

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4440917号  
(P4440917)

(45) 発行日 平成22年3月24日(2010.3.24)

(24) 登録日 平成22年1月15日(2010.1.15)

(51) Int. Cl.		F I
<b>C O 7 D 307/52</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 307/52
<b>C O 7 C 237/30</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 C 237/30
<b>C O 7 C 231/02</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 C 231/02
<b>C O 7 C 237/44</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 C 237/44
<b>C O 7 C 231/14</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 C 231/14

請求項の数 25 (全 70 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-501278 (P2006-501278)	(73) 特許権者	596129215
(86) (22) 出願日	平成16年4月16日(2004.4.16)		シェーリング コーポレイション
(65) 公表番号	特表2006-523616 (P2006-523616A)		Schering Corporation
(43) 公表日	平成18年10月19日(2006.10.19)		アメリカ合衆国 ニュージャージー 07
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/011882		033-0530, ケニルワース, ギャロ
(87) 国際公開番号	W02004/094398		ッピング ヒル ロード 2000
(87) 国際公開日	平成16年11月4日(2004.11.4)	(74) 代理人	100078282
審査請求日	平成17年11月1日(2005.11.1)		弁理士 山本 秀策
(31) 優先権主張番号	60/463,773	(74) 代理人	100062409
(32) 優先日	平成15年4月18日(2003.4.18)		弁理士 安村 高明
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

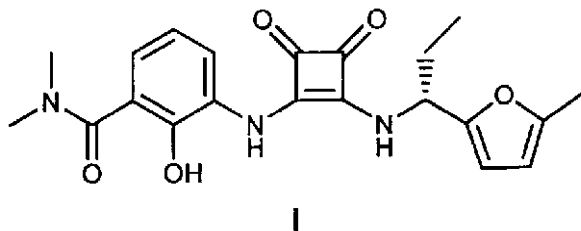
(54) 【発明の名称】 2-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-3-[[2-(1(R)-5-メチル-2-フラニル)プロピル]アミノ]-3,4-ジオキサ-1-シクロブテン-1-イル]アミノ]ベンズアミドの

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

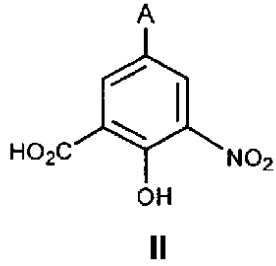
式1:

【化1】

の化合物を生産する方法であって、以下:

(a) 式 I I

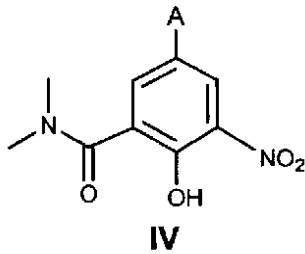
【化 2】



の化合物を、式 I V :

10

【化 3】



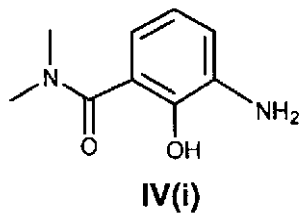
の化合物に変換する工程であって、

20

ここで、式 I I および式 I V の化合物中の A は、B r、C l および I からなる群より選択される工程、

( b ) 式 I V の該化合物を、水素圧下で適切な水素化触媒で水素化し、式 I V ( i ) :

【化 4】

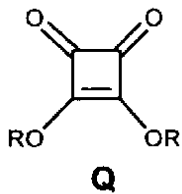


30

の中間体化合物を形成する工程、

( c ) 式 I V ( i ) の該化合物を、式 Q :

【化 5】

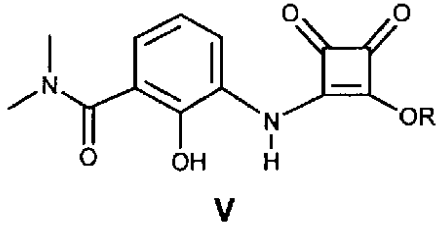


40

の化合物と反応させる工程であって、

ここで、R は、( C <sub>1</sub> ~ C <sub>10</sub> ) アルキルを表し、式 V :

【化 6】

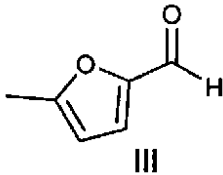


の化合物を得る工程、

10

(d) 式 I I I

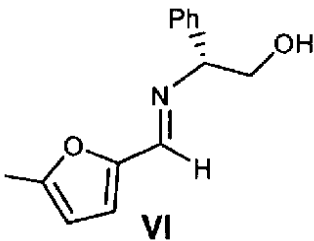
【化 7】



の化合物を、式 V I :

20

【化 8】

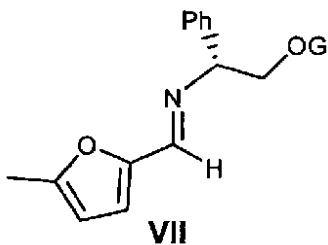


の化合物へと変換する工程であって、該式 I I I の化合物を R - ( 2 ) - ( - ) - フェニルグリシノールの溶液中に混合することによって、該式 I I I の化合物が該式 V I の化合物に変換される、工程、

30

(e) 式 V I の化合物に保護基を付加し、式 V I I :

【化 9】



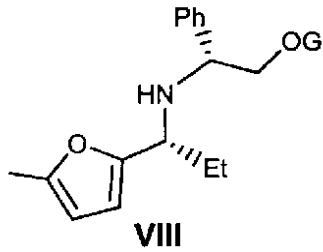
40

の化合物を得る工程であって、

ここで、Gは保護基を表す工程、

(f) 式 V I I の化合物を、適切な有機金属試薬と反応させ、続いてワークアップし、式 V I I I :

【化 1 0】

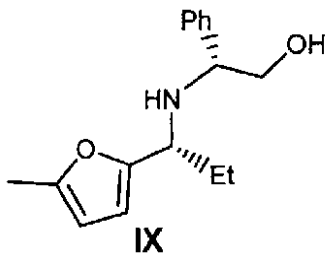


の化合物を得る工程、

10

(g) 該保護基 (G) を、式 V I I I の化合物から除去し、式 I X :

【化 1 1】

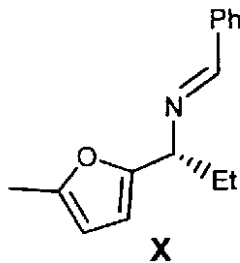


20

の化合物を得る工程、

(h) 該式 I X の化合物を、式 X :

【化 1 2】

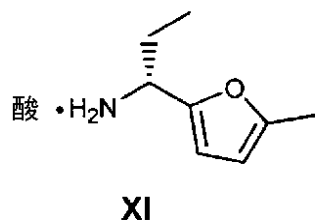


30

のイミン中間体化合物へと変換する工程、

(i) 式 X の該イミン中間体化合物を、式 X I :

【化 1 3】



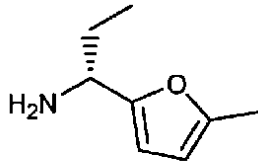
40

の塩へと変換する工程であって、該式 X の化合物をパラトルエンスルホン酸に添加して、式 X I の化合物を得る工程、

(j) 該式 X I の化合物を、該式 V の化合物と反応させ、該式 I の化合物を得る工程：または

(k) 該式 X I の化合物を、遊離アミン：

## 【化 1 4】



XII

に変換し、

そして該式 X I I の化合物を、該式 V の化合物と反応させ、該式 I の化合物を得る工程、  
を、包含する、方法。

10

## 【請求項 2】

請求項 1 に記載の方法であって、ここで：

(1) 置換基 A が、Br であり；

(2) G が、以下：シリル化試薬およびエステルからなる群より選択される保護基を表し；

(3) 工程 (a) が、前記式 I I の化合物を、適切な温度の適切な溶媒中で、適切な酸塩化物と反応させる工程、次いで、該生じた反応混合物をジメチルアミンと反応させる工程を包含し；

(4) 工程 (b) が、前記式 I V の化合物、水素化触媒、および適切な塩基の混合物を製造する工程、ならびに該混合物を  $H_2$  圧力下で加圧する工程を包含し；

20

(5) 工程 (c) が、3, 4 - ジアルコキシ - 3 - シクロブテン - 1, 2 - ジオンを、工程 (b) からの前記式 I V (i) の化合物に添加し、前記温度を  $0 \sim 80$  に調整し、式 V の化合物を生成する工程を包含し；

(6) 工程 (d) が、さらに生じた溶液を、加熱還流して水を共沸除去し、前記式 V I のイミン化合物を提供する工程を包含し；

(7) 工程 (e) が、酸およびシリル化試薬を、工程 (d) からの前記式 V I の化合物と混合する工程、ならびに該溶液を加熱還流し、式 V I I の保護されたイミン化合物を提供する工程；

(8) 工程 (f) における前記有機金属試薬が、適切な溶媒中にあり、そして該有機金属試薬が、以下：ジエチル亜鉛、臭化エチル亜鉛、塩化エチル亜鉛、臭化エチルマグネシウム、塩化エチルマグネシウム、およびエチルリチウムからなる群より選択され；

30

(9) 工程 (g) が、工程 (f) からの前記式 V I I I のイミン化合物を、酸を用いて脱保護し、続いて、塩基を用いて処理し、前記式 I X の化合物を形成する工程を包含し；

(10) 工程 (h) が、該式 I X の化合物を、適切な溶媒中に溶解し、 $R^4 NH_2$  を加えて、そして、該  $R^4 NH_2$  の添加に続いて、以下： $NaIO_4$ 、 $Pb(OAc)_4$ 、 $H_5IO_6$  およびこれらの混合物からなる群より選択されるさらなる薬剤を添加し、前記式 X の中間体化合物を提供する工程を包含し、ここで、 $R^4$  は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびアラルキルからなる群より選択され；

40

(11) 工程 (i) が、(1) 工程 (h) からの該式 X の中間体化合物を、適切な溶媒中に溶解する工程、および(2) 前記パラトルエンスルホン酸を添加し、式 X I の化合物を提供する工程を包含し；

(12) 工程 (j) が、工程 (i) からの該式 X I の化合物、該工程 (c) からの式 V の化合物、適切な塩基および適切な溶媒を合わせる工程、ならびに該生じた反応混合物を加熱し、該式 I の化合物を生成する工程を包含し；ならびに

(13) 工程 (k) が、該式 V の化合物と該式 X I I の化合物との反応において、塩基の触媒用量を、使用する工程、

を包含する、

方法。

50

## 【請求項3】

請求項2に記載の方法であって、ここで：

(1) 工程(a)において前記酸塩化物と共に使用される前記溶媒が、以下：アセトニトリル、THF、t-ブチルメチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、酢酸エチル、ジエチルエーテル、およびクロロホルムからなる群より選択され；

(2) 工程(a)における該酸塩化物が、以下：塩化チオニルおよび塩化オキサリルからなる群より選択され；

(3) 工程(a)における該ジメチルアミンが、ジメチルアミンの溶液であり、ここで、該ジメチルアミン溶液において使用される該溶媒が、以下：アセトニトリル、THF、t-ブチルメチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、酢酸エチル、ジエチルエーテル、およびクロロホルムからなる群より選択され；

10

(4) 工程(b)における前記適切な塩基が、以下：KOH、NaOH、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{NaHCO}_3$ 、 $\text{KHCO}_3$ 、テトラメチルグアニジン、DBU、ジイソプロピルエチルアミン、およびこれらの混合物からなる群より選択され；

(5) 工程(b)における前記水素化触媒が、以下：Pd/C、Pt/C、PdOHおよびラネーニッケルからなる群より選択され；

(6) 工程(c)における前記3,4-ジアルコキシ-3-シクロブテン-1,2-ジオンが、3,4-ジエトキシ-3-シクロブテン-1,2-ジオンであり；

(7) 工程(e)における前記酸が、以下：硫酸アンモニウム、硝酸アンモニウム、塩化アンモニウム、 $\text{H}_2\text{SO}_4$ 、HCl、 $\text{H}_3\text{PO}_4$ 、クエン酸、塩化メシル、パラトルエンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸ピリジウム塩、アルキルスルホン酸、およびこれらの混合物からなる群より選択され；

20

(8) 工程(e)における前記シリル化試薬が、以下：ヘキサメチルジシラザン、塩化TMS、およびTMSOTfからなる群より選択され、ここで、該塩化TMSが、トリエチルアミンと組み合わせて使用され、そして該TMSOTfが、トリエチルアミンと組み合わせて使用され；

(9) 工程(f)における前記適切な溶媒が、以下：ベンゼン、トルエン、TBME、THF、DME、ジメトキシエタン、およびこれらの混合物からなる群より選択され；

(10) 工程(g)における前記酸が、以下： $\text{H}_2\text{SO}_4$ 、HCl、 $\text{H}_3\text{PO}_4$ 、クエン酸、塩化アンモニウム、およびこれらの混合物からなる群より選択され；

30

(11) 工程(g)における前記塩基が、以下：水酸化アンモニウム、金属水酸化物、金属酸化物、金属炭酸塩、金属重炭酸塩、およびこれらの混合物からなる群より選択され、ここで、該金属は、以下：リチウム、ナトリウム、カリウム、ルビジウム、セシウム、ベリリウム、マグネシウム、カルシウム、ストロンチウム、バリウム、アルミニウム、インジウム、タリウム、チタン、ジルコニウム、コバルト、銅、銀、亜鉛、カドミウム、水銀およびセリウムからなる群より選択され；

(12) 工程(k)における前記塩基が、以下：ピリジンおよび $\text{N}(\text{R}^3)_3$ からなる群より選択され、ここで、各 $\text{R}^3$ が、独立して、以下：アルキル、アリール、およびアリールアルキルからなる群より選択される、方法。

## 【請求項4】

40

請求項3に記載の方法であって、ここで：

(1) 工程(a)における前記酸塩化物が、塩化チオニルであり；

(2) 工程(a)において該酸塩化物と共に使用される前記溶媒が、アセトニトリルであり；

(3) 工程(b)における前記水素化触媒が、Pd/Cであり；そして

(4) 工程(k)における前記塩基が、ジイソプロピルエチルアミンである方法。

## 【請求項5】

請求項3または4のいずれか1項に記載の方法であって、ここで、工程(c)が、塩基を前記式IV(i)の化合物に添加する工程をさらに包含し、ここで、該塩基が、以下：KOH、NaOH、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{NaHCO}_3$ 、 $\text{KHCO}_3$ 、テトラメチ

50

ルグアニジン、DBU、ジイソプロピルエチルアミンおよびこれらの混合物からなる群より選択される、方法。

【請求項6】

請求項3または4のいずれか1項に記載の方法であって、ここで：

(1) 工程(a)における前記ジメチルアミンが、前記式I Iの化合物に関して、少なくとも1モル当量の濃度であり；

(2) 工程(b)における前記H<sub>2</sub>圧力が、10 psi ~ 500 psiであり；

(3) 工程(c)における前記3,4-ジエタルコキシ-3-シクロブテン-1,2-ジオンが、式I V(i)の化合物に関して、少なくとも1モル当量の濃度であり；

(4) 工程(d)における前記R-2-( )-フェニルグリシノールが、前記式I I Iの化合物に関して少なくとも0.01モル当量であり；

(5) 工程(e)における前記酸が、前記式V Iの化合物に関して少なくとも0.2モル当量であり；そして

(6) 工程(f)における前記有機金属試薬が、前記式V I Iの化合物に関して、0.1 ~ 5モル当量である、方法。

【請求項7】

請求項5に記載の方法であって、ここで：

(1) 工程(a)における前記ジメチルアミンが、前記式I Iの化合物に関して、少なくとも1モル当量の濃度であり；

(2) 工程(b)における前記H<sub>2</sub>圧力が、10 psi ~ 500 psiであり；

(3) 工程(c)における前記3,4-ジエタルコキシ-3-シクロブテン-1,2-ジオンは、前記式I V(i)の化合物に関して少なくとも1モル当量の濃度であり；

(4) 工程(d)における前記R-2-( )-フェニルグリシノールが、前記式I I Iの化合物に関して少なくとも0.01モル当量であり；

(5) 工程(e)における前記酸が、前記式V Iの化合物に関して少なくとも0.2モル当量であり；そして

(6) 工程(f)における前記有機金属試薬が、式V I Iの前記化合物に関して0.1モル当量~5モル当量である、方法。

【請求項8】

請求項4または7のいずれか1項に記載の方法であって、ここで、前記式Iの化合物が、工程(k)において、前記式X I Iの化合物を、前記式Vの化合物と反応させることにより、生成される、方法。

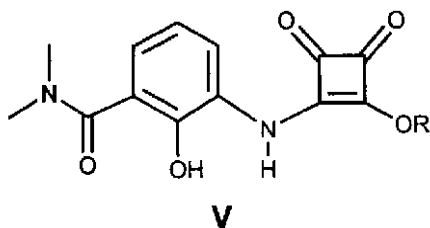
【請求項9】

請求項6に記載の方法であって、ここで、前記式Iの化合物が、工程(k)において、前記式X I Iの化合物を、前記式Vの化合物と反応させることにより、生成される、方法。

【請求項10】

式V：

【化15】



の化合物を生産する方法であって、ここで、以下：

(a) 式I I

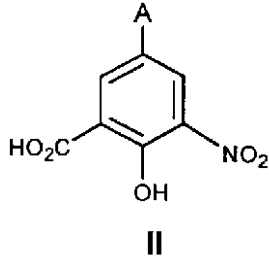
10

20

30

40

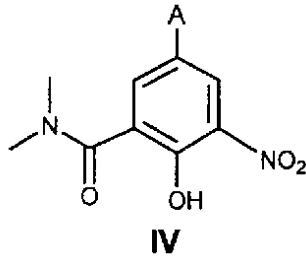
【化 1 6】



の化合物を、式 I V :

10

【化 1 7】

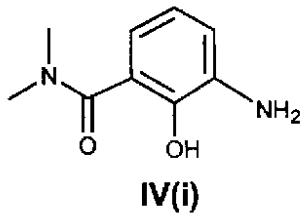


の化合物に変換する工程であって、ここで、式 I I および式 I V の該化合物における A が

20

、Br、Cl および I からなる群より選択される工程、  
 (b) 該式 I V の化合物を適切な水素化触媒を用いて、水素圧下で水素化し、式 I V (i) :

【化 1 8】

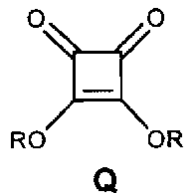


30

の中間体化合物を形成する工程；ならびに

(c) 該式 I V (i) の化合物を、式 Q :

【化 1 9】



40

の化合物と反応させて式 V の化合物を得る工程であって、ここで、R が、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキルを表す工程を包含する、方法。

【請求項 1 1】

請求項 1 0 に記載の方法であって、ここで：

(1) 前記置換基 A が、Br であり；

(2) 工程 (a) が、前記式 I I の化合物を、適切な温度の適切な溶媒中で、適切な酸塩化物と反応させ、次いで、該生じた反応混合物を、ジメチルアミンと反応させる工程；該酸塩化物と一緒に用いられる該溶媒が、以下：アセトニトリル、THF、t-ブチルメチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、酢酸エチル、ジエチルエーテル、およびクロロホルムからなる群より選択され；該酸塩化物が、以下：塩化チオニルおよび塩化オキサリ

50

ルからなる群より選択され；そして該ジメチルアミンが、気体のジメチルアミンまたはジメチルアミンの溶液であり、ここで、該ジメチルアミン溶液に使用される溶媒が、以下：アセトニトリル、THF、t-ブチルメチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、酢酸エチル、ジエチルエーテル、およびクロロホルムからなる群より選択され；

(3) 工程(b)が、前記式IVの化合物、水素化触媒、および適切な塩基の混合物を製造する工程、ならびに該混合物を、 $H_2$  圧力下で加圧する工程を包含し；前記適切な塩基が、以下：KOH、NaOH、 $Na_2CO_3$ 、 $K_2CO_3$ 、 $NaHCO_3$ 、 $KHCO_3$ 、テトラメチルグアニジン、DBU、ジイソプロピルエチルアミン、およびこれらの混合物からなる群より選択され；そして、該水素化触媒が、以下：Pd/C、Pt/C、PdOHおよびラネーニッケルからなる群より選択され；そして

10

(4) 工程(c)が、3,4-ジアルコキシ-3-シクロブテン-1,2-ジオンを、工程(b)からの前記式IV(i)の化合物に添加し、該温度を0 ~ 80 に調節し、式Vの化合物を得る、工程を包含し、該3,4-ジアルコキシ-3-シクロブテン-1,2-ジオンが、3,4-ジエトキシ-3-シクロブテン-1,2-ジオンである、方法。

【請求項12】

請求項11に記載の方法であって、ここで：

(1) 工程(a)における前記酸塩化物が、塩化チオニルであり、かつ、工程(a)における前記ジメチルアミンが、前記式IIの化合物に関して、少なくとも1モル当量の濃度であり；

(2) 工程(a)において該酸塩化物と一緒に用いられる前記溶媒が、アセトニトリルであり；

20

(3) 工程(b)における前記水素化触媒が、Pd/Cであり、かつ、工程(b)における $H_2$  圧力が、10 psi ~ 500 psiであり；そして、

(4) 前記工程(c)が、塩基を前記式IV(i)の化合物に添加する工程をさらに包含し、ここで、該塩基が、以下：KOH、NaOH、 $Na_2CO_3$ 、 $K_2CO_3$ 、 $NaHCO_3$ 、 $KHCO_3$ 、テトラメチルグアニジン、DBU、ジイソプロピルエチルアミンおよびこれらの混合物からなる群より選択され、かつ、工程(c)における前記3,4-ジエトキシ-3-シクロブテン-1,2-ジオンが、式IV(i)の化合物に関して、少なくとも1モル当量の濃度である、

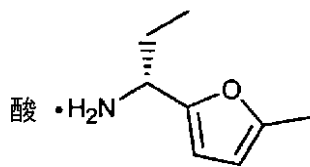
方法。

30

【請求項13】

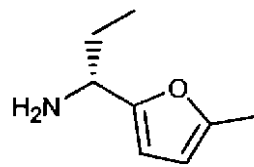
式XIまたはXIIの化合物：

【化20】



XI

または



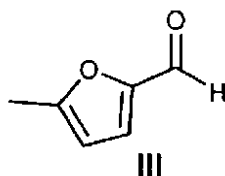
XII

40

を生産する方法であって、該方法は、

(a) 式IIIの：

【化21】

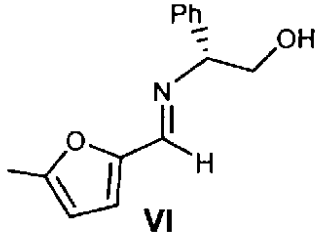


III

の化合物を、式VI：

50

【化 2 2】

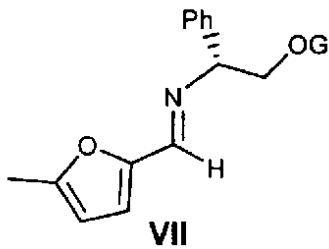


の化合物に変換する工程であって、該式 I I I の化合物を R - ( 2 ) - ( - ) - フェニルグリシノールの溶液中に混合することによって、該式 I I I の化合物が該式 V I の化合物に変換される、工程、；

10

( b ) 保護基を該式 V I の化合物と混合して、式 V I I :

【化 2 3】

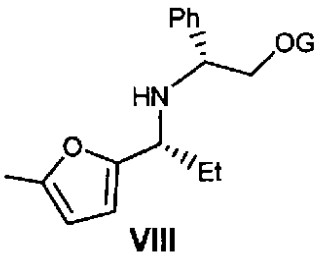


20

の化合物を得る工程であって、該式 V I I において、G は、保護基を表す、工程；

( c ) 該式 V I I の化合物を、適切な有機金属試薬と反応させ、その後、ワークアップして式 V I I I :

【化 2 4】

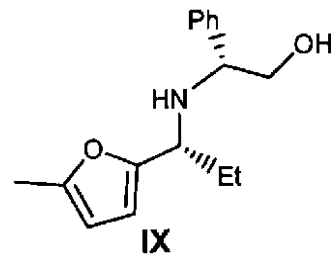


30

の化合物を得る工程；

( d ) 該式 V I I I の化合物から該保護基 ( G ) を除去して、式 I X :

【化 2 5】

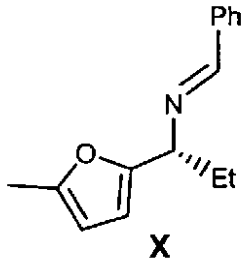


40

の化合物を得る工程；

( e ) 該式 I X の化合物を、式 X :

## 【化26】

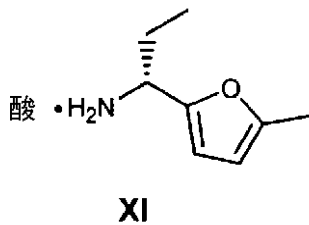


のイミン中間体化合物に変換する工程；

10

(f) 該式Xのイミン中間体化合物を、式XI：

## 【化27】



20

の塩に変換する工程であって、該式Xの化合物をパラトルエンスルホン酸に添加して、式XIの化合物を得る工程、

を包含する、方法。

## 【請求項14】

請求項13に記載の方法であって、

(1) 工程(a)は、さらに得られた溶液を、水を共沸除去しながら加熱還流して、前記式VIのイミン化合物を生じる工程を包含し；

(2) 工程(b)は、酸およびシリル化試薬を工程(a)からの該式VIの化合物と混合し、該溶液を加熱還流し、保護された式VIIのイミン化合物を得る工程を包含し；

(3) 工程(c)において、前記有機金属試薬は、適切な溶媒中にあり、該有機金属試薬は、ジエチル亜鉛、臭化エチル亜鉛、塩化エチル亜鉛、臭化エチルマグネシウム、塩化エチルマグネシウムおよびエチルリチウムからなる群より選択され；

30

(4) 工程(d)は、工程(c)からの前記VIIのイミン化合物を酸を用いて脱保護し、その後、塩基での処理により、前記IXの化合物を形成する工程を包含し；

(5) 工程(e)は、適切な溶媒中に前記式IXの化合物を溶解し、 $R^4HN_2$ を添加し、

$R^4HN_2$ の添加の後、 $NaIO_4$ 、 $Pb(OAc)_4$ 、 $H_5IO_6$ 、およびこれらの混合物からなる群より選択されるさらなる薬剤を添加して、前記式Xの中間体化合物を生じる工程を包含し、 $R^4$ は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびアラルキルからなる群より選択され；

40

(6) 工程(f)は、(1)適切な溶媒中に、工程(e)からの前記式Xの中間体化合物を溶解する工程、および(2)前記パラトルエンスルホン酸を添加して式XIの化合物を生じる工程を包含し；

(7) Gが、以下：シリル化試薬およびエステルからなる群より選択される保護基を表し；そして

(8) 前記式XIの化合物における酸は、スルホン酸、酒石酸、 $H_2SO_4$ 、 $HCl$ 、 $H_3PO_4$ 、 $HBr$ およびカルボン酸、ならびにこれらの混合物からなる群より選択される、

方法。

## 【請求項15】

50

請求項 14 に記載の方法であって、

(1) 工程 (b) における前記酸は、硫酸アンモニウム、硝酸アンモニウム、塩化アンモニウム、 $H_2SO_4$ 、 $HCl$ 、 $H_3PO_4$ 、クエン酸、塩化メシル、パラトルエンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸ピリジウム塩、アルキルスルホン酸およびこれらの混合物からなる群より選択され；

(2) 工程 (b) における前記シリル化試薬は、ヘキサメチルジシラザン、塩化 TMS および TMSOTF からなる群より選択され、該塩化 TMS は、トリエチルアミンと組み合わせて使用され、該 TMSOTF は、トリエチルアミンと組み合わせて使用され；

(3) 工程 (c) における前記適切な溶媒は、ベンゼン、トルエン、TBME、THF、DME、ジメトキシエタンおよびこれらの混合物からなる群より選択され；

(4) 工程 (d) における前記酸は、 $H_2SO_4$ 、 $HCl$ 、 $H_3PO_4$ 、クエン酸、塩化アンモニウムおよびこれらの混合物からなる群より選択され；

(5) 工程 (d) における塩基は、水酸化アンモニウム、金属水酸化物、金属酸化物、金属炭酸塩、金属重炭酸塩およびこれらの混合物からなる群より選択され、該金属は、リチウム、ナトリウム、カリウム、ルビジウム、セシウム、ベリリウム、マグネシウム、カルシウム、ストロンチウム、バリウム、アルミニウム、インジウム、タリウム、チタン、ジルコニウム、コバルト、銅、銀、亜鉛、カドミウム、水銀およびセリウムからなる群より選択される、方法。

【請求項 16】

請求項 15 に記載の方法であって、ここで：

(1) 工程 (a) における前記 R - 2 - ( - ) - フェニルグリシノールは、前記式 I I の化合物に関して、少なくとも 0.01 モル当量であり；

(2) 工程 (b) における前記酸は、前記式 V I の化合物に関して、少なくとも 0.2 モル当量であり；そして

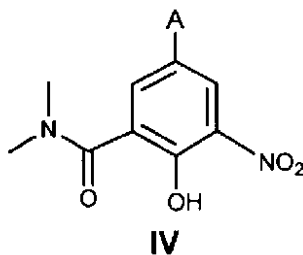
(3) 工程 (c) における前記有機金属試薬は、前記式 V I I 化合物に関して、0.1 ~ 5 モル当量である

方法。

【請求項 17】

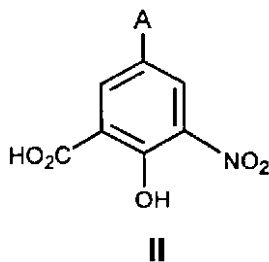
以下の式：

【化 29】



の化合物を生産する方法であって、式 I I：

【化 30】



の化合物を式 I V の化合物に変換する工程を包含し、A は、Br、Cl および I からなる群より選択される、方法。

## 【請求項 18】

請求項 17 に記載の方法であって、

(1) 前記置換基 A は Br であり；

(2) 前記式 I I の化合物は、適切な溶媒中で、適切な温度で適切な酸塩化物と反応され、次いで、得られた反応混合物は、ジメチルアミンと反応され；該酸塩化物とともに使用される該溶媒は、アセトニトリル、THF、t-ブチルメチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、酢酸エチル、ジメチルエーテルおよびクロロホルムからなる群より選択され；該酸塩化物は、塩化チオニルおよび塩化オキサリルからなる群より選択され；そして該ジメチルアミンは、ジエチルアミンガスまたはジメチルアミンの溶液であり、該ジメチルアミン溶液中で使用される溶媒は、アセトニトリル、THF、t-ブチルメチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、酢酸エチル、ジエチルエーテルおよびクロロホルムからなる群より選択される、方法。

10

## 【請求項 19】

請求項 18 に記載の方法であって、ここで：

(1) 前記酸塩化物は、塩化チオニルであり；

(2) 該酸塩化物とともに使用される前記溶媒は、アセトニトリルであり；そして

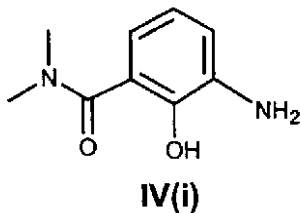
(3) 前記ジメチルアミンは、前記式 I I の化合物に関して、少なくとも 1 モル当量の濃度である、方法。

## 【請求項 20】

以下の式 I V ( i ) ；

20

【化 3 1】

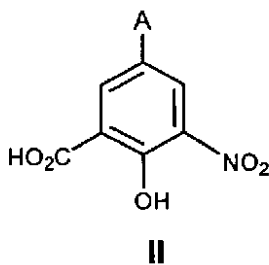


の化合物を生産する方法であって、以下：

(a) 前記式 I I ；

30

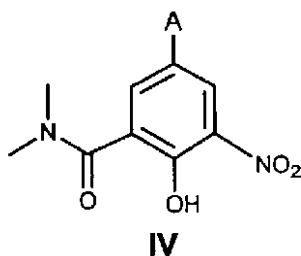
【化 3 2】



の化合物を、式 I V ；

40

【化 3 3】



の化合物に変換する工程であって、式 I I および I V の化合物において、A は、Br、C

50

1 および I からなる群より選択される、工程；ならびに

(b) 該式 I V の化合物を水素圧下で、適切な水素化触媒で水素化して、該式 I V ( i ) の化合物を形成する工程  
を包含する、方法。

【請求項 2 1】

請求項 2 0 に記載の方法であって、ここで：

(1) 前記置換基 A は Br であり；

(2) 工程 (a) は、適切な温度で適切な溶媒中で、前記式 I I の化合物を適切な酸塩化物と反応させて、得られた反応混合物を、ジメチルアミンと反応させる工程を包含し；  
該酸塩化物とともに使用される該溶媒は、アセトニトリル、THF、t-ブチルメチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、酢酸エチル、ジエチルエーテルおよびクロロホルムからなる群より選択され；該酸塩化物は、塩化チオニルおよび塩化オキサリルからなる群より選択され；そしてジメチルアミンは、ジメチルアミンガスまたはジメチルアミンの溶媒であり、該ジメチルアミン溶液中で使用される溶媒は、アセトニトリル、THF、t-ブチルメチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、酢酸エチル、ジエチルエーテルおよびクロロホルムからなる群より選択され；そして

(3) 工程 (b) は、前記式 I V の化合物と水素化触媒と適切な塩基との混合物を作製して、該混合物を H<sub>2</sub> 圧下で加圧する工程を包含し；該適切な塩基は、KOH、NaOH、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、NaHCO<sub>3</sub>、KHCO<sub>3</sub>、テトラメチルグアニジン、DBU、ジイソプロピルエチルアミンおよびこれらの混合物からなる群より選択され；そして該水素化触媒は、Pd/C、Pt/C、PdOH、およびラネーニッケルからなる群より選択される、方法。

【請求項 2 2】

請求項 2 1 に記載の方法であって、

(1) 工程 (a) において前記酸塩化物は、塩化チオニルであり；

(2) 工程 (a) において該酸塩化物とともに使用される溶媒は、アセトニトリルであり；

(3) 工程 (a) において前記ジメチルアミンは、前記式 I I の化合物に関して、少なくとも 1 モル当量の濃度であり；

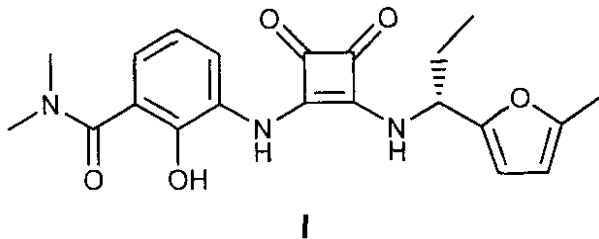
(4) 工程 (b) において前記水素化触媒は、Pd/C であり；

(5) 工程 (b) において前記 H<sub>2</sub> 圧力は、10 ~ 500 psi である、方法。

【請求項 2 3】

式 I :

【化 6 1】



の化合物を生産する方法であって、該方法は：

(a) 式 I I :

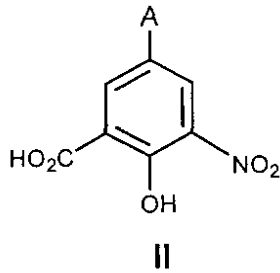
10

20

30

40

## 【化 6 2】



10

の化合物を、

アセトニトリル、THF、t-ブチルメチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、酢酸エチル、ジエチルエーテルおよびクロロホルムからなる群より選択される溶媒、ならびに塩化チオニルおよび塩化オキサリルからなる群より選択される酸塩化物中に溶解し、塩化オキサリルが使用される場合には触媒量のDMFが、必要に応じて使用され；

そして、得られた反応混合物の温度を、 $-20 \sim 110$  に調整し；

該反応混合物を、反応が完了したときに、 $5 \sim 10$  の温度に冷却し；

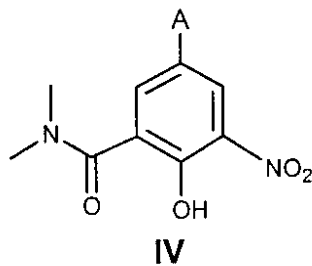
ジメチルアミンガスまたはジメチルアミンの溶液を、該式IIの化合物に対して少なくとも1モル当量の濃度で添加し、ここで、該ジメチルアミン溶液中で使用される溶媒は、アセトニトリル、THF、t-ブチルメチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、酢酸エチル、ジエチルエーテルおよびクロロホルムからなる群より選択され；

20

該得られた反応混合物の温度を、 $-20 \sim 50$  の温度に調整し；

該得られた反応混合物を、 $0 \sim 7$  のpHまで水性の酸によって酸性化し、式IV：

## 【化 6 3】



30

の化合物を生成し、Aは、該式IIおよび式IVの化合物において、Br、ClおよびIからなる群より選択される、工程；

(b) 該式IVの化合物を、該式IVの化合物と、

KOH、NaOH、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{NaHCO}_3$ 、 $\text{KHCO}_3$ 、テトラメチルグアニジン、DBU、ジイソプロピルエチルアミンおよびそれらの混合物からなる群より選択される塩基

Pd/C、Pt/C、PdOHおよびラネーニッケルからなる群より選択される水素化触媒；ならびに

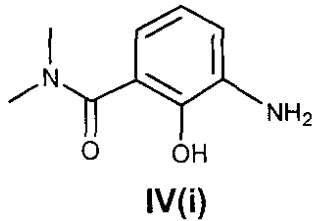
40

THF、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、アセトニトリル、酢酸エチルおよびそれらの混合物からなる群より選択される溶媒

と混合することによって該式IVの化合物を水素化し、該塩基は、該式IVの化合物に対して少なくとも1モル当量の濃度であり；そして

得られた混合物を、水素下で、 $10 \text{ psi} \sim 500 \text{ psi}$  の圧力で加圧し、式IV(i)：

【化 6 4】

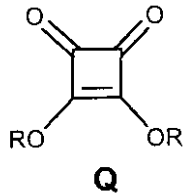


の中間体化合物を生成する、工程；

(c) 式 Q：

10

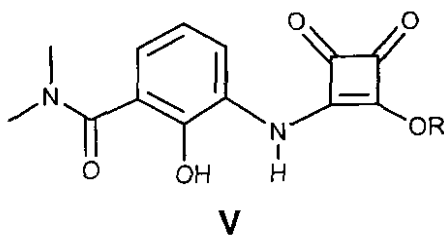
【化 6 5】



の化合物を、該式 I V ( i ) の化合物に対して少なくとも 1 モル当量の濃度で、該反応混合物へと添加し、該反応混合物は、工程 ( b ) において得られた該式 I V ( i ) の化合物を含有し、そして温度を、0 ~ 80 に調整して、式 V：

20

【化 6 6】

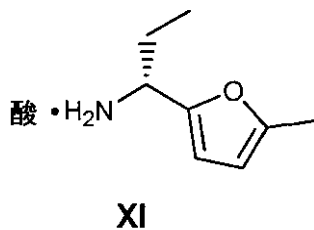


の化合物を生成し、ここで、該式 Q の化合物における R は、メチル、エチル、プロピルおよびイソプロピルからなる群より選択され、そして、該反応は、必要に応じて、KOH、NaOH、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、NaHCO<sub>3</sub>、KHCO<sub>3</sub>、テトラメチルグアニジン、DBU、ジイソプロピルエチルアミンおよびそれらの混合物からなる群より選択される塩基によって触媒される、工程；

30

(d1) 溶媒中で、工程 ( c ) からの該式 V の化合物と、式 X I：

【化 6 7】



40

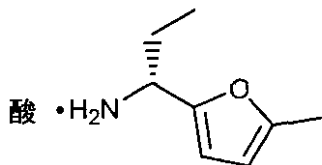
の化合物と、塩基とを混合し、得られた反応混合物を、20 ~ 150 の温度まで加熱し、そして次いで、該反応混合物を、3 ~ 7 の pH まで酸性化し、該式 I の化合物を生成する工程であって；該塩基は、ピリジン、ジメチルアミノピリジン (DMAPI)、ジイソプロピルエチルアミンおよび -N(R<sup>2</sup>)<sub>3</sub> からなる群より選択され；ここで、各 R<sup>2</sup> は、独立して、アルキルおよびシクロアルキルからなる群より選択され；そして該塩基は、該式 I V の化合物に対して少なくとも 1 モル当量の濃度で使用され；そして該溶媒は、二

50

トリル溶媒、エーテル溶媒およびアルコール溶媒からなる群より選択される、工程；あるいは

(d2) 式XI：

【化68】



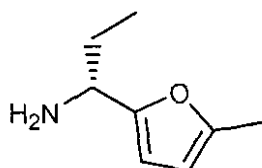
XI

10

の化合物と、水と、エーテルおよび塩化メチレンからなる群より選択される溶媒とを混合し；

得られた反応混合物を、塩基中で 7 ~ 14 の pH まで塩基性化し、該塩基は、NaOH、KOH、Mg(OH)<sub>2</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> からなる群より選択されて、該塩基性化は、0 ~ 50 の温度で実施されて、式XII：

【化69】



XII

20

の化合物を生成し；

工程(c)からの該式Vの化合物を、溶媒中に溶解し、該溶媒は、アルコール溶媒、トリル溶媒、エーテル溶媒およびトルエンからなる群より選択され；

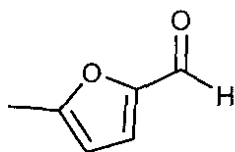
得られた溶液と、該式XIIの化合物とを混合し、そして必要に応じて、該得られた溶液に触媒量の塩基を添加して、式Iの化合物を生成する工程であって、ここで、該塩基は、ピリジンおよび -N(R<sup>3</sup>)<sub>3</sub> からなる群より選択され、ここで、R<sup>3</sup> は、アルキル、アリール、アラルキルおよびアリールアルキルからなる群より選択され、そして該得られた溶液の温度は、10 ~ 150 である、工程；

30

(e) 該式XIの化合物は：

溶媒中で、式III：

【化70】

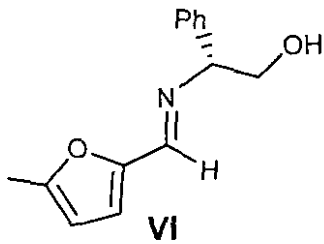


III

40

の化合物と、該式IIIの化合物に対して0.01モル当量のR-2-( )-フェニルグリシノールとを混合し、該溶媒は、芳香族溶媒、ハロゲン化溶媒、アルコール溶媒、トリル溶媒、エーテル溶媒およびそれらの混合物からなる群より選択され、そして得られた混合物を加熱還流して、式VI：

## 【化 7 1】



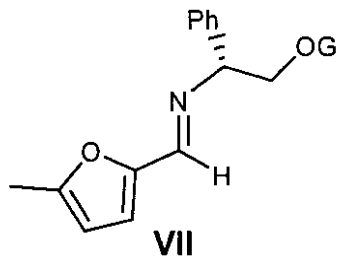
の化合物を生成し；

10

該式 V I の化合物を含有する溶液と、シリル化試薬とを混合し、該シリル化試薬は、ヘキサメチルジシラザン、塩化 T M S および T M S O T F からなる群より選択され、ここで、該塩化 T M S または T M S O T F は、アリール塩基またはアルキル塩基と組み合わせて使用され、そして酸が、該 V I の化合物に対して少なくとも 0 . 2 モル当量の濃度であり、該酸は、硫酸アンモニウム、硝酸アンモニウム、塩化アンモニウム、 $H_2SO_4$ 、 $HCl$ 、 $H_3PO_4$ 、クエン酸、塩化メシル、パラトルエンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸ピリジニウム塩およびアルカリスルホン酸からなる群より選択され、そして得られた反応混合物を、加熱還流して、式 V I I :

## 【化 7 2】

20

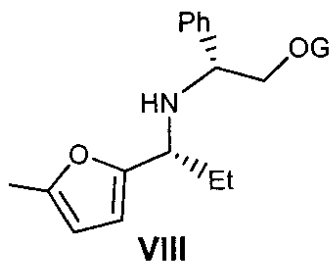


のイミン化合物を生成し、ここで、G は、使用されたシリル化試薬である保護基を表し；

該式 V I I のイミン化合物を、溶媒中で、0 ~ 80 の温度で有機金属触媒と混合し、該有機金属試薬は、ジエチル亜鉛、臭化エチル亜鉛、塩化エチル亜鉛、臭化エチルマグネシウム、塩化エチルマグネシウムおよびエチルリチウムからなる群より選択され、該有機金属試薬は、該式 V I I の化合物に対して 0 . 1 モル当量 ~ 5 モル当量の濃度で使用され、該溶媒は、ベンゼン、トルエン、T B M E、T H F、D M E、ジメトキシエタンおよびそれらの混合物からなる群より選択されて、式 V I I I :

30

## 【化 7 3】

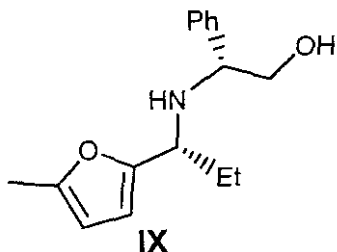


40

の化合物を生成し；

該式 V I I I の化合物を、冷却された水性の酸へと添加し、該酸は、該式 V I I I の化合物に対して 2 . 5 モル当量 ~ 5 モル当量の濃度であり、水および共溶媒を添加し、そして得られた混合物を混合し、該混合物に塩基を添加して、水相の pH を 9 ~ 13 に調整して、式 I X :

## 【化74】



の化合物を生成し、

10

該共溶媒は、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、*sec*-ブタノール、ペンタノール、ヘキサノール、ヘプタノール、オクタノールおよびそれらの混合物からなる群より選択され

該塩基は、水酸化アンモニウム、金属水酸化物、金属酸化物、金属炭酸塩、金属重炭酸塩およびそれらの混合物からなる群より選択され、ここで、該金属は、リチウム、ナトリウム、カリウム、ルビジウム、セシウム、ベリリウム、マグネシウム、カルシウム、ストロンチウム、バリウム、アルミニウム、インジウム、タリウム、チタニウム、ジルコニウム、コバルト、銅、銀、亜鉛、カドミウム、水銀およびセリウムからなる群より選択されるか、または

該塩基は、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>12</sub>) アルカノールおよび (C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルカノールの金属塩からなる群より選択され、ここで、該金属は、Li、Na、KおよびMgからなる群より選択され；

20

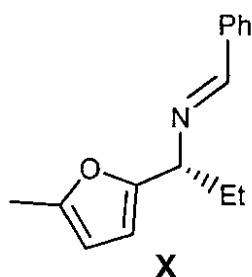
該式IXの化合物を、溶媒中に溶解し、該溶媒は、水、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、*sec*-ブタノール、ペンタノール、ヘキサノール、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシメタン、ジグリム、1,4-ジオキサンおよびそれらの混合物からなる群より選択され、

得られた溶液を、-5 ~ 20 の温度に冷却し、

R<sup>4</sup>NH<sub>2</sub>を該溶液に添加し、そして、次いで、NaIO<sub>4</sub>、Pb(OAc)<sub>4</sub>、H<sub>5</sub>IO<sub>6</sub>およびそれらの混合物からなる物質を添加して、式X：

## 【化75】

30

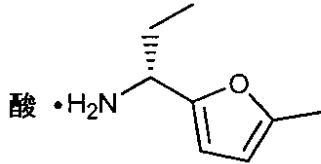


の化合物を生成し、そして、ここで、R<sup>4</sup>は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキルからなる群より選択され；

40

該式Xの化合物を、溶媒中に溶解し、そして得られた溶液を、好ましくは、-50 ~ 80 の範囲の温度で、酸溶液へと添加して、式XI：

## 【化 7 6】



XI

の化合物を生成し、該化合物 X I は、塩であり、

ここで、該溶媒は、炭化水素溶媒およびエーテルならびにそれらの混合物からなる群より選択され、そして、

該酸は、パラトルエンスルホン酸である、工程によって調製される、工程を包含する、方法。

## 【請求項 2 4】

請求項 2 3 に記載の方法であって：

工程 ( a ) の前記式 I V の化合物の調製において、前記式 I I の化合物の反応混合物および前記酸塩化物は、4 0 ~ 9 0 であり、該ジメチルアミンは、該式 I I の化合物に対して少なくとも 2 モル当量の濃度であり、該反応混合物の温度は、0 ~ 2 5 であり、該反応混合物は、1 ~ 5 の p H に酸性化され、該水性の酸のための該酸は、H C l、H<sub>2</sub> S O<sub>4</sub>、H<sub>3</sub> P O<sub>4</sub> およびそれらの混合物からなる群より選択され；

工程 ( b ) の前記式 I V の化合物の水素化において、前記塩基は、N a<sub>2</sub> C O<sub>3</sub>、K<sub>2</sub> C O<sub>3</sub> およびそれらの混合物からなる群より選択され、該塩基は、1 . 0 5 モル当量 ~ 1 . 5 モル当量の濃度で使用され、該触媒は、P d / C および P d O H からなる群より選択され、該溶媒は、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールおよびそれらの混合物からなる群より選択され、該水素圧は、2 0 p s i ~ 2 0 0 p s i であり；

工程 ( c ) の前記式 Q の化合物と、前記式 I V ( i ) の化合物との反応において、該式 Q の化合物は、1 モル当量 ~ 2 モル当量の濃度で使用され、前記温度は、2 0 ~ 5 0 であり、そして前記任意の塩基は、N a<sub>2</sub> C O<sub>3</sub>、K<sub>2</sub> C O<sub>3</sub> およびそれらの混合物からなる群より選択され；

工程 ( d 1 ) の前記式 V の化合物と、前記式 X I の化合物との反応において、前記塩基は、該式 V の化合物に対して 1 モル当量 ~ 2 モル当量の量で使用され、前記溶媒は、アルコール溶媒およびニトリル溶媒からなる群より選択され、前記温度は、4 0 ~ 8 0 であり、そして前記 p H は、3 ~ 5 であり；

工程 ( 2 d ) の該式 V の化合物と前記式 X I I の化合物との反応において：

該式 X I の化合物との混合物は、1 0 ~ 4 0 の温度で、N a O H または K O H によって 1 0 ~ 1 4 の p H まで塩基性化され、該式 X I I の化合物を生成し、

該式 V の化合物は、アルコール溶媒中に溶解され、

該式 X I I の化合物は、該式 V の化合物に対して 1 モル当量の濃度で使用され、

前記触媒塩基は、ピリジンおよび - N ( R<sup>3</sup> )<sub>3</sub> からなる群より選択され、ここで、各 R<sup>3</sup> は、独立して、エチル、イソプロピル、プロピル、ブチル、フェニル、トリルおよびベンジルからなる群より選択され、そして

該式 X I I の化合物を有する前記得られた溶液の前記温度は、4 0 ~ 8 0 であり；

工程 ( e ) の前記式 I I I の化合物から前記式 V I の化合物を生成するための反応において、前記 R - 2 - ( - ) - フェニルグリシノールは、0 . 5 モル当量 ~ 1 . 5 モル当量の濃度であり、そして該 R - 2 - ( - ) - フェニルグリシノールの前記溶媒は、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、塩化メチレン、クロロベンゼン、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、n - プロパノール、ブタノール、アセトニトリル、T H F および t - ブチルメチルエーテルからなる群より選択され；

工程 ( e ) の該式化合物 V I から前記式 V I I の化合物を生成するための反応において

10

20

30

40

50

、前記シリル化試薬は、ヘキサメチルジシラザン、塩化TMS、TMSOTFからなる群より選択され、該塩化TMSまたはTMSOTFは、トリエチルアミンと組み合わせて使用され、そして前記酸は、硫酸アンモニウム、硝酸アンモニウムおよび塩化アンモニウムからなる群より選択され、該酸は、該式VIの化合物に対して少なくとも0.4モル当量の濃度であり；

工程(e)の前記式VIIの化合物から前記式VIIIの化合物を生成するための反応において、前記有機金属試薬は、該式VIIの化合物に対して1モル当量～5モル当量の濃度で使用され、前記溶媒は、THF、TBMEおよびそれらの混合物からなる群より選択され、そして前記温度は、10～50であり；

工程(e)の該式IIIIの化合物から前記式IXの化合物を生成するための反応において、前記冷却された水性の酸は、0～15の温度であり、前記酸は、 $H_2SO_4$ 、HCl、 $H_3PO_4$ およびそれらの混合物からなる群より選択され、該酸は、該式VIIIの化合物に対して2.5モル当量～3モル当量の濃度であり、前記共溶媒は、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、sec-ブタノール、ペンタノール、ヘキサノール、ヘプタノール、オクタノールおよびそれらの混合物からなる群より選択され、前記塩基は、KOH、NaOH、 $NH_4OH$ 、LiOHおよびCsOHからなる群より選択され、前記pHは、10～11に調整され、

工程(e)の該式IXの化合物から前記式Xの化合物を生成するための反応において、前記得られた溶液は、0～15に冷却され、そして前記 $R^4$ は、( $C_1$ ～ $C_3$ )アルキルであり；そして

工程(e)の該式Xの化合物から前記式XIの化合物を生成する反応において、該式XIの化合物は、溶媒中に溶解され、該溶媒は、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、ジエチルエーテル、ジプロピルエーテルおよびジブチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン、ジグリム、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフランおよびそれらの混合物からなる群より選択され、そして前記温度は、-20～20である、

方法。

#### 【請求項25】

請求項24に記載の方法であって、ここで：

工程(a)の前記式IVの化合物の調製において、前記式IIの化合物は、アセトニトリルおよび塩化チオニル中に溶解され、前記温度は65～75であり、前記ジメチルアミンは、アセトニトリル中に溶解され、該ジメチルアミンは、該式IIの化合物に対して2.5モル当量の濃度であり、前記反応混合物の前記温度は、5～10であり、該反応混合物は、2～3のpHまで酸性にされ、前記水性の酸は $H_2SO_4$ であり、そして前記置換基AはBrであり；

工程(b)の該式IVの化合物の水素化において、前記塩基は、1.05モル当量～1.1モル当量の濃度で使用される $K_2CO_3$ であり、前記触媒は、Pd/Cであり、前記溶媒はエタノールであり、そして前記水素圧は、100psi～120psiであり；

工程(c)の前記式Qの化合物と該式IV(i)の化合物との反応において、該式Qの化合物は、1.3モル当量～1.5モル当量の濃度で使用され、前記温度は、25～35であり、Rはエチルであり、そして前記任意の塩基は、 $K_2CO_3$ であり；

工程(d1)の前記式Vの化合物と前記式XIとの化合物との反応において、該式XIの化合物は、1.1モル当量の濃度で使用され、前記塩基は、該式Vの化合物に対して1.3モル当量～1.5モル当量の量で使用されるトリエチルアミンであり、前記溶媒は、アセトニトリルであり、前記温度は、60～70であり、そして前記pHは4であり；

工程(d2)の該式Vの化合物と前記式XIIとの化合物との反応において、該式XIの化合物とともに使用される前記溶媒は、t-ブチルメチルエーテルであり、該式XIの化合物との前記混合物は、NaOHを用いて、20～30の温度で、12.5～13.5のpHまで塩基性にされて該XIIの化合物を生成し、該式Vの化合物は、n-プロ

10

20

30

40

50

パノール溶媒中に溶解され、該式 X I I の化合物は、該式 V の化合物に対して 1 . 1 モル当量の濃度で使用され、前記触媒の塩基は、ジイソプロピルエチルアミンであり、該式 X I I の化合物を有する前記得られる溶液の前記温度は、60 ~ 70 であり；

工程 ( e ) の前記式 I I I の化合物から前記式 V I の化合物を生成するための反応において、前記 R - 2 - ( - ) - フェニルグリシノールは、0 . 9 モル当量 ~ 1 . 1 モル当量の濃度であり、そして該 R - 2 - ( - ) - フェニルグリシノールに対する前記溶媒は、T H F であり；

工程 ( e ) の該式 V I の化合物から前記式 V I I の化合物を生成するための反応において、前記シリル化試薬は、ヘキサメチルジシラザンであり、そして前記酸は、該式 V I の化合物に対して少なくとも 0 . 5 モル当量の濃度での、硫酸アンモニウムであり；

工程 ( e ) の該式 V I I の化合物から前記式 V I I I の化合物を生成するための反応において、前記有機金属試薬は、該式 V I I の化合物に対して 2 モル当量 ~ 3 モル当量の濃度で使用される臭化エチルマグネシウムであり、前記溶媒は T B M E であり、そして前記温度は、20 ~ 35 であり；

工程 ( e ) の該式 V I I I の化合物から前記式 I X の化合物を生成するための反応において、前記冷却された水性の酸は、0 ~ 10 の温度にあり、該酸は H <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> であり、該酸は、該式 V I I I の化合物に対して 2 . 5 モル当量の濃度であり、前記共溶媒は、s e c - ブタノールであり、前記塩基は、N H <sub>4</sub> O H であり、そして前記 p H は、1 1 に調整され、

工程 ( e ) の該式 I X の化合物から前記 X の化合物を生成するための反応において、該式 I X の化合物は、エタノール中に溶解され、そして前記得られた溶液は、0 ~ 10 まで冷却され、前記 R <sup>4</sup> はメチルであり、そして前記試薬は N a I O <sub>4</sub> であり；そして

工程 ( e ) の該式 X の化合物から前記式 X I の化合物を生成するための反応において、該式 X I の化合物は T H F 中に溶解され、そして前記温度は、0 ~ 10 である、  
方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

本出願は、2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチル - 3 - [ [ 2 - [ [ 1 ( R ) - ( 5 - メチル - 2 - フラニル ) プロピル ] アミノ ] - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - シクロブテン - 1 - イル ] アミノ ] ベンズアミド合成の新規プロセスを開示する。

【背景技術】

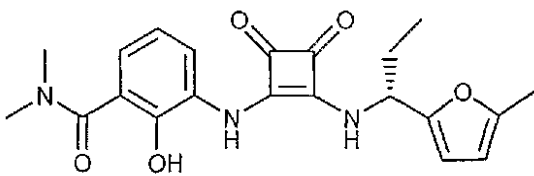
【0002】

(発明の背景)

2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチル - 3 - [ [ 2 - [ [ 1 ( R ) - ( 5 - メチル - 2 - フラニル ) プロピル ] アミノ ] - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - シクロブテン - 1 - イル ] アミノ ] ベンズアミド ( 式 I の化合物 ) :

【0003】

【化97】



I

は、米国出願番号第 10 / 122 , 841 号 ( 2002 年 4 月 15 日出願、現在放棄 )、  
同上第 10 / 208 , 412 号 ( 2002 年 7 月 30 日出願 )、および同上第 10 / 24  
1 , 326 号 ( 2002 年 9 月 11 日出願 ) に開示され、各々の開示は、本明細書中に参

10

20

30

40

50

考として援用される。この式 I の化合物はまた、W O O 2 / 0 8 3 6 2 4 ( 2 0 0 2 年 4 月 1 5 日出願、2 0 0 2 年 1 0 月 2 4 日公開 ) に開示される。

【 0 0 0 4 】

式 I の化合物は、C X C ケモカイン媒介性疾患を処置するために有用である。ケモカインは、走化性サイトカインであり、種々の細胞によって放出され、炎症および腫瘍増殖の部位にマクロファージ、T 細胞、好酸球、好塩基球、好中球および内皮細胞を誘引する。この C X C ケモカインとしては、インターロイキン - 8 ( I L - 8 )、好中球活性化タンパク質 - 1 ( N A P - 1 )、好中球活性化タンパク質 - 2 ( N A P - 2 )、G R O 、 G R O 、 G R O 、 E N A - 7 8、G C P - 2、I P - 1 0、M I G および P F 4 が挙げられる。

10

【 0 0 0 5 】

C X C ケモカインレセプターにおいて活性を調節することを可能とする化合物に対する要求が依然として存在している。例えば、(炎症部位への好中球サブセットおよび T 細胞サブセットの走化作用および腫瘍の増殖を引き起こす) I L - 8 産生の増加に関連する状態は、I L - 8 レセプター結合のインヒビターである化合物によって恩恵を得る。

【 0 0 0 6 】

C X C ケモカインレセプターに結合するアンタゴニストの重要性を考慮すると、このようなアンタゴニストを生成する新規の方法は、常に興味深い。

【 発明の開示 】

【 課題を解決するための手段 】

20

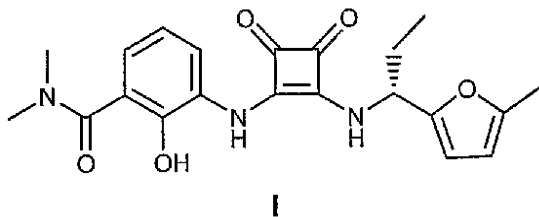
【 0 0 0 7 】

( 発明の要旨 )

本発明は、以下の式 I の化合物 :

【 0 0 0 8 】

【 化 9 8 】

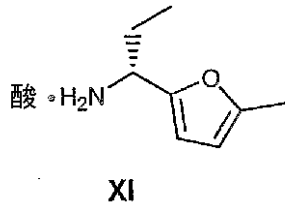
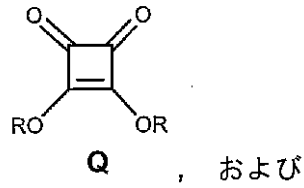
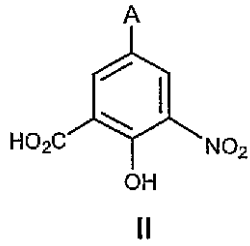


30

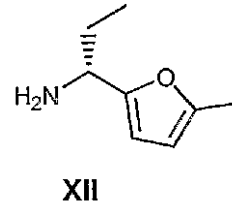
を生成するためのプロセスに関し、以下の式 I I、式 Q、および式 X I または式 X I I の化合物 :

【 0 0 0 9 】

【化 9 9】



または



10

を用いる。

【0010】

ここでAは、Br、ClおよびIからなる群から選択され（Brを用いることが好ましい）；そしてRは、(C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>)アルキルを示す。

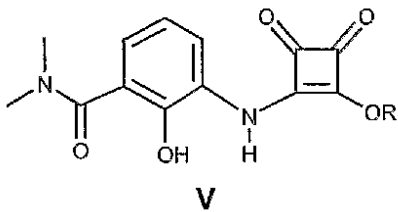
20

【0011】

本発明はまた、以下の式V：

【0012】

【化100】



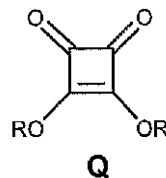
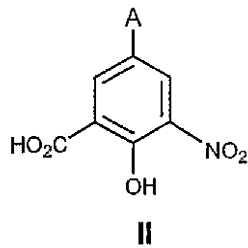
30

の化合物を生成するためのプロセスに関し、

以下の式IIおよび式Q：

【0013】

【化101】



40

の化合物を用いる。

【0014】

ここでAは、Br、ClおよびIからなる群から選択され（Brを用いることが好ましい）；Rは、(C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>)アルキルを示す。

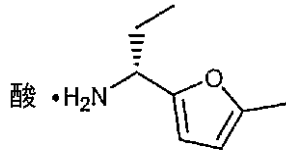
【0015】

本発明はまた、以下の式XIまたは式XII：

【0016】

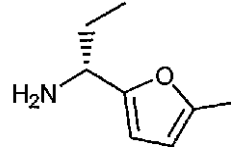
50

【化102】



XI

または



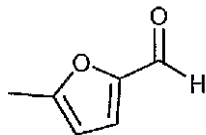
XII

の化合物を生成することに関し、

以下の式 I I I :

【0017】

【化103】



III

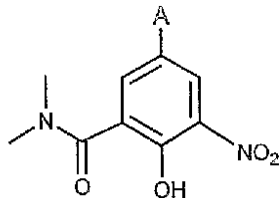
の化合物を用いる。

【0018】

本発明はまた、以下の式 I V :

【0019】

【化104】



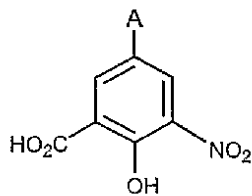
IV

の化合物を生成するためのプロセスに関し、

以下の式 I I :

【0020】

【化105】



II

の化合物を用いる。

【0021】

ここでAは、Br、ClおよびIからなる群から選択される(Brを用いることが好ましい)。

【0022】

本発明はまた、以下の式 I V ( i ) :

【0023】

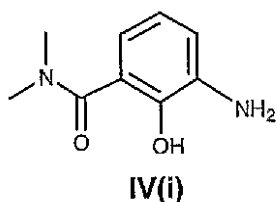
10

20

30

40

【化106】

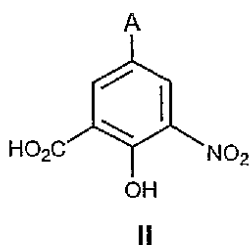


の化合物を生成するためのプロセスに関し、

以下の式 I I :

【0024】

【化107】



の化合物を用いる。

【0025】

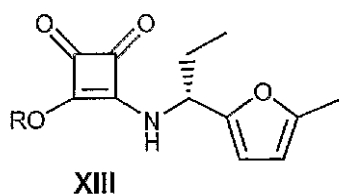
ここでAは、Br、ClおよびIからなる群から選択される（Brを用いることが好ましい）。

【0026】

本発明はまた、以下の式 X I I I :

【0027】

【化108】

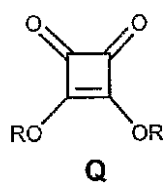


の化合物を生成するためのプロセスに関し、

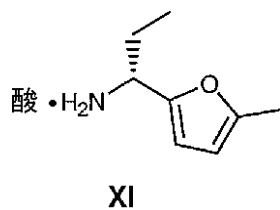
以下の式 Q および式 X I または式 Q および式 X I I :

【0028】

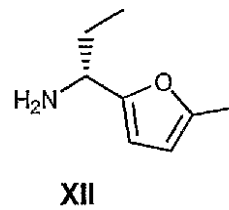
【化109】



および



または



の化合物を用いる。

【0029】

本発明はまた、本発明のプロセスの間に生成される以下の中間化合物：

10

20

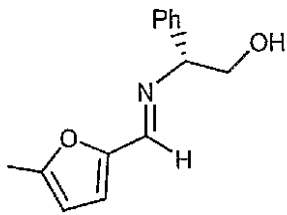
30

40

50

【 0 0 3 0 】

【 化 1 1 0 】



に関する。

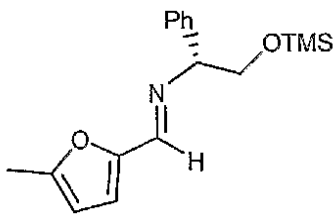
10

【 0 0 3 1 】

本発明はまた、本発明のプロセスの間に生成される以下の中間化合物：

【 0 0 3 2 】

【 化 1 1 1 】



20

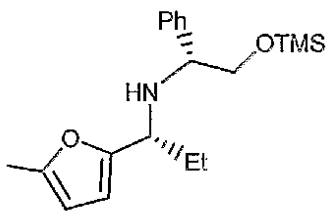
に関する。

【 0 0 3 3 】

本発明はまた、本発明のプロセスの間に生成される以下の中間化合物：

【 0 0 3 4 】

【 化 1 1 2 】



30

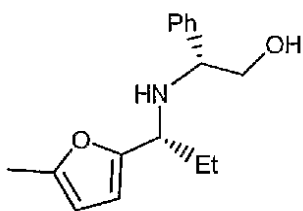
に関する。

【 0 0 3 5 】

本発明はまた、本発明のプロセスの間に生成される以下の中間化合物：

【 0 0 3 6 】

【 化 1 1 3 】



40

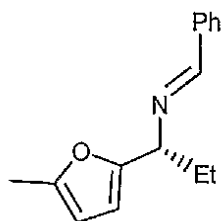
に関する。

【 0 0 3 7 】

本発明はまた、本発明のプロセスの間に生成される以下の中間化合物：

【 0 0 3 8 】

## 【化 1 1 4】



に関する。

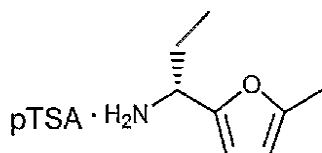
## 【 0 0 3 9】

10

本発明はまた、本発明のプロセスの間に生成される以下の中間化合物：

## 【 0 0 4 0】

## 【化 1 1 5】



に関する。

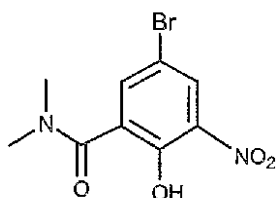
20

## 【 0 0 4 1】

本発明はまた、本発明のプロセスの間に生成される以下の中間化合物：

## 【 0 0 4 2】

## 【化 1 1 6】



30

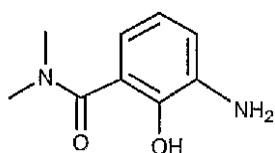
に関する。

## 【 0 0 4 3】

本発明はまた、本発明のプロセスの間に生成される以下の中間化合物：

## 【 0 0 4 4】

## 【化 1 1 7】



40

に関する。

## 【 0 0 4 5】

式 I の化合物を生成するための本プロセスは、複数の利点を有する：5 - ブロモ - 3 - ニトロサリチル酸は、容易に入手可能であり、費用がかからず、式 IV ( i ) の不安定な還元性中間化合物を単離する必要がなく、式 XI の化合物は、カラムクロマトグラフィーおよびアミンのキラル純度が向上した化合物 XI の塩形成を必要としないためにより容易に精製される。

## 【 0 0 4 6】

50

## (発明の定義)

本明細書中で用いられる場合、以下の用語は、そうでないことが示されない限り、以下の意味を有する。

## 【0047】

「g」 = グラム

「HPLC」 = 高速液体クロマトグラフィー

「DBU」 = 1, 8 - ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ - 7 - エン :

「DMA P」 = 4 - ジメチルアミノピリジン

「DME」 = ジメチルエーテル

「DMF」 = N, N - ジメチルホルムアミド

「DMSO」 = ジメチルスルホン酸

「MHz」 = メガヘルツ

「mL」 = ミリメートル

「Mp」 = 融点

「NMR」 = 核磁気共鳴分光法

「THF」 = テトラヒドロフラン

「TMS」 = トリメチルシリル

「TMSOTf」 = トリメチルシリル - O - トリフレート

「TBME」 = t - ブチルメチルエーテル

「アルキル」は、脂肪族炭化水素基であって、直鎖状でも分枝状でもよく、その鎖の中に、約1個～約20個の炭素原子を含有する基を意味する。好ましいアルキル基は、その鎖の中に、約1個～約12個の炭素原子を含有する。より好ましいアルキル基は、その鎖の中に、約1個～約6個の炭素原子を含有する。分枝状とは、直鎖状のアルキル鎖に、1つ以上の低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、またはプロピル）が結合されていることを意味する。「低級アルキル」は、その鎖内に、約1個～約6個の炭素原子を有し、直鎖状または分枝状であり得る基を意味する。用語「置換アルキル」は、そのアルキル基が、1つ以上の置換基で置換されることを意味し、この各置換基は、ハロ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、-NH（アルキル）、-NH（シクロアルキル）-NH（アルキル）<sub>2</sub>、カルボキシ、および-C（O）O - アルキルからなる群より独立して選択される。適切なアルキル基の非限

## 【0048】

「アルケニル」は、少なくとも一つの炭素 - 炭素二重結合を含む脂肪族炭化水素基であって、直鎖状でも分枝状でもよく、その鎖の中に、約2個～約15個の炭素原子を含有する基である。好ましいアルケニル基は、その鎖の中に、約2個～約12個の炭素原子を含有する。より好ましくは、その鎖の中に、約2個～約6個の炭素原子を含有する。分枝状とは、直鎖状のアルケニル鎖に、1つ以上の低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、またはプロピル）が結合されていることを意味する。「低級アルケニル」は、その鎖内における、約2個～約6個の炭素原子を意味し、これは直鎖状でも分枝状でも良い。用語「置換アルケニル」は、そのアルキル基が、1つ以上の置換基で置換されることを意味し、この各置換基は、ハロ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シアノ、およびアルコキシからなる群より独立して選択される。適切なアルケニル基の非限定的な例としては、エテニル、プロペニル、n - ブテニル、3 - メチルブト - 2 - エニル、n - ペンテニル、オクテニルおよびデセニルが挙げられる。

## 【0049】

「アルキニル」は、少なくとも一つの炭素 - 炭素三重結合を含み、そして直鎖状であっても分枝状であってもよく、そしてその鎖中に約2～約15個の炭素原子を含む、脂肪族炭化水素基を意味する。好ましいアルキニル基は、その鎖中に約2～約12個の炭素原子

10

20

30

40

50

を有し；そしてより好ましくは、その鎖中に約 2 ～ 約 4 個の炭素原子を有する。分枝状とは、1 つ以上の低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、またはプロピル）が、直鎖アルキニル鎖に結合していることを意味する。「低級アルキニル」は、直鎖状であっても分枝状であってもよい鎖中の約 2 ～ 約 6 個の炭素原子を意味する。適切なアルキニル基の非限定的な例としては、エチニル、プロピニル、2 - ブチニル、3 - メチルブチニル、n - ペンチニル、およびデシニルが挙げられる。用語「置換アルキニル」は、そのアルキニル基が 1 つ以上の置換基によって置換されることを意味し、この各置換基は、アルキル、アリール、およびシクロアルキルからなる群より独立して選択される。

【 0 0 5 0 】

「アリール」とは、約 6 個 ～ 約 1 4 個の炭素原子、好ましくは、約 6 個 ～ 約 1 0 個の炭素原子を含む、芳香族の単環式または多環式の環系を意味する。アリール基は、1 つ以上の「環系置換基」で必要に応じて置換され得、これらの置換基は、同じであっても異なってもよく、本明細書中で定義されるとおりである。適切なアリール基の非限定的な例としては、フェニルおよびナフチルが挙げられる。

10

【 0 0 5 1 】

「ヘテロアリール」とは、約 5 個 ～ 約 1 4 個の環原子、好ましくは約 5 個 ～ 約 1 0 個の環原子を含む、芳香族の単環式または多環式の環系を意味し、ここで、これらの環原子のうち 1 つ以上は、単独でかまたは組み合わせで、炭素以外の元素（例えば、窒素、酸素または硫黄）である。好ましいヘテロアリールは、約 5 個 ～ 約 6 個の環原子を含む。「ヘテロアリール」は、1 つ以上の「環系置換基」で必要に応じて置換され得、この置換基は、同じであっても異なってもよく、本明細書中で定義されるとおりである。ヘテロアリールの基礎名称の前に付く接頭後アザ、オキサまたはチアは、少なくとも 1 つの窒素原子、酸素原子または硫黄原子がそれぞれ、環原子として存在することを意味する。ヘテロアリールの窒素原子は、必要に応じて、対応する N - オキシドに酸化され得る。適切なヘテロアリールの非限定的な例としては、ピリジル、ピラジニル、フラニル、チエニル、ピリミジニル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラザニル、ピロリル、ピラゾリル、チロアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミダゾ [ 1, 2 - a ] ピリジニル、イミダゾ [ 2, 1 - b ] チアゾリル、ベンゾフラザニル、インドリル、アザインドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、イミダゾリル、チエノピリジニル、キナゾリニル、チエノピリミジニル、ピロロピリジニル、イミダゾピリジニル、イソキノリニル、ベンゾアザインドリル、1, 2, 4 - トリアジニル、ベンゾチアゾリルなどが挙げられる。

20

30

【 0 0 5 2 】

「アラルキル」とは、アリール - アルキル基を意味し、ここで、アリールおよびアルキルは先に記載された通りである。好ましいアラルキルは、低級アルキル基を含む。適切なアラルキル基の非限定的な例としては、ベンジル、2 - フェネチル、およびナフタレニルメチルが挙げられる。親部分への結合は、アルキルを介する結合である。

【 0 0 5 3 】

「アルキルアリール」とは、アルキル - アリール基を意味し、ここでアルキルおよびアリールは、先に記載された通りである。好ましいアルキルアリールは、低級アルキル基を含む。適切なアルキルアリール基の非限定的な例は、o - トリル、p - トリルおよびキシリルが挙げられる。親部分への結合は、アリールを介する結合である。

40

【 0 0 5 4 】

「シクロアルキル」とは、約 3 個 ～ 約 1 0 個の炭素原子、好ましくは約 5 個 ～ 約 1 0 個の炭素原子を含む、非芳香族の、単環式または多環式の環系を意味する。好ましいシクロアルキル環は、約 5 個 ～ 約 7 個の環原子を含む。シクロアルキルは、1 つ以上の「環系置換基」で必要に応じて置換され得、この置換基は、同じであっても異なってもよく、上記で定義されるとおりである。適切な単環式シクロアルキルの非限定的な例としては、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどが挙げられる。

50

適切な多環式シクロアルキルの非限定的な例としては、1 - デカリン、ノルボルニル、アダマンチルなどが挙げられる。

【0055】

「ハロ」とは、フッ素基、塩素基、臭素基、またはヨウ素基を意味する。フッ素基、塩素基または臭素基が好ましく、そしてフッ素基および塩素基がより好ましい。

【0056】

「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を意味する。フッ素、塩素または臭素が好ましく、そしてフッ素および塩素がより好ましい。

【0057】

「環系置換基」とは、芳香族または非芳香族環系に結合した置換基を意味し、これは、例えば、その環系上の利用可能な水素を置き換える。環系置換基は、各々独立して、アリーール、ヘテロアリーール、アラルキル、アルキルアリーール、アラルケニル、ヘテロアラルキル、アルキルヘテロアリーール、ヘテロアラルケニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アリーールオキシ、アラルコキシ、アシル、アロイル、ハロ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アリーールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アリーールスルホニル、ヘテロアリーールスルホニル、アルキルスルフィニル、アリーールスルフィニル、ヘテロアリーールスルフィニル、アルキルチオ、アリーールチオ、ヘテロアリーールチオ、アラルキルチオ、ヘテロアラルキルチオ、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、 $Y_1 Y_2 N -$ 、 $Y_1 Y_2 N -$  アルキル -、 $Y_1 Y_2 N C(O) -$  および  $Y_1 Y_2 N S O_2 -$  からなる群から選択され、ここで、 $Y_1$  および  $Y_2$  は、各々独立して、水素、アルキル、アリーールおよびアラルキルからなる群から選択される。

【0058】

「シクロアルケニル」とは、非芳香族の単環式または多環式環系を意味し、これは、3個～10個の炭素原子、好ましくは、5個～10個の炭素原子を含み、少なくとも1個の炭素 - 炭素二重結合を有する。好ましいシクロアルケニル環は、約5個～約7個の環原子を含む。シクロアルケニルは、1つ以上の「環系置換基」で必要に応じて置換され得、この置換基は、同じであっても異なってもよく、上記で定義されるとおりである。適切な単環式シクロアルケニルの非限定的な例としては、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニルなどが挙げられる。適切な複環式シクロアルケニルの非限定的な例は、ノルボルニレニル (norbornylene) である。

【0059】

「ヘテロシクレニル」とは、非芳香族の単環式または多環式環系を意味し、これは、約3個～約10個の環原子 (好ましくは、約5個～約10個の環原子) を含み、ここで、その環系内の原子の1個またはそれ以上は、炭素以外の元素 (例えば、窒素、酸素またはイオウ原子) 単独または組合せであり、そして少なくとも1個の炭素 - 炭素二重結合または炭素 - 窒素二重結合を含有する。この環系には、隣接した酸素原子および/またはイオウ原子は存在しない。好ましいヘテロシクレニル環は、約5個～約6個の環原子を含有する。ヘテロシクレニルの基礎名称の前のアザ、オキサまたはチアの接頭語とは、環原子として、少なくとも、窒素原子、酸素原子またはイオウ原子がそれぞれ存在していることを意味する。このヘテロシクレニルは、必要に応じて、1個またはそれ以上の環系置換基で置換でき、ここで、「環系置換基」は、上で定義したとおりである。このヘテロシクレニルの窒素原子またはイオウ原子は、必要に応じて、対応するN - オキシド、S - オキシドまたはS, S - ジオキシドに酸化できる。適当な単環式アザヘテロシクレニル基の非限定的な例には、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリジン、1, 2 - ジヒドロピリジル、1, 4 - ジヒドロピリジル、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン、1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン、2 - ピロリニル、3 - ピロリニル、2 - イミダゾリニル、2 - ピラゾリニルなどが挙げられる。適当なオキサヘテロシクレニル基の非限定的な例には、3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラン、ジヒドロフラニル、フルオロジヒドロフラニルなどが挙げられる。適当な多環式オキサヘテロシクレニル基の非限定的な例は、7 - オキサビシクロ [

10

20

30

40

50

2.2.1] ヘプテニルである。適当な単環式チアヘテロシクレニル環の非限定的な例には、ジヒドロチオフエニル、ジヒドロチオピラニルなどが挙げられる。

【0060】

「ヘテロシクリル」とは、非芳香族の一環式または多環式環系を意味し、これは、約3個～約10個の炭素原子、好ましくは、約5個～約10個の炭素原子を含み、ここで、その環系内の原子の1個またはそれ以上は、炭素以外の元素（例えば、窒素、酸素またはイオウ）単独またはその組合せである。この環系には、隣接した酸素原子および/またはイオウ原子は存在しない。好ましいヘテロシクリル類は、約5個～約6個の環原子を含有する。ヘテロシクリルの基礎名称の前のアザ、オキサまたはチアの接頭語とは、環原子として、少なくとも、窒素原子、酸素原子またはイオウ原子がそれぞれ存在していることを意味する。このヘテロシクリルは、必要に応じて、1個またはそれ以上の「環系置換基」（これは、同一でも異なってもよく、そして本明細書中で定義したとおりである）で置換できる。このヘテロシクリルの窒素原子またはイオウ原子は、必要に応じて、対応するN-オキシド、S-オキシドまたはS, S-ジオキシドに酸化できる。適当な単一環式ヘテロシクリル環の非限定的な例には、ピペリジル、ピロリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、1,3-ジオキサニル、1,4-ジオキサニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、テトラヒドロチオピラニルなどが挙げられる。

10

【0061】

「アラルケニル」とは、アリール-アルケニル基を意味し、ここで、アリールおよびアルケニルは先に定義された通りである。好ましいアラルケニルは、低級アルケニル基を含む。適切なアラルケニル基の非限定的な例としては、2-フェネテニルおよび2-ナフタレテニルが挙げられる。親部分への結合は、アルケニルを介する結合である。

20

【0062】

「ヘテロアラルキル」は、ヘテロアリール-アルキル基を意味し、ここで、ヘテロアリールおよびアルキルは、上記の通りである。好ましいヘテロアラルキルは、低級アルキル基を含む。適切なアラルキル基の非限定的な例としては、ピリジルメチル、2-(フラン-3-イル)エチルおよびキノリン-3-イルメチルが挙げられる。親部分に対する結合は、アルキルを介する結合である。

【0063】

「ヘテロアラルケニル」は、ヘテロアリール-アルケニル基を意味し、ここで、ヘテロアリールおよびアルケニルは、上記の通りである。好ましいヘテロアラルケニルは、低級アルケニル基を含む。適切なヘテロアラルケニル基の非限定的な例としては、2-(ピリド-3-イル)エテニルおよび2-(キノリン-3-イル)エテニルが挙げられる。親部分に対する結合は、アルケニルを介する結合である。

30

【0064】

「ヒドロキシアルキル」は、HO-アルキル基を意味し、ここで、アルキルは、上記で定義した通りである。好ましいヒドロキシアルキルは、低級アルキルを含む。適切なヒドロキシアルキル基の非限定的な例としては、ヒドロキシメチルおよび2-ヒドロキシエチルが挙げられる。

40

【0065】

「アシル」は、H-C(O)-基、アルキル-C(O)-基、アルケニル-C(O)-基、アルキニル-C(O)-基、シクロアルキル-C(O)-基、またはシクロアルケニル-C(O)-基またはシクロアルキニル-C(O)-基を意味し、ここで、種々の基は、上記の通りである。親部分に対する結合は、カルボニルを介する結合である。好ましいアシルは、低級アルキルを含む。適切なアシル基の非限定的な例としては、ホルミル、アセチル、プロパノイル、2-メチルプロパノイル、ブタノイルおよびシクロヘキサノイルが挙げられる。

【0066】

「アロイル」は、アリール-C(O)-基を意味し、ここで、アリール基は、上記の通

50

りである。親部分に対する結合は、カルボニルを介する結合である。適切な基の非限定的な例としては、ベンゾイルならびに1-ナフトイルおよび2-ナフトイルが挙げられる。

【0067】

「アルコキシ」は、アルキル-O-基を意味し、ここで、アルキル基は、上記の通りである。適切なアルコキシ基の非限定的な例としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシおよびヘプトキシが挙げられる。親部分に対する結合は、エーテル酸素を介する結合である。

【0068】

「アリーロキシ」は、アリール-O-基を意味し、ここで、アリール基は、上記の通りである。適切なアリーロキシ基の非限定的な例としては、フェノキシおよびナフトキシが挙げられる。親部分に対する結合は、エーテル酸素を介する結合である。

10

【0069】

「アラルキルオキシ」は、アラルキル-O-基を意味し、ここで、アラルキル基は、上記の通りである。適切なアラルキルオキシ基の非限定的な例としては、ベンジルオキシおよび1-ナフタレンメトキシまたは2-ナフタレンメトキシが挙げられる。親部分への結合は、エーテル酸素を介する結合である。

【0070】

「アルキルアミノ」は、 $-NH_2$ 基または $-NH_3^+$ 基を意味し、ここでこの窒素上の一以上の水素原子は、上に定義されるようなアリール基によって置換される。

【0071】

「アリールアミノ」は、 $-NH_2$ 基または $-NH_3^+$ 基を意味し、ここでこの窒素上の一以上の水素原子は、上に定義されるようなアルキル基によって置換される。

20

【0072】

「アルキルチオ」は、アルキル-S-基を意味し、ここで、アルキル基は、上記の通りである。適切なアルキルチオ基の非限定的な例としては、メチルチオ、エチルチオ、i-プロピルチオおよびヘプチルチオが挙げられる。親部分に対する結合は、硫黄を介する結合である。

【0073】

「アリールチオ」は、アリール-S-基を意味し、ここで、アリール基は上記の通りである。適切なアリールチオ基の非限定的な例としては、フェニルチオおよびナフチルチオが挙げられる。親部分に対する結合は、硫黄を介する結合である。

30

【0074】

「アラルキルチオ」は、アラルキル-S-基を意味し、ここで、アラルキル基は、上記の通りである。適切なアラルキルチオ基の非限定的な例は、ベンジルチオである。親部分に対する結合は、硫黄を介する結合である。

【0075】

「アルコシカルボニル」は、アルキル-O-CO-基を意味する。適切なアルコシカルボニル基の非限定的な例としては、メトシカルボニルおよびエキシカルボニルが挙げられる。親部分への結合は、このカルボニルを通してである。

【0076】

「アリーロシカルボニル」は、アリール-O-C(O)-基を意味する。適切なアリーロシカルボニル基の非限定的な例としては、フェノシカルボニルおよびナフトシカルボニルが挙げられる。親部分に対する結合は、このカルボニルを通してである。

40

【0077】

「アラルコシカルボニル」は、アラルキル-O-C(O)-基を意味する。適切なアラルコシカルボニル基の非限定的な例は、ベンジルオキシカルボニルである。親部分に対する結合は、このカルボニルを通してである。

【0078】

「アルキルスルホニル」は、アルキル-S(O<sub>2</sub>)-基を意味する。好ましい基は、アルキル基が低級アルキルである基である。親部分に対する結合は、このスルホニルを通し

50

てである。

【0079】

「アルキルスルフィニル」は、アルキル - S ( O ) - 基を意味する。好ましい基は、アルキル基が低級アルキルである基である。親部分に対する結合は、このスルフィニルを通してである。

【0080】

「アリールスルホニル」は、アリール - S ( O<sub>2</sub> ) - 基を意味する。親部分に対する結合は、このスルホニルを通してである。

【0081】

「アリールスルフィニル」は、アリール - S ( O ) - 基を意味する。親部分に対する結合は、このスルフィニルを通してである。

10

【0082】

「適切な温度」は、望ましい反応速度を生じる温度を意味し、一般に、望ましくない産物の最小の産生を伴う、所望される産物の容認可能な収率を生じる温度であるか、反応混合物を安定に制御できる温度であるか、または「適切な温度」は、試薬が、安全と一緒に混合され得る温度か、もしくは所望される産物が、溶液から単離される温度である。

【0083】

用語「必要に応じて置換された」とは、指定した基、ラジカルまたは部分による、任意の置換を意味する。

【0084】

20

本明細書中で用いられる場合、用語「組成物」は、特定の量の特定の成分を含む生成物、ならびに直接的または間接的に、特定の量の特定の成分の組み合わせに由来する任意の生成物を包含することを意図する。

【0085】

「溶媒和物」は、本発明の化合物と1以上の溶媒分子との物理的会合を意味する。この物理的会合は、種々の程度のイオン結合および共有結合（水素結合を含む）を包含する。特定の例では、この溶媒和物は、例えば、結晶固体の結晶格子中に1以上の溶媒分子が組み込まれた場合、単離され得る。「溶媒和物」は、液相溶媒和物および単離可能溶媒和物の両方を包含する。適切な溶媒和物の非限定的な例としては、エタノレート、メタノレートなどが挙げられる。「水和物」は、溶媒分子がH<sub>2</sub>Oである溶媒和物である。

30

【0086】

下記の実施形態は、参考の目的のみのために番号を付けられる。

【0087】

下記のとおり、式Iの化合物を合成するためのプロセスにおいて特定の工程中に特定の化合物を合成するために使用される試薬および反応条件はまた、その特定の化合物を合成するためのプロセスに関する任意の実施形態に適用可能である。

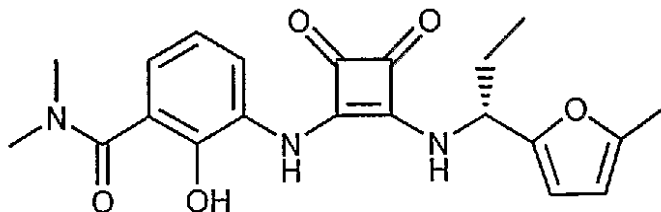
【0088】

本発明の実施形態番号1は、式Iの化合物：

【0089】

【化118】

40



I

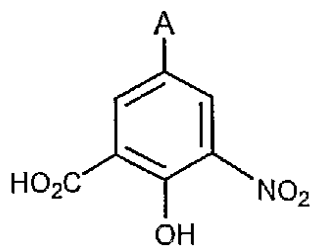
を合成するためのプロセスに関し、以下の工程を包含する：

(a) 式Iの化合物：

50

【 0 0 9 0 】

【 化 1 1 9 】



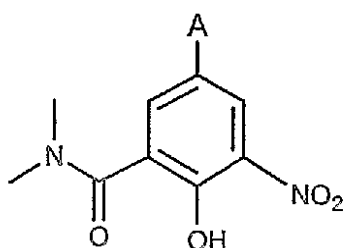
II

10

を式 I V の化合物 :

【 0 0 9 1 】

【 化 1 2 0 】



IV

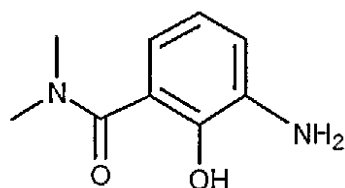
20

に変換する工程 ( 式 I I および式 I V の化合物において、 A は、 B r 、 C l および I ( 好ましくは B r ) からなる群より選択される ) ;

( b ) 水素気圧下にて、式 I V の化合物を適切な水素添加触媒で水素添加し、式 I V ( i ) の中間体化合物 :

【 0 0 9 2 】

【 化 1 2 1 】



IV(i)

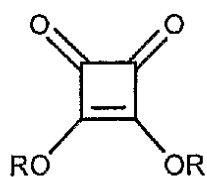
30

を形成する工程 ;

( c ) 式 I V ( i ) の化合物を、式 Q の化合物 :

【 0 0 9 3 】

【 化 1 2 2 】



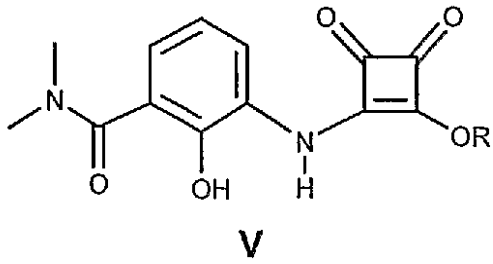
Q

40

と反応させ ( R は、 ( C <sub>1</sub> ~ C <sub>10</sub> ) アルキルを表す ) 、式 V の化合物 :

【 0 0 9 4 】

【化 1 2 3】



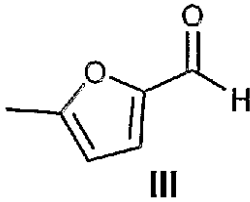
を得る工程；

10

(d) 式 I I I の化合物：

【 0 0 9 5】

【化 1 2 4】

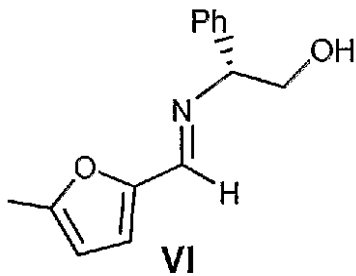


を式 V I の化合物：

20

【 0 0 9 6】

【化 1 2 5】



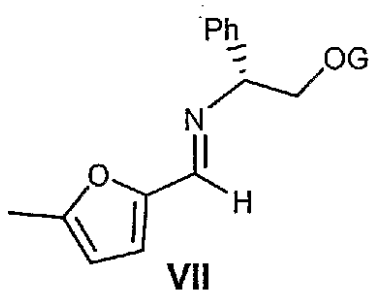
30

に変換する工程；

(e) 式 V I の化合物に保護基を付加して、式 V I I の化合物：

【 0 0 9 7】

【化 1 2 6】



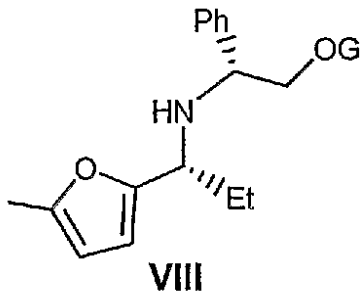
40

を得る工程 (G は保護基を表す)；

(f) 式 V I I の化合物を適切な有機金属試薬と反応させ、次にワークアップし、式 V I I I の化合物：

【 0 0 9 8】

【化 1 2 7】



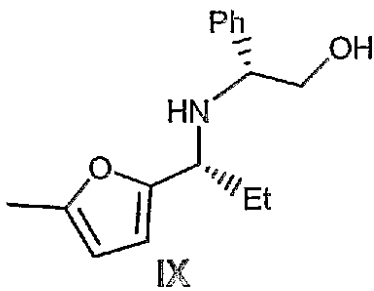
10

を得る工程；

(g) 式VIIの化合物より脱保護基(G)を取り除いて、式IXの化合物：

【0099】

【化 1 2 8】



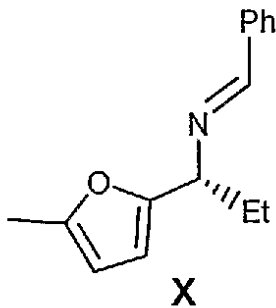
20

を得る工程；

(h) 式IXの化合物を式Xのイミン中間体化合物：

【0100】

【化 1 2 9】



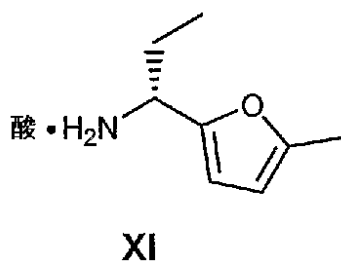
30

に変換する工程；

(i) 式Xのイミン中間体化合物を式XIの塩：

【0101】

【化 1 3 0】



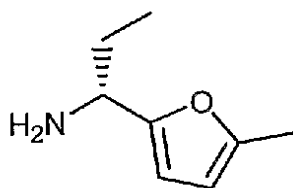
50

に変換する工程；

(j) 式 X I の化合物を式 V の化合物と反応させて、式 I の化合物を得る工程；または  
 (k) 式 X I の化合物を遊離アミン：

【 0 1 0 2 】

【 化 1 3 1 】



**XII**

10

に変換し、式 X I I の化合物を式 V の化合物と反応させて式 I の化合物を得る工程。

【 0 1 0 3 】

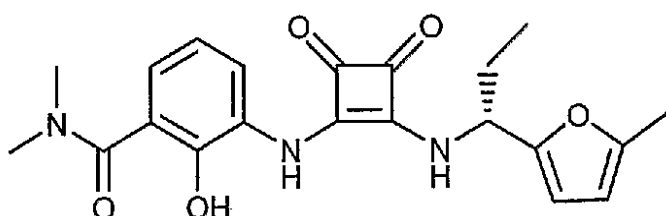
当業者は、実施形態番号 1 のプロセスにおいて、式 V の化合物と式 X I の化合物との合成順序が重要でないことを理解する。また、化合物 V と化合物 X I I との合成順序も重要でない。

【 0 1 0 4 】

本発明の実施形態番号 2 は、式 I の化合物：

【 0 1 0 5 】

【 化 1 3 2 】



**I**

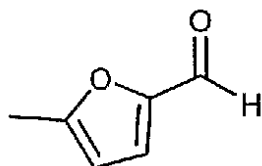
20

を合成する以下の工程を包含するプロセスに関する：

(a) 式 I I I の化合物：

【 0 1 0 6 】

【 化 1 3 3 】



**III**

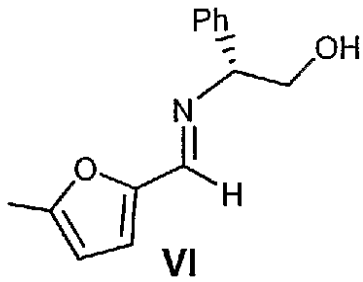
30

を式 V I の化合物：

【 0 1 0 7 】

40

【化 1 3 4】



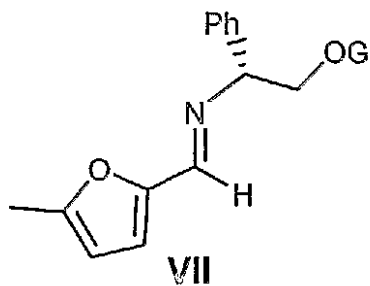
10

に変換する工程；

(b) 式 V I の化合物に保護基を付加して、式 V I I の化合物：

【 0 1 0 8】

【化 1 3 5】



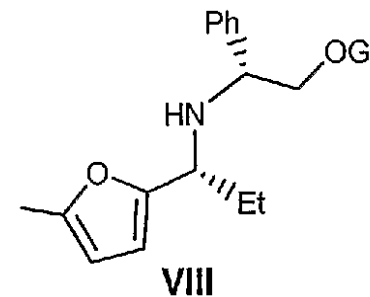
20

を得る工程 ( G は、保護基を表す ) ；

(c) 式 V I I の化合物を適切な有機金属試薬と反応させ、次にワークアップし、式 V I I I の化合物：

【 0 1 0 9】

【化 1 3 6】



30

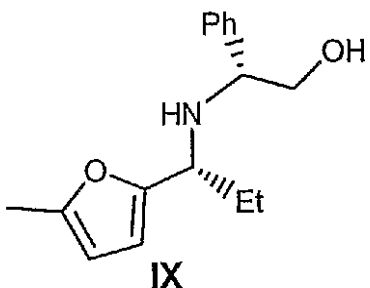
を得る工程；

(d) 式 V I I I の化合物から保護基 ( G ) を取り除いて、式 I X の化合物：

【 0 1 1 0】

【化 1 3 7】

40



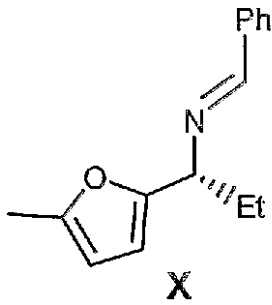
を得る工程；

50

( e ) 式 I X の化合物を式 X のイミン中間体化合物 :

【 0 1 1 1 】

【 化 1 3 8 】



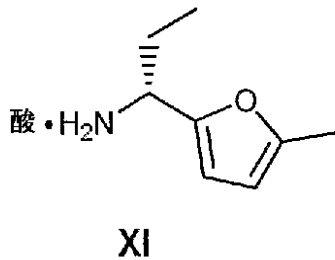
10

に変換する工程 ;

( f ) 式 X のイミン中間体化合物を式 X I の塩 :

【 0 1 1 2 】

【 化 1 3 9 】



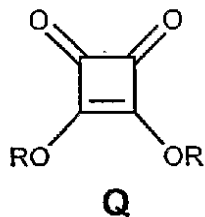
20

に変換する工程 ;

( g ) 式 X I の化合物を式 Q の化合物 :

【 0 1 1 3 】

【 化 1 4 0 】

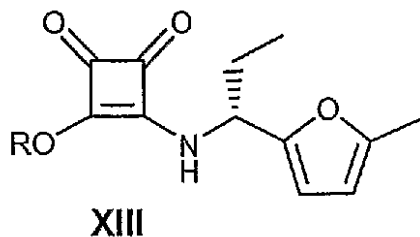


30

と反応させて、式 X I I I の化合物 :

【 0 1 1 4 】

【 化 1 4 1 】



40

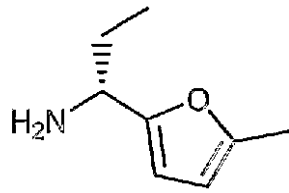
を得る工程 ( R は、式 Q および式 X I I I において ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> ) アルキルを表す ) ;  
または

( h ) 式 X I の化合物を式 X I I の化合物 :

50

【 0 1 1 5 】

【 化 1 4 2 】



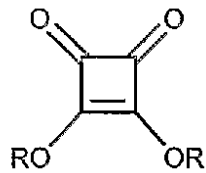
XII

10

に変換し、式 X I I の化合物を式 Q の化合物：

【 0 1 1 6 】

【 化 1 4 3 】



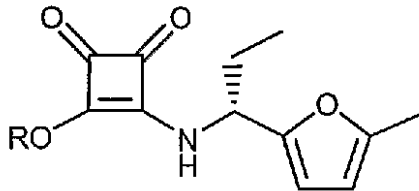
Q

20

と反応させて、式 X I I I の化合物：

【 0 1 1 7 】

【 化 1 4 4 】



XIII

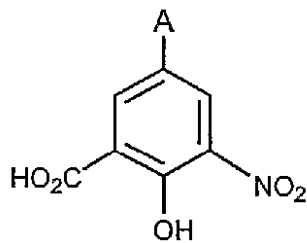
30

を得る工程 ( R は、式 Q および式 X I I I において ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> ) アルキルを表す ) ；

( i ) 式 I I の化合物：

【 0 1 1 8 】

【 化 1 4 5 】



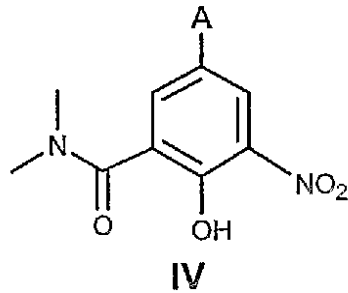
II

40

( A は、B r 、 C l および I ( 好ましくは B r ) からなる群より選択される ) を、式 I V の化合物：

【 0 1 1 9 】

【化 1 4 6】



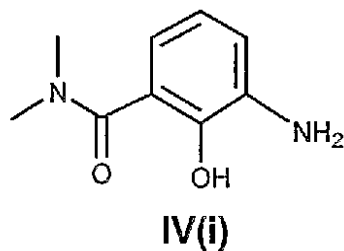
10

に変換する工程；

(j) 式 IV の化合物を適切な水素化触媒で、水素圧下にて、水素化し、式 IV (i) の中間体化合物：

【 0 1 2 0】

【化 1 4 7】



20

を形成する工程；

(k) 式 IV (i) の化合物を式 XII の化合物と反応させて式 I の化合物を得る工程。

【 0 1 2 1】

当業者は、実施形態番号 2 のプロセスにおいて、式 XII の化合物および式 IV (i) の化合物の合成順序が重要でないことを理解する。

【 0 1 2 2】

30

実施形態番号 2 の工程 (a) ~ (f) において、式 XII の化合物から式 XI の化合物を合成するのに使用される試薬および反応条件は、実施形態番号 1 の工程 (d) ~ (i) において式 XII の化合物から式 XI の化合物を合成するために使用される試薬および反応条件と同一である。

【 0 1 2 3】

実施形態番号 2 の工程 (h) において、式 XI の塩を式 XII の遊離アミンに変換するための試薬および反応条件は、実施形態番号 1 の工程 (k) において式 XI の塩を式 XII の遊離アミンに変換するために使用される試薬および反応条件と同一である。

【 0 1 2 4】

実施形態番号 2 の工程 (g) において式 XI の化合物から式 XII の化合物を合成するための試薬および反応条件は、実施形態番号 1 の工程 (j) において、式 V および式 XI の化合物から、式 I の化合物を合成するために使用される試薬および反応条件と同一である。

40

【 0 1 2 5】

実施形態番号 2 の工程 (h) において式 XII の化合物から式 XII の化合物を合成するための試薬および反応条件は、実施形態番号 1 の工程 (k) において、式 V および式 XII の化合物から、式 I の化合物を合成するために使用される試薬および反応条件と同一である。

【 0 1 2 6】

実施形態番号 3 は、実施形態番号 1 に記載のプロセスに関し、式 XI の化合物は、式 V

50

の化合物と反応されて、式 I の化合物を生じる。

【 0 1 2 7 】

実施形態番号 4 は、実施形態番号 1 に記載のプロセスに関し、式 X I の化合物は、式 X I I の遊離アミンに変換され、そして上記式 X I I の化合物は、式 V の化合物と反応されて、式 I の化合物を生じる。

【 0 1 2 8 】

実施形態番号 5 は、実施形態番号 2 に記載のプロセスに関し、式 X I の化合物は、式 Q の化合物と反応されて、式 X I I I の化合物を生じる。

【 0 1 2 9 】

実施形態番号 6 は、実施形態番号 2 に記載のプロセスに関し、式 X I の化合物は、式 X I I の遊離アミンに変換され、そして、上記式 X I I の化合物は、式 Q の化合物と反応されて、式 X I I I の化合物を生じる。

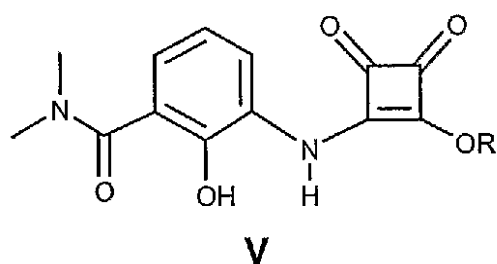
10

【 0 1 3 0 】

実施形態番号 7 は、式 V の化合物：

【 0 1 3 1 】

【 化 1 4 8 】

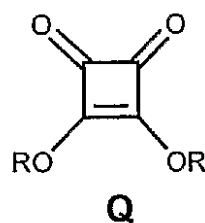
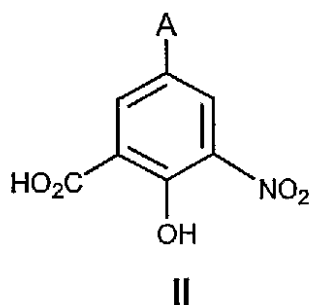


20

を合成するためのプロセスに関し、このプロセスは、式 I I および式 Q の化合物：

【 0 1 3 2 】

【 化 1 4 9 】



30

を使用し、ここで A は、Br、Cl および I (Br が好ましい) からなる群より選択され；そして R は、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキルを表す。この実施形態において使用される試薬および反応条件は、実施形態番号 1 の工程 (a) ~ (c) に記載される式 I I および式 Q の化合物からの式 V の化合物の調製に使用される試薬および反応条件と同一である。

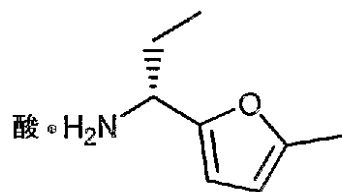
40

【 0 1 3 3 】

実施形態番号 8 は、式 X I または式 X I I の化合物：

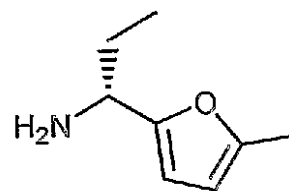
【 0 1 3 4 】

【化150】



XI

または



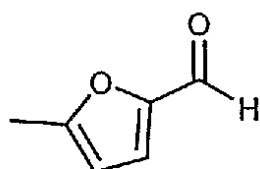
XII

を合成するためのプロセスに関し、このプロセスは、式IIIの化合物：

10

【0135】

【化151】



III

を使用する。この実施形態において、使用される試薬および反応条件は、実施形態番号1の工程(d)~(i)に記載される式IIIの化合物からの式XIの化合物、またはXIについて工程(k)における変換工程に記載される式XIの化合物の調製に使用される試薬および反応条件と同一である。

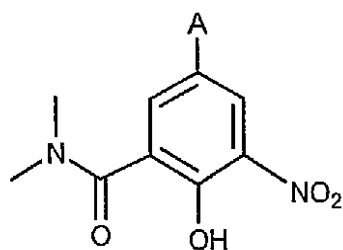
20

【0136】

実施形態番号9は、式IVの化合物：

【0137】

【化152】



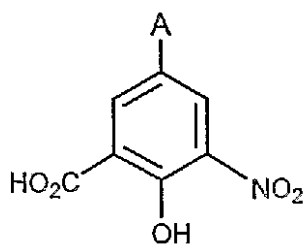
IV

30

を合成するためのプロセスに関し、このプロセスは、式IIの化合物：

【0138】

【化153】



II

40

を使用し、ここでAは、Br、ClおよびI (Brが好ましい) からなる群より選択される。この実施形態において、使用される試薬および反応条件は、実施形態番号1の工程(

50

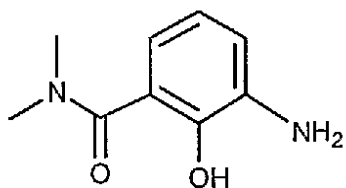
a)に記載される式 I I の化合物からの式 I V の化合物の調製に使用される試薬および反応条件と同一である。

【 0 1 3 9 】

実施形態番号 1 0 は、式 I V ( i ) の化合物：

【 0 1 4 0 】

【 化 1 5 4 】



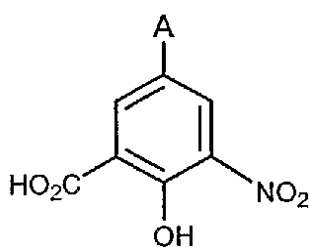
IV(i)

10

を式 I I の化合物：

【 0 1 4 1 】

【 化 1 5 5 】



II

20

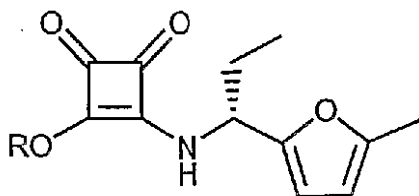
から合成するためのプロセスに関し、ここで A は、Br、Cl および I ( Br が好ましい ) からなる群より選択される。この実施形態において、使用される試薬および反応条件は、実施形態番号 1 の工程 ( a ) および ( b ) に記載される式 I I の化合物からの式 I V ( i ) の化合物の調製に使用される試薬および反応条件と同一である。

【 0 1 4 2 】

実施形態番号 1 1 は、式 X I I I の化合物：

【 0 1 4 3 】

【 化 1 5 6 】



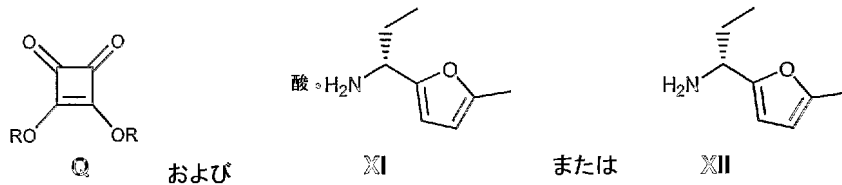
XIII

40

を合成するためのプロセスに関し、このプロセスは、式 Q および式 X I の化合物、または式 Q および式 X I I の化合物：

【 0 1 4 4 】

## 【化157】



を使用する。この実施形態において使用される試薬および反応条件は、実施形態番号2の工程(a)~(h)に記載される式Qおよび式XIの化合物、または式Qおよび式XIIの化合物からの式XIIIの化合物の調製に使用される試薬および反応条件と同一である

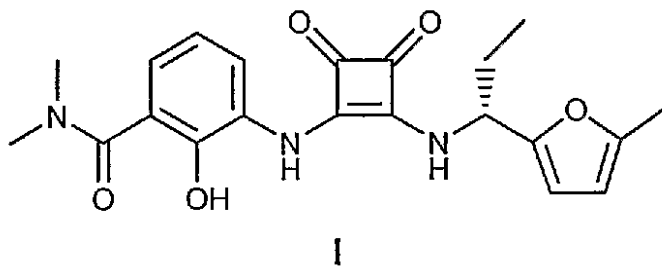
10

## 【0145】

実施形態番号12は、式Iの化合物：

## 【0146】

## 【化158】



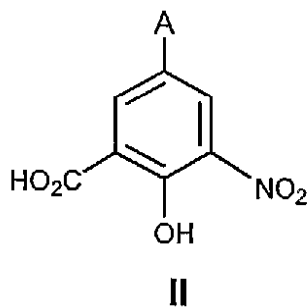
20

を調製するためのプロセスに関し、以下の工程を包含する：

(a) 式IIの化合物：

## 【0147】

## 【化159】



30

を、以下：

アセトニトリル、THF、t-ブチルメチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、酢酸エチル、ジエチルエーテル、およびクロロホルムからなる群より選択される溶媒、ならびに

40

チオニルクロリド、およびオキサリルクロリドからなる群より選択される酸塩化物(ここで、触媒量のDMFが、オキサリルクロリドが使用される場合、必要に応じて使用される)、

に溶解する工程；

および得られた反応混合物の温度を約-20~約110に調節する工程；

反応が完了した際に、反応混合物を、約5~約10の温度に冷却する工程；

ジメチルアミン気体またはジメチルアミン溶液を、式IIの化合物に関して、少なくとも約1モル当量の濃度で添加する工程(このジメチルアミン溶液のための溶媒は、アセトニトリル、THF、t-ブチルメチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、酢酸エチル、ジエチルエーテルおよびクロロホルムからなる群より選択される)；

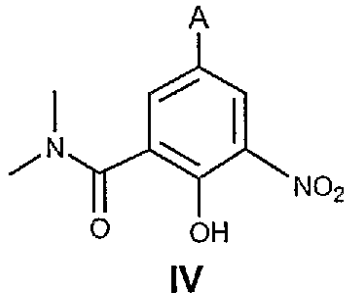
50

得られた反応混合物の温度を、約 - 20 ~ 約 50 の温度に調節する工程；

得られた反応混合物を、酸水溶液で約 0 ~ 約 7 の pH に酸性化して、式 I V の化合物：

【 0 1 4 8 】

【 化 1 6 0 】



10

を生成する工程（式 I I および式 I V の化合物における A は、B r、C l、および I からなる群より選択される）；

（ b ）式 I V の化合物と、以下：

K O H、N a O H、N a<sub>2</sub> C O<sub>3</sub>、K<sub>2</sub> C O<sub>3</sub>、K<sub>2</sub> C O<sub>3</sub>、N a H C O<sub>3</sub>、K H C O<sub>3</sub>、テトラメチルグアニジン、D B U、ジイソプロピルエチルアミンおよびこれらの混合物からなる群より選択される塩基（この塩基は、式 I V の化合物に関して、少なくとも約 1 モル当量の濃度である）、

20

P d / C、P t / C、P d O H および ラネーニッケル からなる群より選択される水素化触媒；ならびに

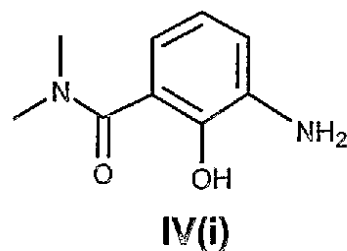
T H F、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、アセトニトリル、酢酸エチル、およびこれらの混合物からなる群より選択される溶媒、

とを混合することにより、式 I V の化合物に水素化する工程；そして

得られた混合物を、約 10 ~ 約 500 p s i の水素圧下にて加圧し、式 I V ( i ) の中間体化合物：

【 0 1 4 9 】

【 化 1 6 1 】



30

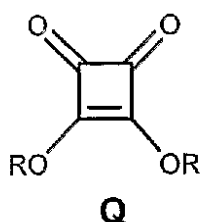
を生成する工程；

（ c ）工程（ b ）で得られた式 I V ( i ) の化合物を含む反応混合物に対して、式 I V ( i ) の化合物に関して少なくとも 1 モル当量の濃度にて、式 Q の化合物：

40

【 0 1 5 0 】

【 化 1 6 2 】

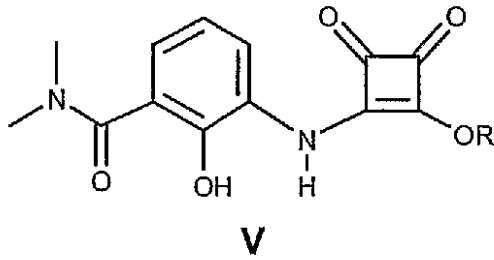


50

を添加する工程、そして温度を約 0 ~ 約 80 に調節して、式 V の化合物：

【 0 1 5 1 】

【 化 1 6 3 】



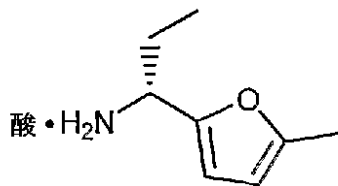
10

を生成する工程（式 Q の化合物における R は、メチル、エチル、プロピルおよびイソプロピルからなる群より選択され、ならびに、上記反応は、必要に応じて KOH、NaOH、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{NaHCO}_3$ 、 $\text{KHCO}_3$ 、テトラメチルグアニジン、DBU、ジイソプロピルエチルアミンおよびこれらの混合物からなる群より選択される塩基により触媒される）；

（ d 1 ）工程（ c ）からの式 V の化合物を、式 X I の化合物：

【 0 1 5 2 】

【 化 1 6 4 】



20

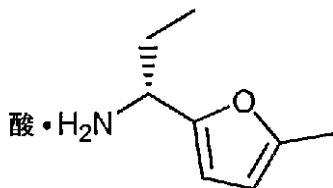
および溶媒中の塩基と混合し、得られた反応混合物を約 20 ~ 約 150 の温度に加熱し、次いで、この反応混合物を約 3 ~ 約 7 の pH に酸性化し、式 I の化合物を生成する工程（上記塩基は、ピリジン、ジメチルアミノピリジン（DMAP）、ジイソプロピルエチルアミンおよび -N(R<sup>2</sup>)<sub>3</sub> からなる群より選択される；各 R<sup>2</sup> は、独立してアルキルおよびシクロアルキルからなる群より選択される；そして上記塩基は、式 I V の化合物に関して少なくとも約 1 モル当量の濃度で使用される；そして上記溶媒は、ニトリル溶媒、エーテル溶媒、およびアルコール溶媒からなる群より選択される）；あるいは、

30

（ d 2 ）式 X I の化合物：

【 0 1 5 3 】

【 化 1 6 5 】



40

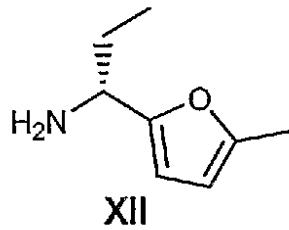
を、水およびエーテルおよび塩化メチレンからなる群より選択される溶媒と混合する工程；

得られた反応混合物を、NaOH、KOH、 $\text{Mg}(\text{OH})_2$ 、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、および  $\text{K}_2\text{CO}_3$  からなる群より選択される塩基で、約 7 ~ 約 14 の pH に塩基性化し（この塩基性化は、約 0 ~ 約 50 の温度でなされる）、式 X I I の化合物：

50

【 0 1 5 4 】

【 化 1 6 6 】



10

を生成する工程；

工程(c)からの式Vの化合物を、アルコール溶媒、ニトリル溶媒、エーテル溶媒、およびトルエンからなる群より選択される溶媒に溶解する工程；

得られた溶液を式XIIの化合物と混合し、必要に応じて、触媒量の塩基を得られた溶液に添加し(塩基は、ピリジンおよび-N(R<sup>3</sup>)<sub>3</sub>からなる群より選択され、ここでR<sup>3</sup>は、アルキル、アリール、アラルキルおよびアリールアルキルからなる群より選択され、そして得られた溶液の温度は、約10 ~ 約150 である)、式Iの化合物を生成する工程；

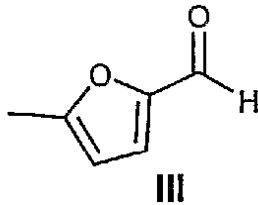
(e)ここで、式XIの化合物は、以下の工程により調製される：

式IIIの化合物：

20

【 0 1 5 5 】

【 化 1 6 7 】

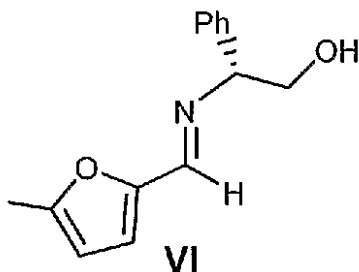


を、芳香族溶媒、ハロゲン化溶媒、アルコール溶媒、ニトリル溶媒、エーテル溶媒、およびこれらの混合物からなる群より選択される溶媒中で、式IIIの化合物に関して0.01モル当量のR-2-( )-フェニルグリシノール(phenylglycinol)と混合し、そして得られた混合物を加熱還流して、式VIの化合物：

30

【 0 1 5 6 】

【 化 1 6 8 】



40

を生成する工程；

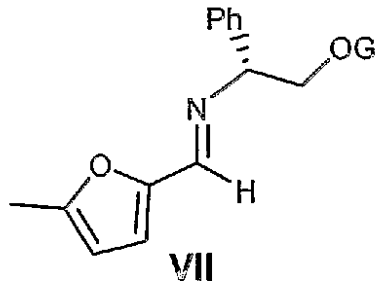
式VIの化合物を含む溶液を、ヘキサメチルジシラザン、TMSクロリド、およびTMSOTFからなる群より選択されるシリル化試薬(TMSクロリド、またはTMSOTFは、アリール塩基またはアルキル塩基と組み合わせられて使用される)、ならびに式VIの化合物に関して、少なくとも約0.2モル当量濃度、好ましくは少なくとも約0.4モル当量濃度の酸(上記酸は、硫酸アンモニウム、硝酸アンモニウム、塩化アンモニウム、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、HCl、H<sub>3</sub>SO<sub>4</sub>、クエン酸、塩化メシル、パラトルエンスルホン酸、パラ

50

トルエンスルホン酸ピリジニウム塩、およびアルキルスルホン酸、からなる群より選択される)と混合し、得られた反応混合物を加熱還流して、式VIIのイミン化合物:

【0157】

【化169】



10

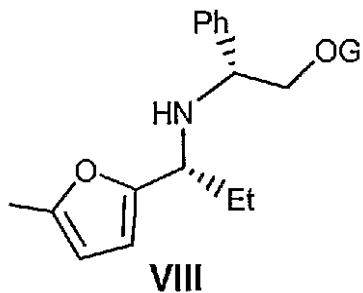
を生成する工程 (G は、使用したシリル化試薬である、保護基を表す) ;

式VIIのイミン化合物を、約0 ~ 約80 の温度にて溶媒中で有機金属試薬と混合し(上記有機金属試薬は、ジエチル亜鉛、臭化エチル亜鉛、塩化エチル亜鉛、臭化エチルマグネシウム、塩化エチルマグネシウム、およびエチルリチウムからなる群より選択され、上記有機金属試薬は、式VIIの化合物に関して、0.1 ~ 約5モル当量濃度で使用され、上記溶媒は、ベンゼン、トルエン、TBME、THF、DME、ジメトキシエタンおよびこれらの混合物からなる群より選択される)、式VIIIの化合物:

20

【0158】

【化170】



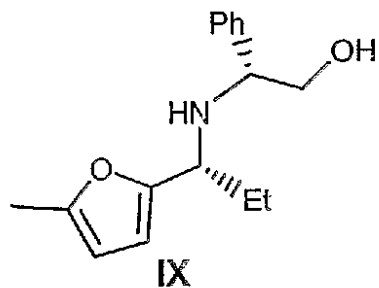
30

を生成する工程 ;

式VIIIの化合物を、冷却した酸水溶液に添加し(この酸は、式VIIIの化合物に関して、約2.5 ~ 約5モル当量濃度である)、水および共溶媒を添加し、得られた混合物を混合し、塩基をこの混合物に添加して水相のpHを約9 ~ 約13に調節し、式IXの化合物:

【0159】

【化171】



40

を生成する工程(上記共溶媒は、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、sec-ブタノール、ペンタノール、ヘキサノール、ヘプタノール、オクタノールおよびこれらの混合物からなる群より選択され、この塩基は、水酸化アンモニウム、金属水酸化物、金属酸化物、金属炭酸塩、金属重炭酸塩およびこれらの混合物からなる群より選択され、ここで、この金属は、リチウム、ナトリウム、カリウム、ルビ

50

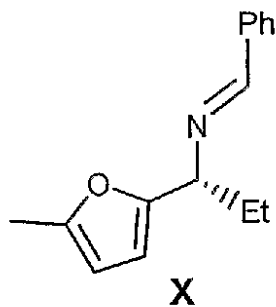
ジウム、セシウム、ベリリウム、マグネシウム、カルシウム、ストロンチウム、バリウム、アルミニウム、インジウム、タリウム、チタン、ジルコニウム、コバルト、銅、銀、亜鉛、カドミウム、水銀およびセリウムからなる群より選択されるか、あるいはこの塩基は、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>12</sub>) アルカノールの金属塩および(C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub>) シクロアルカノールの金属塩からなる群より選択され、ここで、この金属は、Li、Na、KおよびMgからなる群より選択される)；

式IXの化合物を、水、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、sec-ブタノール、ペンタノール、ヘキサノール、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシメタン、ジグリム、1,4-ジオキサンおよびこれらの混合物からなる群より選択される溶媒に溶解する工程、

得られた溶液を、約-5 ~ 約20 の温度に冷却し、R<sup>4</sup>NH<sub>2</sub>をこの溶液に添加し、次いで、NaIO<sub>4</sub>、Pb(OAc)<sub>4</sub>、H<sub>5</sub>IO<sub>6</sub>、およびこれらの混合物からなる群より選択される試薬を添加して、Xの化合物：

【0160】

【化172】

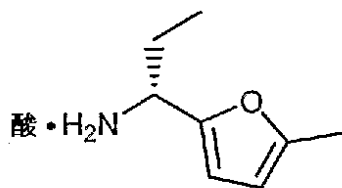


を生成する工程 (R<sup>4</sup> は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーールおよびアラルキルからなる群より選択される)；ならびに

式Xの化合物を溶媒に溶解し、得られた溶液を、好ましくは約-50 ~ 約80 の範囲の温度にて酸溶液に添加し、式XIの化合物：

【0161】

【化173】



を生成する工程 (この化合物XIは塩であり、ここでこの溶媒は、炭化水素溶媒およびエーテルおよびこれらの混合物からなる群より選択され、そしてこの酸は、スルホン酸、酒石酸、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、HCl、H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>、HBr、カルボン酸およびこれらの混合物からなる群より選択される)。

【0162】

実施形態番号13は、以下を除いて、実施形態番号12に記載されるプロセスに関する：

工程(a)、すなわち、式IVの化合物の調製において上記式IIの化合物の反応混合物および上記酸クロリドは、40 ~ 約90 であり、上記ジメチルアミンは、式IIの化合物に対して、少なくとも約2モル当量の濃度であり、上記反応混合物の温度は、約0 ~ 約25 であり、上記反応混合物は、約1 ~ 約5のpHに酸性化され、上記酸水溶液のための酸は、HCl、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>、およびそれらの混合物からなる群より選択され；

10

20

30

40

50

工程 ( b )、すなわち、式 I V の化合物の水素化において、上記塩基は、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、およびこれらの混合物からなる群より選択され、上記塩基は、約 1.05 ~ 約 1.5 モル当量の濃度で使用され、上記触媒は、Pd/C および PdOH からなる群より選択され、上記溶媒は、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、およびこれらの混合物からなる群より選択され、上記水素圧は、約 20 ~ 約 200 psi であり；

工程 ( c )、すなわち、式 Q の化合物と式 I V ( i ) の化合物との反応において、式 Q の化合物は、約 1 ~ 約 2 モル当量の濃度で使用され、上記温度は、約 20 ~ 約 50 であり、上記選択的な塩基は、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  およびこれらの混合物からなる群より選択され；

10

工程 ( d 1 )、すなわち、式 V の化合物と式 X I の化合物との反応において、上記塩基は、式 V の化合物に対して約 1 ~ 約 2 モル当量の量で使用され、上記溶媒は、アルコールおよびニトリル溶媒からなる群より選択され、上記温度は、約 40 ~ 約 80 であり、上記 pH は、約 3 ~ 約 5 であり；

工程 ( d 2 ) において、式 V の化合物と、式 X I I の化合物との反応において；

上記式 X I の化合物との混合物は、約 10 ~ 約 40 の温度で NaOH または KOH を用いて約 10 ~ 約 14 の pH へと塩基性にされて、上記式 X I I の化合物を生成し、

上記式 V の化合物は、アルコール溶媒中に溶解され、上記 X I I の化合物は、式 V の化合物に対して約 1 モル当量の濃度で使用され、

上記触媒塩基は、ピリジンおよび  $-\text{N}(\text{R}^3)_3$  (ここで各  $\text{R}^3$  は、エチル、イソプロピル、プロピル、ブチル、フェニル、トリルおよびベンジルからなる群より独立して選択される) からなる群より選択され、

20

上記式 X I I の化合物を含む得られた溶液の温度は、約 40 ~ 約 80 であり；

工程 ( e ) において、式 I I I の化合物から式 V I の化合物を生成する反応において、上記 R - 2 - ( - ) - フェニルグリシノールは、約 0.5 ~ 約 1.5 モル当量の濃度であり、上記 R - 2 - ( - ) - フェニルグリシノールのための溶媒は、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、塩化メチレン、クロロベンゼン、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、n - プロパノール、ブタノール、アセトニトリル、THF および t - ブチルメチルエーテルからなる群より選択され；

工程 ( e ) において、式 V I の化合物から式 V I I の化合物を生成する反応において、上記シリル化試薬は、ヘキサメチルジシラザン、TMS クロリド、および TMSOTf (ここでその TMS クロリドまたは TMSOTf は、トリエチルアミンと合わせて使用される) からなる群より選択され、上記酸は、硫酸アンモニウム、硝酸アンモニウムおよび塩化アンモニウムからなる群より選択され、上記酸は、式 V I の化合物に対して少なくとも約 0.4 モル当量の濃度であり；

30

工程 ( e ) において、式 V I I の化合物から式 V I I I の化合物を生成する反応において、上記有機金属試薬は、式 V I I の化合物に対して約 1 ~ 約 5 モル当量の濃度で使用され、上記溶媒は、THF、TBME、およびこれらの混合物からなる群より選択され、上記温度は、約 10 ~ 約 50 であり；

工程 ( e ) において、式 V I I I の化合物から式 I X の化合物を生成する反応において、上記冷却酸水溶液は、約 0 ~ 約 15 の温度であり、上記酸は、 $\text{H}_2\text{SO}_4$ 、HCl、 $\text{H}_3\text{PO}_4$ 、およびこれらの混合物からなる群より選択され、上記酸は、式 V I I I の化合物に対して約 2.5 ~ 約 3 モル当量の濃度で存在し、上記共溶媒は、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、sec - ブタノール、ペンタノール、ヘキサノール、ヘプタノール、オクタノール、およびこれらの混合物からなる群より選択され、上記塩基は、KOH、NaOH、 $\text{NH}_4\text{OH}$ 、LiOH、CsOH からなる群より選択され、上記 pH は、約 10 ~ 約 11 に調節され、

40

工程 ( e ) において、式 I X の化合物から式 X の化合物を生成する反応において、得られた溶液は、約 0 ~ 約 15 に冷却され、上記  $\text{R}^4$  は、( $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ ) アルキルであり；

50

工程(e)において、式Xの化合物から式XIの化合物を生成する反応において、上記式XIの化合物は、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、ジエチルエーテル、ジプロピルエーテル、およびジブチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン、ジグリム(diglyme)、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフランならびにこれらの混合物からなる群より選択され、上記酸溶液中の酸は、パラトルエンスルホン酸およびアルキルスルホン酸からなる群より選択され、上記温度は、約-20 ~ 約20 である。

【0163】

実施形態番号14は、以下の点を除いて、実施携帯番号13に記載されるプロセスに関する：

工程(a)、すなわち、式IVの化合物の調製において、上記式IIの化合物は、アセトニトリルおよび塩化チオニル中に溶解され、上記温度は、約65 ~ 約75 であり、上記ジメチルアミンは、アセトニトリル中に溶解され、上記ジメチルアミンは、式IIの化合物に対して約2.5モル当量の濃度で存在し、上記反応混合物の温度は、約5 ~ 約10 であり、上記反応混合物は、約2 ~ 約3のpHに酸性化され、上記酸水溶液は、 $H_2SO_4$ であり、上記置換基Aは、Brであり；

工程(b)、すなわち、式IVの化合物の水素化において、上記塩基は、約1.05 ~ 約1.1モル当量の濃度で使用される $K_2CO_3$ であり、上記触媒は、Pd/Cであり、上記溶媒は、エタノールであり、上記水素圧は、約100 ~ 約120 psiであり；

工程(c)、すなわち、式Qの化合物と式IV(i)の化合物との反応において、式Qの化合物は、約1.3 ~ 約1.5モル当量の濃度で使用され、上記温度は、約25 ~ 約35 であり、Rは、エチルであり、上記選択的塩基は、 $K_2CO_3$ であり；

工程(d1)、すなわち、式Vの化合物と式XIの化合物との反応において、式XIの化合物は、約1.1モル当量の量で使用され、上記塩基は、式Vの化合物に対して約1.3 ~ 約1.5モル当量の量で使用されるトリエチルアミンであり、上記溶媒は、アセトニトリルであり、上記温度は、約60 ~ 約70 であり、上記pHは、約4であり；

工程(d2)、すなわち、式Vの化合物と式XIIの化合物との反応において、上記式XIの化合物とともに使用される溶媒は、t-ブチルメチルエーテルであり、上記式XIの化合物との混合物は、約20 ~ 約30 の温度で、約12.5 ~ 約13.5のpHへとNaOHで塩基性にして、上記式XIIの化合物を生成し、上記式Vの化合物は、溶媒n-プロパノール中に溶解し、上記式XIIの化合物は、式Vの化合物に対して約1.1モル当量の濃度で使用され、上記触媒塩基は、ジイソプロピルエチルアミンであり、式XIIの化合物を含む上記得られた溶液の温度は、約60 ~ 約70 であり、

工程(e)において、式IIIの化合物から式VIの化合物を生成する反応において、上記R-2-( )-フェニルグリシノールは、約0.9 ~ 約1.1モル当量の濃度で存在し、上記R-2-( )-フェニルグリシノールのための溶液は、THFであり；

工程(e)において、式VIの化合物から式VIIの化合物を生成する反応において、上記シリル化試薬は、ヘキサメチルジシラザンであり、上記酸は、式VIの化合物に対して少なくとも約0.5モル当量の濃度の硫酸アンモニウムであり；

工程(e)において、式VIIの化合物から式VIIIの化合物を生成する反応において、上記有機金属試薬は、式VIIの化合物に対して約2 ~ 約3モル当量の濃度で使用されるエチルマグネシウムプロミドであり、上記溶媒は、TBMEであり、上記温度は、約20 ~ 約35 であり；

工程(e)において、式VIIIの化合物から式IXの化合物を生成する反応において、上記冷却した酸水溶液は、約0 ~ 約10 の温度であり、上記酸は、 $H_2SO_4$ であり、上記酸は、式VIIIの化合物に対して約2.5モル当量の濃度で存在し、上記共溶媒は、sec-ブタノールであり、上記塩基は、 $NH_4OH$ であり、上記pHは、約11に調節され、

工程(e)において、式IXの化合物から式Xの化合物を生成する反応において、上記式IXの化合物は、エタノールに溶解され、その得られた溶液は、約0 ~ 約10 に冷

10

20

30

40

50

却され、上記 R<sup>4</sup> はメチルであり、上記薬剤は NaIO<sub>4</sub> であり；そして

工程 (e) において、式 X の化合物から式 XI の化合物を生成する反応において、上記式 XI の化合物は、THF に溶解され、上記酸溶液中の酸は、パラトルエンスルホン酸であり、上記温度は、約 0 ~ 約 10 である。

【0164】

保護基 G は、シリル化試薬およびエステル（すなわち、式 R<sup>1</sup> - C(O) - O - を有する部分）からなる群より選択される。適切なシリル化試薬としては、ヘキサメチルジシラザン、TMSクロリド、TMSOTF などが挙げられ、ここでその TMSクロリドまたは TMSOTF は、アリール塩基またはアルキル塩基と組み合わせて使用される。好ましいシリル化剤としては、ヘキサメチルジシラザン、TMSクロリド、TMSOTF が挙げられ、ここでその TMSクロリドまたは TMSOTF は、トリエチルアミンと組み合わせて使用される。より好ましくは、そのシリル化剤は、ヘキサメチルジシラザンである。R<sup>1</sup> は、アルキル（例えば、メチル、エチルおよびイソプロピル）、アリール（例えば、フェニル）、およびシクロアルキル（例えば、シクロプロピルおよびシクロヘキシル）からなる群より選択される。エステルが使用される場合、ジエチル亜鉛を使用して、式 VII の化合物から式 VIII の化合物を生成する。そのエステル保護基は、塩基性加水分解により除去され得、ここでその塩基は、金属水酸化物（例えば、NaOH、KOH、LiOH および Ba(OH)<sub>2</sub>）である。

10

【0165】

化合物 XI は、(R) - アイソマーである。当業者は、(S) - アイソマーが、使用されれば、式 I の他のエナンチオマーが得られることを理解する。

20

【0166】

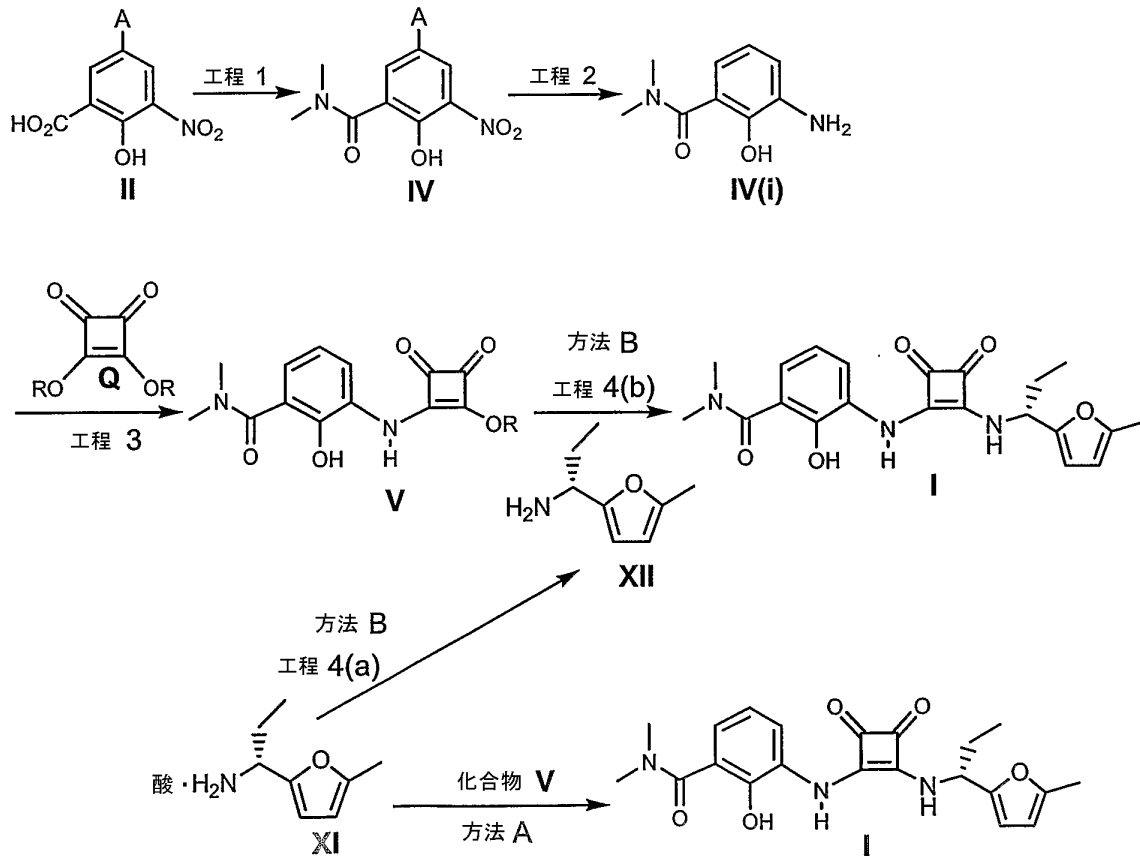
本発明のプロセス（例えば、実施形態番号 1、3、4、7、8、9 および 10 のプロセス）は、以下のスキーム I およびスキーム II に記載される。

【0167】

(スキーム I)

【0168】

## 【化 1 7 4】



10

20

## (工程 1)

式 I I の化合物を、適切な溶媒および適切な酸塩化物中に溶解する。適切な溶媒の非限定的な例としては、好ましくは、アセトニトリル、THF、t-ブチルメチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、エチルアセテート、ジエチルエーテル、クロロホルム、およびトルエンが挙げられ、より好ましくはアセトニトリルが挙げられる。適切な酸塩化物の非限定的な例としては、塩化チオニル、および塩化オキサリルが挙げられ、好ましくは塩化チオニルが挙げられる。塩化オキサリルが使用される場合、触媒量の DMF がまた、好ましくは使用される。生じた混合物を、約 - 20 ~ 約 110 の範囲にある温度で、好ましくは約 40 ~ 約 90 の範囲にある温度で、最も好ましくは約 65 ~ 約 75 の範囲にある温度で、約 2 時間または反応が完了するまで攪拌する。上記の温度範囲は、使用される溶媒に依存して変動し得る。次いで、この反応混合物を、約 5 ~ 約 10 の範囲にある温度にまで冷却し、そしてジメチルアミンの気体または適切な溶媒中のジメチルアミンの溶液を、約 1 時間にわたって、または反応が完了するまで、ゆっくりと添加する。ジメチルアミンに添加され得る適切な溶媒の非限定的な例としては、アセトニトリル、THF、t-ブチルメチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、エチルアセテート、ジエチルエーテル、およびクロロホルムが挙げられ、より好ましくはアセトニトリルが挙げられる。ジメチルアミンは、式 I I の化合物に対して少なくとも約 1 モル当量の濃度で、好ましくは少なくとも約 2 モル当量の濃度で、さらにより好ましくは約 2.5 モル当量の濃度で一般的に使用され得る。次いで、この反応混合物を、約 3 時間または反応が完了するまで、約 - 20 ~ 約 50 の範囲にある温度に、好ましくは約 0 ~ 約 25 の範囲にある温度に、より好ましくは約 5 ~ 約 10 の範囲にある温度に調整する。次いで、この反応を、酸性水溶液で、約 0 ~ 約 7 の範囲にある pH に、好ましくは約 1 ~ 約 5 の範囲にある pH に、より好ましくは約 2 ~ 約 3 の範囲にある pH に酸性化する。酸性水溶液の非限定的な例としては、HCl、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、または H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> など、もしくはこれらの混合物が挙げられ、好ましくは HCl、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、もしくはこれらの混合物、より好ましくは H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> が挙げられる。工程 1 の生成物は式 I V の化合物であり、これは好ましく

30

40

50

は結晶化によって精製され得る。

【0169】

(式Vの化合物の調製)

(工程2)

工程1からの式IVの化合物、塩基、水素化触媒、および溶媒を含有する混合物を調製する。適切な塩基の非限定的な例としては、KOH、NaOH、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{NaHCO}_3$ 、 $\text{KHCO}_3$ 、テトラメチルグアニジン、DBU、ジイソプロピルエチルアミンなど、またはこれらの混合物が挙げられ、より好ましくは $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、またはこれらの混合物、最も好ましくは $\text{K}_2\text{CO}_3$ が挙げられる。水素化触媒の非限定的な例としては、Pd/C、Pt/C、PdOH、またはラネーニッケルが挙げられ、好ましくはPd/CまたはPdOH、およびより好ましくはPd/Cが挙げられる。適切な溶媒の非限定的な例としては、THF、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、アセトニトリル、酢酸エチルなど、またはこれらの混合物が挙げられ、好ましくはメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、またはこれらの混合物、およびより好ましくはエタノールが挙げられる。塩基は、式IVの化合物に対して少なくとも約1モル当量で、好ましくは約1.05~約1.5モル当量で、より好ましくは約1.05~約1.1モル当量で、一般的に使用され得る。上記混合物を、一般的に約10~500psiの水素下で、好ましくは約20~約200psiの水素下で、より好ましくは約100~約120psiの水素下で、約10時間、または反応が完了するまで加圧し、式IV(i)の中間体化合物を得る。この式IV(i)の中間体化合物は、単離する必要がなく、そして次の工程に直接使用され得る。

10

20

【0170】

(工程3)

工程2からの式IV(i)の化合物を含有する溶液に、式Qの化合物(3,4-ジアルコキシ-3-シクロブテン-1,2-ジオン)を添加する(ここで、Rは( $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ )アルキル、好ましくは( $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ )アルキル、さらにより好ましくは( $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ )アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピルおよびイソプロピル、ならびに好ましくはエチル)を表す)。式Qの化合物は、式IV(i)の化合物に対して少なくとも1モル当量で、より好ましくは約1~約2モル当量で、最も好ましくは約1.3~約1.5モル当量で一般的に使用され得る。この溶液を、約0~約80の範囲の温度で、好ましくは約20~約50の範囲の温度で、より好ましくは約25~約35の範囲の温度で、約2時間、または反応が完了するまで攪拌し、式Vの化合物を得る。この反応を、好ましくは塩基により触媒する。適切な塩基の非限定的な例としては、KOH、NaOH、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{NaHCO}_3$ 、 $\text{KHCO}_3$ 、テトラメチルグアニジン、DBU、ジイソプロピルエチルアミンなど、またはこれらの混合物が挙げられる。好ましい塩基としては、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、またはこれらの混合物、より好ましくは $\text{K}_2\text{CO}_3$ が挙げられる。反応終了時の収率を最大化するために、上記反応混合物を、適切な酸で約5~約6のpHに酸性化する。適切な酸としては、例えば、カルボン酸(例えば、酢酸および安息香酸)、および無機酸(例えば、 $\text{H}_2\text{SO}_4$ 、 $\text{HCl}$ 、およびリン酸)が挙げられ、酢酸が好ましい。

30

40

【0171】

(式Iの化合物の調製)

(方法A)

工程3からの式Vの化合物および式XIの化合物、塩基ならびに溶媒を含有する混合物を調製する。適切な塩基の非限定的な例としては、ピリジン、ジメチルアミノピリジン(DMAP)、ジイソプロピルエチルアミン、 $-\text{N}(\text{R}^2)_3$ が挙げられる(ここで各 $\text{R}^2$ (これらは、同じでも異なってもよい)は、アルキルまたはシクロアルキルを表す)。好ましい塩基としては、 $-\text{N}(\text{R}^2)_3$ が挙げられ、ここで各 $\text{R}^2$ は、アルキルまたはシクロアルキル(例えば、トリエチルアミン、トリブチルアミンなど)を表す。より好ましい塩基は、トリエチルアミンである。適切な溶媒としては、ニトリル溶媒(例えば、ア

50

セトニトリル)、エーテル溶媒(例えば、ジエチルエーテル、THF、ジブチルエーテル、およびt-ブチルメチルエーテル)、ならびにアルコール溶媒(例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-プロパノール、n-ブタノール、およびsec-ブタノール)が挙げられ、より好ましくはアルコール溶媒およびニトリル溶媒、さらにより好ましくはアセトニトリルが挙げられる。式XIの化合物は、任意のモル比で添加され得、好ましくは式Vの化合物に対して約1モル当量で、より好ましくは約1.1モル当量で添加され得る。上記塩基は、式IVの化合物に対して少なくとも約1モル当量で、好ましくは約1~約2モル当量で、より好ましくは約1.3~約1.5モル当量で一般的に使用され得る。この混合物を、好ましくは約20~約150度の範囲の温度に、より好ましくは約40~約80の範囲の温度に、さらにより好ましくは約60~約70の範囲の温度に加熱する。この反応が完了する場合、反応混合物を、(例えば、カルボン酸(例えば、酢酸および安息香酸)、または無機酸(例えば、 $H_2SO_4$ 、 $HCl$ 、およびリン酸)(酢酸が好ましい)で)混合物のpHが好ましくは約3~約7になるまで、より好ましくは約3~約5になるまで、さらにより好ましくは約4になるまで酸性化する。式Iの化合物は、好ましくは結晶化の際に精製され得る。

## 【0172】

(方法B)

(工程4(a))

式XIの化合物を、水および適切な溶媒中に混合する。適切な溶媒の非限定的な例としては、エーテル(例えば、ジエチルエーテル、ジブチルエーテル、およびt-ブチルメチルエーテル)ならびに塩化メチレンのような有機溶媒が挙げられ、好ましくはエーテル、より好ましくはt-ブチルメチルエーテルが挙げられる。この反応混合物を、好ましくは約0~約50の範囲にある温度で、より好ましくは約10~約40の範囲にある温度で、さらにより好ましくは約20~約30の範囲にある温度で、約20分間、または反応が完了するまで、無機塩基中で塩基性化する。この反応混合物を、好ましくは約7~約14の範囲にあるpHに、より好ましくは約10~約14の範囲にあるpHに、さらにより好ましくは約12.5~約13.5の範囲にあるpHに塩基性化する。適切な塩基の非限定的な例としては、 $NaOH$ 、 $KOH$ 、 $Mg(OH)_2$ 、 $Na_2CO_3$ 、 $K_2CO_3$ 、のような無機塩基が挙げられ、好ましくは $NaOH$ および $KOH$ 、およびさらにより好ましくは $NaOH$ が挙げられる。工程4(a)の生成物は、式XIIの遊離アミン化合物である。

## 【0173】

(工程4(b))

工程3からの式Vの化合物を、適切な溶媒中に溶解し、工程4(a)からの式XIIの化合物と混合する。適切な溶媒の非限定的な例としては、アルコール溶媒(例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-プロパノール、n-ブタノール、およびsec-ブタノール)、ニトリル溶媒(例えば、アセトニトリル)、エーテル溶媒(例えば、ジエチルエーテル、THF、ジブチルエーテル、およびt-ブチルメチルエーテル)、ならびにトルエンが挙げられ、より好ましくはアルコール溶媒およびニトリル溶媒、より好ましくはアルコール溶媒が挙げられる。アルコール溶媒は、好ましくはn-プロパノールである。触媒量の塩基を、必要に応じて反応混合物に添加する。適切な塩基としては、有機塩基、ピリジンまたは $-N(R^3)_3$ が挙げられ、ここで各 $R^3$ は、以下からなる群より独立して選択される:アルキル(例えば、エチル、イソプロピル、プロピルおよびブチル)、アリール(例えば、フェニルおよびトリル(例えばp-トリル))、およびアラキル(例えば、ベンジル)。好ましくは、塩基は $-N(R^3)_3$ である。さらにより好ましくは、塩基はジイソプロピルエチルアミンである。上記反応混合物を、好ましくは約10~約150の範囲にある温度で、より好ましくは約40~約80の範囲にある温度で、およびさらにより好ましくは約60~約70の範囲にある温度で、約12時間、または反応が完了するまで維持する。式XIIの化合物は、式Vの化合物に対して任意のモル比で添加され得、好ましくは式Vの化合物に対して約1モル当量、より好まし

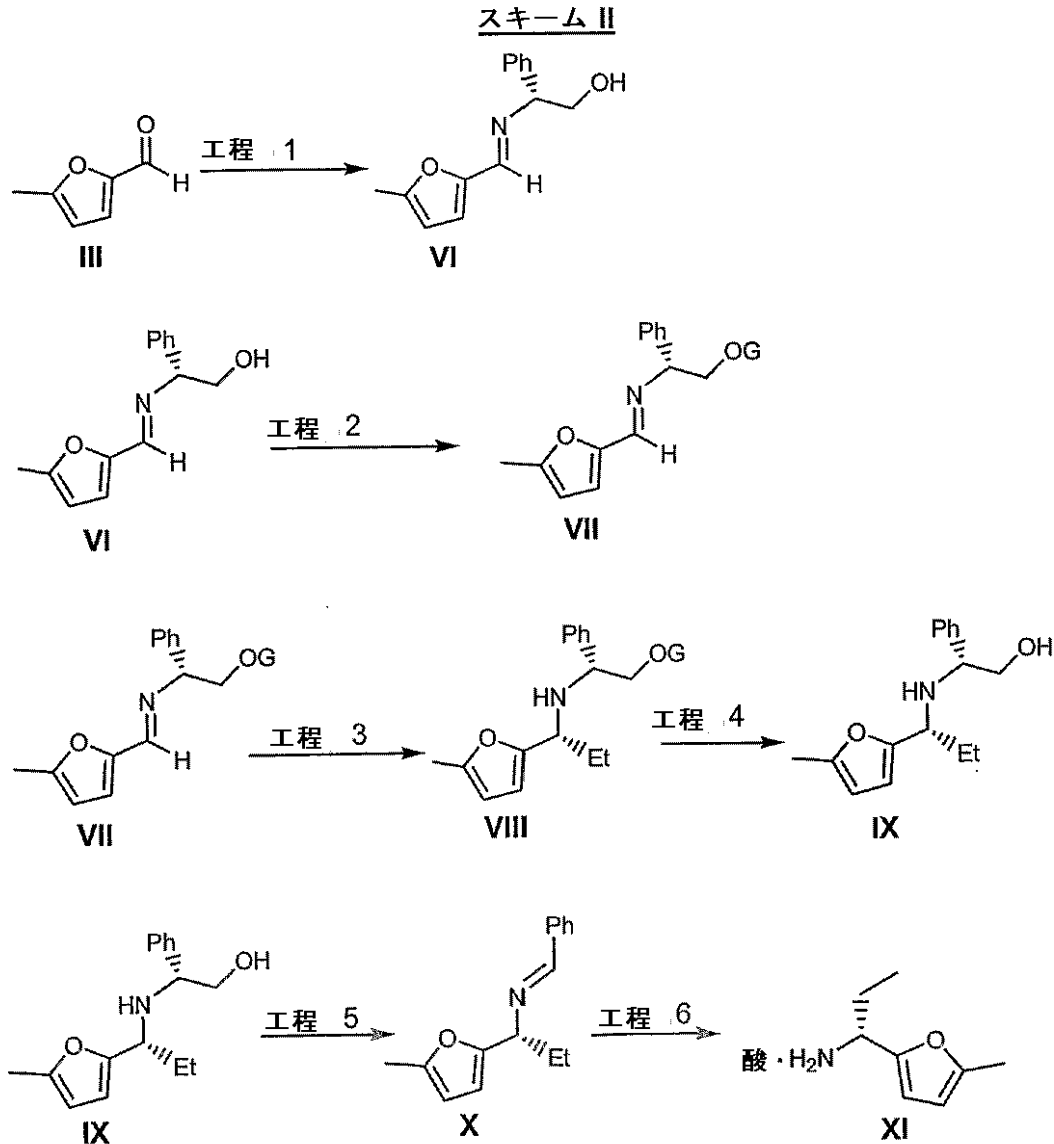
くは式 V の化合物に対して約 1 . 1 モル当量で添加され得る。この生成物は、式 I の化合物であり、これは、水の添加の際に結晶化され得る。

【 0 1 7 4 】

式 X I の化合物を、スキーム I I に従って調製する：

【 0 1 7 5 】

【 化 1 7 5 】



( 工程 1 )

式 I I I の化合物を、適切な溶媒中で R - 2 - ( - ) - フェニルグリシノールと混合する。この R - 2 - ( - ) - フェニルグリシノールは一般的に、式 I I I の化合物に対して少なくとも約 0 . 0 1 モル当量で、好ましくは約 0 . 5 ~ 約 1 . 5 モル当量で、より好ましくは約 0 . 9 ~ 約 1 . 1 モル当量で使用され得る。適切な溶媒の非限定的な例としては、芳香族溶媒 (例えば、ベンゼン、トルエンなど)、ハロゲン化溶媒 (例えば、ジクロロメタン、塩化メチレン、クロロベンゼンなど)、アルコール溶媒 (例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、n - プロパノール、ブタノールなど)、ニトリル溶媒 (例えば、アセトニトリル、THF など)、エーテル溶媒 (例えば、t - ブチルメチルエーテル、THF など) ならびにこれらの混合物が挙げられる。好ましい溶媒としては、ベンゼン、トルエン、THF、ジクロロメタン、またはこれらの混合物が挙げられ、より好ましくは THF が挙げられる。上記溶液を、還流で、約 2 時間または反応が完了するまで加熱する。工程 1 は、式 V I のイミン化合物を与える。

40

50

## 【 0 1 7 6 】

## ( 工程 2 )

工程 1 からの式 V I の化合物を含有する溶液を、シリル化試薬および酸と混合する。適切なシリル化試薬としては、ヘキサメチルジシラザン、塩化 T M S、T M S O T F など が挙げられ、ここで塩化 T M S または T M S O T F は、アリアル塩基もしくはアルキル塩基と組み合わせて使用される。好ましいシリル化試薬としては、ヘキサメチルジシラザン、塩化 T M S、T M S O T F が挙げられ、ここで塩化 T M S または T M S O T F は、トリエチルアミンと組み合わせて使用される。より好ましくは、シリル化試薬はヘキサメチルジシラザンである。適切な酸の非限定的な例としては、硫酸アンモニウム、硝酸アンモニウム、塩化アンモニウム、 $H_2SO_4$ 、 $HCl$ 、 $H_3PO_4$ 、クエン酸、塩化メシル、パラトルエンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸ピリジニウム塩、アルキルスルホン酸など、またはこれらの混合物が挙げられる。好ましい酸としては、弱酸（例えば、硫酸アンモニウム、硝酸アンモニウム、または塩化アンモニウム）が挙げられ、より好ましくは硫酸アンモニウムが挙げられる。上記酸は一般的に、式 V I の化合物に対して少なくとも約 0.2 モル当量で使用され得、好ましくは少なくとも約 0.4 モル当量、より好ましくは少なくとも約 0.5 モル当量で使用され得る。上記混合物を、還流で、約 2 時間、または反応が完了するまで加熱する。この混合物を、好ましくは濾過し、そして濃縮し、式 V I I の保護イミン化合物を得る。

10

## 【 0 1 7 7 】

## ( 工程 3 )

工程 2 からの式 V I I のイミン化合物を、適切な溶媒中の有機金属試薬に添加し、次いで、後処理して式 V I I I の化合物を得る。この反応温度は、約 0 ~ 約 80 の範囲であり得、好ましくは約 10 ~ 約 50、より好ましくは約 20 ~ 約 35 の範囲であり得る。適切な有機金属試薬の非限定的な例としては、ジエチル亜鉛、臭化エチル亜鉛、塩化エチル亜鉛、臭化エチルマグネシウム、塩化エチルマグネシウム、またはエチルリチウムが挙げられ、好ましくは、臭化エチルマグネシウム、塩化エチルマグネシウム、より好ましくは臭化エチルマグネシウムが挙げられる。上記有機金属試薬は、式 V I I の化合物に対して約 0.1 ~ 約 5 モル当量で使用され得、より好ましくは約 1 ~ 約 5 モル当量、最も好ましくは約 2 ~ 約 3 モル当量で使用され得る。有機金属試薬用の適切な溶媒の非限定的な例としては、ベンゼン溶媒、トルエン溶媒、エーテル溶媒（例えば、T B M E もしくは T H F、D M E、ジメトキシエタンなど）、またはこれらの混合物が挙げられる。好ましい溶媒としては、エーテル溶媒（例えば、T H F、T B M E など）、またはこれらの混合物が挙げられ、より好ましくは T B M E が挙げられる。

20

30

## 【 0 1 7 8 】

## ( 工程 4 )

工程 3 からの式 V I I I の化合物を、約 - 5 ~ 約 20 の範囲にある温度、好ましくは約 0 ~ 約 15 の範囲にある温度、より好ましくは約 0 ~ 約 10 の範囲にある温度に冷却した酸性水溶液にゆっくりと添加した。適切な酸の非限定的な例としては、 $H_2SO_4$ 、 $HCl$ 、 $H_3PO_4$ 、クエン酸、塩化アンモニウムなど、またはこれらの混合物が挙げられる。好ましい酸としては、 $H_2SO_4$ 、 $HCl$ 、 $H_3PO_4$  など、またはこれらの混合物が挙げられ、より好ましくは  $H_2SO_4$  が挙げられる。使用され得る酸の量は、式 V I I I の化合物に対して約 2.5 ~ 約 5 モル当量の範囲であり得、好ましくは約 2.5 ~ 約 3 モル当量の範囲、さらにより好ましくは約 2.5 モル当量の範囲であり得る。次いで、水および共溶媒を、上記反応混合物に添加した。この共溶媒は、好ましくはアルコールである。適切な共溶媒の非限定的な例としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、s e c - ブタノール、ペンタノール、ヘキサノール、ヘプタノール、オクタノールなど、またはこれらの混合物が挙げられる。好ましい共溶媒としては、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、s e c - ブタノール、ペンタノール、ヘキサノール、またはこれらの混合物が挙げられ、より好ましくは s e c - ブタノールが挙げられる。上記混合物を、0.5 時間、または任意の塩が溶解するまで

40

50

、攪拌する。次いで、塩基をこの混合物に添加し、水相のpHを調整し、式IXの化合物を得る。この水相のpHを、好ましくは約9～約13に調整し、より好ましくは約10～約11に、さらにより好ましくは約11に調整する。添加され得る適切な塩基の非限定的な例としては、水酸化アルミニウム、金属水酸化物、金属酸化物、金属炭酸塩、金属炭酸水素塩など、またはこれらの混合物が挙げられ、ここでこの金属は、リチウム、ナトリウム、カリウム、ルビジウム、セシウム、ベリリウム、マグネシウム、カルシウム、ストロンチウム、バリウム、アルミニウム、インジウム、タリウム、チタン、ジルコニウム、コバルト、銅、銀、亜鉛、カドミウム、水銀およびセリウムからなる群より選択される。適切な塩基の非限定的な例としてはまた、(C<sub>1</sub>～C<sub>12</sub>)アルカノール(例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、およびイソプロパノール、ならびに好ましくはメタノール)、あるいは(C<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>)シクロアルカノール(例えば、シクロペンタノール、シクロヘキサノールおよびシクロオクタノール、ならびに好ましくはシクロヘキサノール)など、またはこれらの混合物の金属塩(例えば、Li、Na、K、およびMg、ならびに好ましくはNa)である塩基が挙げられる。好ましい塩基としては、金属水酸化物が挙げられ、より好ましくはKOH、NaOH、NH<sub>4</sub>OH、LiOH、およびCsOHが挙げられる。

10

## 【0179】

## (工程5)

工程4からの式IXの化合物を、適切な溶媒(例えば、水、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、sec-ブタノール、ペンタノール、ヘキサノール、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシメタン、ジグリム、1,4-ジオキサン、またはこれらの混合物、および好ましくはエタノール)中に溶解し、そして約-5～約20の範囲にある温度に、好ましくは約0～約15の範囲にある温度に、より好ましくは約0～約10の範囲にある温度に冷却する。この溶液に、R<sup>4</sup>NH<sub>2</sub>を添加し、ここでR<sup>4</sup>は、アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピルおよびブチル)、シクロアルキル(例えば、シクロヘキシル)、ヘテロシクロアルキル(例えば、ピペリジニルおよびピロリジニル)、アリール(例えば、フェニル)、ヘテロアリール(例えば、ピリジル)、およびアラルキル(例えば、ベンジル)からなる群より選択される。従って、R<sup>4</sup>NH<sub>2</sub>の例としては、例えば、メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、ブチルアミン、1-(2-アミノエチル)ピペリジン、1-(2-アミノエチル)ピロリジン、シクロヘキシルアミン、アニリン、2-アミノピリジン、3-アミノピリジン、4-アミノピリジン、およびベンジルアミンが挙げられる。好ましくは、R<sup>4</sup>は、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル、より好ましくは(C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>)アルキルである。R<sup>4</sup>NH<sub>2</sub>の添加の後、試薬(例えば、NaIO<sub>4</sub>、Pb(OAc)<sub>4</sub>、またはH<sub>5</sub>IO<sub>6</sub>など、またはこれらの混合物)を添加する。この反応混合物を、約2時間、または反応が完了するまで攪拌し、式Xの化合物を得る。

20

30

## 【0180】

## (工程6)

工程5からの式Xの化合物を、200mLの適切な溶媒中に溶解する。適切な溶媒の非限定的な例としては、炭化水素溶媒(例えば、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンなど)、またはエーテル(例えば、C<sub>4</sub>～C<sub>12</sub>アルキルエーテル(例えば、ジエチルエーテル、ジプロピルエーテルおよびジブチルエーテル)、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン、ジグリム、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフランなど)、またはこれらの混合物が挙げられる。この溶液を、酸の溶液に添加し、好ましくは約-50～約80の範囲にある温度で、より好ましくは約-20～約20の範囲にある温度で、さらにより好ましくは約0～約10の範囲にある温度で、塩を形成する。酸の非限定的な例としては、スルホン酸、酒石酸、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、HCl、H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>、HBr、カルボン酸(例えば、酢酸、安息香酸および樟脳酸)など、ならびにこれらの混合物が挙げられる。好ましい酸は、スルホン酸である。スルホン酸の非限定的な例としては、パラトルエンスルホン酸(pTSA)ならびにアルキルスルホン酸(例え

40

50

ば、メタンスルホン酸およびエタンスルホン酸)が挙げられ、p T S Aが好ましい。形成される式X Iの化合物は、好ましくは、有機溶液から結晶化される。

【0181】

実施形態2に記載されるプロセスについては、式I V ( i )、式X Iおよび式X I Iの化合物を、スキームIおよびスキームI Iの手順に従って調製する。式Vの化合物と式X I Iの化合物とを反応させるためのスキームIに記載された同じ試薬および反応条件を使用して、式X I Iの化合物をQと反応させて式X I I Iの化合物を得る。次いで、式I V ( i )の化合物と式Qの化合物とを反応させるためのスキームIに記載された同じ試薬および反応条件を使用して、式I V ( i )の化合物を式X I I Iの化合物を反応させて式Iの化合物を得る。

10

【0182】

以下の非限定的な実施例は、本発明をさらに例示するために提供される。本願開示に対する多くの改変、変更および変化が、材料、方法および反応条件の両方に対して実施され得ることは、当業者に明らかである。多くのこのような改変、変更および変化は、本発明の精神および範囲内であることが意図される。

【実施例】

【0183】

(調製実施例1：化合物X I ( a )の調製)

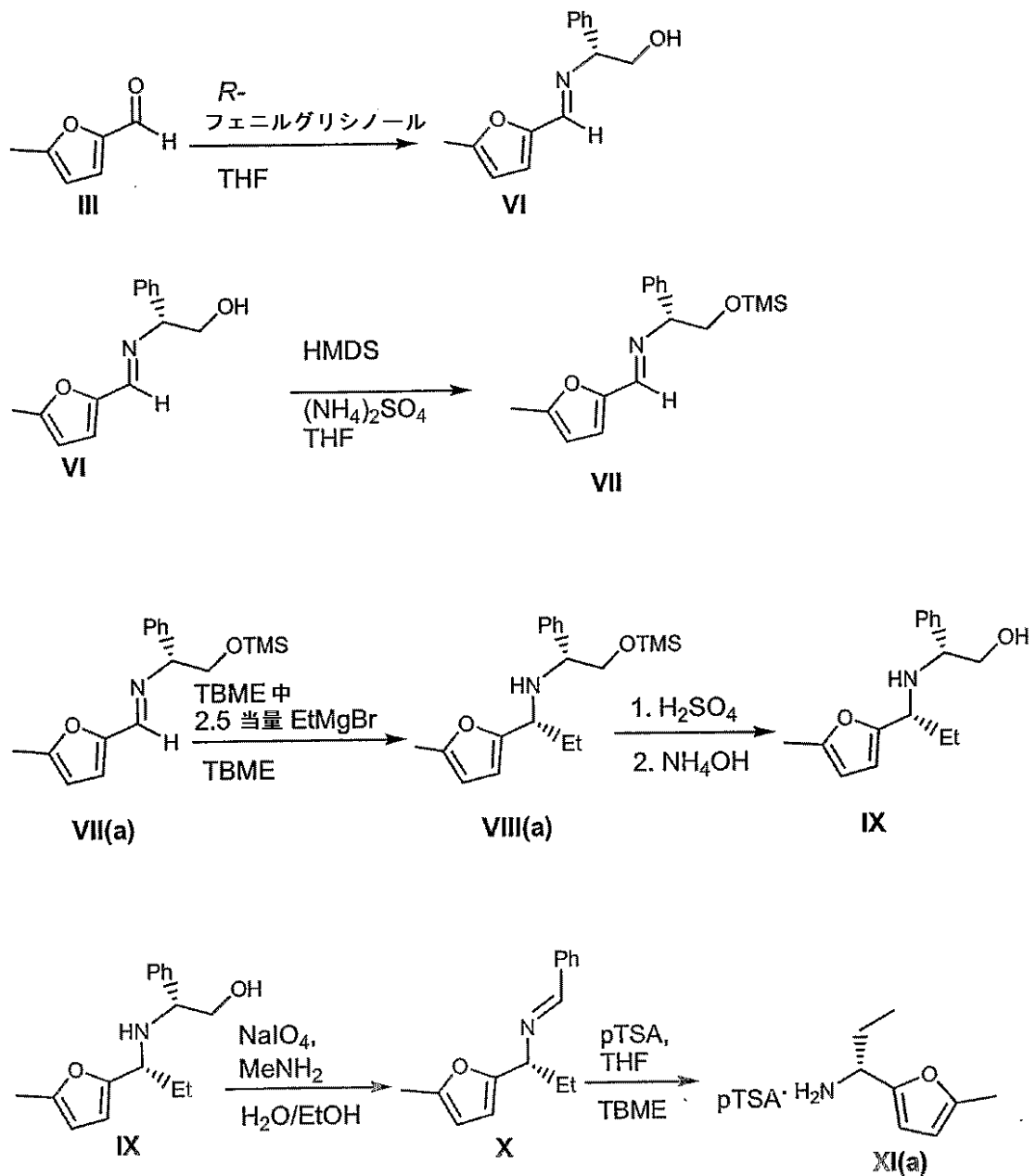
式X I ( a )の化合物を、スキームI I Iに従って調製した。

【0184】

20

【化176】

## スキーム III



(工程1: 式VIの化合物の調製)

ディーン-スターク装置を備える2Lの三頸丸底フラスコに、*R*-2-( $-$ )-フェニルグリシノール(124.6g、908mmol)および1000mLのTHFを加えた。この溶液に、5-メチルフルフラールIII(100g、908mmol)(Bedoukian Research, 21 Finance Drive, Danbury, CT 06810)を添加した。この溶液を、還流で、水の共沸除去をしながら2時間加熱した。この溶液の濃縮は、式VIのイミンを得た。

【0185】

10

20

30

40

【化177】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 8.04 (s, 1H), 7.44-7.25 (m, 5H), 6.68 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.09 (dd,  $J = 3.3, 0.8$  Hz, 1H), 4.42 (dd,  $J = 8.9, 4.2$  Hz, 1H), 4.08 (dd,  $J = 8.9, 4.2$  Hz, 1H), 3.91 (dd,  $J = 11.4, 4.2$  Hz, 1H), 3.12 (br, s, 1H), 2.39 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100.62 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 156.2, 151.8, 150.2, 140.9, 128.9, 127.9, 127.8, 117.5, 108.7, 77.8, 67.9, 14.4.

(工程2：式VII(a)の化合物の調製)

式VIの溶液を、硫酸アンモニウム(12 g、91 mmol)に添加した。ヘキサメチルジシラザン(Hexamethyldisilazane)(73.3 g、454 mmol)を、0.5時間にわたって添加した。この混合物を、還流で2時間加熱した。この混合物を濾過し、そして油状物に濃縮し、式VII(a)のTMS保護されたイミンを得た。

【0186】

【化178】

 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 

(ppm) 8.01 (s, 1H), 7.43-7.18 (m, 5H), 6.60 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.01 (dd,  $J = 3.3, 0.9$  Hz, 1H), 4.29 (dd,  $J = 7.3, 5.8$  Hz, 1H), 3.88 (br, 未分解 d, 1H), 3.86 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 0 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100.62 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 155.9, 151.7, 150.6, 141, 128.7, 127.9, 127.6, 116.9, 108.5, 77.3, 68.0, 14.4, 2.4, 0.

(工程3：式VIII(a)の化合物の調製)

20でTBME(2270.5 mL、2.27 mol)中EtMgBrを1M含有する5Lの三つ頸丸底フラスコに、35未満の温度に維持されている式VII(a)のイミンを添加した。添加が完了した後、アリコートを取り除き、そして塩化アンモニウムの飽和溶液にクエンチし、TBMEで抽出し、そして油状物に濃縮し、式VIII(a)のイミンを得た。

【0187】

【化179】

 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,

$\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.23-7.09 (m, 5H), 5.81 (d,  $J = 3$  Hz, 1H), 5.67 (dd,  $J = 3, 1$  Hz, 1H), 3.77 (dd,  $J = 8.1, 4.6$  Hz, 1H), 3.56 (dd,  $J = 10.1, 4.6$  Hz, 1H), 3.5 (br, 未分解 dd, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.73 – 1.62 (m, 2H), 0.74 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 0 (s, 9H).

(工程4：式IXの化合物の調製)

式VIII(a)のアミン化合物の溶液を、1時間にわたって、10に冷却した1000 mLの2.5 M硫酸にゆっくりと添加した。添加が完了した後、500 mLのsec-ブタノールおよび500 mLの水を添加し、そしてこの混合物を0.5時間攪拌し、形成された任意の塩を溶解した。次いで、この混合物を分液漏斗に移し、下側の水相を分離した。上側の有機相に、水相のpHが11になるまで250 mLの25%水酸化アンモニウムを添加した。上記下側の水相を分離し、そして上記有機相を、500 mLの5%ブライン溶液で2回洗浄した。次いで、この有機相を20 gのDarcoおよび20 gのセライトで処理し、そして濾過した。この有機相を油状物に濃縮し、式IXのアミン化合物を得た。

【0188】

10

20

30

40

【化180】

 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)

7.22-7.12 (m, 5H), 5.84 (d,  $J = 2.99$  Hz, 1H), 5.69 (dd,  $J = 2.99$ , 1 Hz, 1H), 3.72 (dd,  $J = 7.3$ , 4.6 Hz, 1H), 3.62 (dd,  $J = 10.8$ , 4.6 Hz, 1H), 3.49-3.43 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.73-1.62 (m, 2H), 0.77 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (100.62 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 154.9, 151.4, 141.8, 128.9, 127.8, 127.7, 107.8, 106.1, 66.4, 62.3, 56.4, 27.6, 14, 11.1.

10

(工程5: 式Xの化合物の調製)

式IXのアミンを、500 mLのEtOH中に溶解し、そして0 に冷却した。この溶液に、 $\text{MeNH}_2$  ( $\text{H}_2\text{O}$ 中40重量%) (80 mL、928 mmol)を添加し、続いて1000 mLの $\text{H}_2\text{O}$ 中に溶解した $\text{NaIO}_4$  (200 g、934 mmol)の溶液を添加した。2時間室温で撹拌した後、この反応物を濾過し、そして無機固形物を600 mLのメチルト-ブチルエーテル(TBME)でリンスした。この濾液を分離し、そして有機相を1000 mLの $\text{H}_2\text{O}$ で洗浄し、次いで1000 mLの5%  $\text{NaCl}$ 溶液で洗浄した。この有機相の濃縮の後、式Xの中間体の油状物を得た。この油状物を、200 mLのTHF中に溶解する。

【0189】

20

【化181】

 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 

(ppm) 8.17 (s, 1H), 7.64-7.62 (m, 2H), 7.27-7.24 (m, 3H), 5.96 (d,  $J = 3$  Hz, 1H), 5.75 (dd,  $J = 3$ , 0.9 Hz, 1H), 4.09 (dd,  $J = 8.1$ , 5.8 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.97-1.78 (m, 2H), 0.79 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H).

(工程6: 式XI(a)の化合物の調製)

工程5からの式Xの化合物を含有する溶液を、400 mLのTHF中に溶解したp-トルエンスルホン酸(160 g、840 mmol)の溶液に0 で添加した。この溶液を、25 で1~4時間撹拌し、次いで600 mLのTBMEで希釈した。25 で6~14時間撹拌した後、不均一な反応混合物を濾過し、そして固形物を800 mLの3:1 TBME/THFで洗浄し、そして40 の真空オープン中で6時間乾燥させ、式XI(a)の化合物を75~80%の収率で得た。この式XI(a)の化合物を使用して、上記のような式Iの化合物を調製した。

30

【0190】

【化182】

 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 8.09 (br s, 3H), 7.68 (d,  $J =$ 

7.4 Hz, 2H), 7.15 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 6.22 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 5.82 (dd,  $J = 3.1$ , 1 Hz, 1H), 4.05 (dd,  $J = 8$ , 6.5 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.9-1.83 (m, 2H), 0.74 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (100.62 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  152.2, 148.3, 145.6, 137.8, 128.1, 125.5, 110.2, 106.8, 47.9, 24.9, 20.8, 13.3, 9.9. 融点117 °C.  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}$ のHRMS

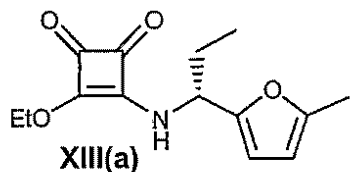
40

計算値 (FAB+  $m/z$  M+H) 140.1075, 検出値140.1072.  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$ の分析計算値 : C: 57.86; H: 6.80; N: 4.50. 検出値: C: 57.90; H: 6.93; N: 4.26.

(調製実施例2: 化合物XIII(a)の調製)

【0191】

## 【化 1 8 3】



エタノール ( 2 7 m l ) 中 3 , 4 - ジエトイル - 3 - シクロブテン - 1 , 2 - ジオン ( ジエチルスクアラート、 2 . 5 3 g、 1 4 . 8 8 m m o l、 1 . 0 5 当量 ) および化合物 X I ( a ) ( 4 . 4 1 g、 1 4 . 1 6 m m o l、 1 . 0 当量 ) を含有する混合物に、トリ  
 エチルアミン ( 2 m l、 1 4 . 2 3 m m o l、 1 . 0 当量 ) を加えた。このバッチを、周  
 囲温度で 3 時間攪拌し、シリカゲルパッドに通して濾過し、エタノールで洗浄し、そして  
 濃縮した。得られた油状物をカラムクロマトグラフィーによって精製し、化合物 X I I I  
 ( a ) を得た。この化合物 X I I I ( a ) は、高粘度の無色の油状物であり、収率は 9 7  
 . 2 % ( 3 . 6 2 5 g ) であった。

10

## 【 0 1 9 2】

## 【化 1 8 4】

$^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 9.16 (br d, 0.5H), 8.97 (br d, 0.5H), 6.17 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.02 (br m, 0.5H), 4.67 (m, 2H), 4.54 (br m, 0.5H), 2.22 (s, 3H), 1.92 (m, 0.5H), 1.82 (m, 0.5H), 1.37 (t, J=7.0Hz, 3H), 0.90 (t, J=7.3Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$ NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 189.14, 188.94; 182.41, 182.09; 177.11, 176.62; 172.42, 171.76; 152.45, 152.01; 151.15; 107.34; 106.38; 68.91; 53.92, 52.99; 26.08, 25.90; 15.59; 13.22; 10.44. FAB+ m/z 264.2 (M+H).

20

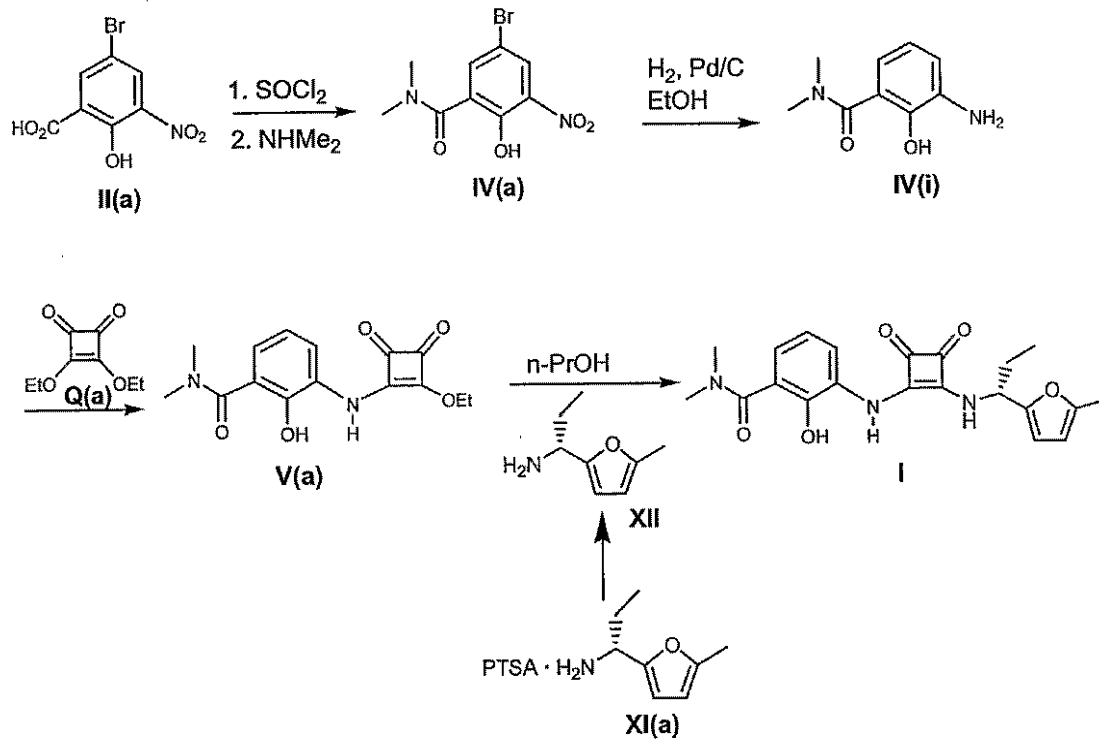
( 実施例 1 )

式 I の化合物を、スキーム I V に従って調製した :

## 【 0 1 9 3】

【化185】

## スキーム IV



10

20

(工程1: 2-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベンズアミド (diethylbenzamide) (IV(a)) の調製)

三つ頸フラスコに、5-ブロモ-3-ニトロ-サリチル酸 (50.0 g、190.8 mmol) (Davos, 464 Hudson Terrace, Englewood, NJ 07362)、200 ml のアセトニトリルおよび 14 ml (191.9 mmol) の塩化チオニルを加えた。得られた混合物を、70 °C で2時間加熱した。次いで、この混合物を 5 ~ 10 °C に冷却し、そして THF (2 M、210 ml、2.2 当量) 中ジメチルアミンの溶液を1時間にわたってゆっくりと添加した。次いで、この反応混合物を周囲温度にまで温め、そしてさらに3時間撹拌した。この混合物を 100 ml の水と混合し、そして硫酸 (2 N、45 ml) で pH = 2 まで酸性化した。さらに 800 ml の水を1時間にわたってゆっくりと添加し、その間に固形生成物がこの混合物から沈殿した。この懸濁液を 5 °C に冷却した。この固形物を濾過し、そして水 (200 ml) で洗浄した。この湿潤粗生成物を、400 ml の温かいエタノールから再結晶化し、44.2 g (80%) の式 IV(a) の化合物を得た。

【0194】

【化186】

30

40

融点 : 181 °C - 183 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm)

10.94 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, J=2.5 Hz), 7.76 (d, 1H, J=2.5 Hz), 2.9 (br, 6H). <sup>13</sup>C NMR (100.62 MHz, DMSO): 164.7, 147.5, 137.6, 135.9, 131.5, 127.4, 110.0, 37.6, 34.3.

C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> の分析計算値 (289.08): C, 37.39; H, 3.14; N, 9.69. 検出値: C, 37.42; H, 2.90; N, 9.55.

(工程2: 5-ブロモ-2-ヒドロキシ-3-ニトロ-N,N-ジメチルベンズアミド (V(a)) の調製)

50

25.0 g (86.5 mmol) の化合物 IV (a)、5.5 g の 5% Pd/C (50% 水)、12.3 g (88.8 mmol) の炭酸カリウムおよび 200 ml のエタノールの混合物を、105 psi の水素下で、攪拌しながら室温で 10 時間加圧した。この反応混合物を、<sup>1</sup>H NMR で分析した (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): (ppm) 2.9 (s, 6H), 3.9 (br, 2H), 6.47 (q, 1H), 6.55 (m, 2H)。化合物 IV (a) の中間体 IV (i) への変換が完全でないと見出した場合、さらに 0.5 g の Pd/C 触媒を加え、そしてこの混合物を、105 psi の水素圧下で、5 時間以上維持した。次いで、この混合物をセライトベッドに通して濾過し、そしてケーキを 30 ml のエタノールで洗浄した。濾過の間、生成物溶液の空気への最小限の曝露を確実にするように、注意がなされるべきである。濾液をすぐに、還流凝縮器、メカニカルスターラー、および窒素吸気口を取り付けた 1 L の三つ頸フラスコ中に移した。この溶液を 5 に冷却し、そして 80 ml エタノール中 19.9 g (116.7 mmol、1.35 当量) の 3,4-ジエトキシ-3-シクロブテン-1,2-ジオン (ジエチルスクアラート) (式 Q (a) の化合物) (Lonza, Inc. Corporate Headquarters, 17-17 Route 208, Fair Lawn, NJ 07410) を、一部分添加した。この溶液を、2 時間で 25 までゆっくりと温めた。上記反応混合物から沈殿する生成固形物がない場合、少量 (約 100 mg) の炭酸カリウムを添加した。この懸濁液を、さらに 5 時間室温で攪拌した。次いで、この混合物をゆっくりと加熱し、1 時間にわたって還流し、その後 2 時間かけて 10 にゆっくりと冷却した。加熱の間、生成固形物内にトラップされた少量の化合物 IV (i) を放ち、そして生成物 V (a) に変換した。この固形物を、濾過によって収集し、そしてケーキを、40 ml の冷たいエタノールで洗浄した。この固形物を、60 の真空オープン中で 5 時間乾燥させ、21.3 g (80.9%) の式 V (a) の化合物を得た。

【0195】

【化187】

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ (ppm) 1.4(t, 3H), 3.1(s, 6H), 4.8 (q, 2H), 6.9 (dd, 3H), 7.2(d, 1H), 7.6 (d, 1H), 8.1(br, 1H), 10.5 (br, 1H). 融点: 180-183 °C. <sup>13</sup>C NMR (100.62 MHz, DMSO): 188.2, 184.1, 178.0, 171.3, 167.9, 146.9, 125.9, 125.8, 125.7, 125.6, 119.3, 68.1, 37.6, 34.6, 15.6. C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (304.30) の分析計算値: C, 59.21; H, 5.30; N, 9.21. 検出値: C, 59.12; H, 5.29; N, 9.14.

(工程 3: 2-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-3-[[2-[[1(R)-(5-メチル-2-フラニル)プロピル]アミノ]-3,4-ジオキソ-1-シクロブテン-1-イル]アミノ]ベンズアミド (化合物 1) の調製)

(方法 A)

スキーム IIII からの 10.0 g (32.9 mmol) の化合物 V (a)、11.1 g (35.6 mmol、1.08 当量) の化合物 XI (a)、6.2 ml (44.4 mmol、1.35 当量) のトリエチルアミンおよび 120 ml のアセトニトリルを含有する混合物を、65 で攪拌しながら 4 時間加熱した。次いで、この混合物を 50 に冷却し、そして 2.0 g の活性炭を加えた。得られた懸濁液を 70 で 1 時間加熱した。この反応混合物を 40 に冷却し、そしてセライトベッドに通して濾過した。このセライトケーキを 30 ml のアセトニトリルで洗浄した。濾液を三つ頸フラスコに戻し、そして約 12 ml の 1N 硫酸を、上記混合物の pH が約 4 となるまでゆっくりと添加した。水 (180 ml) を、50 で 1 時間かけてゆっくりと添加し、そして得られた懸濁液を 1 時間かけて 15 に冷却した。固形物を濾過によって収集し、そしてケーキを 50 ml の水で洗浄した。湿潤ケーキの <sup>1</sup>H NMR は、上記生成物が約 15% の p-トルエンスルホン酸によって汚染されていることを示した。この湿潤ケーキを、130 ml のアセトニトリルと一緒に三つ頸フラスコに戻した。この混合物を 70 に加熱し、全ての固形物を溶解させた。水 (150 ml) を、30 分間かけて、55 で、よく攪拌しながらゆっくりと加えた

。得られた懸濁液を、1時間かけて10℃に冷却した。この固形物を濾過によって収集し、そしてケーキを、40 mlの水で洗浄した。この生成物を、真空オープン中で、一晚にわたって60℃で乾燥させ、10.6 g (77.6%)の表題の化合物Iを得た。

【0196】

【化188】

融点: 83 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) 1.0

(t,3H), 1.9 (m, 1H), 2.0 (m,1H), 2.3 (s,3H), 3.0 (s, 6H), 5.2 (dd,1H), 6.1(d,1H), 6.3 (d, 1H), 6.9 (m, 2H), 7.8 (d, 1H), 8.7 (d, 1H), 9.3 (dr,1H), 10.0 (br, 1H). <sup>13</sup>CNMR(100.62, CD<sub>3</sub>CN): 185.2, 182.0, 171.8, 170.1, 164.6, 153.4, 153.0, 148.9, 129.2, 124.1, 122.9, 119.4, 119.0, 108.4, 107.2, 54.8, 38.7, 28.3, 13.5, 10.6.

10

(方法B)

三つ頸丸底フラスコに、41.2 g (132.4 mmol)の化合物XI(a)、200 mlの水および100 mlのt-ブチルメチルエーテルを加えた。この溶液を攪拌し、そして25%の水酸化ナトリウム溶液(18 ml)を、反応混合物の温度を30℃より下に維持しながら20分かけてゆっくりと加えた。得られた溶液を、分液漏斗に移し、そして水相を、100 mlのt-ブチルメチルエーテルでさらに2回抽出した。組み合わせた有機相を100 mlの飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。溶媒を、減圧下で取り除き、そして遊離アミンXIIを含む残渣を、360 mlのn-プロパノール中に溶解した。得られた溶液を、40.0 g (128.5 mmol)の化合物V(a)および0.4 g (3.1 mmol、0.024当量)のジイソプロピルエチルアミンと混合した。この混合物を65℃で12時間加熱した。さらなる120 mlのn-プロパノールおよび400 mlの水を加えた。次いで、この混合物を約70℃まで加熱し、そして10℃にゆっくりと冷却した。固形物を濾過によって収集し、そして50%のn-プロパノールを含有する80 mlの水溶液で洗浄した。得られた湿潤ケーキを、60℃の真空オープン中で一晚にわたって乾燥させ、44.7 g (81.9%)の式Iの化合物を得た。

20

【0197】

実施形態第2番に記載されたプロセスについては、式IV(i)、式XI(a)および式XIIの化合物を、スキームIIIおよびスキームIVの手順に従って調製する。式Vの化合物と式XIIの化合物とを反応させるためのスキームIに記載された同じ試薬および同じ反応条件を使用して、式XIIの化合物を式Qの化合物と反応させて式XIIIの化合物を得る。次いで、式IV(i)の化合物と式Qの化合物とを反応させるためのスキームIに記載された同じ試薬および同じ反応条件を使用して、式IV(i)の化合物を式XIIIの化合物と反応させて式Iの化合物を得る。

30

【0198】

(実施例2)

25 mlエタノール中0.58 g (2.20 mmol)の化合物XIII(a)の溶液に、10 mlのエタノール中の20 mgの炭酸カリウム(約0.02当量)および3 mmolの式IV(i)の活性化合物(1.36当量)の溶液を添加した。得られた混合物を、60℃で約3.5時間加熱した。反応の完了の際に、方法Bと同じ手順によって類似の収率(アッセイで83%)で化合物Iを単離した。

40

【0199】

種々の変更が、本明細書中に開示される実施形態および実施例に対してなされ得ることが理解される。従って、上記記載は、限定するように解釈されるべきでなく、単に好ましい実施形態の例示として解釈されるべきである。当業者は、添付の特許請求の範囲および精神内で種々の変更を構想する。

## フロントページの続き

- (51) Int.Cl. F I
- |                          |                     |
|--------------------------|---------------------|
| A 6 1 K 31/341 (2006.01) | A 6 1 K 31/341      |
| A 6 1 P 29/00 (2006.01)  | A 6 1 P 29/00       |
| A 6 1 P 35/00 (2006.01)  | A 6 1 P 35/00       |
| A 6 1 P 37/00 (2006.01)  | A 6 1 P 37/00       |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01)  | A 6 1 P 43/00 1 1 1 |
- (72)発明者 イン, チャングオ  
アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 5 3 6, プレインズボロ, マホガニー コート 1 1
- (72)発明者 フー, シャオヨン  
アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 8 2 0, エジソン, オーガスタ アベニュー 1 8
- (72)発明者 チャン, シューイ  
アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 0 5 4, パーシッパニー, ワン ドーリス アベニュー
- (72)発明者 マカリスト, ティモシー エル.  
アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 0 9 0, ウェストフィールド, サンドラ サークル 4 5 - エー - 2
- (72)発明者 キム - ミード, アグネス エス.  
アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 0 2 3, ファンウッド, セカンド ストリート 2 1 2
- (72)発明者 ウィンターズ, ジェイソン エル.  
アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 5 2 0, イースト ウィンザー, ムーアズゲート サークル 1
- (72)発明者 ズーダカール, アナンサ  
アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 8 1 6, イースト ブランズウィック, スノーデン ロード 1 8
- (72)発明者 シューマッハー, ドリス ピー.  
アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 9 2 1, ベッドミンスター, ロッカーブン コート 1 1

審査官 安藤 倫世

- (56)参考文献 国際公開第02/083624 (WO, A1)  
米国特許第02791613 (US, A)  
特表2002-505317 (JP, A)  
Rampino L. D., Applicability of palladium synthetic high polymer catalysts, Journal of American Chemical Society, 1941年, Vol.63, p.3268  
Miao, Clara K., A simple and effective enantiomeric synthesis of a chiral primary amine, Tetrahedron Letters, 1993年, Vol.34, No.14, p.2259-2262  
Alvaro, Giuseppe., Synthesis of (S)- and (R)-(1-fur-2-ylalkyl)amines and (S)- and (R)-amino acids through the addition of organometallic reagents to imines derived from (S)-valinol, Synthesis, 1998年, No.12, p.1773-1777  
Gerald Bernardinelli, -t-butyl- and -i-propyl-ortho-hydroxybenzylamines: Racemic synthesis/resolution and asymmetric synthesis, Chirality, 2000年, Vol.12, No.5-6, p.529-539  
佐々木正, 分子骨格合成法その創造的手段と考え方, 丸善株式会社, 1975年, 第193-194頁, 第206-207頁  
Chakraborty T. K., Diastereoselective Strecker Synthesis using a -phenylglycinol as

Chiral Auxiliary, *Tetrahedron Letters*, 1991年, Vol.32, No.51, p.7597-7600  
Terent'ev, A. P., Spectropolarimetric study of furan Schiff bases, *Doklady Akademii Nauk SSSR*, 1963年, Vol.152, No.6, p.1373-1375  
Jorg C. J. Benningshof, Studies towards the total synthesis of solanoclepin A; synthesis of the 7-oxabicyclo[2.2.1]heptane moiety and attempted seven-membered ring formation, *Journal of Chemical Society., Perkin Trans 1*, 2002年, No.14, p.1693-1700  
Spero D. M., An novel method for the asymmetric synthesis of  $\alpha$ ,  $\beta$ -disubstituted alkyl amines via grignard additions to ketimines, *Journal of Organic Chemistry*, 1997年, No.62, p.5537-5541

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 307/52

C07C 231/02

C07C 231/14

C07C 237/30

C07C 237/44

A61K 31/341

CA/CASREACT/REGISTRY(STN)

(54)【発明の名称】2 - ヒドロキシ - N, N - ジメチル - 3 - [ [ 2 - ( 1 ( R ) - 5 - メチル - 2 - フラニル ) プロピル ] アミノ ] - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - シクロブテン - 1 - イル ] アミノ ] ベンズアミドの合成