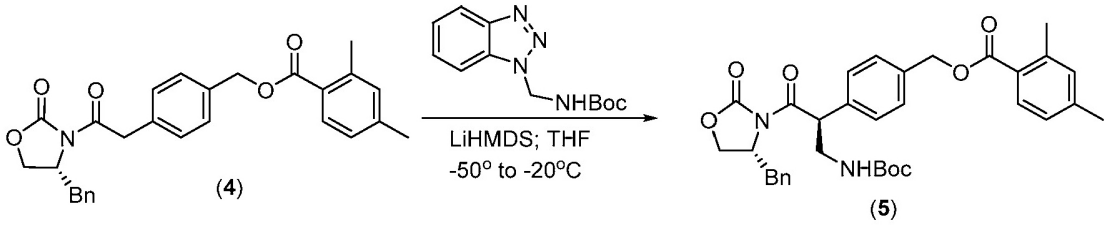


(8) (4)

【００６１】

いくつかの実施形態では、化合物（４）を塩基で処理した後、－５０℃～－２０℃の温度でＮ－Ｂｏｃ－１－アミノメチルベンゾトリアゾールを添加して、ジアステレオ選択的様式で化合物（５）を得ることができる。化合物（４）の処理に用いられる塩基は、ＬｉＨＭＤＳ、ＬＤＡまたはＮａＨＭＤＳであり得る。溶媒は、ＴＨＦ、トルエン、ジエチルエーテル、アセトニトリル、メチルｔ－ブチルエーテルまたはそれらの組み合わせであり得る。適切には、化合物（４）の処理に使用される塩基はＬｉＨＭＤＳであり、溶媒はＴＨＦである。いくつかの実施形態では、化合物（４）の脱プロトン化を促進して反応性中間体を形成するために、ルイス酸を塩基と共に添加し得る。化合物（５）は、１：１超、２：１超、５：１超、１０：１超、２０：１超、５０：１超、または９９：１超のジアステレオマー比で得られ得る。所望であれば、少ない方のジアステレオマーは、限定されないが、再結晶およびシリカゲルクロマトグラフィーのような標準的な精製技術によって除去され得る。

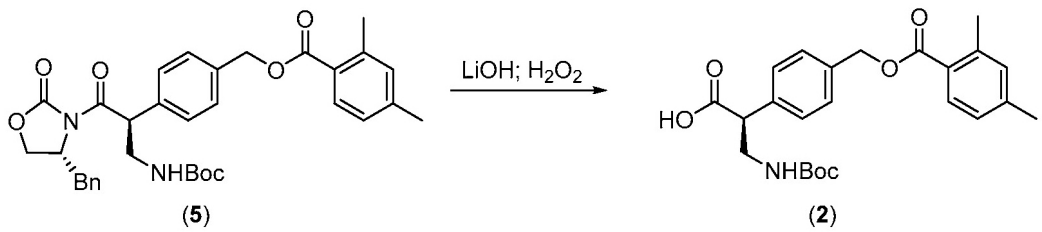
【化３４】



【００６２】

いくつかの実施形態では、オキサゾリジノンキラル補助剤を除去するために適切な求核剤を添加することによって、化合物（５）をカルボン酸（２）に変換し得る。適切には、求核剤は、水酸化リチウムの過酸化水素との反応によってその場で形成されるリチウムヒドロペルオキシドである。適切な求核剤は、ベンジルエステルの開裂を最小限用いてまたは全く用いないでキラル補助剤を除去することを可能にする。化合物（２）は、所望により、例えば再結晶により精製され得る。

【化３５】



【００６３】

いくつかの実施形態では、カルボン酸基を活性化し、６－アミノイソキノリンと反応させることにより、化合物（２）を化合物（３）に変換し得る。カルボン酸基は、混合無水物または酸ハロゲン化物への変換、あるいは標準アミドカップリング試薬（例えば、ＥＤＣＩ、ＨＯＢＴ、ＤＣＣ、ＤＩＣ、ＨＢＴＵ、およびＨＡＴＵ）の使用を含む、様々な試薬および条件によって活性化され得る。適切には、カルボン酸基は、混合無水物の形成によって活性化される。いくつかの実施形態では、混合無水物は、１，１－ジメチル－２，２，２－トリクロロエチルクロロホルメートのようなアルキルクロロホルメートおよび塩基の添加によって、またはプロピルホスホン酸無水物のようなホスホン酸無水物および塩基の添加によって形成され得る。

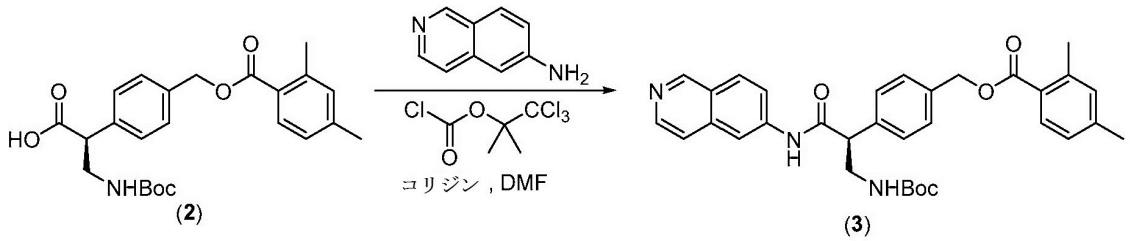
【００６４】

一実施形態では、６－アミノイソキノリンの存在下、０℃で、化合物（２）にホスホン酸無水物およびピリジンを添加する。反応性の混合無水物中間体は、６－アミノイソキノリンと反応して化合物（３）を形成し得るような反応条件下で形成され得る。

【００６５】

別の実施形態では、１，１－ジメチル－２，２，２－トリクロロエチルクロロホルメートおよびコリジンを、６－アミノイソキノリンの存在下で、０℃で化合物（２）に添加する。一実施形態では、１，１－ジメチル－２，２，２－トリクロロエチルクロロホルメートを、化合物（２）、６－アミノイソキノリン、およびコリジンの混合物に添加する。反応性の混合無水物中間体は、６－アミノイソキノリンと反応して化合物（３）を形成し得るこのような反応条件下で形成され得る。溶媒は、ＤＭＦを単独でまたは塩化メチレンまたはアセトニトリルと組み合わせて使用することができ、適切には使用される溶媒はＤＭＦである。単離すると、化合物（３）は任意に、シリカゲルカラムクロマトグラフィーおよび／または再結晶によって精製され得る。

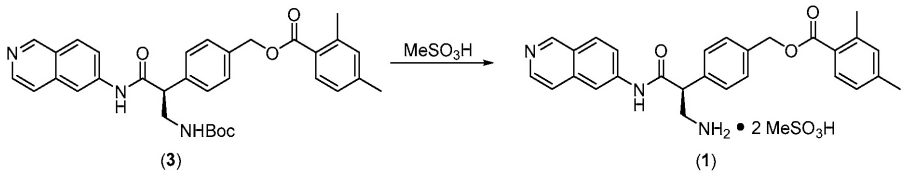
【化３６】



【００６６】

いくつかの実施形態では、化合物（３）の化合物（１）への変換は、Ｂｏｃ保護基を除去するための適切な試薬の添加によって達成され得る。適切には、酸を用いてＢｏｃ保護基を除去する。Ｂｏｃ保護基を除去するのに有用な任意の酸を使用し得る。Ｂｏｃ保護基を除去するために使用される酸はまた、化合物（１）の塩の形成を促進し得る。酸は、保護基の除去に有利であり、かつ適切な薬学的に許容される塩を形成するように選択され得る。適切には、化合物（３）の化合物（１）への変換に用いられる酸は、少なくとも２当量のメタンスルホン酸を含み、化合物（１）のジメタンスルホン酸塩をもたらす。メタンスルホン酸は、所望の生成物が、副生成物をほとんど生じることなくかつほとんど分解されることなく高収率で形成されるので特に有用である。ジメタンスルホン酸塩は、容易に精製され、取り扱いが容易であり、大きな再現性を伴って大規模プロセスで製造することができるなどの有用な特性を提供する。

【化３７】

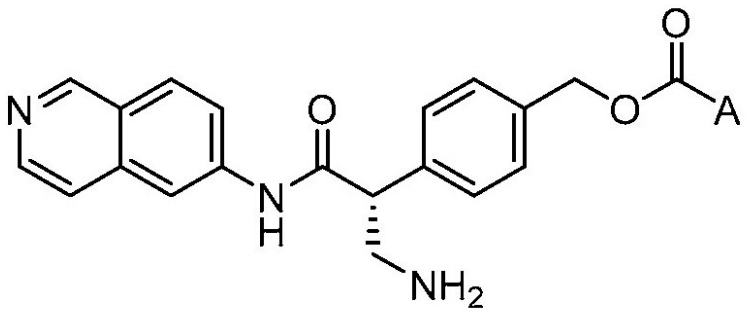


【００６７】

Ｄ．式（ＸＩ）の化合物

別の態様では、式（ＸＩ）の化合物、

【化３８】



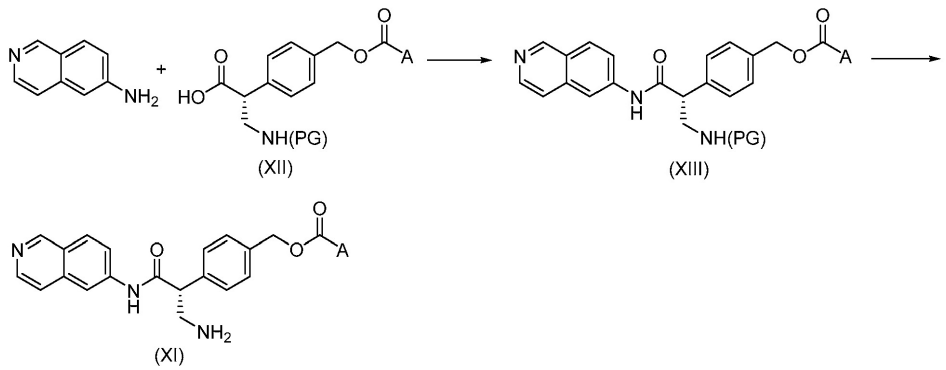
(XI)

またはその薬学的に許容される塩を合成する方法（式中、Ａは、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、およびシアノからなる群から選択される０～３個の置換基で置換されたシクロヘキシルまたはフェニルである）が開示される。

【００６８】

方法は、６－アミノイソキノリンを式（ＸＩＩ）の化合物と反応させて、式（ＸＩＩＩ）の化合物を形成することを含む。式（ＸＩＩＩ）の化合物は、窒素保護基を除去することによって式（ＸＩ）の化合物に変換され得る。窒素保護基ＰＧは、本分野で知られた任意の適切な窒素保護基であり得る。特定の実施形態では、ＰＧは、ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル（Ｂｏｃ）、カルボベンジルオキシ（ＣＢＺ）、およびパラ－メトキシベンジルカルボニル（Ｍｏｚ）からなる群から選択される。

【化３９】

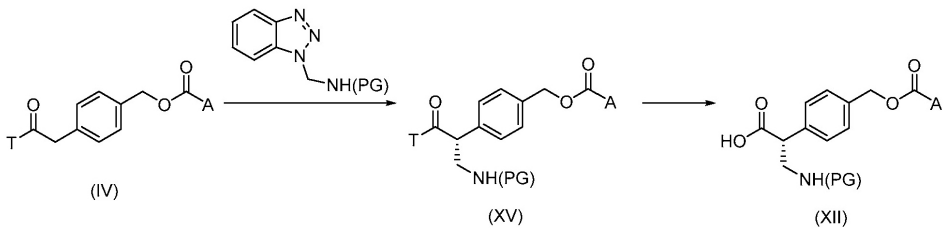


（式中、ＰＧは窒素の保護基である）

【００６９】

方法は、式（ＸＩＩ）の化合物の合成をさらに含む。式（ＩＶ）の化合物（式中、Ｔはキラル補助剤である）のアミノアルキル化は、キラル補助剤の除去時に式（ＸＩＩ）の化合物に変換され得る式（ＸＶ）の化合物を提供し得る。

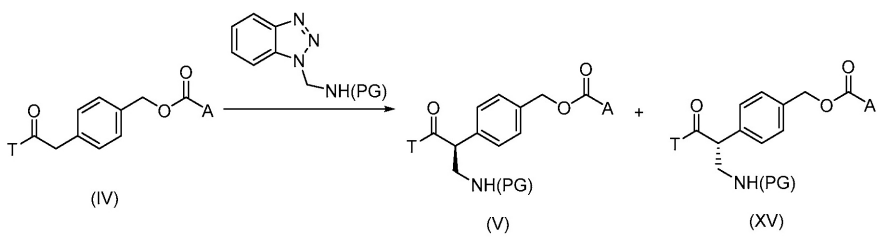
【化４０】



【００７０】

特定の実施形態では、式（ＸＩ）の化合物は、式（Ｉ）の化合物の合成について上述した方法を介して得られ得る。特に、式（ＸＶ）の化合物は、式（ＩＶ）の化合物の式（Ｖ）の化合物への変換において、少ない方の生成物として形成され得る。上記の反応工程およびスキームを用いて、式（ＸＶ）の化合物を式（ＸＩ）の化合物に順に変換することができる。したがって、中間体化合物、式（ＸＩＩ）および（ＸＩＩＩ）の化合物はまた、このようにしてプロセスにおいて形成され得る。

【化４１】

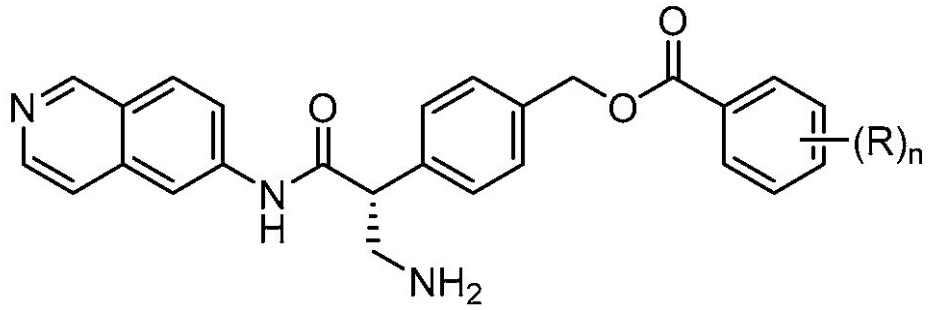


【００７１】

Ｅ．式（Ｘｌ－ａ）の化合物

実施形態では、式（ＸＩ－ａ）の化合物、

【化４２】



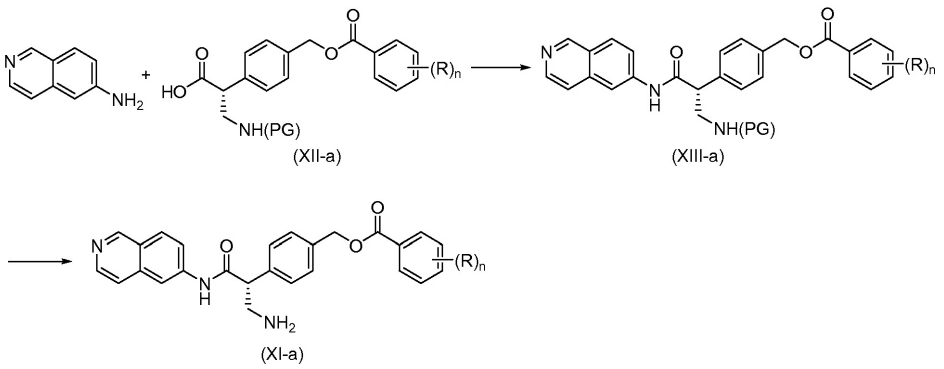
(XI-a)

またはその薬学的に許容される塩を合成（式中、各Ｒは、Ｃ$_{1-4}$アルキル、ハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルコキシおよびシアノからなる群から独立して選択され、ｎは０～３の整数である）が提供される。一実施形態では、Ｃ$_{1-4}$アルキルは、Ｃ$_{1-4}$フルオロアルキルである。

【００７２】

方法は、６－アミノイソキノリンを式（ＸＩＩ－ａ）の化合物と反応させて、式（ＸＩＩＩ－ａ）の化合物を形成することを含む。式（ＸＩＩＩ－ａ）の化合物は、窒素保護基を除去することによって式（ＸＩ－ａ）の化合物に変換され得る。窒素保護基ＰＧは、本分野で知られた任意の適切な窒素保護基であり得る。特定の実施形態では、ＰＧは、ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル（Ｂｏｃ）、カルボベンジルオキシ（ＣＢＺ）、およびパラ－メトキシベンジルカルボニル（Ｍｏｚ）からなる群から選択される。

【化４３】

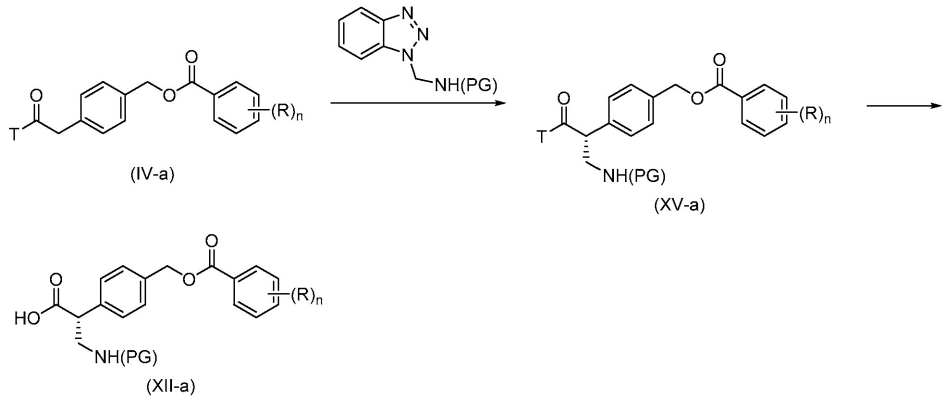


（式中、ＰＧは窒素の保護基である）

【００７３】

式（ＸＩＩ－ａ）の化合物の合成も含まれ得る。式（ＩＶ－ａ）の化合物（式中、Ｔはキラル補助剤である）のアミノアルキル化は、キラル補助剤の除去時に式（ＸＩＩ－ａ）の化合物に変換され得る式（ＸＶ－ａ）の化合物を提供し得る。

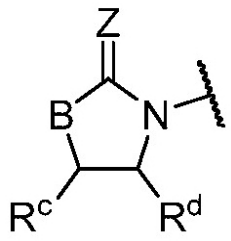
【化４４】



【００７４】

特定の実施形態では、Ｔは、式（ＩＸ）の化合物

【化４５】



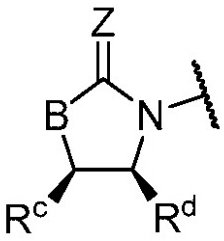
(IX)

（式中、ＺはＳまたはＯであり、ＢはＳまたはＯであり、Ｒ^{c}は水素、Ｃ$_{1-4}$アルキル、またはアリールであり、Ｒ^{d}はＣ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{7}$分枝アルキル、アリールアルキルまたはアリールである）であり得る。

【００７５】

特定の実施形態では、Ｔは、式（ＩＸ－ｂ）の化合物

【化４６】



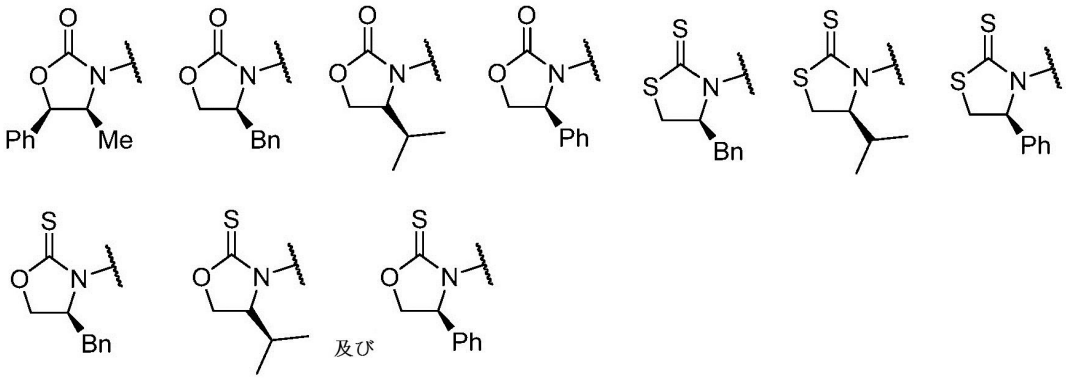
(IX-b)

（式中、ＺはＳまたはＯであり、ＢはＳまたはＯであり、Ｒ^{c}は水素またはアリールであり、Ｒ^{d}はＣ$_{1-4}$アルキル、アリールアルキルまたはアリールである）であり得る。

【００７６】

特定の実施形態では、Ｔは、

【化４７】

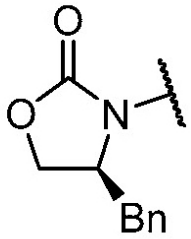


からなる群から選択され得る。

【００７７】

特定の実施形態では、Ｔは、

【化４８】

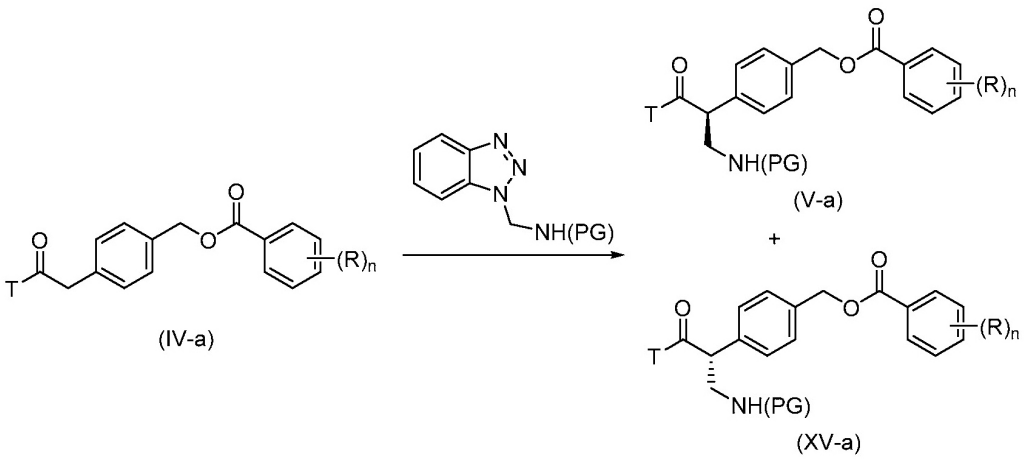


である。

【００７８】

特定の実施形態では、式（ＸＩ－ａ）の化合物は、式（Ｉ－ａ）の化合物の合成について上述した方法を介して得られ得る。特に、式（ＸＶ－ａ）の化合物は、式（ＩＶ－ａ）の化合物の式（Ｖ－ａ）の化合物への変換において、少ない方の生成物として形成され得る。上記の反応工程およびスキームを用いて、式（ＸＶ－ａ）の化合物を式（ＸＩ－ａ）の化合物に順に変換することができる。したがって、中間体化合物、式（ＸＩＩ－ａ）および（ＸＩＩＩ－ａ）の化合物はまた、このようにしてプロセスにおいて形成され得る。

【化４９】

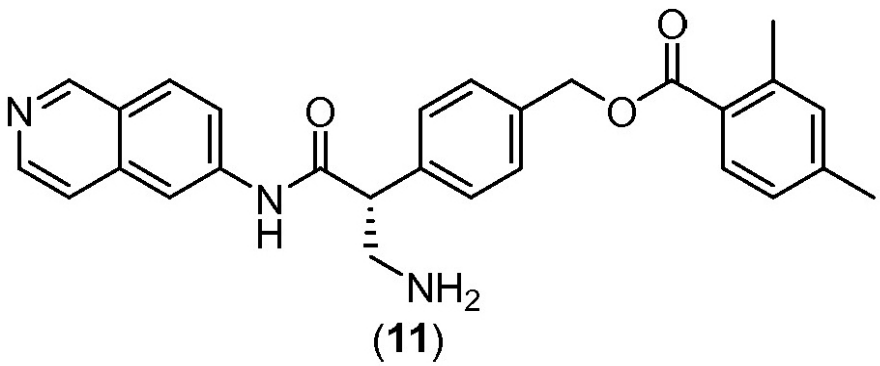


【００７９】

Ｆ．化合物（１１）

実施形態では、化合物（１１）、

【化５０】



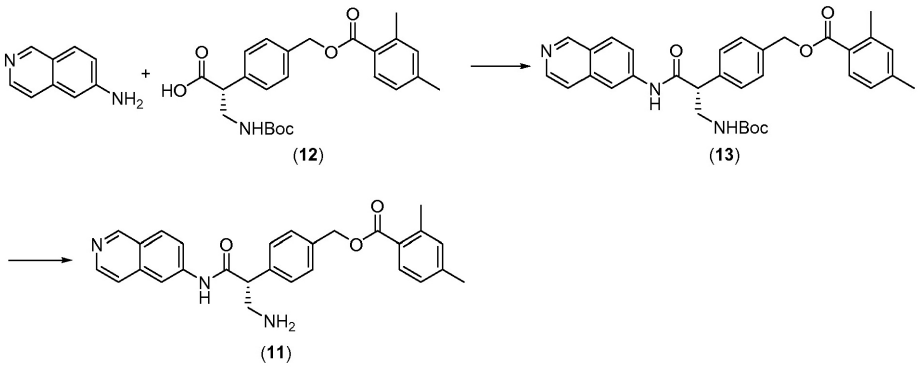
(11)

またはその薬学的に許容される塩を合成する方法が提供される。

【００８０】

方法は、６－アミノイソキノリンを化合物（１２）と反応させて化合物（１３）を形成することを含む。化合物（１３）は、Ｂｏｃ保護基を除去することにより化合物（１１）に変換され得る。

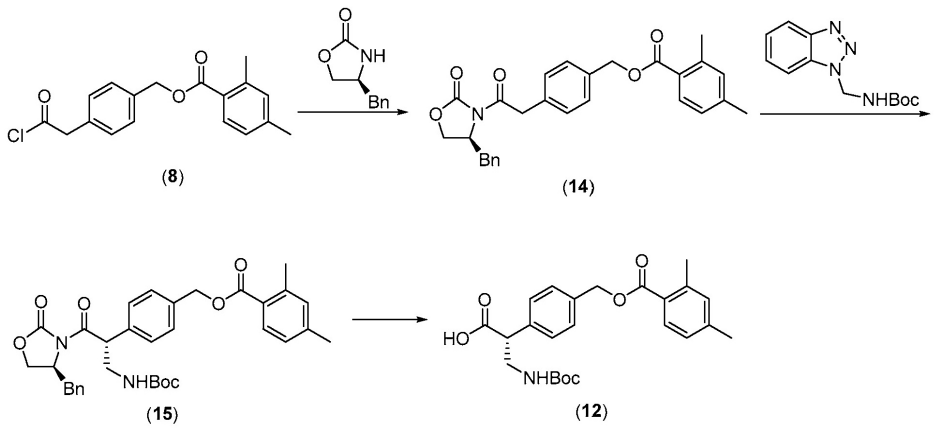
【化５１】



【００８１】

いくつかの実施形態では、方法は、化合物（１２）の合成をさらに含む。化合物（８）にキラル補助剤を添加することにより、化合物（１４）を得ることができる。化合物（１４）のアミノアルキル化により、キラル補助剤の除去時に化合物（１２）に変換され得る化合物（１５）が得られ得る。

【化５２】

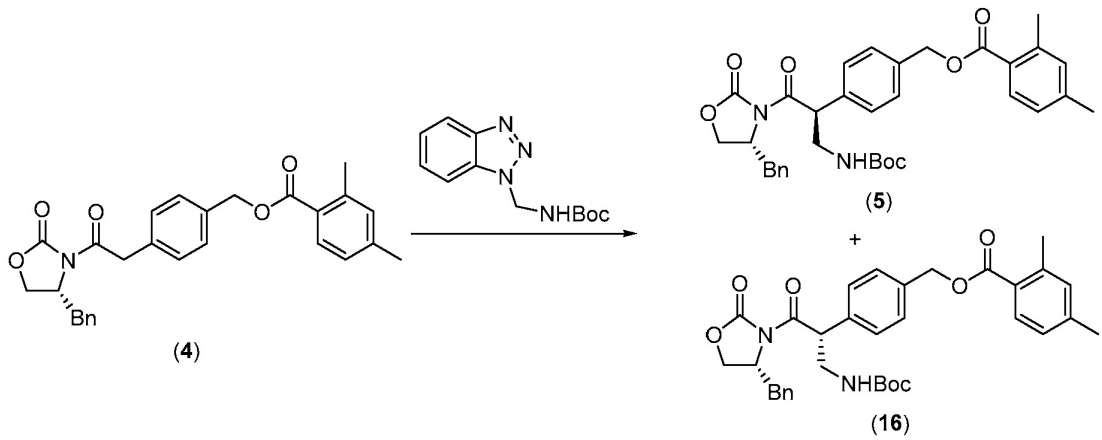


【００８２】

特定の実施形態では、化合物（１１）は、化合物（１）の合成について上述した方法を

介して得られ得る。特に、化合物（１６）は、化合物（４）の化合物（５）への変換において、少ない方の生成物として形成され得る。上記の反応工程およびスキームを用いて、化合物（１６）を化合物（１１）に順に変換することができる。したがって、中間体化合物、化合物（１２）および（１３）はまた、このようにしてプロセスにおいて形成され得る。

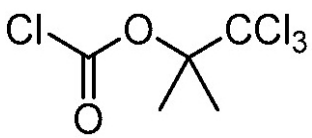
【化５３】



【００８３】

別の態様では、本発明は、

【化５４】

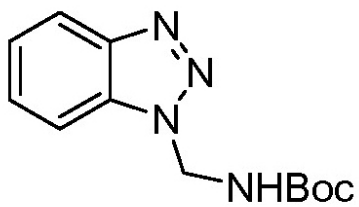


および塩基の存在下でアミンまたはアルコールをカルボン酸と反応させることを含む、アミドまたはエステル結合の形成方法を提供する。アミンおよびエステルは、一般に非反応性であると考えられる。一実施形態では、アミンは芳香族アミンである。一実施形態では、アルコールは芳香族アルコールである。１，１－ジメチル－２，２，２－トリクロロエチルクロロホルメートは、容易にラセミ化されたカルボン酸、特にアルファ－芳香族酸の立体選択的カップリングを可能にし得る。

【００８４】

別の態様では、本発明は、オキサゾリジニルイミドを

【化５５】



と反応させることを含むアルファ－アルキル化イミドを合成するためのＡ法の形成方法を提供する。

【００８５】

上記の構造およびスキームの説明に使用されている略語には、以下が含まれる。すなわ

ち、ベンジルについてはＢｎ、フェニルについてはＰｈ、メチルについてはＭｅ、Ｎ－（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミド塩酸塩についてはＥＤＣ、ｔｅｒｔ－ブチルカルボニルについてはＢｏｃ、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミドについてはＥＤＣＩ、ヒドロキシベンゾトリアゾールについてはＨＯＢＴ、カルボニルジイミダゾールについてはＣＤＩ、Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミドについてはＤＣＣ、Ｎ，Ｎ’－ジプロピルカルボジイミドについてはＤＩＣ、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ェートについてはＨＢＴＵ、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェートについてはＨＡＴＵ、ジメチルアミノピリジンについてはＤＭＡＰ、リチウムヘキサメチルジシラジドについてはＬｉＨＭＤＳ、ナトリウムヘキサメチルジシラジドについてはＮａＨＭＤＳ、カリウムヘキサメチルジシラジドについてはＫＨＭＤＳ、リチウムジイソプロピルアミドについてはＬＤＡ、ジメチルホルムアミドについてはＤＭＦ、テトラヒドロフランについてはＴＨＦである。

【００８６】

化合物および中間体は、有機合成の当業者に周知の方法によって単離および精製され得る。化合物を単離および精製するための従来の方法の例としては、限定されないが、例えば、「Ｖｏｇｅｌ’ｓ Ｔｅｘｔｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ」，５ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ（１９８９），ｂｙ Ｆｕｒｎｉｓｓ，Ｈａｎｎａｆｏｒｄ，Ｓｍｉｔｈ，ａｎｄ Ｔａｔｃｈｅｌｌ，ｐｕｂ．Ｌｏｎｇｍａｎ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ ＆ Ｔｅｃｈｎｉｃａｌ，Ｅｓｓｅｘ ＣＭ２０ ２ＪＥ，Ｅｎｇｌａｎｄに記載されるような、シリカゲル、アルミナまたはアルキルシラン基で誘導されたシリカのような固体支持体でのクロマトグラフィー、高温または低温での活性炭での任意の前処理を伴う再結晶、薄層クロマトグラフィー、様々な圧力での蒸留、真空下での昇華および粉砕を含み得る。

【００８７】

開示された化合物は、少なくとも１つの塩基性窒素を有し得、それによって化合物を酸で処理して所望の塩を形成し得る。例えば、化合物を室温以上の温度で酸と反応させて所望の塩を得、これを沈殿させ、冷却後に濾過により回収し得る。反応に適した酸の例には、限定されないが、酒石酸、乳酸、コハク酸、およびマンデル酸、アトロ乳酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、炭酸、フマル酸、マレイン酸、グルコン酸、酢酸、プロピオン酸、サリチル酸、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、クエン酸、ヒドロキシ酪酸、ショウノウスルホン酸、リンゴ酸、フェニル酢酸、アスパラギン酸、またはグルタミン酸などが含まれる。

【００８８】

それぞれの個々の工程の最適反応条件および反応時間は、使用される特定の反応物および使用される反応物中に存在する置換基に依存して変化し得る。具体的な手順は、実施例の節に記載されている。反応は、従来の方法で仕上げることができ、例えば、残渣から溶媒を除去し、さらに限定されないが結晶化、蒸留、抽出、粉砕およびクロマトグラフィーなどの本分野で一般的に知られている方法に従ってさらに精製される。特に明記しない限り、出発物質および試薬は、市販されているか、または化学文献に記載された方法を用いて市販物質から当業者によって調製され得る。反応条件の適切な操作、合成経路の試薬および順序、反応条件と適合できない任意の化学官能基の保護、および方法の反応順序における適切な時点での脱保護を含む通常の実験は、本発明の範囲内である。適切な保護基ならびにそのような適切な保護基を使用して異なる置換基を保護および脱保護する方法は、当業者に周知であり、その例は、例えば、その全体が参照により本願明細書に組み込まれる、ＰＧＭ Ｗｕｔｓ ａｎｄ ＴＷ Ｇｒｅｅｎｅ，ｉｎ Ｇｒｅｅｎｅ’ｓ ｂｏｏｋ ｔｉｔｌｅｄ Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ（４ｔｈ ｅｄ．），Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，ＮＹ（２００６）に見い出され得る。記載された合成スキームおよび特定の実施例は例示

的なものであり、添付の特許請求の範囲に定義される本発明の範囲を限定するものとして解釈されるべきではないことが理解され得る。合成方法および特定の実施例のすべての代替物、修飾物および等価物は、特許請求の範囲内に含まれる。

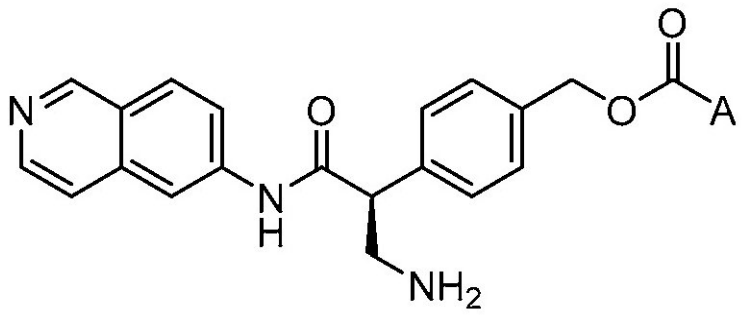
【００８９】

３．化合物

Ａ．式（Ｉ）の化合物

別の態様では、式（Ｉ）の化合物、

【化５６】



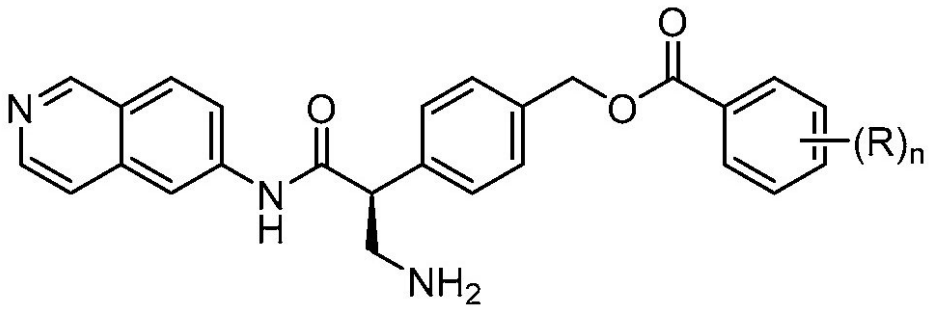
(I)

またはその薬学的に許容される塩を合成する方法（式中、Ａは、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、およびシアノからなる群から選択される０～３個の置換基で置換されたシクロヘキシルまたはフェニルである）が本明細書に開示される。

【００９０】

実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ－ａ）の化合物、

【化５７】



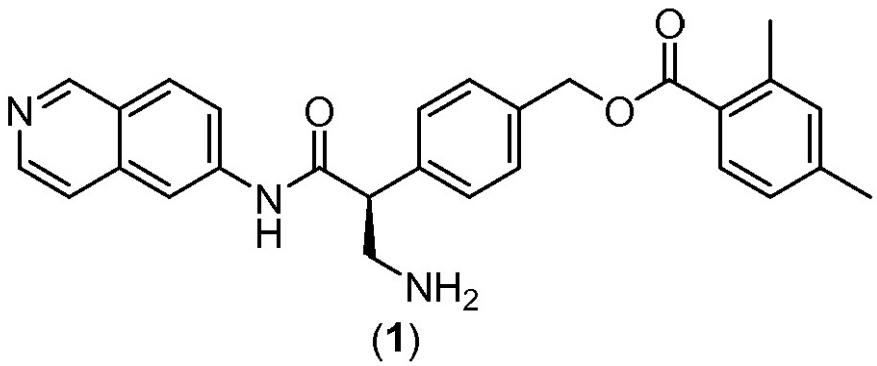
(I-a)

またはその薬学的に許容される塩である（式中、各Ｒは、C_{1-4}アルキル、ハロゲン、C_{1-4}アルコキシおよびシアノからなる群から独立して選択され、ｎは０～３の整数である）。

【００９１】

実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、化合物（１）、

【化５８】



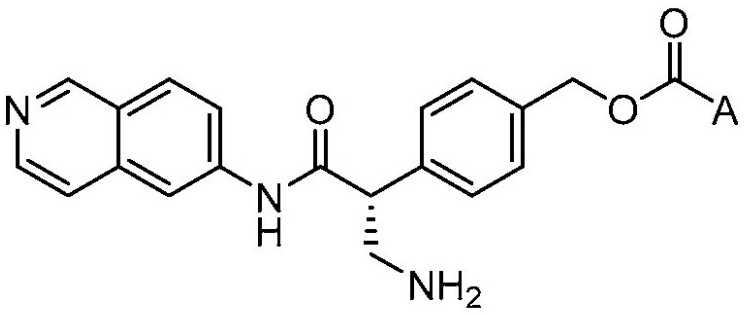
(1)

またはその薬学的に許容される塩である。

【００９２】

別の態様では、式（ＸＩ）の化合物、

【化５９】



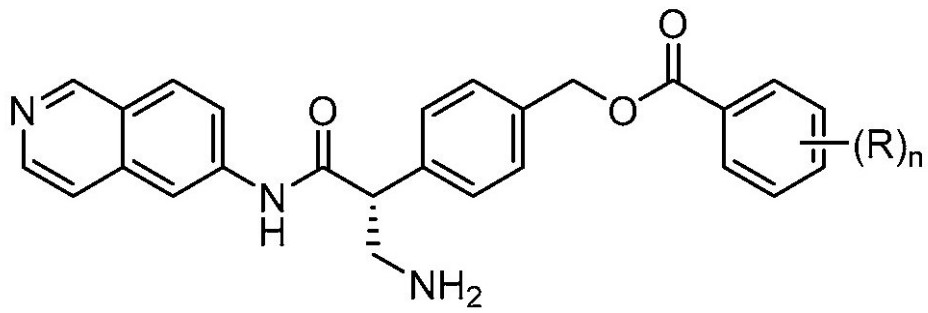
(XI)

またはその薬学的に許容される塩を合成する方法（式中、Ａは、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、およびシアノからなる群から独立して選択される０～３個の置換基で置換されたシクロヘキシルまたはフェニルである）が本明細書に開示される。

【００９３】

実施形態では、式（ＸＩ）の化合物は、式（ＸＩ－ａ）の化合物、

【化６０】



(XI-a)

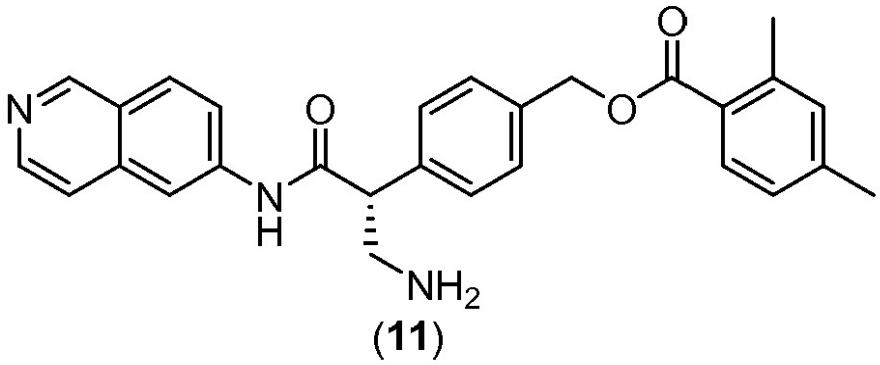
またはその薬学的に許容される塩である（式中、各Ｒは、C_{1-4}アルキル、ハロゲン、C_{1-4}アルコキシおよびシアノからなる群から独立して選択され、ｎは０～３の整数で

ある）。

【００９４】

実施形態では、式（ＸＩ）の化合物は、化合物（１１）、

【化６１】



(11)

またはその薬学的に許容される塩である。

【００９５】

この化合物は、不斉中心またはキラル中心が存在する立体異性体として存在し得る。立体異性体は、キラル炭素原子の周辺の置換基の配置に依存して、「Ｒ」または「Ｓ」である。本明細書で使用される用語「Ｒ」および「Ｓ」は、ＩＵＰＡＣ １９７４ Ｒｅｃｏｍｍｅｎｄａｔｉｏｎｓ ｆｏｒ Ｓｅｃｔｉｏｎ Ｅ, Ｆｕｎｄａｍｅｎｔａｌ Ｓｔｅｒｅｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ, ｉｎ Ｐｕｒｅ Ａｐｐｌ. Ｃｈｅｍ., １９７６, ４５: １３－３０で定義される構造である。本開示は、種々の立体異性体およびそれらの混合物を想定しており、これらは特に本発明の範囲内に含まれる。立体異性体には、エナンチオマーおよびジアステレオマー、ならびにエナンチオマーまたはジアステレオマーの混合物が含まれる。化合物の個々の立体異性体は、不斉またはキラル中心を含有する市販の出発物質から、またはラセミ混合物の調製後、当業者に周知の分割方法によって合成的に調製され得る。これらの分割方法は、（１）エナンチオマーの混合物のキラル補助剤への結合、得られたジアステレオマー混合物の再結晶化またはクロマトグラフィーによる分離、およびＦｕｒｎｉｓｓ, Ｈａｎｎａｆｏｒｄ, Ｓｍｉｔｈ, ａｎｄ Ｔａｔｃｈｅｌｌ, 「Ｖｏｇｅｌ’ｓ Ｔｅｘｔｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ」, ５ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ（１９８９）, Ｌｏｎｇｍａｎ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ & Ｔｅｃｈｎｉｃａｌ, Ｅｓｓｅｘ ＣＭ２０ ２ＪＥ, Ｅｎｇｌａｎｄに記載されるような光学的に純粋な生成物を補助剤から任意に遊離させる、あるいは、（２）キラルクロマトグラフィーカラムでの光学エナンチオマーの混合物の直接分離、あるいは、（３）分別再結晶法により、例示される。

【００９６】

化合物は、互変異性体および幾何異性体を有していてもよく、これらもまた本発明の態様を構成することを理解すべきである。

【００９７】

本開示はまた、１つ以上の原子が、自然に広く見い出される原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって置換されていることを除いて、式（Ｉ）に記載されたものと同一である同位体標識化合物を含む。本発明の化合物に含めるのに適した同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素および塩素の同位体であり、例えば、限定されないが、それぞれ ^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{18}Ｏ、^{17}Ｏ、^{31}Ｐ、^{32}Ｐ、^{35}Ｓ、^{18}Ｆ、および^{36}Ｃｌである。重水素、すなわち^{2}Ｈのようなより重い同位体での置換は、より大きな代謝安定性、例えばｉｎ ｖｉｖｏでの半減期の増加、または必要用量の減少から生じる特定の治療上の利点をもたらすことができ、したがって状況によっては好ましいことがある。化合物は、受容体の分布を

決定するための医療用イメージングおよび陽電子放射断層撮影（ＰＥＴ）研究のための陽電子放出同位体を組み込むことができる。式（Ｉ）の化合物に組み込むことができる適切な陽電子放出同位体は、^{11}Ｃ、^{13}Ｎ、^{15}Ｏ、および^{18}Ｆである。同位体標識された式（Ｉ）の化合物は概して、同位体非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を用いて、当業者に既知の従来の技術によって、または添付の実施例に記載のものと類似の方法によって調製され得る。

【００９８】

開示される化合物は、薬学的に許容される塩として存在し得る。用語「薬学的に許容される塩」は、妥当な利益／危険比に相応し、かつそれらの意図された使用に有効な、過度の毒性、刺激、およびアレルギー反応を伴わない障害の治療に適した、水溶性または油溶性若しくは分散性である、化合物の塩または双性イオンを指す。塩は、化合物の最終的な単離および精製の間に、または化合物のアミノ基を適切な酸と反応させることによって別個に調製され得る。例えば、化合物は、限定されないが、メタノールおよび水などの適切な溶媒に溶解され、塩酸のような少なくとも１当量の酸で処理され得る。得られた塩は沈殿し、濾過により単離され、減圧下で乾燥され得る。あるいは、溶媒および過剰の酸を減圧下で除去して塩を得ることができる。代表的な塩には、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、ジグルコン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ギ酸塩、イセチオン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、トリクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、グルタミン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などが含まれる。化合物のアミノ基は、また、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ラウリル、ミリスチル、ステアリルなどの塩化アルキル、臭化アルキルおよびヨウ化アルキルで四級化され得る。

【００９９】

塩基付加塩は、開示された化合物の最終的な単離および精製の間に、分子中に存在するならば、遊離カルボキシル基と、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、またはアルミニウムなどの金属カチオンの水酸化物、炭酸塩、または重炭酸塩などの適切な塩基、あるいは有機第一級アミン、有機第二級アミン、または有機第三級アミンとの反応により調製され得る。第四級アミン塩は、例えば、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジエチルアミン、エチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、Ｎ－メチルピペリジン、Ｎ－メチルモルホリン、ジシクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、Ｎ，Ｎ－ジベンジルフェネチルアミン、１－エフェナミンおよびＮ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペリジン、ピペラジンなどから誘導されたものように調製され得る。

【０１００】

本発明の化合物および方法は、本発明の範囲を限定するものではなく、例示として意図される以下の実施例を参照することにより、よりよく理解されるであろう。

【０１０１】

４．実施例

特に明記しない限り、温度は摂氏（℃）で示される。周囲温度、「ｒｔ」または「ＲＴ」（典型的には約１８～２５℃の範囲）で合成操作を行った。溶媒の蒸発は、ロータリーエバポレーターを用いて６０℃までの浴温度で減圧（典型的には４．５～３０ｍｍＨｇ）下で行った。典型的には薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）を用いて反応の経過を追跡した。与えられた、すべての融点は補正されていない。すべての中間体および最終生成物は、満足のいく^{1}Ｈ－ＮＭＲ、ＨＰＬＣおよび／または微量分析データを示した。Ｌ（リッ

トル）、ｍＬ（ミリリットル）、ｍｍｏｌ（ミリモル）、ｇ（グラム）、ｍｇ（ミリグラム）、ｍｉｎ（分）、およびｈ（時間）の従来の略語が使用される。

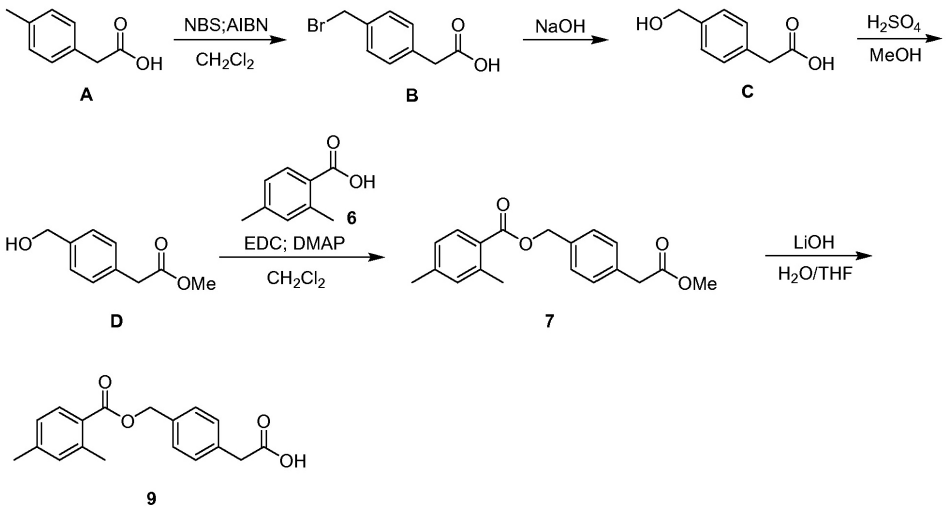
【０１０２】

プロトン磁気共鳴（^{1}Ｈ　ＮＭＲ）スペクトルを、ＶａｒｉａｎＩＮＯＶＡ　６００ＭＨｚ（^{1}Ｈ）ＮＭＲ分析計、Ｖａｒｉａｎ　ＩＮＯＶＡ　５００ＭＨｚ（^{1}Ｈ）ＮＭＲ分析計、Ｖａｒｉａｎ　Ｍｅｒｃｕｒｙ　３００ＭＨｚ（^{1}Ｈ）ＮＭＲ分析計、またはａ　Ｖａｒｉａｎ　Ｍｅｒｃｕｒｙ　２００ＭＨｚ（^{1}Ｈ）ＮＭＲ分析計のいずれかで記録した。指示された溶媒中ですべてのスペクトルを測定した。化学シフトは、テトラメチルシランの低磁場ｐｐｍで報告されているが、それらは^{1}Ｈ　ＮＭＲのそれぞれの溶媒ピークの残留プロトンピークを基準とする。プロトン間結合定数は、ヘルツ（Ｈｚ）で報告される。

【０１０３】

実施例１：２－（４－（（（２，４－ジメチルベンゾイル）オキシ）メチル）フェニル）酢酸（９）

【化６２】



２－（４－（ブロモメチル）フェニル）酢酸（Ｂ）：アセトニトリル（２２Ｌ）中のＡ（４．４ｋｇ、２９．３ｍｏｌ、１当量）の溶液に、Ｎ－ブロモスクシンイミド（ＮＢＳ）（５７４０ｇ、３２．２ｍｏｌ、１．１当量）およびアゾビスイソブチロニトリル（ＡＩＢＮ）（９．２ｇ、０．０２当量）を添加した。得られた混合物をゆっくりと８０℃に加熱し、１５～３０分間撹拌した。出発１がＴＬＣで示されるように消費された後、反応混合物を－５℃までゆっくりと冷却し、－５℃で一晩保持した。得られた固体を濾過により回収した。濾過ケーキを石油エーテル／ＥｔＯＡｃ（１：１）（５Ｌ）、石油エーテル（５Ｌ×２）、飽和ＮａＨＳＯ$_{3}$（水溶液）（５Ｌ）、水（５Ｌ）、および石油エーテル（５Ｌ）で洗浄し、表題化合物（２．３ｋｇ、収率３４．２％）を得た。ＨＰＬＣ純度：９６．８％（２５４ｎｍ）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１２．３（ｓ，１Ｈ），７．４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），４．７（ｓ，２Ｈ），３．５７（ｓ，２Ｈ）．

【０１０４】

２－（４－（ヒドロキシメチル）フェニル）酢酸（Ｃ）：水（９０Ｌ）中のＮａＯＨ（１．６１ｋｇ、４０．２ｍｏｌ、４当量）の溶液に、Ｂ（２．３ｋｇ、１０．０ｍｏｌ、１当量）を加え、得られた混合物をＲＴで一晩撹拌した。ＴＬＣ分析はＢの消費を示した。次いで、反応混合物を濃Ｈ$_{2}$ＳＯ$_{4}$（１．０Ｌ）でｐＨ約２まで慎重に酸性化した。次いで、固体ＮａＣｌ（２５ｋｇ）を混合物に加え、続いてＥｔＯＡｃ（３３Ｌ×３）で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥し、有意な量の固体が沈殿するまで濃縮した。得られた懸濁液を約４～６℃で一晩保持してさらなる結晶化を可

能にした。次いで、固体生成物を濾過によって回収した。濾過ケーキを石油エーテル（２Ｌ×２）で洗浄し、表題化合物（１．２ｋｇ、収率：７１．９％）を得た。ＨＰＬＣ純度：９７．８％（２２０ｎｍ）；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １２．２７ （ｓ， １Ｈ），７．２６－７．１２ （ｍ， ４Ｈ），５．１４ （ｓ， １Ｈ），４．４７ （ｓ， ２Ｈ），３．５３ （ｓ， ２Ｈ）．

【０１０５】

２－（４－（ヒドロキシメチル）フェニル）酢酸メチル（Ｄ）：ＭｅＯＨ（１５Ｌ）中のＣ（２．５ｋｇ、１５．０６ｍｏｌ、１当量）の溶液に、０℃で濃Ｈ$_{2}$ＳＯ$_{4}$（１．５Ｌ）をゆっくり加えた。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。ＴＬＣに示すようにＣを消費した後、反応混合物を水（２０Ｌ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２０Ｌ×３）で抽出した。合わせた有機層を飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$溶液（水溶液）（２０Ｌ×３）、次いでブライン（２０Ｌ）で洗浄した。有機相をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粘性油状物として表題化合物（２．２ｋｇ）を得た。ＨＰＬＣ純度：９０％（２２０ｎｍ）；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ７．３５－７．２８ （ｍ， ４Ｈ），４．６８ （ｓ， ２Ｈ），３．７０ （ｓ， ３Ｈ），３．６４ （ｓ， ２Ｈ）．

【０１０６】

２，４－ジメチル安息香酸４－（２－メトキシ－２－オキソエチル）ベンジル（７）：ジクロロメタン中の２，４－ジメチル安息香酸（６）（２．０１ｋｇ、１３．４ｍｏｌ、１．１当量）およびＥＤＣ（４．２ｋｇ、２１．９ｍｏｌ、１．８当量）の溶液をＲＴで１ｈ撹拌した。反応混合物にＤ（２．２ｋｇ、１２．２ｍｏｌ、１当量）および４－ジメチルアミノピリジン（ＤＭＡＰ）（２９８ｇ、２．４４ｍｏｌ、０．２当量）を添加し、ＲＴで一晩撹拌した。ＴＬＣによりＤの消費が完了した後、反応混合物を１ＮのＨＣｌ溶液（１６Ｌ×３）で３回、次いでブライン（１６Ｌ）で１回洗浄した。分離した有機層をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をＭｅＯＨ中で再結晶させて、表題化合物（２．３２ｋｇ、収率６０．９％）を得た。ＨＰＬＣ純度：９８．６％（２１０ｎｍ）；^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ７．８８ （ｄ， Ｊ ＝ ７．８ Ｈｚ， １Ｈ），７．４２ （ｄ， Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ， ２Ｈ），７．３１ （ｄ， Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ， ２Ｈ），７．０５ （ｍ， ２Ｈ），５．３２ （ｓ， ２Ｈ），３．７２ （ｓ， ３Ｈ），３．６４ （ｓ， ２Ｈ），２．６０ （ｓ， ３Ｈ），２．３６ （ｓ， ３Ｈ）．

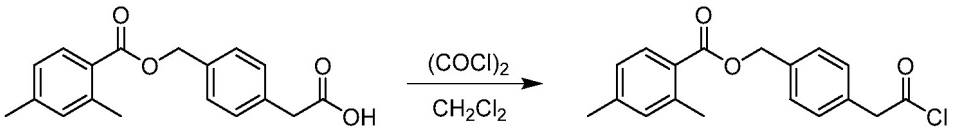
【０１０７】

２－（４－（（（２，４－ジメチルベンゾイル）オキシ）メチル）フェニル）酢酸（９）：ＴＨＦ（２．４Ｌ）中の７（１．２ｋｇ、３．８５ｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＬｉＯＨ（１７６ｇ、４．２ｍｏｌ、１．１ｅｑ）の水（３．６Ｌ）溶液を１ｈかけて滴下しながら加えた。得られた混合物を１．５時間撹拌した。ＴＬＣ分析は７の消費を示した。反応混合物をＭＴＢＥ（２．５Ｌ×４）で洗浄した。水層を飽和クエン酸水溶液（５５０ｍＬ）でｐＨ３～４に酸性化し、沈殿物を形成した。得られた混合物をロータリーエバポレーターで濃縮して有機溶媒を除去した。次いで、固体生成物を濾過によって回収した。粗生成物を水（３．５Ｌ）中で３０分間スラリー化した。濾過後、回収した固体をヘプタン（５Ｌ）中でスラリー化して、表題化合物（２．０５ｋｇ、収率：８９．６％）を得た。ＨＰＬＣ純度：１００％（２１０ｎｍ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ－）：ｍ／ｚ＝２９７（Ｍ－１）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ３）δ ７．８８ （ｄ， Ｊ ＝ ７．８ Ｈｚ， １Ｈ），７．４３ （ｄ， Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ， ２Ｈ），７．３２ （ｄ， Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ， ２Ｈ），７．０５ （ｍ， ２Ｈ），５．３２ （ｓ， ２Ｈ），３．６９ （ｓ， ２Ｈ），２．５９ （ｓ， ３Ｈ），２．３６ （ｓ， ３Ｈ）。分析データが残留クエン酸の存在を示す場合、化合物は水／アセトンから再結晶され得る。

【０１０８】

実施例２：２，４－ジメチル安息香酸４－（２－クロロ－２－オキソエチル）ベンジル

（８）
【化６３】

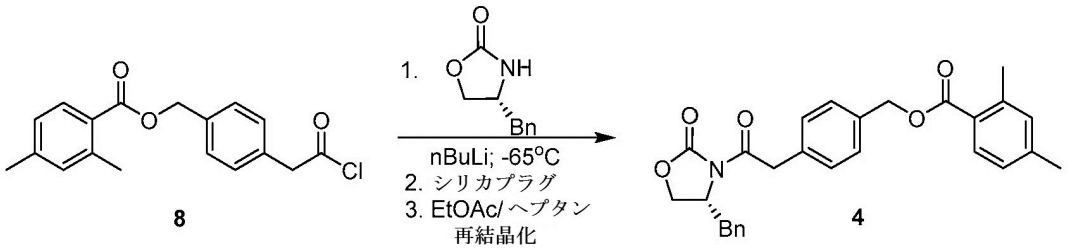


9 8

２，４－ジメチル安息香酸４－（２－クロロ－２－オキソエチル）ベンジル（８）：ジクロロメタン中の９（７５０．１９ｇ）および塩化オキサリル（１．１５当量）を反応器に加え、続いてＲＴで１８時間撹拌した。（０．５ｍｌの反応物をメタノール（１ｍｌ）で処理した後、ＴＬＣにより９の消失をモニターした。過剰のメタノールの存在下で表題化合物（８）を対応するメチルエステル（化合物７）に定量的に変換した。ＴＬＣの結果は、出発物質９の^{1}Ｈ　ＮＭＲスペクトル対反応混合物の蒸発したアリコートのスペクトルを比較することによって確認した。）反応混合物をロータリーエバポレーターに移し、油状物に濃縮し、ジクロロメタンでチェイス蒸留し、一晩乾燥させて、表題化合物７９４．７ｇ（収率９８．８％）を白色固体として得た。８は反応性であり、クロマトグラフすることができないので、化合物の同定を確認するために、ＩＲによる特徴付けおよび参照スペクトルとの比較を行った。

【０１０９】

実施例３：２，４－ジメチル安息香酸（Ｒ）－４－（２－（４－ベンジル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）ベンジル（４）
【化６４】



8 4

２，４－ジメチル安息香酸（Ｒ）－４－（２－（４－ベンジル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）ベンジル（４）：ＴＨＦ中の（Ｒ）－（＋）－４－ベンジル－２－オキサゾリジノン（０．９５当量）の溶液を－７０℃でヘプタン（１．０５当量）中のｎ－ブチルリチウムで処理し、続いて、内部温度を－６５℃未満に維持する速度で、ＴＨＦ中の８（７９４．６ｇ、１．０当量）の溶液を添加した。３０分間撹拌した後、ＴＬＣは完全な変換を示し、反応は１０％NH_4Cl（水溶液）でクエンチした。水層を除去した後、有機層を濃縮してＴＨＦを除去した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解した。水およびブラインで洗浄した後、得られた有機抽出物を減圧濃縮した。次いで、残留物をジクロロメタンでチェイス蒸留して１１３６．５ｇの粗生成物を得た。

【０１１０】

得られた粗生成物をジクロロメタンで希釈して４３．４％ｗ／ｗの溶液を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー用に２つに分けた。４３．４％ｗ／ｗジクロロメタン溶液の分割は、精製がうまくいくのに有用であると判明している、シリカゲル対粗生成物の６．５：１の比を維持した。ジクロロメタン溶液４３．４％ｗ／ｗの２つの部分はそれぞれ、５５２．４ｇおよび５６８．４ｇの粗物質を含有していた。次いで、両方のジクロロメタン部分を十分なヘプタン／ＭＴＢＥ（３：１）混合物でさらに希釈して、ヘプタン／ジクロロメタン／ＭＴＢＥ（３：２：１）溶媒混合物溶液にした。それぞれの精製は、５ｋｇのシリカゲルカラムで行われ、６０Ｌのヘプタン／ＭＴＢＥ（７５：２５）、続いてヘプタン／酢酸エチル（３：１）で所望の生成物が溶出するまで溶出した。高濃度の所望の物

質を含有する画分は、不純物含有量とは無関係にプールされ、真空中で濃縮して、９３７．２ｇの固体物質を得た。

【０１１１】

次いで、残渣を３容量の酢酸エチルに溶解させた。２０μｍのナイロンフィルターを用いてポリッシュ濾過を行い、０．５容量の酢酸エチルですすいだ。溶液をヘプタン（７容量）で処理して、一晩撹拌すると固体が形成した。混合物を５℃に冷却し、濾過した。固体生成物を濾過により単離した。得られた固体を追加のヘプタンで洗浄し、続いてオーブン中で真空乾燥して、表題化合物を白色固体として得た（７０７．２ｇ；６３．６％のアッセイ補正収率）。複数のガラス乾燥皿（スケールに適したもの）の使用は、固体の乾燥に有益であると決定された。

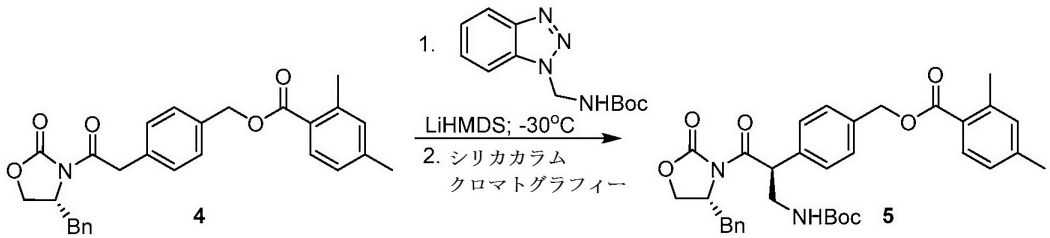
【表１】

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.35 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H), 2.77 (dd, *J* = 9.4, 13.4 Hz, 1 H), 3.27 (dd, *J* = 3.1, 13.3 Hz, 1 H), 4.19 (m, 2H), 4.33 (dd, *J* = 15.6, 36.9 Hz, 2 H), 4.69 (m, 1 H), 5.33 (s, 2 H), 7.03 (d, *J* = 8.2 H, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 7.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 2 H), 7.28 (m, 3 H), 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.44 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.88 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 21.4, 21.8, 37.7, 41.3, 55.3, 65.9, 66.2, 126.4, 126.4, 127.3, 128.4, 128.9, 129.4, 129.9, 130.9, 132.5, 133.4, 135.1, 135.6, 140.5, 142.6, 153.4, 167.1, 171.2.
LC-MS (ES+): *m/z* = 480 (M+23)

【０１１２】

実施例４：２，４－ジメチル安息香酸４－（（Ｓ）－１－（（Ｒ）－４－ベンジル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）ベンジル（５）

【化６５】



２，４－ジメチル安息香酸４－（（Ｓ）－１－（（Ｒ）－４－ベンジル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）ベンジル（５）：ＴＨＦ中の４（６９１．３３ｇアッセイ補正、１．０当量）の溶液を、－６５℃～－７０℃で、ヘプタン中のＬｉＨＭＤＳの溶液（１．２当量＋出発物質に含有される水分の調整）で処理し、次いで４０分間撹拌した。Ｎ－Ｂｏｃ－１－アミノメチルベンゾトリアゾール（１．２当量）のＴＨＦ溶液の添加後、－３０℃に加温し、－３０℃で９０分間撹拌した。１時間おいて採取した試料間のＴＬＣによってさらなる変換が検出されなかった場合、反応は完了したとみなした。２容量の１０％NH_4Cl（水溶液）、続いて２容量の１０％クエン酸（水溶液）を加えることにより反応をクエンチさせた。反応混合物を濃縮してＴＨＦの大部分を除去し、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、得られた有機抽出物を真空中で濃縮して１１９６．９ｇの粗生成物を得た。

【０１１３】

得られた粗生成物を希釈してジクロロメタン中の２３．３％ｗ／ｗ溶液を得、これを純粋なジクロロメタンを用いたシリカゲルクロマトグラフィー用に５等分した。２３．３％ｗ／ｗジクロロメタン溶液の分割は、精製がうまくいくのに有用であると判明している、シリカゲル対粗生成物の２０：１の比を維持した。２３．３％ｗ／ｗの量のジクロロメタン溶液を５つのカラムに充填して、それぞれ２３９．７ｇ、２４０．３ｇ、２３６．４ｇ

、２３３．８ｇ、および２２９．１ｇの粗物質を示した。すべての５つのカラムからの画分を含有する生成物を合わせて濃縮した後、高真空下で乾燥させると、表題化合物が淡黄色固体として単離された（６１９．３ｇ；アッセイ補正収率６８％）。

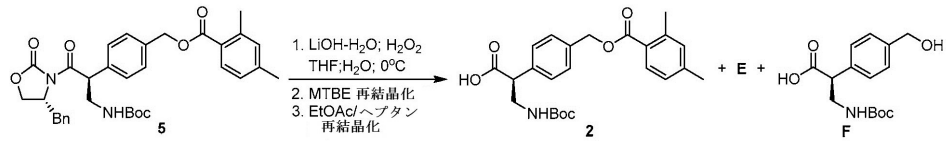
【表２】

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.44 (s, 9 H), 2.36 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H), 2.86 (m, 1 H), 3.33 (m, 1 H), 3.56 (m, 1 H), 3.76 (m, 1 H), 4.09 (m, 2 H), 4.64 (m, 1 H), 4.84 (m, 1 H), 5.21 (m, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 7.04 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 7.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 7.30 (m, 1 H), 7.36 (m, 6 H), 7.87 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H). 13C NMR (125 MHz, CDCl3) 21.4, 21.8, 28.3, 37.9, 43.8, 49.8, 55.6, 65.7, 65.9, 79.5, 126.3, 126.4, 127.4, 128.5, 128.9, 128.9, 129.4, 130.8, 132.5, 135.1, 135.6, 135.9, 140.6, 142.7, 152.4, 155.6, 167.1, 172.6. LC-MS (ES+): *m/z* = 609.2 (M+23)

【０１１４】

実施例５：（Ｓ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－（４－（（（２，４－ジメチルベンゾイル）オキシ）メチル）フェニル）プロパン酸（２）

【化６６】



（Ｓ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－（４－（（（２，４－ジメチルベンゾイル）オキシ）メチル）フェニル）プロパン酸（２）：５（６００．１ｇ、１．０当量）をＴＨＦ／水（７５：２５）混合物に溶解し、－５℃に冷却した。混合物をH_2O_2（４．０当量）、続いてＬｉＯＨ－H_2O（１．２当量）で処理すると、過酸中間体に迅速に変換した。次いで、反応混合物を亜硫酸カリウム水溶液（６当量）でクエンチした。副生成物の硫酸塩を濾過により除去し、続いて得られた濾液を２等分した。濾液を真空下で濃縮してＴＨＦ溶媒の大部分を除去した。得られた２つの水溶液を合わせ、ＭＴＢＥ／クエン酸で抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、濃縮した。

【０１１５】

得られた残渣を４容量のＭＴＢＥに溶解させた。（Ｒ）－（＋）－４－ベンジル－２－オキサゾリジノンを播種し、－２５℃に冷却すると、固体が結晶化した。化合物Ｅを濾過により除去し、濾液を濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルで２回チェイス蒸留し、高真空下で乾燥させた。

【０１１６】

得られた固体の結晶化は、乾燥残渣の重量を基準にして４容量の酢酸エチルおよび貧溶媒として１４容量のヘプタンを用いて行った。一晩撹拌すると、白色固体が結晶化し、これを濾過し、乾燥させて３７１．７ｇの表題化合物を得、これをプロセス中の純度およびキラル純度分析に付した。固体は、化合物Ｅおよび（Ｓ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－（４－（ヒドロキシメチル）フェニル）プロパン酸（Ｆ）の濃度、反応の両副生成物を除いて、これらの２つの試験に関するすべての事前設定された仕様を満たした。

【０１１７】

固体の追加の再結晶は、固体の重量に基づいて４容量の酢酸エチルおよび貧溶媒として１４容量のヘプタンを用いて行われた。高真空下で乾燥させた後、表題化合物を白色固体として得た（３４１．３ｇ；７８．０％のアッセイ補正）。

【表３】

^{1}HNMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.45 (s, 9 H), 2.36 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H), 3.55 (m, 2 H), 3.88 (m, 1 H), 5.00 (bs, 1 H), 5.31 (s, 2 H), 7.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 7.31 (d, *J* =8.0 Hz, 2 H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.88 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H). 13C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 21.4, 21.8, 28.3, 44.6, 52.3, 65.8, 81.5, 126.3, 126.4. 127.9, 128.7, 130.9, 132.5, 135.7, 136.0, 140.6, 142.7, 158.1, 167.2, 176.1. LC-MS (ES+): *m/z* = 450 (M+23).

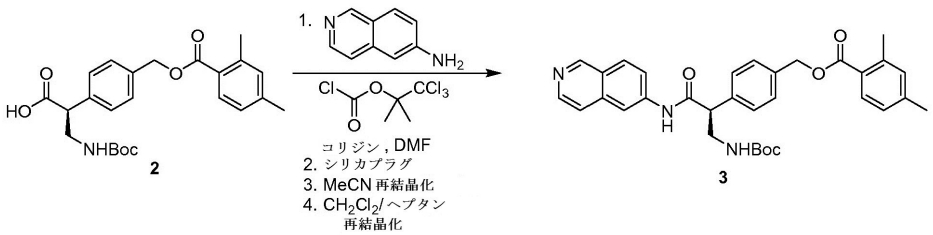
【０１１８】

望ましくない副生成物Ｆの量を減少させるために、最初のＴＨＦの蒸発終了時に得られた塩基性の大部分の水溶液を５±３℃で反応器に貯蔵し、その後の部分を蒸発させることが有用であり得る。また、亜硫酸カリウム添加後に生成された水酸化物を中和して、Ｆの形成を防止することも有用であり得る。

【０１１９】

実施例６：２，４－ジメチル安息香酸（Ｓ）－４－（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－１－（イソキノリン－６－イルアミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）ベンジル（３）

【化６７】



２，４－ジメチル安息香酸（Ｓ）－４－（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－１－（イソキノリン－６－イルアミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）ベンジル（３）：５０Ｌの反応器中、０℃のＤＭＦ中の２（３４０．４１ｇのアッセイ補正、１．０当量）、コリジン（１．３当量）および６－アミノイソキノリン（１．３当量）の混合物を、ＤＭＦ中のクロロギ酸２，２，２－トリクロロ－１，１－ジメチルエチル（１．３当量）の溶液で一度に急速に処理した。反応は発熱性であり、温度は約１０℃まで上昇した。最低６０分間撹拌して、反応をＴＬＣによりアッセイし、１時間おいて試料を２回採取してもそれ以上の変換を示さなければ、反応が完了したとみなした。１０％$KHCO_3$（水溶液）を加えてクエンチし、その後、酢酸エチルで希釈し、クエン酸で洗浄し、最後に１０％$KHCO_3$（水溶液）で洗浄し、ほぼ乾固するまで濃縮して粗残渣を得た。

【０１２０】

粗残渣をジクロロメタン／酢酸エチル（１：１）に溶解させ、得られた溶液を５０Ｌ反応器に戻し、４．５時間撹拌した。得られた溶液を１０μｍテフロンフィルターで濾過してコロイド状固体を除去した。１０μｍのテフロンフィルターの選択は、十分な表面積を有し、ジクロロメタン／酢酸エチル（１：１）溶媒混合物と化学的に相性のよいフィルターに基づいていた。濾液を真空中で濃縮して、６６６．３ｇの粗物質を得た。

【０１２１】

得られた粗生成物をジクロロメタンで希釈して溶液を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー用に２つに分けた。ジクロロメタン溶液の分割は、精製がうまくいくのに有用であると判明している、シリカゲル対粗生成物の２５：１の比を維持した。ジクロロメタン溶液の２つの部分はそれぞれ１６６．５ｇおよび１７０．２ｇの粗生成物を示した。精製は、所望の生成物が溶出するまで酢酸エチル／ヘプタン（６０：４０）で溶出する２つの５ｋｇシリカゲルカラムの使用によって行われた。所望の物質の高濃度を含有する画分は、不純物含量とは無関係に、合わせて濃縮して３６３．３ｇの灰白色固体を得た。

【０１２２】
オフホワイトの固体をジクロロメタンに溶解し、１０μｍのテフロン（登録商標）フィルターで濾過した。次いで、溶媒の大部分を留去し、残りを徐々にチェイス蒸留によってアセトニトリルに交換した。この時点で、白色固体が結晶化し、混合物を０±５℃に冷却した。固体を濾過により単離し、乾燥させて３３３．７ｇの白色固体を得た。固体試料をＴＬＣおよびＨＰＬＣ純度分析に付した。ＴＬＣによって不純物は検出されなかったが、ＨＰＬＣ分析では０．４６％の濃度で特定されていない不純物の存在が示されたが、同定されたすべての不純物はプロセス中の処理濃度（Ｉｎ－Ｐｒｏｃｅｓｓ－Ａｃｔｉｏｎ－Ｌｅｖｅｌ）未満であった。

【０１２３】
次いで、ジクロロメタン／ヘプタンからの最初の再結晶を実施した。固体をジクロロメタンに溶解した後、ヘプタンを加え、得られた混合物を室温で４ｈ撹拌した。白色固体が結晶化した。固体を濾過し、乾燥させて３０７．０ｇの固体を得た。固体の試料を採取し、ＴＬＣおよびＨＰＬＣ純度分析に付した。ＴＬＣで不純物は検出されなかったが、ＨＰＬＣ分析では、同じ特定されていない不純物の存在を示されたが、０．２８％の濃度に低下した。

【０１２４】
第２再結晶を用いた。固体をジクロロメタンに溶解した後、ヘプタンを加え、得られた混合物を室温で３．５ｈ撹拌した。白色固体が結晶化した。固体を濾過し、乾燥させて固体２８８．５ｇを得、これをＨＰＬＣ純度分析に付した。再度、ＨＰＬＣ分析では、同じ特定されていない不純物の存在を示し、今回は０．１６％の濃度に低下した。

【０１２５】
第３再結晶は最初の２つと同様に実施された。固体をジクロロメタンに溶解した後、ヘプタンを加え、得られた混合物を室温で４ｈ撹拌した。白色固体が結晶化した。白色固体を濾過し、乾燥させて、標記化合物を白色固体として得た（２７２．１ｇ；アッセイ補正収率６０．５％）。

【０１２６】
ジクロロメタン／ヘプタンからの第４再結晶を利用した。固体をジクロロメタンに溶解した後、ヘプタンを加え、得られた混合物を室温で４ｈ撹拌し、その間に白色固体が結晶化した。白色固体を濾過し、乾燥させて、ＨＰＬＣ純度試験に付した。不純物は、０．０５％未満で検出された。ジクロロメタン／ヘプタンからの第４再結晶により、２５０．９ｇの標記化合物（アッセイ補正収率５５．３％）が白色固体として得られた。

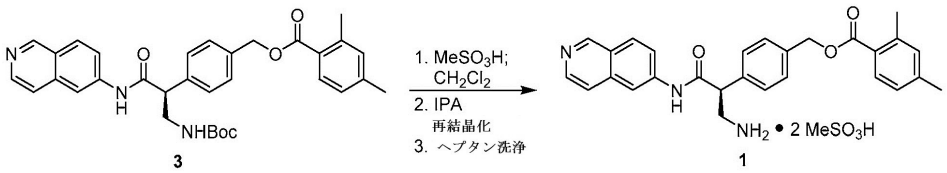
【０１２７】
所望の生成物のさらに高い純度を達成するために、追加の再結晶を実施することが有用であり得る。

【表４】

^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 1.32 (s, 9 H), 2.29 (s, 3 H), 2.49 (s, 3 H), 3.3 (m, 1 H), 3.56 (m, 1 H), 4.11 (m, 1 H), 5.25 (s, 2 H), 7.02 (bt, J = 5.4 Hz, 1 H), 7.07 (d, J = 8.4 H, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 7.43 (s, 4 H), 7.68 (m, 2 H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 8.02 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.39 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 9.14 (s, 1 H). 13C NMR (125 MHz, d_6-DMSO) δ 20.8, 21.2, 28.2, 42.9, 51.7, 65.6, 77.8, 113.1, 120.0, 121.0, 125.0, 126.1, 126.6, 128.0, 128.1, 128.5, 130.4, 132.3, 135.2, 136.1, 137.8, 139.5, 140.4, 142.4, 143.2, 151.5, 155.8, 166.4, 171.0. LC-MS (ES+): m/z = 554(M+1), 576 (M+23)

【０１２８】
実施例７：２，４－ジメチル安息香酸（Ｓ）－４－（３－アミノ－１－（イソキノリン－６－イルアミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）ベンジルジメタンスルホン酸（１）

【化６８】



3　　1

２，４－ジメチル安息香酸（Ｓ）－４－（３－アミノ－１－（イソキノリン－６－イルアミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）ベンジルジメタンスルホン酸（１）：ジクロロメタン中の３（２４２．６８ｇのアッセイ補正、１．０当量）の溶液をメタンスルホン酸（２．５当量）で処理し、室温で４８時間撹拌した。次いで、反応混合物を２ｈ加熱還流した。反応の完了は、ＴＬＣアッセイによって確かめられた。次いで、ジクロロメタンからイソプロパノールへの漸進的な溶媒交換を行った。ジクロロメタン溶媒の大部分を、低真空（２００～４００ｍｍＨｇ）下、４５℃での蒸留によって除去した。イソプロパノールの添加、続いて１０容量の留出物が収集されるまで６０℃での低真空蒸留を行い、残留ジクロロメタンを除去した。ＩＰＡの第２部分を添加し、６０℃で反応混合物の初期容量まで低真空蒸留によって容量を調整した。

【０１２９】

２０±５℃に冷却し、この温度で９ｈ撹拌して、機械的撹拌および窒素の気流下で、濾過反応器に収容された３０ミクロンのテフロンフィルターで濾過することによりジメシル酸塩を固体として単離した。ヘプタンですすいだ後、得られたペースト状の固体を乾燥皿に移し、続いて６９℃で予熱した真空オーブンに移した。真空下で２４．５時間乾燥した後、固体をガラス乳鉢および乳棒で粉砕した。得られた自由流動性固体を不純物分析のために提出し、固体はすべての純度の仕様を満たした。固体を真空下で６９℃でさらに９６ｈ乾燥させて残留イソプロパノールを除去した。その後、固体はイソプロパノール含量仕様および水含量仕様の両方を満たした。表題化合物を白色固体として得た（２５８．７ｇ；アッセイ補正収率９０．３％）。

【表５】

^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 2.28 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 2.79 (s, 6 H), 3.34 (dd, *J* = 5.4, 12.9 Hz, 1 H), 3.70 (dd, *J* = 8.9, 12.8 Hz, 1 H), 4.35 (dd, *J* = 5.5, 8.7 Hz, 1 H), 4.89 (s, 2 H), 6.99 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 7.53 (dd, *J* = 8.4, 14.9 Hz, 4 H), 7.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 8.00 (dd, *J* = 3.0, 9.0 Hz, 1 H), 8.21 (d, *J* = 6.7 Hz, 1 H), 8.34 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 8.39 (d, *J* = 6.7 Hz, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 9.49 (s, 1 H). 13C NMR (125 MHz, MeOD) δ 21.3, 21.9, 39.6, 42.8, 51.5, 66.8, 114.9, 125.3, 125.4, 125.7, 127.5, 129.6, 130.3, 131.7, 131.8, 132.4, 132.9, 133.4, 136.5, 138.6, 141.4, 141.9, 144.2, 146.7, 147.5, 168.6, 172.2. Chiral LC (>99% ee, Chiralpak AS-H). LC-MS (ES+): *m/z* = 454 (M+1), 476 (M+23)

【０１３０】

【表６】

^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 2.28 (s, 3 H), 2.38 (s, 6 H), 2.46 (s, 3 H), 3.13 (m, 1 H), 3.59 (m, 1 H), 4.24 (dd, *J* = 5.2, 8.9 Hz, 1 H), 5.28 (s, 2 H), 7.08 (d, *J* = 8.07 Hz, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 7.48 (s, 4 H), 7.74 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 7.99 (m, 4 H), 8.35 (d, *J* = 6.5 Hz, 1 H), 8.45 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 8.55 (d, *J* = 6.6 Hz, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 9.68 (s, 1 H). 13C NMR (125 MHz, d6-DMSO) δ 20.9, 21.2, 40.7, 49.8, 65.4, 113.3, 123.5, 123.8, 123.9, 126.1, 126.6, 126.7, 128.1, 128.6, 130.4, 131.8, 132.2, 132.4, 135.8, 136.2, 139.6, 142.5, 145.2, 146.1, 166.4, 170.5. Chiral LC (>99% ee, Chiralpak AS-H). LC-MS (ES+): m/z = 454 (M+1), 476 (M+23)

【０１３１】

【表７】

** ジ－ＨＣｌ塩：^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 2.25 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 3.05 (m, 1 H), 3.4 (m, 1 H), 3.98 (dd, *J* = 5.7, 8.4 Hz, 1 H), 5.23 (s, 2 H), 6.94 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.58 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 7.64 (dd, *J* = 2.1, 9.0 Hz, 1 H), 7.70 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.88 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 8.25 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 8.98 (s, 1 H). 13C NMR (75 MHz, MeOD) δ 21.3, 21.9, 45.3, 55.7, 66.9, 115.3, 122.1, 122.7, 127.0, 127.5, 129.4, 129.8, 129.9, 129.9, 131.8, 133.4, 137.6, 138.4, 138.7, 141.4, 142.2, 143.0, 144.1, 152.3, 168.6, 173.1. Chiral LC (>95% ee, Chiralpak AS-H); LC-MS (ES+): *m/z* = 454 (M+1)

【０１３２】

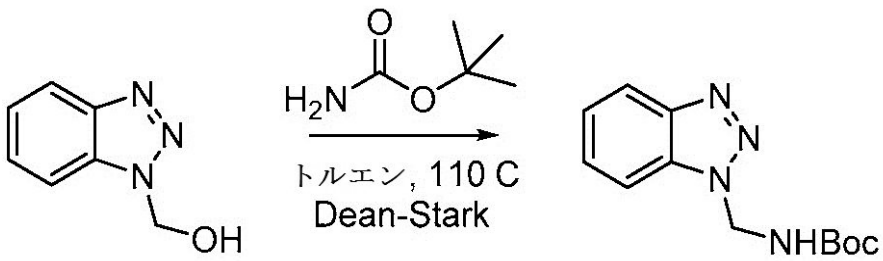
【表８】

**遊離塩基：^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 2.25(s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 2.98 (dd, *J* = 5.7, 12.9 Hz, 1 H), 3.35 (dd, *J* = 8.7, 12.8 Hz, 1 H), 3.87 (dd, *J* = 5.7, 8.6 Hz, 1 H), 5.23 (s, 2 H), 6.94 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 6.98 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.59 (d, *J* = 5.9 Hz, 1 H), 7.63 (d, 8.9 Hz, 1 H), 7.71 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 7.89 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 8.25 (d, *J* = 5.9 Hz, 1 H), 8.3 (s, 1 H), 8.9 (s, 1 H). 13C NMR (125 MHz, MeOD) δ 21.3, 21.9, 45.9, 56.8, 66.9, 115.2, 122.0, 122.7, 126.9, 127.5, 127.6, 129.3, 129.8, 129.8, 131.8, 133.4, 137.3, 138.4, 139.2, 141.4, 142.2, 143.0, 144.1, 152.3, 168.6, 173.5

【０１３３】

実施例８．Ｎ－Ｂｏｃ－１－アミノメチルベンゾトリアゾールの合成。

【化６９】



トルエン（２１７ｍＬ）中の１－（ヒドロキシメチル）ベンゾトリアゾール（１２ｇ、８０．５ｍｍｏｌ）に、ｔｅｒｔ－ブチルカルバメート（９．４ｇ、８０．５ｍｍｏｌ）およびｐ－トルエンスルホン酸一水和物（３０．７ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）を加え、溶液をＤｅａｎ－Ｓｔａｒｋトラップを用いて２４時間還流させた（１１０～１２０℃）。トルエンの半分を蒸発させ、溶液を０℃に冷却し、生成物を再結晶させた。トルエンをデカントし、新鮮なトルエン（５０～５５ｍＬ）を加えた。溶液を１００℃に加熱して溶解し、次いで再び０℃に冷却した。再結晶により、Ｎ－Ｂｏｃ－１－アミノメチルベンゾトリアゾール（１１．９ｇ、６０％、純度９４％）を得た。反復再結晶（２回）を行い、純粋なＮ－Ｂｏｃ－１－アミノメチルベンゾトリアゾール（＞９５％純度、９．９ｇ、５０％）を得た。

【表９】

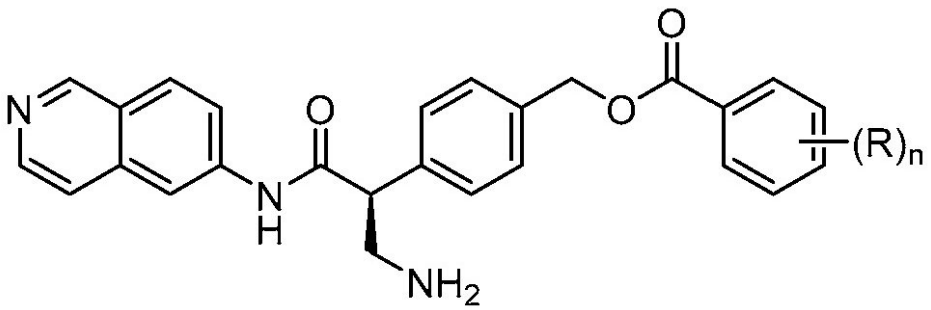
^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 1.36 (s, 9 H), 5.87 (d, *J* = 6.5Hz, 2 H), 7.40 (m, 1 H), 7.55 (m, 1 H), 7.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 8.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 8.40 (bt, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, d_6-DMSO) δ 27.9, 53.3, 79.2, 111.1, 119.0, 124.1, 127.3, 132.1, 145.4, 155.4. LC-MS (ES+): *m/z* = 249 (M+1), 271 (M+23)

【０１３４】
実施例９．Ｎ－Ｂｏｃ－１－アミノメチルベンゾトリアゾールの再結晶
Ｎ－Ｂｏｃ－１－アミノメチルベンゾトリアゾール（９０ｇ）を熱い（４０±５℃）アセトン（６０８ｍＬ）に溶解させ、濾過し（Ｗｈａｔｍａｎｎ　１濾紙）、アセトン（２×４０ｍＬ）で洗浄し、次いで濃縮した。固体にＩＰＡ（２×２５０ｍＬ）を添加し、毎回濃縮した。再びＩＰＡ（９００ｍＬ）を加え、溶液を２Ｌの３つ口丸底フラスコに移し、７０±５℃（透明溶液）に加熱した。溶液を室温に冷却し、一晩撹拌した。白色の結晶性沈殿物が観察された。混合物を－４０±５℃に冷却し、３０分間撹拌した。白色結晶を濾過し、ＩＰＡ（２×５０ｍＬ）で洗浄し、室温で１時間減圧乾燥した。次いで、結晶を真空下７０±５℃で４８時間乾燥させて、７１．１ｇ（７９％）の白色結晶性固体を得た。

【０１３５】
前述の詳細な説明および添付の実施例は、単なる例示に過ぎず、添付の特許請求の範囲およびその等価物によってのみ定義される本発明の範囲を限定するものではないことが理解される。

【０１３６】
開示された実施形態に対する様々な変更および修正は、当業者には明らかであろう。本発明の化学構造、置換基、誘導体、中間体、合成物、組成物、処方物、または使用方法に関連するものを含むが、これらに限定されないそのような変更および改変が、その精神および範囲から逸脱することなく行われ得る。

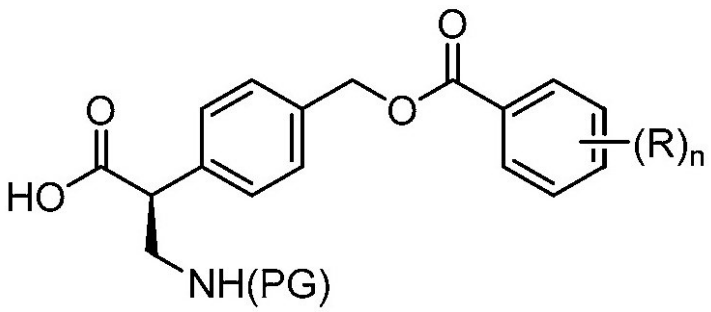
【０１３７】
（付記）
（付記１）
式（Ｉ－ａ）の化合物
【化７０】



(I-a)

（式中、各Ｒは、C_{1-4}アルキル、ハロゲン、C_{1-4}アルコキシおよびシアノからなる群から独立して選択され、ｎは０～３の整数である）、またはその薬学的に許容される塩を合成する方法であって、
（ａ）式（ＩＩ－ａ）の化合物

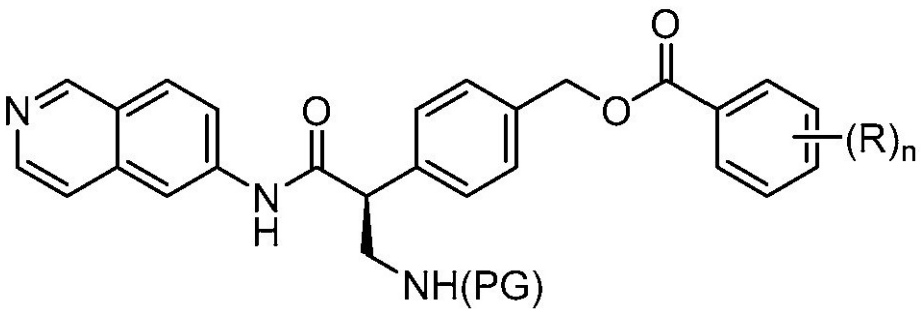
【化７１】



(II-a)

（式中、ＰＧは、窒素保護基である）を６－アミノイソキノリンと反応させて、式（ＩＩＩ－ａ）の化合物

【化７２】



(III-a)

（式中、各Ｒは、Ｃ$_{1-4}$アルキル、ハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルコキシおよびシアノからなる群から独立して選択され、ｎは０～３の整数である）を形成すること、

および、

（ｂ）前記窒素保護基を除去して式（Ｉ－ａ）の化合物を形成すること、

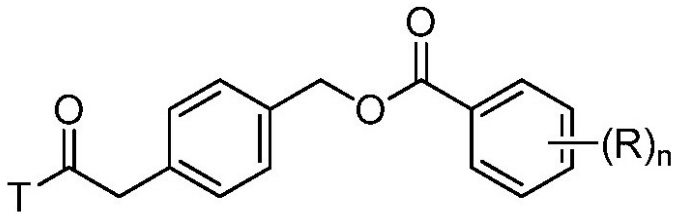
を含む、方法。

【０１３８】

（付記２）

（ａ）式（ＩＶ－ａ）の化合物

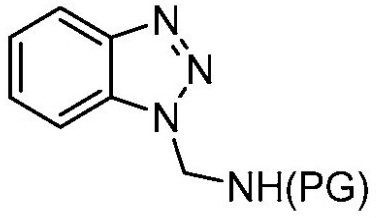
【化７３】



(IV-a)

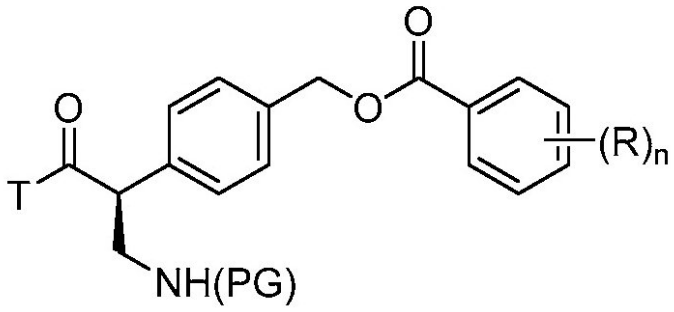
（式中、各Ｒは、Ｃ$_{1-4}$アルキル、ハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルコキシおよびシアノからなる群から独立して選択され、ｎは０～３の整数であり、Ｔはキラル補助剤である）を

【化７４】



（式中、ＰＧは、窒素保護基である）と、塩基の存在下で、反応させて、式（Ｖ－ａ）の化合物

【化７５】



(V-a)

（式中、各Ｒは、Ｃ$_{1-4}$アルキル、ハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルコキシおよびシアノからなる群から独立して選択され、ｎは０～３の整数であり、Ｔはキラル補助剤である）を形成すること、および、

（ｂ）前記キラル補助剤を除去して式（ＩＩ－ａ）の化合物を形成すること、

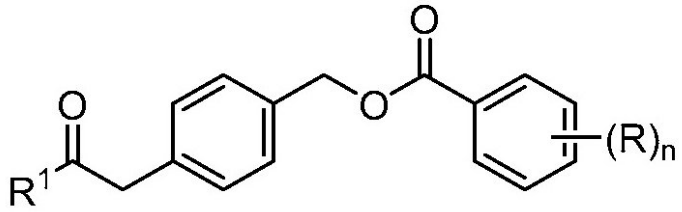
をさらに含む、付記１に記載の方法。

【０１３９】

（付記３）

式（ＶＩＩＩ－ａ）の化合物

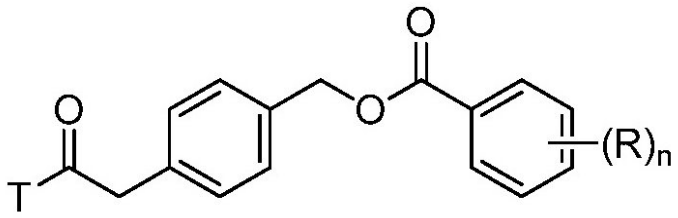
【化７６】



(VIII-a)

（式中、各Ｒは、Ｃ$_{1-4}$アルキル、ハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルコキシおよびシアノからなる群から独立して選択され、ｎは０～３の整数であり、Ｒ^{1}は、ハロゲン、ＯＲ^{a}、ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{b}、ＳＲ^{a}、またはＳＣ（Ｏ）Ｒ^{b}であり、Ｒ^{a}は、Ｈ、アルキル、またはアリールであり、Ｒ^{b}は、アルキルまたはアリールである）を式（ＩＶ－ａ）の化合物

【化７７】



(IV-a)

（式中、各Ｒは、Ｃ$_{1-4}$アルキル、ハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルコキシおよびシアノからなる群から独立して選択され、ｎは０～３の整数であり、Ｔはキラル補助剤である）に変換させること、をさらに含む、付記２に記載の方法。

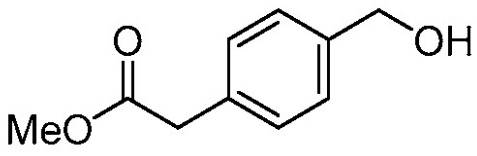
【０１４０】

（付記４）

式（ＩＩ－ａ）の化合物が、

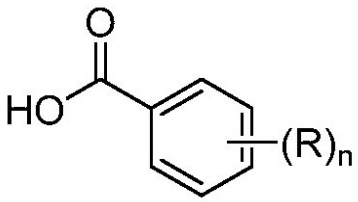
（ａ）

【化７８】



を式（ＶＩ－ａ）の化合物

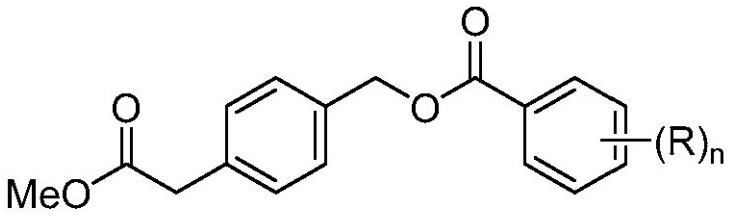
【化７９】



(VI-a)

（式中、各Ｒは、Ｃ$_{1-4}$アルキル、ハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルコキシおよびシアノからなる群から独立して選択され、ｎは０～３の整数である）と反応させて、式（ＶＩＩ－ａ）の化合物

【化８０】



(VII-a)

（式中、各Ｒは、Ｃ$_{1-4}$アルキル、ハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルコキシおよびシアノからなる群から独立して選択され、ｎは０～３の整数である）を形成すること、および、

（ｂ）式（ＶＩＩ－ａ）の化合物を式（ＶＩＩＩ－ａ）の化合物に変換すること、

を含む方法により合成される、付記３に記載の方法。

【０１４１】

（付記５）

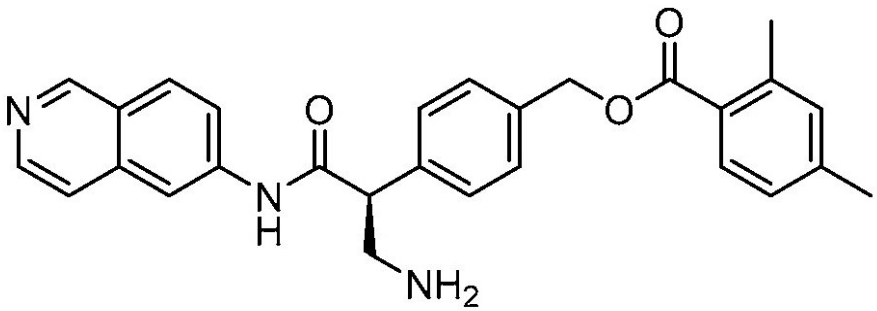
ｎが２であり、各Ｒがメチルである、付記１～４のいずれか１つに記載の方法。

【０１４２】

（付記６）

式（Ｉ－ａ）の化合物が、

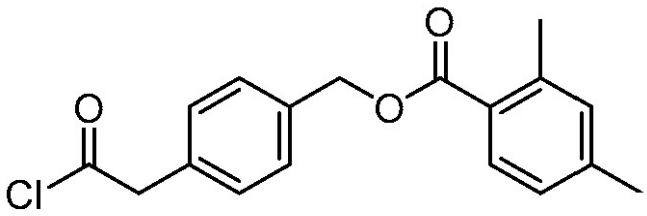
【化８１】



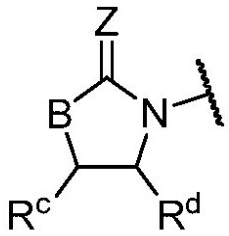
である、付記１～５のいずれか１つに記載の方法。

【０１４３】

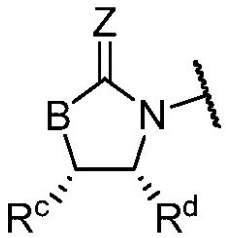
（付記７）
式（ＶＩＩＩ－ａ）の化合物が、
【化８２】



である、付記３～６のいずれか１つに記載の方法。
【０１４４】
（付記８）
ｎが０である、付記１～４のいずれか１つに記載の方法。
【０１４５】
（付記９）
Ｔが、
【化８３】

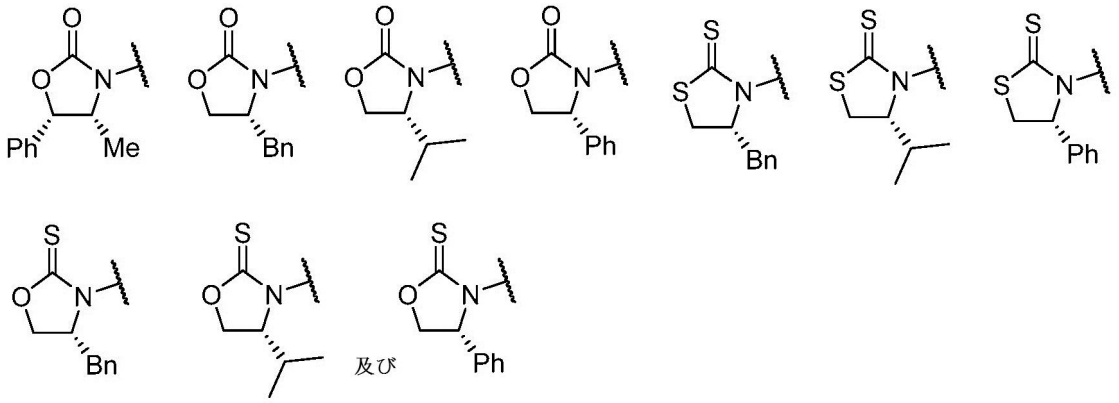


（式中、
Ｚは、ＳまたはＯであり、
Ｂは、ＳまたはＯであり、
R^cは、水素、C_{1-4}アルキル、またはアリールであり、
R^dは、C_{1-4}アルキル、C_{3-7}分枝アルキル、アリールアルキルまたはアリールである）
である、付記２～８のいずれか１つに記載の方法。
【０１４６】
（付記１０）
Ｔが、
【化８４】

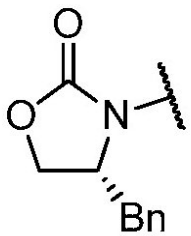


（式中、

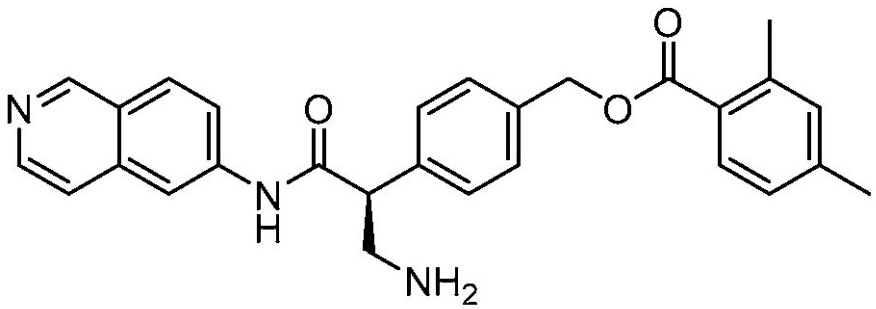
Ｚは、ＳまたはＯであり、
Ｂは、ＳまたはＯであり、
Ｒ^{c} は、水素またはアリールであり、
Ｒ^{d}は、Ｃ$_{1-4}$アルキル、アリールアルキルまたはアリールである）
である、付記９に記載の方法。
【０１４７】
（付記１１）
Ｔが、
【化８５】



からなる群から選択される、付記１０に記載の方法。
【０１４８】
（付記１２）
Ｔが、
【化８６】

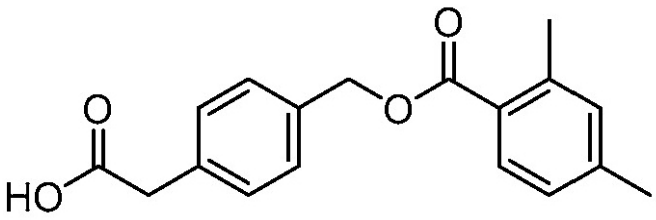


である、付記１１に記載の方法。
【０１４９】
（付記１３）
以下の式の化合物
【化８７】

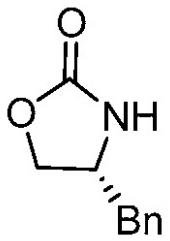


、またはその薬学的に許容される塩を合成する方法であって、

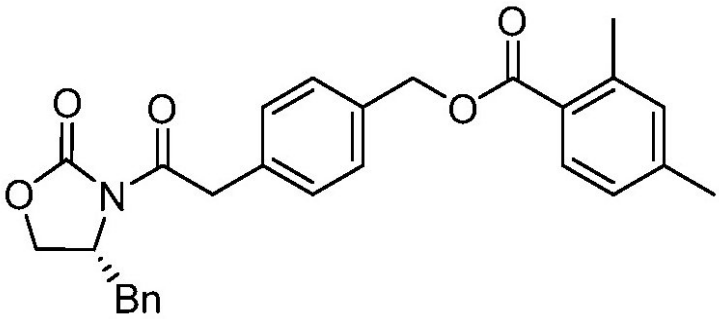
（ａ）
【化８８】



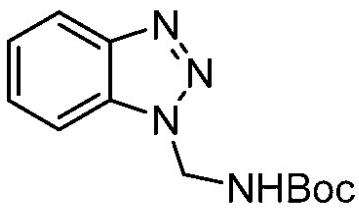
を塩素化剤と反応させて、酸塩化物を形成することと、
（ｂ）前記酸塩化物をｎ－ヘプタンから結晶化させて、精製された酸塩化物を形成することと、
（ｃ）塩基の存在下で、前記精製された酸塩化物を
【化８９】



と反応させて、
【化９０】

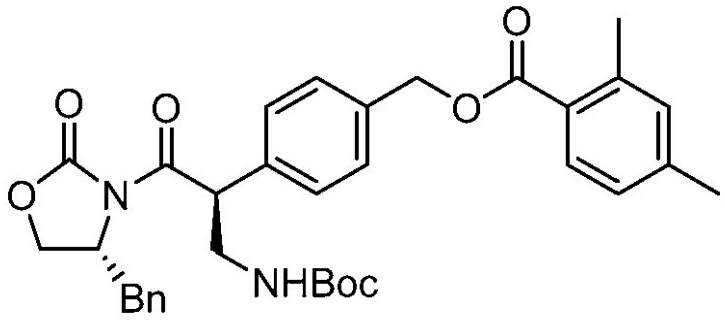


を形成することと、
（ｄ）－５０℃および－２０℃の間の温度で塩基の存在下で前記工程（ｃ）の生成物を
【化９１】



と反応させて、

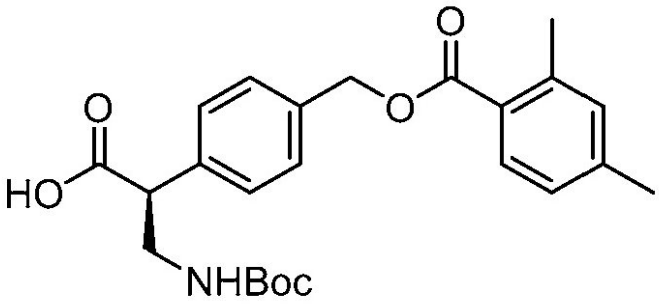
【化９２】



を形成することと、

（ｅ）前記工程（ｄ）の生成物をＬｉＯＯＨと反応させて、

【化９３】

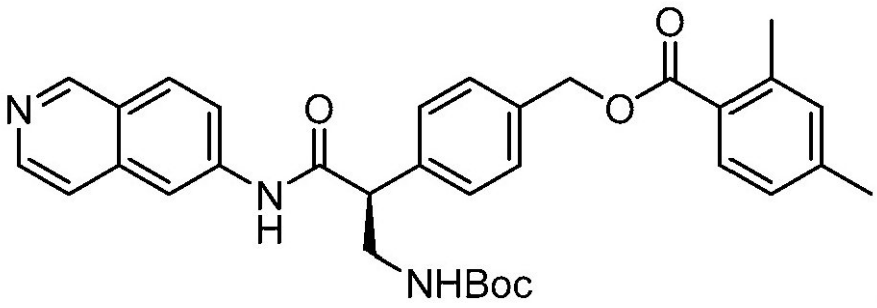


を形成することと、

（ｆ）前記工程（ｅ）の生成物を再結晶させて、精製された前記工程（ｅ）の生成物を形成することと、

（ｇ）前記工程（ｆ）の精製された生成物のカルボン酸基を活性化させると共に、前記活性化カルボン酸を６－アミノイソキノリンと反応させて、

【化９４】

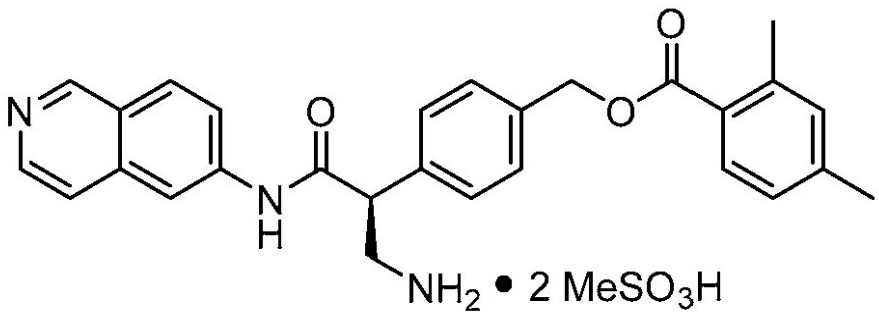


を形成することと、

（ｈ）前記工程（ｇ）の生成物を再結晶することと、

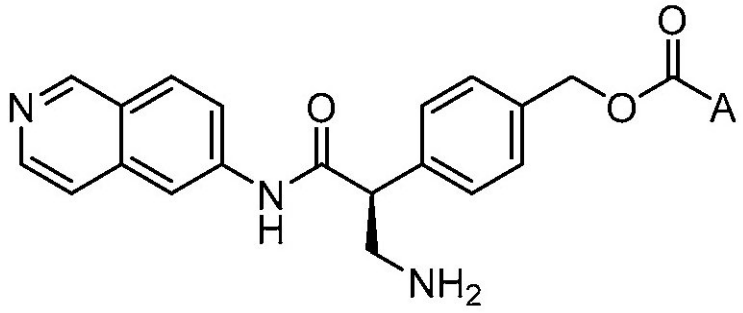
（ｉ）前記工程（ｈ）の生成物を少なくとも２当量の$MeSO_3H$と反応させて、

【化９５】



を形成することと、
含む、方法。
【０１５０】
（付記１４）
前記工程（ａ）の塩素化剤が、塩化オキサリルまたは塩化チオニルである、付記１３に記載の方法。
【０１５１】
（付記１５）
前記工程（ｃ）の塩基が、ＮａＨ、ＬｉＨ、ＫＨ、ｎＢｕＬｉ、ｓｅｃＢｕＬｉ、ＬｉＨＭＤＳ、ＮａＨＭＤＳ、またはＫＨＭＤＳであり、前記工程（ｂ）が－９０℃および５０℃の間の温度で行われる、付記１３に記載の方法。
【０１５２】
（付記１６）
前記工程（ｄ）の塩基が、ＬｉＨＭＤＳまたはＮａＨである、付記１３に記載の方法。
【０１５３】
（付記１７）
前記ＬｉＯＯＨが、水酸化リチウムおよび過酸化水素によってその場で形成される、付記１３に記載の方法。
【０１５４】
（付記１８）
前記カルボン酸基が、約０℃の温度で、トリクロロジメチルエチルクロロホルメートおよびコリジンを添加することによって、前記工程（ｇ）において活性化される、付記１３に記載の方法。
【０１５５】
（付記１９）
前記工程（ｆ）の精製された生成物、６－アミノイソキノリン、およびコリジンを混合し、続いてトリクロロジメチルエチルクロロホルメートを添加する、付記１８に記載の方法。
【０１５６】
（付記２０）
前記カルボン酸基は、混合無水物中間体への変換によって活性化される、付記１８に記載の方法。
【０１５７】
（付記２１）
式（Ｉ）の化合物、

【化９６】

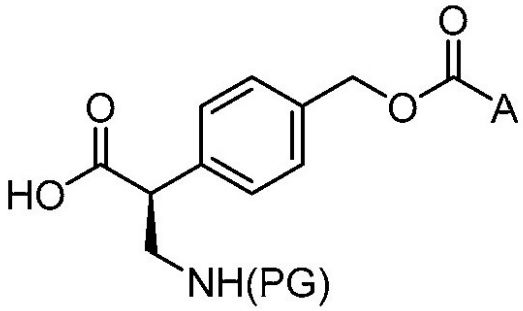


(I)

（式中、Ａは、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、およびシアノからなる群から独立して選択される０～３個の置換基で置換されたシクロヘキシルまたはフェニルである）、またはその薬学的に許容される塩を合成する方法であって、

（ａ）式（ＩＩ）の化合物

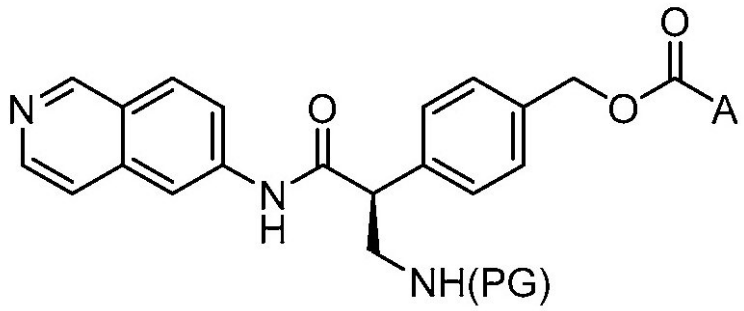
【化９７】



(II)

（式中、ＰＧは、窒素保護基である）を６－アミノイソキノリンと反応させて、式（ＩＩＩ）の化合物

【化９８】



(III)

（式中、Ａは、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、およびシアノからなる群から独立して選択される０～３個の置換基で置換されたシクロヘキシルまたはフェニルである）を形成すること、および、

（ｂ）前記窒素保護基を除去して式（Ｉ）の化合物を形成すること、

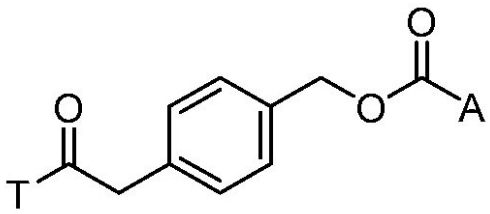
を含む、方法。

【０１５８】

（付記２２）

（ａ）式（ＩＶ）の化合物

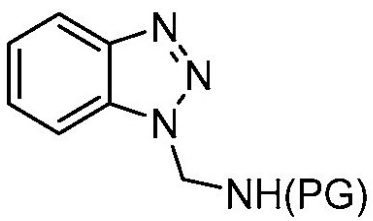
【化９９】



(IV)

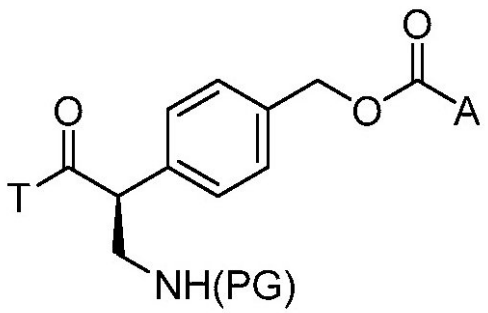
（式中、Ａは、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、およびシアノからなる群から独立して選択される０～３個の置換基で置換されたシクロヘキシルまたはフェニルであり、Ｔはキラル補助剤である）を

【化１００】



（式中、ＰＧは、窒素保護基である）と反応させて、式（Ｖ）の化合物

【化１０１】



(V)

（式中、Ａは、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、およびシアノからなる群から独立して選択される０～３個の置換基で置換されたシクロヘキシルまたはフェニルであり、Ｔはキラル補助剤である）を形成すること、および、

（ｂ）前記キラル補助剤を除去して式（ＩＩ）の化合物を形成すること、

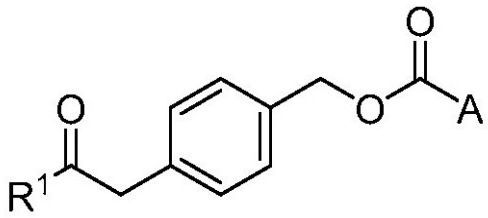
をさらに含む、付記２１に記載の方法。

【０１５９】

（付記２３）

式（ＶＩＩＩ）の化合物

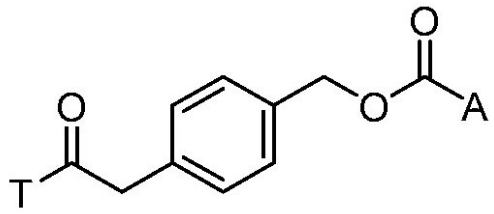
【化１０２】



(VIII)

（式中、Ａは、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、およびシアノからなる群から独立して選択される０～３個の置換基で置換されたシクロヘキシルまたはフェニルであり、R^1は、ハロゲン、OR^a、$OC(O)R^b$、SR^a、または$SC(O)R^b$であり、R^aは、Ｈ、アルキル、またはアリールであり、R^bは、アルキルまたはアリールである）を式（ＩＶ）の化合物

【化１０３】



(IV)

（式中、Ａは、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、およびシアノからなる群から独立して選択される０～３個の置換基で置換されたシクロヘキシルまたはフェニルであり、Ｔはキラル補助剤である）に変換させること、をさらに含む、付記２２に記載の方法。

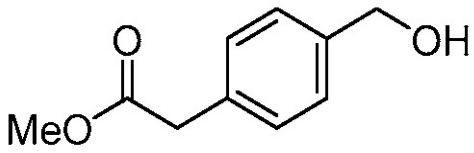
【０１６０】

（付記２４）

式（ＩＩ）の化合物が、

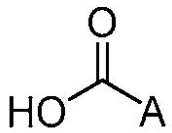
（ａ）

【化１０４】



を式（ＶＩ）の化合物

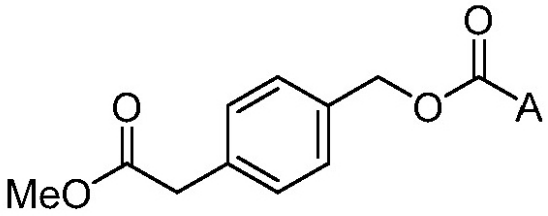
【化１０５】



(VI)

（式中、Ａは、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、およびシアノからなる群から独立して選択される０～３個の置換基で置換されたシクロヘキシルまたはフェニルである）と反応させて、式（ＶＩＩ）の化合物

【化１０６】



(VII-a)

（式中、Ａは、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、およびシアノからなる群から独立して選択される０～３個の置換基で置換されたシクロヘキシルまたはフェニルである）を形成すること、および、

（ｂ）式（ＶＩＩ）の化合物を式（ＶＩＩＩ）の化合物に変換すること、

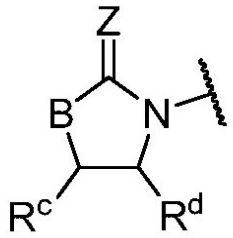
を含む方法により合成される、付記２３に記載の方法。

【０１６１】

（付記２５）

Ｔが、

【化１０７】



（式中、

Ｚは、ＳまたはＯであり、

Ｂは、ＳまたはＯであり、

R^cは、水素、C_{1-4}アルキルまたはアリールであり、

R^dは、C_{1-4}アルキル、C_{3-7}分枝アルキル、アリールアルキルまたはアリールである）

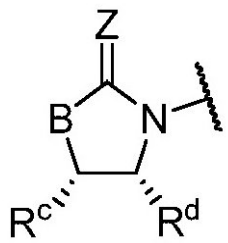
である、付記２２～２４のいずれか１つに記載の方法。

【０１６２】

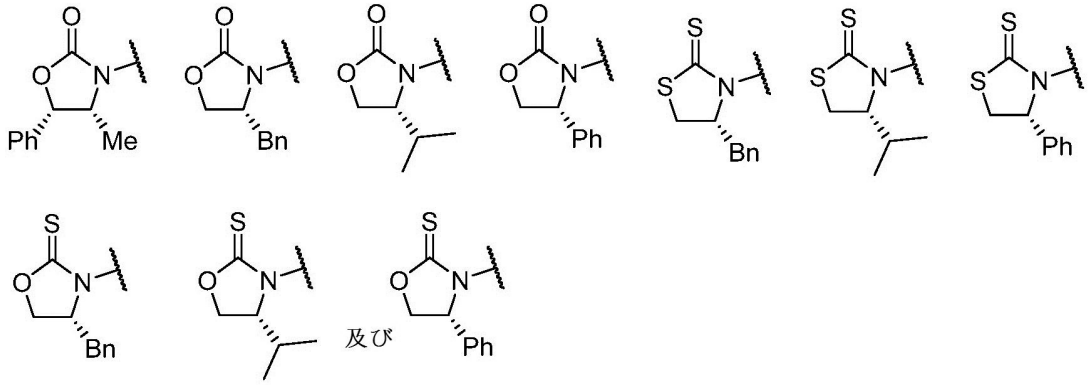
（付記２６）

Ｔが、

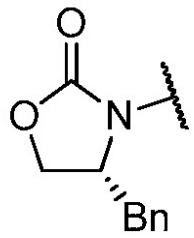
【化１０８】



（式中、
Ｚは、ＳまたはＯであり、
Ｂは、ＳまたはＯであり、
Ｒ^{c} は、水素またはアリールであり、
Ｒ^{d} は、Ｃ$_{1-4}$アルキル、アリールアルキルまたはアリールである）
である、付記２５に記載の方法。
【０１６３】
（付記２７）
Ｔが、
【化１０９】

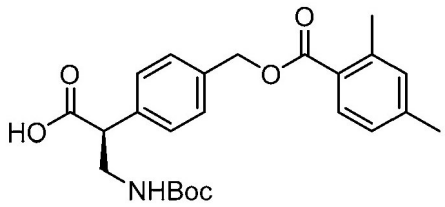


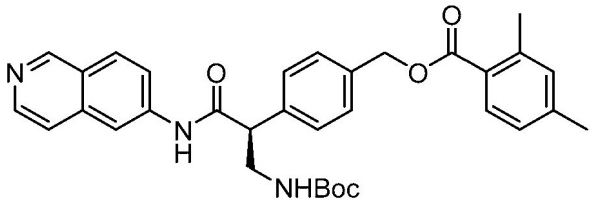
からなる群から選択される、付記２６に記載の方法。
【０１６４】
（付記２８）
Ｔが、
【化１１０】

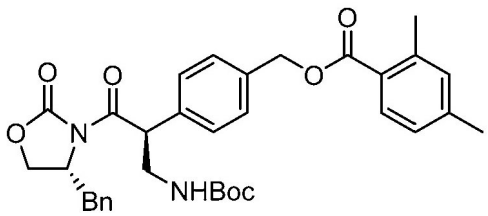


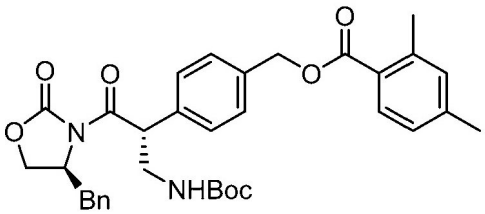
である、付記２７に記載の方法。
【０１６５】
（付記２９）

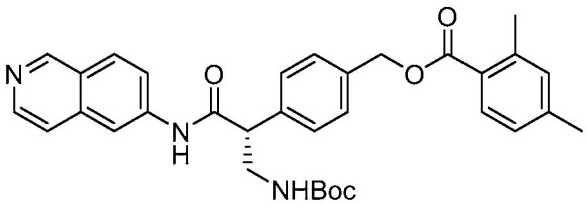
【化１１１－１】

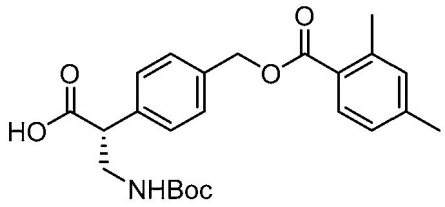

O
O
HO
NHBoc


N
O
O
N
H
NHBoc

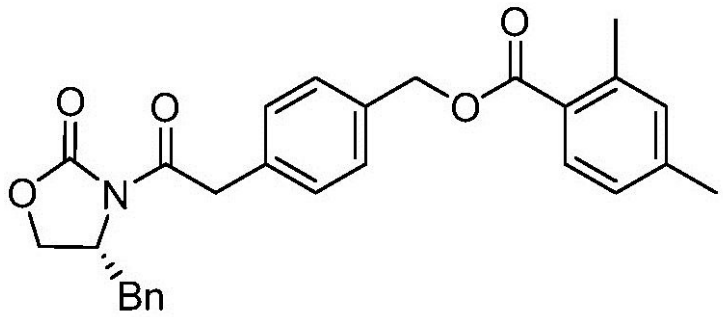

O
O
O
O
N
Bn
NHBoc

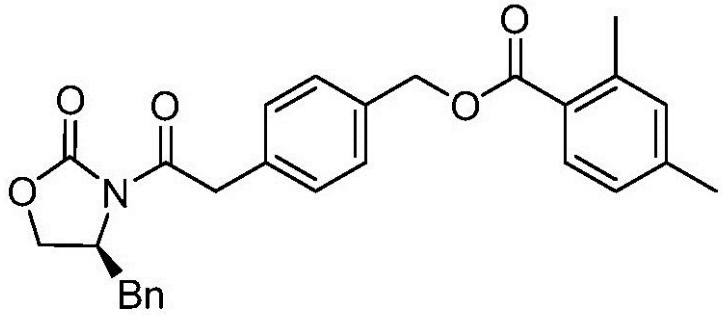

O
O
O
O
N
Bn
NHBoc

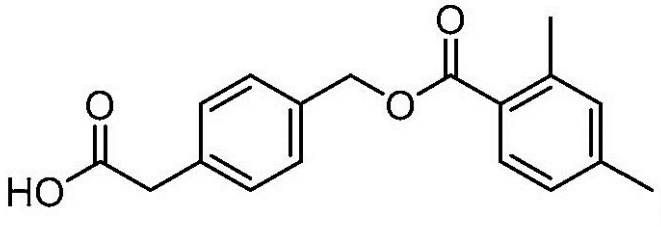

N
O
O
N
H
NHBoc


O
O
HO
NHBoc

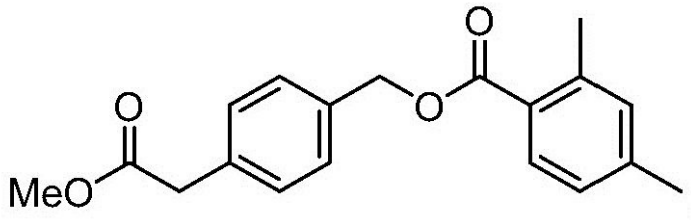
【化１１１－２】







及び

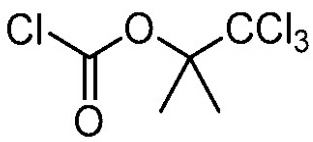


からなる群から選択される、化合物。

【０１６６】

（付記３０）

【化１１２】

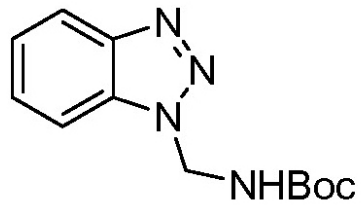


および塩基の存在下で、アミンまたはアルコールをカルボン酸と反応させることを含む、アミド結合またはエステル結合を形成する方法。

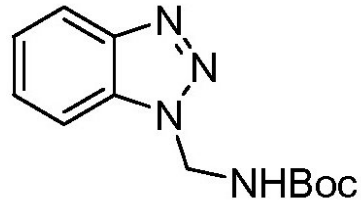
【０１６７】

（付記３１）

前記アミンが、芳香族アミンである、付記３１に記載の方法。
【０１６８】
（付記３２）
前記アルコールが、芳香族アルコールである、付記３２に記載の方法。
【０１６９】
（付記３３）
【化１１３】



による化合物。
【０１７０】
（付記３４）
塩基の存在下で、オキサゾリジニルイミドを
【化１１４】



と反応させることを含む、アルファ－アルキル化イミドを合成する方法。

フロントページの続き

(72)発明者　スターディバント、ジル　エム
アメリカ合衆国　２７５１６　ノースカロライナ州　チャペルヒル　クローフォードダイアリーロード３９３０
(72)発明者　デロング、ミッチェル　エイ
アメリカ合衆国　２７５１４　ノースカロライナ州　チャペルヒル　ヒルクレストサークル２１２
(72)発明者　シャンブールニエ、ジル
アメリカ合衆国　４８４０８　ミシガン州　アンアーバー　ブルックビューコート４０５５
(72)発明者　パムメント、マイケル　ジー
アメリカ合衆国　４８１０４　ミシガン州　アンアーバー　グラッドストーンアベニュー２５３０
(72)発明者　フェディイ、ビクター
アメリカ合衆国　４８１９７　ミシガン州　イプシランティ　ハンティントンドライブ５７０２

審査官　山本　昌広

(56)参考文献　特表２０１２－５２５３８６（ＪＰ，Ａ）
特表２０１２－５２５４４２（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ　２１７／００－２１７／２６
Ｃ０７Ｂ　６１／００
ＣＡｐｌｕｓ（ＳＴＮ）
ＣＡＳＲＥＡＣＴ（ＳＴＮ）
ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）