

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)公開番号

特開2022-105096

(P2022-105096A)

(43)公開日 令和4年7月12日(2022.7.12)

(51)国際特許分類	F I
C 0 7 K 5/062(2006.01)	C 0 7 K 5/062
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	C 0 7 D 519/00 3 1 1
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 1 5 2

審査請求 有 請求項の数 10 O L (全82頁)

(21)出願番号	特願2022-72946(P2022-72946)	(71)出願人	504039155
(22)出願日	令和4年4月27日(2022.4.27)		
(62)分割の表示	特願2019-540404(P2019-540404)の分割	(71)出願人	イミュノジェン・インコーポレーテッド アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2 4 5 1 , ウォルサム, ウィンター・スト リート 8 3 0
原出願日	平成30年1月24日(2018.1.24)	(74)代理人	100118902 弁理士 山本 修
(31)優先権主張番号	62/450,270	(74)代理人	100106208 弁理士 宮前 徹
(32)優先日	平成29年1月25日(2017.1.25)	(72)発明者	ジェラルド, ボードワン アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2 4 7 8 , ベルモント, ダートマス・スト リート 6 9
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(72)発明者	シルバ, リチャード・エイ アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2

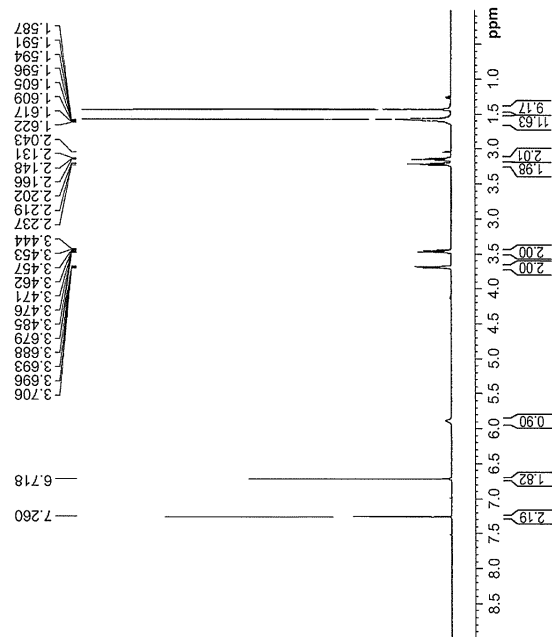
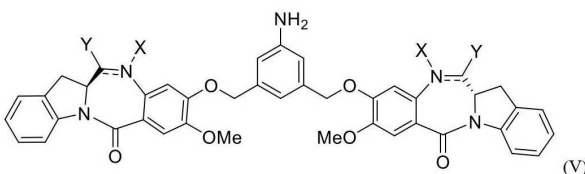
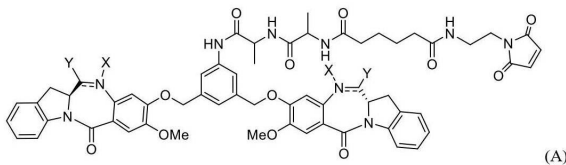
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 細胞傷害性ベンゾジアゼピン誘導体の調製方法

(57)【要約】 (修正有)

【課題】より効率的で大規模製造プロセスに適したインドリノベンゾジアゼピン二量体を調製するための改良された方法を提供する。

【解決手段】式(A)の化合物を調製するモジュール式合成方法であって、式(V)の前駆体化合物を使用する方法である。



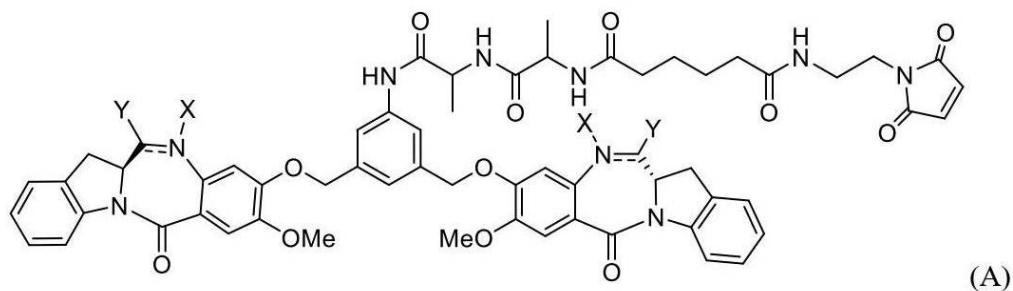
【選択図】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (A) :

【化 1】

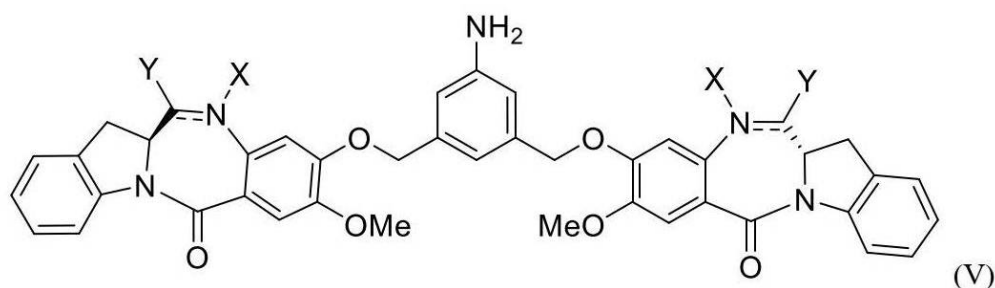


10

の化合物、またはその塩を調製する方法であって、

式 (V) :

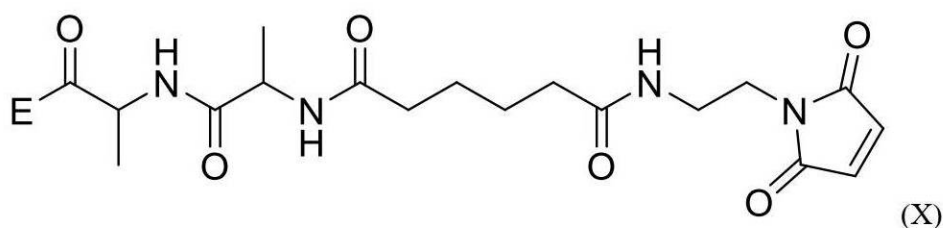
【化 2】



20

の化合物、またはその塩を、式 (X) :

【化 3】



30

の化合物と反応させることを含み、

式中、

NとCとの間の各二重線

【化 4】



は、独立して単結合または二重結合を表し、ただし、それが二重結合であるときにはXが存在せず、Yが-Hであり、単結合であるときにはXとYとの両方が-Hであり、Eが、-OH、ハライドであるか、または-C(=O)Eが、活性化エステルである、前記方法。

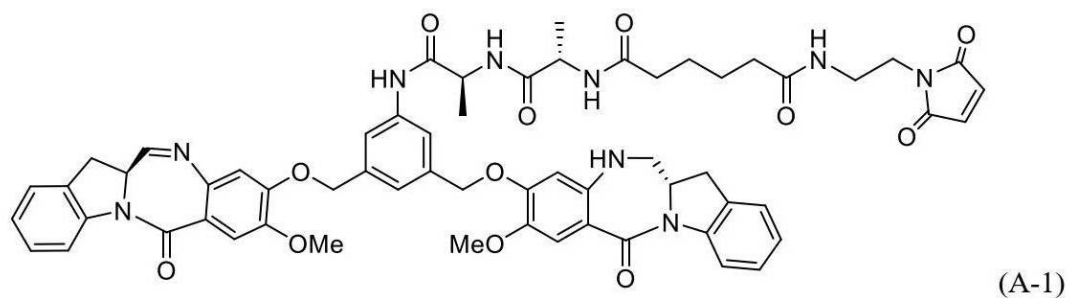
【請求項 2】

40

50

前記式 (A) の化合物、またはその塩が、式 (A - 1) :

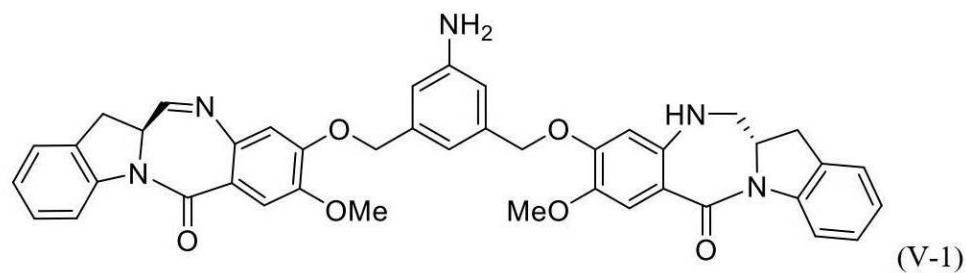
【化 5】



10

またはその塩で表され、前記方法が、式 (V - 1) :

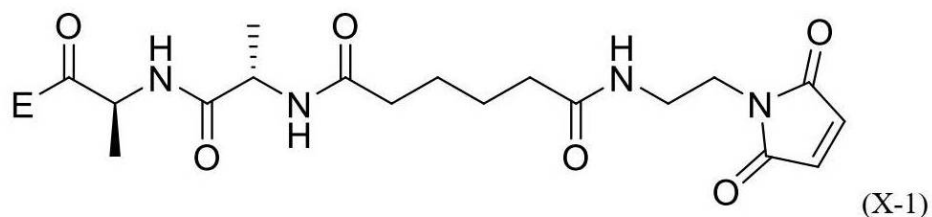
【化 6】



20

の化合物、またはその塩を、式 (X - 1) :

【化 7】



30

の化合物と反応させることを含み、

式中、E が、-OH、ハライドであるか、または -C(=O)E が、活性化エステルである、請求項 1 に記載の方法。

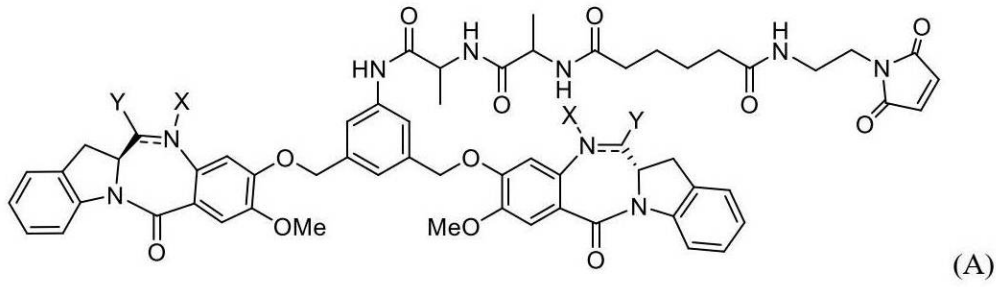
【請求項 3】

式 (A) :

40

50

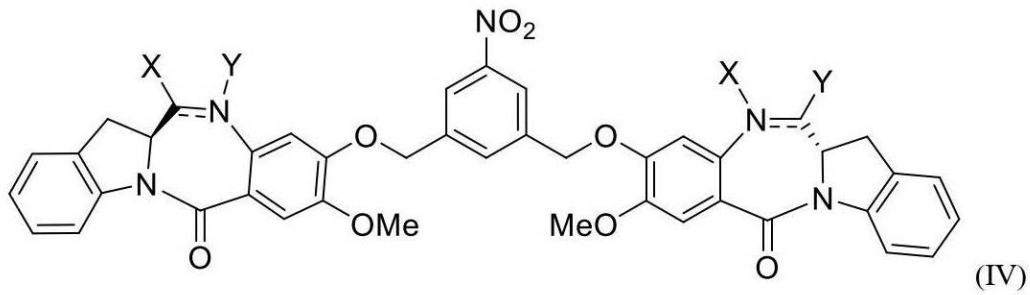
【化 8】



の化合物、またはその塩を調製する方法であって、

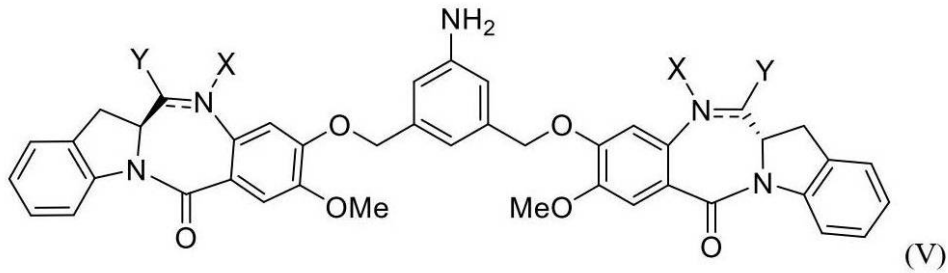
1) 式 (IV) :

【化 9】



の化合物、またはその塩を、還元剤と反応させて、式 (V) :

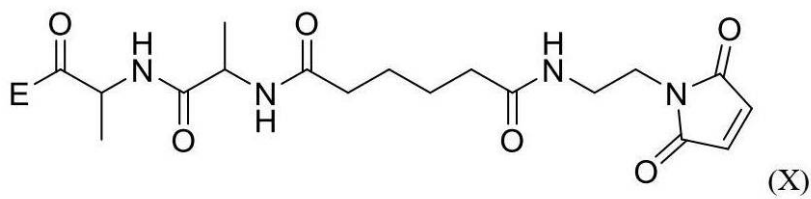
【化 10】



の化合物、またはその塩を形成するステップと、

2) 前記式 (V) の化合物、またはその塩を、式 (X) :

【化 11】



の化合物と反応させるステップと、を含み、

式中、

NとCとの間の各二重線

【化 1 2】



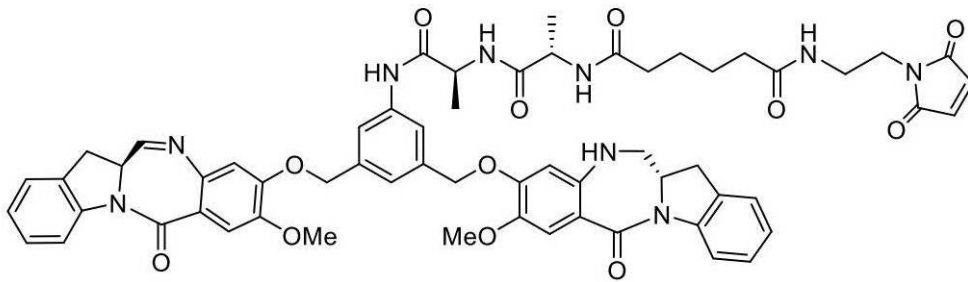
は、独立して単結合または二重結合を表し、ただし、それが二重結合であるときには X が存在せず、Y は - H であり、単結合であるときには X と Y との両方が - H であり、E は、- O H、ハライドであるか、または - C (= O) E は、活性化エステルである、前記方法。

【請求項 4】

前記式 (A) の化合物、またはその塩が、式 (A - 1) :

10

【化 1 3】



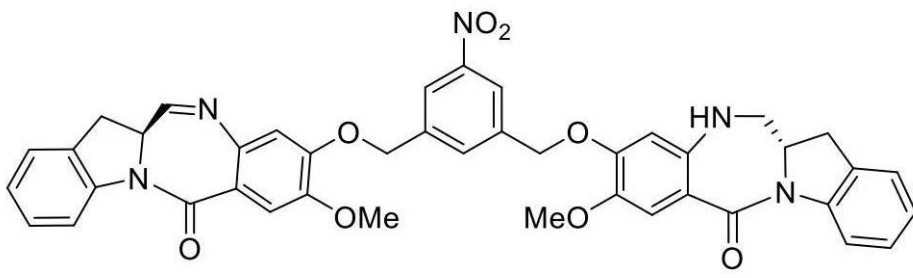
(A-1)

20

またはその塩で表され、前記方法が、

1) 式 (I V - 1) :

【化 1 4】

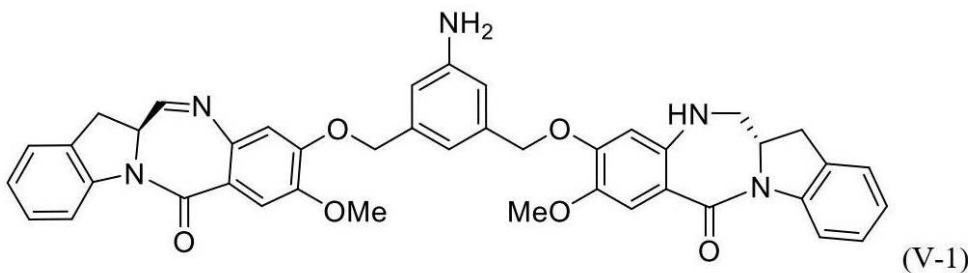


(IV-1)

30

の化合物、またはその塩を、還元剤と反応させて、式 (V - 1) :

【化 1 5】



(V-1)

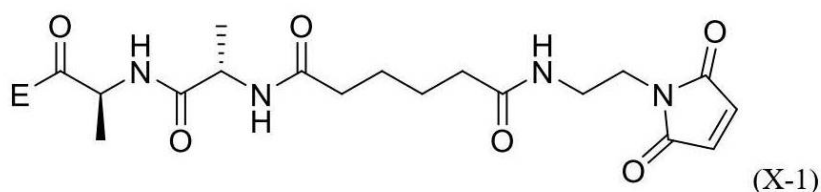
40

の化合物、またはその塩を形成するステップと、

2) 前記式 (V - 1) の化合物、またはその塩を、式 (X - 1) :

50

【化 1 6】



(X-1)

の化合物と反応させるステップと、を含み、

式中、E は、-OH、ハライドであるか、または -C(=O)E は、活性化エステルである、

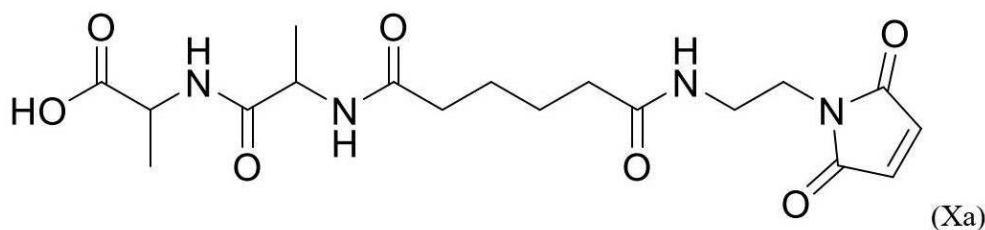
請求項 3 に記載の方法。

10

【請求項 5】

式 (X a) :

【化 1 7】



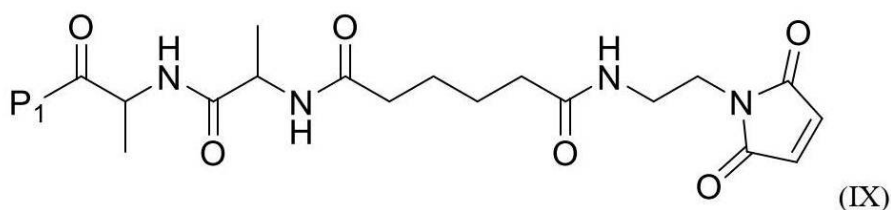
(Xa)

20

の化合物、またはその塩を調製する方法であって、

式 (IX) :

【化 1 8】



(IX)

30

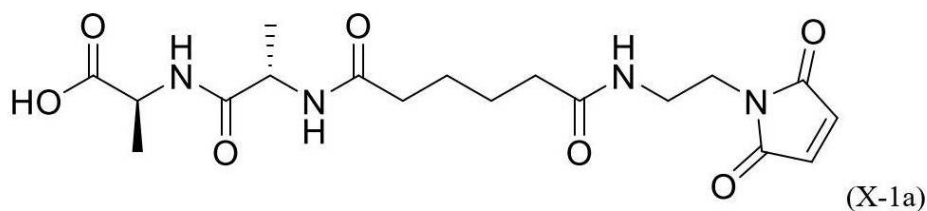
の化合物、またはその塩を、カルボン酸脱保護剤と反応させることを含み、

式中、P₁ が、カルボン酸保護基である、前記方法。

【請求項 6】

前記式 (X a) の化合物、またはその塩が、式 (X - 1 a) :

【化 1 9】



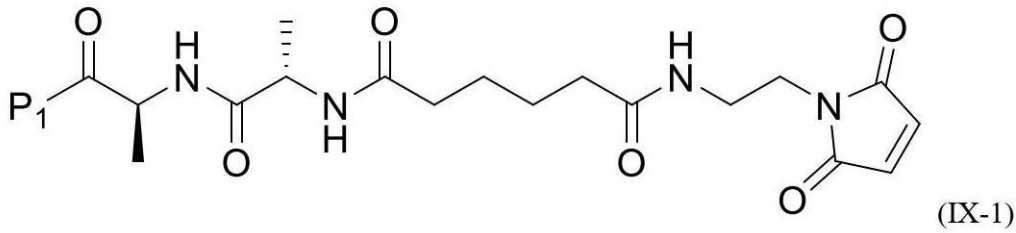
(X-1a)

40

またはその塩で表され、前記方法が、式 (IX - 1) :

50

【化 2 0】



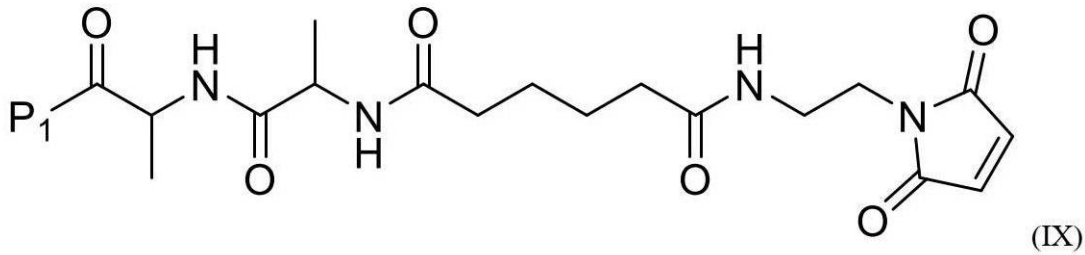
10

の化合物、またはその塩を、カルボン酸脱保護剤と反応させることを含み、式中、 P_1 が、カルボン酸保護基である、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

式 (IX) :

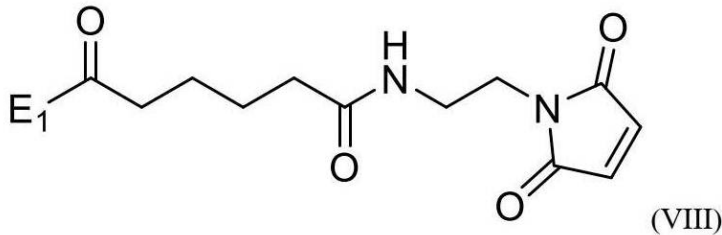
【化 2 1】



20

の化合物、またはその塩を調製する方法であって、式 (VIII) :

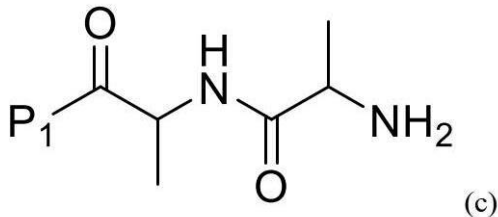
【化 2 2】



30

の化合物、またはその塩を、式 (c) :

【化 2 3】



40

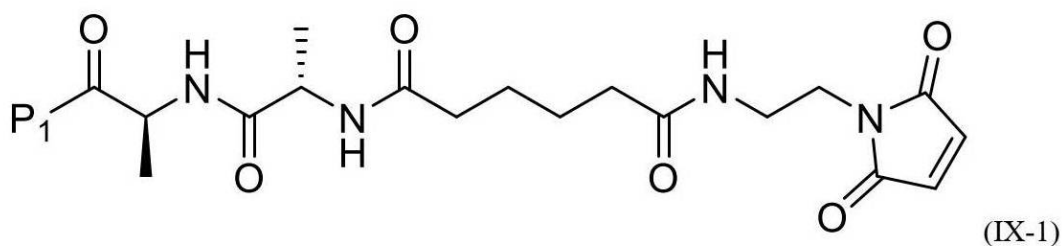
の化合物、またはその塩と反応させることを含み、式中、 E_1 が、 $-OH$ 、ハライドであるか、または $-C(=O)E_1$ が、活性化エステルであり； P_1 がカルボン酸保護基である、前記方法。

【請求項 8】

50

前記式 (IX) の化合物、またはその塩が、式 (IX-1) :

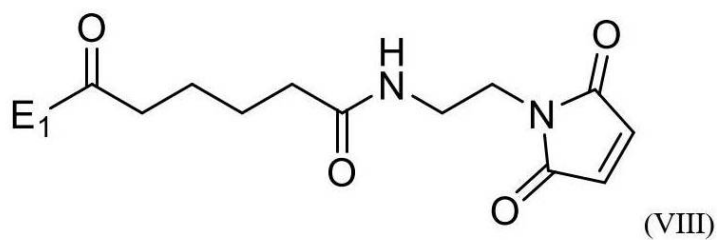
【化 2 4】



10

またはその塩で表され、前記方法が、式 (VIII) :

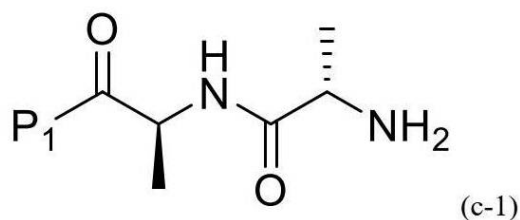
【化 2 5】



20

の化合物、またはその塩を、式 (c-1) :

【化 2 6】



30

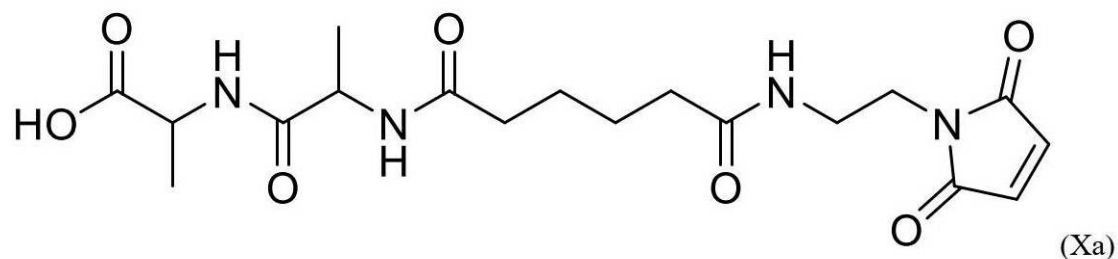
の化合物、またはその塩と反応させることを含み、

式中、E₁ が、-OH、ハライドであるか、または -C(=O)E₁ が、活性化エステルであり；P₁ がカルボン酸保護基である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

式 (Xa) :

【化 2 7】



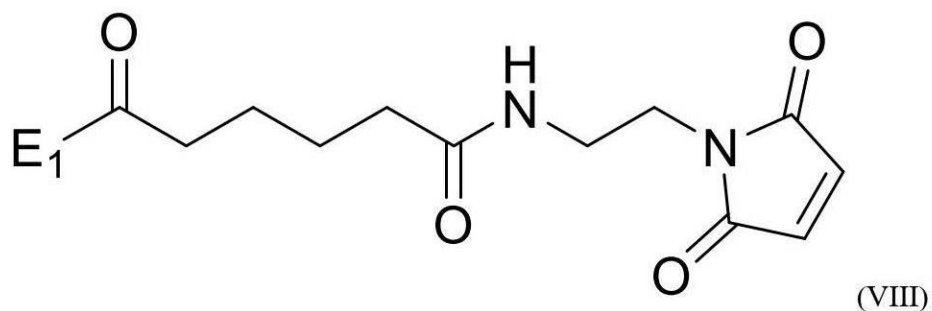
40

の化合物、またはその塩を調製する方法であって、

1) 式 (VIII) :

50

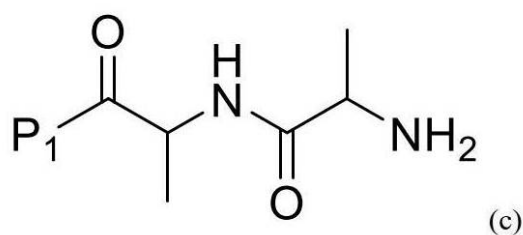
【化 2 8】



10

の化合物、またはその塩を、式 (c) :

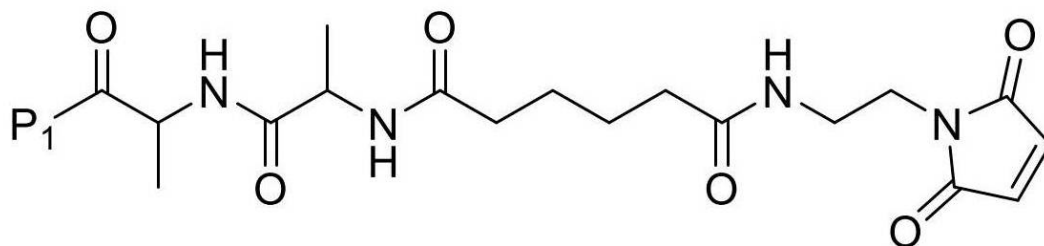
【化 2 9】



20

の化合物、またはその塩と反応させて、式 (I X) :

【化 3 0】



30

の化合物を形成するステップと ;

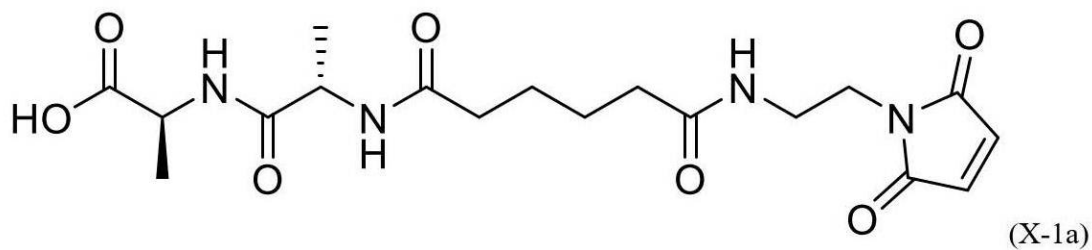
2) 前記式 (I X) の化合物を、カルボン酸脱保護剤と反応させるステップとを含み、式中、 E_1 が、 $-OH$ 、ハライドであるか、または $-C(=O)E_1$ が、活性化エステルであり ; P_1 がカルボン酸保護基である、前記方法。

【請求項 1 0】

前記式 (X a) の化合物、またはその塩が、式 (X - 1 a) :

40

【化 3 1】

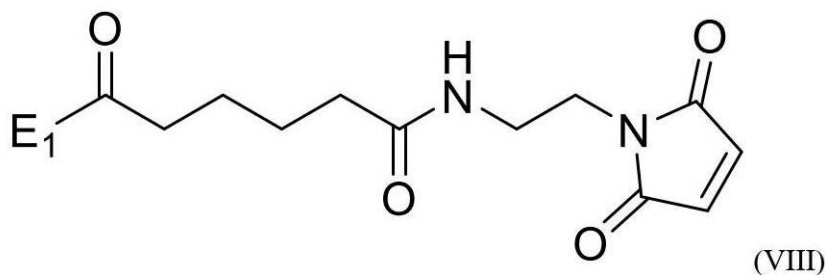


50

またはその塩によって表され、

1) 式 (VII) :

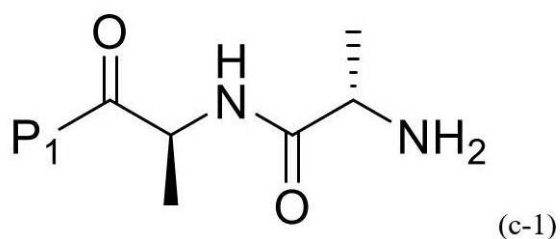
【化 3 2】



10

の化合物、またはその塩を、式 (c-1) :

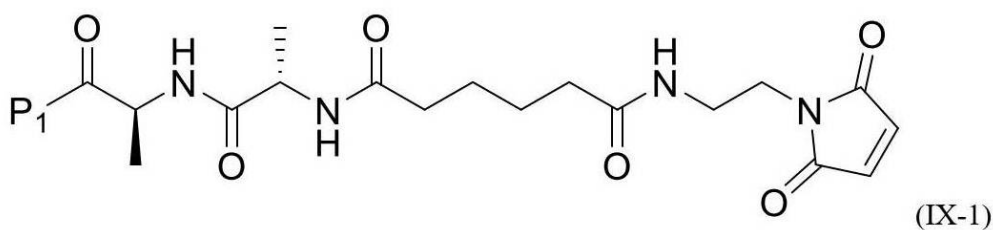
【化 3 3】



20

の化合物、またはその塩と反応させて、式 (IX-1) :

【化 3 4】



30

の化合物を形成するステップと ;

2) 前記式 (IX-1) の化合物を、カルボン酸脱保護剤と反応させるステップとを含み、

式中、E₁ が、-OH、ハライドであるか、または -C(=O)E₁ が、活性化エステルであり ; P₁ がカルボン酸保護基である、請求項 9 に記載の方法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2017年1月25日に提出された米国仮特許出願第62/450,270号の35 U.S.C.の§119(e)の下での出願日の利益を主張し、その全内容は参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本発明は、細胞傷害性インドリノベンゾジアゼピン誘導体を調製するための新規の方法に関する。

50

【背景技術】

【0003】

1つのイミン官能基と1つのアミン官能基を有するインドリノベンゾジアゼピン二量体の細胞結合剤コンジュゲートは、2つのイミン官能基を有するこれまでに開示されたベンゾジアゼピン誘導体と比較してインピボではるかに高い治療指数（最大耐用量の最小有効量に対する比）を示すことが示された。例えば、WO2012/128868を参照されたい。1つのイミン官能基と1つのアミン官能基を有するインドリノベンゾジアゼピン二量体を作成するためのこれまでに開示された方法は、2つのイミン官能基を有するインドリノベンゾジアゼピン二量体の部分還元を含む。部分還元ステップは、一般に、完全に還元された副生成物の形成及び未反応の出発物質をもたらす、これは厄介な精製ステップを必要とし、低収率をもたらす。

10

したがって、より効率的で大規模製造プロセスに適したインドリノベンゾジアゼピン二量体を調製するための改良された方法が必要とされている。

【発明の概要】

【0004】

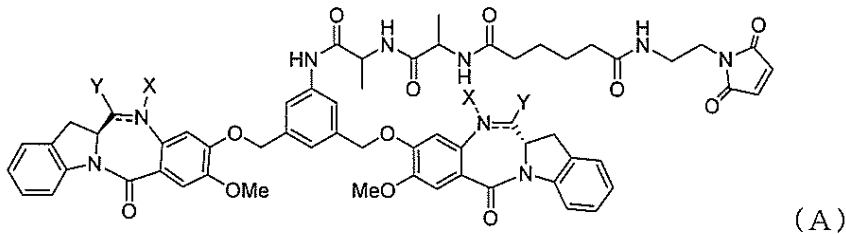
本発明は、インドリノベンゾジアゼピン二量体化合物及びそれらの合成前駆体を調製するためのモジュール式合成方法を提供する。これまでに開示された方法と比較して、本発明の方法は、モジュール式でより多用途であり、大規模製造プロセスに適している。

【0005】

一実施形態では、本発明は、式(A)：

20

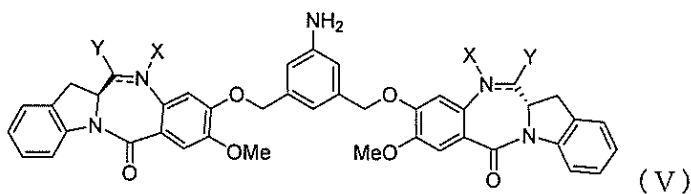
【化1】



の化合物、またはその塩を調製する方法であって、式(V)：

30

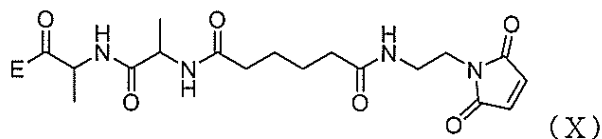
【化2】



の化合物、またはその塩を、式(X)：

40

【化3】



の化合物と反応させることを含み、式中、NとCとの間の各二重線

50

【化4】

==

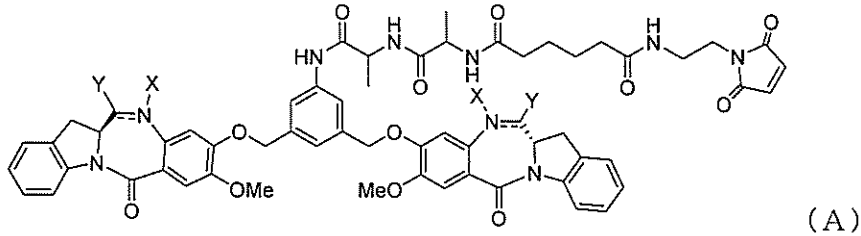
は、独立して単結合または二重結合を表し、ただし、それが二重結合であるときにはXが存在せず、Yは-Hであり、単結合であるときにはXとYとの両方が-Hであり、Eは、-OH、ハライドであるか、または-C(=O)Eは、活性化エステルである、方法を提供する。

【0006】

別の実施形態では、本発明は、式(A)：

10

【化5】

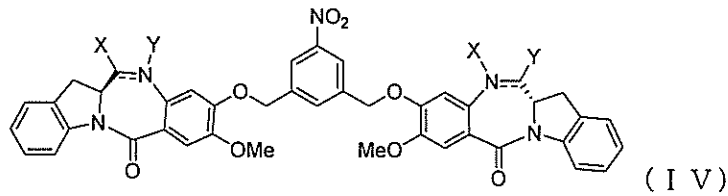


の化合物、またはその塩を調製する方法であって、

20

1) 式(IV)：

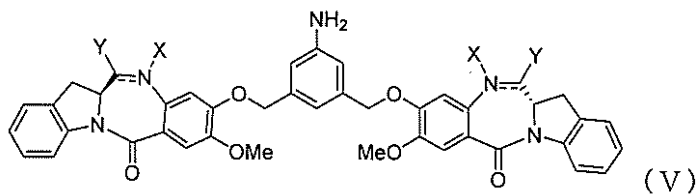
【化6】



の化合物、またはその塩を、還元剤と反応させて、式(V)：

30

【化7】

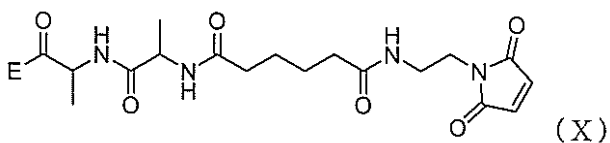


の化合物、またはその塩を形成するステップと、

40

2) 式(V)の化合物、またはその塩を、式(X)：

【化8】



の化合物と反応させるステップと、を含み、

式中、

NとCとの間の各二重線

50

【化 9】

==

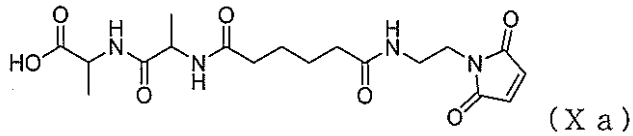
は、独立して単結合または二重結合を表し、ただし、それが二重結合であるときには X が存在せず、Y は - H であり、単結合であるときには X と Y との両方が - H であり、E は、- O H、ハライドであるか、または - C (= O) E は、活性化エステルである、方法を提供する。

【 0 0 0 7】

本明細書ではさらに、式 (X a) :

【化 1 0】

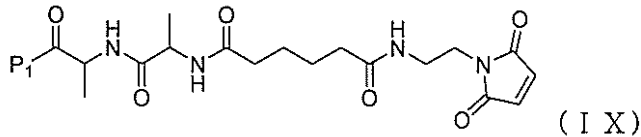
10



の化合物、またはその塩を調製する方法であって、式 (I X) :

【化 1 1】

20



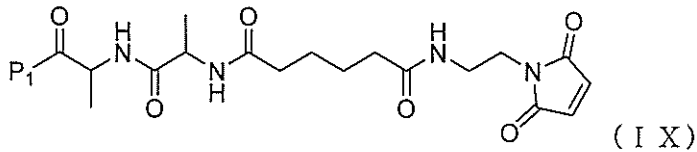
の化合物、またはその塩を、カルボン酸脱保護剤と反応させることを含み、式中、P₁ が、カルボン酸保護基である、方法が提供される。

【 0 0 0 8】

別の実施形態では、本発明は、式 (I X) :

【化 1 2】

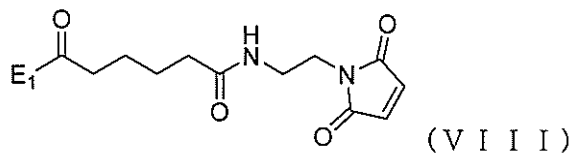
30



の化合物を調製する方法であって、式 (V I I I) :

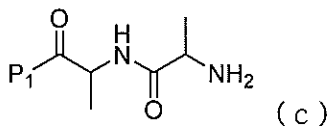
【化 1 3】

40



の化合物、またはその塩を、式 (c) :

【化 1 4】



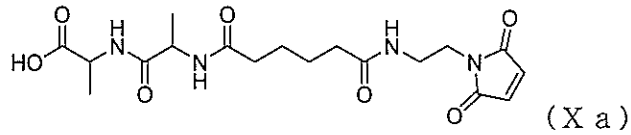
50

の化合物、またはその塩と反応させることを含み、式中、 E_1 は、 $-OH$ 、ハライドであるか、または $-C(=O)E_1$ が、活性化エステルであり； P_1 がカルボン酸保護基である、方法に関する。

【0009】

さらに別の実施形態では、本発明は、式(Xa)：

【化15】

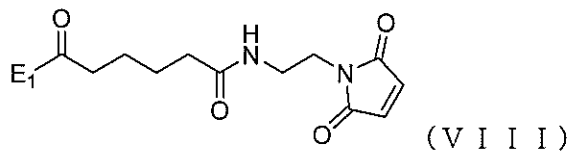


10

の化合物、またはその塩を調製する方法であって、

1) 式(VIII)：

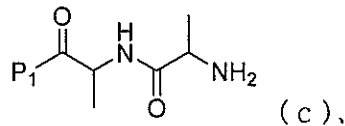
【化16】



20

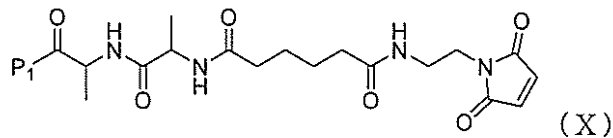
の化合物、またはその塩を、式(c)：

【化17】



の化合物、またはその塩と反応させて、式(IX)：

【化18】



30

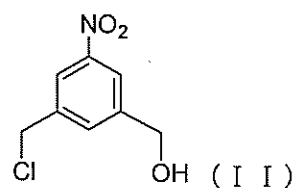
の化合物を形成するステップと；

2) 式(IX)の化合物を、カルボン酸脱保護剤と反応させるステップとを含み、式中、 E_1 は、 $-OH$ 、ハライドであるか、または $-C(=O)E_1$ が、活性化エステルであり； P_1 がカルボン酸保護基である、方法を提供する。

【0010】

本明細書ではさらに、式(II)：

【化19】

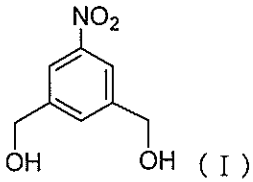


40

の化合物を調製する方法であって、式(I)：

50

【化 2 0】



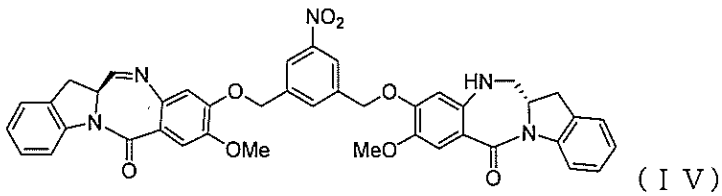
の化合物を、トルエン中の塩酸と反応させることを含む、方法が提供される。

【 0 0 1 1】

10

別の実施形態では、本発明は、式 (I V) :

【化 2 1】

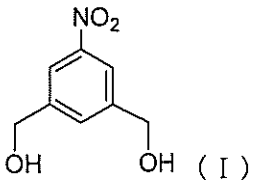


の化合物、またはその塩を調製する方法であって、

20

1) 式 (I) :

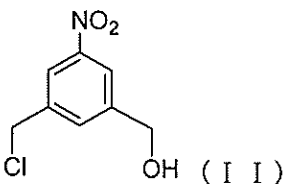
【化 2 2】



の化合物を、トルエン中の塩酸と反応させて、式 (I I) :

30

【化 2 3】

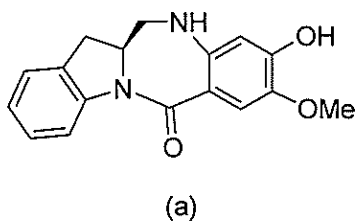


の化合物を形成するステップと ;

40

2) 式 (I I) の化合物を、式 (a)

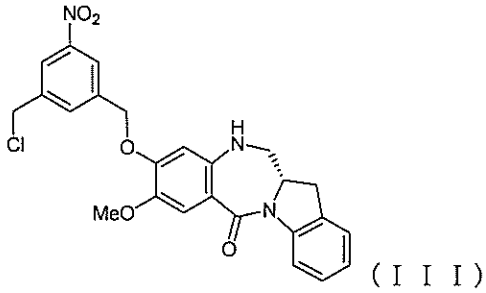
【化 2 4】



の単量体化合物と反応させて、式 (I I I) :

50

【化 2 5】

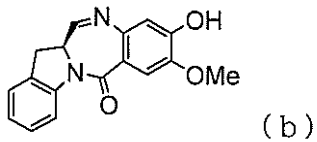


10

の化合物、またはその塩を形成するステップと；

3) 式 (I I I) の化合物、またはその塩を、式 (b) ；

【化 2 6】



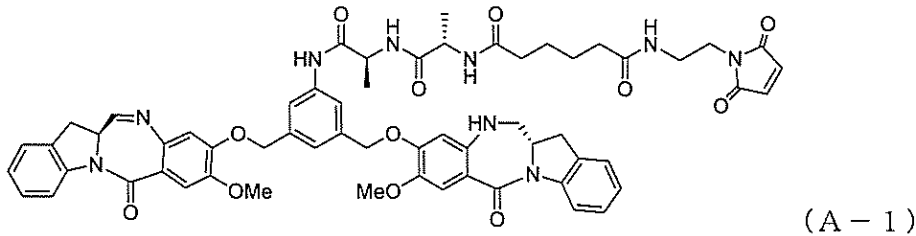
の単量体化合物と反応させて、式 (I V) の化合物、またはその塩を形成するステップと、を含む方法に関する。

20

【 0 0 1 2】

別の実施形態では、本発明は、式 (A - 1) ；

【化 2 7】

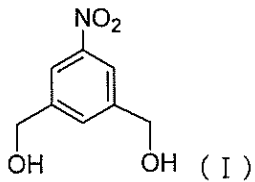


30

の化合物、またはその塩を調製する方法であって、

1) 式 (I) ；

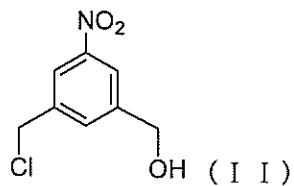
【化 2 8】



40

の化合物を、トルエン中の塩酸と反応させて、式 (I I) ；

【化 2 9】

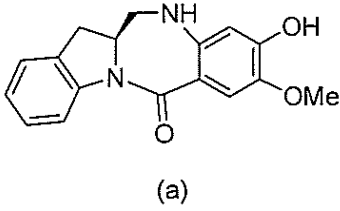


の化合物を形成するステップと；

2) 式 (I I) の化合物を、式 (a)

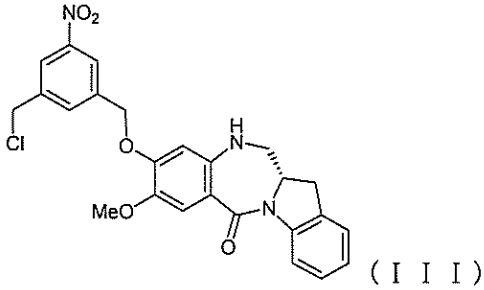
50

【化 3 0】



の単量体化合物と反応させて、式 (I I I) :

【化 3 1】



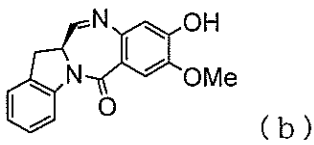
10

の化合物、またはその塩を形成するステップと ;

20

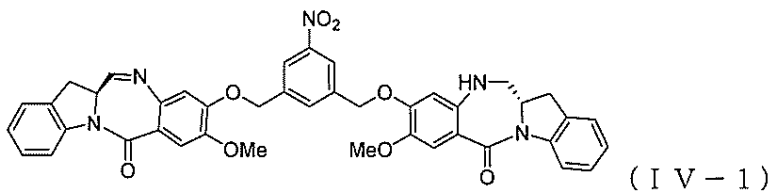
3) 式 (I I I) の化合物、またはその塩を、式 (b) :

【化 3 2】



の単量体化合物と反応させて、式 (I V - 1) :

【化 3 3】

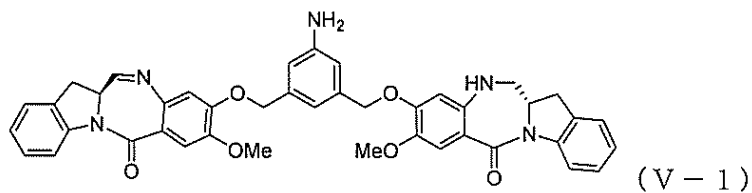


30

の化合物、またはその塩を形成するステップと ;

4) 式 (I V) の化合物、またはその塩を、還元剤と反応させて、式 (V - 1) :

【化 3 4】



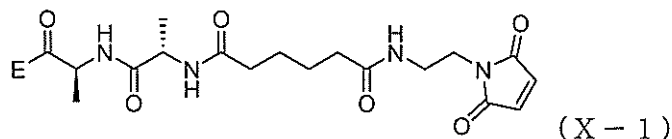
40

の化合物、またはその塩を形成するステップと、

5) 式 (V - 1) の化合物、またはその塩を、式 (X - 1) :

50

【化 3 5】



の化合物と反応させて、式 (A - 1) の化合物、またはその塩を形成するステップと、を含み、

式中、E は、- OH、ハライドであるか、または - C (= O) E は、活性化エステルである、方法を提供する。

10

【0013】

本発明はまた、式 (VII)、(VIII)、(VIIIIa)、(IX)、(IX - 1)、(X)、(Xa)、(X - 1)、もしくは (X - 1a)、またはそれらの塩などの、本明細書において記載される化合物をも提供する。

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図 1】本発明の化合物のプロトン NMR スペクトルを示す。

【図 2】本発明の化合物のプロトン NMR スペクトルを示す。

【図 3】本発明の化合物のプロトン NMR スペクトルを示す。

【発明を実施するための形態】

20

【0015】

本発明の特定の実施形態への詳細な参照がここでなされ、その例は、添付の構造及び式に示されている。列挙された実施形態と併せて本発明を説明するが、それらは本発明をそれらの実施形態に限定することを意図するものではないことが理解されよう。その反対に、本発明は、特許請求の範囲によって定義される本発明の範囲内に含まれ得るすべての代替物、修正物、及び均等物を包含することを意図している。当業者であれば、本明細書に記載されているものと類似または均等の、本発明の実施に使用できる多くの方法及び材料を認識するであろう。

【0016】

本明細書に記載の実施形態のいずれも、明示的に否認されていない限り、または不適切でない限り、本発明の 1 つ以上の他の実施形態と組み合わせることができることを理解されたい。実施形態の組み合わせは、複数の従属請求項を介して特許請求されるそれらの特定の組み合わせに限定されない。

30

【0017】

定義

本明細書で使用されるとき、「アルキル」は、飽和の、直鎖または分枝鎖の、一価炭化水素ラジカルを指す。好ましい実施形態では、直鎖または分枝鎖のアルキルは、30 個またはそれより少ない炭素原子（例えば、直鎖アルキル基について C₁ ~ C₃₀、分枝鎖アルキルについて C₃ ~ C₃₀）を有し、より好ましくは、20 個またはそれより少ない原子を有する。さらにより好ましくは、直鎖または分枝鎖のアルキルは、10 個またはそれより少ない炭素原子を有する（すなわち、直鎖アルキル基について C₁ ~ C₁₀、分枝鎖アルキルについて C₃ ~ C₁₀）。他の実施形態では、直鎖または分枝鎖のアルキルは、6 個またはそれより少ない炭素原子を有する（すなわち、直鎖アルキル基について C₁ ~ C₆、分枝鎖アルキルについて C₃ ~ C₆）。アルキルの例には、メチル、エチル、1 - プロピル、2 - プロピル、1 - ブチル、2 - メチル - 1 - プロピル、- CH₂CH (CH₃)₂、2 - ブチル、2 - メチル - 2 - プロピル、1 - ペンチル、2 - ペンチル、3 - ペンチル、2 - メチル - 2 - ブチル、3 - メチル - 2 - ブチル、3 - メチル - 1 - ブチル、2 - メチル - 1 - ブチル、1 - ヘキシル)、2 - ヘキシル、3 - ヘキシル、2 - メチル - 2 - ペンチル、3 - メチル - 2 - ペンチル、4 - メチル - 2 - ペンチル、3 - メチル - 3 - ペンチル、2 - メチル - 3 - ペンチル、2, 3 - ジメチル - 2 - ブチル、3, 3 - ジメチル

40

50

ル - 2 - ブチル、1 - ヘプチル、1 - オクチルなどが含まれるが、これらには限定されない。さらに、明細書、実施例、及び特許請求の範囲の全体にわたって使用されるとき、「アルキル」という用語は、「非置換アルキル」と「置換アルキル」の両方を含むことを意図し、その後者は、炭化水素主鎖の1つ以上の炭素上の水素を置き換える置換を有するアルキル部分を指す。本明細書で使用されるとき、 $(C_x \sim C_{xx})$ アルキル、または $C_x \sim xx$ アルキルは、 $x \sim xx$ 個の炭素原子を有する、直鎖または分岐鎖アルキルを意味する。

【0018】

本明細書で使用されるとき、「アリール」という用語は、環の各原子が炭素である置換または非置換の単環芳香族基を含む。好ましくは、環は、5～7員環であり、より好ましくは6員環である。アリール基には、フェニル、フェノール、アニリンなどが含まれるが、これらに限定されない。「アリール」という用語はまた、2つ以上の原子が2つの隣接する環に共通である2つ以上の環を有する「ポリシクリル」、「多環」、及び「多環の」環系を含み、例えば、環は「縮合環」であり、環の少なくとも1つは芳香族であり、例えば他の環式環はシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、または芳香環であり得る。いくつかの好ましい実施形態では、多環は2～3の環を有する。特定の好ましい実施形態では、多環式環系は、両方の環が芳香族である2つの環式環を有する。多環の各環は、置換または非置換であり得る。特定の実施形態では、多環の各環は、環内に3～10個、好ましくは5～7個の炭素原子を含む。例えば、アリール基には、フェニル（ベンゼン）、トリル、アントラセニル、フルオレニル、インデニル、アズレニル、及びナフチル、ならびに5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフチルなどのベンゾ縮合炭素環式部分などが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、アリールは、単環芳香族基である。いくつかの実施形態では、アリールは二環芳香族基である。いくつかの実施形態では、アリールは三環芳香族基である。

【0019】

本明細書で使用されるとき、「ヘテロアリール」という用語は、置換または非置換の芳香族単環構造、好ましくは5～7員環、より好ましくは5～6員環を指し、その環構造は少なくとも1個のヘテロ原子（例えば、O、N、またはS）、好ましくは1～4個、または1～3個のヘテロ原子、より好ましくは1または2個のヘテロ原子を含む。ヘテロアリール環中に2個以上のヘテロ原子が存在するとき、それらは同一でも異なってもよい。「ヘテロアリール」という用語はまた、2つ以上の環原子が2つの隣接する環に共通である2つ以上の環式環を有する「ポリシクリル」、「多環」、及び「多環の」環系を含み、例えば、環は「縮合環」であり、環の少なくとも1つはヘテロ芳香族であり、例えば他の環式環はシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロ芳香族、及び/またはヘテロシクリルであり得る。いくつかの好ましい実施形態では、多環式ヘテロアリールは、2～3個の環を有する。特定の好ましい実施形態では、多環式ヘテロアリールは、両方の環が芳香族である2つの環式環を有する。特定の好ましい実施形態では、多環の各環は、環内に3～10個の原子を、好ましくは5～7個の原子を含む。例えば、ヘテロアリール基には、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、キノリン、ピリミジン、インドリジン、インドール、インダゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、シンノリン、フタラジン、キナゾリン、カルバゾール、フェノキサジン、キノリン、プリンなどが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、単環芳香族基である。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは二環芳香族基である。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは三環芳香族基である。

【0020】

ヘテロアリール基は、可能であれば、炭素（炭素結合）または窒素（窒素結合）に結合していてもよい。限定ではなく例として、炭素結合ヘテロアリールは、ピリジンの2、3、4、5、もしくは6位、ピリダジンの3、4、5、もしくは6位、ピリミジンの2、4、

10

20

30

40

50

5、もしくは6位、ピラジンの2、3、5、もしくは6位、フラン、チオフラン、チオフェン、もしくはピロールの2、3、4、もしくは5位、オキサゾール、イミダゾール、もしくはチアゾールの2、4、もしくは5位、イソオキサゾール、ピラゾール、もしくはイソチアゾールの3、4、もしくは5位、キノリンの2、3、4、5、6、7、もしくは8位、またはイソキノリンの1、3、4、5、6、7、もしくは8位に結合している。

【0021】

限定ではなく例として、窒素結合ヘテロアリアルは、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、インドール、1H-インダゾールの1位、イソインドールの2位、及びカルバゾールまたは-カルボリンの9位に結合している。

【0022】

ヘテロアリアル中に存在するヘテロ原子には、NO、SO、及びSO₂の酸化型が含まれる。

【0023】

本明細書中で使用されるとき、「活性化エステル」とは、ヒドロキシル基またはアミン基によって容易に置換されるエステル基を指す。例示的な活性化エステルには、N-ヒドロキシスクシンイミドエステル、ニトロフェニル（例えば、2または4-ニトロフェニル）エステル、ジニトロフェニル（例えば、2,4-ジニトロフェニル）エステル、スルホテトラフルオロフェニル（例えば、4-スルホ-2,3,5,6-テトラフルオロフェニル）エステル、ペンタフルオロフェニルエステル、ニトロピリジル（例えば、4-ニトロピリジル）エステル、トリフルオロアセタート、及びアセタートが含まれるが、これらには限定されない。

【0024】

「ハライド」という用語は、F、Cl、BrまたはIを指す。一実施形態において、ハライドはClである。一実施形態において、ハライドはBrである。一実施形態において、ハライドはIである。一実施形態において、ハライドはFである。

【0025】

「化合物」という用語は、本発明において構造または式もしくはその任意の誘導体が開示されている化合物、または参照により組み込まれている構造もしくは式もしくはその任意の誘導体を含むことを意図している。この用語は、立体異性体、幾何異性体、または互変異性体も含む。本出願に記載の本発明の特定の態様における「立体異性体」、「幾何異性体」、「互変異性体」、「塩」の具体的な記載は、「化合物」という用語がこれらの他の形態の記載なしに使用されている本発明の他の態様におけるこれらの形態の意図的な省略として解釈されるべきではない。

【0026】

所与の基の「前駆体」という用語は、任意の脱保護、化学修飾、またはカップリング反応によってその基に導くことができる任意の基を指す。

【0027】

「キラル」という用語は、鏡像パートナーの重ね合わせることができないという特性を有する分子を指し、一方、「アキラル」という用語は、それらの鏡像に重ね合わせることができる分子を指す。

【0028】

「立体異性体」という用語は、同一の化学構造及び結合性を有するが、単結合の周りの回転によって相互変換することができない、空間内でのそれらの原子の異なる配向を有する化合物を指す。

【0029】

「ジアステレオマー」は、2つ以上のキラリティー中心を有し、その分子が互いに鏡像ではない立体異性体を指す。ジアステレオマーは、異なる物理的性質、例えば、融点、沸点、スペクトル特性、及び反応性を有する。ジアステレオマーの混合物は、結晶化、電気泳動、及びクロマトグラフィーなどの高分解能分析手順の下で分離し得る。

【0030】

10

20

30

40

50

「エナンチオマー」は、互いに重ね合わせることができない鏡像である化合物の2つの立体異性体を指す。

【0031】

本明細書で使用される立体化学の定義及び慣例は、概して、S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 及び、Elieil, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds," John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994に、従う。本発明の化合物は、不斉中心またはキラル中心を含み得、したがって、異なる立体異性形態で存在し得る。ジアステレオマー、エナンチオマー、及びアトロプ異性体、ならびにラセミ混合物などのそれらの混合物を含むがこれらに限定されない本発明の化合物の全ての立体異性体は、本発明の一部を形成することが意図される。多くの有機化合物は光学的に活性な形態で存在し、すなわちそれらは、平面偏光の面を回転させる能力を有する。光学活性化合物を記載する際に、接頭辞D及びL、またはR及びSは、そのキラル中心(複数可)についての分子の絶対配置を示すために使用される。接頭辞d及びl、または(+)及び(-)は、化合物による平面偏光の回転の符号を示すために使用され、(-)またはlは、化合物が左旋性であることを意味する。(+)またはdの接頭辞を有する化合物は、右旋性である。所与の化学構造について、これらの立体異性体は、それらが互いの鏡像であること以外は同一である。特定の立体異性体はエナンチオマーとも呼ばれ、そのような異性体の混合物はしばしばエナンチオマー混合物と呼ばれる。エナンチオマーの50:50混合物は、ラセミ混合物またはラセミ化合物と呼ばれ、化学反応またはプロセスにおいて立体選択または立体特異性がなかった場合に起こり得る。「ラセミ混合物」及び「ラセミ化合物」という用語は、光学活性を欠く2つのエナンチオマー種の等モル混合物を指す。

10

20

【0032】

「互変異性体」または「互変異性型」という用語は、低エネルギー障壁を介して相互変換可能である、異なるエネルギーの構造異性体を指す。例えば、プロトン互変異性体(プロトトロピー互変異性体としても知られている)は、ケト-エノール及びイミン-エナミン異性化のような、プロトンの移動による相互変換を含む。原子価互変異性体は、いくつかの結合電子の再編成による相互変換を含む。

30

【0033】

「保護基」または「保護部分」という用語は、化合物、その誘導体、またはそのコンジュゲート上の他の官能基を反応させながら特定の官能基をブロックまたは保護するために一般に用いられる置換基を指す。

【0034】

「カルボン酸保護基」は、化合物中のカルボン酸官能基をブロックまたは保護するカルボニル基に結合した置換基である。そのような基は、当該技術分野において周知である(例えば、P. Wuts and T. Greene, 2007, Protective Groups in Organic Synthesis, Chapter 5, J. Wiley & Sons, NJを参照されたい)。適切なカルボン酸保護基には、アルキルエステル(例えば、メチルエステルまたはtert-ブチルエステル)、ベンジルエステル、チオエステル(例えば、tert-ブチルチオエステル)、シリルエステル(例えば、トリメチルシリルエステル)、9-フルオレニルメチルエステル、(2-トリメチルシリル)エトキシメチルエステル、2-(トリメチルシリル)エチルエステル、ジフェニルメチルエステル、またはオキサゾリンが含まれるが、これらには限定されない。特定の実施形態では、カルボン酸保護基は、メチルエステル、tert-ブチルエステル、ベンジルエステル、またはトリメチルシリルエステルである。特定の実施形態では、カルボン酸保護基は、tert-ブチルエステルである。

40

【0035】

本明細書で使用されるとき、「カルボン酸脱保護剤」は、カルボン酸保護基を切断して遊

50

離カルボン酸を形成することができる試薬を指す。そのような試薬は、当該技術分野において周知であり（例えば、P. Wuts and T. Greene, 2007, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Chapter 5, J. Wiley & Sons, NJを参照されたい）、使用されるカルボン酸保護基に依存する。例えば、カルボン酸保護基がtert-ブチルエステルであるとき、それは酸で切断することができる。特定の実施形態では、カルボン酸脱保護剤は、トリフルオロ酢酸である。

【0036】

本明細書で使用されるとき、「アルコール活性化剤」は、ヒドロキシル基の反応性を高め、それによってヒドロキシル基をより良好な脱離基にする試薬を指す。そのようなアルコール活性化剤の例には、p-トルエンスルホニルクロリド、チオニルクロリド、トリフルオロメタンスルホン酸無水物、メシルクロリド、メシル無水物、トリフェニルホスフィン、アシルクロリド、4-ジメチルアミノピリジンなどが含まれる。特定の実施形態では、アルコール活性化剤は塩化チオニルである。特定の実施形態では、アルコール活性化剤はトリフェニルホスフィンである。

10

【0037】

本明細書で使用されるとき、「塩」という語句は、本発明の化合物の有機塩または無機塩を指す。例示的な塩としては、硫酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タン酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、サッカリン酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、「メシル酸塩」、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、及びパモ酸塩（すなわち1,1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエート)）塩、アルカリ金属（例えば、ナトリウム及びカリウム）塩、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）塩、及びアンモニウム塩が含まれるが、これらに限定されない。塩は、酢酸イオン、コハク酸イオン、または他の対イオンなどの別の分子の包含を含み得る。対イオンは、親化合物上の電荷を安定化させる任意の有機部分または無機部分であり得る。さらに、塩はその構造中に1を超える荷電原子を有し得る。複数の荷電原子が塩の一部である場合は、複数の対イオンを有し得る。それ故、塩は、1個以上の荷電原子及び/または1個以上の対イオンを有することができる。

20

30

【0038】

本発明の化合物が塩基である場合、所望の塩は、当該技術分野で利用可能な任意の適切な方法、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、メタンスルホン酸、リン酸などの無機酸、または酢酸、マレイン酸、コハク酸、マンデル酸、フマル酸、マロン酸、ピルビン酸、シュウ酸、グリコール酸、サリチル酸、グルクロン酸もしくはガラクトロン酸などのピラノシジル酸、クエン酸もしくは酒石酸などのアルファヒドロキシ酸、アスパラギン酸もしくはグルタミン酸などのアミノ酸、安息香酸もしくはケイ皮酸などの芳香族酸、p-トルエンスルホン酸もしくはエタンスルホン酸などのスルホン酸などの有機酸による、遊離塩基の処理によって調製することができる。

40

【0039】

本発明の化合物が酸である場合、所望の塩は任意の適切な方法、例えば無機または有機塩基、例えばアミン（一級、二級、または三級）、アルカリ金属水酸化物またはアルカリ土類金属水酸化物などによる、遊離酸の処理によって調製することができる。適切な塩の例示的な例には、グリシン及びアルギニンなどのアミノ酸、アンモニア、一級、二級、及び三級アミン、ならびにピペリジン、モルホリン、及びピペラジンなどの環状アミンから誘導される有機塩、ならびにナトリウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、アルミニウム、及びリチウムから誘導される無機塩が含まれるが、これらには限定されない。

【0040】

50

特定の実施形態では、塩は、薬学的に許容される塩である。「薬学的に許容される」という語句は、物質または組成物が、製剤を構成する他の成分及び/またはそれを用いて治療される哺乳動物と、化学的及び/または毒物学的に適合性でなければならないことを示す。

【0041】

本発明の方法

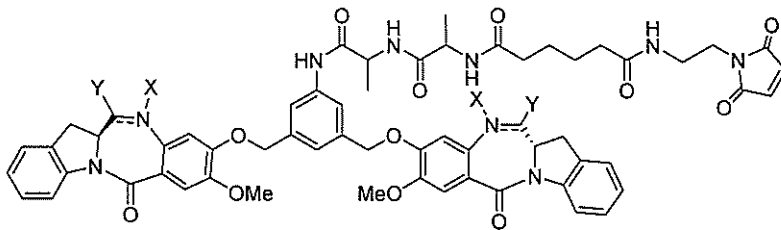
本発明は、インドリノベンゾジアゼピン二量体化合物及び前駆体を調製するためのモジュール式合成方法を提供する。以下に記載される式(V)もしくは(V-1)またはその塩などの本発明によって調製される前駆体化合物は、細胞結合剤との共有結合のための多様なリンカーを有するインドリノベンゾジアゼピン二量体化合物を合成して、細胞結合剤 -

10

【0042】

第1の実施形態では、本発明は、式(A)：

【化36】

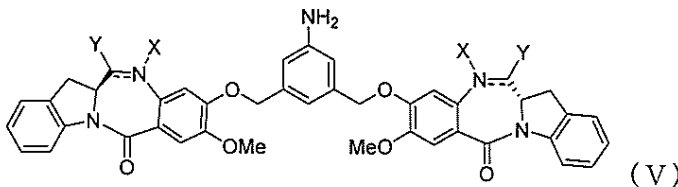


(A)

20

の化合物、またはその塩を調製する方法であって、式(V)：

【化37】

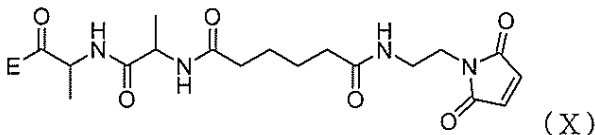


(V)

30

の化合物、またはその塩を、式(X)：

【化38】



(X)

の化合物と反応させることを含み、

式中、

NとCとの間の各二重線

40

【化39】



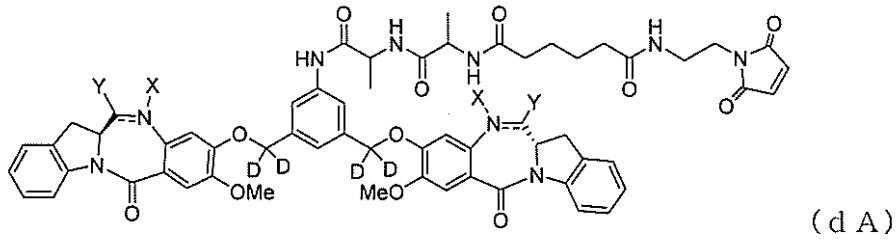
は、独立して単結合または二重結合を表し、ただし、それが二重結合であるときにはXが存在せず、Yは-Hであり、単結合であるときにはXとYとの両方が-Hであり、Eは、-OH、ハライドであるか、または-C(=O)Eは、活性化エステルである、方法を提供する。

【0043】

50

第 1 の実施形態ではさらに、式 (d A) :

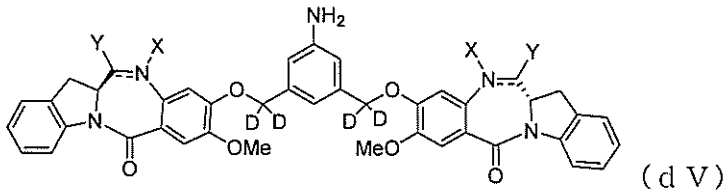
【化 4 0】



10

の化合物、またはその塩を調製する方法であって、式 (d V) :

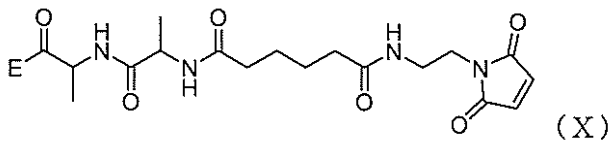
【化 4 1】



の化合物、またはその塩を、式 (X) :

20

【化 4 2】



の化合物と反応させることを含み、

式中、変数は式 (A) について記載したものと同一である、方法が含まれる。

【 0 0 4 4】

特定の実施形態では、式 (A) または (d A) の化合物について、N と C との間の両方の二重線

【化 4 3】

==

は、独立して二重結合を表す。特定の実施形態では、N と C との間の両方の二重線

【化 4 4】

==

40

は、独立して単結合を表す。

【 0 0 4 5】

特定の実施形態では、式 (A) または (d A) の化合物について、N と C との間の二重線

【化 4 5】

==

のうちの一方は、二重結合を表し ; N と C との間の両方の二重線

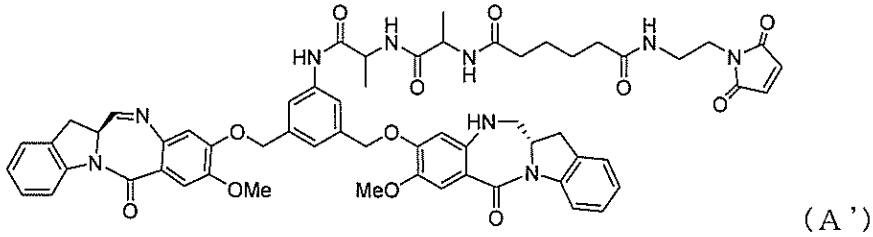
50

【化 4 6】

==

のうちの他方は、単結合を表し、式 (A) の化合物は、以下の式：

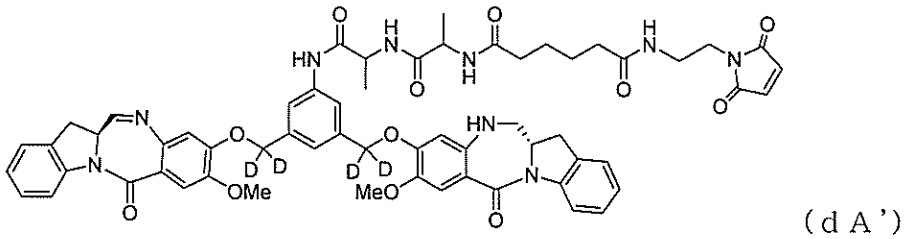
【化 4 7】



10

またはその塩で表され、式 (d A) の化合物は、以下の式：

【化 4 8】



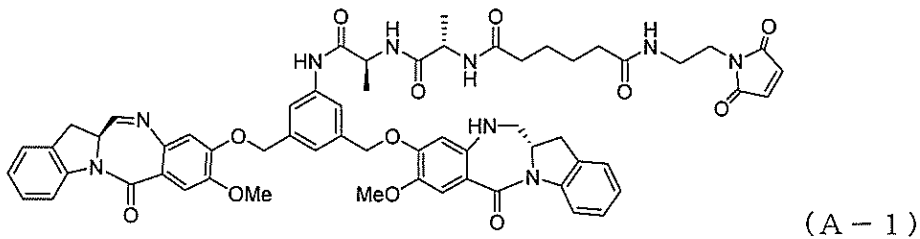
20

またはその塩で表される。

【 0 0 4 6】

第 2 の実施形態では、第 1 の実施形態で記載される方法について、式 (A) の化合物、またはその塩は、式 (A - 1)：

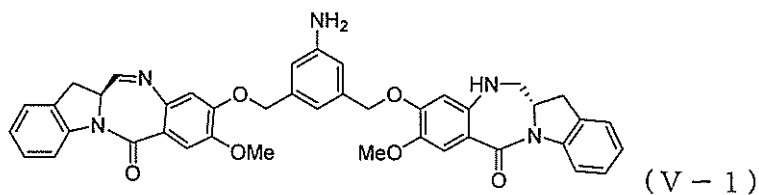
【化 4 9】



30

またはその塩で表され、方法は、式 (V - 1)：

【化 5 0】

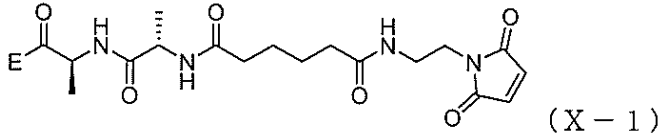


40

の化合物、またはその塩を、式 (X - 1)：

50

【化 5 1】



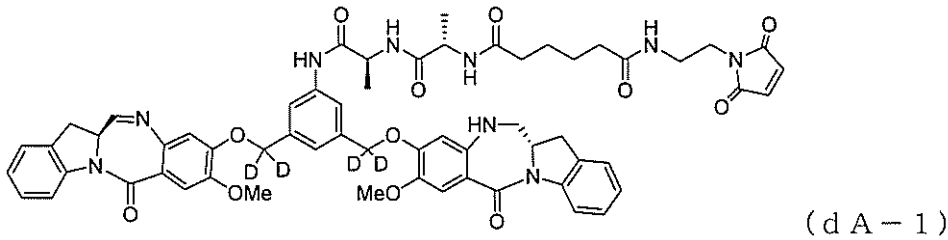
の化合物と反応させることを含み、

式中、E は、-OH、ハライドであるか、または -C(=O)E は、活性化エステルである。

【0047】

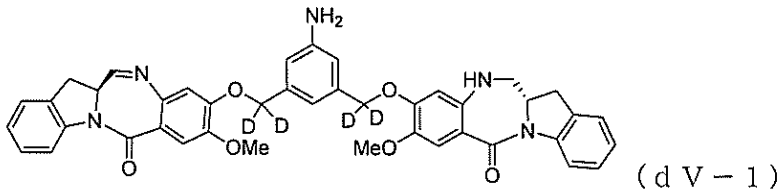
第2の実施形態ではまた、第1の実施形態に記載される方法について、式(dA)の化合物、またはその塩は、式(dA-1)：

【化 5 2】



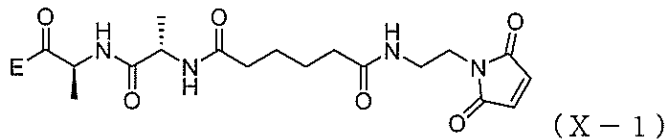
またはその塩で表され、方法は、式(dV-1)：

【化 5 3】



の化合物、またはその塩を式(X-1)：

【化 5 4】



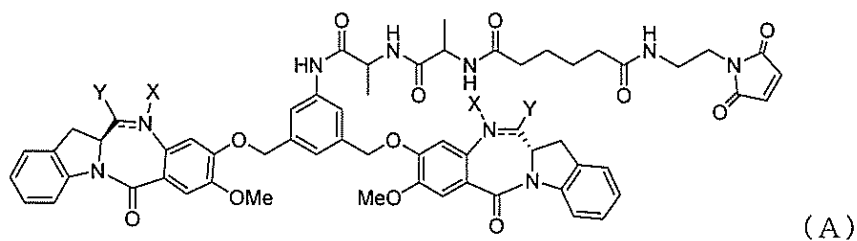
の化合物と反応させることを含み、

式中、E は、-OH、ハライドであるか、または -C(=O)E は、活性化エステルである。

【0048】

第3の実施形態では、本発明は、式(A)：

【化 5 5】



10

20

30

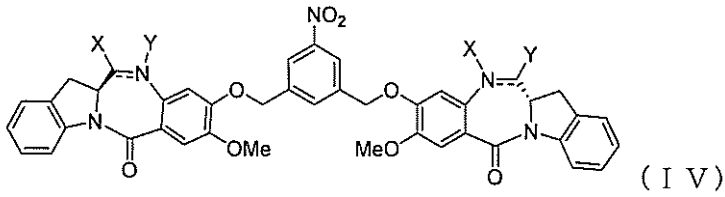
40

50

の化合物、またはその塩を調製する方法であって、

1) 式 (I V) :

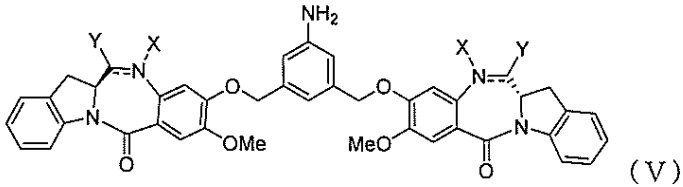
【化 5 6】



の化合物、またはその塩を、還元剤と反応させて、式 (V) :

10

【化 5 7】

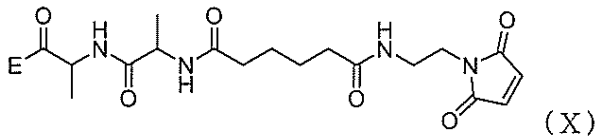


の化合物、またはその塩を形成するステップと、

2) 式 (V) の化合物、またはその塩を、式 (X) :

20

【化 5 8】



の化合物と反応させるステップと、を含み、

式中、

N と C との間の各二重線

【化 5 9】

30

==

は、独立して単結合または二重結合を表し、ただし、それが二重結合であるときには X が存在せず、Y は - H であり、単結合であるときには X と Y との両方が - H であり、

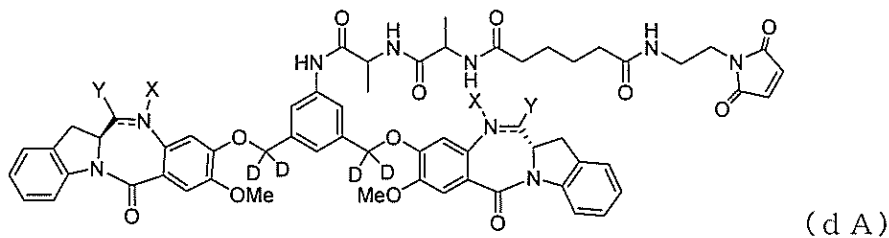
E は、- O H、ハライドであるか、または - C (= O) E は、活性化エステルである、方法を提供する。

【 0 0 4 9】

第 3 の実施形態ではさらに、式 (d A) :

40

【化 6 0】

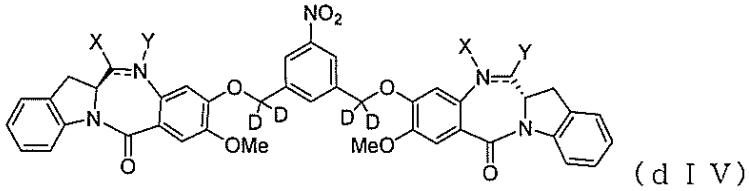


の化合物、またはその塩を調製する方法であって、

1) 式 (d I V) :

50

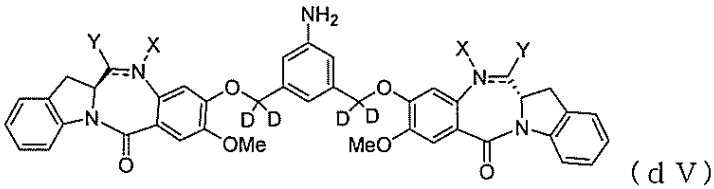
【化 6 1】



の化合物、またはその塩を、還元剤と反応させて、式 (d V) :

【化 6 2】

10

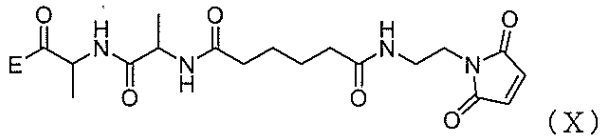


の化合物、またはその塩を形成するステップと、

2) 式 (d V) の化合物、またはその塩を、式 (X) :

【化 6 3】

20



の化合物と反応させるステップと、を含み、

式中、変数は式 (A) について記載したものと同一である、方法が含まれる。

【0050】

特定の実施形態では、NとCとの間の両方の二重線

【化 6 4】

30

==

は、独立して二重結合を表す。特定の実施形態では、NとCとの間の両方の二重線

【化 6 5】

==

は、独立して単結合を表す。

【0051】

特定の実施形態では、NとCとの間の二重線

【化 6 6】

40

==

のうちの一方は、二重結合を表し ; NとCとの間の両方の二重線

【化 6 7】

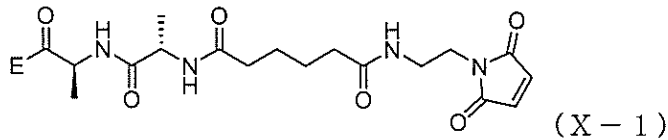
==

のうちの他方は、単結合を表し、式 (A) の化合物は、以下の式 :

50

の化合物、またはその塩を形成するステップと、
2) 式 (V - 1) の化合物、またはその塩を、式 (X - 1) :

【化 7 3】

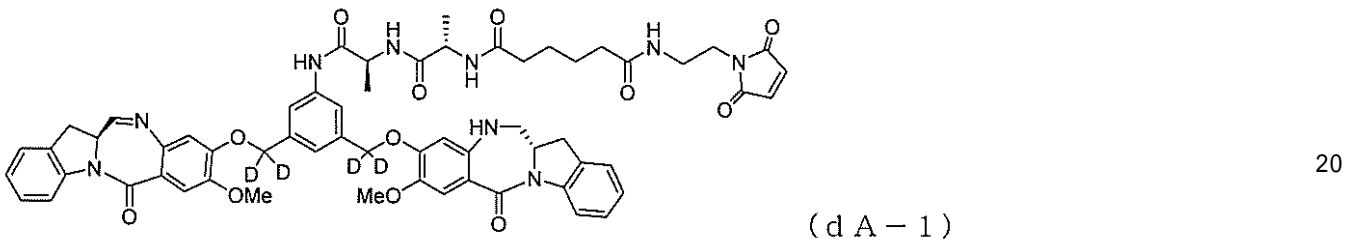


の化合物と反応させるステップと、を含み、
式中、Eは、-OH、ハライドであるか、または -C(=O)Eは、活性化エステルである。 10

【0053】

第4の実施形態ではまた、第3の実施形態の方法について、式(dA)の化合物、またはその塩は、式(dA-1) :

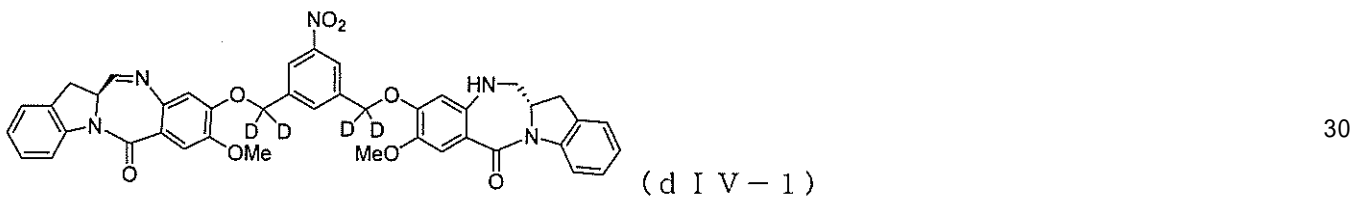
【化 7 4】



またはその塩で表され、方法は、

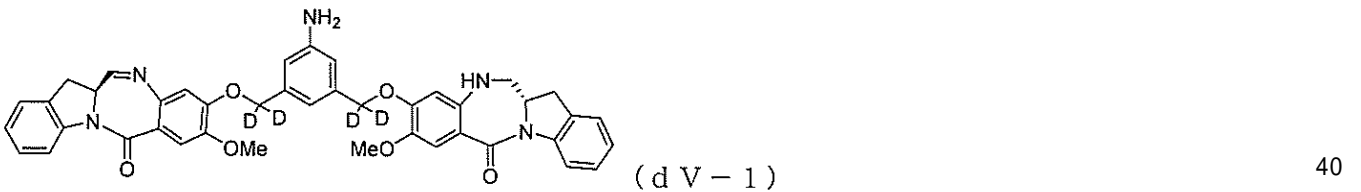
1) 式(dIV-1) :

【化 7 5】



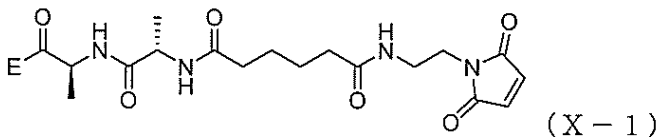
の化合物、またはその塩を、還元剤と反応させて、式(dV-1) :

【化 7 6】



の化合物、またはその塩を形成するステップと、
2) 式(dV-1)の化合物、またはその塩を、式(X-1) :

【化 7 7】



の化合物と反応させるステップと、を含み、
 式中、Eは、-OH、ハライドであるか、または-C(=O)Eは、活性化エステルである。

【0054】

第5の実施形態では、第3または第4の実施形態の方法について、ニトロ(-NO₂)基をアミン(-NH₂)基に変換することのできる任意の適切な還元剤をステップ1)の反応において使用することができる。特定の実施形態では、還元剤は、水素ガス、次亜硫酸ナトリウム、硫化ナトリウム、塩化第一スズ、塩化チタン(II)、亜鉛、鉄、及びヨウ化サマリウムからなる群から選択される。特定の実施形態では、還元剤は、Fe/NH₄Cl、Fe/NH₄Cl、Zn/NH₄Cl、FeSO₄/NH₄OH、またはスポンジニッケルである。具体的な実施形態では、還元剤は、Fe/NH₄Clである。

10

【0055】

特定の実施形態では、式(IV)、(dIV)、(IV-1)、または(dIV-1)の化合物と還元剤との間の反応は、水と1種以上の有機溶媒との混合物中で実施される。任意の適切な有機溶媒を使用できる。例示的な有機溶媒には、DMF、CH₂Cl₂、ジクロロエタン、THF、ジメチルアセトアミド、メタノール、エタノールなどが含まれるが、これらには限定されない。特定の実施形態では、有機溶媒は、THFもしくはメタノール、またはそれらの組み合わせである。具体的な実施形態では、式(IV)、(dIV)、(IV-1)、または(dIV-1)の化合物と還元剤との間の反応は、水、THF、及びメタノールの混合物中で実施される。

20

【0056】

第6の実施形態では、第1、第2、第3、第4、または第5の実施形態のいずれか1つの方法について、Eは-OHであり、式(V)の化合物と式(X)の化合物との間の反応、式(dV)の化合物と式(X)の化合物との間の反応、式(V-1)の化合物と式(X-1)の化合物との間の反応、または式(dV-1)の化合物と式(dX-1)の化合物との間の反応は、活性化剤の存在下で実施される。

【0057】

特定の実施形態では、活性化剤は、カルボジイミド、ウロニウム、活性エステル、ホスホニウム、2-アルキル-1-アルキルカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン、2-アルコキシ-1-アルコキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン、2,4,6-トリアルキル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスホリナン2,4,6-トリオキシド、またはクロロギ酸アルキルである。具体的な実施形態では、活性化剤は、カルボジイミドである。より具体的な実施形態では、活性化剤は、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDC)、またはジイソプロピルカルボジイミド(DIC)である。別の具体的な実施形態では、活性化剤は、N-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1,2-ジヒドロキノリン(EE DQ)である。

30

【0058】

特定の実施形態では、式(V)の化合物と式(X)の化合物との間の反応、式(dV)の化合物と式(X)の化合物との間の反応、式(V-1)の化合物と式(X-1)の化合物との間の反応、または式(dV-1)の化合物と式(X-1)の化合物との間の反応は、有機溶媒中または溶媒混合液中で実施される。本明細書に記載される任意の適切な有機溶媒を使用できる。特定の実施形態では、有機溶媒は、ジクロロメタンもしくはメタノール、またはそれらの混合液である。

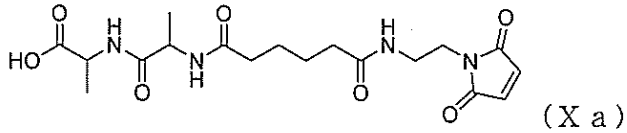
40

【0059】

第7の実施形態では、本発明は、式(Xa)：

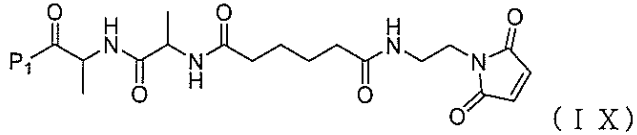
50

【化 7 8】



の化合物、またはその塩を調製する方法であって、式 (IX) :

【化 7 9】



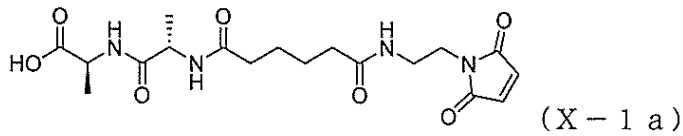
10

の化合物、またはその塩を、カルボン酸脱保護剤と反応させることを含み、式中、P₁が、カルボン酸保護基である、方法を提供する。

【0060】

第 8 の実施形態では、第 7 の実施形態の方法について、式 (X a) の化合物は、式 (X - 1 a) :

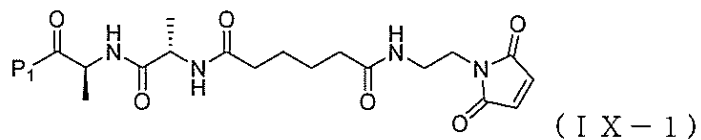
【化 8 0】



20

またはその塩で表され、方法は、式 (IX - 1) :

【化 8 1】



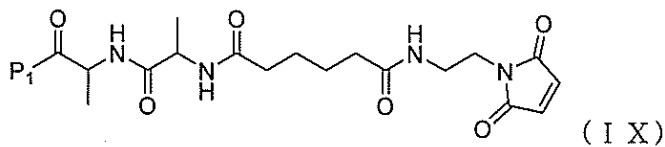
30

の化合物、またはその塩を、カルボン酸脱保護剤と反応させることを含み、式中、P₁が、カルボン酸保護基である。

【0061】

第 9 の実施形態では、本発明は、式 (IX) :

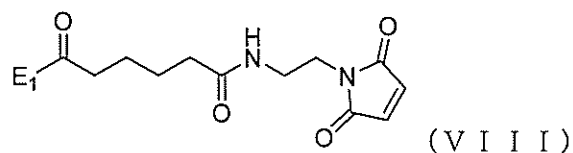
【化 8 2】



40

の化合物を調製する方法であって、式 (VII I) :

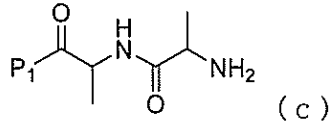
【化 8 3】



の化合物、またはその塩を、式 (c) :

50

【化 8 4】



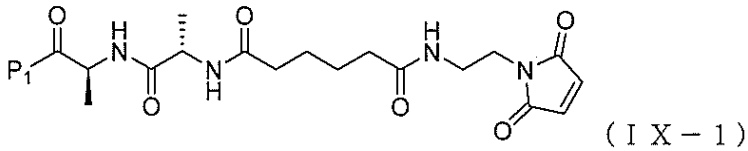
の化合物、またはその塩と反応させることを含み、
 式中、E₁は、-OH、ハライドであるか、または-C(=O)E₁が、活性化エステル
 であり；P₁がカルボン酸保護基である、方法を提供する。

【0062】

10

第10の実施形態では、式(IX)の化合物、またはその塩は、式(IX-1)：

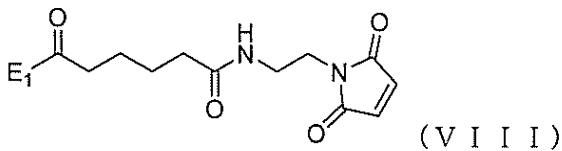
【化 8 5】



またはその塩で表され、方法は、式(VIII)：

【化 8 6】

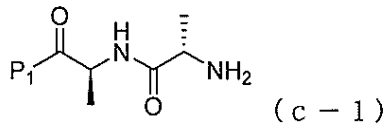
20



の化合物、またはその塩を、式(c-1)：

【化 8 7】

30



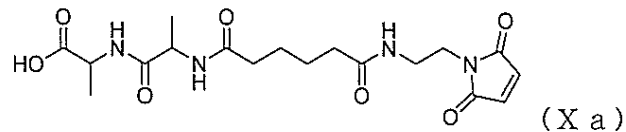
の化合物、またはその塩と反応させることを含み、
 式中、E₁は、-OH、ハライドであるか、または-C(=O)E₁が、活性化エステル
 であり；P₁がカルボン酸保護基である。

【0063】

第11の実施形態では、本発明は、式(Xa)：

【化 8 8】

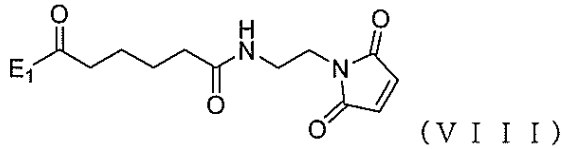
40



の化合物、またはその塩を調製する方法であって、
 1) 式(VIII)：

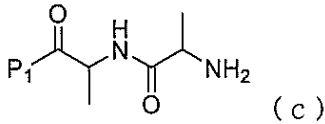
50

【化 8 9】



の化合物、またはその塩を、式 (c) :

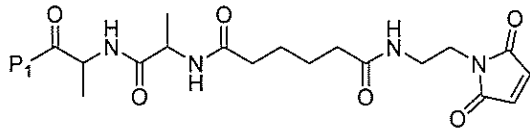
【化 9 0】



10

の化合物、またはその塩と反応させて、式 (IX) :

【化 9 1】



20

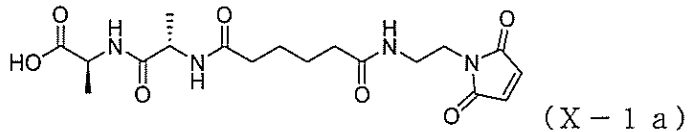
の化合物を形成するステップと ;

2) 式 (IX) の化合物を、カルボン酸脱保護剤と反応させるステップと、を含み、
 式中、E₁ は、-OH、ハライドであるか、または -C(=O)E₁ が、活性化エステル
 であり ; P₁ がカルボン酸保護基である、方法を提供する。

【0064】

第 12 の実施形態では、式 (Xa) の化合物、またはその塩は、式 (X-1a) :

【化 9 2】

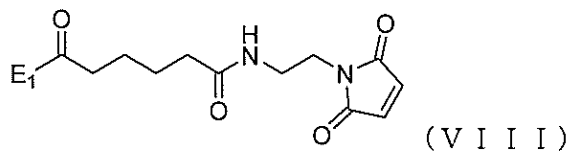


30

、またはその塩で表され、

1) 式 (VIII) :

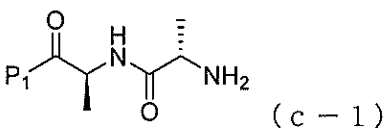
【化 9 3】



40

の化合物、またはその塩を、式 (c-1) :

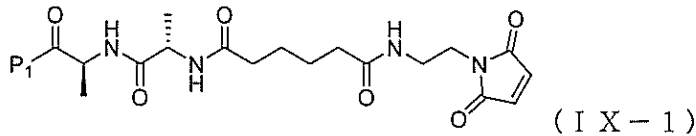
【化 9 4】



の化合物、またはその塩と反応させて、式 (IX-1) :

50

【化 9 5】



の化合物を形成するステップと；

2) 式 (IX-1) の化合物を、カルボン酸脱保護剤と反応させるステップとを含み、式中、E₁ は、-OH、ハライドであるか、または -C(=O)E₁ が、活性化エステルであり；P₁ がカルボン酸保護基である。

10

【0065】

特定の実施形態では、第7、第8、第9、第10、第11、または第12の実施形態の方法について、P₁によって表されるカルボン酸保護基は、当該技術分野で公知の任意の適切なカルボン酸保護基であり得る。特定の実施形態では、カルボン酸保護基には、アルキルエステル（例えば、メチルエステルまたはtert-ブチルエステル）、ベンジルエステル、チオエステル（例えば、tert-ブチルチオエステル）、シリルエステル（例えば、トリメチルシリルエステル）、9-フルオレニルメチルエステル、(2-トリメチルシリル)エトキシメチルエステル、2-(トリメチルシリル)エチルエステル、ジフェニルメチルエステル、またはオキサゾリンが含まれるが、これらには限定されない。特定の実施形態では、カルボン酸保護基は、メチルエステル、tert-ブチルエステル、ベン

20

【0066】

ジルエステル、またはトリメチルシリルエステルであり、すなわち、P₁は、-OMe、-OtBu、-OBn、-O-シリル（例えば、-OSi(Me)₃）である。特定の実施形態では、カルボン酸保護基は、tert-ブチルエステル、すなわち、P₁は-OtBuである。

30

【0067】

カルボン酸保護基を脱保護するために、当該技術分野で公知の任意の適切な脱保護剤が使用され得る。適切な脱保護剤は、カルボン酸保護基の素性に依存する。例えば、P₁が-OtBuであるとき、保護基は酸、塩基、または適切な還元剤で処理することにより除去することができる。特定の実施形態では、酸を使用して、tert-ブチルエステル保護基を除去することができる。例示的な酸には、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、塩酸、及びリン酸が含まれるが、これらに限定されない。具体的な実施形態では、トリフルオロ酢酸が脱保護剤として使用される。

【0068】

特定の実施形態では、脱保護反応は、任意の適切な有機溶媒（複数可）中で実施することができる。例示的な有機溶媒には、DMF、CH₂Cl₂、ジクロロエタン、THF、ジメチルアセトアミド、メタノール、エタノールなどが含まれるが、これらには限定されない。特定の実施形態では、脱保護反応は、ジクロロメタン中で実施される。

40

【0069】

特定の実施形態では、脱保護反応は、任意の適切な有機溶媒（複数可）中で実施することができる。例示的な有機溶媒には、DMF、CH₂Cl₂、ジクロロエタン、THF、ジメチルアセトアミド、メタノール、エタノールなどが含まれるが、これらには限定されない。特定の実施形態では、脱保護反応は、ジクロロメタン中で実施される。

特定の実施形態では、活性化剤は、カルボジイミド、ウロニウム、活性エステル、ホスホニウム、2-アルキル-1-アルキルカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン、2-アルコキシ-1-アルコキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン、2,4,6-トリアルキル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスホリナン2,4,6-トリオキシド、またはクロロギ酸アルキルである。具体的な実施形態では、活性化剤は、2,4,6-トリアルキル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスホリナン2,4,6-トリオキシドである。さらに具体的な実施形態では、活性化剤は、2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスホリナン2,4,6-トリオキシドである

50

。特定の実施形態では、式(VIII)の化合物と式(c)の化合物または式(c-1)の化合物との反応は、塩基の存在下で実施される。特定の実施形態では、塩基は、非求核性塩基である。例示的な非求核性塩基には、トリエチルアミン、イミダゾール、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ルチジン、ジメチルホルムアミド、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、またはテトラメチルピペリジンが含まれるが、これらには限定されない。具体的な実施形態では、塩基は、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンである。別の具体的な実施形態では、塩基は、ジイソプロピルエチルアミンである。

【0070】

特定の実施形態では、式(VIII)の化合物と式(c)の化合物または式(c-1)の化合物との反応は、上述の活性化剤及び上述の塩基の存在下で実施される。特定の実施形態では、反応は、2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスホリナン2,4,6-トリオキシド及びトリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンの存在下で実施される。具体的な実施形態では、反応は、2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスホリナン2,4,6-トリオキシド及びジイソプロピルエチルアミンの存在下で実施される。

10

【0071】

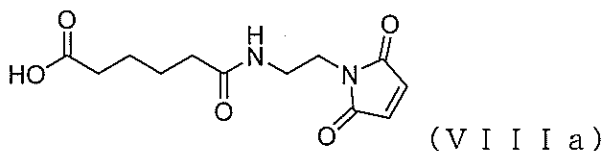
式(VIII)の化合物と式(c)の化合物または式(c-1)の化合物との間の反応について、任意の適切な有機溶媒を使用できる。特定の実施形態では、反応は、ジクロロメタン中で実施される。

20

【0072】

第13の実施形態では、第9、第10、第11、または第12の実施形態の方法について、式(VIII)の化合物は、式(VIIIa)：

【化96】

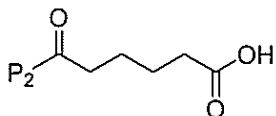


30

で表され、式(VIIIa)の化合物、またはその塩は、

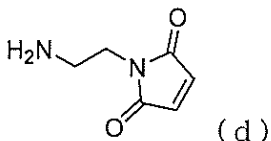
a) 式(VI)：

【化97】



の化合物、またはその塩を、式(d)：

【化98】

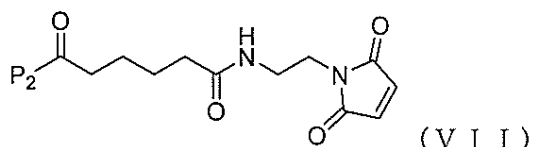


40

の化合物、またはその塩と反応させて、式(VII)：

50

【化 9 9】



の化合物を形成するステップと；

b) 式 (VII) の化合物を、カルボン酸脱保護剤と反応させて、式 (VII Ia) の化合物、またはその塩を形成するステップと、を含む方法によって調製され、

10

式中、 P_2 は、カルボン酸保護基である。

【0073】

任意の適切なカルボン酸保護基を使用することができる。特定の実施形態では、カルボン酸保護基には、アルキルエステル（例えば、メチルエステルまたは *tert*-ブチルエステル）、ベンジルエステル、チオエステル（例えば、*tert*-ブチルチオエステル）、シリルエステル（例えば、トリメチルシリルエステル）、9-フルオレニルメチルエステル、(2-トリメチルシリル)エトキシメチルエステル、2-(トリメチルシリル)エチルエステル、ジフェニルメチルエステル、またはオキサゾリンが含まれるが、これらには限定されない。特定の実施形態では、カルボン酸保護基は、メチルエステル、*tert*-ブチルエステル、ベンジルエステル、またはトリメチルシリルエステルであり、すなわち

20

P_2 は、 $-OMe$ 、 $-OtBu$ 、 $-OBn$ 、 $-O$ -シリル（例えば、 $-OSi(Me)_3$ ）である。特定の実施形態では、カルボン酸保護基は、*tert*-ブチルエステル、すなわち、 P_2 は $-OtBu$ である。

【0074】

カルボン酸保護基を脱保護するために、当該技術分野で公知の任意の適切なカルボン酸脱保護剤が使用され得る。適切な脱保護剤は、カルボン酸保護基の素性に依存する。例えば、 P_2 が $-OtBu$ であるとき、保護基は酸、塩基、または適切な還元剤で処理することにより除去することができる。特定の実施形態では、酸を使用して、*tert*-ブチルエステル保護基を除去することができる。例示的な酸には、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、塩酸、及びリン酸が含まれるが、これらに限定されない。具体的な実施形態では、トリ

30

フルオロ酢酸がカルボン酸脱保護剤として使用される。

【0075】

特定の実施形態では、脱保護反応は、任意の適切な有機溶媒（複数可）中で実施することができる。例示的な有機溶媒には、DMF、 CH_2Cl_2 、ジクロロエタン、THF、ジメチルアセトアミド、メタノール、エタノールなどが含まれるが、これらには限定されない。特定の実施形態では、脱保護反応は、ジクロロメタン中で実施される。

【0076】

特定の実施形態では、式 (VI) の化合物と式 (d) の化合物との間の反応は、活性化剤の存在下で実施される。本明細書に記載される任意の適切な活性化剤を使用できる。特定の実施形態では、活性化剤は、2, 4, 6-トリアルキル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリ

40

オキサトリホスホリナン 2, 4, 6-トリオキシドである。さらに具体的な実施形態では、活性化剤は、2, 4, 6-トリプロピル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリホスホリナン 2, 4, 6-トリオキシドである。

【0077】

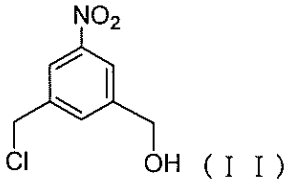
式 (VI) の化合物と式 (d) の化合物との間の反応について、任意の適切な有機溶媒を使用できる。特定の実施形態では、反応は、ジクロロメタン中で実施される。

【0078】

第 14 の実施形態では、本発明は、式 (II)：

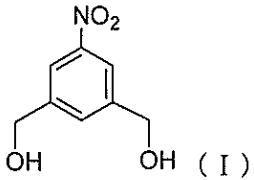
50

【化 1 0 0】



の化合物を調製する方法であって、式 (I) :

【化 1 0 1】



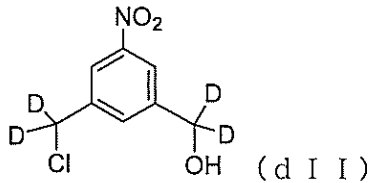
10

の化合物を、トルエン中の塩酸と反応させることを含む、方法を提供する。

【 0 0 7 9】

第 1 4 の実施形態ではさらに、式 (d I I) :

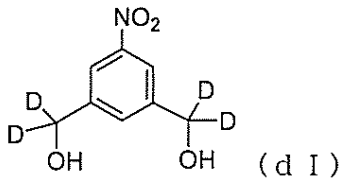
【化 1 0 2】



20

の化合物を調製する方法であって、式 (d I) :

【化 1 0 3】



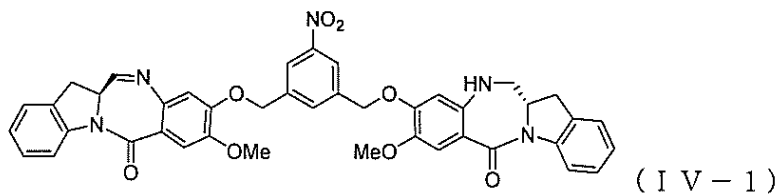
30

の化合物を、トルエン中の塩酸と反応させることを含む、方法が含まれる。

【 0 0 8 0】

第 1 5 の実施形態では、本発明は、式 (I V - 1) :

【化 1 0 4】



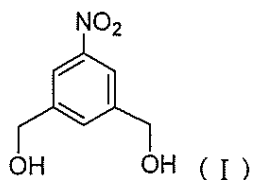
40

の化合物、またはその塩を調製する方法であって、

1) 式 (I) :

50

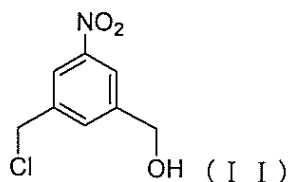
【化 1 0 5】



の化合物を、トルエン中の塩酸と反応させて、式 (I I) :

【化 1 0 6】

10

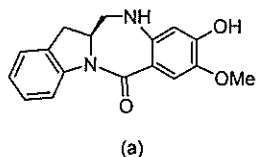


の化合物を形成するステップと ;

2) 式 (I I) の化合物を、式 (a)

【化 1 0 7】

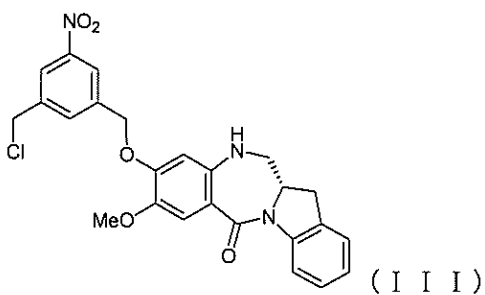
20



の単体化合物と反応させて、式 (I I I) :

【化 1 0 8】

30

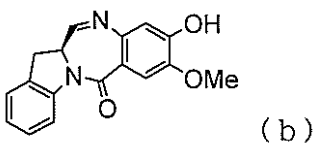


の化合物、またはその塩を形成するステップと ;

3) 式 (I I I) の化合物、またはその塩を、式 (b) :

【化 1 0 9】

40



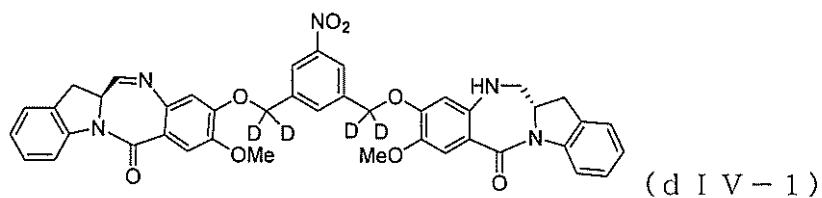
の単体化合物と反応させて、式 (I V - 1) の化合物、またはその塩を形成するステップと、を含む方法を提供する。

【 0 0 8 1】

第 1 5 の実施形態ではさらに、式 (d I V - 1) :

50

【化 1 1 0】

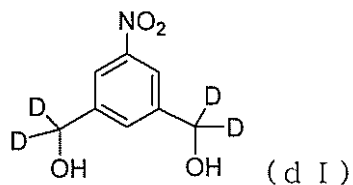


の化合物、またはその塩を調製する方法であって、

1) 式 (d I) :

10

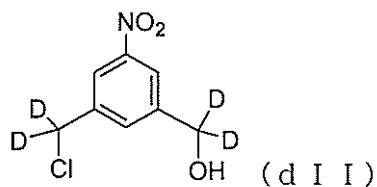
【化 1 1 1】



の化合物を、トルエン中の塩酸と反応させて、式 (d I I) :

20

【化 1 1 2】

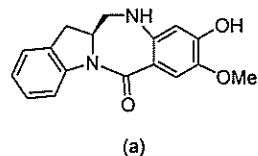


の化合物を形成するステップと ;

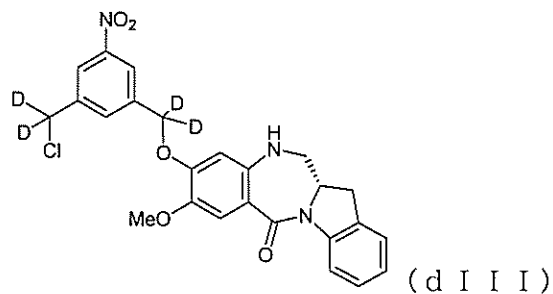
2) 式 (d I I) の化合物を、式 (a) の単量体化合物と反応させて、

30

【化 1 1 3】



式 (d I I I) :



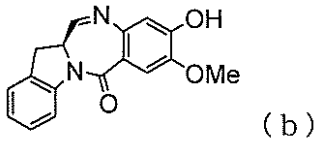
40

の化合物、またはその塩を形成するステップと ;

3) 式 (d I I I) の化合物、またはその塩を、式 (b) :

50

【化 1 1 4】



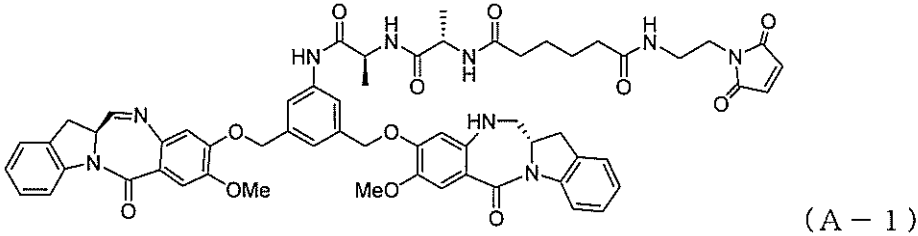
の単量体化合物と反応させて、式 (d I V - 1) の化合物、またはその塩を形成するステップと、を含む方法が含まれる。

【 0 0 8 2】

第 1 6 の実施形態では、本発明は、式 (A - 1) :

10

【化 1 1 5】

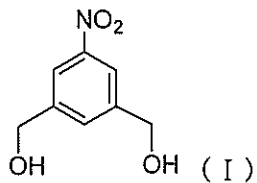


の化合物、またはその塩を調製する方法であって、

20

1) 式 (I) :

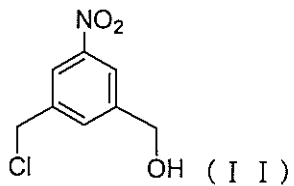
【化 1 1 6】



の化合物を、トルエン中の塩酸と反応させて、式 (I I) :

【化 1 1 7】

30

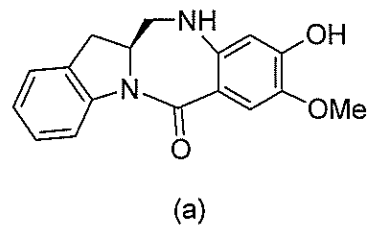


の化合物を形成するステップと ;

2) 式 (I I) の化合物を、式 (a)

【化 1 1 8】

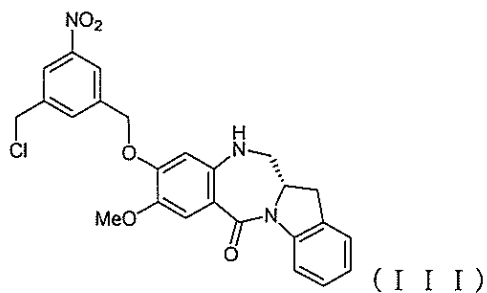
40



の単量体化合物と反応させて、式 (I I I) :

50

【化 1 1 9】

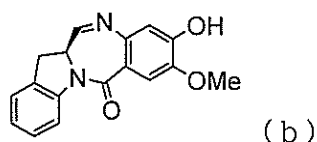


10

の化合物、またはその塩を形成するステップと；

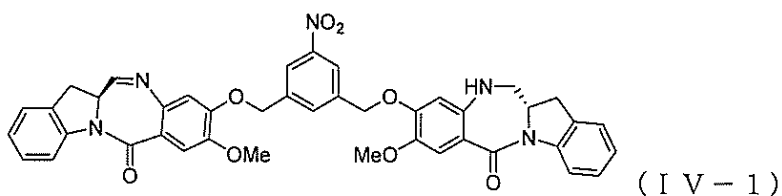
3) 式 (I I I) の化合物、またはその塩を、式 (b) ；

【化 1 2 0】



の単量体化合物と反応させて、式 (I V - 1) ；

【化 1 2 1】

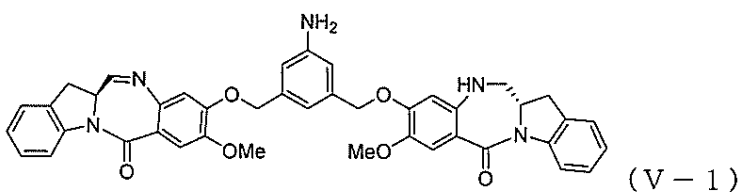


20

の化合物、またはその塩を形成するステップと；

4) 式 (I V - 1) の化合物、またはその塩を、還元剤と反応させて、式 (V - 1) ；

【化 1 2 2】

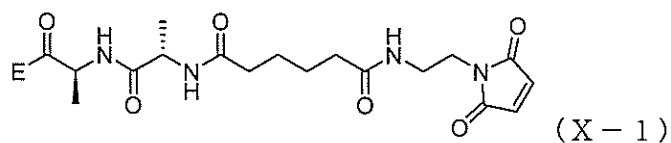


30

の化合物、またはその塩を形成するステップと、

5) 式 (V - 1) の化合物、またはその塩を、式 (X - 1) ；

【化 1 2 3】



40

の化合物と反応させて、式 (A - 1) の化合物、またはその塩を形成するステップと、を
含み、

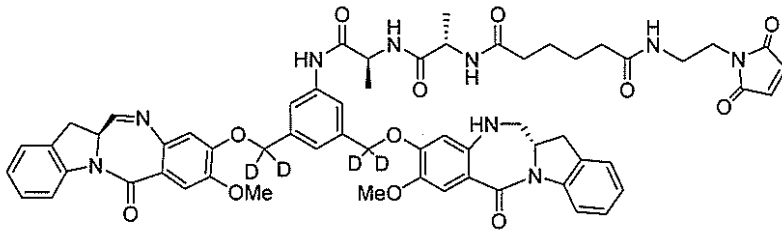
式中、E は、-OH、ハライドであるか、または -C(=O)E は、活性化エステルである、
方法を提供する。

【0 0 8 3】

50

第 16 の実施形態ではさらに、式 (d A - 1) :

【化 1 2 4】



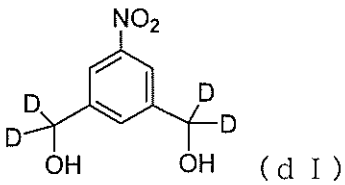
(d A - 1)

10

の化合物、またはその塩を調製する方法であって、

1) 式 (d I) :

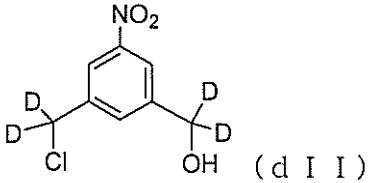
【化 1 2 5】



(d I)

の化合物を、トルエン中の塩酸と反応させて、式 (d I I) :

【化 1 2 6】



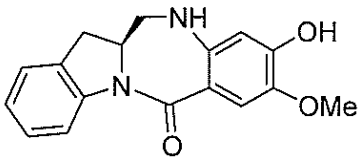
(d I I)

20

の化合物を形成するステップと ;

2) 式 (d I I) の化合物を、式 (a)

【化 1 2 7】

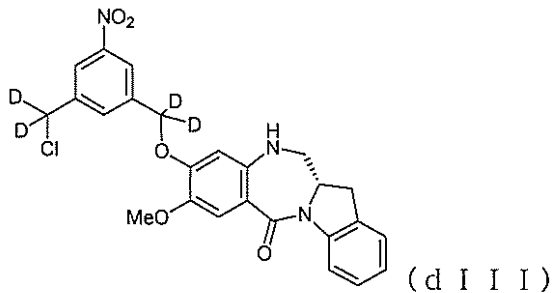


(a)

30

の単量体化合物と反応させて、式 (d I I I) :

【化 1 2 8】



(d I I I)

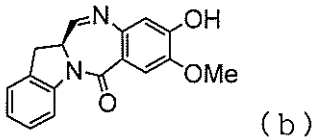
40

の化合物、またはその塩を形成するステップと ;

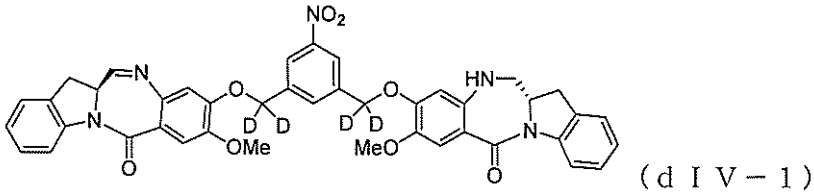
50

3) 式 (d I I I) の化合物、またはその塩を、式 (b) :

【化 1 2 9】



式 (d I V - 1) :



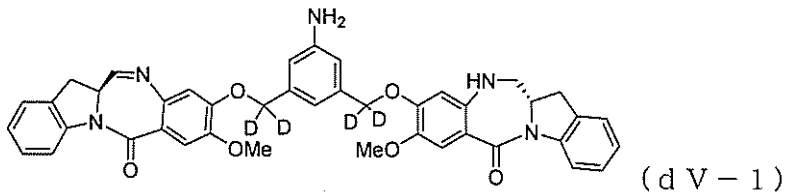
10

の化合物、またはその塩を形成するステップと ;

4) 式 (d I V - 1) の化合物、またはその塩を、還元剤と反応させて、式 (d V - 1)

:

【化 1 3 0】

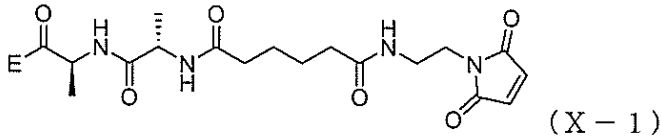


20

の化合物、またはその塩を形成するステップと、

5) 式 (d V - 1) の化合物、またはその塩を、式 (X - 1) :

【化 1 3 1】



30

の化合物と反応させて、式 (d A - 1) の化合物、またはその塩を形成するステップと、
を含み、

式中、E は、-OH、ハライドであるか、または -C(=O)E は、活性化エステルである、方法を提供する。

【0084】

第 17 の実施形態では、第 14、第 15、または第 16 の実施形態の方法について、式 (I) または (d I) の化合物を濃塩酸と反応させて、それぞれ式 (I I) または (d I I) の化合物を形成する。例えば、30 ~ 38 w/w% の塩酸を使用することができる。

40

【0085】

特定の実施形態では、式 (I) または (d I) の化合物と塩酸との間の反応は、30 ~ 110、40 ~ 105、50 ~ 100、60 ~ 100、70 ~ 100、80 ~ 100、または 90 ~ 100 の温度で実施される。特定の実施形態では、反応は、95 で実施される。

【0086】

式 (I) または (d I) の化合物と塩酸との間の反応は、反応が実質的に完結するまで実施することができる。例えば、反応は、5 分間 ~ 1 週間、5 分間 ~ 72 時間、1 時間 ~ 48 時間、1 時間 ~ 12 時間、6 時間 ~ 18 時間、または 1 時間 ~ 6 時間、実施することが

50

できる。

【0087】

特定の実施形態では、式(I)または(dI)の化合物と塩酸との反応から得られる、式(II)または(dII)の化合物は、精製されている。式(II)または(dII)の化合物は、カラムクロマトグラフィーまたは結晶化によって精製することができる。特定の実施形態では、式(II)または(dII)の化合物は、結晶化によって精製される。具体的な実施形態では、式(II)または(dII)の化合物は、トルエン中で結晶化される。例えば、式(II)または(dII)の化合物は、化合物を熱トルエンに溶解し、続いて化合物が溶液から晶出するまで冷却することによって結晶化される。

【0088】

第18の実施形態では、第15、第16、または第17の実施形態の方法について、式(II)または(dII)の化合物は、アルコール活性化剤の存在下で、式(a)の単量体化合物と反応させる。任意の適切なアルコール活性化剤を使用することができる。特定の実施形態では、アルコール活性化剤は、トリアルキルホスフィン、トリアリールホスフィン、またはトリヘテロアリールホスフィンである。具体的な実施形態では、アルコール活性化剤は、トリメチルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリ(o-トリル)ホスフィン、トリ(m-トリル)ホスフィン、トリ(p-トリル)ホスフィン、トリ(2-ピリジル)ホスフィン、トリ(3-ピリジル)ホスフィン、トリ(4-ピリジル)ホスフィン、または[4-(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-ヘプタデカフルオロデシル)フェニル]ジフェニルホスフィンである。別の実施形態では、アルコール活性化剤は、(トリブチルホスホラニリデン)アセトニトリル、(シアノメチレン)トリブチルホスホラン(CMBP)、または(シアノメチレン)トリメチルホスホラン(CMMP)のようなホスフィン様試薬であり得る。より具体的な実施形態では、アルコール活性化剤はトリフェニルホスフィンである。さらに別のより具体的な実施形態では、アルコール活性化剤は、トリブチルホスフィンである。一実施形態では、アルコール活性化剤は、ポリマー結合またはポリマー支持、例えばポリマー結合またはポリマー支持の、トリアルキルホスフィン、トリアリールホスフィン(例えば、トリフェニルホスフィン)、またはトリヘテロアリールホスフィンであり得る。

【0089】

特定の実施形態では、第18の実施形態に記載される方法について、式(II)または(dII)の化合物は、アゾジカルボキシレート存在下で、式(a)の単量体化合物と反応させる。一実施形態では、アゾジカルボキシレートは、ジエチルアゾジカルボキシレート(DEAD)、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(DIAD)、1,1'- (アゾジカルボニル)ジピペリジン(ADDP)、ジtert-ブチルアゾジカルボキシレート(DTAD)、1,6-ジメチル-1,5,7-ヘキサヒドロ-1,4,6,7-テトラゾシン-2,5-ジオン(DHTD)、ジ-(4-クロロベンジル)アゾジカルボキシレート(DCAD)、アゾジカルボン酸ジモルホリド、N,N,N',N'-テトラメチルアゾジカルボキシアミド(TMAD)、N,N,N',N'-テトライソプロピルアゾジカルボキシアミド(TIPA)、4,4'-アゾピリジン、ビス(2,2,2-トリクロロエチル)アゾジカルボキシレート、o-(tert-ブチルジメチルシリル)-N-トシルヒドロキシルアミン、ジ-(4-クロロベンジル)アゾジカルボキシレート、環状1,6-ジメチル-1,5,7-ヘキサヒドロ-1,4,6,7-テトラゾシン-2,5-ジオン(DHTD)、ジメチルアセチレンジカルボキシレート(DMAD)、ジ-2-メトキシエチルアゾジカルボキシレート、ジ-(4-クロロベンジル)アゾジカルボキシレート、及びビス(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,9-トリデカフルオロノニル)アゾジカルボキシレートからなる群から選択される。より具体的には、アゾジカルボキシレートは、DIADである。一実施形態では、アゾジカルボキシレートは、ポリマー結合またはポリマー支持、例えば、ポリマー支持アルキルアゾジカルボキシレート(例えば、ポリマー結合DEAD、DIAD、DTAD、またはADDP)である。

【0090】

10

20

30

40

50

具体的な実施形態では、第 18 の実施形態の方法について、式 (I I) または (d I I) の化合物は、トリブチルホスフィンまたはトリフェニルホスフィン及びアゾジカルボキシレートの存在下で、式 (a) の単量体化合物と反応させる。一実施形態では、アゾジカルボキシレートは、ジエチルアゾジカルボキシレート (D E A D)、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (D I A D)、1, 1' - (アゾジカルボニル)ジピペリジン (A D D P)、及びジ t e r t ーブチルアゾジカルボキシレート (D T A D) からなる群から選択される。より具体的には、アゾジカルボキシレートは、D I A D である。より具体的な実施形態では、式 (I I) または (d I I) の化合物は、トリブチルホスフィン及び D I A D の存在下で、式 (a) の単量体化合物と反応させる

【 0 0 9 1 】

特定の実施形態では、アルコール活性化剤とアゾジカルボキシレートを一緒に混合して、アルコール活性化剤 - アゾジカルボキシレート複合体を形成する。式 (I I) または (d I I) の化合物は、式 (a) のモノマー化合物と接触させる前に、最初に複合体と混合される。

【 0 0 9 2 】

特定の実施形態では、上述の第 18 の実施形態の反応は、有機溶媒 (複数可) 中で実施することができる。本明細書に記載される任意の適切な有機溶媒 (複数可) を使用できる。特定の実施形態では、有機溶媒は、T H F である。

【 0 0 9 3 】

第 19 の実施形態では、第 15、第 16、第 17、または第 18 の実施形態の方法について、方法のステップ 3) で、式 (I I I) または (d I I I) の化合物またはその塩を、塩基の存在下で、式 (b) の単量体化合物と反応させる。特定の実施形態では、塩基は、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、または水素化カリウムである。好ましくは、塩基は、炭酸カリウムである。

【 0 0 9 4 】

特定の実施形態では、式 (I I I) もしくは (d I I I) の化合物またはその塩と式 (b) の単量体化合物との間の反応は、ヨウ化カリウムをさらに含む。

【 0 0 9 5 】

特定の実施形態では、式 (I I I) もしくは (d I I I) の化合物またはその塩と式 (b) の単量体化合物との間の反応は、炭酸カリウム及びヨウ化カリウムの存在下で実施される。

【 0 0 9 6 】

第 20 の実施形態の方法について、任意の適切な有機溶媒を使用することができる。一実施形態では、溶媒は極性非プロトン性溶媒である。例示的な溶媒には、ジメチルホルムアミド (D M F)、C H ₂ C l ₂、ジクロロエタン、T H F、ジメチルアセトアミドなどが含まれるが、これらには限定されない。特定の実施形態では、ジメチルホルムアミドまたはジメチルアセトアミドを溶媒として使用する。

【 0 0 9 7 】

第 20 の実施形態では、第 15、第 16、第 17、第 18、または第 19 の実施形態の方法について、ステップ 4) の反応で、還元剤は、水素ガス、次亜硫酸ナトリウム、硫化ナトリウム、塩化第一スズ、塩化チタン (I I)、亜鉛、鉄、及びヨウ化サマリウムからなる群から選択される。特定の実施形態では、還元剤は、F e / N H ₄ C l、F e / N H ₄ C l、Z n / N H ₄ C l、F e S O ₄ / N H ₄ O H、またはスポンジニッケルである。具体的な実施形態では、還元剤は、F e / N H ₄ C l である。

【 0 0 9 8 】

特定の実施形態では、式 (I V - 1) または (d I V - 1) の化合物と還元剤との間の反応は、水と 1 種以上の有機溶媒との混合物中で実施される。任意の適切な有機溶媒を使用できる。例示的な有機溶媒には、D M F、C H ₂ C l ₂、ジクロロエタン、T H F、ジメチルアセトアミド、メタノール、エタノールなどが含まれるが、これらには限定されない。特定の実施形態では、有機溶媒は、T H F もしくはメタノール、またはそれらの組み合

10

20

30

40

50

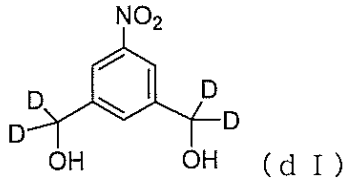
わせである。具体的な実施形態では、式 (I V - 1) または (d I V - 1) の化合物と還元剤との間の反応は、水、T H F、及びメタノールの混合物中で実施される。

【 0 0 9 9 】

いくつかの実施形態では、上述の方法について、式 (d I I I) の化合物は、代替的なプロセスであって、

a) 式 (d I) :

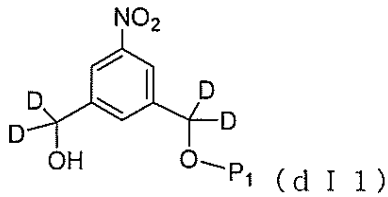
【 化 1 3 2 】



10

の化合物の一級アルコールの 1 つにアルコール保護基を、式 (d I) の化合物をアルコール保護剤と反応させて導入し、式 (d I 1) :

【 化 1 3 3 】

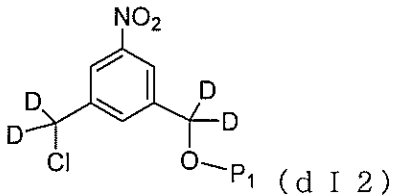


20

の化合物を形成するステップと、 ;

b) 式 (d I 1) の化合物を、塩素化剤と反応させて式 (d I 2) :

【 化 1 3 4 】

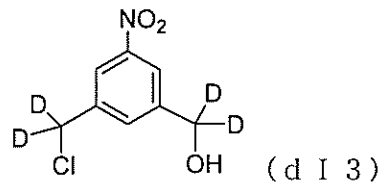


30

の化合物を形成するステップと ;

c) 式 (d I 2) の化合物を、アルコール脱保護剤と反応させて、式 (d I 3) :

【 化 1 3 5 】



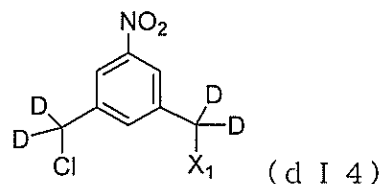
40

の化合物を形成するステップと ;

d) 式 (d I 3) の化合物を、スルホン化剤と反応させて式 (d I 4) :

50

【化 1 3 6】

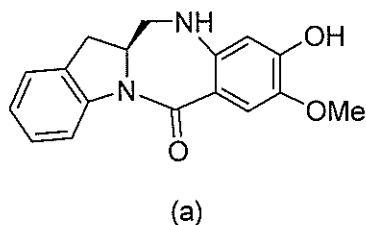


の化合物を形成するステップと；

e) 式 (d I 4) の化合物を、式 (a)

10

【化 1 3 7】



の単量体化合物と反応させて、式 (d I I I) の化合物を形成するステップと、を含み、
 式中、P₁は、アルコール保護基であり、X₁は、スルホン酸エステルである、代替的な
 プロセスによって調製することができる。

20

【0 1 0 0】

一実施形態では、P₁は、シリル保護基である。例示的なシリル保護基には、ジメチルイソプロピルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、ジメチルヘキシルシリル、トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリベンジルシリル、トリフェニルシリル、2-ノルボルニルジメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、2-トリメチルシリル (TEOC)、または [2-(トリメチル)エトキシ]メチルが含まれるが、これらには限定されない。一実施形態では、P₁は、トリエチルシリル、トリエチルシリル、またはtert-ブチルジメチルシリルである、シリル保護基である。別の実施形態では、P₁は、tert-ブチルジメチルシリルである。

30

【0 1 0 1】

一実施形態では、シリル保護基は、塩基の存在下で、式 (d I) の化合物を、R-Cl、R-Br、R-I、またはR-OSO₂CF₃と反応させることによって導入され、式中、Rは、ジメチルイソプロピルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、ジメチルヘキシルシリル、トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリベンジルシリル、トリフェニルシリル、2-ノルボルニルジメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、またはtert-ブチルジフェニルシリルである。一実施形態では、塩基は、イミダゾール、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ルチジン、1,8-ジアザビシクロウンデカ-7-エン、またはテトラメチルピペリジンなどの非求核性塩基である。

40

【0 1 0 2】

一実施形態では、塩素化試薬は、四塩化炭素、塩化メタンスルホニル、塩化スルフリル、塩化チオニル、塩化シアニル、N-クロロスクシンイミド、オキシ塩化リン (V)、五塩化リン、及び三塩化リンからなる群から選択される。一実施形態では、塩素化試薬は、塩化メタンスルホニルである。

【0 1 0 3】

一実施形態では、アルコール脱保護剤は、フッ化テトラ-n-ブチルアンモニウム、トリス(ジメチルアミノ)スルホニウム、ジフルオロトリメチルシリケート、フッ化水素またはそれらの溶媒和物、フッ化水素ピリジン、四フッ化ケイ素、ヘキサフルオロケイ酸、フ

50

ッ化セシウム、塩酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、p - トルエンスルホン酸ピリジニウム、p - トルエンスルホン酸 (p - T s O H)、ギ酸、過ヨウ素酸である。一実施形態では、アルコール脱保護剤は、フッ化水素ピリジンである。

【 0 1 0 4 】

一実施形態では、X₁は、メシレート、トシレート、プロシレート、またはトリフレートである。一実施形態では、X₁は、メシレートである。

【 0 1 0 5 】

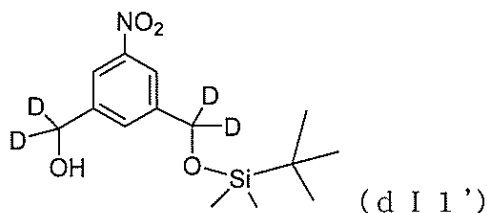
一実施形態では、スルホン化試薬は、無水メタンスルホニル、塩化メタンスルホニル、塩化 p - トルエンスルホニル、塩化 4 - プロモベンゼンスルホニル、または無水トリフルオロメタンスルホニルである。一実施形態では、スルホン化試薬は、無水メタンスルホニルである。

10

【 0 1 0 6 】

一実施形態では、式 (d I I I) の化合物を作製するための代替的なプロセスは、a) 式 (d I) の化合物を、tert - ブチルクロロジメチルシランと反応させて、式 (d I 1 ') :

【 化 1 3 8 】

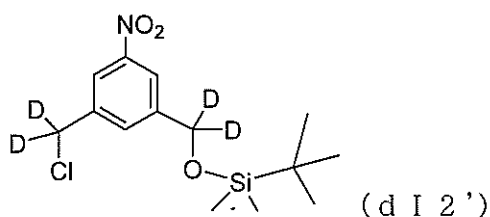


20

の化合物を形成するステップと ;

b) 式 (d I 1 ') の化合物を、塩化メタンスルホニルと反応させて、式 (d I 2 ') :

【 化 1 3 9 】

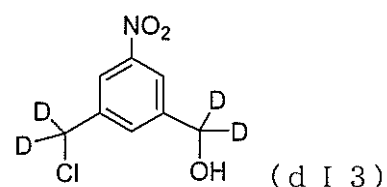


30

の化合物を形成するステップと ;

c) 式 (d I 2 ') の化合物を、アルコール脱保護剤と反応させて、式 (d I 3) :

【 化 1 4 0 】



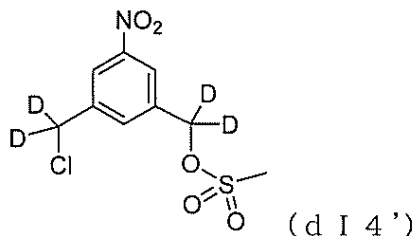
40

の化合物を形成するステップであって、アルコール脱保護剤が H F - ピリジンであるステップと ;

d) 式 (d I 3) の化合物を、無水メタンスルホン酸または塩化メタンスルホニルと反応させて、式 (d I 4 ') :

50

【化 1 4 1】

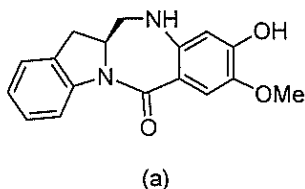


の化合物を形成するステップと；

10

e) 式 (d I 4') の化合物を、式 (a)

【化 1 4 2】



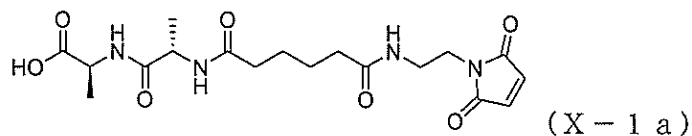
の単量体化合物と、塩基（例えば、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウム）の存在下で反応させて、式 (d I I I) の化合物を形成するステップと、を含む。

20

【0 1 0 7】

第 2 1 の実施形態では、第 1 6、第 1 7、第 1 8、第 1 9、または第 2 0 の実施形態の方法について、式 (X - 1) の化合物は式 (X - 1 a) :

【化 1 4 3】

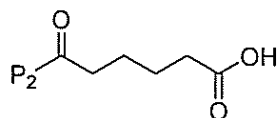


30

で表され、式 (X - 1 a) の化合物、またはその塩は、

a) 式 (V I) :

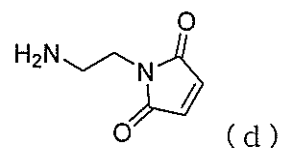
【化 1 4 4】



の化合物、またはその塩を、式 (d) :

【化 1 4 5】

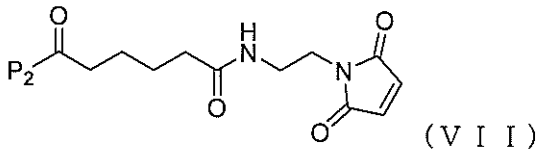
40



の化合物、またはその塩と反応させて、式 (V I I) :

50

【化 1 4 6】

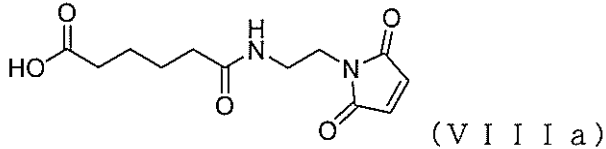


の化合物、またはその塩を形成するステップと；

b) 式 (V I I) の化合物、またはその塩を、カルボン酸脱保護剤と反応させて、式 (V I I I a) :

10

【化 1 4 7】

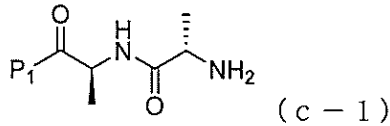


の化合物、またはその塩を形成するステップと；

c) 式 (V I I I a) の化合物、またはその塩を、式 (c - 1) :

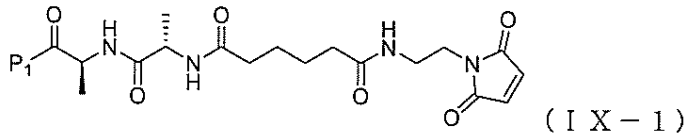
20

【化 1 4 8】



の化合物、またはその塩と反応させて、式 (I X - 1) :

【化 1 4 9】



30

の化合物、またはその塩を形成するステップと、

d) 式 (I X - 1) の化合物、またはその塩を、カルボン酸脱保護剤と反応させるステップとを含む方法によって調製され、

式中、P₁ 及び P₂ は、各々独立して、カルボン酸保護基である。

【0 1 0 8】

特定の実施形態では、第 2 2 の実施形態の方法について、P₁ 及び P₂ は、各々独立して、本明細書に記載の適切なカルボン酸保護基である。特定の実施形態では、P₁ 及び P₂ は、各々独立して、-OMe、-O^tBu、-OBn、-O-シリル (例えば、-OSi(Me)₃) である。特定の実施形態では、P₁ 及び P₂ は、両方とも -O^tBu である。

40

【0 1 0 9】

カルボン酸保護基を脱保護するために、当該技術分野で公知の任意の適切なカルボン酸脱保護剤が使用され得る。適切な脱保護剤は、カルボン酸保護基の素性に依存する。例えば、P₁ 及び P₂ が -O^tBu であるとき、保護基は酸、塩基、または適切な還元剤で処理することにより除去することができる。特定の実施形態では、酸を使用して、tert-ブチルエステル保護基を除去することができる。例示的な酸には、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、塩酸、及びリン酸が含まれるが、これらに限定されない。具体的な実施形態では、トリフルオロ酢酸がカルボン酸脱保護剤として使用される。

50

【0110】

特定の実施形態では、脱保護反応は、任意の適切な有機溶媒（複数可）中で実施することができる。例示的な有機溶媒には、DMF、CH₂Cl₂、ジクロロエタン、THF、ジメチルアセトアミド、メタノール、エタノールなどが含まれるが、これらには限定されない。特定の実施形態では、脱保護反応は、ジクロロメタン中で実施される。

【0111】

特定の実施形態では、第22の実施形態の方法について、式(VI)の化合物と式(d)の化合物との間の反応、及び式(VIIa)の化合物と式(c-1)の化合物との間の反応は、活性化剤の存在下で実施される。特定の実施形態では、活性化剤は、2, 4, 6-トリアルキル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリホスホリナン2, 4, 6-トリオキシド、カルボジイミド、ウロニウム、活性エステル、ホスホニウム、2-アルキル-1-アルキルカルボニル-1, 2-ジヒドロキノリン、2-アルコキシ-1-アルコキシカルボニル-1, 2-ジヒドロキノリン、及びクロロギ酸アルキルから独立して選択される。特定の実施形態では、活性化剤は、2, 4, 6-トリアルキル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリホスホリナン2, 4, 6-トリオキシドである。具体的な実施形態では、活性化剤は、2, 4, 6-トリプロピル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリホスホリナン2, 4, 6-トリオキシドである。

10

【0112】

式(VI)の化合物と式(d)の化合物との間の反応、または式(VIIa)の化合物と式(c-1)の化合物との間の反応について、任意の適切な有機溶媒を使用できる。特定の実施形態では、反応は、ジクロロメタン中で実施される。

20

【0113】

本発明の化合物

本発明ではまた、本明細書に記載される化合物、例えば、式(A)、(dA)、(A')、(dA')、(A-1)、(dA-1)、(II)、(dII)、(III)、(dIII)、(IV)、(dIV)、(IV-1)、(dIV-1)、(V)、(dV)、(V-1)、(dV-1)、(VI)、(VI-1)、(VII)、(VIII)、(VIIIa)、(IX)、(IX-1)、(X)、(X-1)、(Xa)、もしくは(X-1a)の化合物、またはその塩が提供される。

【0114】

特定の実施形態では、本発明の化合物は、式(VII)、(VIII)、(VIIIa)、(IX-1)、(X-1)、もしくは(X-1a)、またはその塩によって表される。

30

【0115】

特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物、例えば、(A)、(A')、(A-1)、(II)、(III)、(IV)、(IV-1)、(V)、(V-1)、(VI)、(VI-1)、(VII)、(VIII)、(VIIIa)、(IX)、(IX-1)、(X)、(X-1)、(Xa)、もしくは(X-1a)の化合物、またはその塩は、同位体標識または放射標識されている。本明細書に記載される化合物の放射標識された化合物は、ラジオイメージング、インビトロアッセイ、またはインビボアッセイに有用であり得る。「同位体標識」または「放射標識」化合物は、本明細書に開示される化合物と同一であるが、1つ以上の原子は、典型的に自然界に見出される（すなわち、天然に存在する）原子質量または質量数と異なる、原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられているか、または置換されているという事実がある。同位体として具体的に標識されていない本開示の化合物中の任意の原子は、ほぼその天然の同位体存在量で所与の元素を表すことを意味する。例えば、Hは、99.985%の天然存在度のプロチウム(¹H)及び0.015%の天然存在度の重水素(²H)を表す。化合物に組み込まれ得る適切な放射性核種は、²H（重水素（deuterium）のDとも記載される）、³H（トリチウム（tritium）のTとも記載される）、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³N、¹⁵N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、¹⁸F、³⁵S、³⁶Cl、⁷⁵Br、⁷⁶Br、⁷⁷Br、⁸²Br、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵I、または¹³¹Iを含むが、これらに

40

50

は限定されない。いくつかの実施形態では、放射性核種は、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{82}Br 、または ^{125}I である。いくつかの実施形態では、放射性核種は、 ^3H または ^{125}I である。天然同位体存在量は、使用される試薬に基づいて合成化合物中で変化し得るが、重水素などの天然存在量の安定な水素同位体の濃度は、式(dA)、(dA')、(dA-1)、(dII)、(dIII)、(dIV)、(dIV-1)、(dV)、及び(dV-1)の化合物中の安定な同位体の濃度と比較して無視できる。したがって、式(dA)、(dA')、(dA-1)、(dII)、(dIII)、(dIV)、(dIV-1)、(dV)、及び(dV-1)の化合物の特定の位置が、重水素原子を含むとき、その位置での重水素の濃度は、0.015%である重水素の天然存在量よりも実質的に大きい。いくつかの実施形態では、重水素を含む位置は、少なくとも1%、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%の重水素濃縮または重水素取り込みまたは重水素濃度を有する。「重水素濃縮」という用語は、本開示の化合物の所与の位置に、プロチウムと置き換えて、重水素が取り込まれている百分率を指す。放射性同位元素を有機化合物に組み込むための合成方法は、本発明の化合物に適用可能であり、当該技術分野において周知である。標的分子へのトリチウムの組み込みのための合成方法の例は、トリチウムガスによる接触還元、水素化ホウ素ナトリウムによる還元、または水素化アルミニウムリチウムもしくはトリチウムガス曝露標識による還元である。標的分子への ^{125}I の組み込みのための合成方法の例は、Sandmeyer反応及び類似の反応、または ^{125}I との臭化アリールもしくは臭化ヘテロアリール交換である。

10

20

30

40

50

【0116】

本明細書及び以下の実施例に引用されるすべての参考文献は、その全体が参照により明示的に組み込まれる。

【実施例】

【0117】

ここで、本発明を非限定的な実施例を参照して説明する。別段特記しない限り、百分率、比率、部などは全て重量に基づく。全ての試薬は、Aldrich Chemical Co., New Jersey、または他の商業的供給源から購入した。核磁気共鳴(^1H NMR)スペクトルは、Bruker 400 MHz 機器で取得した。質量スペクトルは、Bruker Daltonics Esquire 3000 機器で取得され、LCMSは、エレクトロスプレーイオン化を使用して、Agilent 6120 シングル四重極MSを備えたAgilent 1260 Infinity LC(カラム: Agilent Poroshell 120 C18、 $3.0 \times 50\text{ mm}$ 、 $2.7\ \mu\text{m}$ 、8分間の方法: 流速 $0.75\ \text{mL}/\text{分}$ 、溶媒A: 0.1%ギ酸を含む水、溶媒B: MeCN、7分間にわたる5%~98%のMeCN、及び1分間にわたる98%のMeCN)で取得され、UPLCは、Waters、シングル四重極MS Zspray(商標)を備えるAcquityシステム(カラム: Acquity BEH C18、 $2.1 \times 50\text{ mm}$ 、 $1.7\ \mu\text{m}$ 、方法: 2.5分、流速 $0.8\ \text{mL}/\text{分}$ 、溶媒A: 水、溶媒B: MeCN、2.0分間にわたる5~95%のMeCN、及び0.5分間にわたる95%のMeCN)で取得された。

【0118】

以下の溶媒、試薬、保護基、部分、及び他の名称は、括弧内のそれらの略語によって言及され得る:

Me = メチル; Et = エチル; Pr = プロピル; i-Pr = イソプロピル; Bu = ブチル; t-Bu = tert-ブチル; Ph = フェニル、及びAc = アセチル

Ala = アラニン

a q = 水性

B n = ベンジル

D C M または C H₂ C l₂ = ジクロロメタン

D I E A または D I P E A = N , N - ジイソプロピルエチルアミン

D M A = N , N - ジメチルアセトアミド

E E D Q = N - エトキシカルボニル - 2 - エトキシ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン

E t O A c = エチルアセテート

g = グラム

h = 時間

L C = 液体クロマトグラフィー

L C M S = 液体クロマトグラフィー質量分析

m i n = 分

m g = ミリグラム

m L = ミリリットル

m m o l = ミリモル

M e = メチル

M e O H = メタノール

M S = 質量分析

M T B E = メチル t e r t - ブチルエーテル

N M R = 核磁気共鳴分光法

R T または r t = 室温 (周囲温度、約 2 5)

s a t または s a t ' d = 飽和した

T 3 P = 2 , 4 , 6 - トリアルキル - 1 , 3 , 5 , 2 , 4 , 6 - トリオキサトリホスホリナン 2 , 4 , 6 - トリオキシド

T F A = トリフルオロ酢酸

T H F = テトラヒドロフラン

T L C = 薄層クロマトグラフィー

U P L C = 超高速液体クロマトグラフィー

【 0 1 1 9 】

実施例 1 (S) - t e r t - ブチル 2 - ((S) - 2 - (6 - ((2 - (2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル) エチル) アミノ) - 6 - オキソヘキサンアミド) プロパンアミド) プロパノエート (化合物 1) の合成

ステップ 1 t e r t - ブチル 6 - ((2 - (2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル) エチル) アミノ) - 6 - オキソヘキサノエートの合成 :

【 化 1 5 0 】



1

ジクロロメタン (D C M) (5 m l 、 1 7 体積) 中の 1 - (2 - アミノエチル) - 1 H - ピロール - 2 , 5 - ジオンヒドロクロリド (0 . 2 8 8 g 、 1 . 6 3 2 m m o l) の溶液に、D I P E A (0 . 7 7 7 m l 、 4 . 4 5 m m o l) を添加し、D C M (5 m L 、 1 7 体積) 中の溶液として、6 - (t e r t - ブトキシ) - 6 - オキソヘキサン酸 (0 . 3 0 0 g 、 1 . 4 8 3 m m o l) を続けて添加した。反応物を室温で攪拌し、次いで 2 , 4 , 6 - トリプロピル - 1 , 3 , 5 , 2 , 4 , 6 - トリオキサトリホスホリナン 2 , 4 , 6 - トリオキシド (T 3 P) (1 . 7 8 1 m L 、 2 . 2 2 5 m m o l) を反応物に入れた。出発物質が消費されるまで (2 時間) 、反応物を室温で攪拌した。反応を水 (1 0 m L 、 3 4 体積) でクエンチし、層を分離し、水層を D C M (1 0 m L 、 3 4 体積) で 1 回抽出し

10

20

30

40

50

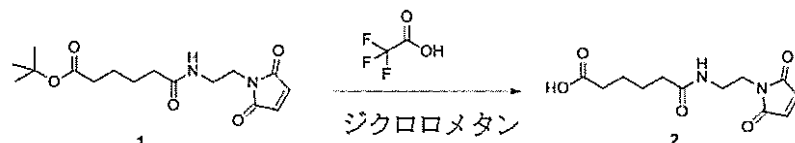
た。合わせた有機層を飽和 NaHCO_3 (10 mL、34 体積)、ブライン (10 mL、34 体積) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過した。濾液を真空下で濃縮し、得られた淡褐色油状物をシリカゲルクロマトグラフィー (20 分でヘキサンから 100% EtOAc) によって精製した。生成物を含む画分を合わせて真空下で濃縮し、24 時間真空中で乾燥させて、目的の $M/Z = 324.38$ 、実測値 $M+1 = 325.4$ の所望の生成物、化合物 1 (0.409 g、88.5% 収率) を得た。化合物 1 のプロトン NMR を図 1 に示す。

【0120】

ステップ 2 6 - ((2 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イル) エチル) アミノ) - 6 - オキソヘキサン酸の合成

10

【化151】



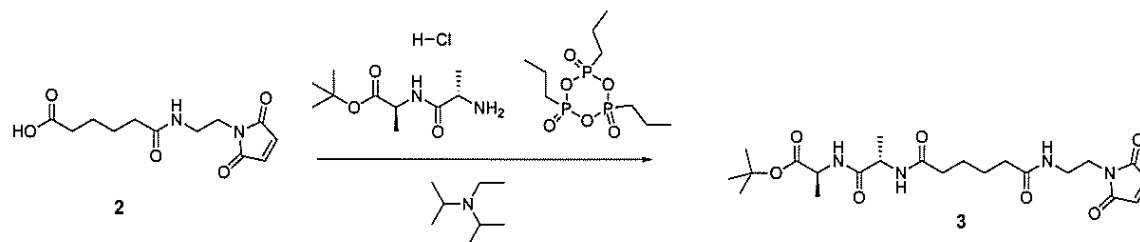
化合物 1 (0.400 g、1.233 mmol) を、室温で、DCMTFA (1/1 溶液、8.0 mL、20 体積) の混合物中に溶解し、60 分間撹拌した。反応混合物を真空下でトルエン (2 x 5.0 mL、2 x 12.5 体積) と共蒸発させて濃縮し、化合物 2 を白色固体として得て、さらに精製することなく使用した (0.331 g、収率 100%)。化合物 2 のプロトン NMR を図 2 に示す。

20

【0121】

ステップ 3 (S) - tert - ブチル 2 - ((S) - 2 - (6 - ((2 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イル) エチル) アミノ) - 6 - オキソヘキサンアミド) プロパンアミド) プロパノエートの合成

【化152】



30

化合物 2 (0.331 g、1.233 mmol) を、DCM (5.0 mL、15 体積) 中に溶解した。混合物に DIPEA (0.3 mL) を入れ、続いて T3P (1.233 mL、1.603 mmol) を入れた。次いで、DIPEA (0.3 mL) 中の tert - ブチル L - アラニル - L - アラニネートヒドロクロリド (312 mg、1.233 mmol) の溶液を添加した。反応物を室温で 2 時間撹拌した後、水 (5.0 mL、15 体積) でクエンチした。層を分離し、水層を DCM (5.0 mL、15 体積) で 1 回抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO_3 (5.0 mL、15 体積) 及びブライン (5.0 mL、15 体積) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、そして真空下で濃縮して、所望の生成物 (化合物 3) を白色 / ゲル様生成物として得た。

40

粗生成物を熱 DCM (3.5 mL、10 体積) で再結晶化し、続いて MTBE (1.0 mL、3 体積) を滴下した。白色のゲル様生成物が形成され、濾過して、目的の $M/Z = 466.24$ 、実測値 $M+1 = 467.6$ の所望の生成物、化合物 3 を得た。化合物 3 のプロトン NMR を図 3 に示す。

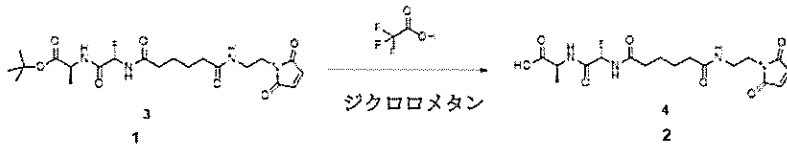
【0122】

ステップ 4 (S) - 2 - ((S) - 2 - (6 - ((2 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イル) エチル) アミノ) - 6 - オキソヘキサンアミド)

50

プロパンアミド)プロパン酸の合成

【化153】



化合物3を、DCM(4 mL)中に溶解した。TFA(2 mL)を添加し、反応物を室温で2時間攪拌し、その後、反応物を真空下で濃縮して、透明黄色油状物を得た。油状物をトルエン(3×5.0 mL、3×15体積)と共蒸発させた。

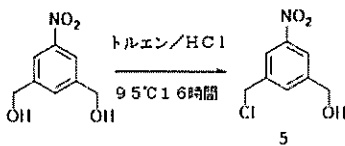
【0123】

次いで、油状物を熱DCM(3.5 mL、10体積)で粉碎し、MBTE(1.0 mL、3体積)を添加して、所望の生成物として白色/黄色の固体を得た。固体を真空乾燥して、目的のM/Z=410.18、実測値M+1=411.5の、化合物4(0.350 g、収率69.2%)を得た。

【0124】

実施例2 (3-(クロロメチル)-5-ニトロフェニル)メタノール、化合物5の合成

【化154】

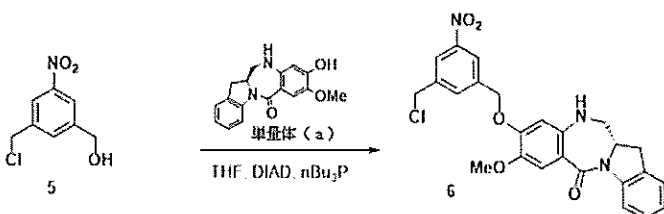


マグネチックスターラー、温度制御用のJ-Kem、ブランケット窒素、及び凝縮器を備えた250 mL丸底フラスコ中に、(5-ニトロ-1,3-フェニレン)ジメタノール(5.0 g、27.3 mmol)を入れた。トルエン(90.0 mL、18体積)を添加し、得られた懸濁液を室温で攪拌した。反応物に濃塩酸(37%、10.0 mL、2体積)を入れ、反応物を室温で10分間攪拌した。次いで、反応物を95に加熱した。45に加熱すると、反応物は淡オレンジ色がかった透明になった。反応物を、95で一晩加熱した。95で一晩攪拌した後、反応物を室温まで冷却した。反応物は、底部に少量の水層(約5.0 mL)を有する二相であることが観察された。反応物を、250 mLの分液漏斗に移し、水(2×50 mL、2×10体積)で洗浄し、続いて飽和重炭酸ナトリウム(1×50 mL、1×10体積)で洗浄した。最終洗浄液のpHは、pHストリップにより決定されて6.0であった。有機相を保持し、真空下で半分の体積(約50 mL、10体積)に濃縮し、わずかに濁った溶液を得た。溶液を氷/水浴中で攪拌して、沈殿物を得た。溶液を2で3時間結晶化させた。白色の固体を真空下で濾去し、40で、24時間真空下で乾燥させて、化合物5(3.67 g、収率66.0%)を得た。目的のM/Z 201.02 実測値M-1+2Na 246.00 UPLC保持時間: 1.38分

【0125】

実施例3 (S)-9-((3-(クロロメチル)-5-ニトロベンジル)オキシ)-8-メトキシ-11,12,12a,13-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[5,6][1,4]ジアゼピノ[1,2-a]インドール-6-オン、化合物6の合成

【化155】



J - K e m、マグネチックスターラー、窒素オーバーレイ、及び冷却浴を備えた 250 mL の丸底フラスコに単量体 (a) (1.0 g、3.375 mmol) 及び THF (20 mL、20 体積) を入れ、得られた溶液を 19.5 (室温 (RT)) で攪拌した。溶液は、いくつかの未溶解微粒子によってわずかに濁っていた。化合物 5 (0.82 g、4.05 mmol) を溶液に添加し、得られた混合物を室温で攪拌した。混合物にトリ-n-ブチルホスフィン (0.843 mL、3.375 mmol) を入れ、氷水浴中で 5 に冷却した。反応は、依然濁っていた。ジイソプロピルアゾジカルボキシレート、DIAD (0.664 mL、3.375 mmol) を、発熱が制御されるようにゆっくりと反応物に滴下した。反応混合物は、透明なオレンジ色に変わった (反応が濃いオレンジ色 / 黒色に変わった場合、添加速度が速すぎること) に注意されたい)。完全に添加すると、反応物は淡オレンジの色に変化した。冷却を止め、反応物を室温まで温め、一晩攪拌した。追加のトリ-n-ブチルホスフィン (0.169 mL、0.675 mmol) を反応物に添加し、氷水浴中で 5 まで冷却したが、その時点で反応溶液は依然濁っていた。発熱が制御されるように、DIAD (0.133 mL、0.675 mmol) を反応物に滴下した。反応物は、透明なオレンジ色に変わった (反応が濃いオレンジ色 / 黒色に変わった場合、添加速度が速すぎること) に注意されたい)。完全に添加すると、反応物は淡オレンジの色に変化する。冷却を止め、反応物を 1 時間室温まで温めた。反応混合物を真空下で濃縮し、次いでジクロロメタン (50 mL、50 体積) に再溶解した。得られたジクロロメタン溶液を、水 (2 x 25 mL、2 x 25 体積) で洗浄した。有機相を保持し、炭酸カリウム支持シリカゲル (1.0 g) でスラリー化して未反応の単量体 (a) を除去した。シリカゲルを真空下でブフナー漏斗を使用した濾過により除去し、得られた濾液を 5.0 mL (5 体積) に濃縮した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 55% EtOAc / ヘキサン) で精製して、目的の M/Z 479.12、実測値 M+1 480.4 の、化合物 6 (1.0 g、61.7% 収率) を得た。UPLC 保持時間: 1.88 分

10

20

30

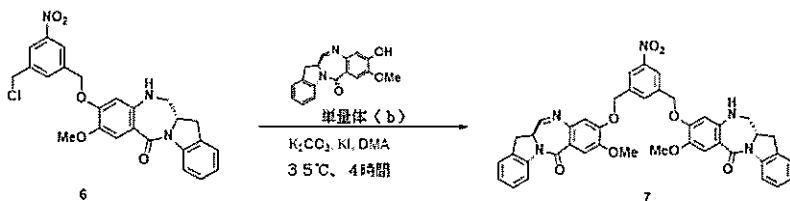
40

50

【0126】

実施例 4 (S)-8-メトキシ-9-((3-((S)-8-メトキシ-6-オキソ-1,1,1,2,12,12a,13-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[5,6][1,4]ジアゼピノ[1,2-a]インドール-9-イル)オキシ)メチル)-5-ニトロベンジル)オキシ)-12a,13-ジヒドロ-6H-ベンゾ[5,6][1,4]ジアゼピノ[1,2-a]インドール-6-オン、化合物 7 の合成

【化156】



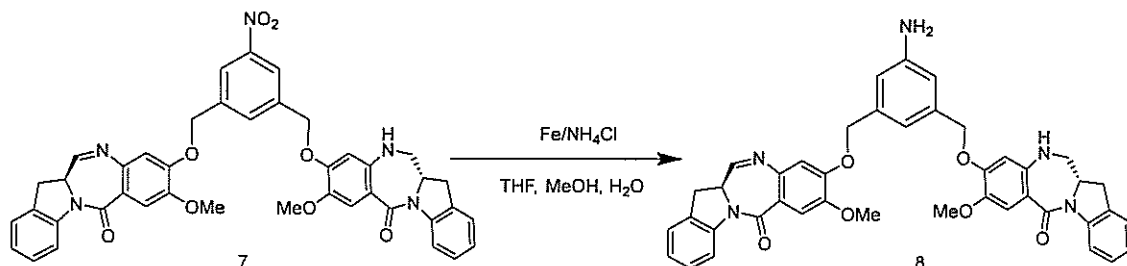
J - K e m、マグネチックスターラー、窒素オーバーレイ、及び加熱マントルを備えた 250 mL フラスコに、化合物 6 (1.0 g、2.08 mmol) を入れた。乾燥 DMA (20 mL、20 体積) を添加し、得られた混合物を室温で攪拌して、淡褐色の溶液を得た。単量体 (b) (0.644 g、2.19 mmol) を添加し、得られた混合物を室温で攪拌した。次いで、KI (0.173 g、1.04 mmol) を添加し、続いて K_2CO_3 (0.576 g、4.17 mmol) を添加し、得られた反応混合物を室温で攪拌し、次いで 35 で 4 時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、水 (20 mL、20 体積) を添加して反応をクエンチし、生成物を沈殿させた。水を添加する際、反応は発熱性である (20 ~ 40)。得られた混合物を濾過し、固形物を水 (50 mL、50 体積) で洗浄した。固体を保持し、ジクロロメタン (40 mL、40 体積) 中に溶解し、分液漏斗に移した。有機相をブライン (2 x 20 mL、2 x 20 体積) で洗浄し、続いて水 (2 x 20 mL、2 x 20 体積) で洗浄した。有機相を保持し、10 mL (10 体積) に濃縮し、

次いでMTBE (40 mL、40 体積) にゆっくり添加して、溶液中に淡オレンジ色の固体が形成された。溶液を氷/水浴中で冷却し、1 時間攪拌した。固体を真空下で濾過し、24 時間真空下で乾燥させて化合物 7 (1.6 g) を得た。目的の M/Z 737.25、実測値 M+1 738.6。UPLC 保持時間: 5.89 分

【0127】

実施例 5

【化157】



10

化合物 7 (2.38 g、3.22 mmol) を無水 THF (30 mL、12 体積)、無水 MeOH (4 mL)、及び水 (2.0 mL) 中に溶解した。塩化アンモニウム (1.82 g、10 当量、32.3 mmol) 及び鉄粉 (1.02 g、16.1 mmol) を添加した。UPLC によって反応の完了をモニターしながら、混合物を 60 で 3 時間攪拌した

20

【0128】

反応混合物を室温まで冷却し、セライトを通して濾過し、DCM (60 mL、25 体積) ですすいだ。得られた溶液を、ロータリーエポレーターで濃縮乾固させ、次いで、DCM (50 mL、20 体積) 中に溶解させ、分液漏斗に移した。ブラインを添加し (50 mL、20 体積)、層を分離し、有機層を水 (2 x 25 mL、2 x 10 容量) で洗浄した。有機層を乾固するまで濃縮した (濃いオレンジ色のシロップ状物、少し泡立った)。粗生成物を DCM (10 mL、4 体積) 中に溶解し、攪拌している MTBE (50 mL、20 体積) にゆっくりと滴下した。得られた白色スラリーを氷水浴中で 2.5 に冷却し、1 時間攪拌した。1 時間後、固体を真空濾過し、MTBE (2 x 25 mL、2 x 10 体積) で洗浄した。固体を真空乾燥して化合物 8 (1.6 g、収率 70%、UPLC による純度 80.66%) を得た。

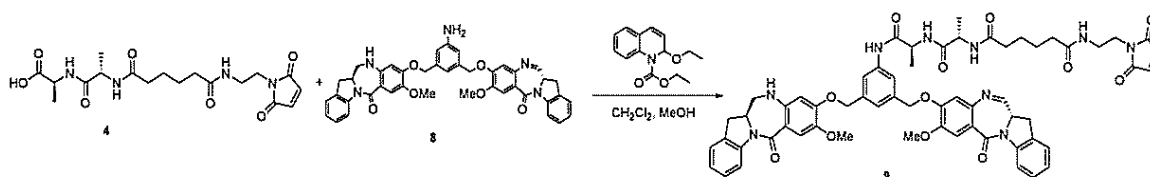
30

【0129】

実施例 6 N1 - (2 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イル) エチル) - N6 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - ((3 - ((S) - 8 - メトキシ - 6 - オキソ - 11, 12, 12a, 13 - テトラヒドロ - 6H - ベンゾ [5, 6] [1, 4] ジアゼピノ [1, 2 - a] インドール - 9 - イル) オキシ) メチル) - 5 - ((S) - 8 - メトキシ - 6 - オキソ - 12a, 13 - ジヒドロ - 6H - ベンゾ [5, 6] [1, 4] ジアゼピノ [1, 2 - a] インドール - 9 - イル) オキシ) メチル) フェニル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) アジパミド、化合物 9 の合成

40

【化158】



50 mL の丸底フラスコに、化合物 4 (0.0319 g、0.078 mmol) を入れ、続いて DCM (3.0 mL、100 体積) を入れた。次いで、EEDQ を反応物に入れ、得られた混合物を 5 分間攪拌した。メタノール (0.20 mL、10 体積) を反応物に入

50

れて、透明な溶液を生成した。反応溶液に、DCM (1.0 mL、30体積) 中の化合物 8 (50 mg、0.071 mmol) の溶液を入れ、反応物を室温で6時間攪拌した。

【0130】

完了後、反応物を2.0 mL (63体積) に濃縮した。MTBE (4.0 mL、125体積) を反応物に添加し、白色沈殿物が形成された。得られた懸濁液を、室温で10分間攪拌した。固体を濾別して白黄色の固体を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (100% DCM ~ 90/10 DCM/MeOH) で精製して化合物 9 (0.037 g、収率 47.6%) を得た。UPLC 保持時間: 5.04分

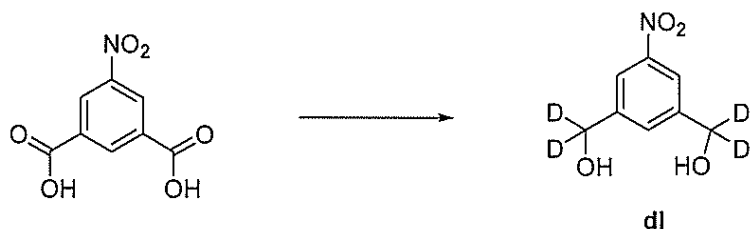
【0131】

実施例 7 重水素化化合物 8 の合成

10

ステップ 1: ボラン - d₃ - THF 錯体溶液による還元

【化159】

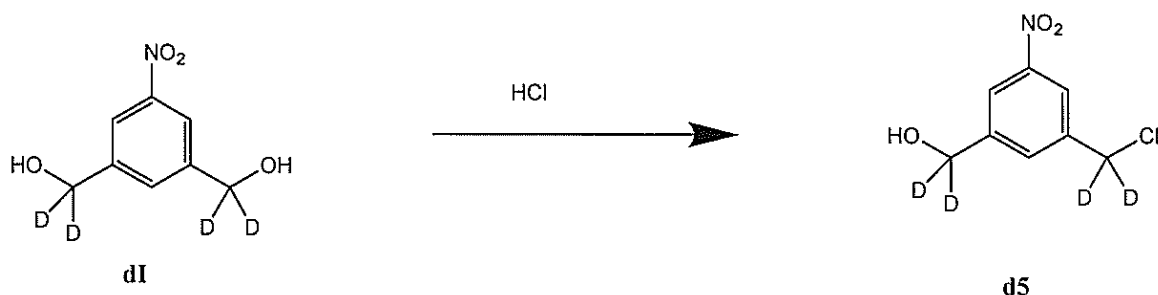


テトラヒドロフラン (8 mL) 中の 5 - ニトロイソフタル酸 (0.8 g、3.79 mmol) の溶液に、0 でボラン - d₃ - THF 錯体溶液 (15.16 mL、15.16 mmol) (1 M 溶液、Aldrich、97.5% D) を滴下した。反応物をゆっくりと室温まで温め、出発物質の消費が完了するまで48時間攪拌した。メタノール (8 mL) を滴下した後、混合物を濾過しそして蒸発させた。乾燥した濾液を酢酸エチル中に溶解し、飽和重炭酸ナトリウム、水及びブラインで洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして揮散して化合物 dI (0.65 g、y = 92%) を得た。この物質は、さらに精製することなく粗製のまま使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 5.46 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.04 (s, 2H)

20

【化160】

30



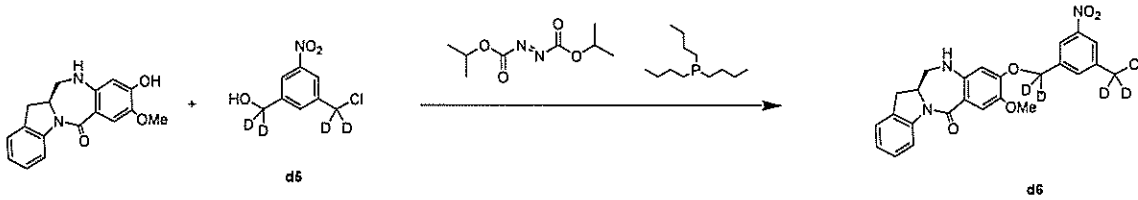
【0132】

40

ステップ 2: (5 - ニトロ - 1,3 - フェニレン) ビス (メタン - d₂ - オール) (0.176 g、0.938 mmol) (化合物 dI) をトルエン (3.13 mL) 中に懸濁した。濃塩酸 (0.353 mL、3.94 mmol) を、周囲温度で滴下した。次いで、反応物を還流させながら (95) 攪拌した。18時間後、混合物を周囲温度まで冷却し、トルエンと共に分液漏斗に移し、水 (1 x 15 mL) 及び炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 x 15 mL) で洗浄した。有機層を濃縮乾固させて、(3 - (クロロメチル - d₂) - 5 - ニトロフェニル) メタン - d₂ - オール (0.16 g、y = 収率 77%) (化合物 d5) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 5.54 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.20 (s, 1H). LCMS: 2.5分間の方法で1.34分

50

【化 1 6 1】



【0 1 3 3】

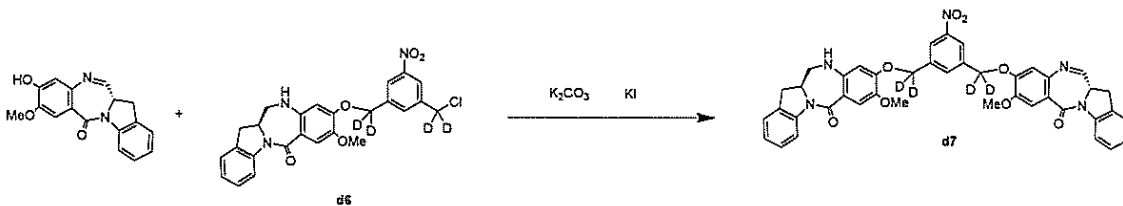
ステップ 3：無水テトラヒドロフラン（2953 μ l）中の（S）-9-ヒドロキシ-8-メトキシ-11,12,12a,13-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[5,6][1,4]ジアゼピノ[1,2-a]インドール-6-オン（140mg、0.472mmol）及び（3-（クロロメチル-d2）-5-ニトロフェニル）メタン-d2-オール（121mg、0.591mmol）（化合物 **d5**）の溶液（BHTで安定化）に、窒素下、室温でトリ-n-ブチルホスフィン（174 μ l、0.661mmol）を添加した。混合物を氷浴中で0℃まで冷却した。10分撹拌した後、ジイソプロピル（E）-ジアゼン-1,2-ジカルボキシレート（139 μ l、0.661mmol）を滴下した。混合物を0℃から室温まで1時間かけて撹拌し、その後、脱イオン水（2mL）を添加し、30分間撹拌した。反応混合物を濃縮してテトラヒドロフランを除去し、次いで、ジクロロメタンで希釈し、水（2 \times 15mL）で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。

【0 1 3 4】

粗製物質を、シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル/ジクロロメタン）によって精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、濃縮して黄色油状物を得、これを酢酸エチル/tert-ブチルメチルエーテル中で再結晶化した。得られた固体を濾過し、tert-ブチルメチルエーテルで洗浄して、（S）-9-（（3-（クロロメチル-d2）-5-ニトロフェニル）メトキシ-d2）-8-メトキシ-11,12,12a,13-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[5,6][1,4]ジアゼピノ[1,2-a]インドール-6-オン（57mg、 $y = 40\%$ 収率）（化合物 **d6**）を得た。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆） 2.90（dd, $J = 4.2$ Hz, 17 Hz, 1H）, 3.28（dd, $J = 9.6, 12.8$ Hz, 1H）, 3.48（dd, $J = 10.2, 17$ Hz, 1H）, 3.57（dd, $J = 6, 12.8$ Hz, 1H）, 3.72（s, 3H）, 4.37（m, 1H）, 6.37（d, $J = 5.6$ Hz, 1H）, 6.43（s, 1H）, 7.02（t, $J = 7.6$ Hz, 1H）, 7.19（t, $J = 7.6$ Hz, 1H）, 7.25（d, $J = 7.2$ Hz, 1H）, 7.31（s, 1H）, 7.99（s, 1H）, 8.21（d, $J = 8.4$ Hz, 1H）, 8.32（s, 2H）

LCMS：2.5分間の方法で1.84分 MS（ m/z ）、実測値484.4（ $M + 1$ ）+

【化 1 6 2】



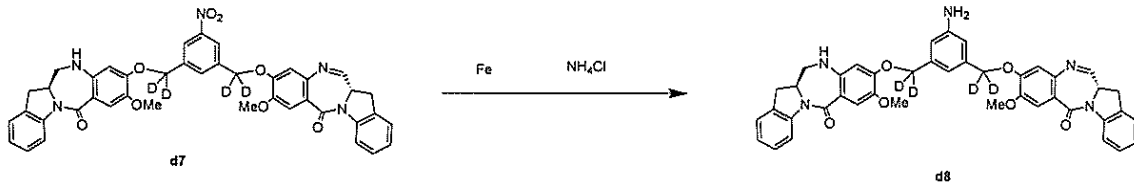
【0 1 3 5】

ステップ 4：ヨウ化カリウム（15.44mg、0.093mmol）及び無水炭酸カリ

ウム (51.4 mg、0.372 mmol) を、窒素下、室温で、無水DMA (1860 μ l) 中の、(S)-9-(3-(クロロメチル-d2)-5-ニトロフェニル)メトキシ-d2)-8-メトキシ-11,12,12a,13-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[5,6][1,4]ジアゼピノ[1,2-a]インドール-6-オン (90 mg、0.186 mmol) (化合物 d6) と (S)-9-ヒドロキシ-8-メトキシ-12a,13-ジヒドロ-6H-ベンゾ[5,6][1,4]ジアゼピノ[1,2-a]インドール-6-オン単量体 (57.5 mg、0.195 mmol) との混合物に添加した。35 で4.5時間連続撹拌した後、反応混合物を水で希釈し、得られた固体を濾過した。固体をジクロロメタン中に再溶解し、水 (1 x 10 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製物質をTHF/ACN/DI水 (3:2:1) 中に再溶解し、RP-HPLC (Kromasil C18、アセトニトリル/脱イオン水) によって精製した。所望の生成物を含む画分を、ジクロロメタンで抽出した。有機抽出物をインバキュオで濃縮して、(S)-8-メトキシ-9-(3-(3-(S)-8-メトキシ-6-オキシ)-11,12,12a,13-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[5,6][1,4]ジアゼピノ[1,2-a]インドール-9-イル)オキシ)メチル-d2)-5-ニトロフェニル)メトキシ-d2)-12a,13-ジヒドロ-6H-ベンゾ[5,6][1,4]ジアゼピノ[1,2-a]インドール-6-オン (57 mg、y = 41% 収率) (化合物 d7) を得た。LCMS: 2.5分間の方法で1.86分 MS (m/z)、実測値742.4 (M+1)⁺

10

20



【0136】

ステップ5: (S)-8-メトキシ-9-(3-(3-(S)-8-メトキシ-6-オキシ-11,12,12a,13-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[5,6][1,4]ジアゼピノ[1,2-a]インドール-9-イル)オキシ)メチル-d2)-5-ニトロフェニル)メトキシ-d2)-12a,13-ジヒドロ-6H-ベンゾ[5,6][1,4]ジアゼピノ[1,2-a]インドール-6-オン (57 mg、0.077 mmol) (化合物 d7) を、無水テトラヒドロフラン (1025 μ l)、無水メタノール (342 μ l)、及び脱イオン水中に懸濁した。塩化アンモニウム (41.1 mg、0.768 mmol) 及び鉄 (21.46 mg、0.384 mmol) を添加し、混合物を窒素下65 で2時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、20%メタノール/ジクロロメタンで希釈し、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (メタノール/ジクロロメタン) で精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、蒸発させて、淡黄色固体として化合物 d8 (44 mg、y = 80% 収率) を得た。

30

40

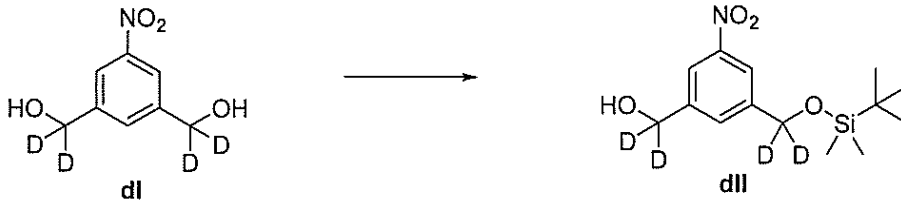
LCMS: 2.5分間の方法で1.62分 MS (m/z)、実測値712.4 (M+1)⁺

【0137】

代替的に、d7の化合物を以下のように調製することができる:

50

【化164】



0 で、無水ジクロロメタン (30 ml) 中の化合物 d I (0.8 g、4.27 mmol) の溶液に、N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (1.509 ml、8.55 mmol) を添加し、続いて、無水 N, N - ジメチルホルムアミド (5 ml) 中の溶液としての tert - ブチルクロロジメチルシラン (0.709 g、4.70 mmol) を添加した。反応物を 0 で攪拌し、TLC (ジクロロメタン/メタノール: 9/1) によってモニターし、出発物質、モノ及びビス - 保護された生成物の混合物を得た。1 時間後、反応を飽和塩化アンモニウムでクエンチし、次いで、水溶液をジクロロメタン (2 × 20 ml) で抽出した。合わせた有機層を水 (2 × 50 ml)、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、揮散して粗黄色油状物を得た。次いで、この物質をジクロロメタン/メタノール中のシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物である化合物 d I I (0.54 g、y = 42%) を単離した。

【0138】

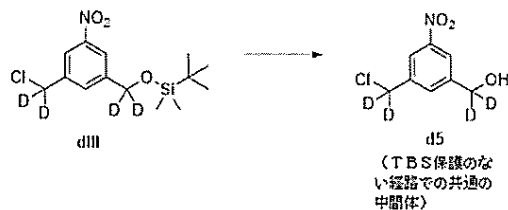
【化165】



化合物 d I I (0.55 g、1.825 mmol) を無水 N, N - ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、ピリジン (0.515 ml、6.39 mmol) を添加した。反応物を 0 に冷却し、次いで塩化メタンスルホニル (0.282 ml、3.65 mmol) を滴下し、出発物質が終了するまで反応物を 2 時間攪拌した。混合物を最初に飽和重炭酸ナトリウムでクエンチし、次いで酢酸エチルを添加し、層を分離した。水層を酢酸エチル (3 × 50 ml) で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。溶媒を除去し、粗化合物 d I I I (0.6 g、y = 103%) を精製することなく次のステップで使用した。UPLC = 2.27 分 (2.5 分間の方法)

【0139】

【化166】

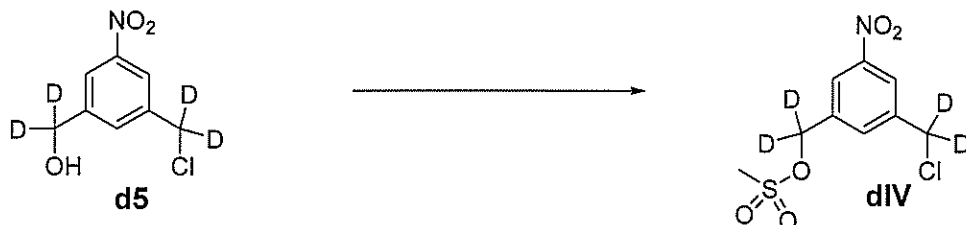


無水テトラヒドロフラン (11.5 ml) 中の化合物 d I I I (0.6 g、1.876 mmol) の溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (1.638 ml、9.38 mmol) を添加し、続いて HF - ピリジン (0.797 ml、5.63 mmol) を添加し、出発物質が終了するまで、反応物を室温で 2 時間攪拌した。反応を飽和重炭酸ナトリ

ウムでクエンチし、次いで酢酸エチルを添加し、層を分離した。水層を酢酸エチル (3 × 10 ml) で抽出し、合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒をインバキュオで除去して化合物 d5 を得、これを精製することなく続けた (0.4 g、y = 10.4%)。UPLC = 1.36 分 (2.5 分間の方法)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 5.54 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.20 (s, 1H)

【0140】

【化167】

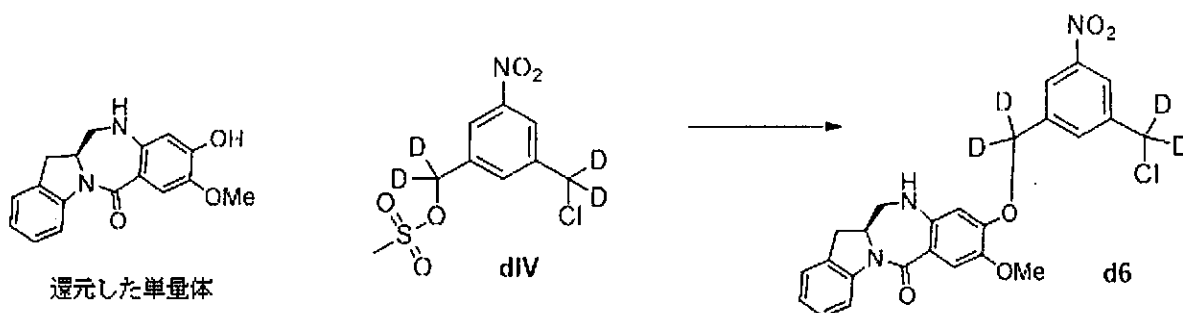


10

化合物 d5 (400 mg、1.945 mmol) を無水ジクロロメタン (12.5 ml) に溶解し、0 °C に冷却した。N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1019 μl、5.84 mmol) を添加し、続いてジクロロメタン中のメタンスルホン酸無水物 (439 mg、2.52 mmol) の溶液を添加した。出発物質が終了するまで、反応物を約 1 時間 20 攪拌した。反応を冷水でクエンチし、層を分離し、そして水層を DCM (3 × 20 ml) で抽出した。合わせた有機層を水、飽和重炭酸ナトリウム、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。過剰の溶媒をインバキュオで除去し、粗物質をさらに精製することなく次のステップで使用した。UPLC = 1.55 分 (2.5 分間の方法)

【0141】

【化168】



30

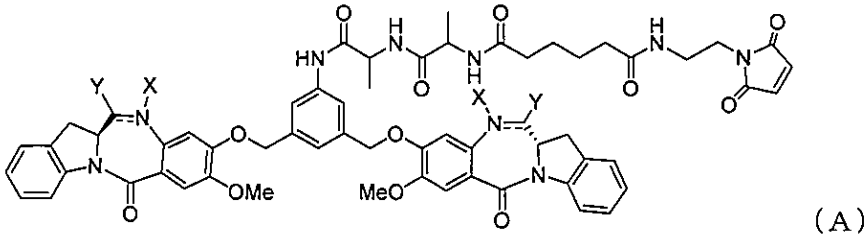
無水 N,N-ジメチルアセトアミド (18.5 ml) 中の化合物 dIV (560 mg、1.974 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (818 mg、5.92 mmol) を添加し、続いて、無水 N,N-ジメチルアセトアミド (15 ml) 中の還元単量体 (614 mg、2.072 mmol) の溶液を添加した。反応物を、室温で 7 時間 40 攪拌した。完了したら、反応を水でクエンチし、混合物を 10 分間攪拌した。固体を濾過し、次いでジクロロメタン/メタノール (9/1) に溶解し、ブラインで洗浄した。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、揮散した。粗物質をヘキサン/酢酸エチルを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、化合物 d6 (177 mg、y = 18%) を得た。MS (m/z): 484.4 (M + 1)⁺。UPLC = 1.86 分 (2.5 分間の方法)

[1]

式 (A) :

50

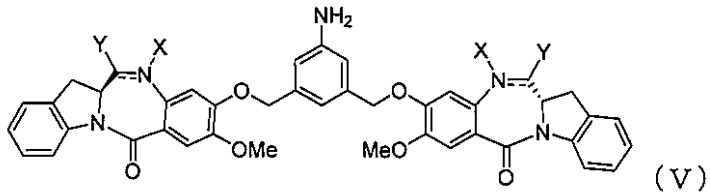
【化 1 a】



の化合物、またはその塩を調製する方法であって、
式 (V) :

10

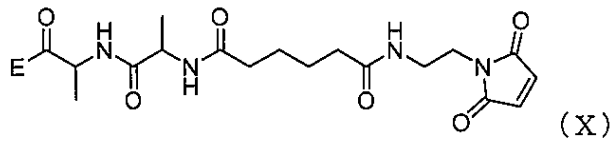
【化 2 a】



の化合物、またはその塩を、式 (X) :

20

【化 3 a】



の化合物と反応させることを含み、
式中、

N と C との間の各二重線

30

【化 4 a】



は、独立して単結合または二重結合を表し、ただし、それが二重結合であるときには X が存在せず、Y が - H であり、単結合であるときには X と Y との両方が - H であり、E が、- O H、ハライドであるか、または - C (= O) E が、活性化エステルである、前記方法。

[2]

N と C との間の両方の二重線

40

【化 5 a】



が、二重結合を表す、[1] に記載の方法。

[3]

N と C との間の両方の二重線

【化 6 a】



50

が、単結合を表す、[1]に記載の方法。

[4]

NとCとの間の二重線

【化 7 a】



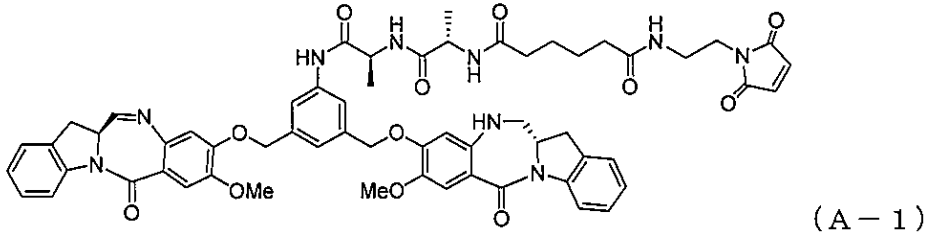
の一方が二重結合を表し、他方が単結合を表す、[1]に記載の方法。

[5]

前記式 (A) の化合物、またはその塩が、式 (A - 1) :

10

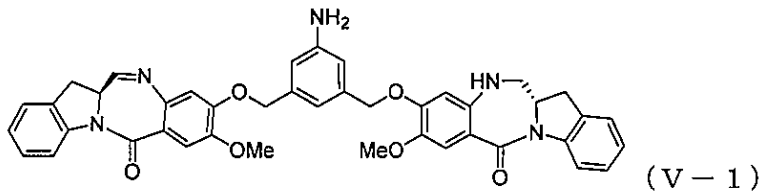
【化 8 a】



またはその塩で表され、前記方法が、式 (V - 1) :

20

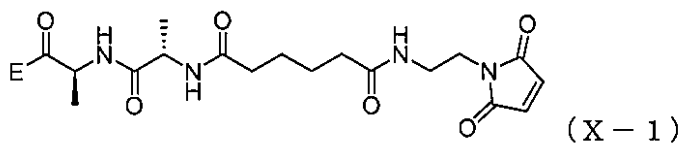
【化 9 a】



の化合物、またはその塩を、式 (X) :

30

【化 10 a】



の化合物と反応させることを含み、

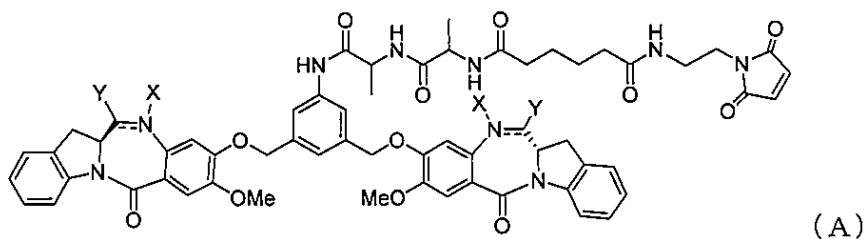
式中、Eが、-OH、ハライドであるか、または-C(=O)Eが、活性化エステルである、[1]に記載の方法。

[6]

式 (A) :

40

【化 11 a】

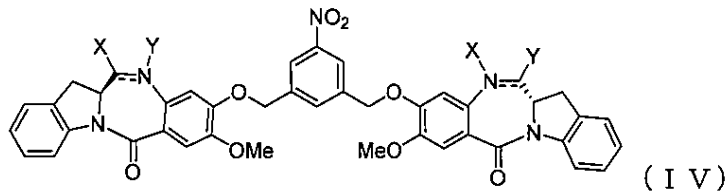


の化合物、またはその塩を調製する方法であって、

50

1) 式 (I V) :

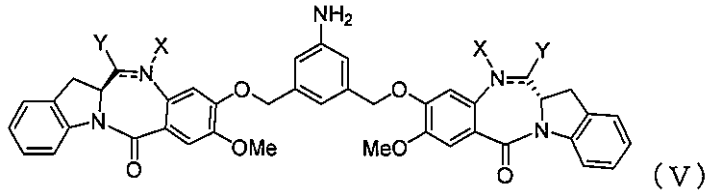
【化 1 2 a】



の化合物、またはその塩を、還元剤と反応させて、式 (V) :

10

【化 1 3 a】

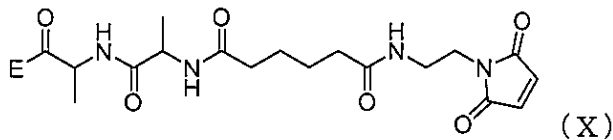


の化合物、またはその塩を形成するステップと、

2) 前記式 (V) の化合物、またはその塩を、式 (X) :

20

【化 1 4 a】



の化合物と反応させるステップと、を含み、
式中、

NとCとの間の各二重線

【化 1 5 a】

==

30

は、独立して単結合または二重結合を表し、ただし、それが二重結合であるときには X が存在せず、Y は - H であり、単結合であるときには X と Y との両方が - H であり、

E は、- O H、ハライドであるか、または - C (= O) E は、活性化エステルである、前記方法。

[7]

NとCとの間の両方の二重線

【化 1 6 a】

==

40

が、二重結合を表す、[6] に記載の方法。

[8]

NとCとの間の両方の二重線

【化 1 7 a】

==

が、単結合を表す、[6] に記載の方法。

50

[9]

NとCとの間の二重線

【化18a】



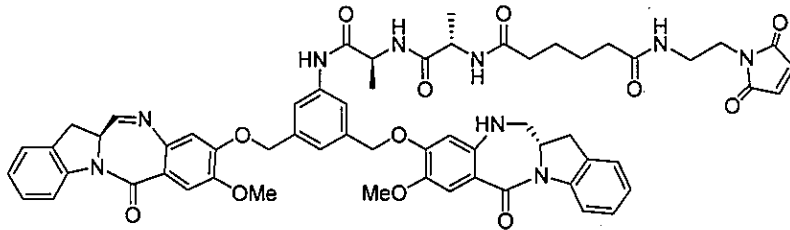
の一方が二重結合を表し、他方が単結合を表す、[6]に記載の方法。

[10]

前記式(A)の化合物、またはその塩が、式(A-1)：

【化19a】

10

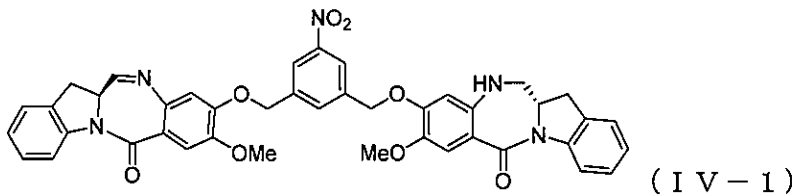


またはその塩で表され、前記方法が、

1) 式(IV-1)：

20

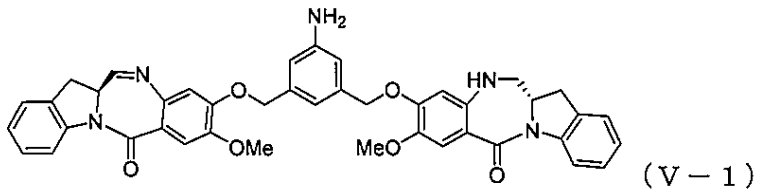
【化20a】



の化合物、またはその塩を、還元剤と反応させて、式(V-1)：

【化21a】

30

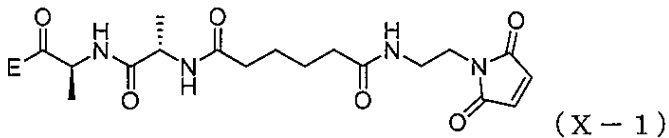


の化合物、またはその塩を形成するステップと、

2) 前記式(V-1)の化合物、またはその塩を、式(X-1)：

40

【化22a】



の化合物と反応させるステップと、を含み、

式中、Eは、-OH、ハライドであるか、または-C(=O)Eは、活性化エステルである、

[6]に記載の方法。

[11]

50

ステップ 1)における前記還元剤が、 $\text{Fe} / \text{NH}_4\text{Cl}$ 、 $\text{Zn} / \text{NH}_4\text{Cl}$ 、 $\text{FeSO}_4 / \text{NH}_4\text{OH}$ 、またはスポンジニッケルである、[7] ~ [10]のいずれか 1 項に記載の方法。

[1 2]

前記還元剤が、 $\text{Fe} / \text{NH}_4\text{Cl}$ である、[1 1]に記載の方法。

[1 3]

E が - OH であり、前記式 (V) の化合物と前記式 (X) の化合物との前記反応が、活性化剤の存在下で実施される、[1] ~ [1 2]のいずれか 1 項に記載の方法。

[1 4]

前記活性化剤が、カルボジイミド、ウロニウム、活性エステル、ホスホニウム、2 - アルキル - 1 - アルキルカルボニル - 1, 2 - ジヒドロキノリン、2 - アルコキシ - 1 - アルコキシカルボニル - 1, 2 - ジヒドロキノリン、2, 4, 6 - トリアルキル - 1, 3, 5, 2, 4, 6 - トリオキサトリホスホリナン 2, 4, 6 - トリオキシド、またはクロロギ酸アルキルである、[1 3]に記載の方法。

10

[1 5]

前記活性化剤が、N - エトキシカルボニル - 2 - エトキシ - 1, 2 - ジヒドロキノリン (E E D Q) である、[1 3]に記載の方法。

[1 6]

前記活性化剤がカルボジイミドである、[1 3]に記載の方法。

[1 7]

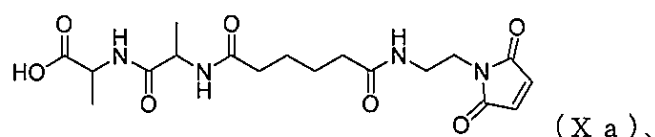
前記カルボジイミドが、ジシクロヘキシルカルボジイミド (D C C)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (E D C)、またはジイソプロピルカルボジイミド (D I C) である、[1 6]に記載の方法。

20

[1 8]

式 (X a) :

【化 2 3 a】

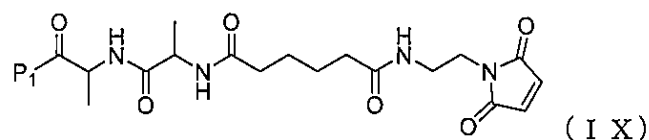


30

の化合物、またはその塩を調製する方法であって、

式 (I X) :

【化 2 4 a】



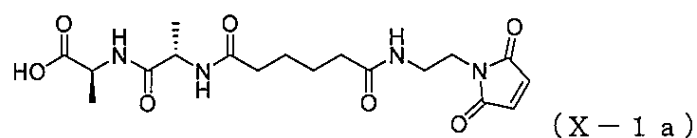
の化合物、またはその塩を、カルボン酸脱保護剤と反応させることを含み、式中、 P_1 が、カルボン酸保護基である、前記方法。

40

[1 9]

前記式 (X a) の化合物、またはその塩が、式 (X - 1 a) :

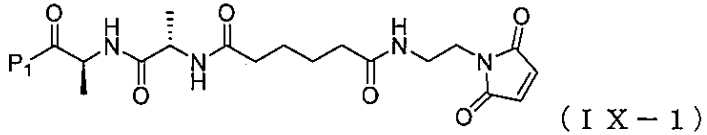
【化 2 5 a】



またはその塩で表され、前記方法が、式 (I X - 1) :

50

【化 2 6 a】



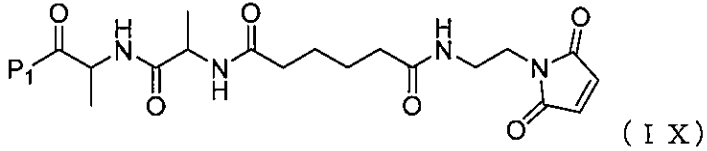
の化合物、またはその塩を、カルボン酸脱保護剤と反応させることを含み、
 式中、P₁が、カルボン酸保護基である、[18]に記載の方法。

[2 0]

式 (IX) :

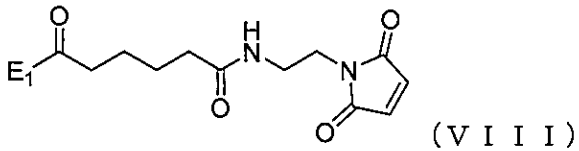
10

【化 2 7 a】



の化合物、またはその塩を調製する方法であって、式 (VIII) :

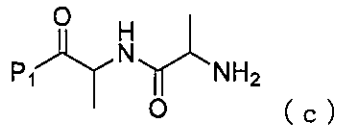
【化 2 8 a】



20

の化合物、またはその塩を、式 (c) :

【化 2 9 a】



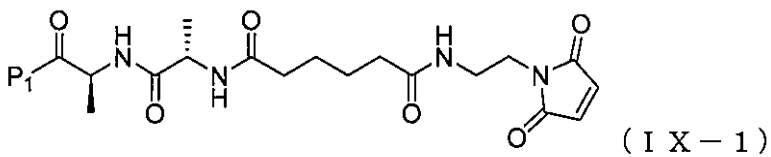
30

の化合物、またはその塩と反応させることを含み、式中、E₁が、-OH、ハライドであるか、または -C(=O)E₁が、活性化エステルであり；P₁がカルボン酸保護基である、前記方法。

[2 1]

前記式 (IX) の化合物、またはその塩が、式 (IX-1) :

【化 3 0 a】

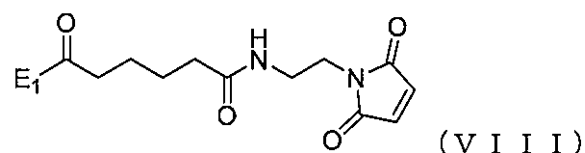


40

またはその塩で表され、前記方法が、式 (VIII) :

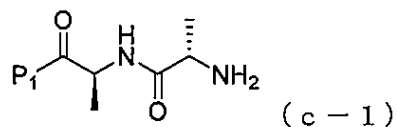
50

【化 3 1 a】



の化合物、またはその塩を、式 (c - 1) :

【化 3 2 a】



10

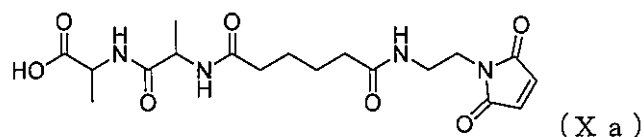
の化合物、またはその塩と反応させることを含み、

式中、E₁ が、-OH、ハライドであるか、または -C(=O)E₁ が、活性化エステルであり；P₁ がカルボン酸保護基である、[20]に記載の方法。

[22]

式 (X a) :

【化 3 3 a】

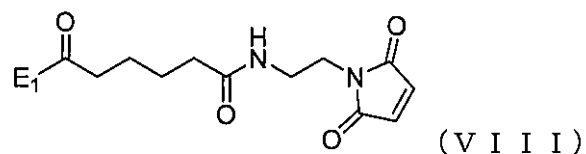


20

の化合物、またはその塩を調製する方法であって、

1) 式 (VIII I) :

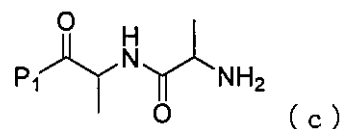
【化 3 4 a】



30

の化合物、またはその塩を、式 (c) :

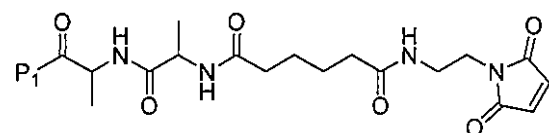
【化 3 5 a】



40

の化合物、またはその塩と反応させて、式 (IX) :

【化 3 6 a】



の化合物を形成するステップと；

2) 前記式 (IX) の化合物を、カルボン酸脱保護剤と反応させるステップとを含み、

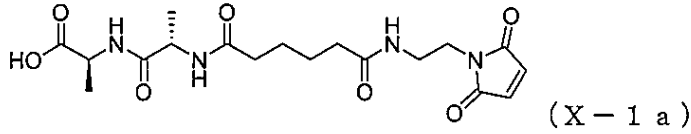
50

式中、 E_1 が、 $-OH$ 、ハライドであるか、または $-C(=O)E_1$ が、活性化エステルであり； P_1 がカルボン酸保護基である、前記方法。

[2 3]

前記式 (X a) の化合物、またはその塩が、式 (X - 1 a) :

【化 3 7 a】

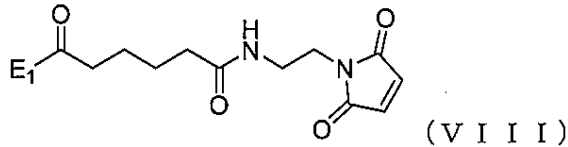


10

またはその塩によって表され、

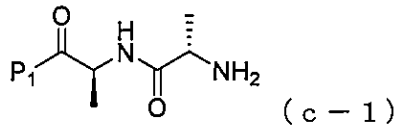
1) 式 (V I I I) :

【化 3 8 a】



の化合物、またはその塩を、式 (c - 1) :

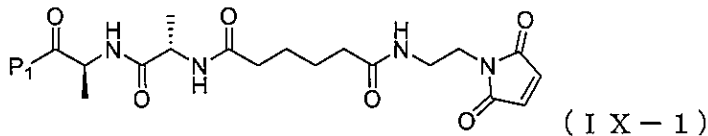
【化 3 9 a】



20

の化合物、またはその塩と反応させて、式 (I X - 1) :

【化 4 0 a】



30

の化合物を形成するステップと；

2) 前記式 (I X - 1) の化合物を、カルボン酸脱保護剤と反応させるステップとを含み、

式中、 E_1 が、 $-OH$ 、ハライドであるか、または $-C(=O)E_1$ が、活性化エステルであり； P_1 がカルボン酸保護基である、[2 2] に記載の方法。

[2 4]

P_1 が $-OtBu$ ； $-OMe$ 、 $-OBn$ 、または $-O$ -シリルである、[1 8] ~ [2 3] のいずれか 1 項に記載の方法。

[2 5]

P_1 が $-OtBu$ である、[2 4] に記載の方法。

[2 6]

前記カルボン酸脱保護剤が酸である、[2 5] に記載の方法。

[2 7]

前記酸がトリフルオロ酢酸 (T F A) である、[2 6] に記載の方法。

[2 8]

E_1 が $-OH$ であり、前記式 (V I I I) の化合物と前記式 (c) の化合物との前記反応

50

、または前記式 (V I I I - 1) の化合物と前記 (c - 1) の化合物との前記反応が、活性化剤の存在下で実施される、[2 0] ~ [2 7] のいずれか 1 項に記載の方法。

[2 9]

前記活性化剤が、2, 4, 6 - トリアルキル - 1, 3, 5, 2, 4, 6 - トリオキサトリホスホリナン 2, 4, 6 - トリオキソド、カルボジイミド、ウロニウム、活性エステル、ホスホニウム、2 - アルキル - 1 - アルキルカルボニル - 1, 2 - ジヒドロキノリン、2 - アルコキシ - 1 - アルコキシカルボニル - 1, 2 - ジヒドロキノリン、またはクロロギ酸アルキルである、[2 8] に記載の方法。

[3 0]

前記活性化剤が、2, 4, 6 - トリアルキル - 1, 3, 5, 2, 4, 6 - トリオキサトリホスホリナン 2, 4, 6 - トリオキソドである、[2 8] に記載の方法。 10

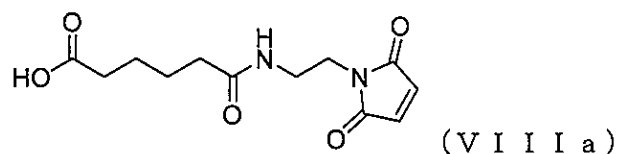
[3 1]

前記活性化剤が、2, 4, 6 - トリプロピル - 1, 3, 5, 2, 4, 6 - トリオキサトリホスホリナン - 2, 4, 6 - トリオキソドである、[2 8] に記載の方法。

[3 2]

前記式 (V I I I) の化合物が、式 (V I I I a) :

【化 4 1 a】

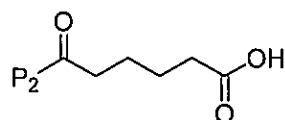


20

で表され、前記式 (V I I I a) の化合物、またはその塩が、

a) 式 (V I) :

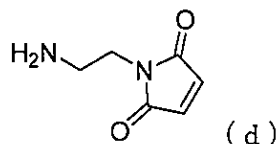
【化 4 2 a】



30

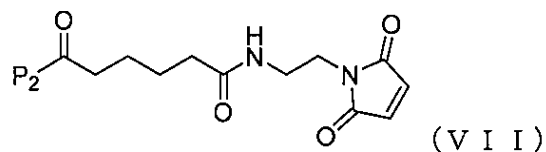
の化合物、またはその塩を、式 (d) :

【化 4 3 a】



の化合物、またはその塩と反応させて、式 (V I I) :

【化 4 4 a】



40

の化合物を形成するステップと ;

b) 前記式 (V I I) の化合物を、カルボン酸脱保護剤と反応させて、式 (V I I I a) の化合物、またはその塩を形成するステップと、を含む方法によって調製され、

式中、P₂ が、カルボン酸保護基である、[2 0] ~ [3 1] のいずれか 1 項に記載の方 50

法。

[3 3]

P₂ が - O^tBu ; - OMe、 - OBn、または - O - シリルである、[3 2] に記載の方法。

[3 4]

P₂ が - O^tBu である、[3 2] に記載の方法。

[3 5]

前記カルボン酸脱保護剤が酸である、[3 4] に記載の方法。

[3 6]

前記酸がトリフルオロ酢酸 (TFA) である、[3 5] に記載の方法。

[3 7]

前記式 (V I) の化合物と前記式 (d) の化合物との前記反応が、活性化剤の存在下で実施される、[3 2] ~ [3 6] のいずれか 1 項に記載の方法。

[3 8]

前記活性化剤が、2, 4, 6 - トリアルキル - 1, 3, 5, 2, 4, 6 - トリオキサトリホスホリナン 2, 4, 6 - トリオキシド、カルボジイミド、ウロニウム、活性エステル、ホスホニウム、2 - アルキル - 1 - アルキルカルボニル - 1, 2 - ジヒドロキノリン、2 - アルコキシ - 1 - アルコキシカルボニル - 1, 2 - ジヒドロキノリン、またはクロロギ酸アルキルである、[3 7] に記載の方法。

[3 9]

前記活性化剤が、2, 4, 6 - トリアルキル - 1, 3, 5, 2, 4, 6 - トリオキサトリホスホリナン 2, 4, 6 - トリオキシドである、[3 8] に記載の方法。

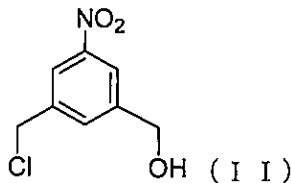
[4 0]

前記活性化剤が、2, 4, 6 - トリプロピル - 1, 3, 5, 2, 4, 6 - トリオキサトリホスホリナン - 2, 4, 6 - トリオキシドである、[3 9] に記載の方法。

[4 1]

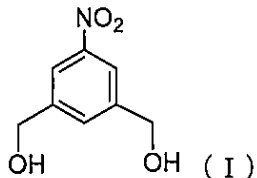
式 (I I) :

【化 4 5 a】



の化合物を調製する方法であって、式 (I) :

【化 4 6 a】

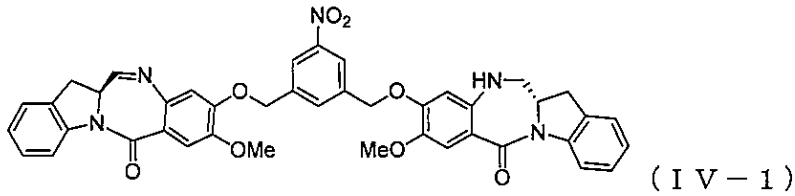


の化合物を、トルエン中の塩酸と反応させることを含む、前記方法。

[4 2]

式 (I V - 1) :

【化 4 7 a】

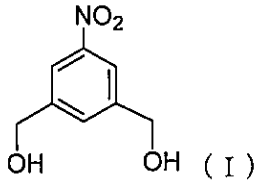


の化合物、またはその塩を調製する方法であって、

1) 式 (I) :

10

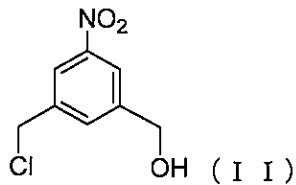
【化 4 8 a】



の化合物を、トルエン中の塩酸と反応させて、式 (I I) :

20

【化 4 9 a】

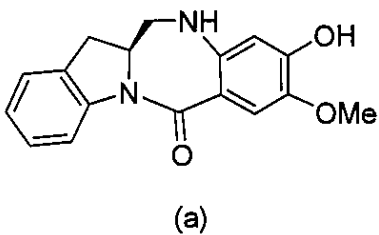


の化合物を形成するステップと ;

2) 前記式 (I I) の化合物を、式 (a) 、

30

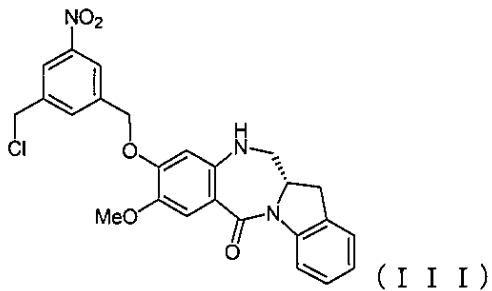
【化 5 0 a】



の単量体化合物と反応させて、式 (I I I) :

40

【化 5 1 a】

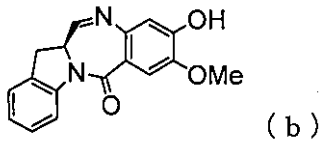


の化合物、またはその塩を形成するステップと ;

50

3) 前記式 (I I I) の化合物、またはその塩を、式 (b) :

【化 5 2 a】



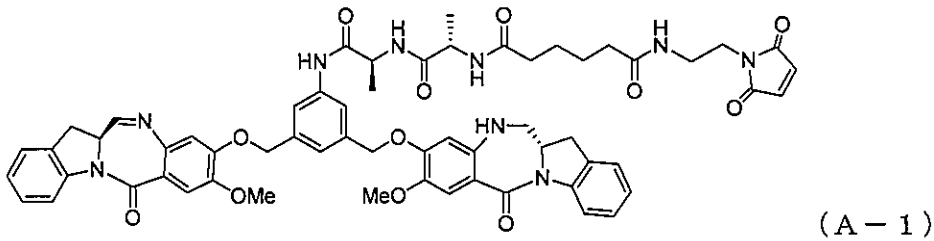
の単量体化合物と反応させて、式 (I V) の化合物、またはその塩を形成するステップと、を含む、前記方法。

[4 3]

10

式 (A - 1) :

【化 5 3 a】

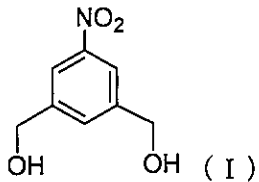


20

の化合物、またはその塩を調製する方法であって、

1) 式 (I) :

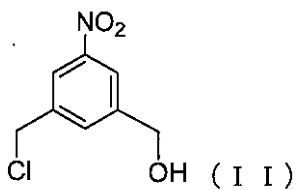
【化 5 4 a】



の化合物を、トルエン中の塩酸と反応させて、式 (I I) :

30

【化 5 5 a】

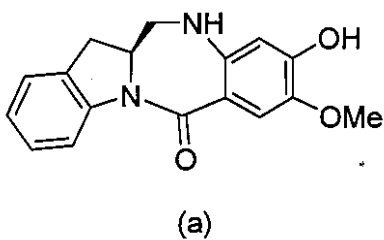


の化合物を形成するステップと ;

2) 前記式 (I I) の化合物を、式 (a)

40

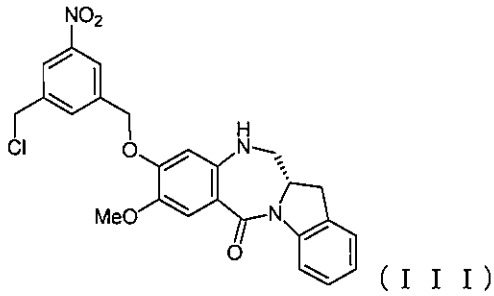
【化 5 6 a】



の単量体化合物と反応させて、式 (I I I) :

50

【化 5 7 a】

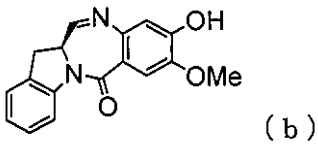


10

の化合物、またはその塩を形成するステップと；

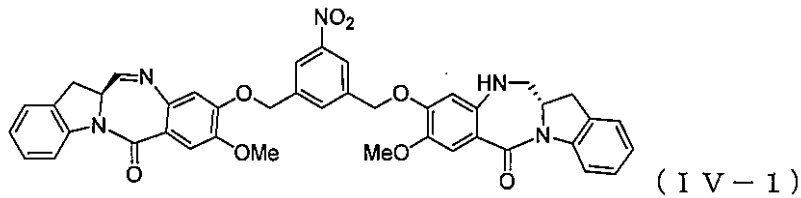
3) 前記式 (I I I) の化合物、またはその塩を、式 (b) ；

【化 5 8 a】



の単量体化合物と反応させて、式 (I V - 1) ；

【化 5 9 a】

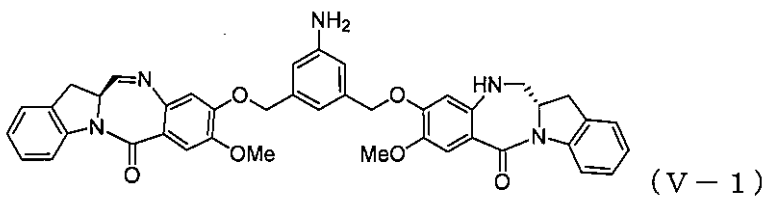


20

の化合物、またはその塩を形成するステップと；

4) 前記式 (I V) の化合物、またはその塩を、還元剤と反応させて、式 (V) ；

【化 6 0 a】

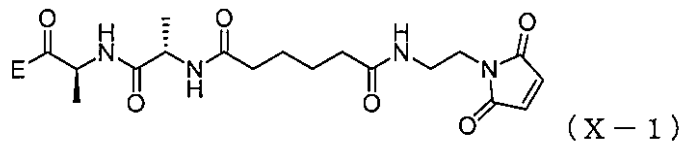


30

の化合物、またはその塩を形成するステップと、

5) 前記式 (V - 1) の化合物、またはその塩を、式 (X - 1) ；

【化 6 1 a】



40

の化合物と反応させて、式 (A - 1) の化合物、またはその塩を形成するステップと、を
含み、

式中、E が、- O H、ハライドであるか、または - C (= O) E が活性化エステルである
、前記方法。

[4 4]

水中 3 0 ~ 3 8 w / w % の塩酸を前記式 (I) の化合物と反応させる、[4 1]、[4 2 50

]、または [4 3] に記載の方法。

[4 5]

前記 (I) の化合物と塩酸との間の反応が、40 ~ 105 の温度で実施される、[4 1] ~ [4 4] のいずれか 1 項に記載の方法。

[4 6]

前記反応が、90 ~ 100 の温度で実施される、[4 5] に記載の方法。

[4 7]

前記反応が 95 で実施される、[4 6] に記載の方法。

[4 8]

前記 (I) の化合物と塩酸との間の反応が、5 分間 ~ 7 2 時間実施される、[4 1] ~ [4 7] のいずれか 1 項に記載の方法。 10

[4 9]

前記反応が、1 時間 ~ 2 4 時間実施される、[4 8] に記載の方法。

[5 0]

前記反応が、6 時間 ~ 1 8 時間実施される、[4 8] に記載の方法。

[5 1]

前記式 (I I) の化合物が、結晶化によって精製される、[4 1] ~ [5 0] のいずれか 1 項に記載の方法。

[5 2]

前記式 (I I) の化合物が、トルエン中で結晶化される、[5 1] に記載の方法。 20

[5 3]

前記式 (I I) の化合物が、トルエン中での前記化合物の濃縮溶液の冷却によって結晶化される、[5 2] に記載の方法。

[5 4]

ステップ 2) において、前記式 (I I) の化合物を、アルコール活性化剤の存在下で式 (a) の単量体化合物と反応させる、[4 2] ~ [5 3] のいずれか 1 項に記載の方法。 [5 5]

前記アルコール活性化剤が、トリアルキルホスフィン、トリアリールホスフィン、またはトリヘテロアリールホスフィンである、[5 4] に記載の方法。

[5 6]

前記アルコール活性化剤が、トリブチルホスフィンである、[5 5] に記載の方法。 30

[5 7]

ステップ 2) において、前記式 (I I) の化合物を、アゾジカルボキシレート存在下で式 (a) の単量体化合物と反応させる、[5 5] または [5 6] に記載の方法。

[5 8]

前記アゾジカルボキシレートが、ジエチルアゾジカルボキシレート (D E A D)、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (D I A D)、1, 1' - (アゾジカルボニル) ジピペリジン (A D D P)、及びジ t e r t ブチルアゾジカルボキシレート (D T A D) からなる群から選択される、[5 7] に記載の方法。

[5 9]

前記ステップ 2) の反応が、i) アルコール活性化剤とアゾジカルボキシレートとを混合して、アルコール活性化剤 - アゾジカルボキシレート複合体を形成するステップと；ii) 前記式 (I I) の化合物を、前記アルコール活性化剤 - アゾジカルボキシレート複合体と反応させて、前記式 (I I) の化合物と前記アルコール活性化剤 - アゾジカルボキシレート複合体との混合物を形成するステップと；iii) 前記ステップ ii) の混合物を、式 (a) の単量体化合物と反応させるステップと、を含む、[5 7] または [5 8] に記載の方法。 40

[6 0]

ステップ 3) において、前記式 (I I I) の化合物、またはその塩を、塩基の存在下で前記式 (b) の単量体化合物と反応させる、[4 2] ~ [5 9] のいずれか 1 項に記載の方 50

法。

[6 1]

前記塩基が、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、または水素化カリウムである、[6 0]に記載の方法。

[6 2]

前記塩基が炭酸カリウムである、[6 1]に記載の方法。

[6 3]

ステップ 3) において、前記式 (I I I) の化合物、またはその塩と前記式 (b) の単量体化合物との間の前記反応が、ヨウ化カリウムの存在下で実施される、[4 2] ~ [6 2] のいずれか 1 項に記載の方法。

10

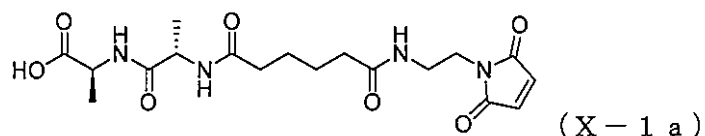
[6 4]

ステップ 4) において、前記還元剤が、Fe / NH₄Cl である、[4 3] ~ [6 3] のいずれか 1 項に記載の方法。

[6 5]

前記 (X - 1) の化合物が、式 (X - 1 a) :

【化 6 2 a】

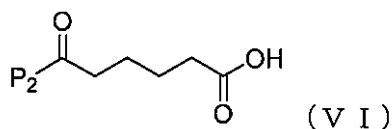


20

で表され、前記式 (X - 1 a) の化合物、またはその塩が、

a) 式 (V I) :

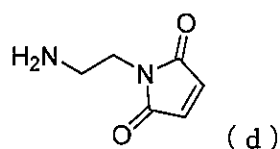
【化 6 3 a】



の化合物、またはその塩を、式 (d) :

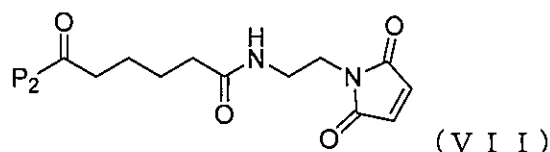
30

【化 6 4 a】



の化合物、またはその塩と反応させて、式 (V I I) :

【化 6 5 a】



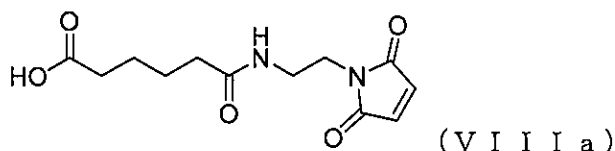
40

の化合物、またはその塩を形成するステップと ;

b) 前記式 (V I I) の化合物、またはその塩を、カルボン酸脱保護剤と反応させて、式 (V I I I a) :

50

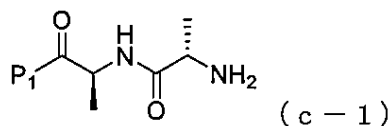
【化 6 6 a】



の化合物、またはその塩を形成するステップと；

c) 前記式 (VII Ia) の化合物、またはその塩を、式 (c-1)：

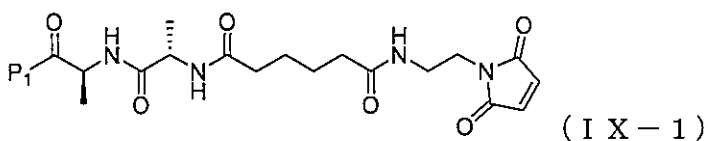
【化 6 7 a】



10

の化合物、またはその塩と反応させて、式 (IX-1)：

【化 6 8 a】



20

の化合物、またはその塩を形成するステップと、

d) 前記式 (IX-1) の化合物、またはその塩を、カルボン酸脱保護剤と反応させるステップとを含む方法によって調製され、

式中、P₁ 及び P₂ が、各々独立して、カルボン酸保護基である、[43] ~ [64] のいずれか 1 項に記載の方法。

[6 6]

P₁ 及び P₂ が、各々独立して、-O^tBu、-OMe、-OBn、または -O-シリルである、[65] に記載の方法。

[6 7]

P₁ 及び P₂ が両方とも -O^tBu である、[66] に記載の方法。

30

[6 8]

前記カルボン酸脱保護剤が酸である、[67] に記載の方法。

[6 9]

前記酸がトリフルオロ酢酸 (TFA) である、[68] に記載の方法。

[7 0]

前記式 (VI) の化合物またはその塩と前記式 (d) の化合物との前記反応が、活性化剤の存在下で実施される、[65] ~ [69] のいずれか 1 項に記載の方法。

[7 1]

前記活性化剤が、2, 4, 6-トリアルキル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリホスホリナン 2, 4, 6-トリオキシド、カルボジイミド、ウロニウム、活性エステル、ホスホニウム、2-アルキル-1-アルキルカルボニル-1, 2-ジヒドロキノリン、2-アルコキシ-1-アルコキシカルボニル-1, 2-ジヒドロキノリン、またはクロロギ酸アルキルである、[70] に記載の方法。

40

[7 2]

前記活性化剤が、2, 4, 6-トリアルキル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリホスホリナン 2, 4, 6-トリオキシドである、[71] に記載の方法。

[7 3]

前記活性化剤が、2, 4, 6-トリプロピル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリホスホリナン 2, 4, 6-トリオキシドである、[72] に記載の方法。

50

[7 4]

前記式 (V I I I a) の化合物またはその塩と前記式 (c - 1) の化合物との前記反応が、活性化剤の存在下で実施される、[6 5] ~ [7 3] のいずれか 1 項に記載の方法。 [7 5]

前記活性化剤が、2, 4, 6 - トリアルキル - 1, 3, 5, 2, 4, 6 - トリオキサトリホスホリナン 2, 4, 6 - トリオキドである、[7 4] に記載の方法。

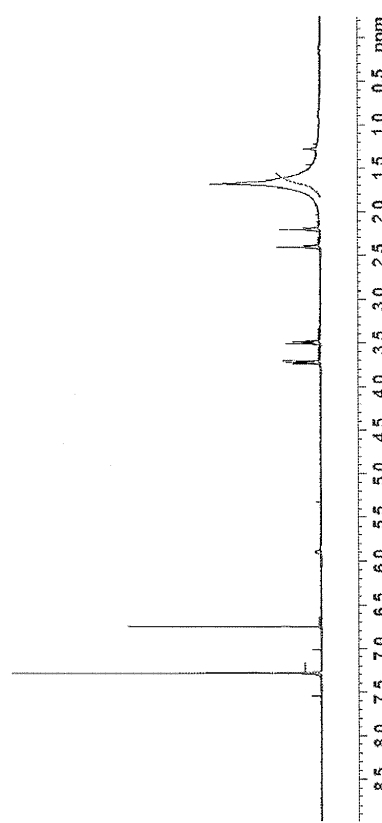
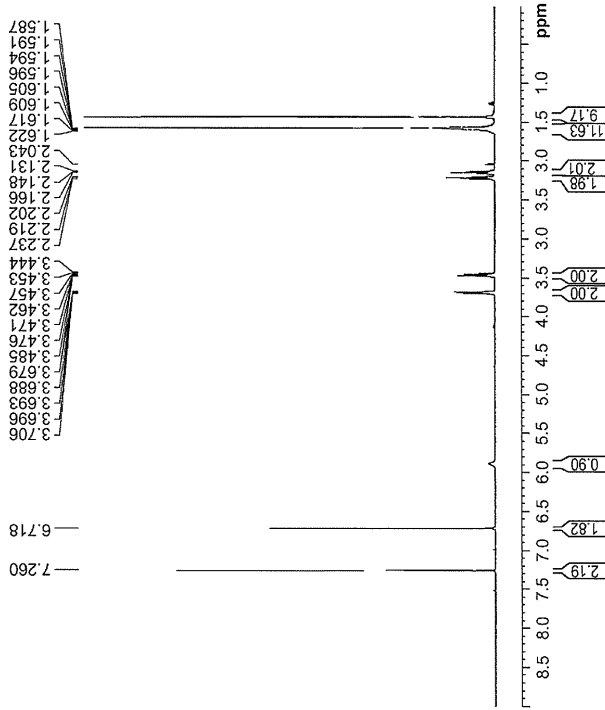
[7 6]

前記活性化剤が、2, 4, 6 - トリプロピル - 1, 3, 5, 2, 4, 6 - トリオキサトリホスホリナン 2, 4, 6 - トリオキドである、[7 4] に記載の方法。

【 図 面 】

【 図 1 】

【 図 2 】



10

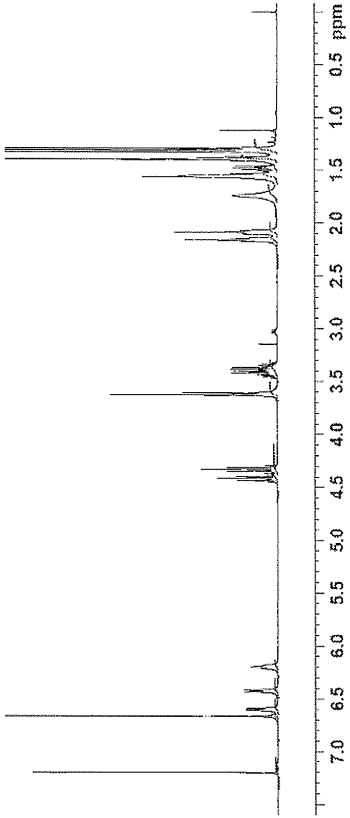
20

30

40

50

【 3 】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

4 9 2 , ニーダム , グリーンデール・アベニュー 5 8 7

(72)発明者 ミラー , マイケル・ルイス

アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 1 7 0 1 , フレーミングハム , メイモント・ドライブ 4

(72)発明者 シズカ , マナミ

アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2 4 7 8 , ベルモント , ペイソン・ロード 2 5 3

【要約の続き】

図 1