

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-516199
(P2024-516199A)

(43)公表日 令和6年4月12日(2024.4.12)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D 455/06 (2006.01)		C 0 7 D 455/06		4 C 0 7 6	
A 6 1 K 31/4375(2006.01)		A 6 1 K 31/4375		4 C 0 8 6	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00		1 1 1	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)		A 6 1 P 25/00			
A 6 1 P 25/18 (2006.01)		A 6 1 P 25/18			
		審査請求 未請求 予備審査請求 未請求		(全77頁) 最終頁に続く	
(21)出願番号	特願2023-565369(P2023-565369)	(71)出願人	398005054		
(86)(22)出願日	令和4年4月25日(2022.4.25)		ニューロクライン バイオサイエンシー		
(85)翻訳文提出日	令和5年12月21日(2023.12.21)		ズ, インコーポレイテッド		
(86)国際出願番号	PCT/US2022/026208		アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1		
(87)国際公開番号	WO2022/232060		3 0 , サン ディエゴ, エル カミノ レ		
(87)国際公開日	令和4年11月3日(2022.11.3)		アル 1 2 7 8 0		
(31)優先権主張番号	63/180,043	(74)代理人	100078282		
(32)優先日	令和3年4月26日(2021.4.26)		弁理士 山本 秀策		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100113413		
(31)優先権主張番号	63/286,764		弁理士 森下 夏樹		
(32)優先日	令和3年12月7日(2021.12.7)	(74)代理人	100181674		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 飯田 貴敏		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	(74)代理人	100181641		
	最終頁に続く		弁理士 石川 大輔		
		(74)代理人	230113332	最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 バルベナジンの合成方法

(57)【要約】

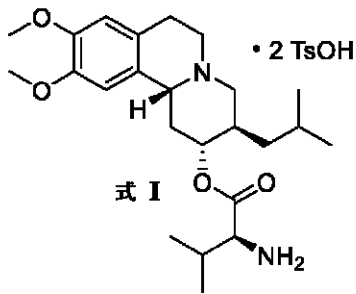
本出願は、遅発性ジスキネジア（T D）などの運動過剰障害の処置で有用な小胞モノアミン輸送体2（V M A T 2）の阻害剤である（S）－（2 R, 3 R, 1 1 b R）－3－イソブチル－9, 1 0－ジメトキシ－2, 3, 4, 6, 7, 1 1 b－ヘキサヒドロ－1 H－ピリド [2, 1－a] イソキノリン－2－イル2－アミノ－3－メチルブタノエートジ（4－メチルベンゼンスルホネート）を調製する方法に関する。本出願の別の態様は、医薬組成物を調製する方法であって、本明細書に記載された方法のいずれかに従って式Iの化合物を調製するステップと、式Iの化合物を薬学的に許容される担体および／または希釈剤とともに製剤化するステップとを含む方法を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物を調製する方法であって、

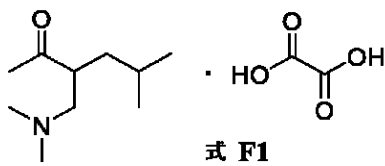
【化 9 6】



10

a) 式 F 1 の化合物を

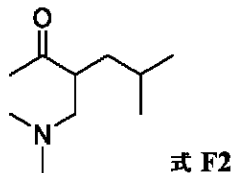
【化 9 7】



20

ステップ a) - 塩基と反応させて、式 F 2 の化合物を得るステップと、

【化 9 8】



30

b) 式 F 2 の前記化合物をヨウ化ナトリウムの存在下で式 F 3 の化合物と環化させて、

【化 9 9】



式 F 4 の化合物を得るステップと、

【化 1 0 0】

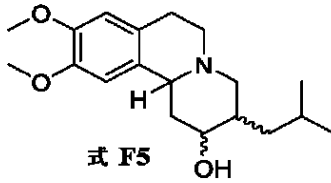


40

c) 還元剤を用いて、式 F 4 の前記化合物を還元して、式 F 5 の化合物を得るステップと、

50

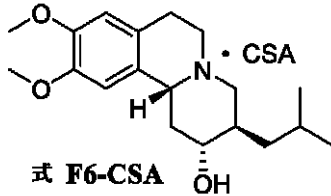
【化 1 0 1】



d) (S) - (+) - カンファースルホン酸 (CSA) を用いて、式 F 5 の前記化合物を分割して、式 F 6 - CSA の化合物を得るステップと、

10

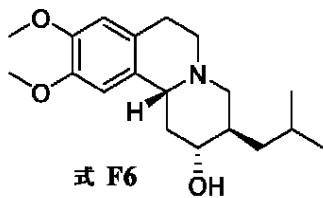
【化 1 0 2】



e) 式 F 6 - CSA の前記化合物をステップ e) - 塩基と反応させて、式 F 6 の化合物を得るステップと、

20

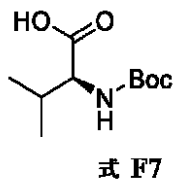
【化 1 0 3】



f) カップリング試薬を用いて、式 F 6 の前記化合物および式 F 7 のカルボン酸をカップリングさせて、

30

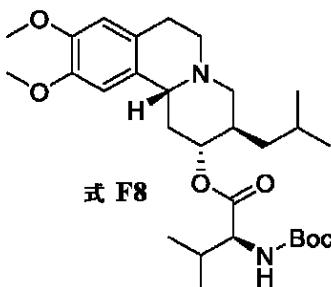
【化 1 0 4】



式 F 8 の化合物を得るステップと、

40

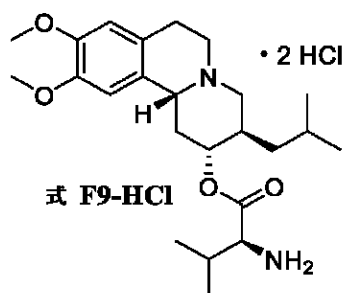
【化 1 0 5】



50

g) 塩化水素を用いて、式 F 8 の前記化合物を脱保護して、式 F 9 - H C l の化合物を得るステップと、

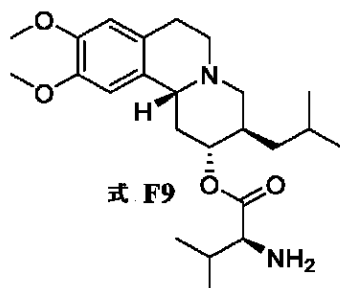
【化 1 0 6】



10

h) 式 F 9 - H C l の前記化合物をステップ h) - 塩基と反応させて、式 F 9 の化合物（遊離塩基）を得るステップと、

【化 1 0 7】



20

i) 式 F 9 の前記化合物を p - トルエンスルホン酸と反応させて、式 I の前記化合物を得るステップと
を含む方法。

【請求項 2】

式 F 1 の前記化合物とステップ a) - 塩基の反応が、ステップ a) - 溶媒の存在下で実施される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

式 F 1 の前記化合物とステップ a) - 塩基の反応が、メチル t e r t - ブチルエーテル (M T B E) を含むステップ a) - 溶媒の存在下で実施される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

式 F 1 の前記化合物とステップ a) - 塩基の反応が、メチル t e r t - ブチルエーテル (M T B E) の存在下で実施される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

式 F 1 の前記化合物とステップ a) - 塩基の反応が、水およびメチル t e r t - ブチルエーテル (M T B E) の存在下で実施される、請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 6】

前記ステップ a) - 塩基が、水酸化カリウムである、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記ステップ a) - 塩基が、水酸化カリウム水溶液である、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

式 F 1 の前記化合物とステップ a) - 塩基の反応が、約 1 0 ~ 約 1 2 の p H で実施される、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

50

【請求項 9】

式 F 1 の前記化合物とステップ a) - 塩基の反応が、約 11 の pH で実施される、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

ヨウ化ナトリウムの式 F 3 の前記化合物に対するモル比が、約 0.35 : 1 ~ 0.45 : 1 である、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

ステップ b) におけるヨウ化ナトリウムの存在下での式 F 2 の前記化合物と式 F 3 の化合物の環化が、環化ステップ溶媒中で実施される、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 12】

ステップ b) におけるヨウ化ナトリウムの存在下での式 F 2 の前記化合物と式 F 3 の化合物の環化が、イソプロパノール (IPA) および水を含む環化ステップ溶媒中で実施される、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

ステップ b) におけるヨウ化ナトリウムの存在下での式 F 2 の前記化合物と式 F 3 の化合物の環化が、イソプロパノール (IPA) および水中で実施される、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

ステップ c) における還元剤を用いた式 F 4 の前記化合物の還元が、還元ステップ溶媒中で実施される、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 15】

ステップ c) における還元剤を用いた式 F 4 の前記化合物の還元が、メチル tert - ブチルエーテル (MTBE) およびメタノールを含む還元ステップ溶媒中で実施される、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

ステップ c) における還元剤を用いた式 F 4 の前記化合物の還元が、メチル tert - ブチルエーテル (MTBE)、酢酸、およびメタノール中で実施される、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

ステップ c) における前記還元剤が、水素化ホウ素ナトリウムである、請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 18】

ステップ d) における (S) - (+) - カンファースルホン酸 (CSA) を用いた式 F 5 の前記化合物の分割が、分割ステップ溶媒中で実施される、請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 19】

ステップ d) における (S) - (+) - カンファースルホン酸 (CSA) を用いた式 F 5 の前記化合物の分割が、エタノールおよび水を含む分割ステップ溶媒中で実施される、請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 20】

ステップ d) における (S) - (+) - カンファースルホン酸 (CSA) を用いた式 F 5 の前記化合物の分割が、エタノールおよび水中で実施される、請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 21】

前記ステップ e) - 塩基が、水酸化ナトリウムである、請求項 1 から 20 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 22】

前記ステップ e) - 塩基が、水酸化ナトリウム水溶液である、請求項 1 から 20 のいずれか一項に記載の方法。

50

【請求項 23】

前記ステップ e) - 塩基が、水酸化カリウムである、請求項 1 から 20 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 24】

前記ステップ e) - 塩基が、水酸化カリウム水溶液である、請求項 1 から 20 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 25】

式 F 6 - C S A の前記化合物とステップ e) - 塩基の反応が、ステップ e) - 溶媒の存在下で実施される、請求項 1 から 24 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 26】

式 F 6 - C S A の前記化合物とステップ e) - 塩基の反応が、ジクロロメタンを含むステップ e) - 溶媒の存在下で実施される、請求項 1 から 24 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 27】

式 F 6 - C S A の前記化合物とステップ e) - 塩基の反応が、ジクロロメタンの存在下で実施される、請求項 1 から 24 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 28】

式 F 6 - C S A の前記化合物とステップ e) - 塩基の反応が、ジクロロメタンおよび水の存在下で実施される、請求項 1 から 24 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 29】

式 F 6 - C S A の前記化合物とステップ e) - 塩基の反応が、2-メチルテトラヒドロフラン (M e T H F) を含むステップ e) - 溶媒の存在下で実施される、請求項 1 から 24 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 30】

式 F 6 - C S A の前記化合物とステップ e) - 塩基の反応が、2-メチルテトラヒドロフラン (M e T H F) の存在下で実施される、請求項 1 から 24 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 31】

式 F 6 - C S A の前記化合物とステップ e) - 塩基の反応が、2-メチルテトラヒドロフラン (M e T H F) および水の存在下で実施される、請求項 1 から 24 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 32】

ステップ f) におけるカップリング試薬を用いた式 F 6 の前記化合物および式 F 7 のカルボン酸のカップリングが、カップリングステップ塩基の存在下で実施される、請求項 1 から 31 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 33】

ステップ f) におけるカップリング試薬を用いた式 F 6 の前記化合物および式 F 7 のカルボン酸のカップリングが、4-ジメチルアミノピリジン (D M A P) を含むカップリングステップ塩基の存在下で実施される、請求項 1 から 31 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 34】

ステップ f) におけるカップリング試薬を用いた式 F 6 の前記化合物および式 F 7 のカルボン酸のカップリングが、4-ジメチルアミノピリジン (D M A P) の存在下で実施される、請求項 1 から 31 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 35】

ステップ f) におけるカップリング試薬を用いた式 F 6 の前記化合物および式 F 7 のカルボン酸のカップリングが、カップリングステップ溶媒の存在下で実施される、請求項 1 から 34 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 36】

ステップ f) におけるカップリング試薬を用いた式 F 6 の前記化合物および式 F 7 のカルボン酸のカップリングが、ジクロロメタンを含むカップリングステップ溶媒の存在下で

50

実施される、請求項 1 から 34 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 37】

ステップ f) におけるカップリング試薬を用いた式 F 6 の前記化合物および式 F 7 のカルボン酸のカップリングが、ジクロロメタンの存在下で実施される、請求項 1 から 34 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 38】

ステップ f) におけるカップリング試薬を用いた式 F 6 の前記化合物および式 F 7 のカルボン酸のカップリングが、2-メチルテトラヒドロフラン (MeTHF) を含むカップリングステップ溶媒の存在下で実施される、請求項 1 から 34 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 39】

ステップ f) におけるカップリング試薬を用いた式 F 6 の前記化合物および式 F 7 のカルボン酸のカップリングが、2-メチルテトラヒドロフラン (MeTHF) の存在下で実施される、請求項 1 から 34 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 40】

前記カップリング試薬が、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 (EDC·HCl) である、請求項 1 から 39 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 41】

前記カップリング試薬が、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド (EDCI) である、請求項 1 から 39 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 42】

ステップ g) における前記塩化水素が、塩化水素ジオキサン混合物である、請求項 1 から 41 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 43】

ステップ g) における前記塩化水素が、塩化水素イソプロパノール (IPA) 混合物である、請求項 1 から 41 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 44】

ステップ g) における前記塩化水素が実質的に無水である、請求項 1 から 41 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 45】

ステップ g) における塩化水素を用いた式 F 8 の前記化合物の脱保護が、脱保護ステップ溶媒中で実施される、請求項 1 から 44 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 46】

ステップ g) における塩化水素を用いた式 F 8 の前記化合物の脱保護が、ジクロロメタンを含む脱保護ステップ溶媒中で実施される、請求項 1 から 44 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 47】

ステップ g) における塩化水素を用いた式 F 8 の前記化合物の脱保護が、ジクロロメタン中で実施される、請求項 1 から 44 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 48】

ステップ g) における塩化水素を用いた式 F 8 の前記化合物の脱保護が、2-メチルテトラヒドロフラン (MeTHF) を含む脱保護ステップ溶媒中で実施される、請求項 1 から 44 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 49】

ステップ g) における塩化水素を用いた式 F 8 の前記化合物の脱保護が、2-メチルテトラヒドロフラン (MeTHF) および酢酸エチル (EtOAc) を含む脱保護ステップ溶媒中で実施される、請求項 1 から 44 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 50】

ステップ g) における塩化水素を用いた式 F 8 の前記化合物の脱保護が、2-メチルテ

50

トラヒドロフラン (MeTHF) 中で実施される、請求項 1 から 44 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 51】

ステップ g) における塩化水素を用いた式 F 8 の前記化合物の脱保護が、2-メチルテトラヒドロフラン (MeTHF) および酢酸エチル (EtOAc) 中で実施される、請求項 1 から 44 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 52】

ステップ g) 後およびステップ h) 前に、前記方法が、

- 1) 式 F 9-HCl の前記化合物を、ジクロロメタンを含む溶媒の存在下で炭酸水素ナトリウム水溶液と反応させて、式 F 9 の化合物 (遊離塩基) を得るステップと、
 - 2) アセトニトリルを含む溶媒中の式 F 9 の前記化合物 (遊離塩基) を塩化水素イソプロパノール混合物と反応させて、式 F 9-HCl の前記化合物を得るステップと
- をさらに含む、請求項 1 から 51 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 53】

前記ステップ h) -塩基が、炭酸水素ナトリウムである、請求項 1 から 52 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 54】

前記ステップ h) -塩基が炭酸水素ナトリウム水溶液である、請求項 1 から 52 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 55】

式 F 9-HCl の前記化合物とステップ h) -塩基の反応が、ステップ h) -溶媒の存在下で実施される、請求項 1 から 54 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 56】

式 F 9-HCl の前記化合物とステップ h) -塩基の反応が、ジクロロメタンを含むステップ h) -溶媒の存在下で実施される、請求項 1 から 54 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 57】

式 F 9-HCl の前記化合物とステップ h) -塩基の反応が、ジクロロメタンの存在下で実施される、請求項 1 から 54 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 58】

式 F 9-HCl の前記化合物とステップ h) -塩基の反応が、ジクロロメタンおよび水の存在下で実施される、請求項 1 から 54 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 59】

式 F 9-HCl の前記化合物とステップ h) -塩基の反応が、2-メチルテトラヒドロフラン (MeTHF) を含むステップ h) -溶媒の存在下で実施される、請求項 1 から 54 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 60】

式 F 9-HCl の前記化合物とステップ h) -塩基の反応が、酢酸エチル (EtOAc) を含むステップ h) -溶媒の存在下で実施される、請求項 1 から 54 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 61】

式 F 9-HCl の前記化合物とステップ h) -塩基の反応が、2-メチルテトラヒドロフラン (MeTHF) および酢酸エチル (EtOAc) を含むステップ h) -溶媒の存在下で実施される、請求項 1 から 54 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 62】

式 F 9-HCl の前記化合物とステップ h) -塩基の反応が、2-メチルテトラヒドロフラン (MeTHF) および酢酸エチル (EtOAc) 中で実施される、請求項 1 から 54 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 63】

ステップ i) における式 F 9 の前記化合物と p-トルエンスルホン酸の反応が、アセト

50

ニトリルを含む溶媒中で実施される、請求項 1 から 6 2 のいずれか一項に記載の方法。

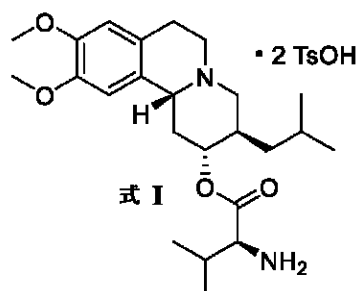
【請求項 6 4】

ステップ i) における式 F 9 の前記化合物と p-トルエンスルホン酸の反応が、アセトニトリル中で実施される、請求項 1 から 6 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 5】

式 I の化合物を調製する方法であって、

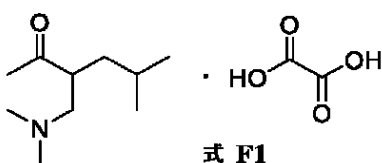
【化 1 0 8】



10

a) 式 F 1 の化合物を

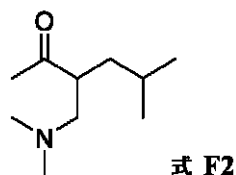
【化 1 0 9】



20

メチル tert-ブチルエーテル (MTBE) の存在下で水酸化カリウム水溶液と反応させて、式 F 2 の化合物を得るステップと、

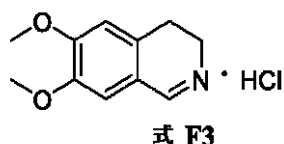
【化 1 1 0】



30

b) 式 F 2 の前記化合物をヨウ化ナトリウム、イソプロパノール (IPA)、および水の存在下で式 F 3 の化合物と環化させて、

【化 1 1 1】

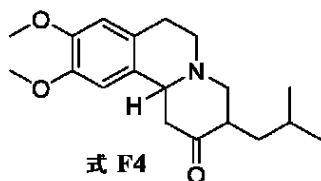


40

式 F 4 の化合物を得るステップと、

50

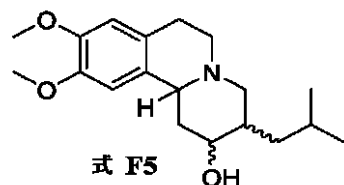
【化 1 1 2】



c) 水素化ホウ素ナトリウムを用いて、式 F 4 の前記化合物をメチル *tert*-ブチルエーテル (MTBE)、酢酸、およびメタノールの存在下で還元して、式 F 5 の化合物を得るステップと、

10

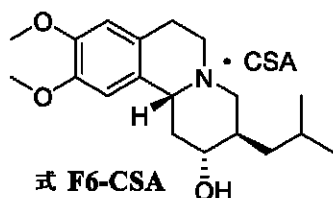
【化 1 1 3】



d) (S) - (+) - カンファースルホン酸 (CSA) を用いて、式 F 5 の前記化合物をエタノールおよび水中で分割して、式 F 6 - CSA の化合物を得るステップと、

20

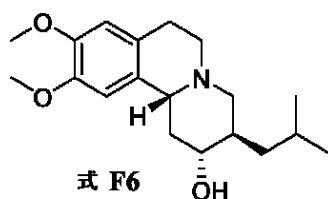
【化 1 1 4】



e) 式 F 6 - CSA の前記化合物をジクロロメタン中で水酸化ナトリウム水溶液と反応させて、式 F 6 の化合物を得るステップと、

30

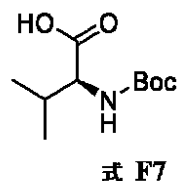
【化 1 1 5】



f) 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 (EDC · HCl) を用いて、式 F 6 の前記化合物および式 F 7 のカルボン酸を

40

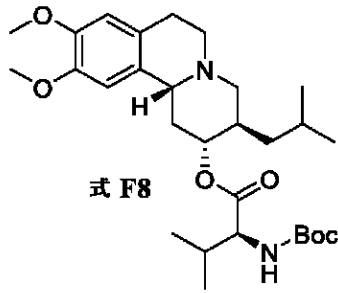
【化 1 1 6】



4 - ジメチルアミノピリジン (DMAP) およびジクロロメタンの存在下でカップリングさせて、式 F 8 の化合物を得るステップと、

50

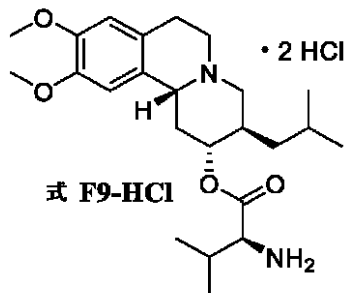
【化 1 1 7】



10

g) 塩化水素およびジオキサンを混合物を用いて、式 F 8 の前記化合物をジクロロメタンの存在下で脱保護して、式 F 9 - H C l の化合物を得るステップと、

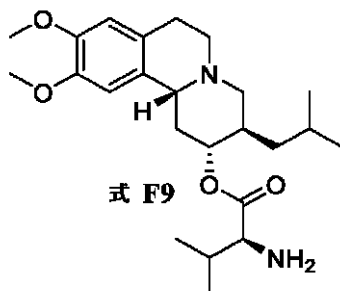
【化 1 1 8】



20

h) 式 F 9 - H C l の前記化合物をジクロロメタンの存在下で炭酸水素ナトリウム水溶液と反応させて、式 F 9 の化合物（遊離塩基）を得るステップと、

【化 1 1 9】



30

i) 式 F 9 の前記化合物を、アセトニトリルの存在下で p-トルエンスルホン酸と反応させて、式 I の前記化合物を得るステップとを含む方法。

【請求項 6 6】

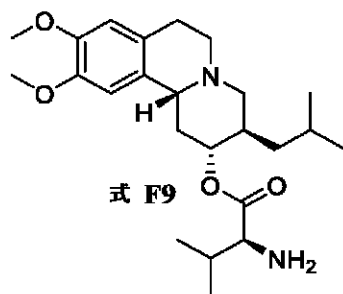
ステップ g) 後およびステップ h) 前に、

40

1) 式 F 9 - H C l の前記化合物を、ジクロロメタンを含む溶媒の存在下で炭酸水素ナトリウム水溶液と反応させて、式 F 9 の化合物（遊離塩基）を得るステップと、

50

【化 1 2 0】



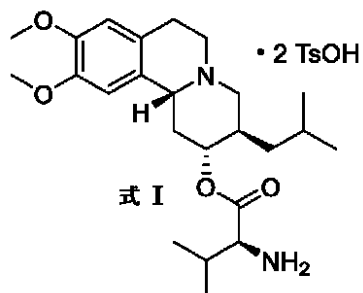
10

2) アセトニトリルを含む溶媒中の式 F 9 の前記化合物（遊離塩基）を塩化水素イソプロパノール混合物と反応させて、式 F 9 - H C l の前記化合物を得るステップとをさらに含む、請求項 6 5 に記載の方法。

【請求項 6 7】

式 I の化合物を調製する方法であって、

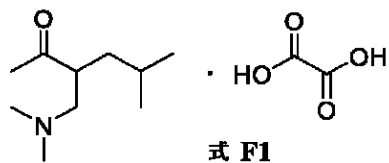
【化 1 2 1】



20

a) 式 F 1 の化合物を

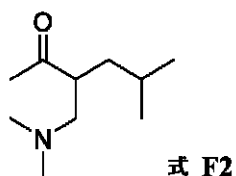
【化 1 2 2】



30

メチル tert -ブチルエーテル（MTBE）の存在下で水酸化カリウム水溶液と反応させて、式 F 2 の化合物を得るステップと、

【化 1 2 3】

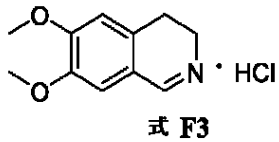


40

b) 式 F 2 の前記化合物をヨウ化ナトリウム、イソプロパノール（IPA）、および水の存在下で式 F 3 の化合物と環化させて、

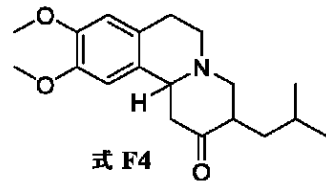
50

【化 1 2 4】



式 F 4 の化合物を得るステップと、

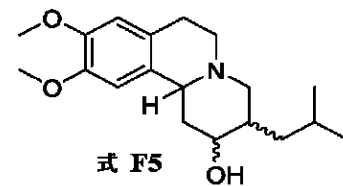
【化 1 2 5】



10

c) 水素化ホウ素ナトリウムを用いて、式 F 4 の前記化合物をメチル *tert*-ブチルエーテル (MTBE)、酢酸、およびメタノールの存在下で還元して、式 F 5 の化合物を得るステップと、

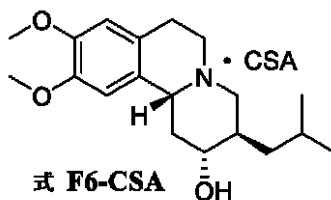
【化 1 2 6】



20

d) (S) - (+) - カンファースルホン酸 (CSA) を用いて、式 F 5 の前記化合物をエタノールおよび水中で分割して、式 F 6 - CSA の化合物を得るステップと、

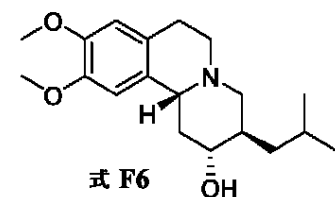
【化 1 2 7】



30

e) 式 F 6 - CSA の前記化合物をジクロロメタン中で水酸化ナトリウム水溶液と反応させて、式 F 6 の化合物を得るステップと、

【化 1 2 8】

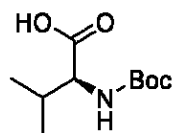


40

f) 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 (EDC · HCl) を用いて、式 F 6 の前記化合物および式 F 7 のカルボン酸を

50

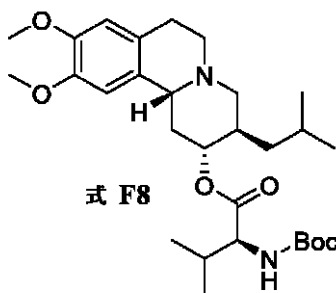
【化 1 2 9】



式 F7

4-ジメチルアミノピリジン（DMA P）およびジクロロメタンの存在下でカップリングさせて、式 F 8 の化合物を得るステップと、

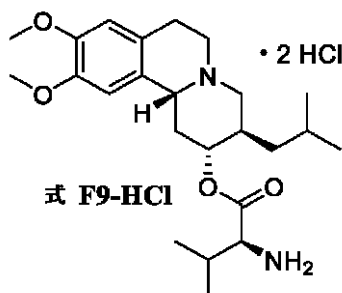
【化 1 3 0】



式 F8

g) 塩化水素およびジオキサンの混合物を用いて、式 F 8 の前記化合物をジクロロメタンの存在下で脱保護して、式 F 9-H C l の化合物を得、

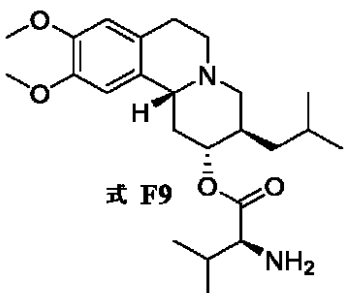
【化 1 3 1】



式 F9-HCl

式 F 9-H C l の前記化合物を、ジクロロメタンを含む溶媒の存在下で炭酸水素ナトリウム水溶液と反応させて、式 F 9 の化合物（遊離塩基）を得、

【化 1 3 2】



式 F9

アセトニトリルを含む溶媒中の式 F 9 の前記化合物（遊離塩基）を塩化水素イソプロパノール混合物と反応させて、式 F 9-H C l の前記化合物を得るステップと、

h) 式 F 9-H C l の前記化合物を、ジクロロメタンの存在下で炭酸水素ナトリウム水溶液と反応させて、式 F 9 の化合物（遊離塩基）を得るステップと、

i) 式 F 9 の前記化合物をアセトニトリルの存在下で p-トルエンスルホン酸と反応させて、式 I の前記化合物を得るステップとを含む方法。

10

20

30

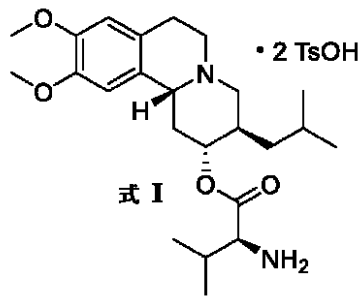
40

50

【請求項 68】

式 I の化合物を調製する方法であって、

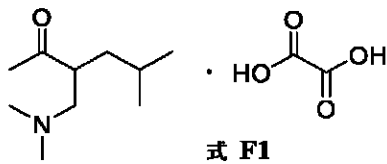
【化 133】



10

a) 式 F1 の化合物を

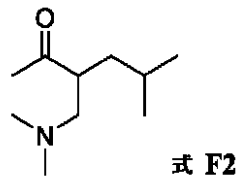
【化 134】



20

メチル *tert*-ブチルエーテル (MTBE) の存在下で水酸化カリウム水溶液と反応させて、式 F2 の化合物を得るステップと、

【化 135】



b) 式 F2 の前記化合物をヨウ化ナトリウム、イソプロパノール (IPA)、および水の存在下で式 F3 の化合物と環化させて、

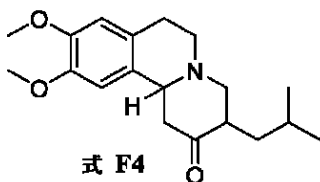
【化 136】



30

式 F4 の化合物を得るステップと、

【化 137】

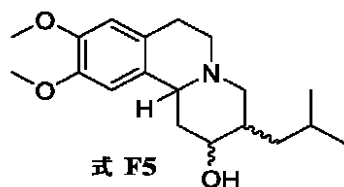


40

c) 水素化ホウ素ナトリウムを用いて、式 F4 の前記化合物をメチル *tert*-ブチルエーテル (MTBE)、酢酸、およびメタノールの存在下で還元して、式 F5 の化合物を得るステップと、

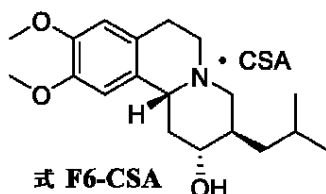
50

【化 1 3 8】



d) (S) - (+) - カンファースルホン酸 (CSA) を用いて、式 F 5 の前記化合物をエタノールおよび水中で分割して、式 F 6 - CSA の化合物を得るステップと、

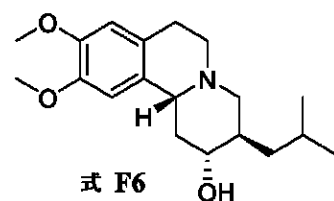
【化 1 3 9】



10

e) 式 F 6 - CSA の前記化合物を、2-メチルテトラヒドロフラン (MeTHF) 中で水酸化カリウム水溶液と反応させて、式 F 6 の化合物を得るステップと、

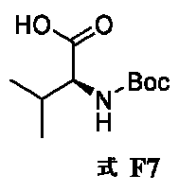
【化 1 4 0】



20

f) N - (3-ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド (EDCI) を用いて、式 F 6 の前記化合物および式 F 7 のカルボン酸を

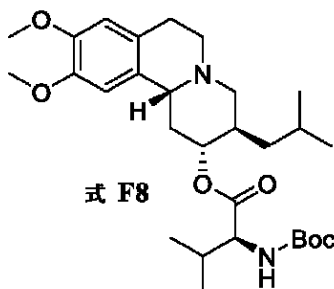
【化 1 4 1】



30

4-ジメチルアミノピリジン (DMAP) および 2-メチルテトラヒドロフラン (MeTHF) の存在下でカップリングさせて、式 F 8 の化合物を得るステップと、

【化 1 4 2】



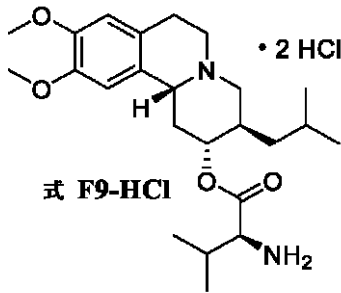
40

g) 塩化水素およびイソプロパノールの混合物を用いて、式 F 8 の前記化合物を 2-メ

50

チルトetraヒドロフラン（MeTHF）および酢酸エチル（EtOAc）の存在下で脱保護して、式F9-HClの化合物を得るステップと、

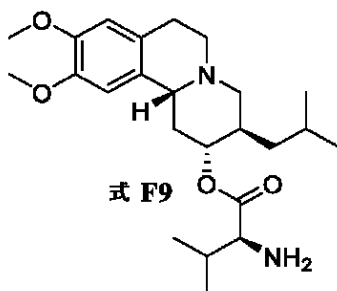
【化143】



10

h) 式F9-HClの前記化合物を2-メチルトetraヒドロフラン（MeTHF）および酢酸エチル（EtOAc）の存在下で炭酸水素ナトリウム水溶液と反応させて、式F9の化合物（遊離塩基）を得るステップと、

【化144】



20

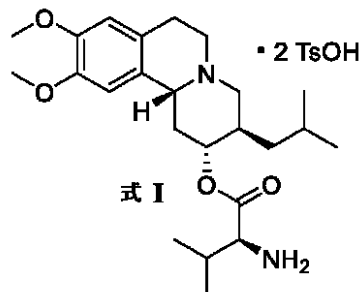
i) 式F9の前記化合物を、アセトニトリルの存在下でp-トルエンスルホン酸と反応させて、式Iの前記化合物を得るステップとを含む方法。

【請求項69】

30

式Iの化合物を調製する方法であって、

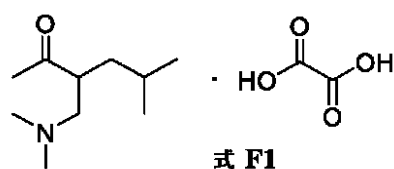
【化145】



40

a) 式F1の化合物を

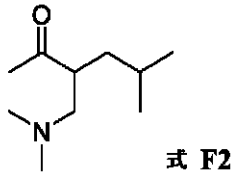
【化146】



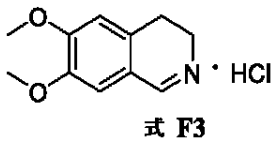
メチルト-tert-ブチルエーテル（MTBE）の存在下で水酸化カリウム水溶液と反応さ

50

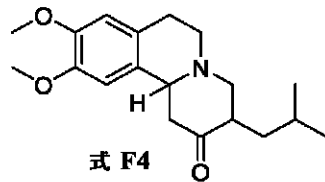
せて、式 F 2 の化合物を得るステップと、
【化 1 4 7】



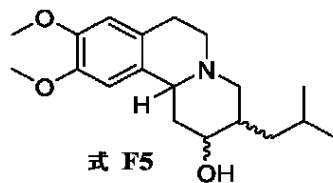
b) 式 F 2 の前記化合物をヨウ化ナトリウム、イソプロパノール（IPA）、および水の存在下で式 F 3 の化合物と環化させて、
【化 1 4 8】



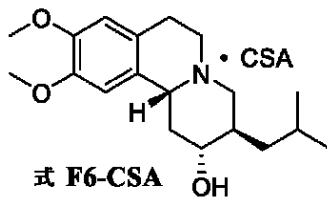
式 F 4 の化合物を得るステップと、
【化 1 4 9】



c) 水素化ホウ素ナトリウムを用いて、式 F 4 の前記化合物をメチル tert-ブチルエーテル（MTBE）、酢酸、およびメタノールの存在下で還元して、式 F 5 の化合物を得るステップと、
【化 1 5 0】



d) (S) - (+) - カンファースルホン酸（CSA）を用いて、式 F 5 の前記化合物をエタノールおよび水中で分割して、式 F 6 - CSA の化合物を得るステップと、
【化 1 5 1】



e) 式 F 6 - CSA の前記化合物をジクロロメタン中で水酸化ナトリウム水溶液と反応させて、式 F 6 の化合物を得るステップと、

10

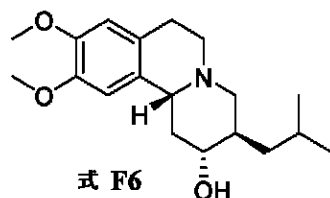
20

30

40

50

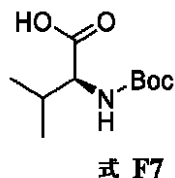
【化 1 5 2】



f) 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 (EDC・HCl) を用いて、式 F6 の前記化合物および式 F7 のカルボン酸を

10

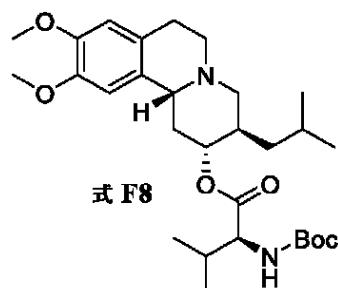
【化 1 5 3】



4-ジメチルアミノピリジン (DMAP) およびジクロロメタンの存在下でカップリングさせて、式 F8 の化合物を得るステップと、

20

【化 1 5 4】

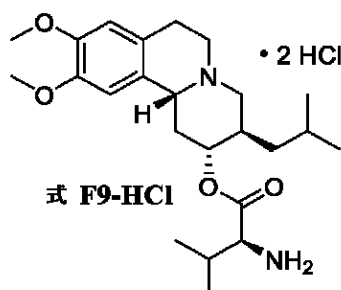


30

g) 塩化水素およびジオキサンの混合物を用いて、式 F8 の前記化合物をジクロロメタンの存在下で脱保護して、式 F9-HCl の化合物を得るステップと、

20

【化 1 5 5】



40

h) 式 F9-HCl の前記化合物を、酢酸エチル (EtOAc) を含む溶媒中で p-トルエンスルホン酸と反応させて、式 I の前記化合物を得るステップとを含む方法。

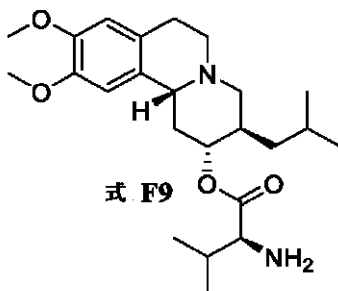
【請求項 70】

ステップ g) 後およびステップ h) 前に、

1) 式 F9-HCl の前記化合物を、ジクロロメタンを含む溶媒の存在下で炭酸水素ナトリウム水溶液と反応させて、式 F9 の化合物 (遊離塩基) を得るステップと、

50

【化 1 5 6】



10

2) アセトニトリルを含む溶媒中の式 F 9 の前記化合物（遊離塩基）を塩化水素イソプロパノール混合物と反応させて、式 F 9 - H C l の前記化合物を得るステップとをさらに含む、請求項 6 8 または 6 9 に記載の方法。

【請求項 7 1】

式 I の前記化合物が結晶質である、請求項 1 から 7 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 2】

式 I の前記化合物が、結晶形態 I である、請求項 1 から 7 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 3】

医薬組成物を調製する方法であって、請求項 1 から 7 2 のいずれか一項に記載の式 I の化合物を調製するステップと、式 I の前記化合物を薬学的に許容される担体および／または希釈剤とともに製剤化するステップとを含む方法。

20

【請求項 7 4】

前記薬学的に許容される担体および／または希釈剤が、ケイ化微結晶セルロース；イソマルト；ヒドロキシプロピルメチルセルロース；部分アルファ化トウモロコシデンプン；およびステアリン酸マグネシウムを含む、請求項 7 3 に記載の医薬組成物を調製する方法。

【請求項 7 5】

単位剤形を調製する方法であって、請求項 1 から 7 4 のいずれか一項に記載の式 I の化合物を調製するステップと、式 I の前記化合物を薬学的に許容される担体および／または希釈剤とともに製剤化するステップとを含む方法。

30

【請求項 7 6】

前記薬学的に許容される担体および／または希釈剤が、ケイ化微結晶セルロース；イソマルト；ヒドロキシプロピルメチルセルロース；部分アルファ化トウモロコシデンプン；およびステアリン酸マグネシウムを含む、請求項 7 5 に記載の単位剤形を調製する方法。

【請求項 7 7】

前記単位剤形の式 I の前記化合物が、前記遊離塩基として測定して約 2 0 m g ～ 1 6 0 m g の範囲の量で存在する、請求項 7 5 または 7 6 に記載の単位剤形を調製する方法。

【請求項 7 8】

前記単位剤形の式 I の前記化合物が、前記遊離塩基として測定して 2 0 m g 、 4 0 m g 、 6 0 m g 、 8 0 m g 、 または 1 0 0 m g の量で存在する、請求項 7 5 または 7 6 に記載の単位剤形を調製する方法。

40

【請求項 7 9】

前記単位剤形が、経口投与に適している、請求項 7 5 から 7 8 のいずれか一項に記載の単位剤形を調製する方法。

【請求項 8 0】

前記単位剤形が、1 日 1 回投与向けに製剤化される、請求項 7 5 から 7 9 のいずれか一項に記載の単位剤形を調製する方法。

【請求項 8 1】

50

前記単位剤形が、カプセル剤形態である、請求項 75 から 80 のいずれか一項に記載の単位剤形を調製する方法。

【請求項 82】

前記カプセル剤が、サイズ 1 またはそれより小さい、請求項 81 に記載の単位剤形を調製する方法。

【請求項 83】

前記カプセル剤が、サイズ 1、2、または 3 である、請求項 81 に記載の単位剤形を調製する方法。

【請求項 84】

請求項 73 または 74 に記載の方法によって調製された医薬組成物。

10

【請求項 85】

請求項 75 から 83 のいずれか一項に記載の方法によって調製された単位剤形。

【請求項 86】

モノアミン輸送体アイソフォーム 2 (VMAT2) を阻害することを必要とする患者においてモノアミン輸送体アイソフォーム 2 (VMAT2) を阻害する方法であって、前記患者に治療有効量の請求項 84 に記載の医薬組成物または請求項 85 に記載の単位剤形を投与するステップを含む方法。

【請求項 87】

神経疾患もしくは障害または精神疾患もしくは障害を処置することを必要とする患者において神経疾患もしくは障害または精神疾患もしくは障害を処置する方法であって、前記患者に治療有効量の請求項 84 に記載の医薬組成物または請求項 85 に記載の単位剤形を投与するステップを含む方法。

20

【請求項 88】

多動性障害を処置することを必要とする患者において多動性障害を処置する方法であって、前記患者に治療有効量の請求項 84 に記載の医薬組成物または請求項 85 に記載の単位剤形を投与するステップを含む方法。

【請求項 89】

モノアミン輸送体アイソフォーム 2 (VMAT2) を阻害することを必要とする患者においてモノアミン輸送体アイソフォーム 2 (VMAT2) を阻害するための医薬を製造するための、請求項 84 に記載の医薬組成物または請求項 85 に記載の単位剤形の使用。

30

【請求項 90】

神経疾患もしくは障害または精神疾患もしくは障害を処置することを必要とする患者において神経疾患もしくは障害または精神疾患もしくは障害を処置するための医薬を製造するための、請求項 84 に記載の医薬組成物または請求項 85 に記載の単位剤形の使用。

【請求項 91】

多動性障害を処置することを必要とする患者において多動性障害を処置するための医薬を製造するための、請求項 84 に記載の医薬組成物または請求項 85 に記載の単位剤形の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

【0001】

発明の分野

本出願は、遅発性ジスキネジア (TD) などの運動過剰障害の処置で有用な小胞モノアミン輸送体 2 (VMAT2) の阻害剤である (S) - (2R, 3R, 11bR) - 3-イソブチル-9, 10-ジメトキシ-2, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド [2, 1-a] イソキノリン-2-イル2-アミノ-3-メチルブタノエートジ (4-メチルベンゼンスルホネート) を調製する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

50

多動性障害は、異常不随意運動の過剰によって特徴付けられる。これらの神経障害には、振戦、ジストニア、バリズム、チック、静坐不能、常同症、舞踏病、ミオクローヌス、およびアテトーシスが含まれる。これらの運動障害の病態生理は不十分にしか理解されていないが、大脳基底核における神経伝達物質の調節不全が重要な役割を果たすと考えられている (Kenney et al., Expert Review Neurotherapeutics, 2005, 6, 7-17)。典型的な神経遮断薬または中枢作用性ドーパミン受容体遮断制吐薬の連用および高量投与は、患者に遅発性症候群を発症させる。後者の症候群の1つのサブタイプである遅発性ジスキネジアは、顔面、手足、または軀幹の急速、反復的、常同的、不随意の運動によって特徴付けられる (Muller, Expert Opin. Investig. Drugs, 2015, 24, 737-742)。

10

【0003】

テトラベナジン (TBZ) としても知られる 3-イソブチル-9, 10-ジメトキシ-1, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド [2, 1-a] イソキノリン-2-オンによる小胞モノアミン輸送体 2 系 (VMAT2) の可逆阻害は、さまざまな運動過剰障害の処置を改善する。しかし、そのような処置の欠点は、変動する応答、TBZ の代謝が急速であるため頻繁な摂取が必要であること、および副作用である。TBZ に関連した副作用には、鎮静、うつ、静坐不能、およびパーキンソニズムが含まれる。

【0004】

テトラベナジンは、キラル中心を2個含み、2種の立体異性体のラセミ混合物であり、その還元形であるジヒドロテトラベナジン (DHTBZ) としても知られる 3-イソブチル-9, 10-ジメトキシ-1, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド [2, 1-a] イソキノリン-2-オールに *in vivo* で急速にかつ広範囲に代謝される。DHTBZ は、個別の4種の異性体として存在すると考えられている：(±) アルファ-DHTBZ および (±) ベータ-DHTBZ。(2R, 3R, 11bR) または (+) アルファ-DHTBZ は、活性代謝物の絶対配置であると報告されている (Kilbourn et al., Chirality, 1997, 9, 59-62)。テトラベナジンは、米国で希少疾病用医薬品の地位を有し、ある特定の欧州諸国において承認されている。その使用が、ハンチントン病患者を対象に舞踏病の治療にも考慮される。しかし、テトラベナジンは急速に代謝されるので、1日を通して頻繁に投与されなければならない (Muller, Expert Opin. Investig. Drugs, 2015, 24, 737-742)。

20

30

【0005】

遅発性ジスキネジアに苦しむ患者向けの最初の FDA 承認治療薬である Ingrezza (登録商標) は、バルベナジン [(S) - (2R, 3R, 11bR) - 3-イソブチル-9, 10-ジメトキシ-2, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド [2, 1-a] イソキノリン-2-イル 2-アミノ-3-メチルブタノエート] を含有し、バルベナジンニトシル酸塩として存在する。バルベナジンは、強力で選択的な VMAT2 阻害剤であり、ジヒドロテトラベナジンの (+) - α -異性体のプロドラッグである。ジヒドロテトラベナジンの (+) - α -異性体は、ジヒドロテトラベナジン異性体の最も強力な異性体であると報告されている (Kilbourn et al., Chirality, 1997, 9, 59-62) によって報告された結合親和性、 $K_i = 0.97 \text{ nM}$; および絶対配置)。バルベナジンニトシル酸塩は、本明細書において式 I の化合物と呼ばれる。

40

(S) - (2R, 3R, 11bR) - 3-イソブチル-9, 10-ジメトキシ-2, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド [2, 1-a] イソキノリン-2-イル 2-アミノ-3-メチルブタノエートを合成する方法は、例えば国際公開第 2008/058261 号、同第 2017/112857 号、および同第 2021/050977 号に記載されており、これらのそれぞれは、参照によりその全体として本明細書に組み込まれる。バルベナジンのある特定の塩および結晶形態は、国際公開第 2017/075340 号に記載されており、バルベナジンのある特定の製剤も国際公開第 2019/060322 号に記載されており、これらのそれぞれは、参照によりその全体として本明細書に組み込まれる。

50

Ingrezza（登録商標）は需要が高く、有用であるために、新しいその製造方法、特により環境に優しい方法の開発が必要とされている。本出願は、この必要性などに関する。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】国際公開第2008／058261号

【特許文献2】国際公開第2017／112857号

【特許文献3】国際公開第2021／050977号

【特許文献4】国際公開第2017／075340号

【特許文献5】国際公開第2019／060322号

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】Kenney et al., Expert Review Neurotherapeutics, 2005, 6, 7-17

【非特許文献2】Muller, Expert Opin. Investig. Drugs, 2015, 24, 737-742

【非特許文献3】Kilbourn et al., Chirality, 1997, 9, 59-62

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0008】

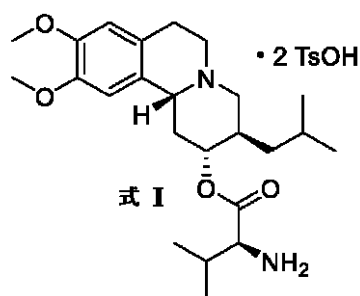
発明の概要

本発明は、とりわけ、(S) - (2R, 3R, 11bR) - 3-イソブチル-9, 10-ジメトキシ-2, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[2, 1-a]イソキノリン-2-イル2-アミノ-3-メチルブタノエートジ(4-メチルベンゼンスルホネート) (式Iの化合物)、それに関連した中間体、および結晶形態の調製において有用な方法に関する。

【0009】

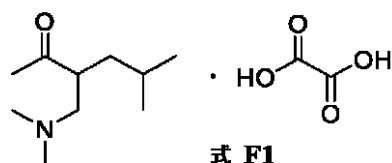
本発明の一態様は、とりわけ、式Iの化合物を調製するある特定の方法であって、

【化1】



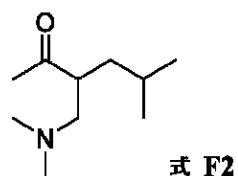
a) 式F1の化合物を

【化2】



ステップa) - 塩基と反応させて、式F2の化合物を得るステップと、

【化 3】



b) 式 F 2 の化合物をヨウ化ナトリウムの存在下で式 F 3 の化合物と環化させて、

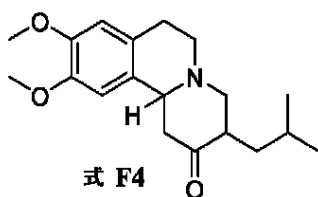
【化 4】



10

式 F 4 の化合物を得るステップと、

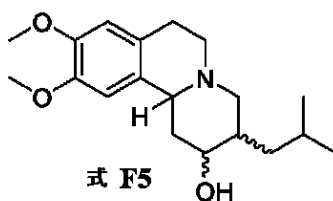
【化 5】



20

c) 還元剤を用いて、式 F 4 の化合物を還元して、式 F 5 の化合物を得るステップと、

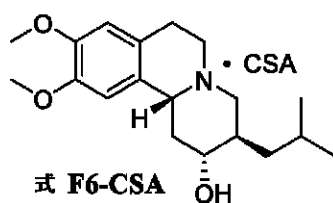
【化 6】



30

d) (S) - (+) - カンファースルホン酸 (CSA) を用いて、式 F 5 の化合物を分割して、式 F 6 - CSA の化合物を得るステップと、

【化 7】

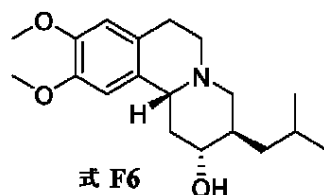


40

e) 式 F 6 - CSA の化合物をステップ e) - 塩基と反応させて、式 F 6 の化合物を得るステップと、

50

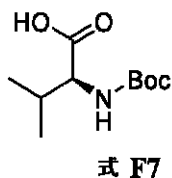
【化 8】



f) カップリング試薬を用いて、式 F 6 の化合物および式 F 7 のカルボン酸をカップリングさせて、

10

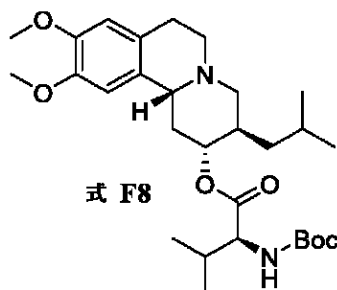
【化 9】



式 F 8 の化合物を得るステップと、

20

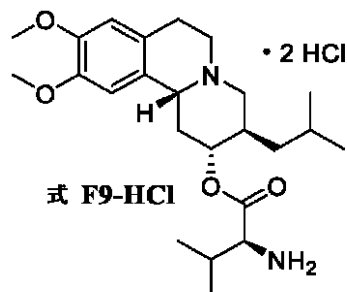
【化 1 0】



g) 塩化水素を用いて、式 F 8 の化合物を脱保護して、式 F 9 - H C l の化合物を得るステップと、

30

【化 1 1】

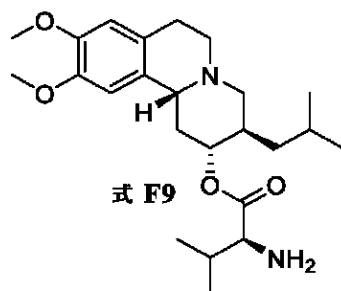


40

h) 式 F 9 - H C l の化合物をステップ h) - 塩基と反応させて、式 F 9 の化合物（遊離塩基）を得るステップと、

50

【化 1 2】



10

i) 式 F 9 の化合物を p-トルエンスルホン酸と反応させて、式 I の化合物を得るステップと

を含む方法を包含する。

【0010】

本出願の別の態様は、医薬組成物を調製する方法であって、本明細書に記載された方法のいずれかに従って式 I の化合物を調製するステップと、式 I の化合物を薬学的に許容される担体および／または希釈剤とともに製剤化するステップとを含む方法を提供する。

【0011】

本出願の別の態様は、単位剤形を調製する方法であって、本明細書に記載された方法のいずれかに従って式 I の化合物を調製するステップと、式 I の化合物を薬学的に許容される担体および／または希釈剤とともに製剤化するステップとを含む方法を提供する。

20

【0012】

一部の実施形態では、式 I の化合物は結晶質である。一部の実施形態では、式 I の化合物は、参照によりその全体として本明細書に組み込まれる国際公開第 2017/075340 号に記載されている結晶形態 I、結晶形態 II、結晶形態 III、結晶形態 IV、結晶形態 V、結晶形態 VI、または非晶質固体である。一部の実施形態では、式 I の結晶化合物は形態 I である。

【0013】

本出願の別の態様は、本明細書に記載された方法のいずれかによって調製された医薬組成物を提供する。

30

【0014】

本出願の別の態様は、本明細書に記載された方法のいずれかによって調製された単位剤形を提供する。

【0015】

本出願の別の態様は、モノアミン輸送体アイソフォーム 2 (VMAT2) を阻害することを必要とする患者においてモノアミン輸送体アイソフォーム 2 (VMAT2) を阻害する方法であって、患者に治療有効量の医薬組成物または単位剤形を投与するステップを含み、医薬組成物および単位剤形が本明細書に記載された方法のいずれかに従って調製される、方法を提供する。

【0016】

本出願の別の態様は、神経疾患もしくは障害または精神疾患もしくは障害を処置することを必要とする患者において神経疾患もしくは障害または精神疾患もしくは障害を処置する方法であって、患者に治療有効量の医薬組成物または単位剤形を投与するステップを含み、医薬組成物および単位剤形が本明細書に記載された方法のいずれかに従って調製される、方法を提供する。

40

【0017】

本出願の別の態様は、多動性障害を処置することを必要とする患者において多動性障害を処置する方法であって、患者に治療有効量の医薬組成物または単位剤形を投与するステップを含み、医薬組成物および単位剤形が本明細書に記載された方法のいずれかに従って調製される、方法を提供する。

50

【0018】

本出願の別の態様は、モノアミン輸送体アイソフォーム2（VMA T2）を阻害することを必要とする患者においてモノアミン輸送体アイソフォーム2（VMA T2）を阻害するための医薬を製造するための医薬組成物または単位剤形の使用であって、医薬組成物および単位剤形が本明細書に記載された方法のいずれかに従って調製されうる、使用を提供する。

【0019】

本出願の別の態様は、神経疾患もしくは障害または精神疾患もしくは障害を処置することを必要とする患者において神経疾患もしくは障害または精神疾患もしくは障害を処置するための医薬を製造するための医薬組成物または単位剤形の使用であって、医薬組成物および単位剤形が本明細書に記載された方法のいずれかに従って調製されうる、使用を提供する。

10

【0020】

本出願の別の態様は、多動性障害を処置することを必要とする患者において多動性障害を処置するための医薬を製造するための医薬組成物または単位剤形の使用であって、医薬組成物および単位剤形が本明細書に記載された方法のいずれかに従って調製されうる、使用を提供する。

【0021】

本明細書に開示された本発明の上記その他の態様は、特許の開示が進行するにつれてより詳細に記載される。

20

【図面の簡単な説明】

【0022】

【図1】図1は、3-（（ジメチルアミノ）メチル）-5-メチルヘキサン-2-オンオキサレート（式F1の化合物）から（2R, 3R, 11bR）-3-イソブチル-9, 10-ジメトキシ-2, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[2, 1-a]イソキノリン-2-オール（S）-（+）-カンファースルホネート（式F6-CSAの化合物）を調製する一般合成スキームを示す。

【0023】

【図2】図2は、本明細書に記載された方法のいずれかに従って調製されうる（2R, 3R, 11bR）-3-イソブチル-9, 10-ジメトキシ-2, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[2, 1-a]イソキノリン-2-オール（S）-（+）-カンファースルホネート（式F6-CSAの化合物）から（S）-（2R, 3R, 11bR）-3-イソブチル-9, 10-ジメトキシ-2, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[2, 1-a]イソキノリン-2-イル2-アミノ-3-メチルブタノエートジ（4-メチルベンゼンスルホネート）（式Iの化合物）を調製する一般合成スキームを示す。

30

【0024】

【図3】図3は、3-（（ジメチルアミノ）メチル）-5-メチルヘキサン-2-オンオキサレート（式F1の化合物）から（2R, 3R, 11bR）-3-イソブチル-9, 10-ジメトキシ-2, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[2, 1-a]イソキノリン-2-オール（S）-（+）-カンファースルホネート（式F6-CSAの化合物）を調製する一般合成スキームを示す。

40

【0025】

【図4】図4は、本明細書に記載された方法のいずれかに従って調製されうる（2R, 3R, 11bR）-3-イソブチル-9, 10-ジメトキシ-2, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[2, 1-a]イソキノリン-2-オール（S）-（+）-カンファースルホネート（式F6-CSAの化合物）から（S）-（2R, 3R, 11bR）-3-イソブチル-9, 10-ジメトキシ-2, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[2, 1-a]イソキノリン-2-イル2-アミノ-3-メチルブタノエートジ（4-メチルベンゼンスルホネート）（式Iの化合物）を調製する一般合成

50

スキームを示す。

【0026】

【図5】図5は、本明細書に記載された方法のいずれかに従って調製されうる(2R, 3R, 11bR) - 3 - イソブチル - 9, 10 - ジメトキシ - 2, 3, 4, 6, 7, 11b - ヘキサヒドロ - 1H - ピリド [2, 1-a] イソキノリン - 2 - オール (S) - (+) - カンファースルホネート (式F6 - CSAの化合物) から (S) - (2R, 3R, 11bR) - 3 - イソブチル - 9, 10 - ジメトキシ - 2, 3, 4, 6, 7, 11b - ヘキサヒドロ - 1H - ピリド [2, 1-a] イソキノリン - 2 - イル 2 - アミノ - 3 - メチルブタノエートジ (4 - メチルベンゼンスルホネート) (式Iの化合物) を調製する一般合成スキームを示す。

10

【0027】

【図6】図6は、本明細書に記載された方法のいずれかに従って調製されうる (S) - (2R, 3R, 11bR) - 3 - イソブチル - 9, 10 - ジメトキシ - 2, 3, 4, 6, 7, 11b - ヘキサヒドロ - 1H - ピリド [2, 1-a] イソキノリン - 2 - イル 2 - アミノ - 3 - メチルブタノエート二塩酸塩 (式F9 - HClの化合物) から (S) - (2R, 3R, 11bR) - 3 - イソブチル - 9, 10 - ジメトキシ - 2, 3, 4, 6, 7, 11b - ヘキサヒドロ - 1H - ピリド [2, 1-a] イソキノリン - 2 - イル 2 - アミノ - 3 - メチルブタノエートジ (4 - メチルベンゼンスルホネート) (式Iの化合物) を調製する一般合成スキームを示す。

20

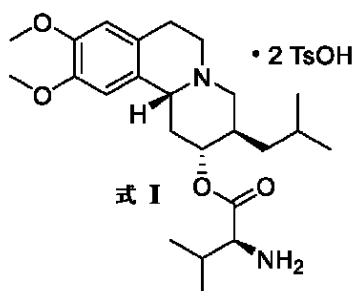
【発明を実施するための形態】

【0028】

発明の詳細な説明

本発明の一態様は、とりわけ、式Iの化合物を調製するある特定の方法であって、

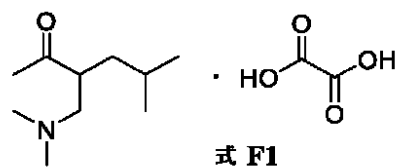
【化13】



30

a) 式F1の化合物を

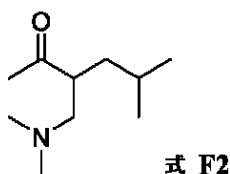
【化14】



40

ステップ a) - 塩基と反応させて、式F2の化合物を得るステップと、

【化15】



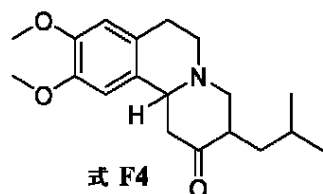
50

- b) 式 F 2 の化合物をヨウ化ナトリウムの存在下で式 F 3 の化合物と環化させて、
【化 1 6】



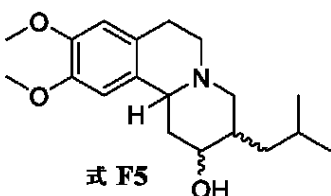
- 式 F 4 の化合物を得るステップと、
【化 1 7】

10



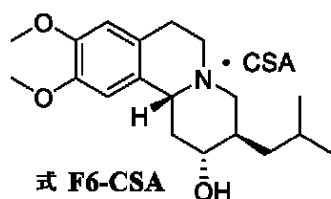
- c) 式 F 4 の化合物を還元剤で還元して、式 F 5 の化合物を得るステップと、
【化 1 8】

20



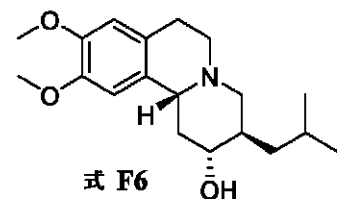
- d) (S) - (+) - カンファースルホン酸 (CSA) を用いて、式 F 5 の化合物を分割して、式 F 6 - CSA の化合物を得るステップと、
【化 1 9】

30



- e) 式 F 6 - CSA の化合物をステップ e) - 塩基と反応させて、式 F 6 の化合物を得るステップと、
【化 2 0】

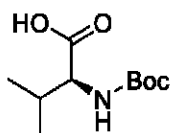
40



- f) カップリング試薬を用いて、式 F 6 の化合物および式 F 7 のカルボン酸をカップリングさせて、

50

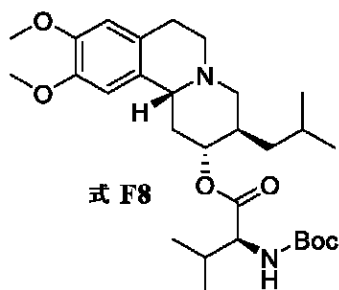
【化 2 1】



式 F7

式 F 8 の化合物を得るステップと、

【化 2 2】



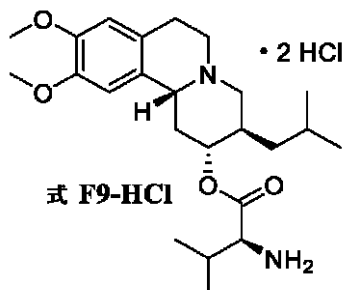
式 F8

10

g) 塩化水素を用いて、式 F 8 の化合物を脱保護して、式 F 9 - H C l の化合物を得るステップと、

20

【化 2 3】

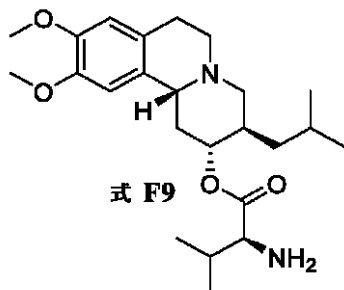


式 F9-HCl

30

h) 式 F 9 - H C l の化合物をステップ h) - 塩基と反応させて、式 F 9 の化合物（遊離塩基）を得るステップと、

【化 2 4】



式 F9

40

i) 式 F 9 の化合物を p - トルエンスルホン酸と反応させて、式 I の化合物を得るステップと
を含む方法を提供する。

【0029】

ステップ a) - 3 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 5 - メチルヘキサン - 2 - オン (式 F 2 の化合物) を調製する方法

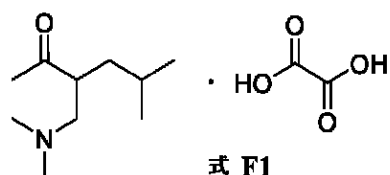
【0030】

一部の実施形態では、式 F 2 の化合物は、式 F 1 の化合物をステップ a) - 塩基と反応

50

させて、式 F 2 の化合物を得るステップを含む本明細書に記載された方法によって調製される。

【化 2 5】



式 F1

式 F2

【0031】

一部の実施形態では、式 F 1 の化合物とステップ a) - 塩基の反応は、ステップ a) - 溶媒の存在下で実施される。ステップ a) - 溶媒は、いずれか好適な溶媒とすることができ。一部の実施形態では、式 F 1 の化合物とステップ a) - 塩基の反応は、メチル t e r t - ブチルエーテル (M T B E) を含むステップ a) - 溶媒の存在下で実施される。一部の実施形態では、式 F 1 の化合物とステップ a) - 塩基の反応は、メチル t e r t - ブチルエーテル (M T B E) の存在下で実施される。

10

【0032】

一部の実施形態では、ステップ a) - 溶媒は、溶媒の混合物である。一部の実施形態では、式 F 1 の化合物とステップ a) - 塩基の反応は、水および有機溶媒を含むステップ a) - 溶媒の存在下で実施される。一部の実施形態では、溶媒の混合物は、水およびエーテル溶媒を含む。一部の実施形態では、式 F 1 の化合物とステップ a) - 塩基の反応は、水およびメチル t e r t - ブチルエーテル (M T B E) を含むステップ a) - 溶媒の存在下で実施される。

20

【0033】

一部の実施形態では、ステップ a) - 塩基との反応より前に、水の M T B E に対する体積比は、約 1 : 1 ~ 約 4 : 1 である。一部の実施形態では、ステップ a) - 塩基との反応より前に、水の M T B E に対する体積比は、約 1 . 3 : 1 ~ 約 3 . 5 : 1 である。一部の実施形態では、ステップ a) - 塩基との反応より前に、水の M T B E に対する体積比は、約 1 . 8 : 1 ~ 約 3 : 1 である。一部の実施形態では、ステップ a) - 塩基との反応より前に、水の M T B E に対する体積比は、約 2 . 0 : 1 ~ 約 2 . 8 : 1 である。一部の実施形態では、ステップ a) - 塩基との反応より前に、水の M T B E に対する体積比は、約 2 . 3 : 1 ~ 約 2 . 5 : 1 である。一部の実施形態では、ステップ a) - 塩基との反応より前に、水の M T B E に対する体積比は、約 2 . 3 5 : 1 ~ 約 2 . 4 5 : 1 である。一部の実施形態では、水の M T B E に対する体積比は 2 . 4 : 1 である。

30

【0034】

一部の実施形態では、ステップ a) - 塩基は無機塩基を含む。一部の実施形態では、ステップ a) - 塩基は、炭酸塩、炭酸水素塩、または水酸化物塩基である。他の実施形態では、ステップ a) - 塩基は炭酸ナトリウムである。一部の実施形態では、ステップ a) - 塩基は水酸化カリウムである。一部の実施形態では、ステップ a) - 塩基は水酸化カリウム水溶液である。一部の実施形態では、ステップ a) - 塩基は、8 w t % ~ 1 2 w t % 水酸化カリウム溶液である。一部の実施形態では、ステップ a) - 塩基は、1 0 w t % 水酸化カリウム溶液である。

40

【0035】

一部の実施形態では、式 F 1 の化合物とステップ a) - 塩基の反応は、約 1 0 ~ 約 1 2 の p H で実施される。一部の実施形態では、式 F 1 の化合物とステップ a) - 塩基の反応は、約 1 1 の p H で実施される。

【0036】

一部の実施形態では、式 F 2 の化合物は単離されない。それに応じて、一部の実施形態では、式 F 1 の化合物とステップ a) - 塩基の反応は、ステップ a) - 溶媒の存在下で実施され、ステップ a) - 溶媒は、反応完了後に除去され、ステップ b) に記載されている

50

環化ステップ溶媒（例えば、イソプロパノール（IPA））で置き換えられる。一部の実施形態では、式 F 1 の化合物とステップ a) - 塩基の反応は、ステップ a) - 溶媒の存在下で実施され、反応（すなわち、式 F 2 の化合物の形成）完了後に、ステップ a) - 溶媒は除去され、ステップ b) に記載されている環化ステップ溶媒（例えば、イソプロパノール（IPA）および水の混合物）で置き換えられる。

【0037】

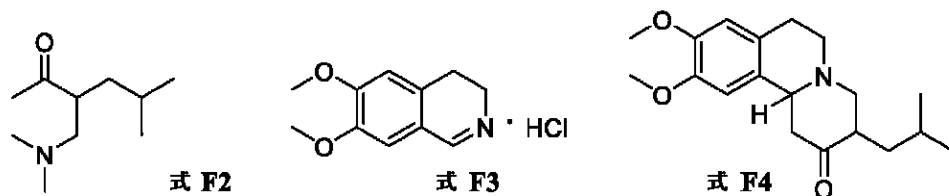
ステップ b) - 3-イソブチル-9, 10-ジメトキシ-3, 4, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピリド [2, 1-a] イソキノリン-2 (11bH) -オン (式 F 4 の化合物) を調製する方法

【0038】

一部の実施形態では、式 F 4 の化合物は、（例えば、ステップ a) に記載されているように調製された）式 F 2 の化合物と式 F 3 の化合物をヨウ化ナトリウムの存在下で環化させて、式 F 4 の化合物を得るステップを含む本明細書に記載された方法によって調製される。

【0039】

【化 26】



【0040】

一部の実施形態では、ヨウ化ナトリウムの式 F 3 の化合物に対するモル比は、約 0.1 : 1 ~ 1 : 1 である。一部の実施形態では、ヨウ化ナトリウムの式 F 3 の化合物に対するモル比は、約 0.1 : 1 ~ 0.5 : 1 である。一部の実施形態では、ヨウ化ナトリウムの式 F 3 の化合物に対するモル比は、約 0.2 : 1 ~ 0.8 : 1 である。一部の実施形態では、ヨウ化ナトリウムの式 F 3 の化合物に対するモル比は、約 0.2 : 1 ~ 0.6 : 1 である。一部の実施形態では、ヨウ化ナトリウムの式 F 3 の化合物に対するモル比は、約 0.25 : 1 ~ 0.55 : 1 である。一部の実施形態では、ヨウ化ナトリウムの式 F 3 の化合物に対するモル比は、約 0.3 : 1 ~ 0.5 : 1 である。一部の実施形態では、ヨウ化ナトリウムの式 F 3 の化合物に対するモル比は、約 0.35 : 1 ~ 0.45 : 1 である。一部の実施形態では、ヨウ化ナトリウムの式 F 3 の化合物に対するモル比は約 0.4 : 1 である。

【0041】

一部の実施形態では、ステップ b) における式 F 2 の化合物と式 F 3 の化合物とのヨウ化ナトリウムの存在下での環化は、環化ステップ溶媒中で実施される。環化ステップ溶媒は、いずれか好適な溶媒とすることができる。一部の実施形態では、ステップ b) における式 F 2 の化合物と式 F 3 の化合物とのヨウ化ナトリウムの存在下での環化は、イソプロパノール（IPA）および水を含む環化ステップ溶媒中で実施される。一部の実施形態では、ステップ b) における式 F 2 の化合物と式 F 3 の化合物のヨウ化ナトリウムの存在下での環化は、イソプロパノール（IPA）および水中で実施される。

【0042】

一部の実施形態では、IPA と水の体積比は、約 1 : 1 ~ 約 10 : 1 である。一部の実施形態では、IPA と水の体積比は、約 1 : 1 ~ 約 5 : 1 である。一部の実施形態では、IPA と水の体積比は、約 1 : 1 ~ 約 3 : 1 である。一部の実施形態では、IPA と水の体積比は、約 2 : 1 ~ 約 3 : 1 である。一部の実施形態では、IPA と水の体積比は、約 2 : 1 ~ 約 2.6 : 1 である。一部の実施形態では、IPA と水の体積比は、約 2.1 : 1 ~ 約 2.5 : 1 である。一部の実施形態では、IPA と水の体積比は、約 2.2 : 1 ~

約 2.4 : 1 である。一部の実施形態では、IPA と水の体積比は、約 2.25 : 1 ~ 約 2.35 : 1 である。一部の実施形態では、IPA と水の体積比は約 2.3 : 1 である。

【0043】

一部の実施形態では、ステップ b) における式 F2 の化合物と式 F3 の化合物のヨウ化ナトリウムの存在下での環化は、高温（すなわち、周囲温度を超える温度）で実施される。一部の実施形態では、式 F2 の化合物と式 F3 の化合物の環化は、約 20 °C ~ 約 60 °C の範囲の温度で実施される。一部の実施形態では、式 F2 の化合物と式 F3 の化合物の環化は、約 25 °C ~ 約 50 °C の範囲の温度で実施される。一部の実施形態では、式 F2 の化合物と式 F3 の化合物の環化は、約 30 °C ~ 約 45 °C の範囲の温度で実施される。一部の実施形態では、式 F2 の化合物と式 F3 の化合物の環化は、約 35 °C ~ 約 45 °C の範囲の温度で実施される。一部の実施形態では、式 F2 の化合物と式 F3 の化合物の環化は、約 36 °C ~ 約 48 °C の範囲の温度で実施される。一部の実施形態では、式 F2 の化合物と式 F3 の化合物の環化は、約 39 °C ~ 約 45 °C の範囲の温度で実施される。一部の実施形態では、式 F2 の化合物と式 F3 の化合物の環化は、約 41 °C ~ 約 43 °C の範囲の温度で実施される。一部の実施形態では、式 F2 の化合物と式 F3 の化合物の環化は、約 42 °C の温度で実施される。

10

【0044】

一部の実施形態では、式 F2 の化合物と式 F3 の化合物の環化は、約 24 時間以上実施される。一部の実施形態では、式 F2 の化合物と式 F3 の化合物の環化は、約 24 時間実施される。

20

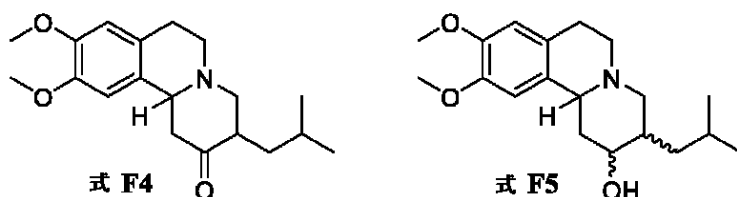
【0045】

ステップ c) - 3-イソブチル-9,10-ジメトキシ-2,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-オール（式 F5 の化合物）を調製する方法

【0046】

一部の実施形態では、式 F5 の化合物は、（例えば、ステップ b) に記載されているように調製された）式 F4 の化合物を還元剤で還元して、式 F5 の化合物を得るステップを含む本明細書に記載された方法によって調製される。

【化27】



30

【0047】

一部の実施形態では、ステップ c) における式 F4 の化合物の還元剤での還元は、還元ステップ溶媒中で実施される。還元ステップ溶媒は、いずれか好適な溶媒とすることができる。一部の実施形態では、ステップ c) における式 F4 の化合物の還元剤での還元は、メチル tert-ブチルエーテル (MTBE) およびメタノールを含む還元ステップ溶媒中で実施される。一部の実施形態では、ステップ c) における式 F4 の化合物の還元剤での還元は、メチル tert-ブチルエーテル (MTBE) およびメタノール中で実施される。

40

【0048】

一部の実施形態では、MTBE とメタノールの体積比は、約 1 : 1 ~ 約 10 : 1 である。一部の実施形態では、MTBE とメタノールの体積比は、約 1 : 1 ~ 約 5 : 1 である。一部の実施形態では、MTBE とメタノールの体積比は、約 3 : 1 ~ 約 7 : 1 である。一部の実施形態では、MTBE とメタノールの体積比は、約 3 : 1 ~ 約 5 : 1 である。一部の実施形態では、MTBE とメタノールの体積比は約 4.4 : 1 である。

50

【0049】

一部の実施形態では、ステップc)における式F4の化合物の還元剤での還元は、有機酸の存在下で実施される。一部の実施形態では、酸は、酢酸、ギ酸、シュウ酸、マレイン酸、乳酸、アスコルビン酸、マンデル酸、またはそれらの混合物である。一部の実施形態では、有機酸は酢酸である。

【0050】

一部の実施形態では、メチルtert-ブチルエーテル(MTBE)およびメタノールを含む溶媒は、酸をさらに含む。一部の実施形態では、酸は酢酸を含む。一部の実施形態では、酸は酢酸である。

【0051】

一部の実施形態では、酢酸は式F4の化合物と比べて(モル基準で)過剰に存在する。

【0052】

一部の実施形態では、ステップc)における式F4の化合物の還元剤での還元は、メチルtert-ブチルエーテル(MTBE)、酢酸、およびメタノール中で実施される。

【0053】

一部の実施形態では、酢酸の式F4の化合物に対するモル比は、約0.5~約1.5である。一部の実施形態では、酢酸の式F4の化合物に対するモル比は、約0.8~約1.3である。一部の実施形態では、酢酸の式F4の化合物に対するモル比は、約0.9~約1.2である。一部の実施形態では、酢酸の式F4の化合物に対するモル比は、約1.0~約1.2である。一部の実施形態では、酢酸の式F4の化合物に対するモル比は約1.1である。

【0054】

一部の実施形態では、還元剤は、MTBE中のスラリーとして式F4の化合物に添加される。一部の実施形態では、還元剤は、式F4の化合物に固体として添加される。一部の実施形態では、還元剤は、水素化ホウ素還元剤である。一部の実施形態では、還元剤は水素化ホウ素である。一部の実施形態では、還元剤は、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素カルシウム、水素化ホウ素マグネシウム、水素化ホウ素カリウム、9-BBN、シアノ水素化ホウ素、ビスートリフェニルホスフィン水素化ホウ素、トリエチル水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素テトラブチルアンモニウム、水素化ホウ素テトラメチルアンモニウム、水素化ホウ素テトラエチルアンモニウム、またはトリエチル水素化ホウ素リチウムである。

【0055】

一部の実施形態では、ステップc)における還元剤は、水素化ホウ素ナトリウムである。

【0056】

一部の実施形態では、水素化ホウ素ナトリウムの式F4の化合物に対するモル比は、約1.0~約10.0である。一部の実施形態では、水素化ホウ素ナトリウムの式F4の化合物に対するモル比は、約1.0~約5.0である。一部の実施形態では、水素化ホウ素ナトリウムの式F4の化合物に対するモル比は、約1.0~約3.0である。一部の実施形態では、水素化ホウ素ナトリウムの式F4の化合物に対するモル比は、約1.5~約2.5である。一部の実施形態では、水素化ホウ素ナトリウムの式F4の化合物に対するモル比は、約1.8~約2.2である。一部の実施形態では、水素化ホウ素ナトリウムの式F4の化合物に対するモル比は、約1.9~約2.1である。一部の実施形態では、水素化ホウ素ナトリウムの式F4の化合物に対するモル比は約2.0である。

【0057】

一部の実施形態では、ステップc)における式F4の化合物の還元剤での還元は、還元剤の添加中、約-5℃~約-15℃、約-5℃~約-10℃、約-5℃~約0℃、約0℃~約5℃、約0℃~約10℃、約0℃~約15℃、約0℃~約25℃、約0℃~約30℃、約5℃~約30℃、約10℃~約30℃、約20℃~約30℃、約20℃~約25℃、約20℃~約24℃、および約21℃~約23℃の温度で実施される。

10

20

30

40

50

【0058】

一部の実施形態では、ステップc)における式F4の化合物の還元剤での還元は、還元剤の添加後約25℃の温度で実施される。一部の実施形態では、ステップc)における式F4の化合物の還元は、還元剤の添加後約2時間にわたって実施される。一部の実施形態では、ステップc)における式F4の化合物の還元は、還元剤の添加後少なくとも1.5時間にわたって約15℃～約30℃の範囲の温度で実施される。一部の実施形態では、ステップc)における式F4の化合物の還元は、還元剤の添加後約1時間～約3時間にわたって約15℃～約30℃の範囲の温度で実施される。一部の実施形態では、ステップc)における式F4の化合物の還元は、還元剤の添加後約1.5時間～約2.5時間にわたって約18℃～約28℃の範囲の温度で実施される。一部の実施形態では、ステップc)における式F4の化合物の還元は、還元剤の添加後約1.8時間～約2.2時間にわたって約20℃～約28℃の範囲の温度で実施される。

10

【0059】

一部の実施形態では、塩化リチウムは、ステップc)における式F4の化合物の還元剤での反応において存在しない。

【0060】

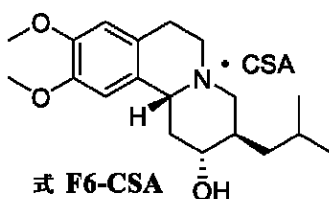
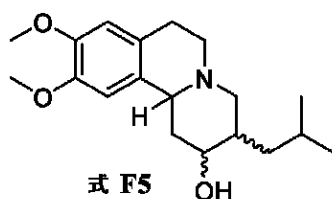
ステップd) - (2R, 3R, 11bR) - 3-イソブチル-9, 10-ジメトキシ-2, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[2, 1-a]イソキノリン-2-オール(S) - (+) - カンファースルホネート(式F6-CSAの化合物)を調製する方法

20

【0061】

一部の実施形態では、式F6-CSAの化合物は、(S) - (+) - カンファースルホン酸(CSA)を用いて、(例えば、ステップc)に記載されているように調製された)式F5の化合物を分割して、式F6-CSAの化合物を得るステップを含む本明細書に記載された方法によって調製される。

【化28】



30

【0062】

一部の実施形態では、CSAの式F5の化合物に対するモル比は、約0.6:1～約1:1である。一部の実施形態では、CSAの式F5の化合物に対するモル比は、約0.66:1～約0.99:1である。一部の実施形態では、CSAの式F5の化合物に対するモル比は、約0.70:1～約0.95:1である。一部の実施形態では、CSAの式F5の化合物に対するモル比は、約0.74:1～約0.91:1である。一部の実施形態では、CSAの式F5の化合物に対するモル比は、約0.76:1～約0.89:1である。一部の実施形態では、CSAの式F5の化合物に対するモル比は、約0.78:1～約0.87:1である。一部の実施形態では、CSAの式F5の化合物に対するモル比は、約0.80:1～約0.85:1である。一部の実施形態では、CSAの式F5の化合物に対するモル比は、約0.81:1～約0.84:1である。

40

【0063】

一部の実施形態では、ステップd)における(S) - (+) - カンファースルホン酸(CSA)を用いた式F5の化合物の分割は、分割ステップ溶媒中で実施される。分割ステップ溶媒は、いずれか好適な溶媒とすることができる。一部の実施形態では、ステップd)における(S) - (+) - カンファースルホン酸(CSA)を用いた式F5の化合物の分割は、アルコールおよび水を含む分割ステップ溶媒中で実施される。一部の実施形態で

50

は、ステップ d) における (S) - (+) - カンファースルホン酸 (CSA) を用いた式 F 5 の化合物の分割は、エタノールおよび水を含む分割ステップ溶媒中で実施される。一部の実施形態では、ステップ d) における (S) - (+) - カンファースルホン酸 (CSA) を用いた式 F 5 の化合物の分割は、エタノールおよび水中で実施される。

【0064】

一部の実施形態では、分割ステップ溶媒は、水およびエタノールを約 1 : 5 ~ 約 1 : 25 の水のエタノールに対する体積比で含む。一部の実施形態では、分割ステップ溶媒は、水およびエタノールを約 1 : 10 ~ 約 1 : 20 の水のエタノールに対する体積比で含む。一部の実施形態では、分割ステップ溶媒は、水およびエタノールを約 1 : 14 ~ 約 1 : 18 の水のエタノールに対する体積比で含む。一部の実施形態では、分割ステップ溶媒は、水およびエタノールを約 1 : 15 ~ 約 1 : 17 の水のエタノールに対する体積比で含む。一部の実施形態では、分割ステップ溶媒は、水およびエタノールを約 1 : 15.5 ~ 約 1 : 16.5 の水のエタノールに対する体積比で含む。一部の実施形態では、分割ステップ溶媒は、水およびエタノールを約 1 : 16 の水のエタノールに対する体積比で含む。

10

【0065】

一部の実施形態では、分割ステップ溶媒は、約 10 ~ 約 14 体積のエタノールおよび約 0.5 ~ 約 1.0 体積の水である。一部の実施形態では、分割ステップ溶媒は、約 11 ~ 約 13 体積のエタノールおよび約 0.65 ~ 約 0.85 体積の水である。一部の実施形態では、分割ステップ溶媒は、約 12 体積のエタノールおよび約 0.75 体積の水を含む。

【0066】

一部の実施形態では、ステップ d) における (S) - (+) - カンファースルホン酸 (CSA) を用いた式 F 5 の化合物の分割は、約 55 °C ~ 約 78 °C、約 60 °C ~ 約 75 °C、約 65 °C ~ 約 73 °C、約 67 °C ~ 約 72 °C、または約 69 °C ~ 約 71 °C の範囲の温度で実施される。一部の実施形態では、式 F 5 の化合物の分割は、約 70 °C の温度で行われる。

20

【0067】

一部の実施形態では、式 F 5 の化合物の分割は、1) CSA の存在下で第 1 の温度に加熱するステップと、2) 第 2 の温度に冷却するステップをさらに含む。一部の実施形態では、第 1 の温度は、約 55 °C ~ 約 78 °C、約 60 °C ~ 約 75 °C、約 65 °C ~ 約 73 °C、約 67 °C ~ 約 72 °C、または約 69 °C ~ 約 71 °C の範囲の温度である。一部の実施形態では、第 2 の温度は、約 10 °C ~ 約 32 °C、約 12 °C ~ 約 30 °C、約 15 °C ~ 約 28 °C、約 18 °C ~ 約 26 °C、または約 20 °C ~ 約 24 °C の範囲の温度である。一部の実施形態では、冷却ステップは、約 2 °C / 時 ~ 約 4 °C / 時の範囲の速度で実施される。一部の実施形態では、冷却ステップは、約 3 °C / 時の速度で実施される。

30

【0068】

一部の実施形態では、式 F 5 および CSA の反応混合物は、約 22 °C に冷却される。一部の実施形態では、反応混合物は、式 F 6 - CSA の化合物の結晶を用いてシード形成される。一部の実施形態では、式 F 6 - CSA の化合物は、高温（すなわち、25 °C を超える温度）で真空乾燥される。一部の実施形態では、式 F 6 - CSA の化合物は、約 45 °C で 12 時間以上真空乾燥される。

【0069】

一部の実施形態では、ステップ d) から調製された式 F 6 - CSA の化合物は、約 95 % またはそれより高い、約 96 % またはそれより高い、約 97 % またはそれより高い、約 97.5 % またはそれより高い、約 98 % またはそれより高い、約 98.5 % またはそれより高い、約 99 % またはそれより高い、約 99.1 % またはそれより高い、約 99.2 % またはそれより高い、約 99.3 % またはそれより高い、約 99.4 % またはそれより高い、約 99.5 % またはそれより高い、約 99.6 % またはそれより高い、約 99.7 % またはそれより高い、約 99.8 % またはそれより高い、あるいは約 99.9 % またはそれより高い光学純度を有する。一部の実施形態では、式 F 6 - CSA の化合物は、約 99 % またはそれより高い光学純度を有する。

40

【0070】

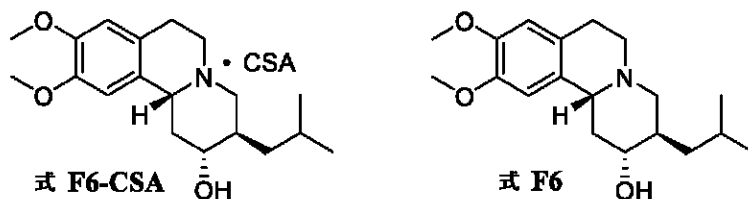
50

ステップ e) – (2R, 3R, 11bR) – 3 – イソブチル – 9, 10 – ジメトキシ – 2, 3, 4, 6, 7, 11b – ヘキサヒドロ – 1H – ピリド [2, 1 – a] イソキノリン – 2 – オール (式 F 6 の化合物、遊離塩基) を調製する方法

【0071】

一部の実施形態では、式 F 6 の化合物は、(例えば、ステップ d) に記載されているように調製された) 式 F 6 – CSA の化合物をステップ e) – 塩基と反応させて、式 F 6 の化合物を得るステップを含む本明細書に記載された方法によって調製される。

【化 29】



10

【0072】

一部の実施形態では、ステップ e) – 塩基は無機塩基である。一部の実施形態では、ステップ e) – 塩基は、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、または水酸化カリウムである。一部の実施形態では、ステップ e) – 塩基は水酸化カリウムである。一部の実施形態では、ステップ e) – 塩基は水酸化カリウム水溶液である。一部の実施形態では、ステップ e) – 塩基は、2 N 水酸化カリウム水溶液である。一部の実施形態では、ステップ e) – 塩基は水酸化ナトリウムである。一部の実施形態では、ステップ e) – 塩基は水酸化ナトリウム水溶液である。一部の実施形態では、ステップ e) – 塩基は、1 N 水酸化ナトリウム水溶液である。

20

【0073】

一部の実施形態では、式 F 6 – CSA の化合物とステップ e) – 塩基の反応は、ステップ e) – 溶媒の存在下で実施される。ステップ e) – 溶媒は、いずれか好適な溶媒とすることができる。一部の実施形態では、ステップ e) – 溶媒は、炭化水素、塩素化炭化水素、アルコール、エーテル、エステル、カーボネート、アミド、ニトリル、スルホキシド、スルホン、ニトロ化合物、ヘテロアレン、ヘテロ環、水、またはそれらの混合物を含む溶媒である。一部の実施形態では、ステップ e) – 溶媒は、塩素化炭化水素溶媒である。一部の実施形態では、ステップ e) – 溶媒はエーテルである。一部の実施形態では、ステップ e) – 溶媒は、シクロアルキルエーテルである。一部の実施形態では、ステップ e) – 溶媒は、2 – メチルテトラヒドロフラン (MeTHF) である。一部の実施形態では、ステップ e) – 溶媒は、水およびハロゲン化炭化水素溶媒を含む。一部の実施形態では、ハロゲン化炭化水素溶媒はジクロロメタンである。

30

【0074】

一部の実施形態では、式 F 6 – CSA の化合物とステップ e) – 塩基の反応は、2 – メチルテトラヒドロフラン (MeTHF) を含むステップ e) – 溶媒の存在下で実施される。一部の実施形態では、式 F 6 – CSA の化合物とステップ e) – 塩基の反応は、2 – メチルテトラヒドロフラン (MeTHF) の存在下で実施される。一部の実施形態では、式 F 6 – CSA の化合物とステップ e) – 塩基の反応は、2 – メチルテトラヒドロフラン (MeTHF) の存在下で実施され、ステップ e) – 塩基が水酸化カリウムである。一部の実施形態では、式 F 6 – CSA の化合物とステップ e) – 塩基の反応は、2 – メチルテトラヒドロフラン (MeTHF) の存在下で実施され、ステップ e) – 塩基が水酸化カリウム水溶液である。一部の実施形態では、式 F 6 – CSA の化合物とステップ e) – 塩基の反応は、2 – メチルテトラヒドロフラン (MeTHF) の存在下で実施され、ステップ e) – 塩基が、2 N 水酸化カリウム水溶液である。

40

【0075】

一部の実施形態では、式 F 6 – CSA の化合物とステップ e) – 塩基の反応は、2 – メ

50

チルトetraヒドロフラン (MeTHF) および水の存在下で実施される。

【0076】

一部の実施形態では、式F6-CSAの化合物とステップe) -塩基の反応は、ジクロロメタンを含むステップe) -溶媒の存在下で実施される。一部の実施形態では、式F6-CSAの化合物とステップe) -塩基の反応は、ジクロロメタンの存在下で実施される。一部の実施形態では、式F6-CSAの化合物とステップe) -塩基の反応は、ジクロロメタンの存在下で実施され、ステップe) -塩基が水酸化ナトリウムである。一部の実施形態では、式F6-CSAの化合物とステップe) -塩基の反応は、ジクロロメタンの存在下で実施され、ステップe) -塩基が水酸化ナトリウム水溶液である。一部の実施形態では、式F6-CSAの化合物とステップe) -塩基の反応は、ジクロロメタンの存在下で実施され、ステップe) -塩基が、1N水酸化ナトリウム水溶液である。一部の実施形態では、ステップe) -塩基は、1N水酸化ナトリウムである。

10

【0077】

一部の実施形態では、式F6-CSAの化合物とステップe) -塩基の反応は、ジクロロメタンおよび水を含むステップe) -溶媒の存在下で実施される。

【0078】

一部の実施形態では、式F6-CSAの化合物とステップe) -塩基の反応は、ジクロロメタンの存在下で実施される。一部の実施形態では、式F6-CSAの化合物とステップe) -塩基の反応は、ジクロロメタンおよび水の存在下で実施される。

【0079】

一部の実施形態では、式F6-CSAの化合物とステップe) -塩基の反応は、約20℃～約30℃、約21℃～約29℃、約22℃～約28℃、約23℃～約27℃、約24℃～約26℃の範囲の温度、または約25℃で実施される。

20

【0080】

一部の実施形態では、式F6の化合物は単離されない。それに応じて、一部の実施形態では、式F6-CSAの化合物とステップe) -塩基の反応は、ステップe) -溶媒の存在下で実施され、反応完了後に、式F6の化合物およびステップe) -溶媒の混合物は、ステップf) においてそのまま使用される。一部の実施形態では、ステップe) -溶媒はジクロロメタンである。一部の実施形態では、ステップe) -溶媒は、2-メチルトetraヒドロフラン (MeTHF) である。

30

【0081】

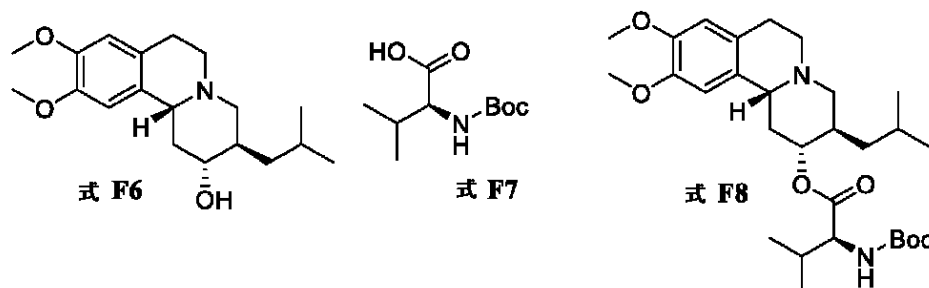
ステップf) - (S) - (2R, 3R, 11bR) - 3-イソブチル-9, 10-ジメトキシ-2, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[2, 1-a]イソキノリン-2-イル2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチルブタノエート (式F8の化合物) を調製する方法

【0082】

一部の実施形態では、式F8の化合物は、カップリング試薬を用いて、(例えば、ステップe) に記載されているように調製された) 式F6の化合物および式F7のカルボン酸をカップリングさせて、式F8の化合物を得るステップを含む本明細書に記載された方法によって調製される。

40

【化30】



50

【0083】

一部の実施形態では、ステップ f) におけるカップリング試薬を用いた式 F 6 の化合物および式 F 7 のカルボン酸のカップリングは、カップリングステップ塩基の存在下で実施される。一部の実施形態では、カップリングステップ塩基は有機塩基である。

【0084】

一部の実施形態では、ステップ f) におけるカップリング試薬を用いた式 F 6 の化合物および式 F 7 のカルボン酸のカップリングは、4-ジメチルアミノピリジン (DMA P) を含むカップリングステップ塩基の存在下で実施される。一部の実施形態では、ステップ f) におけるカップリング試薬を用いた式 F 6 の化合物および式 F 7 のカルボン酸のカップリングは、4-ジメチルアミノピリジン (DMA P) の存在下で実施される。

10

【0085】

一部の実施形態では、カップリングステップ塩基は、触媒量 (すなわち、式 F 6 の化合物のモル量未満) で存在する。一部の実施形態では、カップリングステップ塩基の式 F 6 の化合物に対するモル比は、約 0.6 : 1.0、約 0.5 : 1.0、約 0.4 : 1.0、約 0.3 : 1.0、約 0.27 : 1.0、または約 0.25 : 1.0 である。一部の実施形態では、4-ジメチルアミノピリジン (DMA P) の式 F 6 の化合物に対するモル比は、約 0.6 : 1.0、約 0.5 : 1.0、約 0.4 : 1.0、約 0.3 : 1.0、約 0.27 : 1.0、または約 0.25 : 1.0 である。

【0086】

一部の実施形態では、ステップ f) におけるカップリング試薬を用いた式 F 6 の化合物および式 F 7 のカルボン酸のカップリングは、カップリングステップ溶媒の存在下で実施される。カップリングステップ溶媒は、いずれか好適な溶媒とすることができる。一部の実施形態では、カップリングステップ溶媒は、炭化水素、塩素化炭化水素、アルコール、エーテル、エステル、カーボネート、アミド、ニトリル、スルホキシド、スルホン、ニトロ化合物、ヘテロアレーン、ヘテロ環、水、またはそれらの混合物である。一部の実施形態では、溶媒は、塩素化炭化水素溶媒である。一部の実施形態では、溶媒はジクロロメタンである。一部の実施形態では、溶媒はエーテルである。一部の実施形態では、溶媒はシクロアルキルエーテルである。一部の実施形態では、溶媒は、2-メチルテトラヒドロフラン (Me TH F) である。

20

【0087】

一部の実施形態では、ステップ f) におけるカップリング試薬を用いた式 F 6 の化合物および式 F 7 のカルボン酸のカップリングは、ジクロロメタンを含むカップリングステップ溶媒の存在下で実施される。一部の実施形態では、ステップ f) におけるカップリング試薬を用いた式 F 6 の化合物および式 F 7 のカルボン酸のカップリングは、ジクロロメタンの存在下で実施される。一部の実施形態では、ステップ f) におけるカップリング試薬を用いた式 F 6 の化合物および式 F 7 のカルボン酸のカップリングは、2-メチルテトラヒドロフラン (Me TH F) を含むカップリングステップ溶媒の存在下で実施される。一部の実施形態では、ステップ f) におけるカップリング試薬を用いた式 F 6 の化合物および式 F 7 のカルボン酸のカップリングは、2-メチルテトラヒドロフラン (Me TH F) の存在下で実施される。

30

【0088】

一部の実施形態では、カップリング試薬は、カルボジイミド、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (CDI)、ビス (2-オキソ-3-オキサゾリジニル) ホスフィン酸クロリド (BOP-Cl)、ヘキサフルオロホスフェート (BOP 試薬)、PCl₃、PCl₅、または1-プロパンホスホン酸環状無水物である。一部の実施形態では、カップリング試薬は、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド (EDC または EDCI)、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 (EDC 塩酸塩)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミドメチオジド (EDC メチオジド)、1-シクロヘキシル-3-(2-モルホリノエチル) カルボジイミドメト-p-トルエンスルホネート、または1, 3-ジシクロヘキシル

40

50

カルボジイミド（DCC）である。一部の実施形態では、カップリング試薬は、N-（3-ジメチルアミノプロピル）-N'-エチルカルボジイミド（EDCまたはEDCI）、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（EDC塩酸塩）、1-〔3-（ジメチルアミノ）プロピル〕-3-エチルカルボジイミドメチオジド（EDCメチオジド）、1-シクロヘキシル-3-（2-モルホリノエチル）カルボジイミドメト-p-トルエンスルホネート、または1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド（dicyclohexylcarbodiimide）（DCC）である。

【0089】

一部の実施形態では、カップリング試薬は、N-（3-ジメチルアミノプロピル）-N'-エチルカルボジイミド（EDCまたはEDCI）である。一部の実施形態では、カップリング試薬は、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（EDC・HCl）である。

10

【0090】

一部の実施形態では、式F6の化合物および式F7のカルボン酸のカップリングは、約25℃未満の温度で実施される。一部の実施形態では、式F6の化合物および式F7のカルボン酸のカップリングは、約-10℃～約30℃、約-10℃～約25℃、約-5℃～約20℃、約-5℃～約15℃、約-5℃～約10℃、または約-1℃～約25℃の範囲の温度で実施される。

【0091】

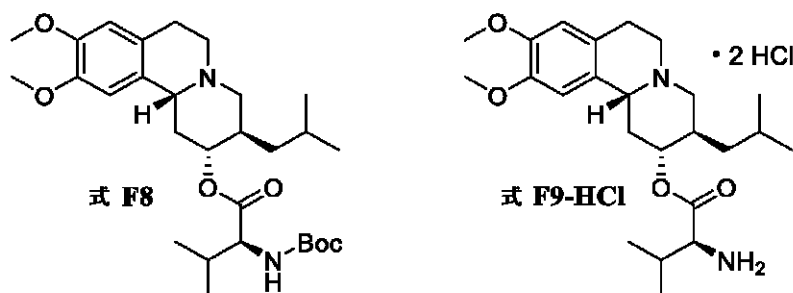
ステップg) - (S)-(2R,3R,11bR)-3-イソブチル-9,10-ジメトキシ-2,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-イル2-アミノ-3-メチルブタノエート二塩酸塩（式F9-HClの化合物）を調製する方法

20

【0092】

一部の実施形態では、式F9-HClの化合物は、塩化水素を用いて、（例えば、ステップf）に記載されているように調製された）式F8の化合物を脱保護して、式F9-HClの化合物を得るステップを含む本明細書に記載された方法によって調製される。

【化31】



30

【0093】

一部の実施形態では、ステップg)における塩化水素は塩化水素ガスである。一部の実施形態では、ステップg)における塩化水素は、塩化水素水溶液（すなわち、塩酸）である。一部の実施形態では、ステップg)における塩化水素は、塩化水素およびいずれか好適な有機溶媒の混合物である。一部の実施形態では、ステップg)における塩化水素は、塩化水素イソプロパノール（IPA）混合物を含む。一部の実施形態では、ステップg)における塩化水素は、塩化水素イソプロパノール（IPA）混合物である。一部の実施形態では、ステップg)における塩化水素は、3.7M塩化水素イソプロパノール（IPA）混合物である。一部の実施形態では、ステップg)における塩化水素は、3.7M塩化水素のイソプロパノール（IPA）溶液である。一部の実施形態では、ステップg)における塩化水素は、塩化水素ジオキサン混合物を含む。一部の実施形態では、ステップg)における塩化水素は、塩化水素ジオキサン混合物である。一部の実施形態では、ステップg)における塩化水素は、4M塩化水素ジオキサン混合物である。一部の実施形態では、ス

40

50

テップ g) における塩化水素は、4 M 塩化水素のジオキサン溶液である。一部の実施形態では、ステップ g) における塩化水素は実質的に無水である。

【0094】

一部の実施形態では、ステップ g) における塩化水素を用いた式 F 8 の化合物の脱保護は、脱保護ステップ溶媒中で実施される。脱保護ステップ溶媒は、いずれか好適な溶媒とすることができる。一部の実施形態では、ステップ g) における塩化水素を用いた式 F 8 の化合物の脱保護は、ジクロロメタンを含む脱保護ステップ溶媒中で実施される。一部の実施形態では、ステップ g) における塩化水素を用いた式 F 8 の化合物の脱保護は、2-メチルテトラヒドロフラン (MeTHF) を含む脱保護ステップ溶媒中で実施される。一部の実施形態では、ステップ g) における塩化水素を用いた式 F 8 の化合物の脱保護は、酢酸エチル (EtOAc) を含む脱保護ステップ溶媒中で実施される。一部の実施形態では、ステップ g) における塩化水素を用いた式 F 8 の化合物の脱保護は、2-メチルテトラヒドロフラン (MeTHF) および酢酸エチル (EtOAc) を含む脱保護ステップ溶媒中で実施される。一部の実施形態では、ステップ g) における塩化水素を用いた式 F 8 の化合物の脱保護は、ジクロロメタン中で実施される。一部の実施形態では、ステップ g) における塩化水素を用いた式 F 8 の化合物の脱保護は、メチル tert-ブチルエーテル (MTBE) 中で実施される。一部の実施形態では、ステップ g) における塩化水素を用いた式 F 8 の化合物の脱保護は、メチル tert-ブチルエーテル (MTBE) および酢酸エチル (EtOAc) 中で実施される。一部の実施形態では、ステップ g) における塩化水素を用いた式 F 8 の化合物の脱保護は、ジクロロメタンおよびジオキサン中で実施される。一部の実施形態では、ステップ g) における塩化水素を用いた式 F 8 の化合物の脱保護は、ジクロロメタンおよびイソプロパノール中で実施される。一部の実施形態では、ステップ g) における塩化水素を用いた式 F 8 の化合物の脱保護は、2-メチルテトラヒドロフラン (MeTHF) およびジオキサン中で実施される。一部の実施形態では、ステップ g) における塩化水素を用いた式 F 8 の化合物の脱保護は、2-メチルテトラヒドロフラン (MeTHF) およびイソプロパノール中で実施される。一部の実施形態では、ステップ g) における塩化水素を用いた式 F 8 の化合物の脱保護は、2-メチルテトラヒドロフラン (MeTHF)、酢酸エチル (EtOAc)、およびジオキサン中で実施される。一部の実施形態では、ステップ g) における塩化水素を用いた式 F 8 の化合物の脱保護は、2-メチルテトラヒドロフラン (MeTHF)、酢酸エチル (EtOAc)、およびイソプロパノール中で実施される。

【0095】

一部の実施形態では、ステップ g) は、「溶媒取り換え」をさらに含み、式 F 8 の化合物の脱保護において使用された溶媒が、単離された式 F 9-HCl の化合物をもたらす溶媒と異なる。塩化水素を用いて脱保護した後、式 F 9-HCl の化合物が最初に形成され、「溶媒取り換え」より前に、そのまま単離するか、または引き続いて中和して、遊離塩基 (式 F 9 の化合物) を形成することができると理解されている。溶媒取り換え後に、塩化水素を用いて、遊離塩基を式 F 9-HCl の化合物に変換することができる。それに応じて、一部の実施形態では、塩化水素を用いて、式 F 8 の化合物を脱保護した後、ステップ g) は、

1) 式 F 9-HCl の化合物を塩基と反応させて、式 F 9 の化合物 (遊離塩基) を得るステップと、

10

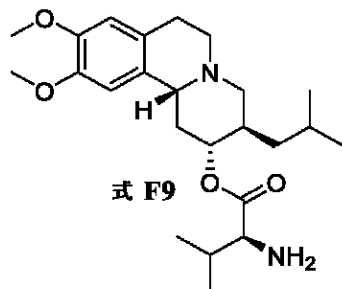
20

30

40

50

【化 3 2】



10

2) 式 F 9 の化合物（遊離塩基）を塩化水素と反応させて、式 F 9 - H C l の化合物を得るステップと

をさらに含む。

【0096】

一部の実施形態では、ステップ g) - ステップ 1) に関して、塩基は無機塩基である。一部の実施形態では、塩基は、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、または水酸化カリウムである。一部の実施形態では、塩基は水酸化カリウムである。一部の実施形態では、塩基は水酸化ナトリウムである。一部の実施形態では、塩基は炭酸水素ナトリウムである。一部の実施形態では、塩基は炭酸水素ナトリウム水溶液である。一部の実施形態では、ステップ g) - ステップ 1) に関して、式 F 9 - H C l の化合物を塩基と反応させて、式 F 9 の化合物（遊離塩基）を得るステップは、溶媒の存在下で実施される。一部の実施形態では、溶媒はジクロロメタンを含む。一部の実施形態では、溶媒は、ジクロロメタンおよびジオキサンを含む。一部の実施形態では、溶媒は、ジクロロメタンおよびジオキサンの混合物である。一部の実施形態では、式 F 9 の化合物（遊離塩基）は、ジクロロメタンを含む混合物として単離される。

20

【0097】

一部の実施形態では、ステップ g) - ステップ 2) に関して、式 F 9 の化合物を塩化水素と反応させて、式 F 9 - H C l の化合物を得るステップは、溶媒の存在下で実施される。一部の実施形態では、溶媒はアセトニトリルを含む。一部の実施形態では、溶媒は、アセトニトリルおよびイソプロパノールを含む。一部の実施形態では、溶媒は、アセトニトリル、イソプロパノール、および酢酸エチルの混合物である。一部の実施形態では、塩化水素は、塩化水素イソプロパノール混合物である。一部の実施形態では、塩化水素は、3.7 M 塩化水素イソプロパノール混合物である。一部の実施形態では、塩化水素は、3.7 M 塩化水素のイソプロパノール溶液である。一部の実施形態では、塩化水素は実質的に無水である。

30

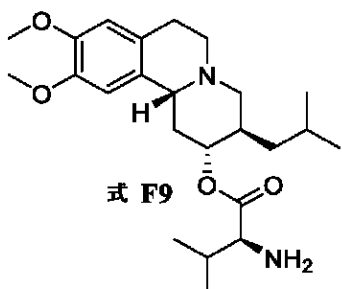
【0098】

一部の実施形態では、塩化水素を用いて、式 F 8 の化合物を脱保護した後、ステップ g) は、

1) ジクロロメタンおよびジオキサンを含む溶媒中の式 F 9 - H C l の化合物を塩基と反応させて、式 F 9 の化合物（遊離塩基）を得るステップと、

40

【化 3 3】



50

2) アセトニトリルを含む溶媒中の式 F 9 の化合物 (遊離塩基) と塩化水素イソプロパノール混合物と反応させて、式 F 9-HCl の化合物を得るステップとをさらに含む。

【0099】

一部の実施形態では、塩化水素を用いて、式 F 8 の化合物を脱保護した後、ステップ g) は、

1) 式 F 9-HCl の化合物を、ジクロロメタンを含む溶媒の存在下で炭酸水素ナトリウム水溶液と反応させて、式 F 9 の化合物 (遊離塩基) を得るステップと、

2) アセトニトリルを含む溶媒中の式 F 9 の化合物 (遊離塩基) を塩化水素イソプロパノール混合物と反応させて、式 F 9-HCl の化合物を得るステップとをさらに含む。

10

【0100】

一部の実施形態では、ステップ g) 後およびステップ h) 前に、本方法は、

1) 式 F 9-HCl の化合物を、ジクロロメタンを含む溶媒の存在下で炭酸水素ナトリウム水溶液と反応させて、式 F 9 の化合物 (遊離塩基) を得るステップと、

2) アセトニトリルを含む溶媒中の式 F 9 の化合物 (遊離塩基) を塩化水素イソプロパノール混合物と反応させて、式 F 9-HCl の化合物を得るステップとをさらに含む。

【0101】

一部の実施形態では、式 F 9-HCl の化合物は単離される。一部の実施形態では、式 F 9-HCl の化合物は固体である。一部の実施形態では、式 F 9-HCl の化合物は結晶質である。一部の実施形態では、式 F 9-HCl の化合物は、参照によりその全体として組み込まれる国際公開第 2017/075340 号に記載されている結晶形態 I、結晶形態 II、または非晶質固体である (例えば、国際公開第 2017/075340 号の式 II (バルベナジン二塩酸塩) ならびに実施例 14、15、および 16 を参照のこと)。一部の実施形態では、式 F 9-HCl の化合物は結晶形態 I である。一部の実施形態では、式 F 9-HCl の化合物は結晶形態 II である。一部の実施形態では、式 F 9-HCl の化合物は非晶質固体である。

20

【0102】

一部の実施形態では、式 F 9-HCl の化合物は単離されず、ステップ h) においてそのまま使用される。

30

【0103】

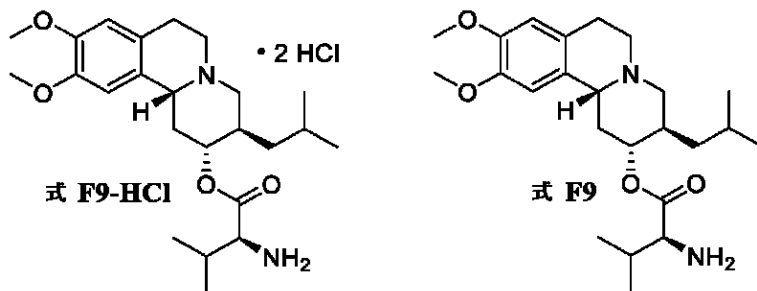
ステップ h) - (S) - (2R, 3R, 11bR) - 3-イソブチル-9, 10-ジメトキシ-2, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド [2, 1-a] イソキノリン-2-イル 2-アミノ-3-メチルブタノエート (式 F 9 の化合物、遊離塩基) を調製する方法

【0104】

一部の実施形態では、式 F 9 の化合物は、(例えば、ステップ g) に記載されているように調製された) 式 F 9-HCl の化合物をステップ h) - 塩基と反応させて、式 F 9 の化合物 (遊離塩基) を得るステップを含む本明細書に記載された方法によって調製される。

40

【化 3 4】



10

【0105】

一部の実施形態では、ステップ h) - 塩基は無機塩基である。一部の実施形態では、ステップ h) - 塩基は、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、または水酸化カリウムである。一部の実施形態では、ステップ h) - 塩基は水酸化カリウムである。一部の実施形態では、ステップ h) - 塩基は水酸化ナトリウムである。一部の実施形態では、ステップ h) - 塩基は炭酸水素ナトリウムである。一部の実施形態では、ステップ h) - 塩基は炭酸水素ナトリウム水溶液である。

【0106】

一部の実施形態では、式 F9-HCl の化合物とステップ h) - 塩基の反応が、ステップ h) - 溶媒の存在下で実施される。ステップ h) - 溶媒は、いずれか好適な溶媒とすることができる。一部の実施形態では、ステップ h) - 溶媒は、炭化水素、塩素化炭化水素、アルコール、エーテル、エステル、カーボネート、アミド、ニトリル、スルホキシド、スルホン、ニトロ化合物、ヘテロアレーン、ヘテロ環、水、またはそれらの混合物を含む溶媒である。一部の実施形態では、ステップ h) - 溶媒はエーテルである。一部の実施形態では、ステップ h) - 溶媒はシクロアルキルエーテルである。一部の実施形態では、ステップ h) - 溶媒は、2-メチルテトラヒドロフラン (MeTHF) である。一部の実施形態では、ステップ h) - 溶媒は、水およびハロゲン化炭化水素溶媒を含む。一部の実施形態では、ハロゲン化炭化水素溶媒はジクロロメタンである。

20

【0107】

一部の実施形態では、式 F9-HCl の化合物とステップ h) - 塩基の反応が、ジクロロメタンを含むステップ h) - 溶媒の存在下で実施される。一部の実施形態では、式 F9-HCl の化合物とステップ h) - 塩基の反応が、ジクロロメタンの存在下で実施される。一部の実施形態では、式 F9-HCl の化合物とステップ h) - 塩基の反応が、ジクロロメタンおよび水の存在下で実施される。一部の実施形態では、式 F9-HCl の化合物とステップ h) - 塩基の反応が、ジクロロメタンの存在下で実施され、ステップ h) - 塩基が炭酸水素ナトリウム水溶液である。

30

【0108】

一部の実施形態では、式 F9-HCl の化合物とステップ h) - 塩基の反応が、2-メチルテトラヒドロフラン (MeTHF) を含むステップ h) - 溶媒の存在下で実施される。一部の実施形態では、式 F9-HCl の化合物とステップ h) - 塩基の反応が、酢酸エチル (EtOAc) を含むステップ h) - 溶媒の存在下で実施される。一部の実施形態では、式 F9-HCl の化合物とステップ h) - 塩基の反応が、2-メチルテトラヒドロフラン (MeTHF) および酢酸エチル (EtOAc) を含むステップ h) - 溶媒の存在下で実施される。一部の実施形態では、式 F9-HCl の化合物とステップ h) - 塩基の反応が、2-メチルテトラヒドロフラン (MeTHF) 中で実施される。一部の実施形態では、式 F9-HCl の化合物とステップ h) - 塩基の反応が、酢酸エチル (EtOAc) 中で実施される。一部の実施形態では、式 F9-HCl の化合物とステップ h) - 塩基の反応が、2-メチルテトラヒドロフラン (MeTHF) および酢酸エチル (EtOAc) 中で実施される。

40

【0109】

50

一部の実施形態では、式 F 9 - H C l の化合物とステップ h) - 塩基の反応が、2-メチルテトラヒドロフラン (M e T H F) および水中で実施される。一部の実施形態では、式 F 9 - H C l の化合物とステップ h) - 塩基の反応が、酢酸エチル (E t O A c) および水中で実施される。一部の実施形態では、式 F 9 - H C l の化合物とステップ h) - 塩基の反応が、2-メチルテトラヒドロフラン (M e T H F)、酢酸エチル (E t O A c)、および水中で実施される。

【0110】

一部の実施形態では、式 F 9 - H C l の化合物とステップ h) - 塩基の反応が、2-メチルテトラヒドロフラン (M e T H F) 中で実施され、ステップ h) - 塩基が炭酸水素ナトリウム水溶液である。一部の実施形態では、式 F 9 - H C l の化合物とステップ h) - 塩基の反応が、酢酸エチル (E t O A c) 中で実施され、ステップ h) - 塩基が炭酸水素ナトリウム水溶液である。一部の実施形態では、式 F 9 - H C l の化合物とステップ h) - 塩基の反応が、2-メチルテトラヒドロフラン (M e T H F) および酢酸エチル (E t O A c) 中で実施され、ステップ h) - 塩基が炭酸水素ナトリウム水溶液である。

10

【0111】

一部の実施形態では、式 F 9 - H C l の化合物とステップ h) - 塩基の反応は、約 20℃ ~ 約 30℃、約 21℃ ~ 約 29℃、約 22℃ ~ 約 28℃、約 23℃ ~ 約 27℃、約 24℃ ~ 約 26℃、または約 25℃ の範囲の温度で実施される。

【0112】

一部の実施形態では、式 F 9 の化合物は単離されない。それに応じて、一部の実施形態では、式 F 9 - H C l の化合物とステップ h) - 塩基の反応は、ステップ h) - 溶媒の存在下で実施され、反応完了後に、式 F 9 の化合物およびステップ h) - 溶媒の混合物は、ステップ i) においてそのまま使用される。一部の実施形態では、ステップ h) - 溶媒はジクロロメタンである。

20

【0113】

ステップ i) - (S) - (2R, 3R, 11bR) - 3-イソブチル-9, 10-ジメトキシ-2, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[2, 1-a]イソキノリン-2-イル2-アミノ-3-メチルブタノエートジ(4-メチルベンゼンスルホネート) (式 I の化合物) を調製する方法

【0114】

式 I の化合物は、本明細書に記載されるように p-トルエンスルホン酸を式 F 9 の化合物 (遊離塩基) または式 F 9 - H C l の化合物のいずれかと反応させて、式 I の化合物を得るステップ (例えば、それぞれステップ i-a) およびステップ i-b)) など本明細書に記載された方法のいずれかによって調製することができる。

30

【0115】

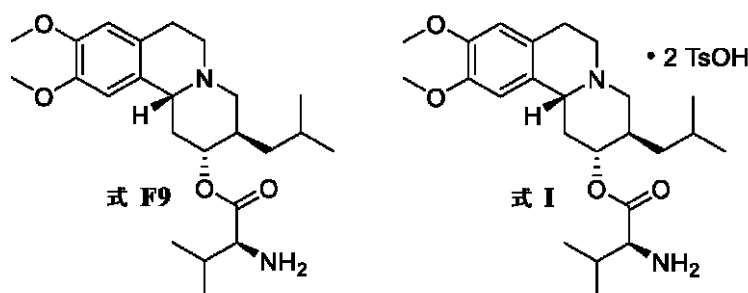
ステップ i-a) 式 F 9 の化合物 (遊離塩基) の利用

【0116】

一部の実施形態では、式 I の化合物は、(例えば、ステップ h) に記載されているように調製された) 式 F 9 の化合物を p-トルエンスルホン酸と反応させて、式 I の化合物を得るステップを含む本明細書に記載された方法によって調製される。

40

【化35】



50

【0117】

一部の実施形態では、ステップ i - a) における式 F 9 の化合物と p - トルエンスルホン酸の反応は、好適な溶媒中で実施される。一部の実施形態では、ステップ i - a) における式 F 9 の化合物と p - トルエンスルホン酸の反応は、ジクロロメタンを含む溶媒中で実施される。

【0118】

一部の実施形態では、ステップ i - a) における式 F 9 の化合物と p - トルエンスルホン酸の反応は、アセトニトリルを含む溶媒中で実施される。一部の実施形態では、溶媒は、アセトニトリルおよびジクロロメタンを含む。一部の実施形態では、ステップ i - a) における式 F 9 の化合物と p - トルエンスルホン酸の反応は、アセトニトリル中で実施される。

10

【0119】

一部の実施形態では、式 F 9 の化合物は単離されず、p - トルエンスルホン酸との反応前に、ステップ h) - 溶媒との混合物として存在した。一部の実施形態では、ステップ h) - 溶媒はジクロロメタンを含む。一部の実施形態では、ステップ h) - 溶媒はジクロロメタンである。一部の実施形態では、ステップ h) - 溶媒を好適な溶媒で「取り換え」または置き換えて、式 F 9 の化合物と p - トルエンスルホン酸の反応を実施する。一部の実施形態では、溶媒はアセトニトリルを含む。一部の実施形態では、溶媒はアセトニトリルである。

20

【0120】

一部の実施形態では、p - トルエンスルホン酸は固体である。一部の実施形態では、p - トルエンスルホン酸は、いずれか好適な有機溶媒中の p - トルエンスルホン酸の溶液である。一部の実施形態では、p - トルエンスルホン酸は、p - トルエンスルホン酸およびアセトニトリルを含む溶液である。一部の実施形態では、p - トルエンスルホン酸は、p - トルエンスルホン酸のアセトニトリル溶液である。

【0121】

一部の実施形態では、ステップ i) における式 F 9 の化合物と p - トルエンスルホン酸の反応は、約 35℃～約 65℃、約 40℃～約 60℃、約 45℃～約 55℃、約 47℃～約 53℃、約 48℃～約 52℃の範囲の温度、または約 50℃で実施される。一部の実施形態では、反応は、約 48℃～約 52℃の範囲の温度で実施される。一部の実施形態では、反応は、約 50℃の温度で実施される。

30

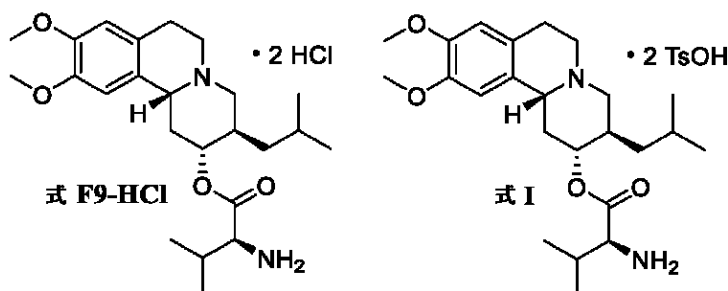
【0122】

ステップ i - b) 式 F 9 - HCl の化合物の利用

【0123】

一部の実施形態では、式 I の化合物は、(例えば、ステップ g) に記載されているように調製された) 式 F 9 - HCl の化合物を p - トルエンスルホン酸と反応させて、式 I の化合物を得るステップを含む本明細書に記載された方法によって調製される。

【化36】



40

【0124】

一部の実施形態では、式 F 9 - HCl の化合物は、ステップ i - b) における使用の前に単離される。一部の実施形態では、ステップ g) に従って調製された式 F 9 - HCl の

50

化合物は、単離せずに使用される。

【0125】

一部の実施形態では、ステップ i - b) における式 F9-HCl の化合物と p-トルエンスルホン酸の反応は、好適な溶媒中で実施される。一部の実施形態では、ステップ i - b) における式 F9-HCl の化合物と p-トルエンスルホン酸の反応は、酢酸エチル (EtOAc) を含む溶媒中で実施される。

【0126】

一部の実施形態では、ステップ i - b) における式 F9-HCl の化合物と p-トルエンスルホン酸の反応は、酢酸エチル (EtOAc) 中で実施される。一部の実施形態では、溶媒は、酢酸エチルおよびアセトニトリルである。一部の実施形態では、溶媒は、酢酸エチルおよびジクロロメタンである。

10

【0127】

一部の実施形態では、式 F9-HCl の化合物は単離されず、p-トルエンスルホン酸との反応前に、ステップ g) - 溶媒との混合物として存在した。一部の実施形態では、ステップ g) - 溶媒はジクロロメタンを含む。一部の実施形態では、ステップ g) - 溶媒はジクロロメタンである。一部の実施形態では、ステップ g) - 溶媒を好適な溶媒で「取り換え」または置き換えて、式 F9-HCl の化合物と p-トルエンスルホン酸の反応を実施する。一部の実施形態では、溶媒は酢酸エチル (EtOAc) を含む。一部の実施形態では、溶媒はアセトニトリルを含む。一部の実施形態では、溶媒は酢酸エチル (EtOAc) である。一部の実施形態では、溶媒はアセトニトリルである。

20

【0128】

一部の実施形態では、p-トルエンスルホン酸は固体である。一部の実施形態では、p-トルエンスルホン酸は、いずれか好適な有機溶媒中の p-トルエンスルホン酸の溶液である。一部の実施形態では、p-トルエンスルホン酸は、p-トルエンスルホン酸および酢酸エチル (EtOAc) を含む溶液である。一部の実施形態では、p-トルエンスルホン酸は、p-トルエンスルホン酸およびアセトニトリルを含む溶液である。一部の実施形態では、p-トルエンスルホン酸は、p-トルエンスルホン酸の酢酸エチル (EtOAc) 溶液である。一部の実施形態では、p-トルエンスルホン酸は、p-トルエンスルホン酸のアセトニトリル溶液である。

30

【0129】

一部の実施形態では、ステップ i - b) における式 F9-HCl の化合物と p-トルエンスルホン酸の反応は、約 25℃～約 75℃、約 30℃～約 75℃、約 40℃～約 75℃、約 50℃～約 75℃、約 60℃～約 75℃、または約 65℃～約 75℃の範囲の温度で実施される。一部の実施形態では、反応は、約 68℃～約 72℃の温度で実施される。一部の実施形態では、反応は、約 70℃の温度で実施される。

【0130】

一部の実施形態では、式 I の化合物は単離される。一部の実施形態では、式 I の化合物は、濾過によって単離される。一部の実施形態では、式 I の化合物は、高温で真空乾燥される。一部の実施形態では、式 I の化合物は、約 45℃～約 55℃で真空乾燥される。一部の実施形態では、式 I の化合物は、約 45℃～約 55℃で 12 時間以上真空乾燥される。一部の実施形態では、式 I の化合物は、約 50℃で 12 時間以上真空乾燥される。一部の実施形態では、式 I の化合物は、単離され、約 50℃で 12 時間以上真空乾燥される。

40

【0131】

一部の実施形態では、式 I の化合物は、約 95 重量%以上、約 96 重量%以上、約 97 重量%以上、約 97.5 重量%以上、または約 98 重量%以上の純度を有する。

【0132】

一部の実施形態では、式 I の化合物は結晶質である。一部の実施形態では、式 I の化合物は、参照によりその全体として組み込まれる国際公開第 2017/075340 号に記載されている結晶形態 I、結晶形態 II、結晶形態 III、結晶形態 IV、結晶形態 V、結晶形態 VI、または非晶質固体である (例えば、国際公開第 2017/075340 号

50

の式 I（バルベナジンニトシル酸塩）ならびに実施例 2、3、5、6、7、8、9、10、11、および 16、ならびにそれに関連した図面を参照のこと）。

【0133】

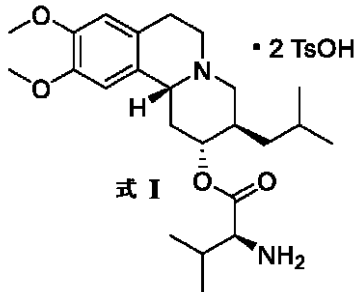
一部の実施形態では、式 I の化合物は結晶形態 I である。一部の実施形態では、式 I の化合物は結晶形態 II である。一部の実施形態では、式 I の化合物は結晶形態 III である。一部の実施形態では、式 I の化合物は結晶形態 IV である。一部の実施形態では、式 I の化合物は結晶形態 V である。一部の実施形態では、式 I の化合物は結晶形態 VI である。一部の実施形態では、式 I の化合物は非晶質固体である。

【0134】

本発明の別の態様は、式 I の化合物の調製方法であって、

10

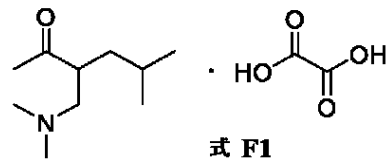
【化 37】



20

a) 式 F1 の化合物を

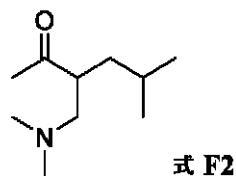
【化 38】



メチル tert-ブチルエーテル（MTBE）の存在下で水酸化カリウム水溶液と反応させて、式 F2 の化合物を得るステップと、

30

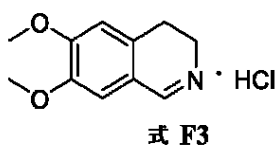
【化 39】



b) 式 F2 の化合物をヨウ化ナトリウム、イソプロパノール（IPA）、および水の存在下で式 F3 の化合物と環化させて、

40

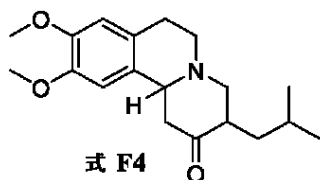
【化 40】



式 F4 の化合物を得るステップと、

50

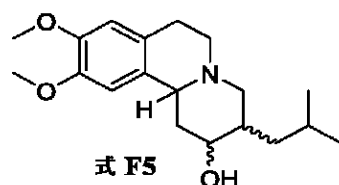
【化 4 1】



c) 水素化ホウ素ナトリウムを用いて、式 F 4 の化合物をメチル *tert*-ブチルエーテル (MTBE)、酢酸、およびメタノールの存在下で還元して、式 F 5 の化合物を得るステップと、

10

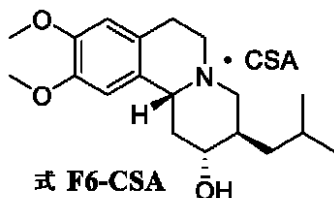
【化 4 2】



d) (S) - (+) - カンファースルホン酸 (CSA) を用いて、式 F 5 の化合物をエタノールおよび水中で分割して、式 F 6 - CSA の化合物を得るステップと、

20

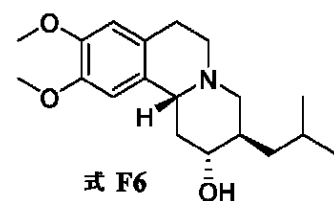
【化 4 3】



e) 式 F 6 - CSA の化合物をジクロロメタン中で水酸化ナトリウム水溶液と反応させて、式 F 6 の化合物を得るステップと、

30

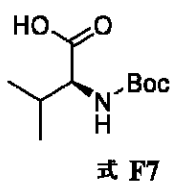
【化 4 4】



f) 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 (EDC · HCl) を用いて、式 F 6 の化合物および式 F 7 のカルボン酸を

40

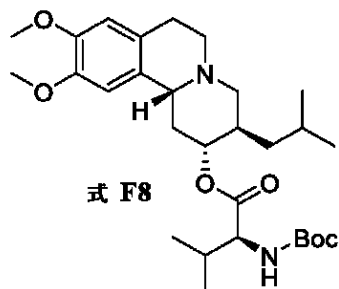
【化 4 5】



4 - ジメチルアミノピリジン (DMAP) およびジクロロメタンの存在下でカップリングさせて、式 F 8 の化合物を得るステップと、

50

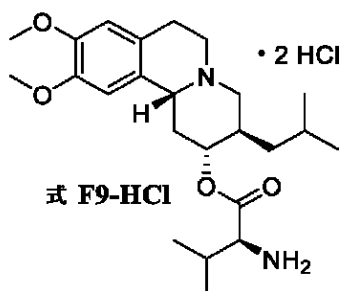
【化 4 6】



10

g) 塩化水素およびジオキサンを混合物を用いて、式 F 8 の化合物をジクロロメタンの存在下で脱保護して、式 F 9 - H C l の化合物を得るステップと、

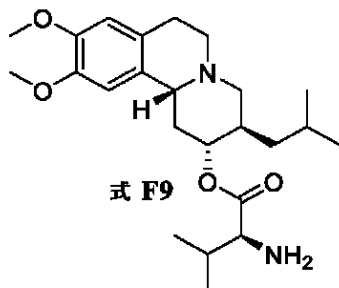
【化 4 7】



20

h) 式 F 9 - H C l の化合物をジクロロメタンの存在下で炭酸水素ナトリウム水溶液を反応させて、式 F 9 の化合物（遊離塩基）を得るステップと、

【化 4 8】



30

i) 式 F 9 の化合物（遊離塩基）を、アセトニトリルの存在下で p - トルエンスルホン酸と反応させて、式 I の化合物を得るステップとを含む方法を提供する。

【0 1 3 5】

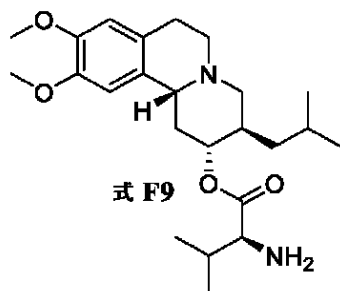
一部の実施形態では、ステップ g) 後およびステップ h) 前に、本方法は、

1) 式 F 9 - H C l の化合物を、ジクロロメタンを含む溶媒の存在下で炭酸水素ナトリウム水溶液と反応させて、式 F 9 の化合物（遊離塩基）を得るステップと、

40

50

【化 4 9】



10

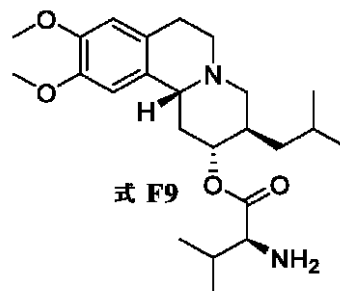
2) アセトニトリルを含む溶媒中の式 F 9 の化合物（遊離塩基）を塩化水素イソプロパノール混合物と反応させて、式 F 9 - H C l の化合物を得るステップとをさらに含む。

【0 1 3 6】

一部の実施形態では、ステップ g) 後およびステップ h) 前に、本方法は、

1) 式 F 9 - H C l の化合物を、ジクロロメタンを含む溶媒の存在下で炭酸水素ナトリウム水溶液と反応させて、式 F 9 の化合物（遊離塩基）を得るステップと、

【化 5 0】



20

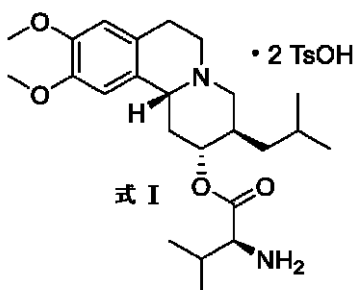
2) アセトニトリルを含む溶媒中の式 F 9 の化合物（遊離塩基）を塩化水素イソプロパノール混合物と反応させて、式 F 9 - H C l の化合物を得るステップとをさらに含む。

30

【0 1 3 7】

本発明の別の態様は、式 I の化合物の調製方法であって、

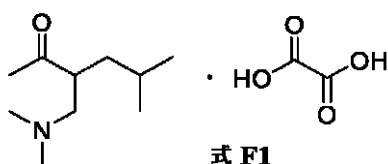
【化 5 1】



40

a) 式 F 1 の化合物を

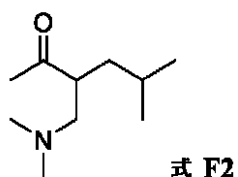
【化 5 2】



50

メチル *tert*-ブチルエーテル (MTBE) の存在下で水酸化カリウム水溶液と反応させて、式 F 2 の化合物を得るステップと、

【化 5 3】



10

b) 式 F 2 の化合物をヨウ化ナトリウム、イソプロパノール (IPA)、および水の存在下で式 F 3 の化合物と環化させて、

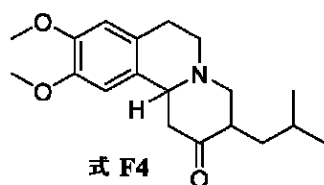
【化 5 4】



式 F 4 の化合物を得るステップと、

20

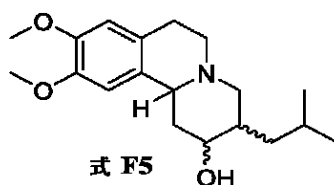
【化 5 5】



c) 水素化ホウ素ナトリウムを用いて、式 F 4 の化合物をメチル *tert*-ブチルエーテル (MTBE)、酢酸、およびメタノールの存在下で還元して、式 F 5 の化合物を得るステップと、

30

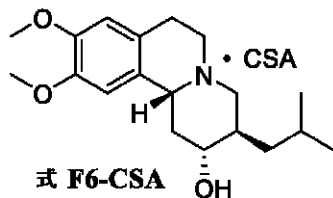
【化 5 6】



d) (S) - (+) - カンファースルホン酸 (CSA) を用いて、式 F 5 の化合物をエタノールおよび水中で分割して、式 F 6 - CSA の化合物を得るステップと、

40

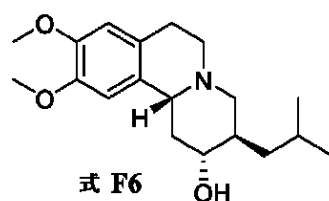
【化 5 7】



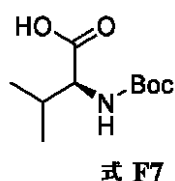
e) 式 F 6 - CSA の化合物をジクロロメタン中で水酸化ナトリウム水溶液と反応させ

50

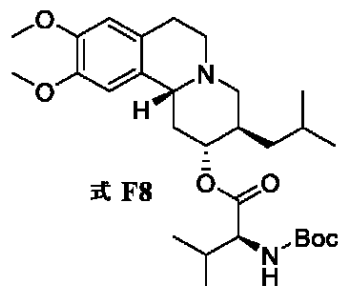
て、式 F 6 の化合物を得るステップと、
【化 5 8】



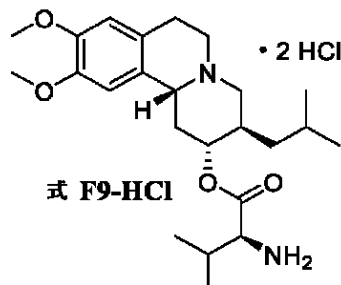
f) N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDC・HCl) を用いて、式 F 6 の化合物および式 F 7 のカルボン酸を
【化 5 9】



4-ジメチルアミノピリジン (DMAP) およびジクロロメタンの存在下でカップリングさせて、式 F 8 の化合物を得るステップと、
【化 6 0】



g) 塩化水素およびジオキサンの混合物を用いて、式 F 8 の化合物をジクロロメタンの存在下で脱保護して、式 F 9-HCl の化合物を得、
【化 6 1】



式 F 9-HCl の化合物を、ジクロロメタンを含む溶媒の存在下で炭酸水素ナトリウム水溶液と反応させて、式 F 9 の化合物 (遊離塩基) を得、

10

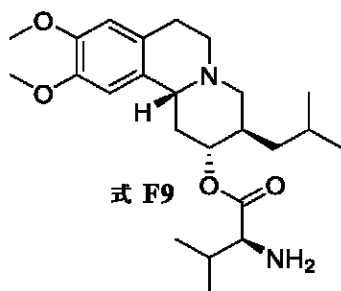
20

30

40

50

【化 6 2】



10

アセトニトリルを含む溶媒中の式 F 9 の化合物（遊離塩基）を塩化水素イソプロパノール混合物と反応させて、式 F 9-HCl の化合物を得るステップと、

h) 式 F 9-HCl の化合物をジクロロメタンの存在下で炭酸水素ナトリウム水溶液と反応させて、式 F 9 の化合物（遊離塩基）を得るステップと、

i) 式 F 9 の化合物をアセトニトリルの存在下で p-トルエンスルホン酸と反応させて、式 I の化合物を得るステップと

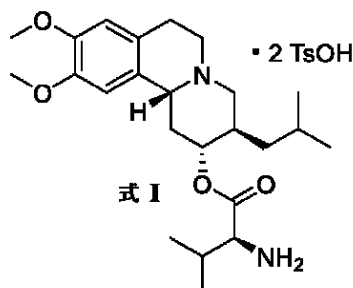
を含む方法を提供する。

【0 1 3 8】

本発明の別の態様は、式 I の化合物の調製方法であって、

20

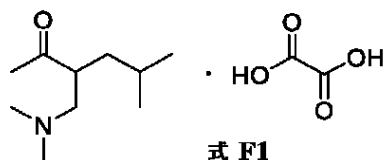
【化 6 3】



30

a) 式 F 1 の化合物を

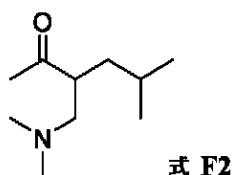
【化 6 4】



メチル tert-ブチルエーテル（MTBE）の存在下で水酸化カリウム水溶液と反応させて、式 F 2 の化合物を得るステップと、

40

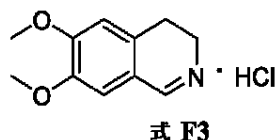
【化 6 5】



b) 式 F 2 の化合物をヨウ化ナトリウム、イソプロパノール（IPA）、および水の存在下で式 F 3 の化合物と環化させて、

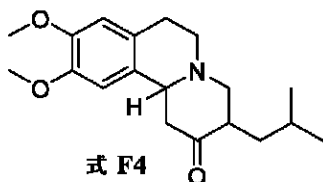
50

【化 6 6】



式 F 4 の化合物を得るステップと、

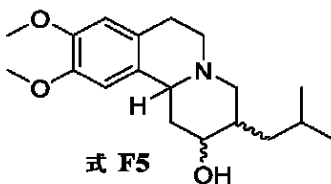
【化 6 7】



10

c) 水素化ホウ素ナトリウムを用いて、式 F 4 の化合物をメチル *tert*-ブチルエーテル (MTBE)、酢酸、およびメタノールの存在下で還元して、式 F 5 の化合物を得るステップと、

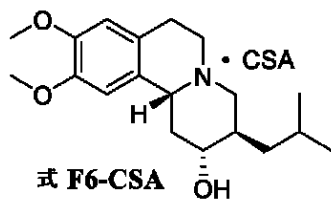
【化 6 8】



20

d) (S) - (+) - カンファースルホン酸 (CSA) を用いて、式 F 5 の化合物をエタノールおよび水中で分割して、式 F 6 - CSA の化合物を得るステップと、

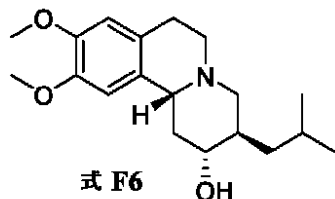
【化 6 9】



30

e) 式 F 6 - CSA の化合物を、2-メチルテトラヒドロフラン (MeTHF) 中で水酸化カリウム水溶液と反応させて、式 F 6 の化合物を得るステップと、

【化 7 0】

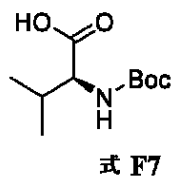


40

f) N - (3-ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド (EDCI) を用いて、式 F 6 の化合物および式 F 7 のカルボン酸を

50

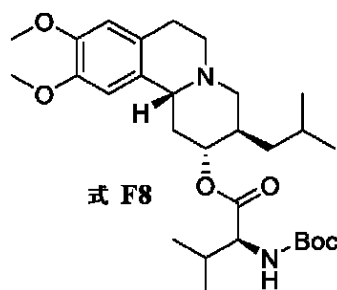
【化 7 1】



4-ジメチルアミノピリジン (DMA P) および 2-メチルテトラヒドロフラン (Me T H F) の存在下でカップリングさせて、式 F 8 の化合物を得るステップと、

10

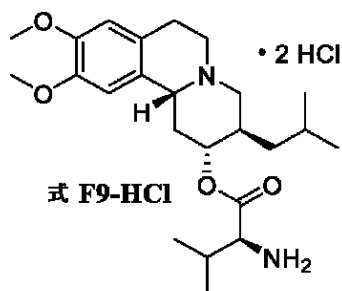
【化 7 2】



20

g) 塩化水素およびイソプロパノールの混合物を用いて、式 F 8 の化合物を 2-メチルテトラヒドロフラン (Me T H F) および酢酸エチル (E t O A c) の存在下で脱保護して、式 F 9-H C l の化合物を得るステップと、

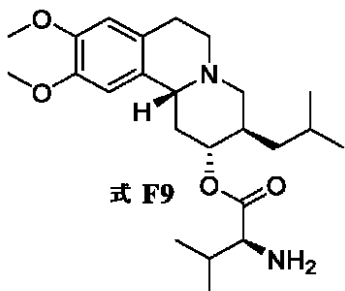
【化 7 3】



30

h) 式 F 9-H C l の化合物を 2-メチルテトラヒドロフラン (Me T H F) および酢酸エチル (E t O A c) の存在下で炭酸水素ナトリウム水溶液と反応させて、式 F 9 の化合物 (遊離塩基) を得るステップと、

【化 7 4】



40

i) 式 F 9 の化合物をアセトニトリルの存在下で p-トルエンスルホン酸と反応させて、式 I の化合物を得るステップと

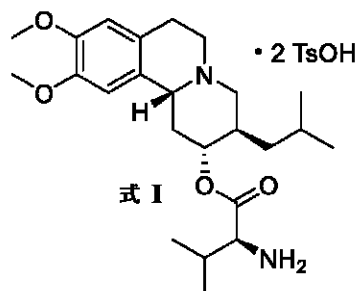
50

を含む方法を提供する。

【0139】

本発明の別の態様は、式 I の化合物の調製方法であって、

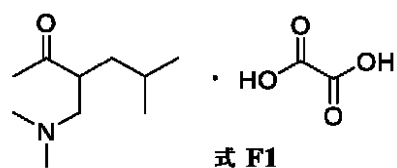
【化75】



10

a) 式 F 1 の化合物を

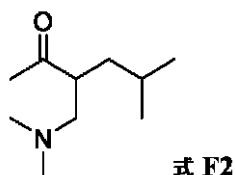
【化76】



20

メチル *tert*-ブチルエーテル (MTBE) の存在下で水酸化カリウム水溶液と反応させて、式 F 2 の化合物を得るステップと、

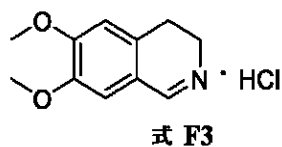
【化77】



30

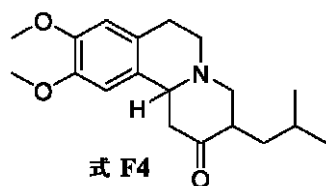
b) 式 F 2 の化合物をヨウ化ナトリウム、イソプロパノール (IPA)、および水の存在下で式 F 3 の化合物と環化させて、

【化78】



式 F 4 の化合物を得るステップと、

【化79】

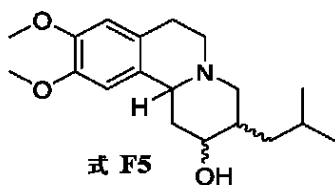


40

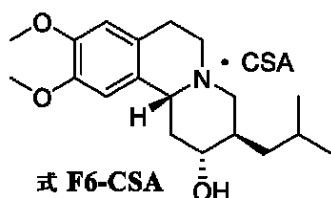
c) 水素化ホウ素ナトリウムを用いて、式 F 4 の化合物をメチル *tert*-ブチルエーテル (MTBE)、酢酸、およびメタノールの存在下で還元して、式 F 5 の化合物を得る

50

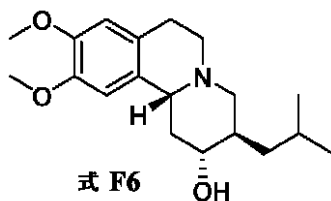
ステップと、
【化 8 0】



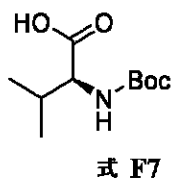
d) (S) - (+) - カンファースルホン酸 (CSA) を用いて、式 F 5 の化合物をエタノールおよび水中で分割して、式 F 6 - CSA の化合物を得るステップと、
【化 8 1】



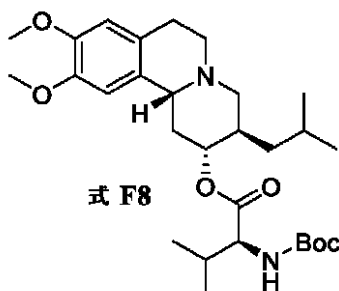
e) 式 F 6 - CSA の化合物をジクロロメタン中で水酸化ナトリウム水溶液と反応させて、式 F 6 の化合物を得るステップと、
【化 8 2】



f) 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 (EDC · HCl) を用いて、式 F 6 の化合物および式 F 7 のカルボン酸を
【化 8 3】

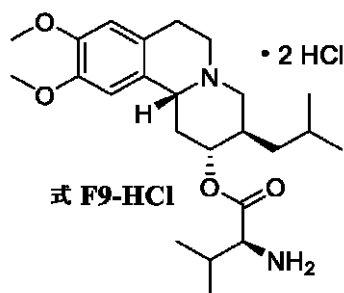


4 - ジメチルアミノピリジン (DMAP) およびジクロロメタンの存在下でカップリングさせて、式 F 8 の化合物を得るステップと、
【化 8 4】



g) 塩化水素およびジオキサンの混合物を用いて、式 F 8 の化合物をジクロロメタンの存在下で脱保護して、式 F 9 - H C l の化合物を得るステップと、

【化 8 5】



10

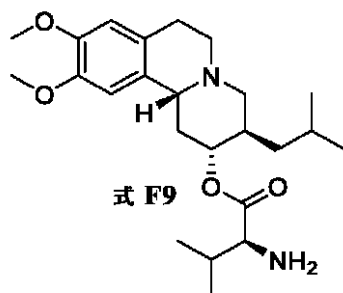
h) 式 F 9 - H C l の化合物を、酢酸エチル (E t O A c) を含む溶媒中で p - トルエンスルホン酸と反応させて、式 I の化合物を得るステップとを含む方法を提供する。

【0140】

一部の実施形態では、ステップ g) 後およびステップ h) 前に、本方法は、

1) 式 F 9 - H C l の化合物を、ジクロロメタンを含む溶媒の存在下で炭酸水素ナトリウム水溶液と反応させて、式 F 9 の化合物 (遊離塩基) を得るステップと、

【化 8 6】



20

2) アセトニトリルを含む溶媒中の式 F 9 の化合物 (遊離塩基) を塩化水素イソプロパノール混合物と反応させて、式 F 9 - H C l の化合物を得るステップとをさらに含む。

【0141】

本発明の別の態様は、本明細書に記載された方法のいずれかによって調製された式 I の化合物を提供する。

【0142】

本発明の別の態様は、医薬組成物を調製する方法であって、本明細書に記載された方法のいずれかに従って式 I の化合物を調製するステップと、式 I の化合物を薬学的に許容される担体および／または希釈剤とともに製剤化するステップとを含む方法を提供する。

40

【0143】

一部の実施形態では、医薬組成物は、式 I の化合物 (すなわち、バルベナジンニトシル酸塩) ; 少なくとも 1 種の水不溶性充填剤 ; 少なくとも 1 種の水溶性希釈剤 ; 少なくとも 1 種の結合剤 ; 少なくとも 1 種の崩壊剤 ; および少なくとも 1 種の滑沢剤を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、約 40 % の w / w % を有する式 I の化合物 ; 約 25 % の w / w % を有する少なくとも 1 種の水不溶性充填剤 ; 約 20 % の w / w % を有する少なくとも 1 種の水溶性希釈剤 ; 約 5 % の w / w % を有する少なくとも 1 種の結合剤 ; 約 7.5 % の w / w % を有する少なくとも 1 種の崩壊剤 ; および約 2.5 % の w / w % を有する少なくとも 1 種の滑沢剤を含む。

【0144】

50

一部の実施形態では、医薬組成物中の薬学的に許容される担体および／または希釈剤は、ケイ化微結晶セルロース；イソマルト；ヒドロキシプロピルメチルセルロース；部分アルファ化トウモロコシデンプン；およびステアリン酸マグネシウムを含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、約40%のw/w%を有する式Iの化合物；約25%のw/w%を有するケイ化微結晶セルロース；約20%のw/w%を有するイソマルト；約5%のw/w%を有するヒドロキシプロピルメチルセルロース；約7.5%のw/w%を有する部分アルファ化トウモロコシデンプン；および約2.5%のw/w%を有するステアリン酸マグネシウムを含む。

【0145】

一部の実施形態では、医薬組成物中の薬学的に許容される担体および／または希釈剤は、ケイ化微結晶セルロース；イソマルト；ヒドロキシプロピルメチルセルロース；部分アルファ化トウモロコシデンプン；およびステアリン酸マグネシウムを含む。

10

【0146】

本発明の別の態様は、単位剤形を調製する方法であって、本明細書に記載された方法のいずれかに従って式Iの化合物を調製するステップと、式Iの化合物を薬学的に許容される担体および／または希釈剤とともに製剤化するステップとを含む方法を提供する。

【0147】

一部の実施形態では、単位剤形は、式Iの化合物（すなわち、バルベナジンニトシル酸塩）；少なくとも1種の水不溶性充填剤；少なくとも1種の水溶性希釈剤；少なくとも1種の結合剤；少なくとも1種の崩壊剤；および少なくとも1種の滑沢剤を含む。一部の実施形態では、単位剤形は、約40%のw/w%を有する式Iの化合物；約25%のw/w%を有する少なくとも1種の水不溶性充填剤；約20%のw/w%を有する少なくとも1種の水溶性希釈剤；約5%のw/w%を有する少なくとも1種の結合剤；約7.5%のw/w%を有する少なくとも1種の崩壊剤；および約2.5%のw/w%を有する少なくとも1種の滑沢剤を含む。

20

【0148】

一部の実施形態では、単位剤形中の薬学的に許容される担体および／または希釈剤は、ケイ化微結晶セルロース；イソマルト；ヒドロキシプロピルメチルセルロース；部分アルファ化トウモロコシデンプン；およびステアリン酸マグネシウムを含む。一部の実施形態では、単位剤形は、約40%のw/w%を有する式Iの化合物；約25%のw/w%を有するケイ化微結晶セルロース；約20%のw/w%を有するイソマルト；約5%のw/w%を有するヒドロキシプロピルメチルセルロース；約7.5%のw/w%を有する部分アルファ化トウモロコシデンプン；および約2.5%のw/w%を有するステアリン酸マグネシウムを含む。

30

【0149】

一部の実施形態では、単位剤形中の薬学的に許容される担体および／または希釈剤は、ケイ化微結晶セルロース；イソマルト；ヒドロキシプロピルメチルセルロース；部分アルファ化トウモロコシデンプン；およびステアリン酸マグネシウムを含む。

【0150】

一部の実施形態では、単位剤形中の式Iの化合物は、遊離塩基（すなわち、式F9の化合物）として測定して約20mg～160mgの範囲の量で存在する。一部の実施形態では、単位剤形中の式Iの化合物は、遊離塩基として測定して20mg、40mg、60mg、80mg、または100mgの量で存在する。一部の実施形態では、単位剤形中の式Iの化合物は、遊離塩基として測定して40mg、60mg、または80mgの量で存在する。一部の実施形態では、単位剤形中の式Iの化合物は、遊離塩基として測定して20mgの量で存在する。一部の実施形態では、単位剤形中の式Iの化合物は、遊離塩基として測定して40mgの量で存在する。一部の実施形態では、単位剤形中の式Iの化合物は、遊離塩基として測定して60mgの量で存在する。一部の実施形態では、単位剤形中の式Iの化合物は、遊離塩基として測定して80mgの量で存在する。一部の実施形態では、単位剤形は、経口投与に適している。一部の実施形態では、単位剤形は、1日1回投与

40

50

向けに製剤化される。一部の実施形態では、単位剤形はカプセル形態をとる。一部の実施形態では、カプセル剤は、サイズ1またはそれより小さい。一部の実施形態では、カプセル剤は、サイズ1、2、または3である。一部の実施形態では、カプセル剤はサイズ1である。一部の実施形態では、カプセル剤はサイズ2である。一部の実施形態では、カプセル剤はサイズ3である。

【0151】

一部の実施形態は、本明細書に記載された方法のいずれかによって調製された医薬組成物に関する。

【0152】

一部の実施形態は、本明細書に記載された方法のいずれかによって調製された単位剤形に関する。

【0153】

本出願の別の態様は、モノアミン輸送体アイソフォーム2 (VMAT2) を阻害することを必要とする患者においてモノアミン輸送体アイソフォーム2 (VMAT2) を阻害する方法であって、患者に治療有効量の医薬組成物または単位剤形を投与するステップを含み、医薬組成物および単位剤形が本明細書に記載された方法のいずれかに従って調製される、方法を提供する。本出願の別の態様は、神経疾患もしくは障害または精神疾患もしくは障害を処置することを必要とする患者において神経疾患もしくは障害または精神疾患もしくは障害を処置する方法であって、患者に治療有効量の医薬組成物または単位剤形を投与するステップを含み、医薬組成物および単位剤形が本明細書に記載された方法のいずれかに従って調製される、方法を提供する。本出願の別の態様は、多動性障害を処置することを必要とする患者において多動性障害を処置する方法であって、患者に治療有効量の医薬組成物または単位剤形を投与するステップを含み、医薬組成物および単位剤形が本明細書に記載された方法のいずれかに従って調製される、方法を提供する。

【0154】

本出願の別の態様は、モノアミン輸送体アイソフォーム2 (VMAT2) を阻害することを必要とする患者においてモノアミン輸送体アイソフォーム2 (VMAT2) を阻害するための医薬を製造するための医薬組成物または単位剤形の使用であって、医薬組成物および単位剤形が本明細書に記載された方法のいずれかに従って調製される、使用を提供する。本出願の別の態様は、神経疾患もしくは障害または精神疾患もしくは障害を処置するための医薬を製造するための医薬組成物または単位剤形の使用であって、医薬組成物および単位剤形が本明細書に記載された方法のいずれかに従って調製される、使用を提供する。本出願の別の態様は、多動性障害を処置することを必要とする患者において多動性障害を処置するための医薬を製造するための医薬組成物または単位剤形の使用であって、医薬組成物および単位剤形が本明細書に記載された方法のいずれかに従って調製される、使用を提供する。

【0155】

一部の実施形態では、VMAT2 阻害剤は、神経疾患もしくは障害または精神疾患もしくは障害を処置するために患者に投与される。一部の実施形態では、神経疾患もしくは障害または精神疾患もしくは障害は、運動過剰障害、気分障害、双極性障害、統合失調症、統合失調感情障害、気分障害における躁状態、気分障害における鬱状態、難治性強迫性障害、レッシューナイハン症候群に伴う神経機能障害、アルツハイマー病に伴う激越、脆弱X症候群もしくは脆弱X関連振戦失調症候群、自閉症スペクトラム障害、レット症候群、または有棘赤血球舞踏病である。一部の実施形態では、神経疾患もしくは障害または精神疾患もしくは障害は、知的・発達障害 (IDD) 患者における疾患または障害である。

【0156】

一部の実施形態では、神経疾患もしくは障害または精神疾患もしくは障害は運動過剰障害である。一部の実施形態では、運動過剰障害は遅発性ジスキネジアである。一部の実施形態では、運動過剰障害はチック障害である。一部の実施形態では、チック障害はトゥー

10

20

30

40

50

レット症候群である。一部の実施形態では、運動過剰障害はハンチントン病である。一部の実施形態では、運動過剰障害は、舞踏病様運動、全身性ジストニア、局所性ジストニア、およびミオクローヌス運動である。一部の実施形態では、運動過剰障害は、ハンチントン病に伴う舞踏病である。一部の実施形態では、運動過剰障害は、失調、舞踏病、ジストニア、ハンチントン病、ミオクローヌス、下肢静止不能症候群、または振戦である。一部の実施形態では、運動過剰障害は、ハンチントン病以外の疾患または障害である。一部の実施形態では、本明細書に記載された運動過剰障害は、知的・発達障害（IDD）患者における障害ではない。一部の実施形態では、本明細書に記載された運動過剰障害は、知的・発達障害（IDD）患者における障害であり、例えば、一部の実施形態では、運動過剰障害は、知的・発達障害（IDD）患者における遅発性ジスキネジアである。

10

【0157】

定義

わかりやすくし、かつ一貫性をもたせるために、本特許文献全体にわたって以下の定義が使用される。

【0158】

本明細書および添付の特許請求の範囲において使用されているように、不定冠詞「a」および「an」ならびに定冠詞「the」は、文脈上からそうでないことがはっきりしていない限り、単数の指示物だけでなく複数の指示物を含む。

【0159】

用語「約（about）」または「約（approximately）」は、当業者によって決定される特定の値の許容できる誤差を意味し、値の測定または決定方法にも部分的に依存する。一部の実施形態では、用語「約（about）」または「約（approximately）」は、標準偏差1、2、3、または4以内を意味する。一部の実施形態では、用語「約（about）」または「約（approximately）」は、所与の値または範囲の30%、25%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%または0.05%以内を意味する。

20

【0160】

化合物の「結晶形態」という用語は、遊離酸としての化合物、遊離塩基としての化合物、化合物の酸付加塩、化合物の塩基付加塩、化合物の複合体、化合物の（水和物を含めて）溶媒和物、または化合物の共結晶のあらゆる結晶形態を指す。化合物の「固体形態」という用語は、化合物のあらゆる結晶形態、あるいは遊離酸としての化合物、遊離塩基としての化合物、化合物の酸付加塩、化合物の塩基付加塩、化合物の複合体、もしくは化合物の（水和物を含めて）溶媒和物、または化合物の共沈殿物のあらゆる非晶形態を指すことができる。多くの場合、用語「結晶形態」および「固体形態」は、例えば、薬学的に許容される付加塩、薬学的に許容される複合体、薬学的に許容される溶媒和物、薬学的に許容される共結晶、および薬学的に許容される共沈殿物のものを含めて、薬学的に許容されるものを指すことができる。

30

【0161】

用語「方法（process）」および「方法（method）」は、化合物調製について本明細書に開示された方法を指すために同義に使用される。本明細書に開示された方法（process）および方法（method）に対する当業者に周知の修正（例えば、出発材料、試薬、保護基、溶媒、温度、反応時間、および／または精製）も本開示に含まれる。

40

【0162】

用語「添加する」、「反応させる」および「混合する」は、ある反応物、試薬、溶媒、触媒、または反応性基を別の反応物、試薬、溶媒、触媒、または反応性基と接触させることを指すために、同義に使用される。別段の指定がない限り、反応物、試薬、溶媒、触媒、および反応性基を個別に、同時に、または別々に添加することができ、かつ／あるいはどんな順序でも添加することができる。それらは、熱の存在下または不存在下で添加することができ、必要に応じて不活性雰囲気（例えば、N₂またはAr）下で添加することが

50

できる。一部の実施形態では、用語「反応させる」は、*in situ* 形成または反応性基が同じ分子中に存在する分子内反応も指すことができる。

【0163】

用語「実質的に無水の」は、当技術分野において公知の分析方法、例えばカールフィッシャー滴定装置などによって決定して検出限界、または検出限界未満で、5%またはそれ未満、4%またはそれ未満、3%またはそれ未満、2%またはそれ未満、1%またはそれ未満、0.5%またはそれ未満、0.1%またはそれ未満の含水率%を有する溶液、混合物、固体（結晶質、または非晶質、またはそれらの混合物）などを指す。

【0164】

本出願は、本明細書に記載された化合物の塩も含む。本明細書で使用される場合、「塩」は、親化合物を存在する酸または塩基部分がその塩の形に変換されることによって改変している、開示された化合物の誘導体を指す。塩の例としては、アミンなどの塩基性残基の塩酸（ HCl 、 HBr 、 H_2SO_4 など）塩または有機酸（酢酸、安息香酸、トリフルオロ酢酸など）塩；カルボン酸などの酸性残基のアルカリ（ Li 、 Na 、 K 、 Mg 、 Ca など）塩または有機（トリアルキルアンモニウムなど）塩などが挙げられるが、これらに限定されない。本出願の塩は、塩基性または酸性部分を含む親化合物から通常の化学的方法によって合成されうる。一般的に、そのような塩は、これらの化合物の遊離酸または塩基の形を化学量論量の適切な塩基または酸と、水もしくは有機溶媒、または双方の混合物中で反応させることによって調製されうる。一般的に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリル（ ACN ）のような非水性媒体が好ましい。

10

20

【0165】

本明細書に記載された方法は、当技術分野において公知のいずれか好適な方法に従って、モニターすることができる。例えば、生成物形成は、核磁気共鳴分光法（例えば、 ^1H または ^{13}C ）、赤外分光法、分光測定法（例えば、UV-可視）、もしくは質量分析法などの分光学的手段；または高速液体クロマトグラフィー（ HPLC ）もしくは薄層クロマトグラフィーなどのクロマトグラフィーによってモニターすることができる。反応によって得られた化合物は、当技術分野において公知のいずれか好適な方法によって精製されうる。例えば、好適な吸着剤（例えば、シリカゲル、アルミナなど）の（中圧）クロマトグラフィー、 HPLC 、または分取薄層クロマトグラフィー；蒸留；昇華、倍散、または再結晶。化合物の純度は一般に、融点（固体の場合）の測定、 NMR スペクトルの取得、または HPLC 分離の実行などの物理的方法によって決定される。融点が低下する場合、 NMR スペクトルの望ましくないシグナルが減少する場合、または HPLC トレースの無関係なピークが除去される場合、化合物は精製されたものと言える。一部の実施形態では、化合物は実質的に精製されている。

30

【0166】

本明細書に記載された方法の反応は、有機合成の当業者によって容易に選択されうる好適な溶媒中で実施することができる。好適な溶媒は、反応が実施される温度、すなわち溶媒の凍結温度から溶媒の沸騰温度に及びうる温度で、出発材料（反応物）、中間体、または生成物と実質的に非反応性でありうる。所与の反応は、1種の溶媒または1種より多い溶媒の混合物中で実施することができる。反応ステップに応じて、その特定の反応ステップに適した溶媒を選択することができる。適切な溶媒には、水、アルカン（ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサンなど、またはそれらの混合物など）、芳香族溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなど）、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノールなど）、エーテル（例えば、ジアルキルエーテル、メチル *tert*-ブチルエーテル（ MTBE ）；置換および非置換シクロアルキルエーテル、2-メチルテトラヒドロフラン（ MeTHF ）、テトラヒドロフラン（ THF ）、ジオキサンなど）、エステル（例えば、酢酸エチル、酢酸ブチルなど）、ハロゲン化炭化水素溶媒（ジクロロメタン（ DCM ）、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラクロロエタンなど）、ジメチルホルムアミド（ DMF ）、ジメチルスルホキシド（ DMSO ）、アセトン、アセト

40

50

ニトリル（ACN）、ヘキサメチルホスホルアミド（HMPA）およびN-メチルピロリドン（NMP）が含まれる。そのような溶媒は、湿式または無水の形で使用されうる。

【0167】

シード形成に使用される結晶は、以前の合成から得ることができる。例えば、国際公開第2017/112857号および同第2021/050977号を参照のこと。

【実施例】

【0168】

本開示は、具体例によってより詳細に説明される。以下の例は、例示の目的で提示されており、いかなる形でも本開示を限定するものではない。当業者は、本質的に同じ結果を得るように変化または改変することができるさまざまな重大でないパラメータを容易に認識する。別段の指定がない限り、以下に記載された反応は、一般に周囲温度または室温で行われた。反応をHPLCによってアッセイし、出発材料の消費によって判断して終止した。

10

【0169】

以下の実施例における化合物の構造および純度は、以下の方法の1つまたは複数によって確認した：プロトン核磁気共鳴（ ^1H NMR）分光法、 ^{13}C NMR分光法、質量分析、赤外分光法、融点、X線結晶構造解析、および／またはHPLC。 ^1H NMRスペクトルは、ある特定の磁場強度で作動するNMR分光計を使用して決定した。化学シフトは、TMSなどの標準、例えば内部標準から百万分率（ppm、 δ ）単位で低磁場として報告される。あるいは、 ^1H NMRスペクトルは、以下の通り重水素化溶媒中の残留プロトンに由来するシグナルを基準とした： $\text{CDCl}_3 = 7.26 \text{ ppm}$ ； $\text{DMSO-d}_6 = 2.50 \text{ ppm}$ ； $\text{C}_6\text{D}_6 = 7.16 \text{ ppm}$ ； $\text{CD}_3\text{OD} = 3.31 \text{ ppm}$ （J. Org. Chem. 1997, 62, 7513）。ピーク多重度は、以下の通り指定される：s、一重線；d、二重線；dd、二重線の二重線；t、三重線；dt、三重線の二重線；q、四重線；br、ブロード；およびm、多重線。結合定数は、ヘルツ（Hz）単位で記載される。質量スペクトル（MS）データは、APCIまたはESIイオン化を用いた質量分析計を使用して得られた。

20

【0170】

本明細書において以上および以下に記載された化合物は、MarvinSketch 18.24.0またはChemDraw Professional 18.2.0.48に従って命名される。ある特定の場合、一般名が使用されるとき、これらの一般名であれば、当業者によって認識されることは理解されている。

30

【0171】

（実施例1）

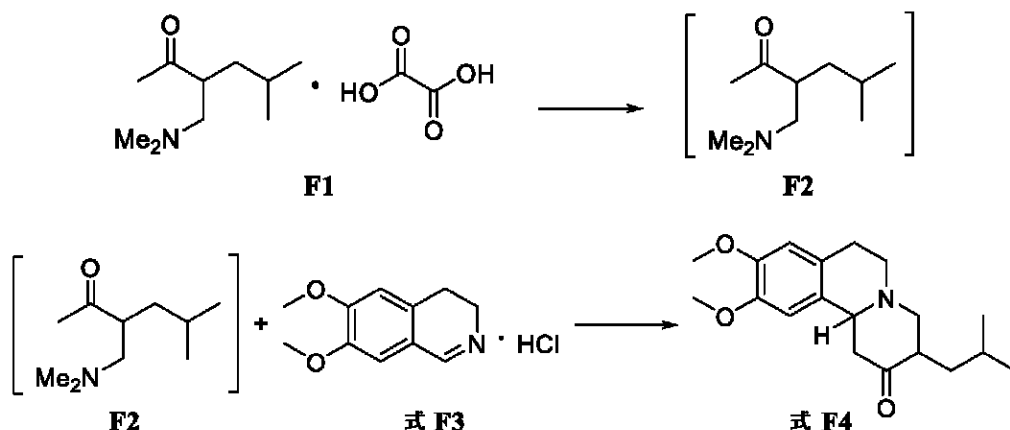
（S）-（2R, 3R, 11bR）-3-イソブチル-9, 10-ジメトキシ-2, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[2, 1-a]イソキノリン-2-イル2-アミノ-3-メチルブタノエートジ（4-メチルベンゼンスルホネート）（式I）の合成

【0172】

ステップA：3-イソブチル-9, 10-ジメトキシ-3, 4, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピリド[2, 1-a]イソキノリン-2（11bH）-オンの合成

40

【化 8 7】



10

【0173】

反応器に、脱塩水（231 L、6.30 V）、3-（（ジメチルアミノ）メチル）-5-メチルヘキサン-2-オンオキサレート（式 F1、52.6 kg、202 mol；1.25 当量）およびメチル tert-ブチルエーテル（95 L、2.60 V）を投入した。得られた混合物を約 22℃ に加熱し、10 重量% の水酸化カリウム溶液（210.8 kg、376 mol、2.33 当量）を用いて pH を 11 に調整し、15 分以上（「NLT」）攪拌した。得られた層を分離し、遊離塩基（式 F2）を含有する有機層を脱塩水（39 L、1.05 V）で洗浄した。溶媒を 1.50 V でプットアンドテイク式蒸留（put and take distillation）によってイソプロパノール（129 L、3.50 V）と交換した。混合物を約 22℃（19～25℃）に冷却し、脱塩水（55 L、1.50 V）、ヨウ化ナトリウム（9.7 kg、65 mol、0.40 当量）、および 6,7-ジメトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン塩酸塩（式 F3、36.7 kg、161 mmol、1.00 当量）を投入し、攪拌しながら約 42℃ に 24 時間以上加熱した。混合物を約 22℃ に冷却し、1 時間以上攪拌した。得られた固体を濾過によって単離し、濾過ケーキをイソプロパノール（91.8 L、2.50 V）で洗浄した。単離された固体を約 40℃ で 12 時間以上真空乾燥して、3-イソブチル-9,10-ジメトキシ-3,4,6,7-テトラヒドロ-1H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-オン（式 F4）を得た。収率：45.3 kg、143 mol、88.5%、純度 99.2%。

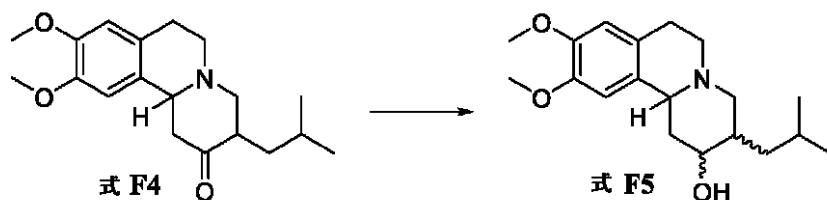
20

30

【0174】

ステップ B：3-イソブチル-9,10-ジメトキシ-2,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-オール合成

【化 8 8】



40

【0175】

反応器に、3-イソブチル-9,10-ジメトキシ-3,4,6,7-テトラヒドロ-1H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-オン（式 F4、44.3 kg、139 mol、1.00 当量）、メチル tert-ブチルエーテル（195 L、4.40 V）、酢酸（9.3 kg、155 mol、1.11 当量）、およびメタノール（44 L、1.00 V）を投入した。混合物に、約 22℃ の温度を維持しながら、水素化ホウ素ナトリウム（10.5 kg、279 mol、2.00 当量）のメチル tert-ブチルエ

50

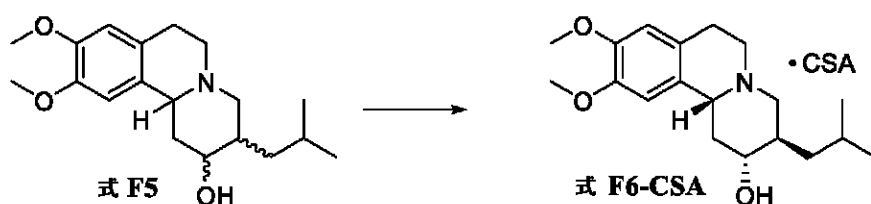
ーテル（４４Ｌ、１．００Ｖ）懸濁液を投入した。調製容器および移送ラインをメチルtert-ブチルエーテル（２回×１３Ｌ、２回×０．３０Ｖ）ですすいだ。得られた混合物を約２５℃で２時間攪拌し、１Ｎ水酸化ナトリウム溶液（２３０ｋｇ、２２２ｍｏｌ、１．５９当量）を添加した（約２５℃）。混合物を攪拌しながら約４７℃に（約３時間）加熱し、攪拌しながら約１５℃に（約３０分）冷却した。得られた固体を濾過によって単離した。濾過ケーキを水（４回×４４Ｌ、４回×１．００Ｖ）およびメチルtert-ブチルエーテル（４４Ｌ、１．００Ｖ）で洗浄し、約４０℃で１２時間以上真空乾燥して、３-イソブチル-９，１０-ジメトキシ-２，３，４，６，７，１１b-ヘキサヒドロ-１H-ピリド〔２，１-a〕イソキノリン-２-オール（式F5）を得た。収率：３５．６ｋｇ、１１１ｍｏｌ、８０．１％、純度９９．０％。

10

【０１７６】

ステップC：（２R，３R，１１bR）-３-イソブチル-９，１０-ジメトキシ-２，３，４，６，７，１１b-ヘキサヒドロ-１H-ピリド〔２，１-a〕イソキノリン-２-オール（S）-（+）-カンファースルホネートの合成

【化８９】



20

【０１７７】

反応器に、無水エタノール（４２８Ｌ、１２．００Ｖ）、カンファ-D-（+）-スルホン酸（２１．４ｋｇ、９２ｍｏｌ、０．８２５当量）、３-イソブチル-９，１０-ジメトキシ-２，３，４，６，７，１１b-ヘキサヒドロ-１H-ピリド〔２，１-a〕イソキノリン-２-オール（式F5、３５．７ｋｇ、１１２ｍｏｌ、１．００当量）、および脱塩水（０．７５Ｖ）を投入した。混合物を攪拌しながら約７０℃に（約３０分）加熱し、約３℃／時で約２２℃に冷却し、約２時間攪拌した。次いで、生成物が結晶化していなかった場合には、F6 CSAのシード結晶（０．２ｋｇ、０．５重量％）を添加した。得られた結晶質固体を濾過によって単離した。濾過ケーキを無水エタノール（３６Ｌ、１．００Ｖ）で洗浄し、約４５℃で１２時間以上真空乾燥して、（２R，３R，１１bR）-３-イソブチル-９，１０-ジメトキシ-２，３，４，６，７，１１b-ヘキサヒドロ-１H-ピリド〔２，１-a〕イソキノリン-２-オール（S）-（+）-カンファースルホネート（式F6-CSA）を得た。収率：２３．０ｋｇ、４２ｍｏｌ、３７．３％、純度９９．６％。

30

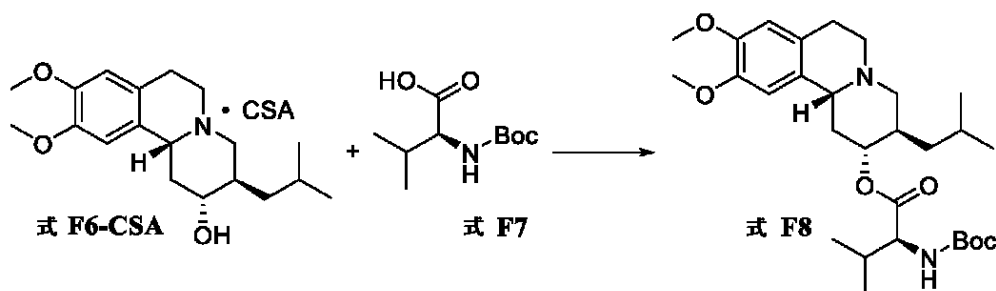
【０１７８】

ステップD：（S）-（２R，３R，１１bR）-３-イソブチル-９，１０-ジメトキシ-２，３，４，６，７，１１b-ヘキサヒドロ-１H-ピリド〔２，１-a〕イソキノリン-２-イル2-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-３-メチルブタノエートの合成

40

50

【化 9 0】



10

【0179】

(2R, 3R, 11bR) - 3 - イソブチル - 9, 10 - ジメトキシ - 2, 3, 4, 6, 7, 11b - ヘキサヒドロ - 1H - ピリド [2, 1 - a] イソキノリン - 2 - オール (1S) - (+) - カンファースルホネート (25.9 kg) を、ジクロロメタン (129.5 L、5 体積) および 1N 水酸化ナトリウム (282.2 L の水に溶解した 11.1 kg) (pH > 10) に溶解し、次いで混合物を 25 ± 5 °C で攪拌した。有機物を収集し、追加の水酸化ナトリウム溶液で洗浄し、次いで水で洗浄した。有機相を収集し、硫酸ナトリウムで脱水し、次いで濾過して、固形物を除去した。Boc - L - バリン (12.2 kg、1.2 当量) および 4 - ジメチルアミノピリジン (1.55 kg、0.3 当量) を有機相に投入し、次いで混合物を約 0 °C に冷却した。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 (15.8 kg、1.8 当量) を投入し、反応を > 3 時間攪拌した。反応混合物を 0 ± 5 °C で維持し、HPLC によって完了をモニターした。完了すると、水を添加し、内容物を攪拌した。沈降した後、水層を排出した。有機層をクエン酸水溶液 (水 101 L 中のクエン酸 5.2 kg から調製)、次いで水で洗浄して、(S) - (2R, 3R, 11bR) - 3 - イソブチル - 9, 10 - ジメトキシ - 2, 3, 4, 6, 7, 11b - ヘキサヒドロ - 1H - ピリド [2, 1 - a] イソキノリン - 2 - イル 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - メチルブタノエートをジクロロメタン溶液として得た。

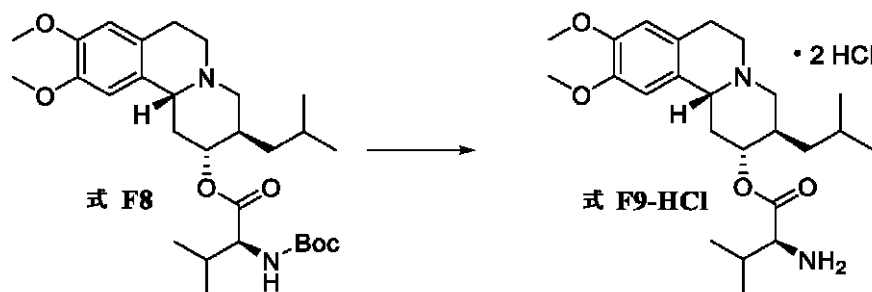
20

【0180】

ステップ E : (S) - (2R, 3R, 11bR) - 3 - イソブチル - 9, 10 - ジメトキシ - 2, 3, 4, 6, 7, 11b - ヘキサヒドロ - 1H - ピリド [2, 1 - a] イソキノリン - 2 - イル 2 - アミノ - 3 - メチルブタノエート二塩酸塩の合成

30

【化 9 1】



40

【0181】

ジオキサン中の塩化水素 (4 M、57 L、5 当量) を、(S) - (2R, 3R, 11bR) - 3 - イソブチル - 9, 10 - ジメトキシ - 2, 3, 4, 6, 7, 11b - ヘキサヒドロ - 1H - ピリド [2, 1 - a] イソキノリン - 2 - イル 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - メチルブタノエートのジクロロメタン溶液に 5 ~ 10 °C の間の温度を維持しながらゆっくりと添加した。添加が完了すると、混合物を 25 ± 5 °C で > 12 時間攪拌した。完結後、炭酸水素ナトリウム水溶液 (217.6 kg) をゆっくりと

50

添加し、 $pH > 7$ になるまで混合物を $25 \pm 5^\circ C$ で撹拌した。有機物を収集し、追加の炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで水で洗浄した。硫酸ナトリウムを有機層に添加し、次いで混合物を濾過して、固形物を除去した。次いで、有機層を撹拌するのに必要な最小体積に蒸留した。アセトニトリル（70 L）を添加し、混合物を最小体積になるまで再び蒸留した。アセトニトリルを溶液が合計10体積になるまで添加し、次いで溶液を $10 \pm 5^\circ C$ に冷却した。イソプロパノール中の塩化水素（3.7 M、26.4 L、2.1当量）をゆっくりと添加し、次に酢酸エチル（57 L）を添加し、次いで混合物を $50 \pm 5^\circ C$ に加熱した。追加の酢酸エチルを添加し、次に（S）-（2R, 3R, 11bR）-3-イソブチル-9, 10-ジメトキシ-2, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[2, 1-a]イソキノリン-2-イル2-アミノ-3-メチルブタノエート二塩酸塩（16.8 kg、収率73%）を得た。（S）-（2R, 3R, 11bR）-3-イソブチル-9, 10-ジメトキシ-2, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[2, 1-a]イソキノリン-2-イル2-アミノ-3-メチルブタノエート（24.4 kg）から出発して、本明細書に記載された同じ手順を使用して、別のバッチを実施して、（S）-（2R, 3R, 11bR）-3-イソブチル-9, 10-ジメトキシ-2, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[2, 1-a]イソキノリン-2-イル2-アミノ-3-メチルブタノエート二塩酸塩（17 kg、収率79%）を得た。

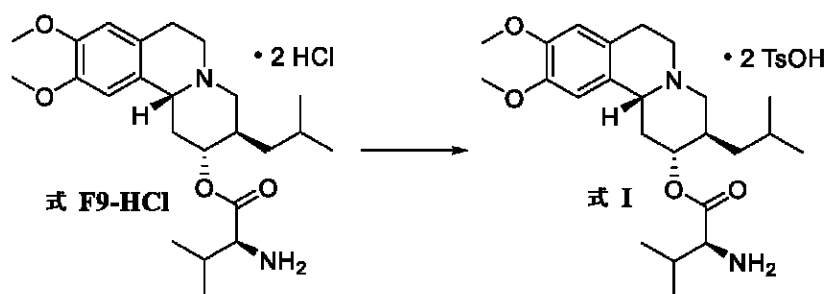
10

20

【0182】

ステップF（方法1）：（S）-（2R, 3R, 11bR）-3-イソブチル-9, 10-ジメトキシ-2, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[2, 1-a]イソキノリン-2-イル2-アミノ-3-メチルブタノエートジ（4-メチルベンゼンスルホネート）の合成

【化92】



30

【0183】

（S）-（2R, 3R, 11bR）-3-イソブチル-9, 10-ジメトキシ-2, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[2, 1-a]イソキノリン-2-イル2-アミノ-3-メチルブタノエート二塩酸塩（10.2 kg）をジクロロメタン（9体積）および炭酸水素ナトリウム水溶液に溶解した。混合物を約 $25^\circ C$ で撹拌した。有機物を収集し、追加の炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、次いで水で洗浄した。有機層を収集し、そのジクロロメタン溶液にアセトニトリルを添加した。溶液を撹拌するのに必要な最小体積に蒸留した。追加のアセトニトリルを添加し、混合物を最小体積に至るまで蒸留した。混合物の水分含有量について試験し、次いで約 $50^\circ C$ に温めた。この混合物に、p-トルエンスルホン酸（2当量）のアセトニトリル溶液をゆっくりと添加し、内容物を約 $50^\circ C$ で > 8 時間撹拌した。次いでスラリーを約 $25^\circ C$ に冷却し、固形物を濾過し、アセトニトリルで洗浄し、次いで真空乾燥して、（S）-（2R, 3R, 11bR）-3-イソブチル-9, 10-ジメトキシ-2, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-1

40

50

H-ピリド [2, 1-a] イソキノリン-2-イル 2-アミノ-3-メチルブタノエートジ (4-メチルベンゼンスルホネート) (14.7 kg、収率 92.8%、純度 99.9%) を得た。

【0184】

ステップ F (方法 2) : (S) - (2R, 3R, 11bR) - 3-イソブチル-9, 10-ジメトキシ-2, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド [2, 1-a] イソキノリン-2-イル 2-アミノ-3-メチルブタノエートジ (4-メチルベンゼンスルホネート) の合成

【0185】

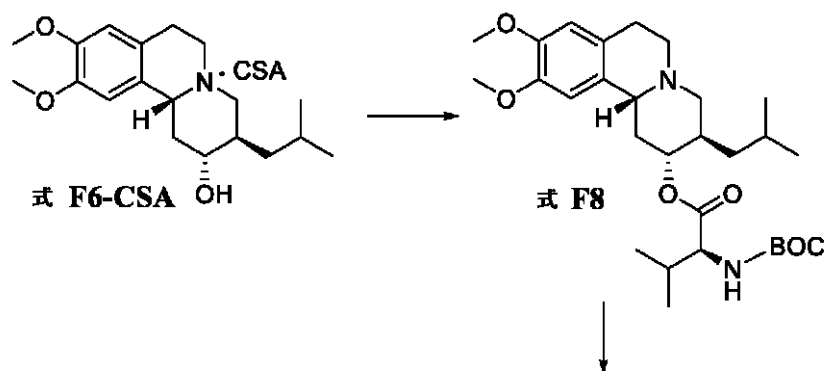
(S) - (2R, 3R, 11bR) - 3-イソブチル-9, 10-ジメトキシ-2, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド [2, 1-a] イソキノリン-2-イル 2-アミノ-3-メチルブタノエート二塩酸塩 (15 kg) をジクロロメタン (136.5 L、9 体積) に懸濁し、炭酸水素ナトリウム水溶液 (245 kg) を pH > 6.5 になるまで添加し、次いで混合物を 25 ± 5 °C で攪拌した。有機物を収集し、追加の炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、次いで水で洗浄した。次いで、溶液を攪拌するのに必要な最小体積に蒸留した。アセトニトリル (54 L) を添加し、混合物を最小体積に至るまで蒸留し、繰り返した。アセトニトリルを添加し、混合物の水分含有量について試験し、規定内であれば、50 ± 5 °C に温めた。この混合物に、p-トルエンスルホン酸 (11.7 kg、2 当量) のアセトニトリル (55.5 L) 溶液をゆっくりと添加し、内容物を 50 ± 5 °C で > 8 時間攪拌した。次いで、スラリーを 25 ± 5 °C に冷却し、固形物を濾過し、アセトニトリルで洗浄し、次いで真空乾燥して、(S) - (2R, 3R, 11bR) - 3-イソブチル-9, 10-ジメトキシ-2, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド [2, 1-a] イソキノリン-2-イル 2-アミノ-3-メチルブタノエートジ (4-メチルベンゼンスルホネート) (20.6 kg、収率 88%、純度 ≥ 98%) を得た。

【0186】

(実施例 2)

(S) - (2R, 3R, 11bR) - 3-イソブチル-9, 10-ジメトキシ-2, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド [2, 1-a] イソキノリン-2-イル 2-アミノ-3-メチルブタノエートジ (4-メチルベンゼンスルホネート) (式 I) の調製

【化 9 3】



10

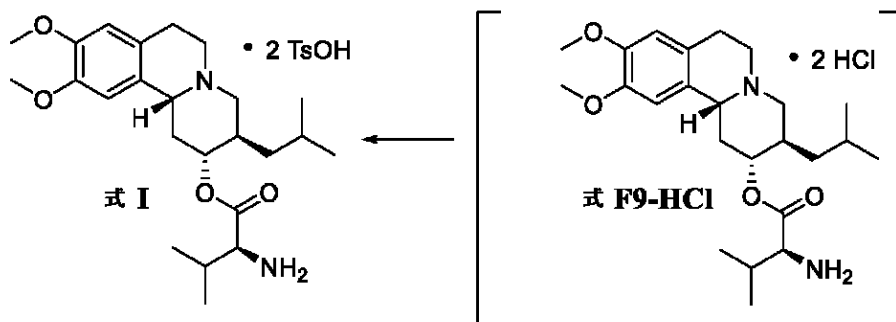
20

30

40

50

【化 9 4】



10

【0187】

三角フラスコに、2-メチルテトラヒドロフラン (MeTHF) (100 mL) 中の (2R, 3R, 11bR) - 3-イソブチル-9, 10-ジメトキシ-2, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド [2, 1-a] イソキノリン-2-オール (1S) - (+) -カンファースルホネート (20 g) を投入し、次に KOH 水溶液 (2 M、110 mL) を投入した。混合物を15分間攪拌した。得られた二相溶液を分液漏斗に移し、層を分離させた。乳濁層が形成し、よりよい分離のためにブラインを加えて崩壊させた。水層を廃棄した。有機層に H₂O (20 mL) を添加し、次に数回振盪した。15分後、層を分離し、水層を廃棄した。

20

【0188】

丸底フラスコに、遊離塩基にした材料の MeTHF 溶液 (約 100 mL; 以上に由来するもの) を追加の MeTHF (40 mL) と一緒に添加した。N-Boc-(L)-Val-OH (1.2 当量) および DMAP (0.27 当量) を添加し、その後に清澄な黄色溶液が生じた。アセトン氷/H₂O 浴を用いて、溶液を 0 ~ -10 °C に冷却した。温度に到達した後、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (EDCI) (1.77 当量) を添加し、攪拌を 0 ~ -10 °C で 3 時間継続した。3 時間後、氷浴を除去し、反応を少なくとも 5 時間攪拌した。分析データによって、18 時間後に (S) - (2R, 3R, 11bR) - 3-イソブチル-9, 10-ジメトキシ-2, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド [2, 1-a] イソキノリン-2-イル 2-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 3-メチルブタノエートへの完全な変換が示された。5% クエン酸水溶液 (78 mL) を用いて、反応をクエンチし、次に有機層を H₂O (60 mL) で洗浄した。得られた有機溶液は、(S) - (2R, 3R, 11bR) - 3-イソブチル-9, 10-ジメトキシ-2, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド [2, 1-a] イソキノリン-2-イル 2-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 3-メチルブタノエートからなるものであり、さらに精製することなく脱保護ステップに持ち込まれた。代替手順では、有機溶液を蒸発させることによって、(S) - (2R, 3R, 11bR) - 3-イソブチル-9, 10-ジメトキシ-2, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド [2, 1-a] イソキノリン-2-イル 2-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 3-メチルブタノエートを単離した。

30

40

【0189】

以上に由来する (S) - (2R, 3R, 11bR) - 3-イソブチル-9, 10-ジメトキシ-2, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド [2, 1-a] イソキノリン-2-イル 2-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 3-メチルブタノエート溶液を、追加の MeTHF (110 mL) と一緒に清浄な丸底フラスコに移した。溶液に、EtOAc (44 mL) および 3.7 N HCl / イソプロパノール (21 mL; 他の HCl 溶液を使用することができる) を添加した。溶液を 45 °C に加熱し、(S) - (2R, 3R, 11bR) - 3-イソブチル-9, 10-ジメトキシ-2, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド [2, 1-a] イソキノリン-2-イル 2

50

ーアミノー３－メチルブタノエート二塩酸塩を用いてシード形成し、１／２時間攪拌した。１／２時間後、さらにEtOAc（３０ｍＬ）を添加し、温度を７０℃に１時間上げた。１時間後、HPLCは、８％の出発材料が依然として残留していることを示した。反応に、さらに３．７Ｎ HCl／イソプロパノール（３ｍＬ）を添加し、次に７０℃で２時間加熱した。２時間後、反応は完了した。飽和NaHCO₃水溶液（３０ｍＬ）をゆっくりと添加し、混合物を１／２時間攪拌し、次いでH₂O（６０ｍＬ）で洗浄した。遊離塩基にした材料の得られた溶液（HPLC純度＞９５％）は、さらに精製することなくトシル酸塩形成に持ち込まれた。

【０１９０】

以上に由来する遊離塩基溶液を蒸発させ、溶媒交換をアセトニトリル（２回×４０ｍＬ）で完了した。黄色残渣をアセトニトリル（６７ｍＬ）に溶解し、４５～５５℃に加熱し、その後p-TsOH／アセトニトリル（８．３ｇ／１３９ｍＬ）の溶液を一度に添加した。４５℃で１８時間攪拌した後、スラリーを２５℃に冷却し、白色固体を濾過し、EtOAc（２回×１０ｍＬ）で洗浄し、次いで真空オーブンを５０℃で１８時間乾燥して、（Ｓ）－（２Ｒ，３Ｒ，１１ｂＲ）－３－イソブチル－９，１０－ジメトキシ－２，３，４，６，７，１１ｂ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピリド〔２，１－ａ〕イソキノリン－２－イル２－アミノ－３－メチルブタノエートジ（４－メチルベンゼンスルホネート）（１４．５ｇ、全単離収率５３％）を得た。分析用HPLCデータによって、純度（９９．６８％）およびキラリティー（９９．７７％）が確認された。

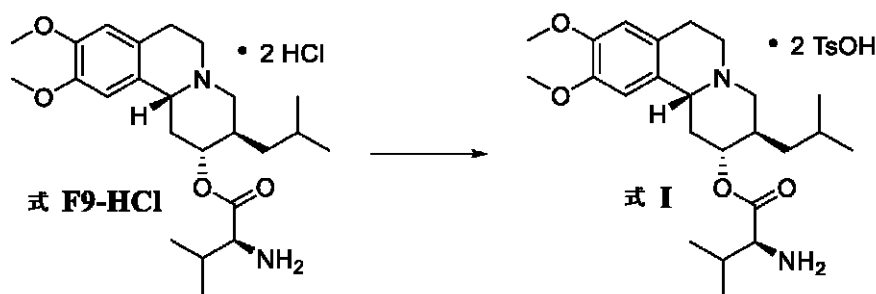
【０１９１】

代替手順では、（Ｓ）－（２Ｒ，３Ｒ，１１ｂＲ）－３－イソブチル－９，１０－ジメトキシ－２，３，４，６，７，１１ｂ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピリド〔２，１－ａ〕イソキノリン－２－イル２－アミノ－３－メチルブタノエート二塩酸塩を濾過によって単離した後に遊離塩基にして、次いで以上に記載されたニトシル酸塩に変換した。

【０１９２】

（実施例３）

（Ｓ）－（２Ｒ，３Ｒ，１１ｂＲ）－３－イソブチル－９，１０－ジメトキシ－２，３，４，６，７，１１ｂ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピリド〔２，１－ａ〕イソキノリン－２－イル２－アミノ－３－メチルブタノエートジ（４－メチルベンゼンスルホネート）の調製【化９５】



【０１９３】

単離された（Ｓ）－（２Ｒ，３Ｒ，１１ｂＲ）－３－イソブチル－９，１０－ジメトキシ－２，３，４，６，７，１１ｂ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピリド〔２，１－ａ〕イソキノリン－２－イル２－アミノ－３－メチルブタノエート二塩酸塩（１０ｇ、０．０２ｍｏｌ）をEtOAc（５００ｍＬ）に懸濁し、次いで７０℃に加熱した。混合物を加熱しながら、p-TsOH（１４ｇ、４当量）を添加した。加熱中に、混合物は清澄な均質溶液になった。溶液を７０℃で２～３時間熟成した。２～３時間後、白色固体が沈殿し、熱源を除去した。懸濁液を１８時間攪拌し、次いで濾過した。固体をEtOAcで洗浄し、次いで真空オーブンを５０℃で１８時間乾燥して、（Ｓ）－（２Ｒ，３Ｒ，１１ｂＲ）－３－イソブチル－９，１０－ジメトキシ－２，３，４，６，７，１１ｂ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピリド〔２，１－ａ〕イソキノリン－２－イル２－アミノ－３－メチルブタノエートジ

(4-メチルベンゼンスルホネート) (13.2 g、単離収率88%)を白色固体として得た。試料の¹H-NMRは、実施例2から得られたものと適合した。

【0194】

(実施例4)

p-トルエンスルホン酸決定

【0195】

式Iの化合物の試料中のp-トルエンスルホン酸の面積%の決定は、国際公開第2021/050977号に記載されているように逆相HPLC法を使用して決定することができる。

【0196】

(実施例5)

バルベナジン40mgおよび80mgを含有するカプセル剤の調製

【0197】

(遊離塩基として測定して)バルベナジン40mgおよび80mgを含有するカプセル剤を、参照により全体として本明細書に組み込まれる国際公開第2019/060322号に記載されている方法に従って調製することができる。

【0198】

例示的な40mgカプセル剤の成分を以下の表1に記載する。

【表1】

表1-40mgバルベナジンカプセル剤 (サイズ2)

成分	機能	重量 (mg/単位)	% (w/w)
バルベナジンニトシル酸塩 (式Iの化合物)	薬物物質	72.90 (遊離塩基 40mg に 相当)	40.0
ケイ化微結晶セルロース	希釈剤	45.62	25.0
イソマルト	希釈剤	36.50	20.0
ヒプロメロース	結合剤	9.13	5.0
部分アルファ化 トウモロコシデンプン	崩壊剤	13.69	7.5
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	4.56	2.5
全重量		182.40	100.00

【0199】

例示的な80mgカプセル剤の成分を以下の表2に記載する。

【表2】

表2-80mgバルベナジンカプセル剤 (サイズ1)

成分	機能	重量 (g/単位)	% (w/w)
バルベナジンニトシル酸塩 (式Iの化合物)	薬物物質	145.80 (遊離塩基 80mg に 相当)	40.0
ケイ化微結晶セルロース	希釈剤	91.25	25.0
イソマルト	希釈剤	73.00	20.0
ヒプロメロース	結合剤	18.25	5.0
部分アルファ化 トウモロコシデンプン	崩壊剤	27.38	7.5
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	9.12	2.5
全重量		364.80	100.00

【0200】

上記の説明から、本明細書に記載された修正に加えて、実施形態のさまざまな修正が、当業者に明らかであろう。そのような修正も、添付の特許請求の範囲内に入ることが意図される。本出願に引用されたすべての特許、特許出願、および刊行物を含めて、それぞれの参考文献が、参照により全体として本明細書に組み込まれる。

【図面】

【図1】

式F6-CSAの化合物を調製するための一般合成スキーム

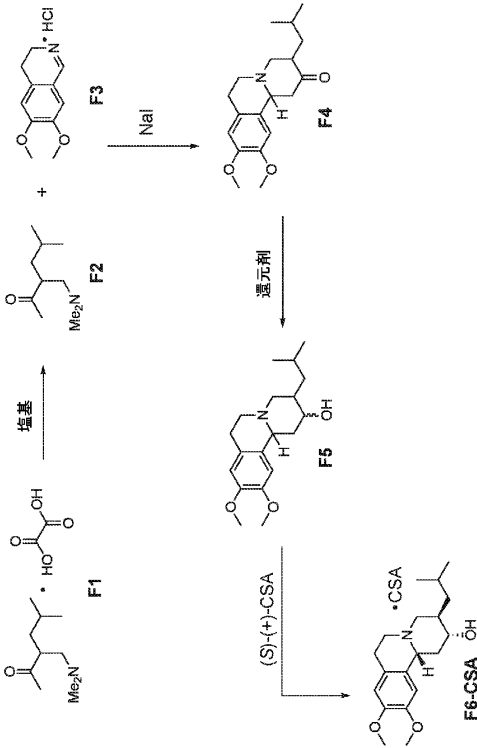


FIG. 1

【図2】

式Iの化合物を調製するための一般合成スキーム

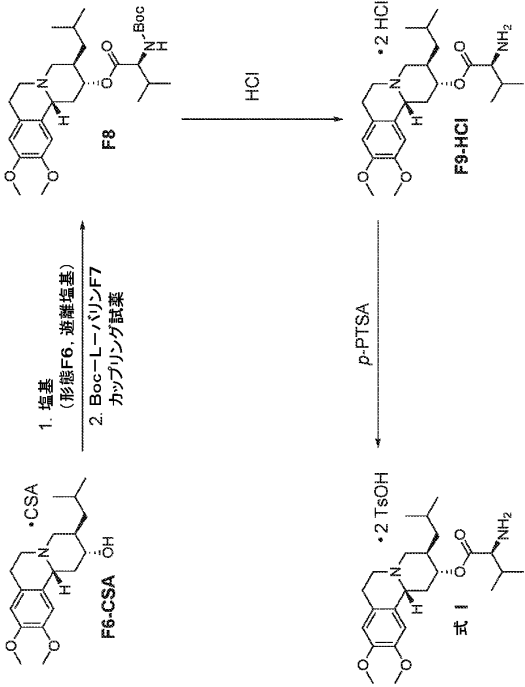


FIG. 2

10

20

30

40

50

【図 3】

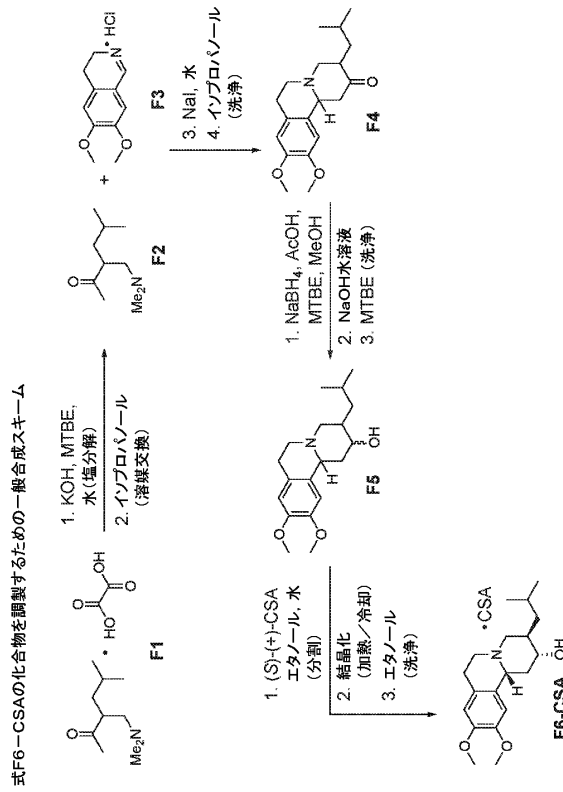


FIG. 3

【図 4】

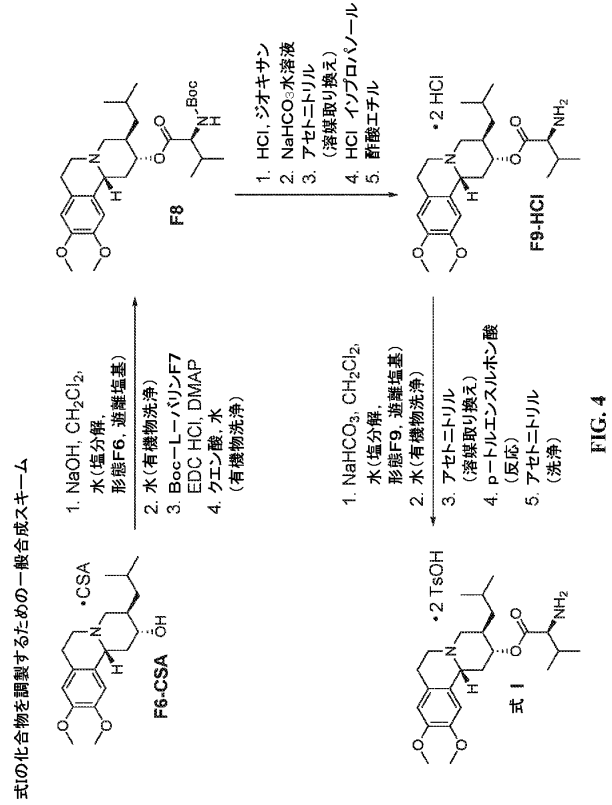


FIG. 4

【図 5】

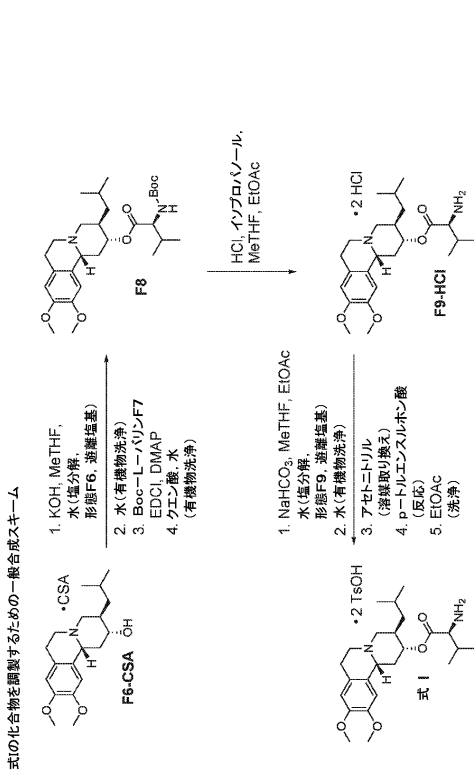


FIG. 5

【図 6】

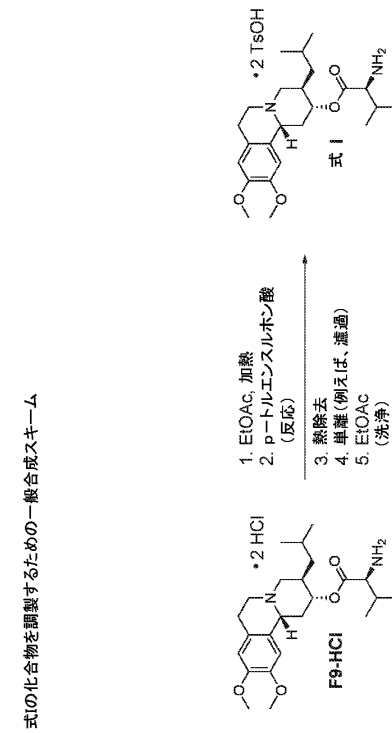


FIG. 6

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/026208

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

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

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

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

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2017/112857 A1 (NEUROCRINE BIOSCIENCES INC [US]) 29 June 2017 (2017-06-29) cited in the application Experimental part; page 52 - page 62 -----	1-91
X	WO 2021/050977 A1 (NEUROCRINE BIOSCIENCES INC [US]) 18 March 2021 (2021-03-18) Experimental part -----	1-91

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 July 2022

Date of mailing of the international search report

22/07/2022

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

Authorized officer

Baston, Eckhard

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT			International application No PCT/US2022/026208		
Information on patent family members					
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date		
WO 2017112857 A1	29-06-2017	CA 3009169 A1	29-06-2017		
		CN 108925135 A	30-11-2018		
		DK 3394057 T3	11-04-2022		
		EP 3394057 A1	31-10-2018		
		ES 2911351 T3	18-05-2022		
		HR P20220621 T1	24-06-2022		
		JP 6869988 B2	12-05-2021		
		JP 2019500372 A	10-01-2019		
		JP 2021046454 A	25-03-2021		
		LT 3394057 T	27-06-2022		
		MA 44127 A	31-10-2018		
		PT 3394057 T	21-04-2022		
		RS 63170 B1	31-05-2022		
		SI 3394057 T1	30-06-2022		
		US 2017183346 A1	29-06-2017		
		US 2020181140 A1	11-06-2020		
		US 2020347054 A1	05-11-2020		
		US 2020347055 A1	05-11-2020		
		US 2020347056 A1	05-11-2020		
		US 2020347057 A1	05-11-2020		
		WO 2017112857 A1	29-06-2017		
WO 2021050977 A1	18-03-2021	CA 3150961 A1	18-03-2021		
		CN 114423755 A	29-04-2022		
		EP 4028397 A1	20-07-2022		
		TW 202124377 A	01-07-2021		
		WO 2021050977 A1	18-03-2021		

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	

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

弁護士 山本 健策

(72)発明者 タッカー, ジョン ロイド
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 3 0, サンディエゴ, エル カミノ レアル 1 2 7 8 0
, ニュークライン バイオサイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付

F ターム (参考) 4C076 AA53 BB01 CC01 DD41 DD69 EE31 EE32 EE38
4C086 AA01 AA02 AA04 CB09 GA14 GA16 MA01 MA03 MA04 MA05
MA37 MA52 NA10 ZA01 ZA18 ZC02