

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7246526号
(P7246526)

(45)発行日 令和5年3月27日(2023.3.27)

(24)登録日 令和5年3月16日(2023.3.16)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 471/04 (2006.01)

C 0 7 D 471/04

1 1 7 Z

請求項の数 30 (全213頁)

(21)出願番号 特願2021-577420(P2021-577420)
 (86)(22)出願日 令和2年6月25日(2020.6.25)
 (65)公表番号 特表2022-538298(P2022-538298 A)
 (43)公表日 令和4年9月1日(2022.9.1)
 (86)国際出願番号 PCT/US2020/039501
 (87)国際公開番号 WO2020/264081
 (87)国際公開日 令和2年12月30日(2020.12.30)
 審査請求日 令和4年1月27日(2022.1.27)
 (31)優先権主張番号 62/868,662
 (32)優先日 令和1年6月28日(2019.6.28)
 (33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)

(73)特許権者 500029420
 ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333
 (74)代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74)代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (72)発明者 アクトーディアナキス, エバンゲロス
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド
 最終頁に続く

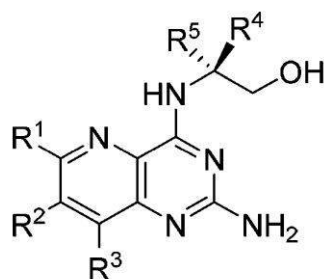
(54)【発明の名称】 T o l l 様受容体モジュレーター化合物を調製するためのプロセス

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I :

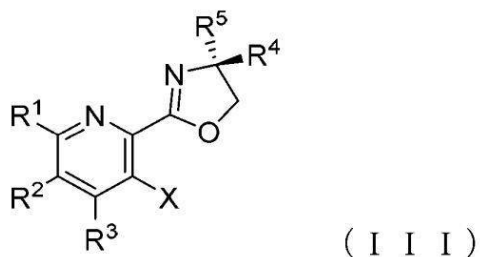
【化 4 0 1】



の化合物又はその塩を調製するための方法であって、

a) 式 I I I :

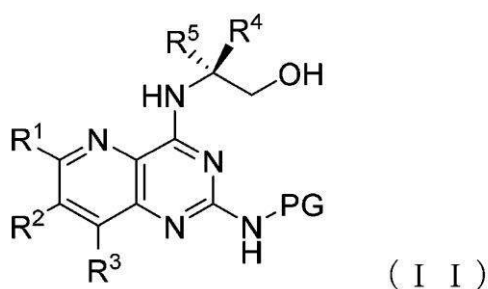
【化 4 0 2】



の化合物と、式 $\text{PG}-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ を有する化合物又はその塩と、第 1 の塩基と、第 1 の溶媒と、を含む、第 1 の反応混合物を形成して、式 I I :

10

【化 4 0 3】



20

の化合物又はその塩を形成する、ことと、

b) 前記式 I I の化合物又はその塩と、脱保護剤と、第 2 の溶媒と、を含む、第 2 の反応混合物を形成して、前記式 I の化合物又はその塩を提供する、ことと、を含み、式中、

R^1 、 R^2 、及び R^3 は、それぞれ独立して、水素、F、Cl、CN、 CF_3 、 $\text{C}_{1\sim 3}$ アルキル、又は $\text{C}_{1\sim 3}$ アルコキシであり、

R^4 は、水素又はメチルであり、

R^5 は、 $\text{C}_{3\sim 6}$ アルキルであり、

X は、F、Cl、Br、I、又は OTs であり、

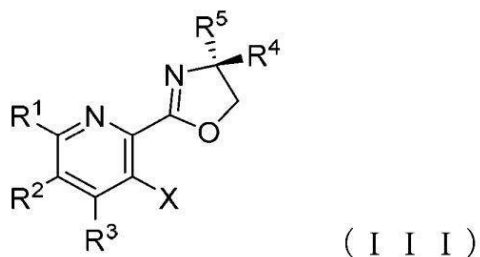
30

PG は、アミノ保護基である、方法。

【請求項 2】

a) 前記式 I I I :

【化 4 0 4】

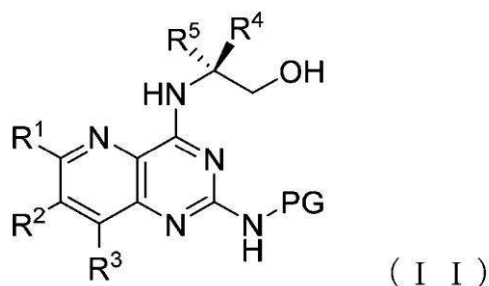


40

の化合物と、式 $\text{PG}-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ を有する化合物又はその塩と、第 1 の遷移金属触媒と、前記第 1 の塩基と、前記第 1 の溶媒と、を含む、前記第 1 の反応混合物を形成して、前記式 I I :

50

【化 4 0 5】



10

の化合物又はその塩を形成する、ことと、

b) 前記式 I I の化合物又はその塩と、前記脱保護剤と、前記第 2 の溶媒と、を含む、前記第 2 の反応混合物を形成して、前記式 I の化合物又はその塩を提供する、ことと、を含む、

式中、

R^1 、 R^2 、及び R^3 は、それぞれ独立して、水素、F、Cl、CN、 CF_3 、 $C_{1\sim3}$ アルキル、又は $C_{1\sim3}$ アルコキシであり、

R^4 は、水素又はメチルであり、

R^5 は、 $C_{3\sim6}$ アルキルであり、

X は、Cl、Br、I、又は OTs であり、

PG は、アミノ保護基である、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 3】

前記式 $PG-NHC(=NH)NH_2$ を有する化合物の塩が、ヘミ硫酸塩、硫酸塩、塩化物、臭化物、炭酸塩、硝酸塩、又は酢酸塩である、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

PG が 2, 4-ジメトキシベンジルである、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

前記第 1 の遷移金属触媒が、銅金属、酸化銅、銅 (I) 塩、銅 (II) 塩、又はこれらの組み合わせを含む、請求項 2～4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

前記第 1 の遷移金属触媒が、ヨウ化銅 (I)、臭化銅 (I)、塩化銅 (I)、酢酸銅 (I)、炭酸銅 (I)、硝酸銅 (I)、硫酸銅 (I)、リン酸銅 (I)、3-メチルサリチル酸銅 (I)、チオフェン-2-カルボン酸銅 (I)、酸化銅 (I)、ヨウ化銅 (II)、臭化銅 (II)、塩化銅 (II)、酢酸銅 (II)、炭酸銅 (II)、硝酸銅 (II)、硫酸銅 (II)、ピロリン酸銅 (II)、リン酸銅 (II)、酒石酸銅 (II)、酸化銅 (II)、又はこれらの組み合わせである、請求項 2～5 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 7】

前記第 1 の遷移金属触媒が酢酸銅 (II) を含む、請求項 2～6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記第 1 の塩基が、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、重炭酸リチウム、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、三塩基性リン酸ナトリウム、三塩基性リン酸カリウム、酢酸カリウム、トリメチル酢酸カリウム、マロン酸テトラブチルホスホニウム、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー-7-エン、1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノン-5-エン、又はこれらの組み合わせである、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 9】

前記第 1 の塩基が三塩基性リン酸カリウムを含む、請求項 2～8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

50

前記第 1 の反応混合物が、第 1 のリガンドを更に含む、請求項 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 1】

前記第 1 のリガンドが、アミノ酸、ポリピリジルリガンド、又は第三級アミンである、請求項 1 0 に記載の方法。

【請求項 1 2】

前記第 1 のリガンドが、アルギニン、ヒスチジン、リジン、アスパラギン酸、グルタミン酸、セリン、スレオニン、アスパラギン、グルタミン、システイン、セレノシステイン、グリシン、プロリン、アラニン、バリン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、 α -(メチルアミノ)イソ酪酸、(4-メチル-1-ピペラジニル)酢酸、N-アセチル-システイン、2, 2'-ビピリジン、1, 10-フェナントロリン、4, 4'-ジメチル-2, 2'-ビピリジン、6, 6'-ジメチル-2, 2'-ビピリジン、4, 4'-ジ-tert-ブチル-2, 2'-ビピリジン、2, 2'-ビピリジン-4, 4'-ジカルボン酸、N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン、又はこれらの組み合わせである、請求項 1 0 又は 1 1 に記載の方法。

10

【請求項 1 3】

前記第 1 のリガンドがシステインを含む、請求項 1 0 又は 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記脱保護剤が酸である、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記酸が、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、酢酸、ギ酸、塩酸、硫酸、リン酸、又はこれらの組み合わせである、請求項 1 4 に記載の方法。

20

【請求項 1 6】

前記酸がトリフルオロ酢酸を含む、請求項 1 4 又は 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記脱保護剤が水素源であり、前記第 2 の反応混合物が第 2 の遷移金属触媒を更に含む、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記水素源が、ギ酸アンモニウム、ギ酸、水素ガス、又はこれらの組み合わせである、請求項 1 7 に記載の方法。

30

【請求項 1 9】

前記第 2 の遷移金属触媒が、水酸化パラジウム炭素、パラジウム炭素、又は酸化白金である、請求項 1 7 又は 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記脱保護剤が、三臭化ホウ素、2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノン、硝酸セリウムアンモニウム、又はトリフルオロメタンスルホン酸及び 1, 3-ジメトキシベンゼンの組み合わせである、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の方法。

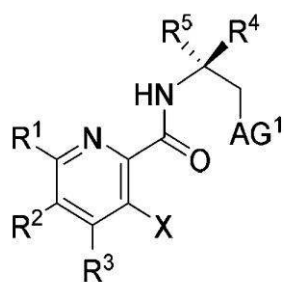
【請求項 2 1】

工程 a) に先立ち、

a 1) 式 I V :

40

【化 4 0 6】



(I V)

50

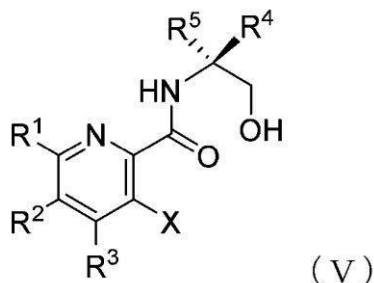
の化合物又はその塩と、第2の塩基と、第3の溶媒と、を含む、第3の反応混合物を形成して、前記式ⅠⅠⅠの化合物又はその塩を形成することを更に含み、AG¹が、Cl、Br、OSO₃H、OSO₃⁻、OMs、OTs、又はOTfである、請求項1～20のいずれか一項に記載の方法。

【請求項22】

工程a1)に先立ち、

a2)式V：

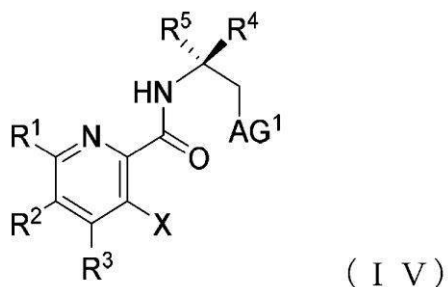
【化407】



10

の化合物又はその塩と、第1の活性化剤と、第4の溶媒と、を含む、第4の反応混合物を形成して、前記式ⅠⅤ：

【化408】



20

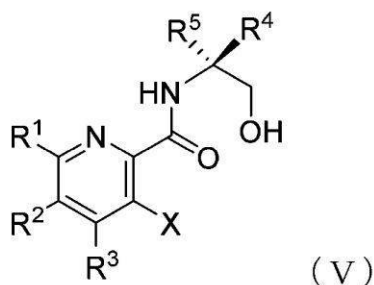
の化合物又はその塩を形成することを更に含み、請求項21に記載の方法。

【請求項23】

工程a)に先立ち、

a1-2)式V：

【化409】



30

40

の化合物又はその塩と、1つ以上の環化剤と、第5の溶媒と、を含む、第5の反応混合物を形成して、前記式ⅠⅠⅠの化合物又はその塩を形成することを更に含み、請求項1～20のいずれか一項に記載の方法。

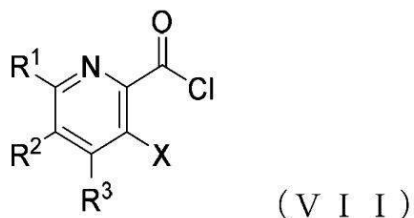
【請求項24】

工程a2)又はa1-2)に先立ち、

a3)式ⅠⅠⅠ：

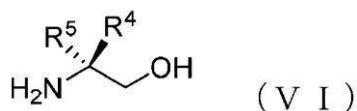
50

【化 4 1 0】



の化合物又はその塩と、式 V I :

【化 4 1 1】



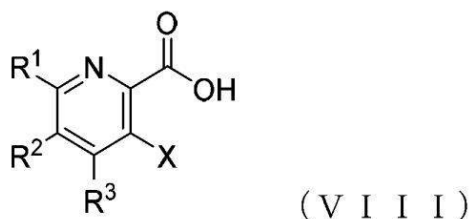
の化合物又はその塩と、第 3 の塩基と、第 6 の溶媒と、を含む、第 6 の反応混合物を形成して、前記式 V の化合物又はその塩を形成することを更に含む、請求項 2 2 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 5】

工程 a 3) に先立ち、

a 4) 式 V I I I :

【化 4 1 2】



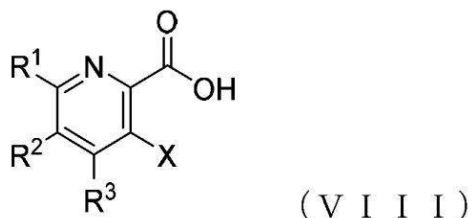
の化合物又はその塩と、第 2 の塩素化剤と、プロモーターと、第 7 の溶媒と、を含む、第 7 の反応混合物を形成して、前記式 V I I I の化合物又はその塩を形成することを更に含む、請求項 2 4 に記載の方法。

【請求項 2 6】

工程 a 2) 又は a 1 - 2) に先立ち、

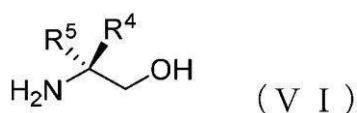
a 3 - 1) 式 V I I I :

【化 4 1 3】



の化合物又はその塩と、式 V I :

【化 4 1 4】



の化合物又はその塩と、第 2 の活性化剤と、第 4 の塩基と、第 8 の溶媒と、を含む、第 8 の反応混合物を形成して、前記式 V の化合物又はその塩を形成することを更に含む、請

10

20

30

40

50

求項 2 2 ～ 2 3 のいずれか一項に記載の方法。

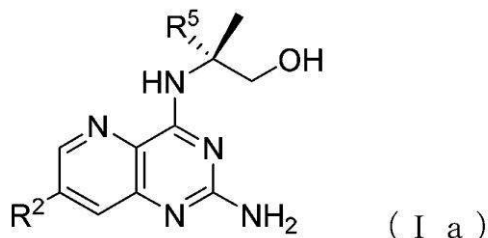
【請求項 2 7】

c) 前記式 I の化合物の塩と、第 5 の塩基と、第 9 の溶媒と、を含む、第 9 の反応混合物を形成して、中性形態の前記式 I の化合物を提供することを更に含む、請求項 1 ～ 2 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 8】

前記式 I の化合物が、式 I a :

【化 4 1 5】



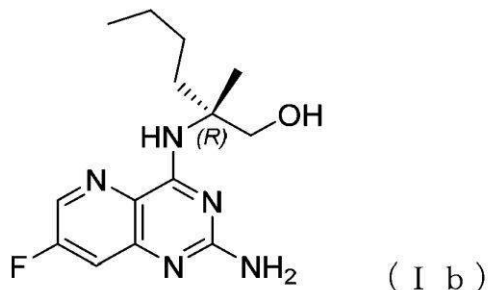
10

又はその塩である、請求項 1 ～ 2 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 9】

前記式 I の化合物が、式 I b :

【化 4 1 6】



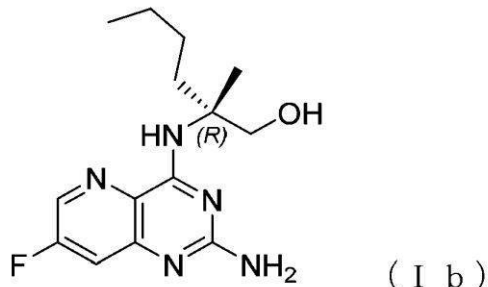
20

又はその塩である、請求項 1 ～ 2 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 0】

式 I b :

【化 4 1 7】



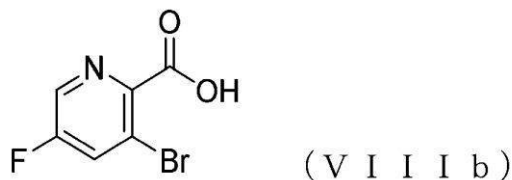
30

40

の化合物又はその塩を調製するための方法であって、

a 4) 式 V I I I b :

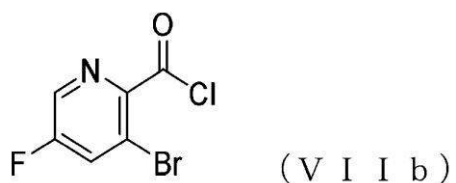
【化 4 1 8】



50

の化合物又はその塩と、塩化オキサリルと、N，N－ジメチルホルムアミドと、2－メチルテトラヒドロフランと、を含む、第7の反応混合物を形成して、式V I I b：

【化419】

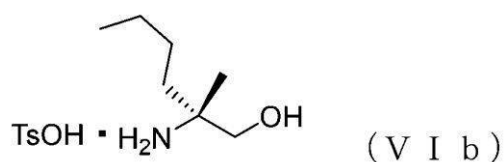


の化合物又はその塩を形成する、ことと、

10

a 3) 前記式V I I bの化合物又はその塩と、式V I b：

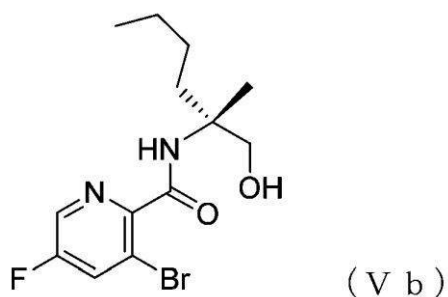
【化420】



の化合物と、水性炭酸カリウムと、2－メチルテトラヒドロフランと、水と、を含む、第6の反応混合物を形成して、式V b：

【化421】

20

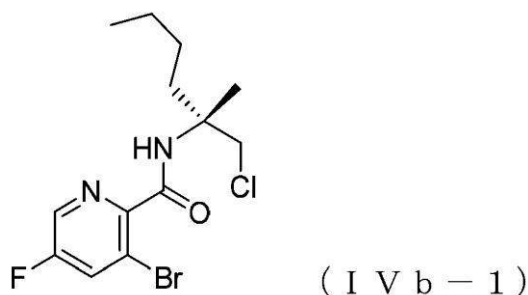


の化合物又はその塩を形成する、ことと、

30

a 2) 前記式V bの化合物又はその塩と、塩化チオニルと、2－メチルテトラヒドロフランと、を含む、第4の反応混合物を形成して、式I V b：

【化422】



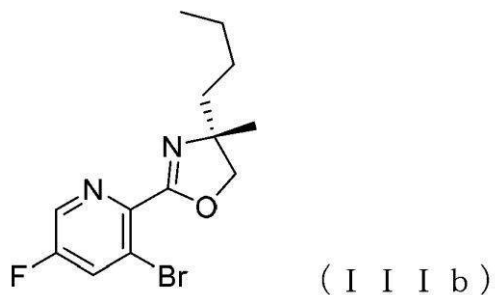
40

の化合物又はその塩を形成する、ことと、

a 1) 前記式I V b - 1の化合物又はその塩と、水性水酸化ナトリウムと、テトラ－n－ブチルアンモニウム硫酸水素塩と、2－メチルテトラヒドロフランと、を含む、第3の反応混合物を形成して、式I I I b：

50

【化 4 2 3】

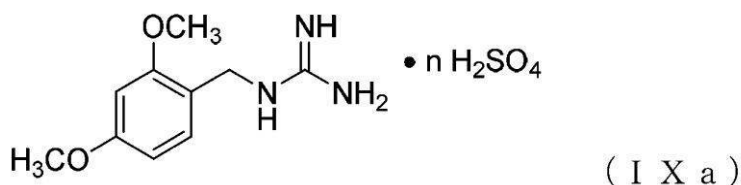


10

の化合物又はその塩を形成する、ことと、

a) 前記式 I I I b の化合物又はその塩と、 n が 0 ~ 1 である式 I X a :

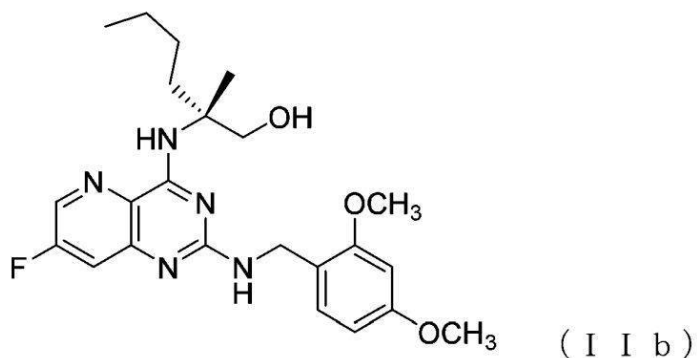
【化 4 2 4】



20

の化合物と、酢酸銅 (I I) と、三塩基性リン酸カリウムと、システインと、2-メチルテトラヒドロフランと、アセトニトリルと、を含む、第 1 の反応混合物を形成して、式 I I b :

【化 4 2 5】

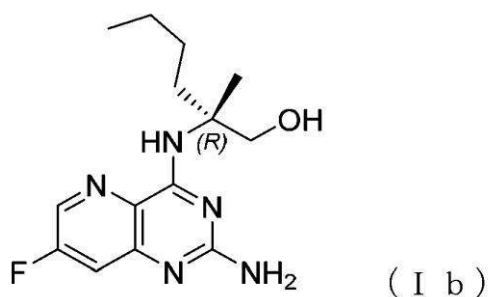


30

の化合物又はその塩を形成する、ことと、

b) 前記式 I I b の化合物又はその塩と、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタンと、を含む、第 2 の反応混合物を形成して、前記式 I b :

【化 4 2 6】



40

の化合物のトリフルオロ酢酸塩を調製する、ことと、

c) 前記式 I b の化合物のトリフルオロ酢酸塩と、水酸化ナトリウムと、エタノールと、水と、を含む、第 9 の反応混合物を形成して、中性形態の前記式 I b の化合物を提供する、ことと、を含む、方法。

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2019年6月28日に出願された米国特許仮出願第62/868,662号の優先権を主張し、その全体があらゆる目的のために本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

Toll様受容体(TLR)ファミリーは、病原体認識及び先天的な免疫の活性化において根本的な役割を果たす。Toll様受容体8(TLR-8)は、骨髄免疫細胞によって主に発現され、この受容体の活性化は、広範な免疫応答を刺激する。TLR-8のアゴニストは、骨髄樹状細胞、単球、単球由来樹状細胞、及びKupffer細胞を活性化し、インターロイキン-18(IL-18)、インターロイキン12(IL-12)、腫瘍壊死因子- α (TNF- α)、及びインターフェロン γ (IFN- γ)などの炎症性サイトカイン及びケモカインの産生をもたらす。このようなアゴニストはまた、CD⁸⁺細胞、主要組織適合性複合体分子(MAIT、NK細胞)、及びケモカイン受容体などの共刺激分子の発現の増加を促進する。

集合的に、これらの先天性及び適応性免疫応答の活性化は、免疫応答を誘発し、自己免疫、炎症、アレルギー、喘息、移植片拒絶、移植片対宿主病(GvHD)、感染症、癌、及び免疫不全を伴う様々な状態において治療効果をもたらす。例えば、B型肝炎に関して、プロフェッショナル抗原提示細胞(pAPC)及び他の肝内免疫細胞上でのTLR8の活性化は、IL-12及び炎症性サイトカインの誘導に関連し、これは、HBV特異的T細胞応答を増強し、肝内NK細胞を活性化し、抗ウイルス免疫の再構成を促進することが期待される。例えば、Wille-Reece, U. et al., J Exp Med 203, 1249-1258 (2006)、Peng, G. et al., Science 309, 1380-1384 (2005)、Jo, J. et al., PLoS Pathogens 10, e1004210 (2014)及びWatashi, K. et al., J Biol Chem 288, 31715-31727 (2013)を参照されたい。

幅広い疾患を治療する可能性を考慮すると、非特異的易罹病性の可能性を低減したTLR-8の強力かつ選択的モジュレーターは、特に望ましい。ジアミノピリド[3,2-d]ピリミジン化合物などのToll様受容体モジュレーター化合物及びそれらを作製する方法は、国際公開第2016/141092号に開示されている。しかしながら、ジアミノピリド[3,2-d]ピリミジン化合物を調製する方法の必要性が依然として残っている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【文献】国際公開第2016/141092号

【非特許文献】

【0004】

【文献】Wille-Reece, U. et al., J Exp Med 203, 1249-1258 (2006)
Peng, G. et al., Science 309, 1380-1384 (2005)
Jo, J. et al., PLoS Pathogens 10, e1004210 (2014)
Watashi, K. et al., J Biol Chem 288, 31715-31727 (2013)

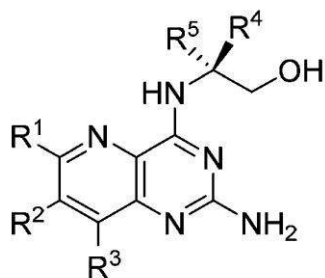
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 5 】

一実施形態では、本開示は、式 I :

【化 1】



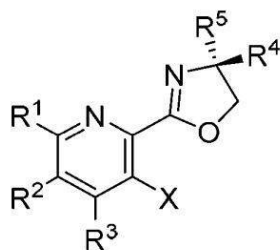
(I)

10

の化合物又はその塩を調製するための方法を提供し、この方法は、

a) 式 I I I :

【化 2】

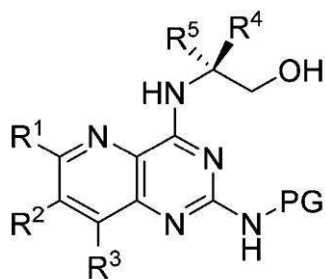


(I I I)

20

の化合物又はその塩と、式 $\text{PG}-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ を有する化合物又はその塩と、第 1 の塩基と、第 1 の溶媒と、を含む、第 1 の反応混合物を形成して、式 I I :

【化 3】



(I I)

30

の化合物又はその塩を形成する、ことと、

b) 式 I I の化合物又はその塩と、脱保護剤と、第 2 の溶媒と、を含む、第 2 の反応混合物を形成して、式 I の化合物又はその塩を提供する、ことと、を含み、

式中、 R^1 、 R^2 、及び R^3 は、それぞれ独立して、水素、F、Cl、CN、 CF_3 、 $\text{C}_{1\sim 3}$ アルキル、又は $\text{C}_{1\sim 3}$ アルコキシであり、 R^4 は、水素又はメチルであり、 R^5 は、 $\text{C}_{3\sim 6}$ アルキルであり、X は、F、Cl、Br、I、又は OTs であり、PG は、アミノ保護基である。

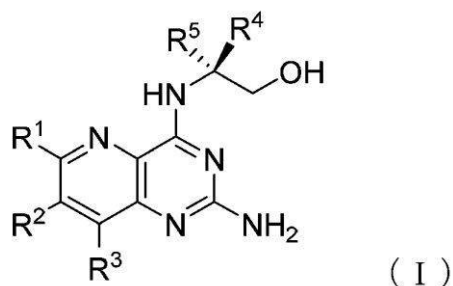
40

【 0 0 0 6 】

別の実施形態では、本開示は、式 I :

50

【化 4】

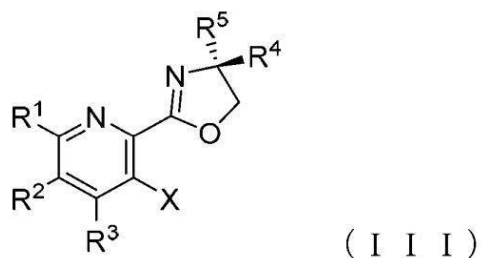


10

の化合物又はその塩を調製するための方法を提供し、この方法は、

a) 式 I I I :

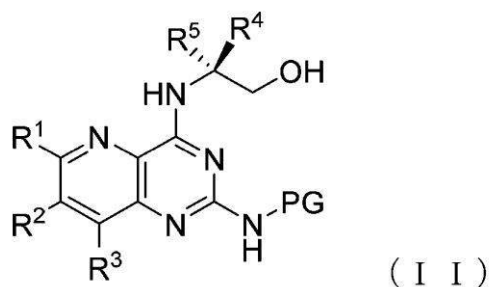
【化 5】



20

の化合物又はその塩と、式 $\text{PG}-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ を有する化合物又はその塩と、第 1 の遷移金属触媒と、第 1 の塩基と、第 1 の溶媒と、を含む、第 1 の反応混合物を形成して、式 I I :

【化 6】



30

の化合物又はその塩を形成する、ことと、

b) 式 I I の化合物又はその塩と、脱保護剤と、第 2 の溶媒と、を含む、第 2 の反応混合物を形成して、式 I の化合物又はその塩を提供する、ことと、を含み、

式中、 R^1 、 R^2 、及び R^3 は、それぞれ独立して、水素、F、Cl、CN、 CF_3 、 $\text{C}_{1\sim 3}$ アルキル、又は $\text{C}_{1\sim 3}$ アルコキシであり、 R^4 は、水素又はメチルであり、 R^5 は、 $\text{C}_{3\sim 6}$ アルキルであり、X は、Cl、Br、I、又は OTs であり、PG は、アミノ保護基である。

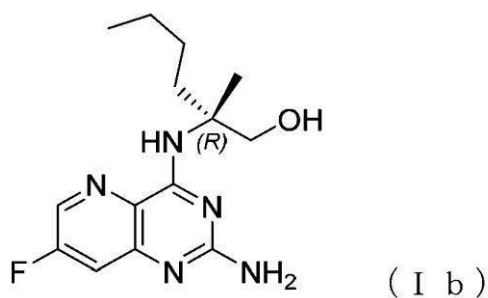
40

【0007】

別の実施形態では、本開示は、式 I b :

50

【化 7】

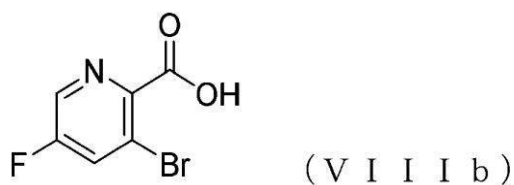


10

の化合物又はその塩を調製するための方法を提供し、この方法は、

a 4) 式 V I I I b :

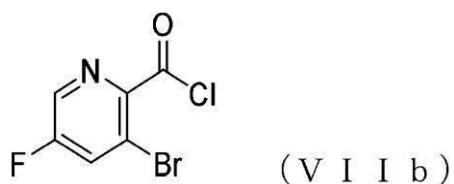
【化 8】



の化合物又はその塩と、塩化オキサリルと、N，N－ジメチルホルムアミドと、2－メチルテトラヒドロフランと、を含む、第 7 の反応混合物を形成して、式 V I I b :

20

【化 9】

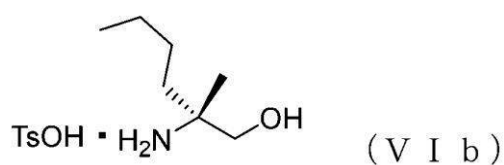


の化合物又はその塩を形成する、ことと、

a 3) 式 V I I b の化合物又はその塩と、式 V I b :

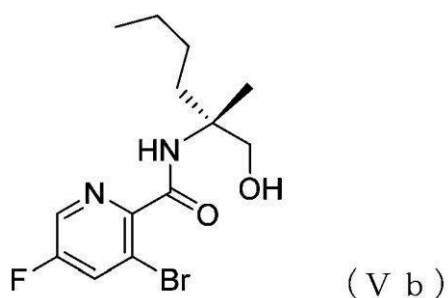
30

【化 1 0】



の化合物と、水性炭酸カリウムと、2－メチルテトラヒドロフランと、水と、を含む、第 6 の反応混合物を形成して、式 V b :

【化 1 1】



40

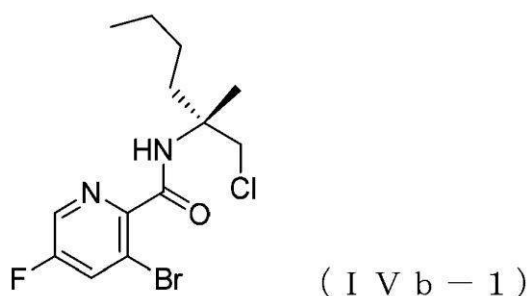
の化合物又はその塩を形成する、ことと、

a 2) 式 V b の化合物又はその塩と、塩化チオニルと、2－メチルテトラヒドロフラン

50

と、を含む、第 4 の反応混合物を形成して、式 I V b - 1 :

【化 1 2】

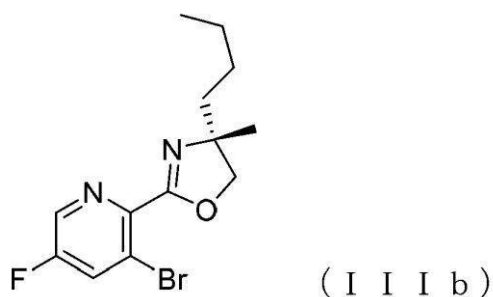


10

の化合物又はその塩を形成する、ことと、

a 1) 式 I V b - 1 の化合物又はその塩と、水性水酸化ナトリウムと、テトラ-*n*-ブチルアンモニウム硫酸水素塩と、2-メチルテトラヒドロフランと、を含む、第 3 の反応混合物を形成して、式 I I I b :

【化 1 3】

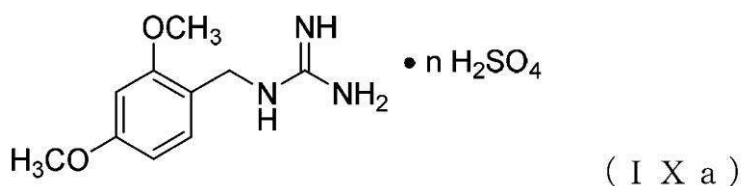


20

の化合物又はその塩を形成する、ことと、

a) 式 I I I b の化合物又はその塩と、*n* が 0 ~ 1 である式 I X a :

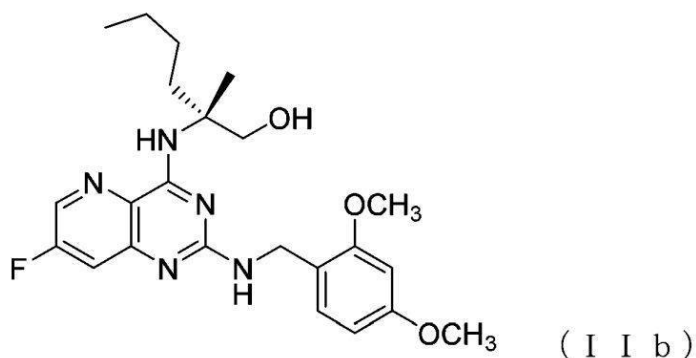
【化 1 4】



30

の化合物と、酢酸銅 (I I) と、三塩基性リン酸カリウムと、システインと、2-メチルテトラヒドロフランと、アセトニトリルと、を含む、第 1 の反応混合物を形成して、式 I I b :

【化 1 5】



40

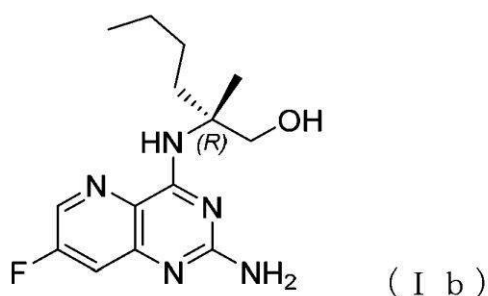
の化合物又はその塩を形成する、ことと、

b) 式 I I b の化合物又はその塩と、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタンと、を含む

50

、第 2 の反応混合物を形成して、式 I b :

【化 1 6】



10

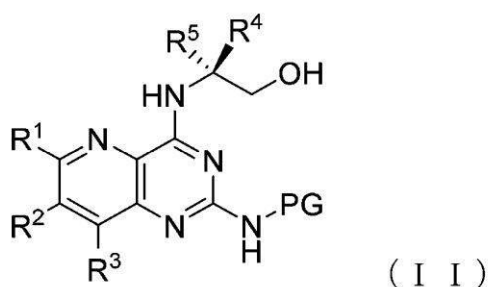
の化合物のトリフルオロ酢酸塩を調製する、ことと、

c) 式 I b の化合物のトリフルオロ酢酸塩と、水酸化ナトリウムと、エタノールと、水と、を含む、第 9 の反応混合物を形成して、中性形態の式 I b の化合物を提供する、ことと、を含む。

【0008】

いくつかの実施形態では、本開示は、式 I I :

【化 1 7】

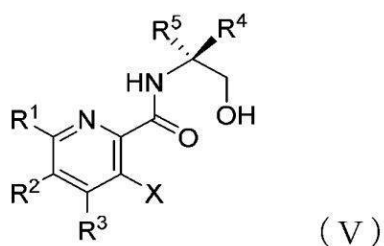


20

の化合物又はその塩を調製するための方法を提供し、この方法は、

a) 式 V :

【化 1 8】



30

の化合物又はその塩と、式 PG-NHC(=NH)NH₂ を有する化合物又はその塩と、第 1 の遷移金属触媒と、第 1 の塩基と、第 1 の溶媒と、を含む、第 1 の反応混合物を形成して、式 I I の化合物又はその塩を形成する、ことを含み、

式中、R¹、R²、及び R³ は、それぞれ独立して、水素、F、Cl、CN、CF₃、C₁~₃ アルキル、又は C₁~₃ アルコキシであってよく、R⁴ は、水素又はメチルであってよく、R⁵ は、C₃~₆ アルキルであってよく、X は、F、Cl、Br、I、又は OTs であってよく、PG は、アミノ保護基であってよい。

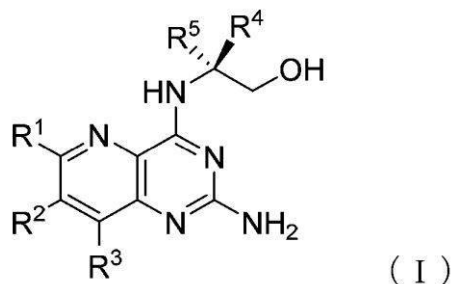
【0009】

別の実施形態では、本開示は、式 I :

40

50

【化 19】

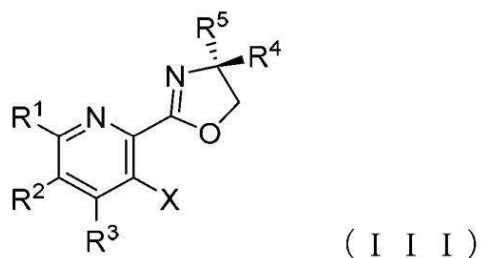


10

の化合物又はその塩を調製するための方法を開示し、この方法は、

a) 式 I I I :

【化 20】



20

の化合物と、式 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ を有する化合物又はその塩と、第 1 の塩基と、第 1 の溶媒と、を含む、第 1 の反応混合物を形成して、式 I の化合物又はその塩を形成する、ことを含み、

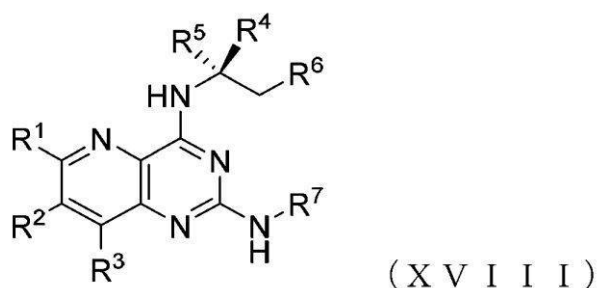
式中、 R^1 、 R^2 、及び R^3 は、それぞれ独立して、水素、F、Cl、CN、 CF_3 、 $\text{C}_{1\sim 3}$ アルキル、又は $\text{C}_{1\sim 3}$ アルコキシであってよく、 R^4 は、水素又はメチルであってよく、 R^5 は、 $\text{C}_{3\sim 6}$ アルキルであってよく、X は、F、Cl、Br、I、又は OTs であってよい。

【0010】

別の実施形態では、本開示は、式 X V I I I :

30

【化 21】

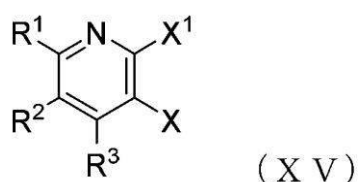


40

の化合物又はその塩を調製するための方法を開示し、この方法は、

a) 式 X V :

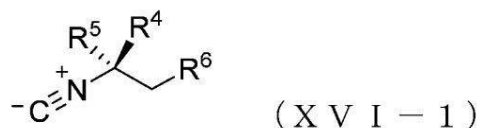
【化 22】



の化合物と、式 X V I - 1 :

50

【化 2 3】



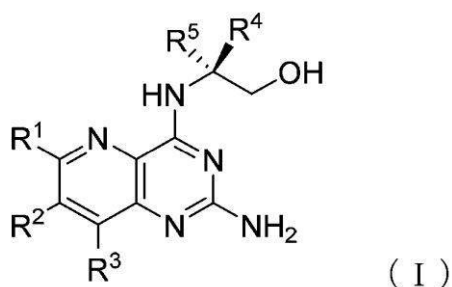
の化合物又はその塩と、式 $R^7 - NHC(=NH)NH_2$ を有する化合物又はその塩と、第 1 の遷移金属触媒と、第 1 の塩基と、第 1 の溶媒と、を含む、第 1 の反応混合物を形成して、式 XVI I の化合物又はその塩を形成する、ことを含み、

式中、 R^1 、 R^2 、及び R^3 は、それぞれ独立して、水素、F、Cl、CN、 CF_3 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、又は $C_1 \sim 3$ アルコキシであり、 R^4 は、水素又はメチルであり、 R^5 は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^6 は、水素、OH、又は $O-PG_1$ であり、 R^7 は、水素又は PG であり、X 及び X^1 は、それぞれ独立して、F、Cl、Br、I、又は OTs であり、PG は、アミノ保護基であり、 PG_1 は、ヒドロキシ保護基である。

【0011】

別の実施形態では、本開示は、式 I :

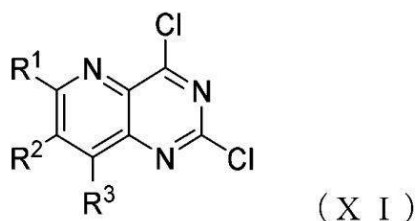
【化 2 4】



の化合物又はその塩を調製するための方法を提供し、この方法は、

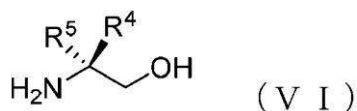
a) 式 XI :

【化 2 5】



の化合物又はその塩と、式 VI :

【化 2 6】



の化合物又はその塩と、第 1 の塩基と、第 1 の溶媒と、を含む、第 1 の反応混合物を形成して、式 X :

10

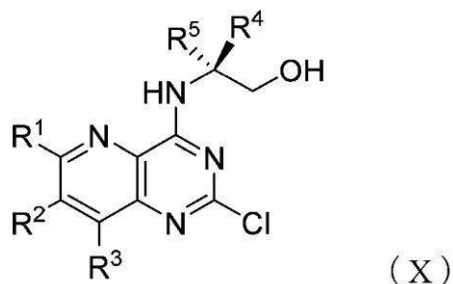
20

30

40

50

【化 2 7】

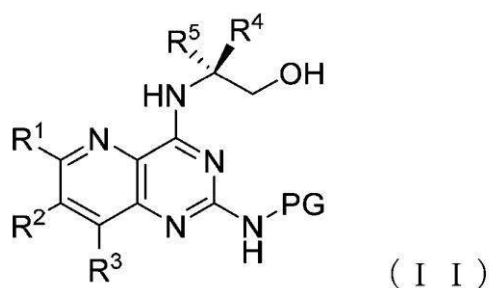


10

の化合物又はその塩を形成する、ことと、

b) 式 I X の化合物又はその塩と、PG-NH₂ の化合物又はその塩と、第 2 の塩基と、第 2 の溶媒と、を含む、第 2 の反応混合物を形成して、式 I I :

【化 2 8】



20

の化合物又はその塩を形成する、ことと、

b) 式 I I の化合物又はその塩と、脱保護剤と、第 3 の溶媒と、を含む、第 3 の反応混合物を形成して、式 I の化合物又はその塩を提供する、ことと、を含み、

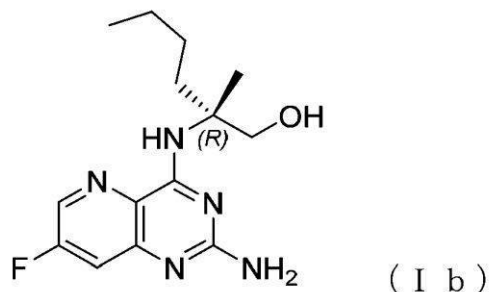
式中、R¹、R²、及び R³ は、それぞれ独立して、水素、F、Cl、CN、CF₃、C₁~3 アルキル、又は C₁~3 アルコキシであり、R⁴ は、水素又はメチルであり、R⁵ は、C₃~6 アルキルであり、PG は、アミノ保護基である。

【0 0 1 2】

30

別の実施形態では、本開示は、式 I b :

【化 2 9】

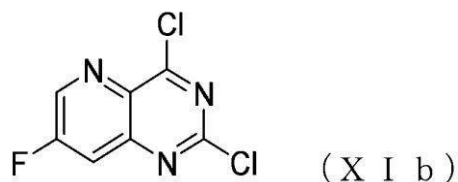


40

の化合物又はその塩を調製するための方法を提供し、この方法は、

a) 式 X I b :

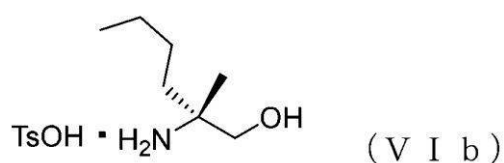
【化 3 0】



50

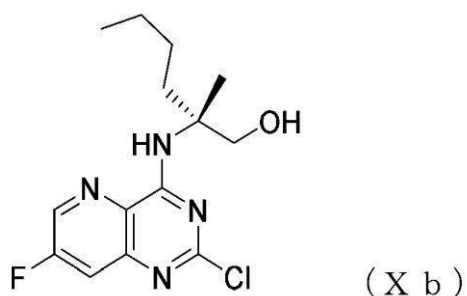
の化合物又はその塩と、式 V I b :

【化 3 1】



の化合物と、N，N－ジイソプロピルエチルアミンと、2－メチルテトラヒドロフランと、酢酸イソプロピルと、を含む、第 1 の反応混合物を形成して、式 X b :

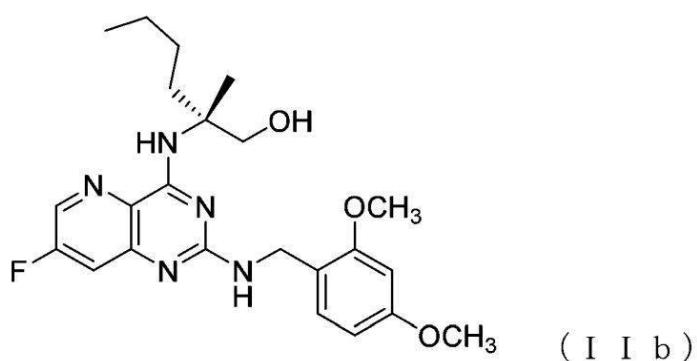
【化 3 2】



の化合物又はその塩を形成する、ことと、

b) 式 X b の化合物又はその塩と、2，4－ジメトキシベンジルアミンと、炭酸カリウムと、2－メチルテトラヒドロフランと、酢酸イソプロピルと、を含む、第 2 の反応混合物を形成して、式 I I b :

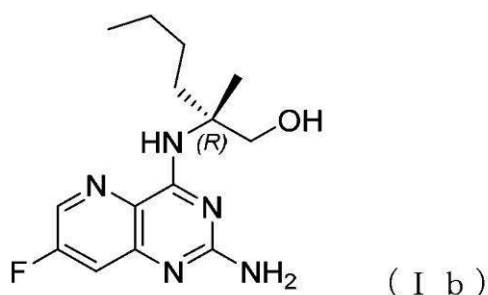
【化 3 3】



の化合物又はその塩を形成する、ことと、

c) 式 I I b の化合物又はその塩と、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタンと、を含む、第 3 の反応混合物を形成して、式 I b :

【化 3 4】



の化合物のトリフルオロ酢酸塩を調製する、ことと、

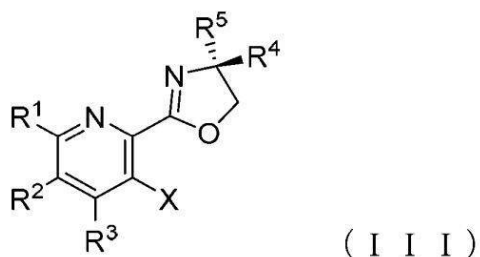
d) 式 I b の化合物のトリフルオロ酢酸塩と、水酸化ナトリウムと、エタノールと、水と、を含む、第 4 の反応混合物を形成して、無塩形態の式 I b の化合物を提供する、こと

と、を含む。

【0013】

別の実施形態では、本開示は、式III：

【化35】



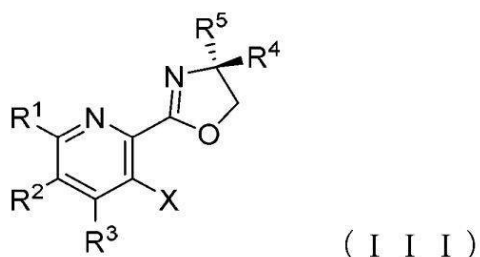
10

の化合物又はその塩を提供し、式中、 R^1 、 R^2 、及び R^3 は、それぞれ独立して、水素、F、Cl、CN、 CF_3 、 $C_1\sim 3$ アルキル、又は $C_1\sim 3$ アルコキシであり、 R^4 は、水素又はメチルであり、 R^5 は、 $C_3\sim 6$ アルキルであり、Xは、F、Cl、Br、I、又はOTsである。

【0014】

別の実施形態では、本開示は、式III：

【化36】



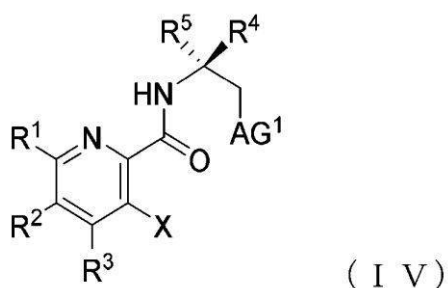
20

の化合物又はその塩を提供し、式中、 R^1 、 R^2 、及び R^3 は、それぞれ独立して、水素、F、Cl、CN、 CF_3 、 $C_1\sim 3$ アルキル、又は $C_1\sim 3$ アルコキシであり、 R^4 は、水素又はメチルであり、 R^5 は、 $C_3\sim 6$ アルキルであり、Xは、Cl、Br、I、又はOTsである。

【0015】

別の実施形態では、本開示は、式IV：

【化37】



40

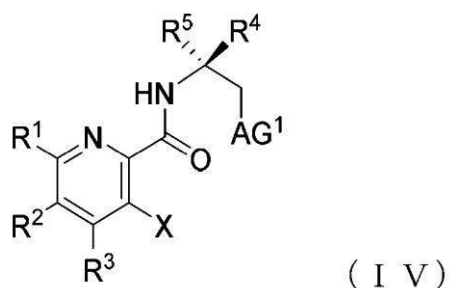
の化合物又はその塩を提供し、式中、 R^1 、 R^2 、及び R^3 は、それぞれ独立して、水素、F、Cl、CN、 CF_3 、 $C_1\sim 3$ アルキル、又は $C_1\sim 3$ アルコキシであり、 R^4 は、水素又はメチルであり、 R^5 は、 $C_3\sim 6$ アルキルであり、Xは、F、Cl、Br、I、又はOTsであり、 AG^1 は、Cl、Br、 OSO_3H 、 OSO_3^- 、OMs、OTs、又はOTfである。

【0016】

別の実施形態では、本開示は、式IV：

50

【化 3 8】

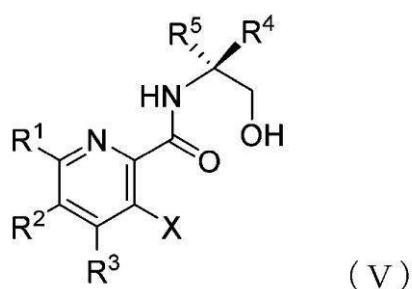


の化合物又はその塩を提供し、式中、 R^1 、 R^2 、及び R^3 は、それぞれ独立して、水素、F、Cl、CN、 CF_3 、 $C_1\sim 3$ アルキル、又は $C_1\sim 3$ アルコキシであり、 R^4 は、水素又はメチルであり、 R^5 は、 $C_3\sim 6$ アルキルであり、Xは、F、Cl、Br、I、又はOTsであり、 AG^1 は、Cl、Br、OMs、OTs、又はOTfである。

【0017】

別の実施形態では、本開示は、式V：

【化 3 9】



の化合物又はその塩を提供し、式中、 R^1 、 R^2 、及び R^3 は、それぞれ独立して、水素、F、Cl、CN、 CF_3 、 $C_1\sim 3$ アルキル、又は $C_1\sim 3$ アルコキシであり、 R^4 は、水素又はメチルであり、 R^5 は、 $C_3\sim 6$ アルキルであり、Xは、F、Cl、Br、I、又はOTsであり、ただし、式Vの化合物は、3-ブromo-N-(1-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル)ピコリンアミド、3-ブromo-N-(1-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブタン-2-イル)ピコリンアミド、3-ブromo-N-(1-ヒドロキシ-4-メチルペンタン-2-イル)ピコリンアミド、3-ブromo-N-(1-ヒドロキシ-4-メチルペンタン-2-イル)ピコリンアミド、3,6-ジクロロ-N-(1-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル)ピコリンアミド、3,6-ジクロロ-N-(1-ヒドロキシ-4-メチルペンタン-2-イル)ピコリンアミド、3,4,5-トリクロロ-N-(1-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル)ピコリンアミド、3,6-ジクロロ-N-(1-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンタン-2-イル)ピコリンアミド、又は3,4,5-トリクロロ-N-(1-ヒドロキシ-4-メチルペンタン-2-イル)ピコリンアミドではない。

【0018】

別の実施形態では、本開示は、式V：

10

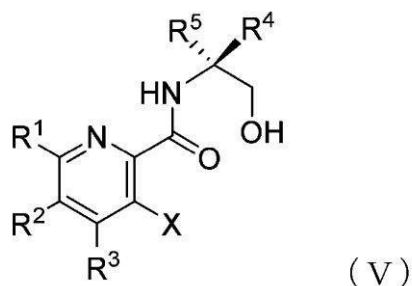
20

30

40

50

【化 4 0】

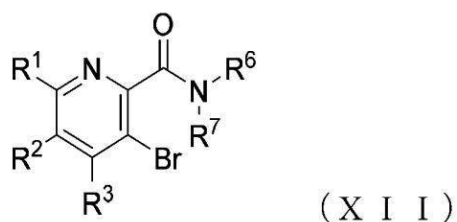


の化合物又はその塩を提供し、式中、 R^1 、 R^2 、及び R^3 は、それぞれ独立して、水素、F、Cl、CN、 CF_3 、 $C_1\sim 3$ アルキル、又は $C_1\sim 3$ アルコキシであり、 R^4 は、水素又はメチルであり、 R^5 は、 $C_3\sim 6$ アルキルであり、Xは、Cl、Br、I、又はOTsであり、ただし、式Vの化合物は、3-ブromo-N-(1-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル)ピコリンアミド、3-ブromo-N-(1-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブタン-2-イル)ピコリンアミド、3-ブromo-N-(1-ヒドロキシ-4-メチルペンタン-2-イル)ピコリンアミド、3-ブromo-N-(1-ヒドロキシ-4-メチルペンタン-2-イル)ピコリンアミド、3,6-ジクロロ-N-(1-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル)ピコリンアミド、3,6-ジクロロ-N-(1-ヒドロキシ-4-メチルペンタン-2-イル)ピコリンアミド、3,4,5-トリクロロ-N-(1-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル)ピコリンアミド、3,6-ジクロロ-N-(1-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンタン-2-イル)ピコリンアミド、又は3,4,5-トリクロロ-N-(1-ヒドロキシ-4-メチルペンタン-2-イル)ピコリンアミドではない。

【0019】

別の実施形態では、本開示は、式XII:

【化 4 1】



の化合物又はその塩を提供し、式中、 R^1 、 R^2 、及び R^3 は、それぞれ独立して、水素、F、Cl、CN、 CF_3 、 $C_1\sim 3$ アルキル、又は $C_1\sim 3$ アルコキシであり、 R^6 及び R^7 は、それぞれ独立して、水素、 $C_1\sim 4$ アルキル、又は $C_3\sim 6$ シクロアルキルであり、又は R^6 及び R^7 は、組み合わされて、3~6員のN結合型ヘテロシクロアルキルを形成し、任意に、O及びSから選択される追加の1~2個のヘテロ原子を有し、ただし、 R^1 、 R^2 、及び R^3 のうち少なくとも1つは、F、Cl、CN、 CF_3 、 $C_1\sim 3$ アルキル、又は $C_1\sim 3$ アルコキシである。

【図面の簡単な説明】

【0020】

【図1】(R)-2-(3-ブromo-5-フルオロピリジン-2-イル)-4-ブチル-4-メチル-4,5-ジヒドロオキサゾール(IIIb)の、保護されたグアニジン化合物との遷移金属が媒介するカップリング反応を介して、(R)-2-(2-(3,4-ジメチルベンジル)アミノ)-7-フルオロピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルヘキサン-1-オール(IIIb)が提供され、続いて脱保護されて(R)-2-(2-アミノ-7-フルオロピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルヘキサン-1-オール(IIb)を形成する、式IIbの化合物

の調製を示す。

【0021】

【図2】2, 4-ジクロロ-7-フルオロピリド [3, 2-d] ピリミジン (XI b) の、2回の連続する芳香族求核置換反応を介して、(R)-2-((2-((3, 4-ジメチルベンジル) アミノ)-7-フルオロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル) アミノ)-2-メチルヘキサン-1-オール (II b) が提供され、続いて脱保護されて (R)-2-((2-アミノ-7-フルオロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル) アミノ)-2-メチルヘキサン-1-オール (I b) を形成する、式 I b の化合物の調製を示す。

【0022】

【図3A】縮合、アルキル化／加水分解、塩形成、酵素分割、BOC保護、還元、及び脱保護／TsOH塩形成の工程を介する式 V I b の化合物の調製を示す。

【図3B】イソプロピル (R)-2-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ)-2-メチルヘキサノエートを調製するための代替方法を示す。

【0023】

【図4】環化縮合、求核付加、還元、及び水素化分解／TsOH塩形成の工程を介する式 V I b の化合物の調製を示す。

【0024】

【図5A】ハロゲン交換、シアノ化、及び加水分解の工程を介する式 V I I I b の化合物の調製を示す。

【図5B】3-ブロモ-5-フルオロ-2-ヨードピリジンを調製するための代替方法を示す。

【0025】

【図6】アミド化、臭素化、及び加水分解の工程を介する式 V I I I b の化合物の調製を示す。

【0026】

【図7A】シアノ化、二酸化炭素による環化、及び塩素化の工程を介する式 X I b の化合物の調製を示す。

【図7B】酸化、及びトリホスゲンによる環化の工程を介する7-フルオロピリド [3, 2-d] ピリミジン-2, 4-ジオールを調製するための代替方法を示す。

【0027】

【図8】スルホン化、イオン交換、及び環化の工程を介する式 I I b の化合物からの I I I b の化合物の調製を示す。

【0028】

【図9】(R)-2-((3-フルオロ-5-フルオロピリジン-2-イル)-4-ブチル-4-メチル-4, 5-ジヒドロオキサゾール (I I I b-1) の保護されたグアニジン化合物とのカップリング反応を介する、3, 5-ジフルオロピコリン酸 (V I I I b-1) からの式 I I b の化合物の調製を示す。

【0029】

【図10】(R)-3-ブロモ-5-フルオロ-N-(1-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-2-イル) ピコリンアミド (V b) の保護されたグアニジン化合物との遷移金属が媒介するカップリング反応を介する、式 I I b の化合物の調製を示す。

【0030】

【図11】(R)-2-((3-フルオロ-5-フルオロピリジン-2-イル)-4-ブチル-4-メチル-4, 5-ジヒドロオキサゾール (I I I b-1) のグアニジン塩との直接カップリング反応を介する、式 I b の化合物の調製を示す。

【0031】

【図12】2-ブロモ-3, 5-ジフルオロピリジン、(R)-2-イソシアノ-2-メチルヘキサン-1-オール、及びグアニジン塩の縮合反応を介する、式 I b の化合物の調製を示す。

10

20

30

40

50

【0032】

【図13】2-アミノ-2-メチルヘキサニトリルを介する、ヘキサン-2-オンからのイソプロピル2-アミノ-2-メチルヘキサノエートの調製を示す。

【0033】

【図14】求核付加、Bz保護、還元、及び脱保護／TsOH塩形成の工程を介する、式VIbの化合物の調製を示す。

【0034】

【図15】(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサノエートの塩の還元、及びTsOH塩形成の工程を介する、式VIbの化合物の調製を示す。

【0035】

【図16】アルキル化及び加水分解の工程を介する、(2S, 4R)-3-ベンゾイル-4-メチル-2-フェニルオキサゾリジン-5-オンからの(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサン酸塩酸塩の調製を示す。

【発明を実施するための形態】

【0036】

(発明の詳細な説明)

I. 概論

本開示は、式Iの化合物又はその塩、特に(R)-2-(2-アミノ-7-フルオロピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルヘキサン-1-オールを調製するための方法を提供する。本開示はまた、式III、IV、V、VI、VII、IX、及びXの化合物を調製するための方法も提供する。更に、本開示は、式III、IV、V、及びXIの化合物を提供する。

【0037】

II. 定義

本明細書で使用される略語は、化学及び生物学分野におけるそれらの従来の意味を有する。

【0038】

「アルキル」は、示される炭素原子数を有する（すなわち、C₁~6は、1~6個の炭素を意味する）、直鎖又は分岐鎖、飽和、脂肪族基を指す。アルキルは、任意の数の炭素、例えば、C₁~2、C₁~3、C₁~4、C₁~5、C₁~6、C₁~7、C₁~8、C₁~9、C₁~10、C₂~3、C₂~4、C₂~5、C₂~6、C₃~4、C₃~5、C₃~6、C₄~5、C₄~6及びC₅~6を含み得る。例えば、C₁~6アルキルとしては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ヘキシルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0039】

「アルコキシ」とは、アルキル基を結合点に連結する酸素原子を有するアルキル基：アルキル-O-を指す。アルコキシ基は、C₁~C₆などの任意の好適な数の炭素原子を有することができる。アルコキシ基としては、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、2-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシなどが挙げられる。

【0040】

「シクロアルキル」は、3~12個の炭素環原子、又は示される原子の数を含有する飽和又は部分不飽和、単環式、縮合二環式又は架橋多環式の環アセンブリを指す。シクロアルキルは、任意の数の炭素、例えば、C₃~6、C₄~6、C₅~6、C₃~8、C₄~8、C₅~8、C₆~8、C₃~9、C₃~10、C₃~11、及びC₃~12を含み得る。飽和単環式シクロアルキル環として、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、及びシクロオクチルが挙げられる。飽和二環式及び多環式シクロアルキル環として、例えば、ノルボルナン、[2.2.2]ビシクロオクタン、デカヒドロナフタレン、及びアダマンタンが挙げられる。シクロアルキル基はまた、部分的に不飽和で

10

20

30

40

50

あってよく、環中に1つ以上の二重結合又は三重結合を有する。部分的に不飽和である代表的なシクロアルキル基として、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン（1，3－及び1，4－異性体）、シクロヘプテン、シクロヘプタジエン、シクロオクテン、シクロオクタジエン（1，3－、1，4－及び1，5－異性体）、ノルボルネン、及びノルボルナジエンが挙げられるが、これらに限定されない。シクロアルキルが飽和単環式 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであるとき、典型的な基として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルが挙げられるが、これらに限定されない。シクロアルキルが飽和単環式 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであるとき、典型的な基として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0041】

「N結合型ヘテロシクロアルキル」又は「窒素結合型ヘテロシクロアルキル」は、環上のN－の位置を介して連結されているヘテロシクロアルキル基を指す。例えば、N結合型アジリジニルはアジリジン－1－イルであり、N結合型アゼチジニルはアゼチジン－1－イルであり、N結合型ピロリジニルはピロリジン－1－イルであり、N結合型ピペリジニルはピペリジン－1－イルであり、N結合型ピラゾリジニルはピラゾリジン－1－イル又はピラゾリジン－2－イルであり、N結合型イミダゾリジニルはイミダゾリジン－1－イル又はイミダゾリジン－3－イルであってよく、N結合型ピペラジニルはピペラジン－1－イル又はピペラジン－4－イルであり、N結合型オキサゾリジニルはオキサゾリジン－3－イルであり、N結合型イソオキサゾリジニルはイソオキサゾリジン－2－イルであり、N結合型チアゾリジニルはチアゾリジン－3－イルであり、N結合型イソチアゾリジニルはイソチアゾリジン－2－イルであり、N結合型モルホリニルは4－モルホリニルである。

20

【0042】

「OMs」はメタンスルホネートを指す。「OTs」は、p－トルエンスルホネートを指し、「OTf」は、トリフルオロメタンスルホネートを指す。

【0043】

「反応混合物を形成すること」とは、少なくとも2つの異なる種を接触させるプロセスを指し、それにより、これらが共に混合し、反応して、最初の反応物のうちの1つが修飾されるか、又は第3の別個の種である生成物を形成できる。しかしながら、得られた反応生成物は、添加された試薬間の反応から、又は反応混合物中で生成され得る添加試薬のうちの1つ以上由来の中間体から、直接生成され得ることを理解されたい。

30

【0044】

「酸」とは、ブレンステッド・ローリーの定義の下でプロトン(H^+)を供与することができる、又はルイスの定義の下で電子対受容体である、化合物を指す。本開示において有用な酸は、本明細書で定義されるように、アルカン酸又はカルボン酸（ギ酸、酢酸、クエン酸、乳酸、シュウ酸など）、フッ素化カルボン酸（トリフルオロ酢酸）、スルホン酸、及び鉱酸が挙げられるが、これらに限定されない、ブレンステッド・ローリー酸である。鉱酸は、ハロゲン化水素（フッ化水素酸、塩酸、臭化水素酸など）、ハロゲンオキソ酸（次亜塩素酸、過塩素酸など）、並びに、硫酸、硝酸、リン酸、クロム酸、及びホウ酸などの無機酸である。スルホン酸としては、とりわけ、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p－トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸が挙げられる。

40

【0045】

「ルイス酸」は、ドナー化合物から電子対を受容することができる化合物又はイオン種を指す。本開示において有用なルイス酸として、三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート、塩化リチウム、塩化亜鉛、四塩化チタン、四塩化ケイ素、塩化アルミニウム、ヨウ化サマリウム(II)、塩化セリウム(III)、及び塩化ランタン(III)塩化リチウム錯体が挙げられるが、これらに限定されない。

【0046】

「塩基」は、水を脱プロトン化して水酸化物イオンを生成する官能基を指す。本開示に

50

において有用な塩基には、有機塩基及び無機塩基が含まれる。例示的な有機塩基としては、本明細書で定義される、アミン、カルボン酸塩、アルカリアルコキッド、金属アミド、及びアルキル又はアルケニル金属化合物が挙げられる。例示的な無機塩基としては、本明細書で定義される、アルカリ重炭酸塩、アルカリ炭酸塩、三塩基性アルカリリン酸塩、二塩基性アルカリリン酸塩、アルカリ水酸化物、及びアルカリ水素化物が挙げられる。塩基として本開示において有用なアミンとしては、本明細書で定義される、第三級アミン、芳香族アミン塩基、及びアミジン系化合物が挙げられる。

【0047】

「第三級アミン」は、式 $N(R)_3$ を有する化合物を指し、式中、R基は、とりわけ、アルキル、アリール、ヘテロアルキル、ヘテロアリールであり得るか、又は2つのR基が一緒になって、N結合型ヘテロシクロアルキルであってよい。R基は、同じであっても異なってもよい。第三級アミンの非限定例として、トリエチルアミン、トリ-*n*-ブチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、ジメチルアニリン、ジエチルアニリン、1,8-ビス(ジメチルアミノ)ナフタレン、キヌクリジン、及び1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]-オクタン(DABCO)が挙げられる。

【0048】

「芳香族アミン塩基」とは、N含有5~10員ヘテロアリール化合物、又は、式 $N(R)_3$ (式中、少なくとも1つのR基がアリール又はヘテロアリールである) を有する第三級アミンを指す。本出願において有用な芳香族アミン塩基として、ピリジン、ルチジン(例えば、2,6-ルチジン、3,5-ルチジン、及び2,3-ルチジン)、コリジン(例えば、2,3,4-コリジン、2,3,5-コリジン、2,3,6-コリジン、2,4,5-コリジン、2,4,6-コリジン、及び3,4,5-コリジン)、4-ジメチルアミノピリジン、イミダゾール、ジメチルアニリン、及びジエチルアニリンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0049】

本明細書における「アミジン系化合物」は、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカー7-エン(DBU)及び1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン(DBN)が挙げられるが、これらに限定されない、化合物の種類を指す。

【0050】

「カルボン酸塩」は、アルカリ金属カチオン又はホスホニウムとカルボン酸アニオン($RC(O)O^-$)から構成され、R基がアルキル又はアリールであってよい、化合物のクラスを指す。本開示において有用なカルボン酸塩として、酢酸リチウム($LiOC(O)CH_3$)、酢酸ナトリウム($NaOC(O)CH_3$)、酢酸カリウム($KOC(O)CH_3$)、酢酸セシウム($CsOC(O)CH_3$)、トリメチル酢酸カリウム($KOC(O)C(CH_3)_3$)、及びマロン酸テトラブチルホスホニウムが挙げられるが、これらに限定されない。

【0051】

「アルカリ重炭酸塩」は、アルカリ金属カチオン及び炭酸水素アニオン(HCO_3^-)から構成される化合物のクラスを指す。本開示において有用なアルカリ炭酸塩としては、重炭酸リチウム($LiHCO_3$)、重炭酸ナトリウム($NaHCO_3$)、重炭酸カリウム($KHCO_3$)、及び重炭酸セシウム($CsHCO_3$)が挙げられる。

【0052】

「アルカリ炭酸塩」は、アルカリ金属カチオン及び炭酸アニオン(CO_3^{2-})から構成される化合物のクラスを指す。本開示において有用なアルカリ炭酸塩としては、炭酸リチウム(Li_2CO_3)、炭酸ナトリウム(Na_2CO_3)、炭酸カリウム(K_2CO_3)、及び炭酸セシウム(Cs_2CO_3)が挙げられる。

【0053】

「三塩基性アルカリリン酸塩」は、アルカリ金属カチオン及びリン酸アニオン(PO_4^{3-})から構成される化合物のクラスを指す。本開示において有用な三塩基性アルカリリ

10

20

30

40

50

ン酸塩としては、三塩基性リン酸ナトリウム (Na_3PO_4)、及び三塩基性リン酸カリウム (K_3PO_4) が挙げられる。

【0054】

「二塩基性アルカリリン酸塩」は、アルカリ金属カチオン及びリン酸水素アニオン (HPO_4^{2-}) から構成される化合物のクラスを指す。本開示において有用な二塩基性アルカリリン酸塩としては、二塩基性リン酸ナトリウム (Na_2HPO_4)、及び二塩基性リン酸カリウム (K_2HPO_4) が挙げられる。

【0055】

「アルカリ水酸化物」は、アルカリ金属カチオン及び水酸化物アニオン (OH^-) から構成される化合物のクラスを指す。本開示において有用なアルカリ水酸化物としては、水酸化リチウム (LiOH)、水酸化ナトリウム (NaOH)、水酸化カリウム (KOH)、及び水酸化セシウム (CsOH) が挙げられる。

10

【0056】

「アルカリアルコキシド」は、アルカリ金属カチオン及びアルコキシドアニオン (RO^-) から構成され、Rが $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキルである化合物のクラスを指す。本開示において有用なアルカリアルコキシドとしては、ナトリウムイソプロポキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド、及びカリウムイソプロポキシドが挙げられるが、これらに限定されない。

【0057】

「金属アミド」は、 $-\text{NR}_2$ の形態であり、Rがアルキル、シクロアルキル、又はシリルであるアミドリガンドを有する金属中心から構成される配位化合物のクラスを指す。本開示において有用な金属アミドとしては、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド、リチウム2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジド、2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジニルマグネシウムクロリド、ビス(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジニル)マグネシウム、及びジ-n-ブチルリチウム(2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジニル)マグネサート)が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0058】

「アルキル及びアルケニル金属化合物」は、アルキル又はアルケニルに結合する金属中心から構成される化合物のクラスを指す。本開示において有用なアルキル及びアルケニル金属化合物としては、n-ブチルリチウム、イソプロピルマグネシウムクロリド、トリ-n-ブチルリチウムマグネサート、ジ-n-ブチルマグネシウム、ジ-sec-ブチルマグネシウム、及びエチルn-ブチルマグネシウムが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0059】

「アルカリ水素化物」は、アルカリ金属カチオン及び水素化アニオン (H^-) から構成される化合物のクラスを指す。本開示において有用なアルカリ水素化物としては、水素化リチウム、水素化ナトリウム、及び水素化カリウムが挙げられる。

【0060】

「保護基」は、ある官能基を特定の一連の反応条件に対して非反応性にするが、その後、その官能基を元の状態に回復させるために、後の合成工程で除去可能である化合物を指す。そのような保護基は当業者に周知であり、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、「Protective Groups in Organic Synthesis」, 4th edition, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, New York, 2006に開示されている化合物を含む。

40

【0061】

「アミノ保護基」とは、アミノ基を保護するために使用される保護基を指す。本明細書で使用される場合、及び別途指定されない限り、「アミノ」は、 $-\text{NH}_2$ を指す。例示的なアミノ保護基としては、カルボベンジルオキシ(Cbz)基、p-メトキシベンジルカルボニル(Moz又はMeOZ)基、tert-ブチルオキシカルボニル(BOC)基、

50

9-フルオレニルメチルオキシカルボニル (Fmoc) 基、アセチル (Ac) 基、ベンゾイル (Bz) 基、ベンジル (Bn) 基、カルバメート基、p-メトキシベンジル (PMB)、3,4-ジメトキシベンジル (DMB)、p-メトキシフェニル (PMP)、トシル (Ts) 基、Troc (トリクロロエチルクロロホルメート) 基、及び他のスルホンアミド (Nosyl 及び Nps) 基が挙げられるが、これらに限定されない。

【0062】

「脱保護剤」は、官能基を元の状態に回復するように、上記で定義された保護基を除去する1つ以上の化学物質又は薬剤を指す。

【0063】

「金属」は、金属性であり、中性であってよいか、又は原子価殻中に中性金属元素に存在するよりも多い又は少ない電子を有する結果として、負又は正に帯電し得る、周期表の元素を指す。本開示において有用な金属として、アルカリ金属及び遷移金属が挙げられる。本開示におけるアルカリ金属として、アルカリ金属カチオンが挙げられる。本開示において有用なアルカリ金属カチオンとして、 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、及び Cs^+ が挙げられる。本開示において有用な遷移金属として、Sc、Ti、V、Cr、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Zn、Y、Zr、Nb、Mo、Tc、Ru、Rh、Pd、Ag、Cd、La、Hf、Ta、W、Re、Os、Ir、Pt、Au、Hg 及び Ac が挙げられる。本開示において有用な遷移金属として、遷移金属カチオン、例えば、 Cd^{2+} 、 Co^{2+} 、 Co^+ 、 Cr^{2+} 、 Cr^+ 、 Cu^+ (すなわち、銅 (I))、 Cu^{2+} (すなわち、銅 (II))、 Fe^{2+} 、 Fe^+ 、 Mn^{2+} 、 Mn^+ 、 Ni^{2+} 、 Ni^+ 、 Pd^{2+} (すなわち、Pd (II))、及び Zn^{2+} が挙げられる。

【0064】

「触媒」とは、活性化エネルギーを低減することによって化学反応速度を増加させるが、反応によって変化しないまま残る物質を指す。触媒は、均一又は不均一のいずれかに分類され得る。均一触媒は、その分子が反応分子と同じ相に分散しているものである。不均一触媒は、その分子が反応物と同じ相になく、典型的には、固体触媒の表面上に吸着される気体又は液体であるものである。本開示において有用な触媒は、均一触媒及び不均一触媒の両方である。

【0065】

「遷移金属触媒」は、中性又は正に帯電し得る、上記で定義された遷移金属から構成される化合物を指す。

【0066】

「リガンド」は、中心金属原子に結合して配位錯体を形成する分子 (官能基) を指す。金属との結合は、一般に、リガンドの電子対のうちの1つ以上の形式的供与を伴う。金属-リガンド結合の特性は、共有結合からイオン結合の範囲であり得る。更に、金属-リガンド結合の次数は、1~3の範囲であり得る。一般に、リガンドは電子供与体として、金属は電子受容体として見なされる。本開示における例示的なリガンドは、上記で定義された第三級アミン、本明細書で定義されるポリピリジルリガンド、及び本明細書で定義されるアミノ酸である。

【0067】

「ポリピリジルリガンド」は、少なくとも2つのピリジン部分を含有し、これらが結合によって (例えば、2,2'-ビピリジン化合物) か、又は14個の環原子を含有する縮合三環式芳香環アセンブリの一部によって (例えば、1,10-フェナントロリン化合物) によって連結される、化合物のクラスを指す。典型的なポリピリジルリガンドとして、2,2'-ビピリジン、1,10-フェナントロリン、4,4'-ジメチル-2,2'-ビピリジン、6,6'-ジメチル-2,2'-ビピリジン、4,4'-ジ-tert-ブチル-2,2'-ビピリジン、及び2,2'-ビピリジン-4,4'-ジカルボン酸が挙げられるが、これらに限定されない。

【0068】

「アミノ酸」は、天然に存在する合成アミノ酸、並びに天然に存在するアミノ酸と同様

10

20

30

40

50

に機能するアミノ酸類似体を指す。天然に存在するアミノ酸は、遺伝暗号によってコードされるもの、並びに後に修飾されるアミノ酸、例えば、ヒドロキシプロリン、γ-カルボキシグルタミン酸、及びO-ホスホセリンである。

【0069】

「相間移動剤」又は「相間移動触媒 (PTC)」は、反応物のある相から反応が起こる別の相への移動を促進する触媒を指す。相間移動触媒は、特別な形態の不均一触媒である。イオン性反応物は、多くの場合、水相に可溶性であるが、相間移動触媒の非存在下では有機相に不溶性である。触媒は、塩を有機相に可溶化するための界面活性剤のように機能する。PTCプロセスを使用することにより、より速い反応の達成、より高い変換又は収率の獲得、より少ない副生成物の達成、全ての反応物を1つの相に溶解するための高価又は危険な溶媒の必要性の排除、高価な原材料の必要性の排除、及び／又は廃棄物問題の最小化を行うことができる。PTCは、親水性及び疎水性反応物を有する系に限定されない。PTCは、液体／固体及び液体／気体反応で使用される場合がある。この名称が意味するように、反応物のうちの1つ以上は、両反応物を含有する第2の相に移送される。アニオン反応物に対する相間移動触媒は、本明細書で定義されるように、多くの場合、第四級アンモニウム塩である。

10

【0070】

「第四級アンモニウム塩」は、本明細書で定義されるような第四級アンモニウムカチオンの塩を指す。第四級アンモニウムカチオンは、quatとしても知られており、式 NR_4^+ を有し、R基が、アルキル、アリール、又はこれらの組み合わせであり得る、正に帯電した化合物を指す。アンモニウムイオン (NH_4^+)、及び第一級、第二級、又は第三級アンモニウムカチオンとは異なり、第四級アンモニウムカチオンは、溶液のpHとは無関係に恒久的に荷電されている。

20

【0071】

「活性化剤」とは、分子中のより反応性の低い官能基をより反応性の高い官能基に変換することができ、特定の化学反応を受ける傾向を増加させる試薬を指す。いくつかの実施形態では、例えば、活性化剤は、式Vの化合物中の-OH基を反応性官能基（例えば、-Cl、-OMs、-OTs、又は-OTf）に変換する。いくつかの実施形態では、活性化剤は、-C(O)OH基（例えば、式VIIの化合物）を活性化し、次いでアミンと反応させてアミド（例えば、式Vの化合物）を形成する、当該技術分野で既知のペプチドカップリング剤である。反応性官能基の更なる非限定的例として、 OSO_3H 及び $-\text{OSO}_3^-$ が挙げられる。

30

【0072】

「塩素化剤」とは、クロロ基、-Clを化合物に付加できる試薬を指す。代表的な塩素化剤としては、オキシ塩化リン、塩化チオニル、塩化オキサリル、及び塩化スルフリルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0073】

「臭素化剤」とは、ブロモ基、-Brを化合物に付加できる試薬を指す。代表的な臭素化剤としては、臭素、N-ブロモスクシンイミド、トリフェニルホスフィンジブロミド、テトラブチルアンモニウムトリブロミド、トリメチルフェニルアンモニウムトリブロミド、N-ブロモアセトアミド、ピリジニウムトリブロミド、ジブロモジメチルヒダントイン、トリブロモイソシアヌル酸、N-ブロモサッカリン、及び1,2-ジブロモ-1,1,2,2-テトラクロロエタンが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0074】

「スルホン化剤」とは、スルホネート基、 $-\text{OSO}_3^-$ を化合物に付加できる試薬を指す。代表的なスルホン化剤としては、三酸化硫黄、三酸化硫黄複合体（例えば、ジオキサン、ピリジン、ポリビニルピリジン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、チオキサン、ビス(2-クロロエチル)エーテル、2-メチルピリジン、キノリン、N,N'-ジメチルホルムアミド、トリ-n-プロピルアミン、トリ-n-ブチルアミン、N-アルキルモルホリン（メチル、エチル、n-ブチル）、ペンタメチルグアニジン

50

、4'-メチルアセトアニリド、N, N'-ジエチル-4-トルエンスルホンアミド、テトラメチル尿素、テトラメチルアジパミド、N, N'-ジメチルウレタン、ホルミルモルホリド、N, N'-ジメチルベンズアミド、ジメチルシアナミド、n-プロピルピペリジン、n-イソアミルピペリジン、N-ベンジルピペリジン、トリメチルホスフィンオキシド、テトラヒドロフラン、ジエチルスルフィド、アントラキノン、ベンゾアントロン、ベンゾナフトン (benzonaphthone)、又は2, 6-ジメチル-γ-ピロン)、クロロスルホン酸、及び二酸化硫黄が挙げられるが、これらに限定されない。

【0075】

「プロモーター」とは、化学反応（例えば、式V I I Iの酸からの式V I Iの塩化アシルの形成）においてその性能を改善するために、反応物（例えば、上記で定義された塩素化剤）に添加される物質を指す。プロモーターは、それ自体は、反応における触媒効果をほとんど又は全く有さない。

【0076】

「環化剤」は、当該技術分野で既知の反応を介して環化反応（例えば、式Vの化合物からの4, 5-ジヒドロオキサゾール形成）を促進することができる1つ以上の試薬（組み合わせて使用される場合）を指す。

【0077】

「溶媒」とは、溶質を溶解することができる液体などの物質を指す。溶媒は、極性又は非極性のプロトン性又は非プロトン性であり得る。極性溶媒は、典型的には、約5を超える誘電率又は約1.0を超える双極子モーメントを有し、非極性溶媒は、約5未満の誘電率、又は約1.0未満の双極子モーメントを有する。プロトン性溶媒は、ヒドロキシ基又はカルボキシ基を有することなどによって、除去に利用可能なプロトンを持つことを特徴とする。非プロトン性溶媒は、そのような基を欠いている。代表的な極性プロトン性溶媒としては、アルコール（メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールなど）、酸（ギ酸、酢酸など）及び水が挙げられる。代表的な極性非プロトン性溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、メチルテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 4-ジオキサン、アセトン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、及びジメチルスルホキシドが挙げられる。代表的な非極性溶媒としては、アルカン（ペンタン、ヘキサンなど）、シクロアルカン（シクロペンタン、シクロヘキサンなど）、ベンゼン、及びトルエンが挙げられる。他の溶媒は、本開示において有用である。

【0078】

溶媒はまた、これらの化学構造、例えば、エーテル（例えば、ジエチルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンなど）、ケトン（例えば、アセトン、メチルイソブチルケトンなど）、エステル（酢酸エチル、酢酸ブチル、酢酸イソブチルなど）、芳香族溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなど）、塩素化溶媒（例えば、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタンなど）、炭化水素（n-ヘプタン、ヘキサン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサンなど）、アルコール（メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールなど）、又は酸（例えば、ギ酸、酢酸など）に基づいても分類できる。

【0079】

「塩」とは、本開示の方法において使用される化合物の酸性又は塩基性塩を指す。本開示において有用な塩として、ヘミ硫酸塩、硫酸塩、塩化物、臭化物、炭酸塩、硝酸塩、及び酢酸塩が挙げられるが、これらに限定されない。ヘミ硫酸塩とは、2つの塩基性基のうちの1つのみが硫酸と塩を形成している化合物を指す。炭酸塩には、炭酸水素（又は重炭酸）塩を含む。薬学的に許容される塩の例示的な例は、鉱酸（塩酸、臭化水素酸、リン酸など）塩、有機酸（酢酸、プロピオン酸、グルタミン酸、クエン酸など）塩、第四級アンモニウム（ヨウ化メチル、ヨウ化エチルなど）塩である。薬学的に許容される塩は非毒性であることが理解される。好適な薬学的に許容される塩に関する追加の情報は、参照により本明細書に組み込まれる、Remington's Pharmaceutical S

10

20

30

40

50

ciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985に見出すことができる。

【0080】

III. 化合物を調製する方法

本開示は、式Iの化合物を調製するいくつかの方法を含む。

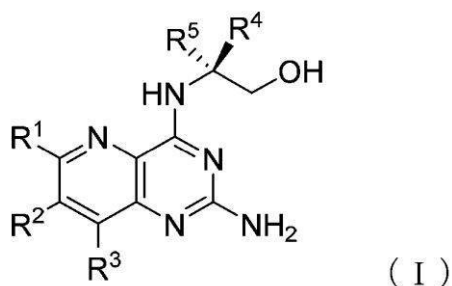
【0081】

A. 式IIIから式Iの化合物を調製する方法

1. 式IIIから式Iの調製

いくつかの実施形態では、本開示は、式I：

【化42】



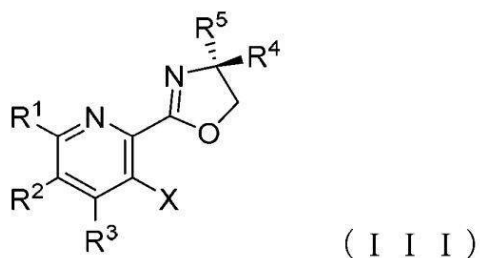
10

の化合物又はその塩を調製するための方法を提供し、この方法は、

20

a) 式III：

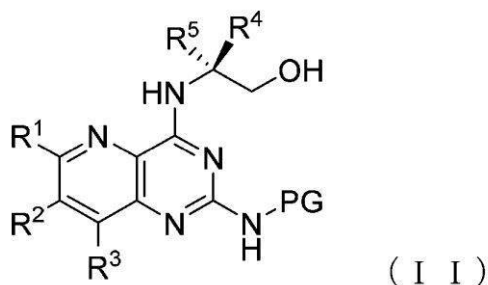
【化43】



30

の化合物又はその塩と、式PG-NHC(=NH)NH₂を有する化合物又はその塩と、第1の塩基と、第1の溶媒と、を含む、第1の反応混合物を形成して、式II：

【化44】



40

の化合物又はその塩を形成する、ことと、

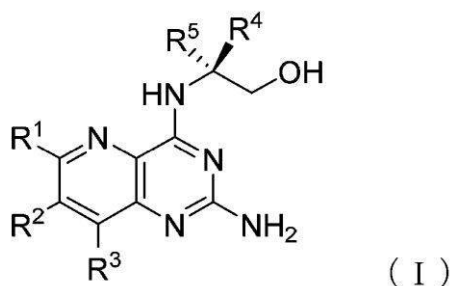
b) 式IIの化合物又はその塩と、脱保護剤と、第2の溶媒と、を含む、第2の反応混合物を形成して、式Iの化合物又はその塩を提供する、ことと、を含み、

式中、R¹、R²、及びR³は、それぞれ独立して、水素、F、Cl、CN、CF₃、C₁~3アルキル、又はC₁~3アルコキシであってよく、R⁴は、水素又はメチルであってよく、R⁵は、C₃~6アルキルであってよく、Xは、F、Cl、Br、I、又はOTsであってよく、PGは、アミノ保護基であってよい。

【0082】

50

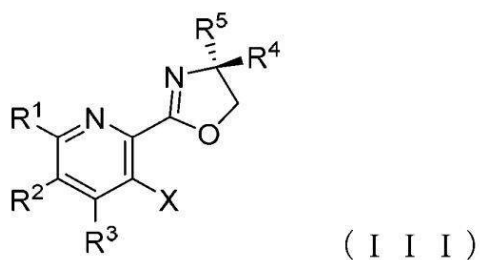
一実施形態では、本開示は、式 I :
【化 4 5】



10

の化合物又はその塩を調製するための方法を提供し、この方法は、

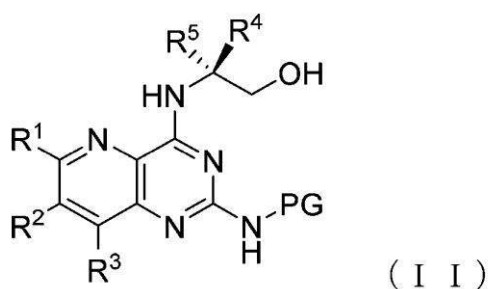
a) 式 I I I :
【化 4 6】



20

の化合物又はその塩と、式 $\text{PG}-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ を有する化合物又はその塩と、第 1 の遷移金属触媒と、第 1 の塩基と、第 1 の溶媒と、を含む、第 1 の反応混合物を形成して、式 I I :

【化 4 7】



30

の化合物又はその塩を形成する、ことと、

b) 式 I I の化合物又はその塩と、脱保護剤と、第 2 の溶媒と、を含む、第 2 の反応混合物を形成して、式 I の化合物又はその塩を提供する、ことと、を含み、

式中、 R^1 、 R^2 、及び R^3 は、それぞれ独立して、水素、F、Cl、CN、 CF_3 、 $\text{C}_{1\sim 3}$ アルキル、又は $\text{C}_{1\sim 3}$ アルコキシであってよく、 R^4 は、水素又はメチルであってよく、 R^5 は、 $\text{C}_{3\sim 6}$ アルキルであってよく、X は、F、Cl、Br、I、又は OTs であってよく、PG は、アミノ保護基であってよい。

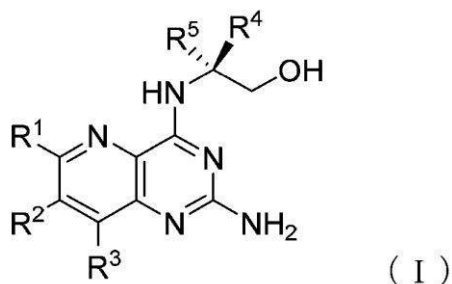
40

【0083】

一実施形態では、本開示は、式 I :

50

【化 4 8】

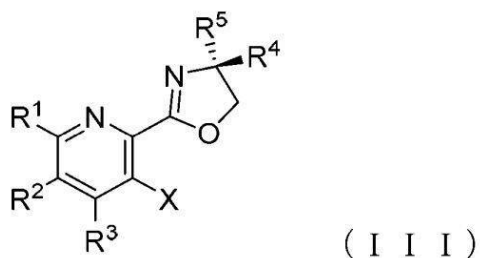


10

の化合物又はその塩を調製するための方法を提供し、この方法は、

a) 式 I I I :

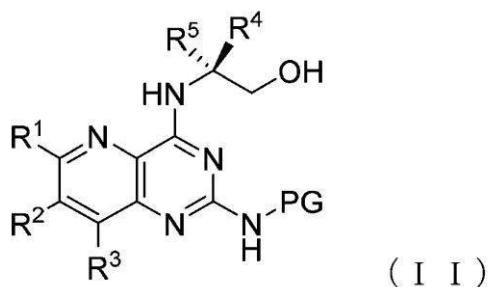
【化 4 9】



20

の化合物又はその塩と、式 $\text{PG}-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ を有する化合物又はその塩と、第 1 の遷移金属触媒と、第 1 の塩基と、第 1 の溶媒と、を含む、第 1 の反応混合物を形成して、式 I I :

【化 5 0】



30

の化合物又はその塩を形成する、ことと、

b) 式 I I の化合物又はその塩と、脱保護剤と、第 2 の溶媒と、を含む、第 2 の反応混合物を形成して、式 I の化合物又はその塩を提供する、ことと、を含み、

式中、 R^1 、 R^2 、及び R^3 は、それぞれ独立して、水素、F、Cl、CN、 CF_3 、 $\text{C}_{1\sim 3}$ アルキル、又は $\text{C}_{1\sim 3}$ アルコキシであってよく、 R^4 は、水素又はメチルであってよく、 R^5 は、 $\text{C}_{3\sim 6}$ アルキルであってよく、X は、Cl、Br、I、又は OTs であってよく、PG は、アミノ保護基であってよい。

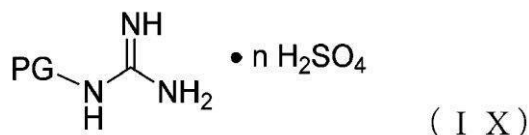
40

【0084】

式 $\text{PG}-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ を有する化合物は、任意の好適な形態であってよい。いくつかの実施形態では、式 $\text{PG}-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ を有する化合物は、中性形態であってよい。いくつかの実施形態では、式 $\text{PG}-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ を有する化合物は、塩形態であってよい。いくつかの実施形態では、式 $\text{PG}-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ を有する化合物は、そのヘミ硫酸塩、硫酸塩、塩化物、臭化物、炭酸塩、硝酸塩、又は酢酸塩であってよい。いくつかの実施形態では、式 $\text{PG}-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ を有する化合物は、式 I X :

50

【化 5 1】



であってよく、式中、 n は、0～1であってよい。いくつかの実施形態では、式IXの化合物は、 n が1／2であり得るヘミ硫酸塩、 n が1であり得る硫酸塩、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、式IXの化合物は、 n が1／2であり得るヘミ硫酸塩であってよい。

10

【0085】

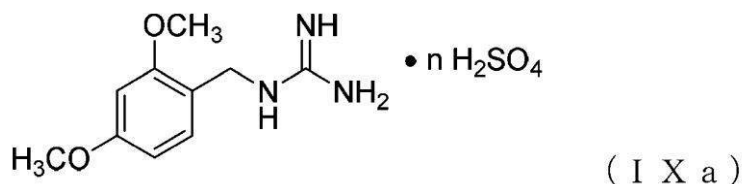
PGは、アミノ保護基であり得る。好適なアミノ保護基として、カルボベンジルオキシ(Cbz)基、*p*-メトキシベンジルカルボニル(Moz又はMeOZ)基、*tert*-ブチルオキシカルボニル(BOC)基、2-トリメチルシリルエトキシメチル(trimethylsilylethoxymethyl)(SEM)基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル(Fmoc)基、アセチル(Ac)基、ベンゾイル(Bz)基、ベンジル(Bn)基、カルバメート基、*p*-メトキシベンジル(PMB)基、2,4-ジメトキシベンジル基(DMB)、1-(2,4-ジメトキシフェニル)エチル、3,4-ジメトキシベンジル(DMPB)基、*p*-メトキシフェニル(PMP)基、トシル(Ts)基、Troc(トリクロロエチルクロロホルメート)基、及び他のスルホンアミド(Nosyl及びNps)基が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、PGは、2,4-ジメトキシベンジルであってよい。

20

【0086】

いくつかの実施形態では、式IXの化合物は、式IXa：

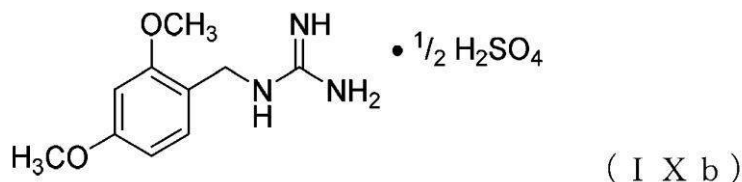
【化 5 2】



30

であってよく、式中、 n は、0～1であってよい。いくつかの実施形態では、式IXaの化合物は、 n が1／2であり得るヘミ硫酸塩、 n が1であり得る硫酸塩、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、式IXaの化合物は、式IXb：

【化 5 3】



40

を有するヘミ硫酸塩であってよい。

【0087】

第1の遷移金属触媒は、1つ以上の遷移金属又は遷移金属カチオンを含む化合物であってよい。好適な遷移金属としては、Sc、Ti、V、Cr、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Zn、Y、Zr、Nb、Mo、Tc、Ru、Rh、Pd、Ag、Cd、La、Hf、Ta、W、Re、Os、Ir、Pt、Au、Hg及びAcが挙げられるが、これらに限定されない。好適な遷移金属カチオンとしては、 Cd^{2+} 、 Co^{2+} 、 Co^{+} 、 Cr^{2+} 、 Cr^{+} 、 Cu^{+} （すなわち、銅(I)）、 Cu^{2+} （すなわち、銅(II)）、 Fe^{2+} 、 Fe^{+} 、 Mn^{2+} 、 Mn^{+} 、 Ni^{2+} 、 Ni^{+} 、 Pd^{2+} （すなわち、Pd(II)）、及び

50

Zn^{2+} が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、第1の遷移金属触媒としては、銅金属、酸化銅、銅(I)塩、銅(II)塩、又はこれらの組み合わせが挙げられる。いくつかの実施形態では、第1の遷移金属触媒としては、銅(I)塩が挙げられる。いくつかの実施形態では、第1の遷移金属触媒としては、銅(II)塩が挙げられる。いくつかの実施形態では、第1の遷移金属触媒は、ヨウ化銅(I)、臭化銅(I)、塩化銅(I)、酢酸銅(I)、炭酸銅(I)、硝酸銅(I)、硫酸銅(I)、リン酸銅(I)、3-メチルサリチル酸銅(I)、チオフェン-2-カルボン酸銅(I)、酸化銅(II)、ヨウ化銅(II)、臭化銅(II)、塩化銅(II)、酢酸銅(II)、炭酸銅(II)、硝酸銅(II)、硫酸銅(II)、ピロリン酸銅(II)、リン酸銅(II)、酒石酸銅(II)、酸化銅(II)、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第1の遷移金属触媒は、ヨウ化銅(II)、臭化銅(II)、塩化銅(II)、酢酸銅(II)、炭酸銅(II)、硝酸銅(II)、硫酸銅(II)、ピロリン酸銅(II)、リン酸銅(II)、酒石酸銅(II)、酸化銅(II)、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第1の遷移金属触媒としては、酢酸銅(II)が挙げられる。いくつかの実施形態では、第1の遷移金属触媒は、酢酸銅(II)であってよい。

【0088】

第1の塩基は、アルカリ炭酸塩、アルカリ重炭酸塩、三塩基性アルカリリン酸塩、カルボン酸塩、アミジン系化合物、又はこれらの組み合わせであってよい。好適なアルカリ炭酸塩としては、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、及び炭酸セシウムが挙げられる。好適なアルカリ重炭酸塩としては、重炭酸リチウム、重炭酸ナトリウム、及び重炭酸カリウムが挙げられる。好適な三塩基性アルカリリン酸塩としては、三塩基性リン酸ナトリウム及び三塩基性リン酸カリウムが挙げられる。好適なカルボン酸塩としては、酢酸リチウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、酢酸セシウム、トリメチル酢酸カリウム、及びマロン酸テトラブチルホスホニウムが挙げられるが、これらに限定されない。好適なアミジン系化合物としては、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)及び1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン(DBN)が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、第1の塩基は、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、重炭酸リチウム、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、三塩基性リン酸ナトリウム、三塩基性リン酸カリウム、酢酸カリウム、トリメチル酢酸カリウム、マロン酸テトラブチルホスホニウム、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第1の塩基としては、三塩基性リン酸カリウムが挙げられる。いくつかの実施形態では、第1の塩基は、三塩基性リン酸カリウムであってよい。

【0089】

第1の溶媒は、任意の好適な極性又は非極性のプロトン性又は非プロトン性溶媒であってよい。いくつかの実施形態では、第1の溶媒は、アセトニトリル、プロピオニトリル、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、シクロペンチルメチルエーテル、イソプロパノール、2-メチルブタン-2-オール、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、メチルイソブチルケトン、トルエン、トリフルオロトルエン、キシレン、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第1の溶媒として、2-メチルテトラヒドロフランが挙げられる。いくつかの実施形態では、第1の溶媒として、アセトニトリルが挙げられる。いくつかの実施形態では、第1の溶媒として、2-メチルテトラヒドロフラン及びアセトニトリルが挙げられる。いくつかの実施形態では、第1の溶媒は、2-メチルテトラヒドロフラン及びアセトニトリルであってよい。

【0090】

いくつかの実施形態では、第1の反応混合物は、第1のリガンドを更に含む。いくつかの実施形態では、第1のリガンドは、アミノ酸、ポリピリジルリガンド、又は第三級アミ

10

20

30

40

50

ンであってよい。好適なアミノ酸としては、天然に存在する合成アミノ酸、並びに天然に存在するアミノ酸と同様に機能するアミノ酸類似体が挙げられる。好適なポリピリジルリガンドとして、2, 2'-ビピリジン、1, 10-フェナントリン、4, 4'-ジメチル-2, 2'-ビピリジン、6, 6'-ジメチル-2, 2'-ビピリジン、4, 4'-ジ-tert-ブチル-2, 2'-ビピリジン、2, 2'-ビピリジン-4, 4'-ジカルボン酸、及び2, 2':6'2"-ターピリジンが挙げられるが、これらに限定されない。好適な第三級アミンとして、トリエチルアミン、トリ-n-ブチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、1, 4-ジアザビシクロ[2.2.2]-オクタン、及びN, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミンが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、第1のリガンドは、アルギニン、ヒスチジン、リジン、アスパラギン酸、グルタミン酸、セリン、スレオニン、アスパラギン、グルタミン、システイン、セレノシステイン、グリシン、プロリン、アラニン、バリン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、 α -(メチルアミノ)イソ酪酸、(4-メチル-1-ピペラジニル)酢酸、N-アセチル-システイン、2, 2'-ビピリジン、1, 10-フェナントリン、4, 4'-ジメチル-2, 2'-ビピリジン、6, 6'-ジメチル-2, 2'-ビピリジン、4, 4'-ジ-tert-ブチル-2, 2'-ビピリジン、2, 2'-ビピリジン-4, 4'-ジカルボン酸、N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第1のリガンドとして、システイン、セレノシステイン、N-アセチル-システイン、又はホモシステインが挙げられる。いくつかの実施形態では、第1のリガンドとして、L-システインが挙げられる。いくつかの実施形態では、第1のリガンドは、システイン、セレノシステイン、N-アセチル-システイン、又はホモシステインであってよい。いくつかの実施形態では、第1のリガンドは、L-システインであってよい。

【0091】

一般に、第1の反応（すなわち、工程a）は、周囲温度から高温において実施することができる。例えば、第1の反応混合物は、30℃～110℃の温度であってもよく、又は加熱還流されてもよい。いくつかの実施形態では、第1の反応混合物は、40℃～100℃、50℃～100℃、50℃～90℃、60℃～90℃、70℃～90℃、又は約80℃の温度であり得る。いくつかの実施形態では、第1の反応混合物は、55℃～還流温度の温度であり得る。いくつかの実施形態では、第1の反応混合物を加熱還流してもよい。

【0092】

第1の反応が完了すると、第1の遷移金属触媒は、第2のリガンド、例えば、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）又はEDTA二ナトリウム塩によって反応混合物から除去され得る。いくつかの実施形態では、第1の反応が完了すると、第1の遷移金属触媒は、第2のリガンドを使用して第1の反応混合物から除去され得る。いくつかの実施形態では、第2のリガンドとして、エチレンジアミン四酢酸又はその塩が挙げられる。いくつかの実施形態では、第1の反応が完了すると、第1の遷移金属触媒は、エチレンジアミン四酢酸又はその塩を使用して第1の反応混合物から除去され得る。いくつかの実施形態では、第1の反応が完了すると、銅（II）は、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム塩を使用して第1の反応混合物から除去され得る。

【0093】

式IIの化合物は、当該技術分野で既知の様々な方法によって脱保護されて、式Iの化合物又はその塩を提供することができる。PGが2, 4-ジメトキシベンジルである場合、式IIの化合物は、様々な方法、例えば、酸性、還元的（水素化分解）、又は酸化的条件下で脱保護され、式Iの化合物又はその塩を提供することができる。

【0094】

いくつかの実施形態では、脱保護剤は、酸であってよい。いくつかの実施形態では、酸は、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、酢酸、ギ酸、塩酸、硫酸、リン酸、又はこれら

の組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、酸として、トリフルオロ酢酸が挙げられる。いくつかの実施形態では、酸は、トリフルオロ酢酸であってよい。

【0095】

いくつかの実施形態では、脱保護剤は水素源であってよく、第2の反応混合物は、第2の遷移金属触媒を更に含む。いくつかの実施形態では、水素源は、ギ酸アンモニウム、ギ酸、水素ガス、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、水素源として、水素ガスが挙げられる。いくつかの実施形態では、水素源として、ギ酸アンモニウムが挙げられる。いくつかの実施形態では、水素源として、ギ酸が挙げられる。いくつかの実施形態では、第2の遷移金属触媒は、水酸化パラジウム炭素、パラジウム炭素、又は酸化白金であってよい。いくつかの実施形態では、第2の遷移金属触媒として、水酸化パラジウム炭素が挙げられる。いくつかの実施形態では、第2の遷移金属触媒として、パラジウム炭素が挙げられる。いくつかの実施形態では、第2の遷移金属触媒として、酸化白金が挙げられる。いくつかの実施形態では、脱保護剤は水素ガスであってよく、第2の反応混合物は、水酸化パラジウム炭素、パラジウム炭素、又は酸化白金を更に含む。いくつかの実施形態では、脱保護剤としてギ酸アンモニウムが挙げられ、第2の反応混合物は、水酸化パラジウム炭素、パラジウム炭素、又は酸化白金を更に含む。いくつかの実施形態では、脱保護剤としてギ酸が挙げられ、第2の反応混合物は、水酸化パラジウム炭素、パラジウム炭素、又は酸化白金を更に含む。いくつかの実施形態では、脱保護剤としてギ酸が挙げられ、第2の溶媒としてギ酸が挙げられる。

【0096】

いくつかの実施形態では、水素源は、水素ガスであってよい。いくつかの実施形態では、水素源は、ギ酸アンモニウムであってよい。いくつかの実施形態では、水素源は、ギ酸であってよい。いくつかの実施形態では、第2の遷移金属触媒は、水酸化パラジウム炭素であってよい。いくつかの実施形態では、第2の遷移金属触媒は、パラジウム炭素であってよい。いくつかの実施形態では、第2の遷移金属触媒は、酸化白金であってよい。いくつかの実施形態では、脱保護剤はギ酸アンモニウムであってよく、第2の反応混合物は、水酸化パラジウム炭素、パラジウム炭素、又は酸化白金を更に含む。いくつかの実施形態では、脱保護剤はギ酸であってよく、第2の反応混合物は、水酸化パラジウム炭素、パラジウム炭素、又は酸化白金を更に含む。いくつかの実施形態では、脱保護剤はギ酸であってよく、第2の溶媒はギ酸であってよい。

【0097】

いくつかの実施形態では、脱保護剤は、三臭化ホウ素、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノ、硝酸セリウムアンモニウム、又はトリフルオロメタンスルホン酸と1,3-ジメトキシベンゼンの組み合わせであってよい。

【0098】

第2の溶媒は、任意の好適な極性又は非極性のプロトン性又は非プロトン性溶媒であってよい。いくつかの実施形態では、第2の溶媒は、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、酢酸イソブチル、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン、キシレン、トリフルオロトルエン、アニソール、ジメチルスルホキシド、プロピオニトリル、ブチロニトリル、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、メタノール、エタノール、イソプロパノール、水、ギ酸、酢酸、トリクロロ酢酸、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第2の溶媒として、ギ酸が挙げられる。いくつかの実施形態では、第2の溶媒として、ジクロロメタンが挙げられる。いくつかの実施形態では、第2の溶媒は、ギ酸であってよい。いくつかの実施形態では、第2の溶媒は、ジクロロメタンであってよい。

【0099】

一般に、第2の反応（すなわち、工程b）は、任意の好適な温度、例えば、-10℃～80℃の温度で実施され得る。いくつかの実施形態では、第2の反応混合物は、-10℃～80℃、0℃～50℃、10℃～50℃、20℃～50℃、又は20℃～40℃の温度であり得る。いくつかの実施形態では、第2の反応混合物は、20℃～40℃の温度で

あり得る。いくつかの実施形態では、第2の反応混合物は、約30℃の温度であり得る。いくつかの実施形態では、第2の反応混合物は、約40℃の温度であり得る。いくつかの実施形態では、第2の溶媒としてジクロロメタンが挙げられ、第2の反応混合物は加熱還流されてもよい。いくつかの実施形態では、第2の溶媒はジクロロメタンであってよく、第2の反応混合物は加熱還流されてもよい。

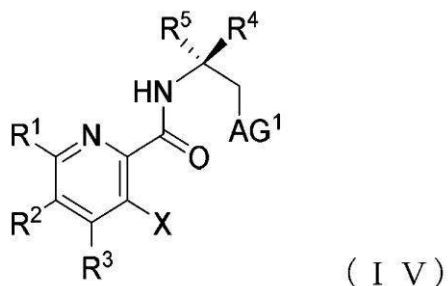
【0100】

2. 式IVからの式IIIの調製

いくつかの実施形態では、方法は、工程a)に先立ち、

a1) 式IV:

【化54】



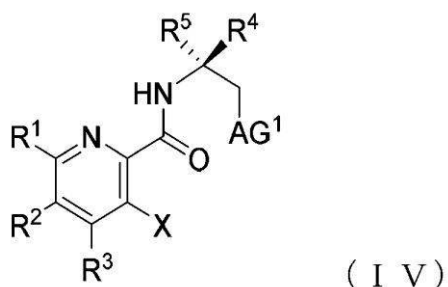
の化合物又はその塩と、第2の塩基と、第3の溶媒と、を含む、第3の反応混合物を形成して、式IIIの化合物又はその塩を形成することを更に含み、AG¹は、Cl、Br、OSO₃H、OSO₃⁻、OMs、OTs、又はOTfである。

【0101】

いくつかの実施形態では、方法は、工程a)に先立ち、

a1) 式IV:

【化55】



の化合物又はその塩と、第2の塩基と、第3の溶媒と、を含む、第3の反応混合物を形成して、式IIIの化合物又はその塩を形成することを更に含み、AG¹は、Cl、Br、OMs、OTs、又はOTfである。

【0102】

第2の塩基は、第三級アミン、芳香族アミン塩基、アルカリ炭酸塩、アルカリ重炭酸塩、三塩基性アルカリリン酸塩、アルカリ水酸化物、又はこれらの組み合わせであってよい。好適な第三級アミンとして、トリエチルアミン、トリ-n-ブチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルピロリジン、及びN-メチルモルホリンが挙げられるが、これらに限定されない。好適な芳香族アミン塩基として、ピリジン、ルチジン（例えば、2,6-ルチジン、3,5-ルチジン、及び2,3-ルチジン）、コリジン（例えば、2,3,4-コリジン、2,3,5-コリジン、2,3,6-コリジン、2,4,5-コリジン、2,4,6-コリジン、及び3,4,5-コリジン）、及び4-ジメチルアミノピリジンが挙げられるが、これらに限定されない。好適なアルカリ炭酸塩としては、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、及び炭酸セシウムが挙げられる。好適なアルカリ重炭酸塩としては、重炭酸リチウム、重炭酸ナトリウム、及び重炭酸カリウム

が挙げられる。好適な三塩基性アルカリリン酸塩としては、三塩基性リン酸ナトリウム及び三塩基性リン酸カリウムが挙げられる。好適なアルカリ水酸化物としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、及び水酸化セシウムが挙げられる。いくつかの実施形態では、第2の塩基は、トリエチルアミン、トリ-*n*-ブチルアミン、*N*、*N*-ジイソプロピルエチルアミン、*N*-メチルピロリジン、*N*-メチルモルホリン、ピリジン、2，6-ルチジン、2，4，6-コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、三塩基性リン酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、又はこれらの組み合わせであってよい。第2の塩基は、水溶液中にあってよい。いくつかの実施形態では、第2の塩基として、水酸化ナトリウムの水溶液が挙げられる。いくつかの実施形態では、第2の塩基は、水酸化ナトリウムの水溶液であってよい。

10

【0103】

第3の溶媒は、任意の好適な極性非プロトン性溶媒又は非極性溶媒であってよい。いくつかの実施形態では、第3の溶媒は、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、メチル *tert*-ブチルエーテル、1，4-ジオキサン、ジクロロメタン、1，2-ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第3の溶媒として、2-メチルテトラヒドロフランが挙げられる。いくつかの実施形態では、第3の溶媒は、2-メチルテトラヒドロフランであってよい。

【0104】

第3の反応（すなわち、工程a1））は、相間移動剤を用いて又は用いずに実施することができる。いくつかの実施形態では、第3の反応混合物は、相間移動剤を更に含む。いくつかの実施形態では、相間移動剤は、第四級アンモニウム塩であってよい。いくつかの実施形態では、第四級アンモニウム塩は、テトラ-*n*-ブチルアンモニウム硫酸水素塩、テトラ-*n*-ブチルアンモニウム臭化物、テトラ-*n*-ブチルアンモニウム塩化物、ベンジルトリブチルアンモニウム臭化物、ベンジルトリエチルアンモニウム塩化物、ベンザルコニウム塩化物、又はドデシルエチルジメチルアンモニウム臭化物であってよい。いくつかの実施形態では、第四級アンモニウム塩としては、テトラ-*n*-ブチルアンモニウム硫酸水素塩が挙げられる。いくつかの実施形態では、第四級アンモニウム塩は、テトラ-*n*-ブチルアンモニウム硫酸水素塩であってよい。いくつかの実施形態では、相間移動剤は、

20

30

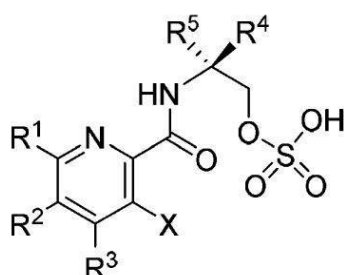
【0105】

一般に、第3の反応（すなわち、工程a1））は、任意の好適な温度で実施することができる。例えば、第3の反応混合物は、0℃～80℃の温度であり得る。いくつかの実施形態では、第3の反応混合物は、0℃～80℃、10℃～60℃、10℃～50℃、15℃～50℃、20℃～50℃、又は約35℃の温度であり得る。いくつかの実施形態では、第3の反応混合物は、15℃～50℃の温度であり得る。いくつかの実施形態では、第3の反応混合物は、約35℃の温度であり得る。

【0106】

いくつかの実施形態では、式IVの化合物は、式：

【化56】

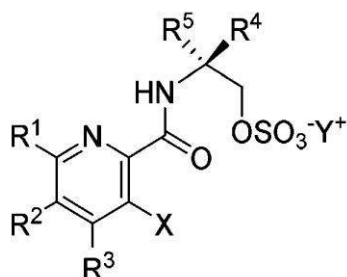


を有する。

40

50

いくつかの実施形態では、式ⅠⅤの化合物は、式：
【化５７】

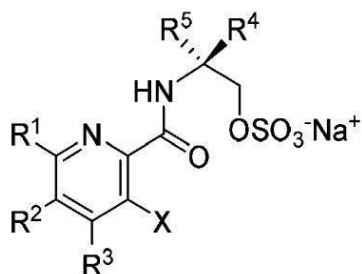


10

を有し、

式中、 Y^+ は、金属イオン M^+ 、又はアンモニウム塩 HA^+ である。リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、又はセシウムが挙げられるが、これらに限定されない、任意の好適な金属イオン M^+ を使用することができる。トリメチルアンモニウム、トリエチルアンモニウム、又はジシクロヘキシルアンモニウムが挙げられるが、これらに限定されない、任意の好適なアンモニウム塩 HA^+ を使用することができる。いくつかの実施形態では、 Y^+ は、ナトリウムである。いくつかの実施形態では、 Y^+ は、 $HNM e_3^+$ である。いくつかの実施形態では、式ⅠⅤの化合物は、式：

【化５８】



20

を有する。

【０１０７】

いくつかの実施形態では、第３の溶媒として、アセトニトリル、プロピオニトリル、ブチロニトリル、 N,N -ジメチルアセトアミド、 N -メチル- 2 -ピロリジノン、ジメチルスルホキシド、 2 -メチルテトラヒドロフラン、テトラヒドロフラン、 $1,4$ -ジオキサン、シクロペンチルメチルエーテル、トルエン、トリフルオロトルエン、キシレン、ベンゾニトリル、ジクロロメタン、 $1,2$ -ジクロロエタン、クロロベンゼン、メタノール、エタノール、 n -ブタノール、 1 -ヘキサノール、 2 -プロパノール、 2 -メチル- 2 -ブタノールが挙げられる。いくつかの実施形態では、第３の溶媒として、 2 -メチル- 2 -ブタノールが挙げられる。いくつかの実施形態では、第３の溶媒は、 2 -メチル- 2 -ブタノールであってよい。

30

【０１０８】

いくつかの実施形態では、第３の反応混合物は、添加剤を更に含む。好適な添加剤として、塩化チオニル、塩化オキサリル、オキシ塩化リン（Ⅴ）、五塩化リン（Ⅴ）、メタンスルホニルクロリド、パラートルエンスルホン酸、メタンスルホン酸無水物、トリフルオロメタンスルホン酸無水物、水、無水酢酸、 4 -ジメチルアミノピリジン、又はテトラブチルアンモニウム塩（例えば、硫酸水素、塩化物、臭化物、又はヨウ化物塩）が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、添加剤は存在しない。

40

【０１０９】

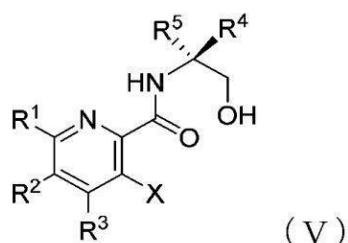
３．式Ⅴからの式ⅠⅤの調製

いくつかの実施形態では、方法は、工程 a 1) に先立ち、

a 2) 式Ⅴ：

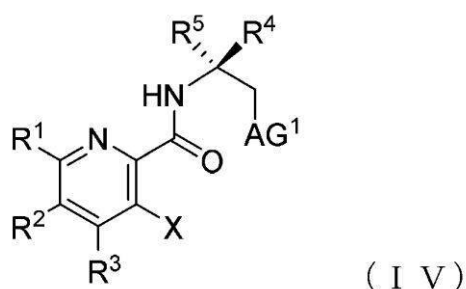
50

【化 5 9】



の化合物又はその塩と、第 1 の活性化剤と、第 4 の溶媒と、を含む、第 4 の反応混合物を形成して、式 I V :

【化 6 0】



の化合物又はその塩を形成することを更に含む。

【 0 1 1 0】

いくつかの実施形態では、 AG^1 は Cl であってよく、第 1 の活性化剤は、第 1 の塩素化剤であってよい。第 1 の塩素化剤は、式 V の -OH 基を対応する -Cl 基（すなわち、式 I V において AG^1 は Cl であってよい）に変換することができる任意の好適な塩素化剤であり得る。いくつかの実施形態では、第 1 の塩素化剤は、塩化オキサリル、塩化チオニル、オキシ塩化リン、五塩化リン、又はクロロスルホン酸であってよい。いくつかの実施形態では、第 1 の塩素化剤として、塩化オキサリルが挙げられる。いくつかの実施形態では、第 1 の塩素化剤として、塩化チオニルが挙げられる。いくつかの実施形態では、第 1 の塩素化剤は、塩化オキサリルであってよい。いくつかの実施形態では、第 1 の塩素化剤は、塩化チオニルであってよい。

【 0 1 1 1】

いくつかの実施形態では、 AG^1 は Br であってよく、第 1 の活性化剤は、第 1 の臭素化剤であってよい。臭素化剤は、式 V の -OH 基を対応する -Br 基（すなわち、式 I V において AG^1 は Br であってよい）に変換することができる任意の好適な臭素化剤であり得る。いくつかの実施形態では、臭素化剤は、トリフェニルホスフィンジブロミド又はトリブロモイソシアヌル酸であってよい。

【 0 1 1 2】

いくつかの実施形態では、 AG^1 は、OMs、OTs、又はOTfであってよく、第 1 の活性化剤は、メタンスルホニルクロリド、メタンスルホン酸無水物、パラートルエンシルホニルクロリド、パラートルエンシルホン酸、パラートルエンシルホン酸無水物、又はトリフルオロメタンスルホン酸無水物であってよい。いくつかの実施形態では、 AG^1 は OMs であってよく、第 1 の活性化剤は、メタンスルホニルクロリド又はメタンスルホン酸無水物であってよい。いくつかの実施形態では、 AG^1 は OMs であってよく、第 1 の活性化剤としては、メタンスルホニルクロリドが挙げられる。いくつかの実施形態では、 AG^1 は OTs であってよく、第 1 の活性化剤としては、パラートルエンシルホニルクロリドが挙げられる。いくつかの実施形態では、 AG^1 は OTf であってよく、第 1 の活性化剤としては、トリフルオロメタンスルホン酸無水物が挙げられる。いくつかの実施形態では、 AG^1 は OTs であってよく、第 1 の活性化剤は、パラートルエンシルホニルクロ

リドであってよい。いくつかの実施形態では、 AG^1 はOTfであってよく、第1の活性化剤は、トリフルオロメタンスルホン酸無水物であってよい。

【0113】

第4の溶媒は、任意の好適な極性非プロトン性溶媒及び／又は非極性溶媒であってよい。いくつかの実施形態では、第4の溶媒は、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、メチルtert-ブチルエーテル、1,4-ジオキサン、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第4の溶媒として、2-メチルテトラヒドロフランが挙げられる。いくつかの実施形態では、第4の溶媒は、2-メチルテトラヒドロフランであってよい。

10

【0114】

一般に、第1の活性化剤が第1の塩素化剤であり得る場合、第4の反応（すなわち、工程a2）は、任意の好適な温度で実施され得る。例えば、第4の反応混合物は、 $0^{\circ}\text{C}\sim 80^{\circ}\text{C}$ の温度であり得る。いくつかの実施形態では、第4の反応混合物は、 $0^{\circ}\text{C}\sim 80^{\circ}\text{C}$ 、 $10^{\circ}\text{C}\sim 80^{\circ}\text{C}$ 、 $20^{\circ}\text{C}\sim 70^{\circ}\text{C}$ 、 $30^{\circ}\text{C}\sim 60^{\circ}\text{C}$ 、 $40^{\circ}\text{C}\sim 60^{\circ}\text{C}$ 、 $15^{\circ}\text{C}\sim 50^{\circ}\text{C}$ 、又は約 50°C の温度であり得る。いくつかの実施形態では、第4の反応混合物は、 $15^{\circ}\text{C}\sim 50^{\circ}\text{C}$ の温度であり得る。いくつかの実施形態では、第4の反応混合物は、約 50°C の温度であり得る。

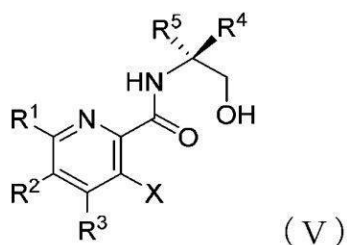
【0115】

いくつかの実施形態では、方法は、工程a1）に先立ち、

20

a2）式V：

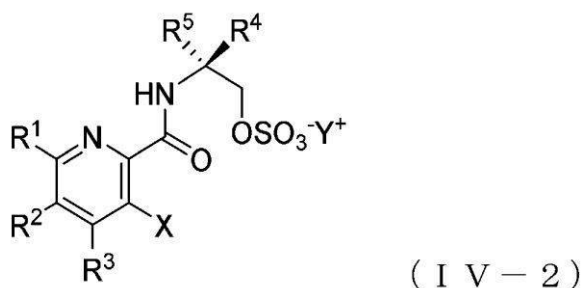
【化61】



30

の化合物又はその塩と、第1の活性化剤と、第4の溶媒と、を含む、第4の反応混合物を形成して、式IV-2：

【化62】



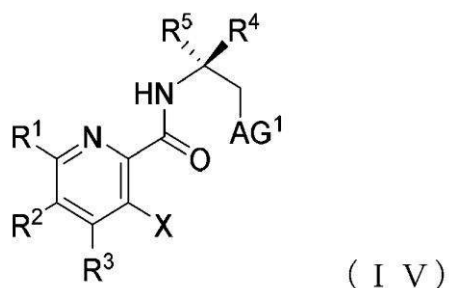
40

を形成することと、

式IV-2の化合物又はその塩を、第4の溶媒中のイオン交換試薬で処理して、式IV：

50

【化 6 3】



の化合物又はその塩を形成することと、を更に含み、 AG^1 は、 OSO_3H 又は OSO_3^- である。

【0116】

いくつかの実施形態では、 AG^1 は、 OSO_3H 又は OSO_3^- であってよく、第1の活性化剤は、スルホン化剤であってよい。スルホン化剤は、式Vの $-OH$ 基を対応する $-OSO_3H$ 又は OSO_3^- に変換することができる任意の好適なスルホン化剤であり得る。いくつかの実施形態では、スルホン化剤は、三酸化硫黄、クロロスルホン酸、二酸化硫黄、又は三酸化硫黄複合体であってよい。いくつかの実施形態では、三酸化硫黄複合体は、ジオキサン、ピリジン、ポリビニルピリジン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、チオキサン、ビス(2-クロロエチル)エーテル、2-メチルピリジン、キノリン、 N, N' -ジメチルホルムアミド、トリ- n -プロピルアミン、トリ- n -ブチルアミン、 N -アルキルモルホリン(メチル、エチル、 n -ブチル)、ペンタメチルグアニジン、4'-メチルアセトアニリド、 N, N' -ジエチル-4-トルエンスルホンアミド、テトラメチル尿素、テトラメチルアジパミド、 N, N' -ジメチルウレタン、ホルミルモルホリド、 N, N' -ジメチルベンズアミド、ジメチルシアナミド、 n -プロピルピペリジン、 n -イソamilピペリジン、 N -ベンジルピペリジン、トリメチルホスフィンオキシド、テトラヒドロフラン、ジエチルスルフィド、アントラキノ、ベンゾアントロン、ベンゾナフトン、又は2,6-ジメチル- γ -ピロンと複合体化された三酸化硫黄であってよい。いくつかの実施形態では、スルホン化剤として、三酸化硫黄トリメチルアミン錯体が挙げられる。いくつかの実施形態では、スルホン化剤は、三酸化硫黄トリメチルアミン錯体であってよい。

【0117】

式IV-2の化合物のいくつかの実施形態では、 Y^+ は、水素、ピリジニウム、トリメチルアンモニウム、トリエチルアンモニウム、メチルピリジニウム、キノリニウム、トリ- n -プロピルアンモニウム、トリ- n -ブチルアンモニウム、モルホリニウムであり、任意にメチル、エチル、又は n -ブチル、ペンタメチルグアニジウム(petamethylguanidinium)、 N, N' -ジメチルエチレンジアンモニウム、ジメチルシアナミド、又はベンジルピペリジニウムで置換されている。式IV-2のいくつかの実施形態では、 Y^+ は、トリメチルアンモニウムである。

【0118】

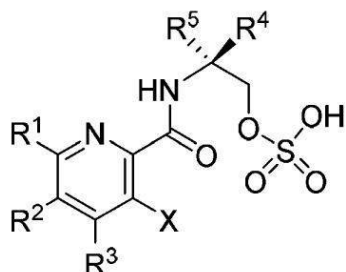
いくつかの実施形態では、イオン交換試薬は、イオン交換樹脂(例えば、イオン交換体I、II、III、IV、又はV; Amberlite(登録商標)IR-120、例えば、 H^+ 型、 Na^+ 型、IRA-67、IRA-402、IRA-410、15; 及びDowex(登録商標)、例えば、50WX4、50W-XZ8、1-X8); 鉱酸(例えば、塩酸、又は臭化水素酸); カルボン酸塩(例えば、セバシン酸二ナトリウム、ヘキサ酸ナトリウム、2-エチルヘキサ酸ナトリウム、2-エチルヘキサ酸カルシウム、又は2-エチルヘキサ酸カリウム); 水酸化物又はアルコキシド(例えば、リチウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ペントキシド、カリウムtert-ペントキシド、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、又は水酸化セシウム); アミン(例えば、ジシクロヘキシルア

ミン、又はN-メチルシクロヘキシルアミン)；又は他のもの(例えば、テトラフルオロホウ酸ナトリウム、二塩基性リン酸カリウム、硫酸カルシウム、又はフェロシアニン酸)であってよい。いくつかの実施形態では、イオン交換試薬としては、2-エチルヘキサン酸ナトリウムが挙げられる。いくつかの実施形態では、イオン交換試薬は、2-エチルヘキサン酸ナトリウムであってよい。

【0119】

いくつかの実施形態では、式IVの化合物は、式：

【化64】

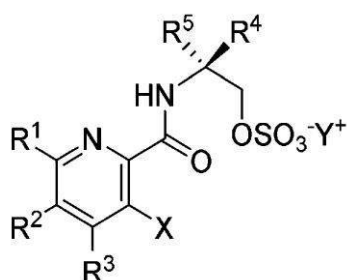


10

を有する、酸形態である。

いくつかの実施形態では、式IVの化合物は、式：

【化65】



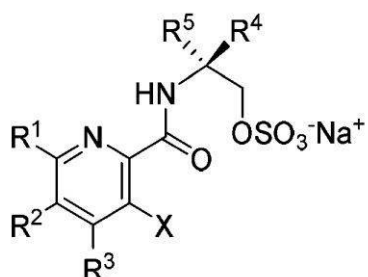
20

を有する、塩形態であり、

式中、 Y^+ は、金属イオン M^+ 、又はアンモニウム塩 HA^+ である。リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、又はセシウムなどであるが、これらに限定されない、任意の好適な金属イオン M^+ を使用することができる。トリメチルアンモニウム、トリエチルアンモニウム、又はジシクロヘキシルアンモニウムなどであるが、これらに限定されない、任意の好適なアンモニウム塩 HA^+ を使用することができる。いくつかの実施形態では、 Y^+ は、ナトリウムである。いくつかの実施形態では、式IVの化合物は、式：

30

【化66】



40

を有する。

【0120】

いくつかの実施形態では、第4の溶媒は、任意の好適な極性非プロトン性溶媒及び／又は非極性溶媒であってよい。いくつかの実施形態では、第4の溶媒は、アセトニトリル、プロピオニトリル、ブチロニトリル、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-

50

ピロリジノン、ジメチルスルホキシド、2-メチルテトラヒドロフラン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、シクロペンチルメチルエーテル、酢酸イソプロピル、酢酸エチル、酢酸ブチル、酢酸イソブチル、アセトン、メチルイソブチルケトン、トルエン、トリフルオロトルエン、キシレン、ベンズニトリル、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第4の溶媒として、アセトニトリル、2-メチルテトラヒドロフラン、又はこれらの組み合わせが挙げられる。いくつかの実施形態では、第4の溶媒として、アセトニトリル及び2-メチルテトラヒドロフランが挙げられる。いくつかの実施形態では、第4の溶媒は、アセトニトリル、2-メチルテトラヒドロフラン、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第4の溶媒は、アセトニトリル及び2-メチルテトラヒドロフランであってよい。

10

【0121】

一般に、第4の反応のスルホン化及びイオン交換工程（すなわち、工程a2）は、任意の好適な温度で実施され得る。例えば、スルホン化反応混合物は、0℃～100℃の温度であり得る。いくつかの実施形態では、スルホン化反応混合物は、20℃～100℃、30℃～100℃、40℃～100℃、40℃～100℃、50℃～100℃、60℃～100℃、60℃～90℃、又は60℃～80℃の温度であり得る。いくつかの実施形態では、スルホン化反応混合物は、60℃～80℃の温度であり得る。例えば、イオン交換反応混合物は、0℃～50℃の温度であり得る。いくつかの実施形態では、イオン交換反応混合物は、10℃～40℃、15℃～40℃、15℃～30℃、又は約20℃の温度であり得る。いくつかの実施形態では、イオン交換反応混合物は、約20℃の温度であり得る。

20

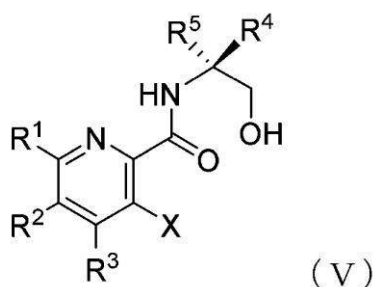
【0122】

4. 式Vからの式IIIの調製

いくつかの実施形態では、方法は、工程a)に先立ち、

a1-2) 式V:

【化67】



30

の化合物又はその塩と、1つ以上の環化剤と、第5の溶媒と、を含む、第5の反応混合物を形成して、式IIIの化合物又はその塩を形成することを更に含む。

【0123】

1つ以上の環化剤は、環化によって式Vの化合物から4,5-ジヒドロオキサゾール部分を形成することができる任意の好適な試薬であり得る。1つ以上の環化剤は、トリフェニルホスフィンと組み合わせる試薬、例えば、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノン(DDQ)/トリフェニルホスフィン、ジエチルアゾジカルボキシレート(DEAD)/トリフェニルホスフィン、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(DIAD)/トリフェニルホスフィン、又は四臭化炭素/トリフェニルホスフィンであってよい。1つ以上の環化剤は、単独で使用される脱水剤、例えばメチルN-(トリエチルアンモニオスルホニル)-カルバメート(バージェス試薬としても知られる)であってよい。1つ以上の環化剤は、4,5-ジヒドロオキサゾール部分を形成するために環化を媒介するジエチルアミノ硫黄三フッ化物(DAST)であってよい。いくつかの実施形態では、1つ以上の環化剤は、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノン及びトリフェニルホスフィンの組み合わせ、ジエチルアゾジカルボキシレート及びトリフェニルホ

40

50

スフィンの組み合わせ、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート及びトリフェニルホスフィンの組み合わせ、四臭化炭素及びトリフェニルホスフィンの組み合わせ、メチルN-(トリエチルアンモニオスルホニル)-カルバメート、又はジエチルアミノ硫黄三フッ化物である。

【0124】

第5の溶媒は、任意の好適な極性非プロトン性溶媒及び／又は非極性溶媒であってよい。いくつかの実施形態では、第5の溶媒は、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、メチルtert-ブチルエーテル、1,4-ジオキサン、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第5の溶媒として、2-メチルテトラヒドロフランが挙げられる。いくつかの実施形態では、第5の溶媒は、2-メチルテトラヒドロフランであってよい。

10

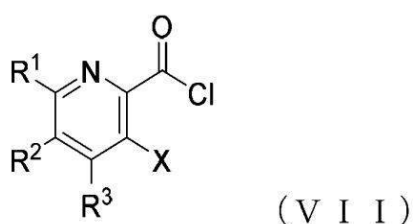
【0125】

5. 式VII及び式VIからの式Vの調製

いくつかの実施形態では、方法は、工程a2)又はa1-2)に先立ち、

a3) 式VII:

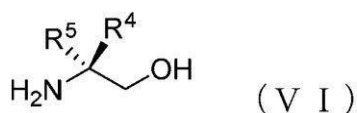
【化68】



20

の化合物又はその塩と、式VI:

【化69】



30

の化合物又はその塩と、第3の塩基と、第6の溶媒と、を含む、第6の反応混合物を形成して、式Vの化合物又はその塩を形成することを更に含む。

【0126】

式VIの化合物は、任意の好適な形態であり得る。いくつかの実施形態では、式VIの化合物は、中性形態であってよい。いくつかの実施形態では、式VIの化合物は、塩形態であってよい。いくつかの実施形態では、式VIの化合物は、そのトシル酸塩であってよい。

【0127】

第3の塩基は、第三級アミン、芳香族アミン塩基、アルカリ炭酸塩、アルカリ重炭酸塩、三塩基性アルカリリン酸塩、アルカリ水酸化物、又はこれらの組み合わせであってよい。好適な第三級アミンとして、トリエチルアミン、トリ-n-ブチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルピロリジン、及びN-メチルモルホリンが挙げられるが、これらに限定されない。好適な芳香族アミン塩基として、ピリジン、ルチジン(例えば、2,6-ルチジン、3,5-ルチジン、及び2,3-ルチジン)、コリジン(例えば、2,3,4-コリジン、2,3,5-コリジン、2,3,6-コリジン、2,4,5-コリジン、2,4,6-コリジン、及び3,4,5-コリジン)、及び4-ジメチルアミノピリジンが挙げられるが、これらに限定されない。好適なアルカリ炭酸塩としては、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、及び炭酸セシウムが挙げられる。好適なアルカリ重炭酸塩としては、重炭酸リチウム、重炭酸ナトリウム、及び重炭酸カリウムが挙げられる。好適な三塩基性アルカリリン酸塩としては、三塩基性リン酸ナトリウム及

40

50

び三塩基性リン酸カリウムが挙げられる。好適なアルカリ水酸化物としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、及び水酸化セシウムが挙げられる。いくつかの実施形態では、第3の塩基は、トリエチルアミン、トリーn-ブチルアミン、N，N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、ピリジン、2，6-ルチジン、2，4，6-コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、三塩基性リン酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第3の塩基は、水溶液中にあってよい。いくつかの実施形態では、第3の塩基として、炭酸カリウムが挙げられる。いくつかの実施形態では、第3の塩基として、炭酸カリウムの水溶液が挙げられる。いくつかの実施形態では、第3の塩基は、炭酸カリウムであってよい。いくつかの実施形態では、第3の塩基は、炭酸カリウムの水溶液であってよい。

10

【0128】

第6の溶媒は、任意の好適な極性非プロトン性溶媒及び／又は非極性溶媒であってよい。いくつかの実施形態では、第6の溶媒は、水を更に含む。これらの実施形態では、第6の反応（すなわち、工程a3）は、二相性反応であり得る。いくつかの実施形態では、第6の溶媒は、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、メチルtert-ブチルエーテル、1，4-ジオキサン、ジクロロメタン、1，2-ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、水、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第6の溶媒として、2-メチルテトラヒドロフランが挙げられる。いくつかの実施形態では、第6の溶媒として、2-メチルテトラヒドロフラン及び水が挙げられる。いくつかの実施形態では、第6の溶媒は、2-メチルテトラヒドロフランであってよい。いくつかの実施形態では、第6の溶媒は、2-メチルテトラヒドロフラン及び水であってよい。

20

【0129】

一般に、第6の反応（すなわち、工程a3）は、任意の好適な温度で実施することができる。例えば、第4の反応混合物は、0℃～60℃の温度であり得る。いくつかの実施形態では、第4の反応混合物は、0℃～60℃、10℃～50℃、10℃～40℃、20℃～40℃、20℃～30℃、又は約20℃の温度であり得る。いくつかの実施形態では、第3の反応混合物は、20℃～30℃の温度であり得る。いくつかの実施形態では、第3の反応混合物は、約20℃の温度であり得る。

30

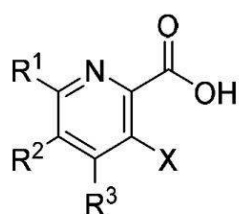
【0130】

6. 式VII Iからの式VIIの調製

いくつかの実施形態では、方法は、工程a3）に先立ち、

a4) 式VII I b：

【化70】



(VII I)

40

の化合物又はその塩と、第2の塩素化剤と、プロモーターと、第7の溶媒と、を含む、第7の反応混合物を形成して、式VIIの化合物又はその塩を形成することを更に含む。

【0131】

第2の塩素化剤は、式VII Iの-C(O)OH基を式VIIの-C(O)Cl基に変換することができる任意の好適な塩素化剤であり得る。いくつかの実施形態では、第2の塩素化剤は、塩化オキサリル、塩化チオニル、オキシ塩化リン、五塩化リン、又は（クロロメチレン）ジメチルイミニウムクロリドであってよい。いくつかの実施形態では、第2

50

の塩素化剤として、塩化オキサリルが挙げられる。いくつかの実施形態では、第2の塩素化剤として、塩化チオニルが挙げられる。いくつかの実施形態では、第2の塩素化剤は、塩化オキサリルであってよい。いくつかの実施形態では、第2の塩素化剤は、塩化チオニルであってよい。

【0132】

いくつかの実施形態では、プロモーターは、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、又はジクロロメチレン-ジメチルイミニウムクロリドであってよい。いくつかの実施形態では、プロモーターとして、N，N-ジメチルホルムアミドが挙げられる。いくつかの実施形態では、プロモーターは、N，N-ジメチルホルムアミドであってよい。

10

【0133】

第7の溶媒は、任意の好適な極性非プロトン性溶媒及び／又は非極性溶媒であってよい。いくつかの実施形態では、第7の溶媒は、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、メチルtert-ブチルエーテル、1，4-ジオキサン、ジクロロメタン、1，2-ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第7の溶媒として、2-メチルテトラヒドロフランが挙げられる。いくつかの実施形態では、第7の溶媒は、2-メチルテトラヒドロフランであってよい。

【0134】

一般に、第7の反応（すなわち、工程a4）は、任意の好適な温度で実施することができる。例えば、第7の反応混合物は、0℃～60℃の温度であり得る。いくつかの実施形態では、第7の反応混合物は、0℃～60℃、10℃～50℃、10℃～40℃、20℃～40℃、20℃～30℃、又は約20℃の温度であり得る。いくつかの実施形態では、第7の反応混合物は、20℃～30℃の温度であり得る。いくつかの実施形態では、第7の反応混合物は、約20℃の温度であり得る。

20

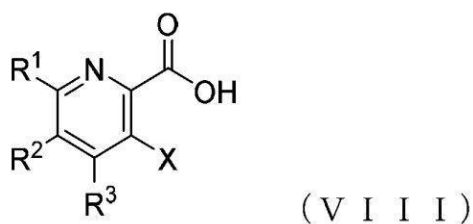
【0135】

7. 式VII I及び式VIからの式Vの調製

いくつかの実施形態では、方法は、工程a2）又はa1-2）に先立ち、a3-1）式VII I：

【化71】

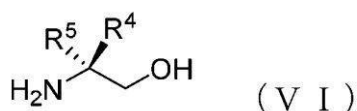
30



の化合物又はその塩と、式VI：

【化72】

40



の化合物又はその塩と、第2の活性化剤と、第4の塩基と、第8の溶媒と、を含む、第8の反応混合物を形成して、式Vの化合物又はその塩を形成することを更に含む。

【0136】

式VIの化合物は、任意の好適な形態であり得る。いくつかの実施形態では、式VIの化合物は、中性形態であってよい。いくつかの実施形態では、式VIの化合物は、塩形態であってよい。いくつかの実施形態では、式VIの化合物は、そのトシル酸塩であってよい。

50

【0137】

第2の活性化剤は、酸基（例えば、式ⅠⅠⅠの酸基）を活性化し、それによってアミン（例えば、式ⅤⅠの化合物）と反応してアミド結合（例えば、式Ⅴのアミド基）を形成することができる任意のペプチドカップリング試薬であり得る。ペプチドカップリング試薬として、クロロギ酸イソブチル、1, 1'-カルボニルジイミダゾール（CDI）、ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、ジイソプロピルカルボジイミド（DIC）、1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド（EDCI）、O-（ベンゾトリアゾル-1-イル）-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（HBTU）、O-（7-アザベンゾトリアゾル-1-イル）-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（HATU）、ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt）、及び1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール（HOAt）が挙げられる。いくつかの実施形態では、第2の活性化剤は、クロロギ酸イソブチル又は1, 1'-カルボニルジイミダゾールであってよい。

10

【0138】

第4の塩基は、第三級アミン、芳香族アミン塩基、又はこれらの組み合わせであってよい。好適な第三級アミンとして、トリエチルアミン、トリ-n-ブチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルピロリジン、及びN-メチルモルホリンが挙げられるが、これらに限定されない。好適な芳香族アミン塩基として、ピリジン、ルチジン（例えば、2, 6-ルチジン、3, 5-ルチジン、及び2, 3-ルチジン）、コリジン（例えば、2, 3, 4-コリジン、2, 3, 5-コリジン、2, 3, 6-コリジン、2, 4, 5-コリジン、2, 4, 6-コリジン、及び3, 4, 5-コリジン）、及び4-ジメチルアミノピリジンが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、第4の塩基は、トリエチルアミン、トリ-n-ブチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、ピリジン、2, 6-ルチジン、2, 4, 6-コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第4の塩基として、N, N-ジイソプロピルエチルアミンが挙げられる。いくつかの実施形態では、第4の塩基は、N, N-ジイソプロピルエチルアミンであってよい。

20

【0139】

第8の溶媒は、任意の好適な極性非プロトン性溶媒及び／又は非極性溶媒であってよい。いくつかの実施形態では、第8の溶媒は、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、メチルtert-ブチルエーテル、1, 4-ジオキサン、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第8の溶媒として、N, N-ジメチルホルムアミドが挙げられる。いくつかの実施形態では、第8の溶媒として、2-メチルテトラヒドロフランが挙げられる。いくつかの実施形態では、第8の溶媒として、N, N-ジメチルホルムアミド及び2-メチルテトラヒドロフランが挙げられる。いくつかの実施形態では、第8の溶媒は、N, N-ジメチルホルムアミドであってよい。いくつかの実施形態では、第8の溶媒は、2-メチルテトラヒドロフランであってよい。いくつかの実施形態では、第8の溶媒は、N, N-ジメチルホルムアミド及び2-メチルテトラヒドロフランであってよい。

30

40

【0140】

中性形態の式Ⅰの化合物は、式Ⅰの化合物の塩を塩基と接触させることによって生成することができる。いくつかの実施形態では、方法は、c) 式Ⅰの化合物の塩と、第5の塩基と、第9の溶媒と、を含む第9の反応混合物を形成して、中性形態の式Ⅰの化合物を提供することを更に含む。

【0141】

第5の塩基は、アルカリ炭酸塩又はアルカリ水酸化物であり得る。好適なアルカリ炭酸塩としては、炭酸ナトリウム及び炭酸カリウムが挙げられる。好適なアルカリ水酸化物と

50

しては、水酸化ナトリウム及び水酸化カリウムが挙げられる。いくつかの実施形態では、第5の塩基は、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムであってよい。いくつかの実施形態では、第5の塩基として、水酸化ナトリウムが挙げられる。いくつかの実施形態では、第5の塩基は、水溶液中にあってよい。いくつかの実施形態では、第5の塩基として、水酸化ナトリウムの水溶液が挙げられる。いくつかの実施形態では、第5の塩基は、水酸化ナトリウムであってよい。いくつかの実施形態では、第5の塩基は、水酸化ナトリウムの水溶液であってよい。

【0142】

第9の溶媒は、任意の好適なアルコール溶媒、エステル溶媒、及び／又は水であってよい。いくつかの実施形態では、第9の溶媒は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、水、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第9の溶媒として、i) エタノール及び水、又はii) 酢酸エチル及び水が挙げられる。いくつかの実施形態では、第9の溶媒として、エタノール及び水が挙げられる。いくつかの実施形態では、第9の溶媒として、酢酸エチル及び水が挙げられる。いくつかの実施形態では、第9の溶媒は、i) エタノール及び水、又はii) 酢酸エチル及び水であってよい。いくつかの実施形態では、第9の溶媒は、エタノール及び水であってよい。いくつかの実施形態では、第9の溶媒は、酢酸エチル及び水であってよい。

【0143】

第9の溶媒がエステル溶媒（例えば、酢酸エチル又は酢酸イソプロピル）を含む場合、反応が完了すると、分配後の反応混合物を重炭酸ナトリウムの水溶液で更に処理することができる。

【0144】

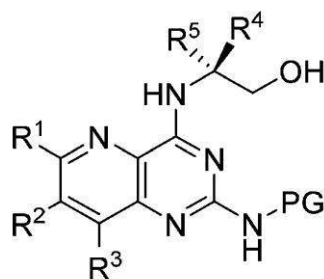
一般に、第9の反応（すなわち、工程c））は、任意の好適な温度で実施することができる。例えば、第9の反応混合物は、0℃～60℃の温度であり得る。いくつかの実施形態では、第9の反応混合物は、0℃～60℃、10℃～60℃、10℃～50℃、又は20℃～40℃の温度であり得る。いくつかの実施形態では、第9の反応混合物は、20℃～40℃の温度であり得る。いくつかの実施形態では、第9の反応混合物は、約20℃の温度であり得る。いくつかの実施形態では、第9の反応混合物は、約40℃の温度であり得る。

【0145】

8. 式IIIからの式IIの調製

いくつかの実施形態では、本開示は、式II：

【化73】



(I I)

の化合物又はその塩を調製するための方法を提供し、この方法は、

a) 式III：

10

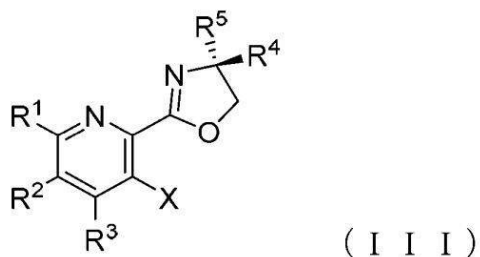
20

30

40

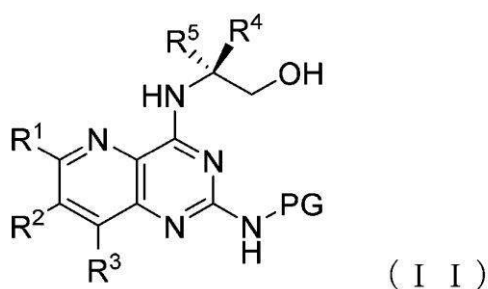
50

【化 7 4】



の化合物又はその塩と、式 $\text{PG}-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ を有する化合物又はその塩と、第 1 の溶媒と、を含む、第 1 の反応混合物を形成して、式 I I :

【化 7 5】



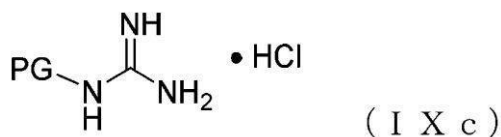
の化合物又はその塩を形成することを含み、

式中、 R^1 、 R^2 、及び R^3 は、それぞれ独立して、水素、F、Cl、CN、 CF_3 、 $\text{C}_{1\sim 3}$ アルキル、又は $\text{C}_{1\sim 3}$ アルコキシであってよく、 R^4 は、水素又はメチルであってよく、 R^5 は、 $\text{C}_{3\sim 6}$ アルキルであってよく、X は、F であってよく、PG は、アミノ保護基であってよい。

【0146】

式 $\text{PG}-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ を有する化合物は、任意の好適な形態であってよい。いくつかの実施形態では、式 $\text{PG}-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ を有する化合物は、中性形態であってよい。いくつかの実施形態では、式 $\text{PG}-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ を有する化合物は、塩形態であってよい。いくつかの実施形態では、式 $\text{PG}-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ を有する化合物は、そのヘミ硫酸塩、硫酸塩、塩化物、臭化物、炭酸塩、硝酸塩、又は酢酸塩であってよい。いくつかの実施形態では、式 $\text{PG}-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ を有する化合物は、式 I X c :

【化 7 6】



であってよい。

【0147】

いくつかの実施形態では、PG は、アミノ保護基であり得る。好適なアミノ保護基として、tert-ブチルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、アセチル、トリフルオロアセチル、2, 2, 5, 7, 8-ペンタメチルクロマン-6-スルホニルクロリド、パラートルエンスルホニル、4-メトキシ-2, 3, 6-トリメチルベンゼンスルホニル、2, 4-ジメトキシベンジル、4-メトキシベンジル、又は2-クロロベンジルが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、PG は、2, 4-ジメトキシベンジルであってよい。

【0148】

いくつかの実施形態では、第1の反応混合物は、第1の塩基を更に含む。第1の塩基は、炭酸塩（例えば、炭酸セシウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ルビジウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、炭酸ストロンチウム、炭酸バリウム、炭酸ニッケル、炭酸亜鉛、炭酸銀、又は炭酸アンモニウム）、金属オキシド（例えば、酸化マグネシウム）、水酸化物（例えば、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化セシウム、水酸化バリウム、水酸化アンモニウム、又は水酸化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム）、アルコキシド（例えば、リチウムフェノキシド）、シラノレート（例えば、カリウムトリメチルシラノレート、ナトリウムトリメチルシラノレート、リチウムシラノレート、又はナトリウムジメチルフェニルシラノレート）、リン酸塩（例えば、三塩基性リン酸カリウム、三塩基性リン酸カルシウム、三塩基性リン酸マグネシウム、三塩基性リン酸ナトリウム、二塩基性リン酸ナトリウム、又は二塩基性リン酸カリウム）、水素化物（例えば、水素化ナトリウム又は水素化カリウム）、アミン（例えば、*N*，*N*-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、*N*，*N*，*N*'，*N*'-テトラメチルエチレンジアミン、1，4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン、1，8-ジアザ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、1，5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エンピリジン、1，1，3，3-テトラメチルグアニジン、4-メチルモルホリン、2-*tert*-ブチ-1，1，3，3-テトラメチルグアニジン、1，3，4，6，7，8-ヘキサヒドロ-1-メチル-2*H*-ピリミド[1，2-*a*]ピリミジン、1，8-ビス（ジメチルアミノ）ナフタレン、又は*N*，*N*，*N*'*N*'-テトラメチル-1，8-ナフタレンジアミン）、アミド（例えば、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド、ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド、カリウムビス（トリメチルシリル）アミド、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムジイソプロピルアミド、又はリチウムジシクロヘキシルアミド）、アルキル金属（例えば、*n*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム、メチルリチウム、フェニルリチウム、リチウムナフタレニド、又はナトリウムナフタレニド）、アルコキシド（例えば、マグネシウム*tert*-ブトキシド、カリウム*tert*-ブトキシド、ナトリウム*tert*-ブトキシド、ナトリウム*tert*-ペントキシド、又はカリウム*tert*-ペントキシド）、ホスホラン（例えば、*tert*-ブチルイミノトリ（ピロリジノ）ホスホレン、2-*tert*-ブチルイミノトリ（ピロリジノ）ホスホレン、又は2-*tert*-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1，3-ジメチルペルヒドロ-1，3，2-ジアザホレン）、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第1の塩基として、炭酸セシウムが挙げられる。いくつかの実施形態では、第1の塩基は、炭酸セシウムであってよい。

【0149】

第1の溶媒は、任意の好適な極性又は非極性のプロトン性又は非プロトン性溶媒であってよい。第1の溶媒は、極性非プロトン性溶媒（例えば、*N*，*N*'-ジメチルホルムアミド、*N*，*N*'-ジメチルアセトアミド、*N*-メチルピロリジノン、ジメチルスルホキシド、スルホラン、アセトニトリル、プロピオニトリル、ブチロニトリル、ニトロメタン、又はニトロエタン）、エーテル（テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1，4-ジオキサソラン、ジブチルエーテル、メチル*tert*-ブチルエーテル、又はシクロペンチルメチルエーテル）、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、*n*-ブタノール、2-ブタノール、*tert*-ブタノール、2-メチルブタン-2-オール、2，2，2-トリフルオロエタノール、又はヘキサフルオロ-2-プロパノール）、ケトン（例えば、メチルイソブチルケトン、又はメチルエチルケトン）、エステル（例えば、酢酸イソプロピル、又は*n*-酢酸ブチル）、塩素化溶媒（例えば、1，2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、又はトリフルオロトルエン）、芳香族溶媒（例えば、トルエン、キシレン、又はアニソール）、水、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第1の溶媒として、2-メチルテトラヒドロフランが挙げられる。いくつかの実施形態では、第1の溶媒は、2-メチルテトラヒドロフランであってよい。

【0150】

いくつかの実施形態では、第1の反応混合物は、添加剤を更に含む。添加剤は、4-ジメチルアミノピリジン、4-ピペリジノピリジン、4-ピロリジノピリジン、イミダゾール、N-メチルイミダゾール、又は9-アザジュロリジンであってよい。いくつかの実施形態では、添加剤は存在しない。

【0151】

一般に、第1の反応（すなわち、工程a））は、周囲温度から高温において実施することができる。例えば、第1の反応混合物は、30℃～150℃の温度であり得る。いくつかの実施形態では、第1の反応混合物は、40℃～100℃、40℃～90℃、40℃～80℃、又は約80℃の温度であり得る。いくつかの実施形態では、第1の反応混合物は、40℃～80℃の温度であり得る。いくつかの実施形態では、第1の反応混合物は、約80℃の温度であり得る。

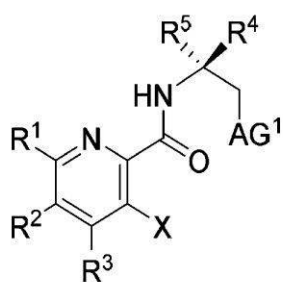
10

【0152】

いくつかの実施形態では、方法は、工程a）に先立ち、

a1) 式IV:

【化77】



(I V)

20

の化合物又はその塩と、第2の塩基と、第3の溶媒と、を含む、第3の反応混合物を形成して、式IIIの化合物又はその塩を形成することを更に含み、XはFであり、AG¹はClである。

【0153】

第2の塩基は、非プロトン性アミン（例えば、トリエチルアミン、トリーn-ブチルアミン、N,N'-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルピロリジン、又はN-メチルモルホリン）、芳香族アミン（例えば、ピリジン、2,6-ルチジン、又はコリジン）、無機塩基（例えば、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、又はリン酸カリウム）であってよい。第2の塩基は、水溶液中にあってよい。いくつかの実施形態では、第2の塩基として、水酸化ナトリウムの水溶液が挙げられる。いくつかの実施形態では、第2の塩基は、水酸化ナトリウムの水溶液であってよい。

30

【0154】

第3の溶媒は、任意の好適な極性非プロトン性溶媒又は非極性溶媒であってよい。第3の溶媒は、エーテル（例えば、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、メチルtert-ブチルエーテル、又は1,4-ジオキサン）、ハロゲン化溶媒（例えば、ジクロロメタン、又は1,2-ジクロロエタン）、芳香族溶媒（ベンゼン、トルエン、又はキシレン）、水、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第3の溶媒として、2-メチルテトラヒドロフランが挙げられる。いくつかの実施形態では、第3の溶媒として、2-メチルテトラヒドロフラン及び水が挙げられる。いくつかの実施形態では、第3の溶媒は、2-メチルテトラヒドロフランであってよい。いくつかの実施形態では、第3の溶媒は、2-メチルテトラヒドロフラン及び水であってよい。

40

【0155】

第3の反応（すなわち、工程a1））は、相間移動剤を用いて又は用いずに実施することができる。いくつかの実施形態では、第3の反応混合物は、相間移動剤を更に含む。相間移動剤は、アンモニウム塩（例えば、テトラn-ブチルアンモニウム硫酸水素塩、テトラn-ブチルアンモニウム塩化物、テトラn-ブチルアンモニウム臭化物、ベンザ

50

ルコニウム塩化物、又はドデシルエチルジメチルアンモニウム臭化物)であってよい。いくつかの実施形態では、相間移動剤として、テトラ-*n*-ブチルアンモニウム硫酸水素塩が挙げられる。いくつかの実施形態では、相間移動剤は、テトラ-*n*-ブチルアンモニウム硫酸水素塩であってよい。

【0156】

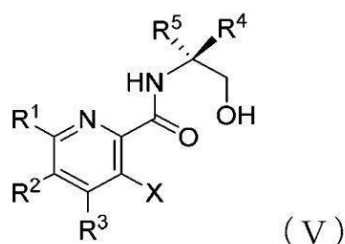
一般に、第3の反応(すなわち、工程a1))は、任意の好適な温度で実施することができる。例えば、第3の反応混合物は、20℃～80℃の温度であり得る。いくつかの実施形態では、第3の反応混合物は、20℃～70℃、20℃～60℃、20℃～50℃、又は20℃～40℃の温度であり得る。いくつかの実施形態では、第3の反応混合物は、20℃～40℃の温度であり得る。

【0157】

いくつかの実施形態では、方法は、工程a1)に先立ち、

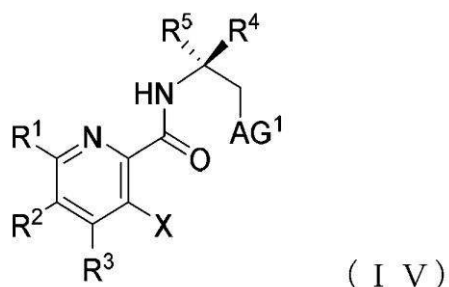
a2)式V:

【化78】



の化合物又はその塩と、第1の活性化剤と、第4の溶媒と、を含む、第4の反応混合物を形成して、式IV:

【化79】



の化合物又はその塩を形成することを更に含み、XはFであり、AG¹はClである。

【0158】

いくつかの実施形態では、第1の活性化剤は、第1の塩素化剤であってよい。第1の塩素化剤は、式Vの-OH基を対応する-Cl基(すなわち、式IVにおいてAG¹はCl)であってよい)に変換することができる任意の好適な塩素化剤であり得る。いくつかの実施形態では、第1の塩素化剤は、塩化チオニル、塩化オキサリル、オキシ塩化リン(V)、五塩化リン(V)、メタンスルホニルクロリド、パラートルエンスルホン酸、メタンスルホン酸無水物、トリフルオロメタンスルホン酸無水物、又はクロロスルホン酸であってよい。いくつかの実施形態では、第1の塩素化剤として、塩化オキサリルが挙げられる。いくつかの実施形態では、第1の塩素化剤として、塩化チオニルが挙げられる。いくつかの実施形態では、第1の塩素化剤は、塩化オキサリルであってよい。いくつかの実施形態では、第1の塩素化剤は、塩化チオニルであってよい。

【0159】

第4の溶媒は、任意の好適な極性非プロトン性溶媒及び/又は非極性溶媒であってよい。第4の溶媒は、エーテル(例えば、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、メチルtert-ブチルエーテル、又は1,4-ジオキサン)、ハロゲン化溶媒(例

例えば、ジクロロメタン、又は 1, 2-ジクロロエタン)、芳香族溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、又はキシレン)、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第 4 の溶媒として、2-メチルテトラヒドロフランが挙げられる。いくつかの実施形態では、第 4 の溶媒は、2-メチルテトラヒドロフランであってよい。

【0160】

一般に、第 4 の反応(すなわち、工程 a 2))は、任意の好適な温度で実施することができる。例えば、第 4 の反応混合物は、0℃～80℃の温度であり得る。いくつかの実施形態では、第 4 の反応混合物は、20℃～80℃、30℃～80℃、40℃～80℃、50℃～80℃、又は 50℃～70℃の温度であり得る。いくつかの実施形態では、第 4 の反応混合物は、50℃～70℃の温度であり得る。

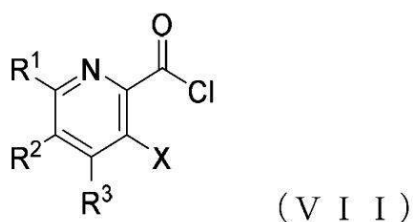
10

【0161】

いくつかの実施形態では、方法は、工程 a 2) 又は a 1-2) に先立ち、

a 3) 式 VII :

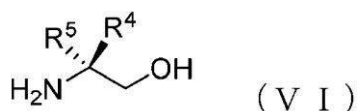
【化 80】



20

の化合物又はその塩と、式 VI :

【化 81】



の化合物又はその塩と、第 3 の塩基と、第 6 の溶媒と、を含む、第 6 の反応混合物を形成して、式 V の化合物又はその塩を形成することを更に含み、X は F である。

【0162】

30

式 VI の化合物は、任意の好適な形態であり得る。いくつかの実施形態では、式 VI の化合物は、中性形態であってよい。いくつかの実施形態では、式 VI の化合物は、塩形態であってよい。いくつかの実施形態では、式 VI の化合物は、そのトシル酸塩であってよい。

【0163】

第 3 の塩基は、第三級アミン(例えば、トリエチルアミン、トリー n-ブチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルピロリジン、又は N-メチルモルホリン)、芳香族アミン(例えば、ピリジン、2, 6-ルチジン、又はコリジン)、又は無機塩基(例えば、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、又は三塩基性リン酸カリウム)であってよい。いくつかの実施形態では、第 3 の塩基は、水溶液中にあってよい。いくつかの実施形態では、第 3 の塩基として、炭酸カリウムが挙げられる。いくつかの実施形態では、第 3 の塩基として、炭酸カリウムの水溶液が挙げられる。いくつかの実施形態では、第 3 の塩基は、炭酸カリウムであってよい。いくつかの実施形態では、第 3 の塩基は、炭酸カリウムの水溶液であってよい。

40

【0164】

第 6 の溶媒は、任意の好適な極性非プロトン性溶媒及び／又は非極性溶媒であってよい。いくつかの実施形態では、第 6 の溶媒は、水を更に含む。いくつかの実施形態では、第 6 の反応(すなわち、工程 a 3))は、二相性反応であり得る。いくつかの実施形態では、第 6 の溶媒は、エーテル(例えば、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラ

50

ン、メチル *tert*-ブチルエーテル、又は 1, 4-ジオキサン)、ハロゲン化溶媒 (例えば、ジクロロメタン、又は 1, 2-ジクロロエタン)、芳香族溶媒 (例えば、ベンゼン、トルエン、又はキシレン)、水、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第 6 の溶媒として、2-メチルテトラヒドロフランが挙げられる。いくつかの実施形態では、第 6 の溶媒として、2-メチルテトラヒドロフラン及び水が挙げられる。いくつかの実施形態では、第 6 の溶媒は、2-メチルテトラヒドロフランであってよい。いくつかの実施形態では、第 6 の溶媒は、2-メチルテトラヒドロフラン及び水であってよい。

【0165】

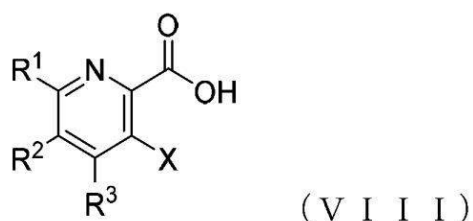
一般に、第 6 の反応 (すなわち、工程 a 3)) は、任意の好適な温度で実施することができる。例えば、第 6 の反応混合物は、0℃～60℃の温度であり得る。いくつかの実施形態では、第 6 の反応混合物は、0℃～60℃、10℃～50℃、10℃～40℃、20℃～40℃、20℃～30℃、又は約 20℃の温度であり得る。いくつかの実施形態では、第 6 の反応混合物は、20℃～30℃の温度であり得る。いくつかの実施形態では、第 6 の反応混合物は、約 20℃の温度であり得る。

【0166】

いくつかの実施形態では、方法は、工程 a 3) に先立ち、

a 4) 式 V I I I b :

【化 8 2】



の化合物又はその塩と、第 2 の塩素化剤と、プロモーターと、第 7 の溶媒と、を含む、第 7 の反応混合物を形成して、式 V I I の化合物又はその塩を形成することを更に含み、X は F である。

【0167】

第 2 の塩素化剤は、式 V I I I の -C(O)OH 基を式 V I I の -C(O)Cl 基に変換することができる任意の好適な塩素化剤であり得る。いくつかの実施形態では、第 2 の塩素化剤は、塩化オキサリル、塩化チオニル、オキシ塩化リン (V)、五塩化リン (V)、(クロロメチレン) ジメチルイミニウムクロリド、1, 1'-カルボニルジイミダゾール、又はクロロギ酸イソブチルであってよい。いくつかの実施形態では、第 2 の塩素化剤として、塩化オキサリルが挙げられる。いくつかの実施形態では、第 2 の塩素化剤として、塩化チオニルが挙げられる。いくつかの実施形態では、第 2 の塩素化剤は、塩化オキサリルであってよい。いくつかの実施形態では、第 2 の塩素化剤は、塩化チオニルであってよい。

【0168】

いくつかの実施形態では、プロモーターは、N, N-ジメチルホルムアミド又はジクロロメチレン-ジメチルイミニウムクロリドであってよい。いくつかの実施形態では、プロモーターとして、N, N-ジメチルホルムアミドが挙げられる。いくつかの実施形態では、プロモーターは、N, N-ジメチルホルムアミドであってよい。

【0169】

第 7 の溶媒は、任意の好適な極性非プロトン性溶媒及び／又は非極性溶媒であってよい。いくつかの実施形態では、第 7 の溶媒は、エーテル (例えば、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、メチル *tert*-ブチルエーテル、又は 1, 4-ジオキサン)、ハロゲン化溶媒 (例えば、ジクロロメタン、又は 1, 2-ジクロロエタン)、芳香族溶媒 (例えば、ベンゼン、トルエン、又はキシレン)、水、又はこれらの組み合わせで

あってよい。いくつかの実施形態では、第7の溶媒として、2-メチルテトラヒドロフランが挙げられる。いくつかの実施形態では、第7の溶媒は、2-メチルテトラヒドロフランであってよい。

【0170】

一般に、第7の反応（すなわち、工程a4）は、任意の好適な温度で実施することができる。例えば、第7の反応混合物は、0℃～60℃の温度であり得る。いくつかの実施形態では、第7の反応混合物は、0℃～60℃、10℃～50℃、10℃～40℃、20℃～40℃、20℃～30℃、又は約20℃の温度であり得る。いくつかの実施形態では、第7の反応混合物は、20℃～30℃の温度であり得る。いくつかの実施形態では、第7の反応混合物は、約20℃の温度であり得る。

【0171】

式IIの化合物は、当該技術分野で既知の様々な方法によって脱保護されて、式Iの化合物又はその塩を提供することができる。いくつかの実施形態では、PGが2,4-ジメトキシベンジルである場合、本明細書に記載されるように、式IIの化合物は、様々な方法、例えば、酸性、還元的（水素化分解）、又は酸化的条件下で脱保護され、式Iの化合物又はその塩を提供することができる。

【0172】

9. 式I、II、III、IV、V、VII、及びVIIIの実施形態

式I、II、III、IV、V、VII、及びVIIIのうちのいずれか1つのいくつかの実施形態では、R²は、Cl、F、CN、CF₃、C₁～₃アルキル、又はC₁～₃アルコキシであってよく、R¹及びR³は、それぞれ独立して、水素、F、Cl、CN、CF₃、C₁～₃アルキル、又はC₁～₃アルコキシであってよい。C₁～₃アルキルは、メチル、エチル、n-プロピル、又はイソプロピルであってよい。C₁～₃アルコキシは、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、又はイソプロポキシであってよい。式I、II、III、IV、V、VII、及びVIIIのうちのいずれか1つのいくつかの実施形態では、R²は、Cl、F、CN、CF₃、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、又はイソプロポキシであってよく、R¹及びR³は、それぞれ独立して、水素、F、Cl、CN、CF₃、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、又はイソプロポキシであってよい。式I、II、III、IV、V、VII、及びVIIIのうちのいずれか1つのいくつかの実施形態では、R²は、Cl、F、CN、CF₃、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、又はイソプロポキシであってよく、R¹及びR³は、それぞれ水素であってよい。式I、II、III、IV、V、VII、及びVIIIのうちのいずれか1つのいくつかの実施形態では、R²はFであってよく、R¹及びR³は、それぞれ水素であってよい。

【0173】

式I、II、III、IV、V、及びVIのうちのいずれか1つのいくつかの実施形態では、R⁴は水素であってよい。式I、II、III、IV、V、及びVIのうちのいずれか1つのいくつかの実施形態では、R⁴はメチルであってよい。

【0174】

式I、II、III、IV、V、及びVIのうちのいずれか1つのいくつかの実施形態では、R⁵はC₃～₆アルキルであってよい。式I、II、III、IV、V、及びVIのうちのいずれか1つのいくつかの実施形態では、R⁵は、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、又はヘキシルであってよい。式I、II、III、IV、V、及びVIのうちのいずれか1つのいくつかの実施形態では、R⁵はn-ブチルであってよい。

【0175】

式I、II、III、IV、V、及びVIのうちのいずれか1つのいくつかの実施形態では、R⁴はメチルであってよく、R⁵はC₃～₆アルキルであってよい。式I、II、III、IV、V、及びVIのうちのいずれか1つのいくつかの実施形態では、R⁴はメチ

10

20

30

40

50

ルであってよく、 R^5 は、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、又はヘキシルであってよい。式I、II、III、IV、V、及びVIのうちのいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^4 はメチルであってよく、 R^5 は*n*-ブチルであってよい。

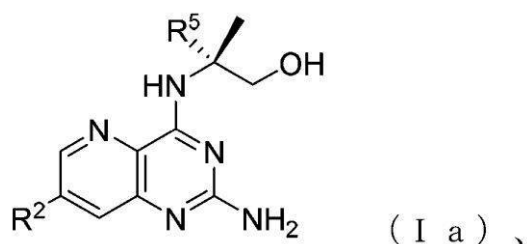
【0176】

式III、IV、V、VII、及びVIIIのうちのいずれか1つのいくつかの実施形態では、Xは、F、Br、I、又はOTsであってよい。式III、IV、V、VII、及びVIIIのうちのいずれか1つのいくつかの実施形態では、XはBrであってよい。式III、IV、V、VII、及びVIIIのうちのいずれか1つのいくつかの実施形態では、XはFであってよい。

【0177】

いくつかの実施形態では、式Iの化合物は、式Ia：

【化83】

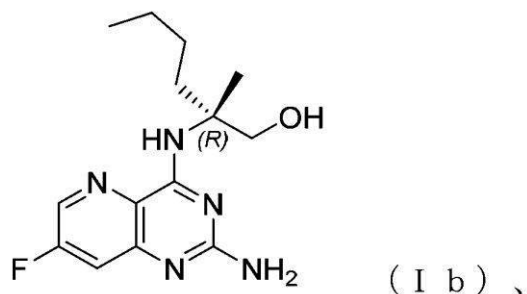


又はその塩であってよく、 R^2 及び R^5 は、本明細書に定義され、説明されるものである。

【0178】

いくつかの実施形態では、式Iの化合物は、式Ib：

【化84】

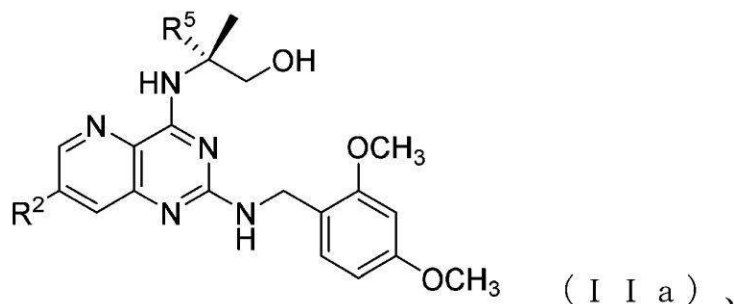


又はその塩である。

【0179】

いくつかの実施形態では、式IIの化合物は、式IIa：

【化85】

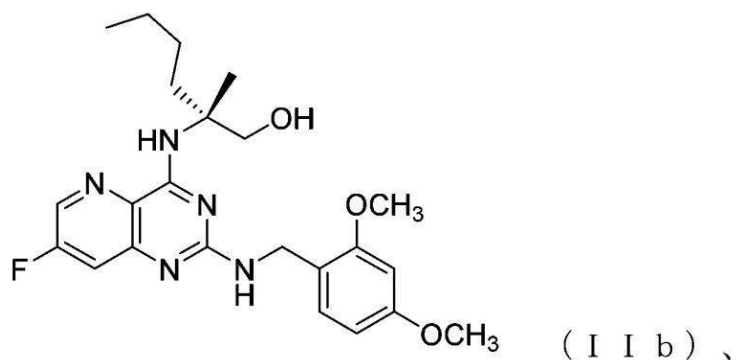


又はその塩であってよく、 R^2 及び R^5 は、本明細書に定義され、説明されるものである。

【 0 1 8 0 】

いくつかの実施形態では、式 I I の化合物は、式 I I b :

【 化 8 6 】



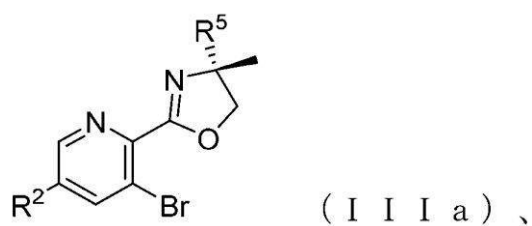
10

又はその塩である。

【 0 1 8 1 】

いくつかの実施形態では、式 I I I の化合物は、式 I I I a :

【 化 8 7 】



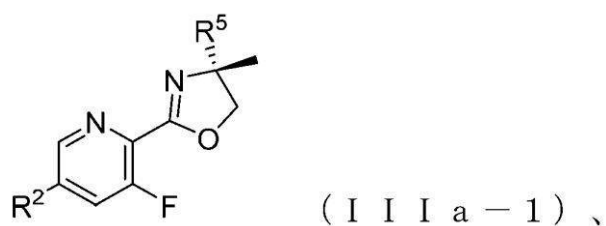
20

又はその塩であってよく、 R^2 及び R^5 は、本明細書に定義され、説明されるものである。

【 0 1 8 2 】

いくつかの実施形態では、式 I I I の化合物は、式 I I I a - 1 :

【 化 8 8 】



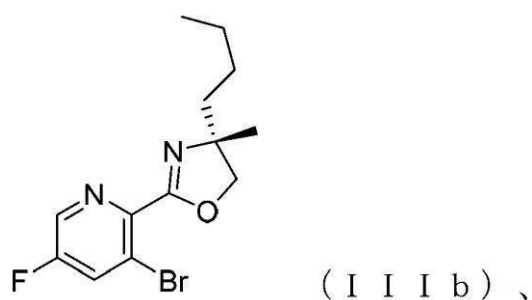
30

又はその塩であってよく、 R^2 及び R^5 は、本明細書に定義され、説明されるものである。

【 0 1 8 3 】

いくつかの実施形態では、式 I I I の化合物は、式 I I I b :

【 化 8 9 】



40

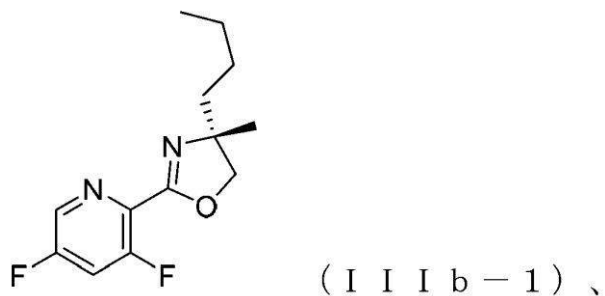
50

又はその塩である。

【0184】

いくつかの実施形態では、式ⅢⅢの化合物は、式ⅢⅢb-1：

【化90】



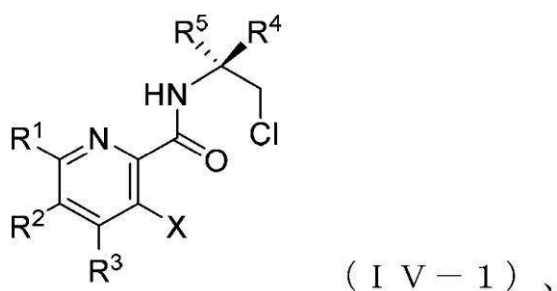
10

又はその塩である。

【0185】

いくつかの実施形態では、式Ⅳの化合物は、式Ⅳ-1：

【化91】



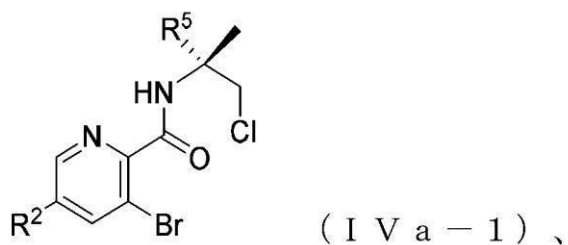
20

又はその塩であってよく、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及びXは、本明細書に定義され、説明されるものである。

【0186】

いくつかの実施形態では、式Ⅳ-1の化合物は、式Ⅳa-1：

【化92】



30

又はその塩であってよく、 R^2 及び R^5 は、本明細書に定義され、説明されるものである。

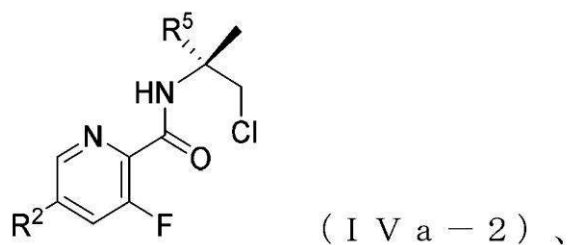
【0187】

いくつかの実施形態では、式Ⅳ-1の化合物は、式Ⅳa-2：

40

50

【化 9 3】



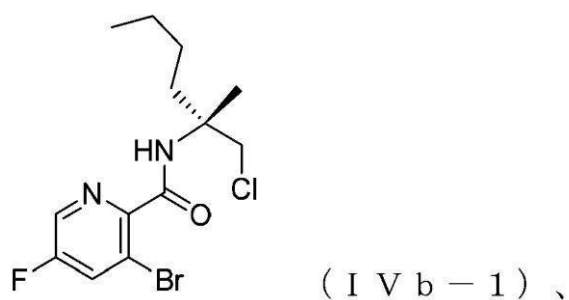
又はその塩であってよく、 R^2 及び R^5 は、本明細書に定義され、説明されるものである。

10

【 0 1 8 8】

いくつかの実施形態では、式 I V - 1 の化合物は、式 I V b - 1 :

【化 9 4】



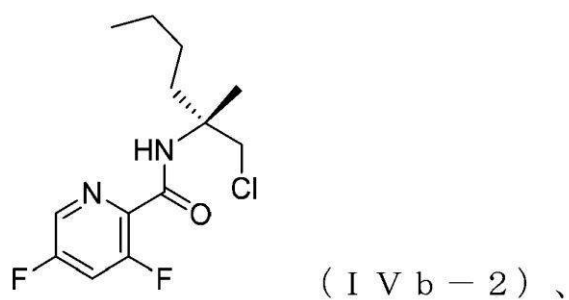
20

又はその塩である。

【 0 1 8 9】

いくつかの実施形態では、式 I V - 1 の化合物は、式 I V b - 2 :

【化 9 5】



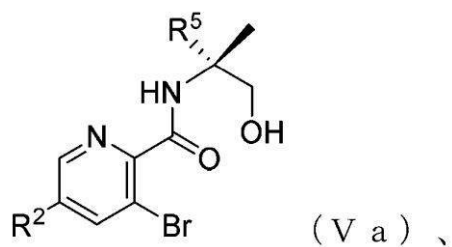
30

又はその塩である。

【 0 1 9 0】

いくつかの実施形態では、式 V の化合物は、式 V a :

【化 9 6】



40

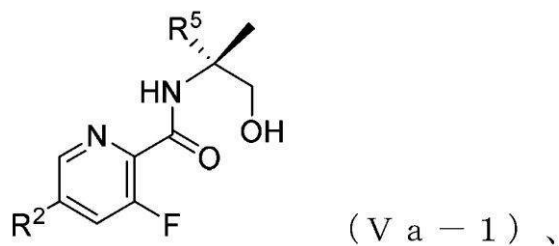
又はその塩であってよく、 R^2 及び R^5 は、本明細書に定義され、説明されるものである。

50

【0191】

いくつかの実施形態では、式Vの化合物は、式Va-1：

【化97】



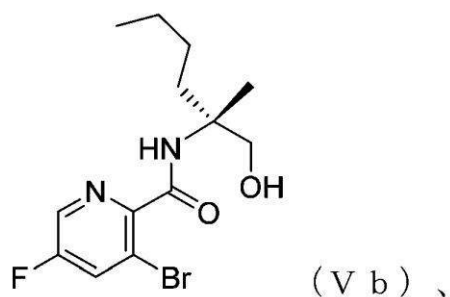
10

又はその塩であってよく、 R^2 及び R^5 は、本明細書に定義され、説明されるものである。

【0192】

いくつかの実施形態では、式Vの化合物は、式Vb：

【化98】



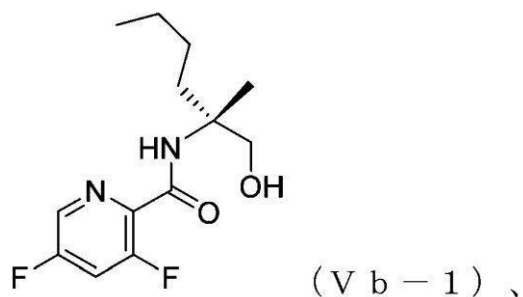
20

又はその塩である。

【0193】

いくつかの実施形態では、式Vの化合物は、式Vb-1：

【化99】



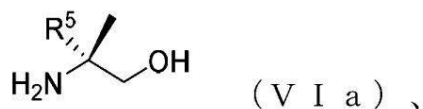
30

又はその塩である。

【0194】

いくつかの実施形態では、式VIの化合物は、式VIa：

【化100】



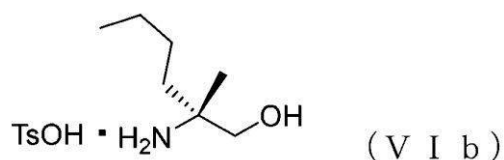
又はその塩であってよく、 R^5 は、本明細書に定義され、説明されるものである。

【0195】

いくつかの実施形態では、式VIの化合物は、式VIb：

50

【化 1 0 1】

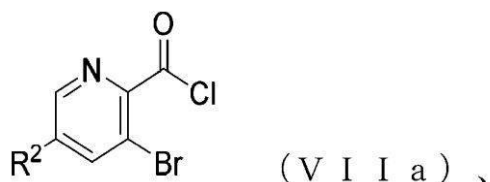


であってよい。

【 0 1 9 6】

いくつかの実施形態では、式 V I I の化合物は、式 V I I a :

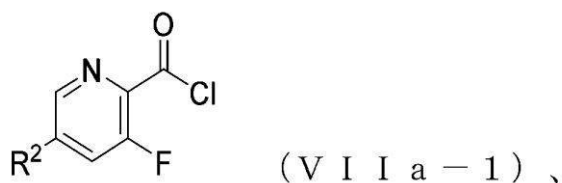
【化 1 0 2】

又はその塩であってよく、 R^2 は、本明細書に定義され、説明されるものである。

【 0 1 9 7】

いくつかの実施形態では、式 V I I の化合物は、式 V I I a - 1 :

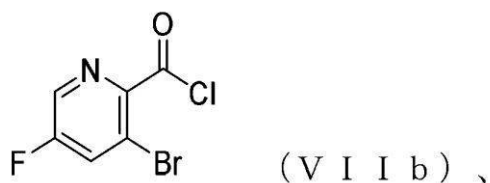
【化 1 0 3】

又はその塩であってよく、 R^2 は、本明細書に定義され、説明されるものである。

【 0 1 9 8】

いくつかの実施形態では、式 V I I の化合物は、式 V I I b :

【化 1 0 4】

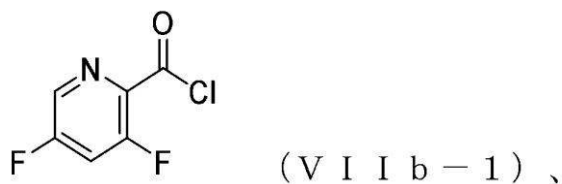


又はその塩である。

【 0 1 9 9】

いくつかの実施形態では、式 V I I の化合物は、式 V I I b - 1 :

【化 1 0 5】



又はその塩である。

【 0 2 0 0】

いくつかの実施形態では、式 V I I I の化合物は、式 V I I I a :

10

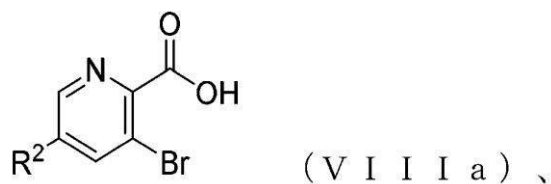
20

30

40

50

【化 1 0 6】



又はその塩であってよく、 R^2 は、本明細書に定義され、説明されるものである。

【0 2 0 1】

いくつかの実施形態では、式VIIの化合物は、式VII a-1：

10

【化 1 0 7】



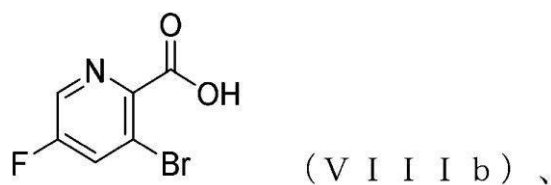
又はその塩であってよく、 R^2 は、本明細書に定義され、説明されるものである。

【0 2 0 2】

いくつかの実施形態では、式VIIの化合物は、式VII b：

20

【化 1 0 8】



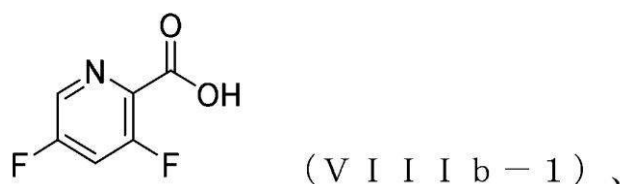
又はその塩である。

【0 2 0 3】

いくつかの実施形態では、式VIIの化合物は、式VII b-1：

30

【化 1 0 9】



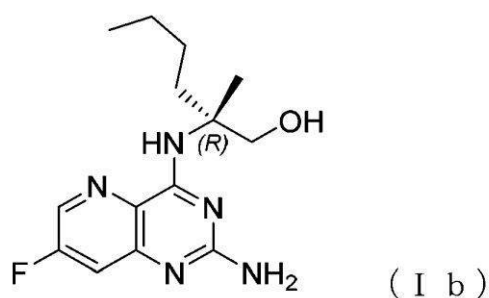
又はその塩である。

【0 2 0 4】

いくつかの実施形態では、本開示は、式I b：

40

【化 1 1 0】

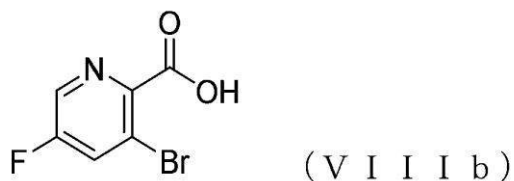


50

の化合物又はその塩を調製するための方法を提供し、この方法は、

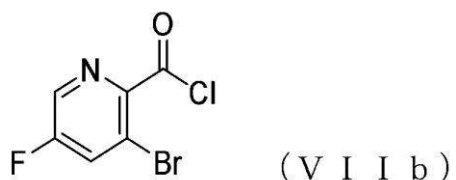
a 4) 式 V I I I b :

【化 1 1 1】



の化合物又はその塩と、塩化オキサリルと、N，N－ジメチルホルムアミドと、2－メチルテトラヒドロフランと、を含む、第 7 の反応混合物を形成して、式 V I I b :

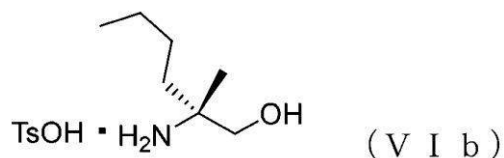
【化 1 1 2】



の化合物又はその塩を形成する、ことと、

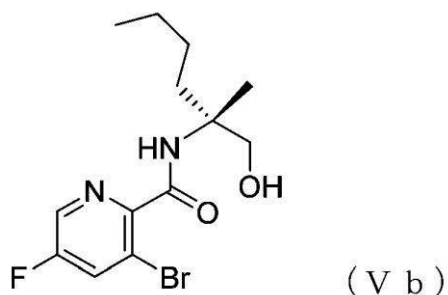
a 3) 式 V I I b の化合物又はその塩と、式 V I b :

【化 1 1 3】



の化合物と、水性炭酸カリウムと、2－メチルテトラヒドロフランと、水と、を含む、第 6 の反応混合物を形成して、式 V b :

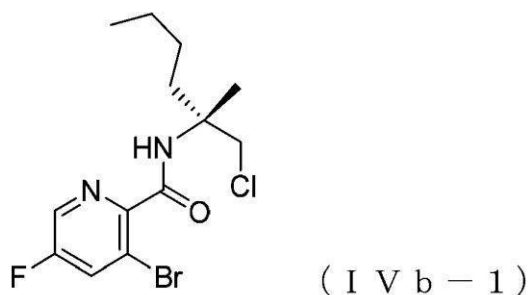
【化 1 1 4】



の化合物又はその塩を形成する、ことと、

a 2) 式 V b の化合物又はその塩と、塩化チオニルと、2－メチルテトラヒドロフランと、を含む、第 4 の反応混合物を形成して、式 I V b－1 :

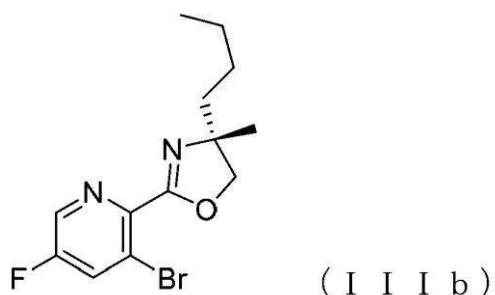
【化 1 1 5】



の化合物又はその塩を形成する、ことと、

a 1) 式 I V b - 1 の化合物又はその塩と、水性水酸化ナトリウムと、テトラ- n -ブチルアンモニウム硫酸水素塩と、2-メチルテトラヒドロフランと、を含む、第3の反応混合物を形成して、式 I I I b :

【化 1 1 6】

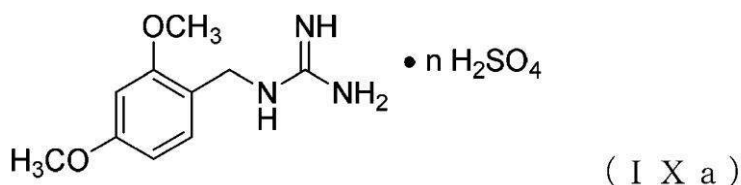


10

の化合物又はその塩を形成する、ことと、

a) 式 I I I b の化合物又はその塩と、n が 0 ~ 1 である式 I X a :

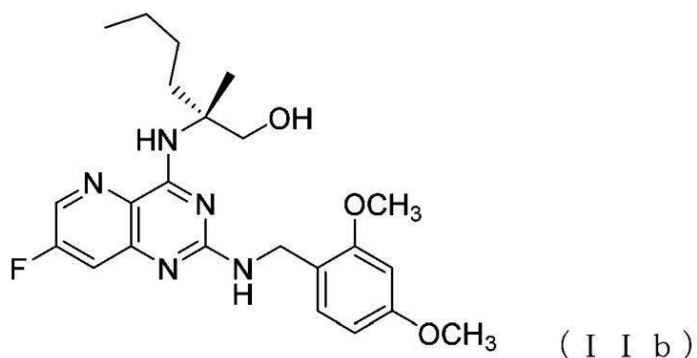
【化 1 1 7】



20

の化合物と、酢酸銅 (I I) と、三塩基性リン酸カリウムと、システインと、2-メチルテトラヒドロフランと、アセトニトリルと、を含む、第1の反応混合物を形成して、式 I I b :

【化 1 1 8】

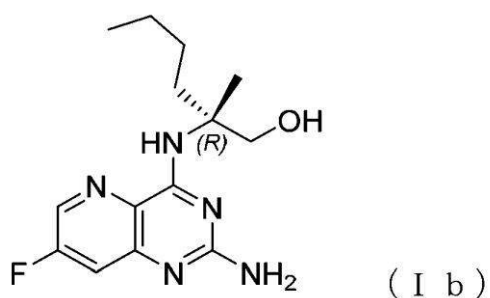


30

の化合物又はその塩を形成する、ことと、

b) 式 I I b の化合物又はその塩と、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタンと、を含む、第2の反応混合物を形成して、式 I b :

【化 1 1 9】



40

50

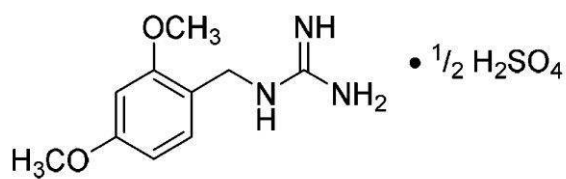
の化合物のトリフルオロ酢酸塩を調製する、ことと、

c) 式 I b の化合物のトリフルオロ酢酸塩と、水酸化ナトリウムと、エタノールと、水と、を含む、第 9 の反応混合物を形成して、中性形態の式 I b の化合物を提供する、ことと、を含む。

【0205】

いくつかの実施形態では、式 I X a の化合物は、式 I X b :

【化120】



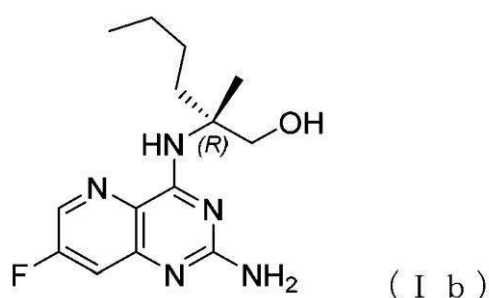
10

であってよい。

【0206】

いくつかの実施形態では、本開示は、式 I b :

【化121】

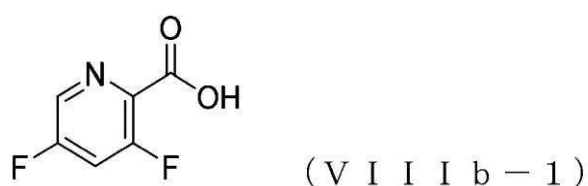


20

の化合物又はその塩を調製するための方法を提供し、この方法は、

a 4) 式 V I I I b - 1 :

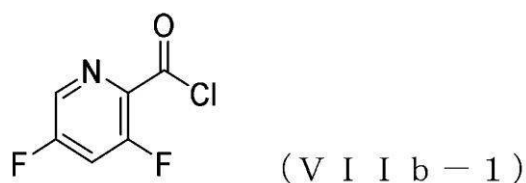
【化122】



30

の化合物又はその塩と、塩化オキサリルと、N, N-ジメチルホルムアミドと、2-メチルテトラヒドロフランと、を含む、第 7 の反応混合物を形成して、式 V I I b - 1 :

【化123】



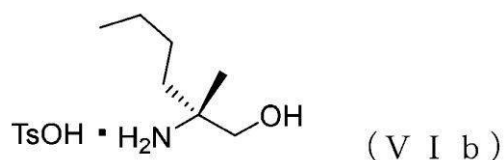
40

の化合物又はその塩を形成する、ことと、

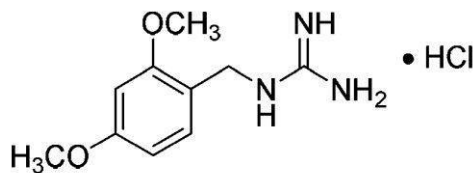
a 3) 式 V I I b - 1 の化合物又はその塩と、式 V I b :

50

【化 1 2 4】

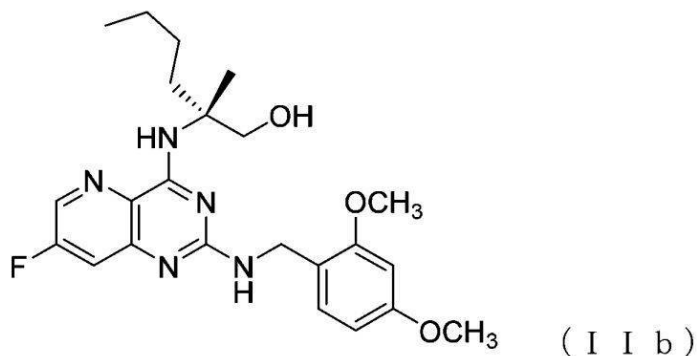


【化 1 2 8】



の化合物と、炭酸セシウムと、2-メチルテトラヒドロフランと、を含む、第1の反応混合物を形成して、式 I I b :

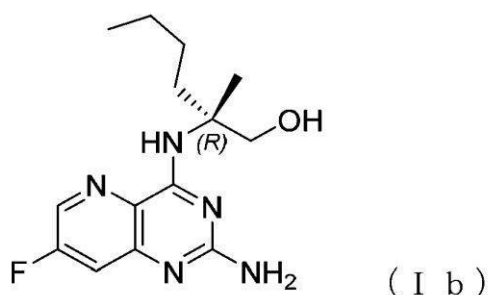
【化 1 2 9】



の化合物又はその塩を形成する、ことと、

b) 式 I I b の化合物又はその塩と、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタンと、を含む、第2の反応混合物を形成して、式 I b :

【化 1 3 0】



の化合物のトリフルオロ酢酸塩を調製する、ことと、

c) 式 I b の化合物のトリフルオロ酢酸塩と、水酸化ナトリウムと、エタノールと、水と、を含む、第9の反応混合物を形成して、中性形態の式 I b の化合物を提供する、ことと、を含む。

【0 2 0 7】

いくつかの実施形態では、式 V b 若しくは V b - 1 の化合物又はその塩は、2-メチルテトラヒドロフランを含む溶液中で単離され、精製及び／又は2-メチルテトラヒドロフランの除去をすることなく、後続工程 a 2) で使用できる。いくつかの実施形態では、式 I V b - 1 若しくは I V b - 2 の化合物又はその塩は、2-メチルテトラヒドロフランを含む溶液中で単離され、精製及び／又は2-メチルテトラヒドロフランの除去をすることなく、後続工程 a 1) で使用できる。いくつかの実施形態では、式 I I I b 若しくは I I I b - 1 の化合物又はその塩は、2-メチルテトラヒドロフランを含む溶液中で単離され、精製及び／又は2-メチルテトラヒドロフランの除去をすることなく、後続工程 a) で使用できる。いくつかの実施形態では、式 V b 若しくは V b - 1 の化合物又はその塩、式 I V b - 1 若しくは I V b - 2 の化合物又はその塩、及び式 I I I b 若しくは I I I b - 1 の化合物又はその塩は、2-メチルテトラヒドロフランを含む溶液中でそれぞれ単離され、精製及び／又は2-メチルテトラヒドロフランの除去をすることなく、後続工程で使

用できる。いくつかの実施形態では、式 V b 若しくは V b - 1 の化合物又はその塩は、2-メチルテトラヒドロフランを含む溶液中で単離され、2-メチルテトラヒドロフランの除去をすることなく、後続工程 a 2) で使用できる。いくつかの実施形態では、式 I V b - 1 若しくは I V b - 2 の化合物又はその塩は、2-メチルテトラヒドロフランを含む溶液中で単離され、2-メチルテトラヒドロフランの除去をすることなく、後続工程 a 1) で使用できる。いくつかの実施形態では、式 I I I b 若しくは I I I b - 1 の化合物又はその塩は、2-メチルテトラヒドロフランを含む溶液中で単離され、2-メチルテトラヒドロフランの除去をすることなく、後続工程 a) で使用できる。いくつかの実施形態では、式 V b 若しくは V b - 1 の化合物又はその塩、式 I V b - 1 若しくは I V b - 2 の化合物又はその塩、及び式 I I I b 若しくは I I I b - 1 の化合物又はその塩は、2-メチルテトラヒドロフランを含む溶液中でそれぞれ単離され、2-メチルテトラヒドロフランの除去をすることなく、後続工程で使用する。

【 0 2 0 8 】

いくつかの実施形態では、式Ⅴbの化合物又はその塩は、2-メチルテトラヒドロフランを含む溶液中で単離され、精製及び／又は2-メチルテトラヒドロフランの除去をすることなく、後続工程a2)で使用する。いくつかの実施形態では、式Ⅴb-1の化合物又はその塩は、2-メチルテトラヒドロフランを含む溶液中で単離され、精製及び／又は2-メチルテトラヒドロフランの除去をすることなく、後続工程a1)で使用する。いくつかの実施形態では、式Ⅴbの化合物又はその塩は、2-メチルテトラヒドロフランを含む溶液中で単離され、精製及び／又は2-メチルテトラヒドロフランの除去をすることなく、後続工程a)で使用する。いくつかの実施形態では、式Ⅴbの化合物又はその塩、及び式Ⅴb-1の化合物又はその塩、及び式Ⅴbの化合物又はその塩は、2-メチルテトラヒドロフランを含む溶液中でそれぞれ単離され、精製及び／又は2-メチルテトラヒドロフランの除去をすることなく、後続工程で使用する。いくつかの実施形態では、式Ⅴbの化合物又はその塩は、2-メチルテトラヒドロフランを含む溶液中で単離され、2-メチルテトラヒドロフランの除去をすることなく、後続工程a2)で使用する。いくつかの実施形態では、式Ⅴb-1の化合物又はその塩は、2-メチルテトラヒドロフランを含む溶液中で単離され、2-メチルテトラヒドロフランの除去をすることなく、後続工程a1)で使用する。いくつかの実施形態では、式Ⅴbの化合物又はその塩は、2-メチルテトラヒドロフランを含む溶液中で単離され、2-メチルテトラヒドロフランの除去をすることなく、後続工程a)で使用する。いくつかの実施形態では、式Ⅴbの化合物又はその塩、式Ⅴb-1の化合物又はその塩、及び式Ⅴbの化合物又はその塩は、2-メチルテトラヒドロフランを含む溶液中でそれぞれ単離され、2-メチルテトラヒドロフランの除去をすることなく、後続工程で使用する。

【 0 2 0 9 】

いくつかの実施形態では、式ⅤⅠⅠb若しくはⅤⅠⅠb-1の化合物又はその塩はその場で形成され、精製及び／又は2-メチルテトラヒドロフランの除去をすることなく、後続工程a3)で使用できる。いくつかの実施形態では、式ⅤⅠⅠb若しくはⅤⅠⅠb-1の化合物又はその塩はその場で形成され、2-メチルテトラヒドロフランの除去をすることなく、後続工程a3)で使用できる。

【 0 2 1 0 】

いくつかの実施形態では、式V I I bの化合物又はその塩はその場で形成され、精製及び／又は2-メチルテトラヒドロフランの除去をすることなく、後続工程a 3)で使用できる。いくつかの実施形態では、式V I I bの化合物又はその塩はその場で形成され、2-メチルテトラヒドロフランの除去をすることなく、後続工程a 3)で使用できる。

【 0 2 1 1 】

いくつかの実施形態では、式VIIb若しくはVIIb-1の化合物又はその塩、式Vb若しくはVb-1の化合物又はその塩、式IVb-1若しくはIVb-2の化合物又はその塩、及び式IIIb若しくはIIIb-1の化合物又はその塩は、2-メチルテトラヒドロフランを含む溶液中でそれぞれ単離され、精製及び／又は2-メチルテトラヒドロ

フランの除去をすることなく、後続工程で利用できる。いくつかの実施形態では、式V I I b若しくはV I I b-1の化合物又はその塩、式V b若しくはV b-1の化合物又はその塩、式I V b-1若しくはI V b-2の化合物又はその塩、及び式I I I b若しくはI I I b-1の化合物又はその塩は、2-メチルテトラヒドロフランを含む溶液中でそれぞれ単離され、2-メチルテトラヒドロフランの除去をすることなく、後続工程で利用できる。

【0212】

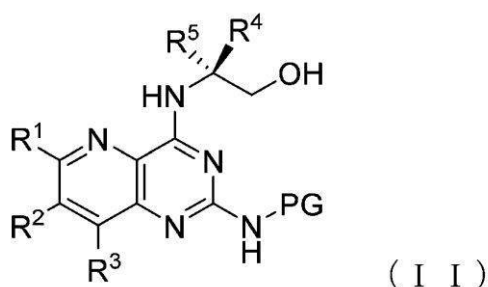
いくつかの実施形態では、式V I I bの化合物又はその塩、式V bの化合物又はその塩、式I V b-1の化合物又はその塩、及び式I I I bの化合物又はその塩は、2-メチルテトラヒドロフランを含む溶液中でそれぞれ単離され、精製及び／又は2-メチルテトラヒドロフランの除去をすることなく、後続工程で利用できる。いくつかの実施形態では、式V I I bの化合物又はその塩、式V bの化合物又はその塩、式I V b-1の化合物又はその塩、及び式I I I bの化合物又はその塩は、2-メチルテトラヒドロフランを含む溶液中でそれぞれ単離され、2-メチルテトラヒドロフランの除去をすることなく、後続工程で利用できる。

【0213】

B. 式Vから式Iの化合物を調製する方法

いくつかの実施形態では、本開示は、式I I :

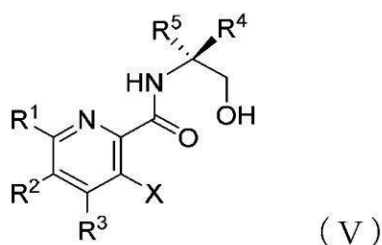
【化131】



の化合物又はその塩を調製するための方法を提供し、この方法は、

a) 式V :

【化132】



の化合物又はその塩と、式P G-N H C (=N H) N H₂を有する化合物又はその塩と、第1の遷移金属触媒と、第1の塩基と、第1の溶媒と、を含む、第1の反応混合物を形成して、式I Iの化合物又はその塩を形成する、ことを含み、

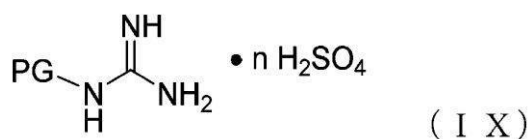
式中、R¹、R²、及びR³は、それぞれ独立して、水素、F、C l、C N、C F₃、C₁~₃アルキル、又はC₁~₃アルコキシであってよく、R⁴は、水素又はメチルであってよく、R⁵は、C₃~₆アルキルであってよく、Xは、F、C l、B r、I、又はO T sであってよく、P Gは、アミノ保護基であってよい。

【0214】

式P G-N H C (=N H) N H₂を有する化合物は、任意の好適な形態であってよい。いくつかの実施形態では、式P G-N H C (=N H) N H₂を有する化合物は、中性形態であってよい。いくつかの実施形態では、式P G-N H C (=N H) N H₂を有する化合

物は、塩形態であってよい。いくつかの実施形態では、式 $\text{PG}-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ を有する化合物は、そのヘミ硫酸塩、硫酸塩、塩化物、臭化物、炭酸塩、硝酸塩、又は酢酸塩であってよい。いくつかの実施形態では、式 $\text{PG}-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ を有する化合物は、式 I X :

【化 1 3 3】



であってよく、式中、 n は、 $0 \sim 1$ であってよい。いくつかの実施形態では、式 I X の化合物は、 n が $1/2$ であり得るヘミ硫酸塩、 n が 1 であり得る硫酸塩、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、式 I X の化合物は、 n が $1/2$ であり得るヘミ硫酸塩であってよい。

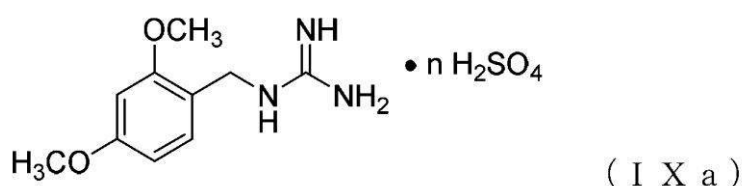
【0 2 1 5】

いくつかの実施形態では、PG は、アミノ保護基であり得る。好適なアミノ保護基として、カルボベンジルオキシ (Cbz) 基、 p -メトキシベンジルカルボニル (Moz 又は MeOZ) 基、tert-ブチルオキシカルボニル (BOC) 基、2-トリメチルシリルエトキシメチル (trimethylsilylethoxymethyl) (SEM) 基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル (Fmoc) 基、アセチル (Ac) 基、ベンゾイル (Bz) 基、ベンジル (Bn) 基、カルバメート基、 p -メトキシベンジル (PMB) 基、2, 4-ジメトキシベンジル基 (DMB)、1-(2, 4-ジメトキシフェニル) エチル、3, 4-ジメトキシベンジル (DMPB) 基、 p -メトキシフェニル (PMP) 基、トシル (Ts) 基、Troc (トリクロロエチルクロロホルメート) 基、及び他のスルホンアミド (Nosyl 及び Nps) 基が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、PG は、2, 4-ジメトキシベンジルであってよい。

【0 2 1 6】

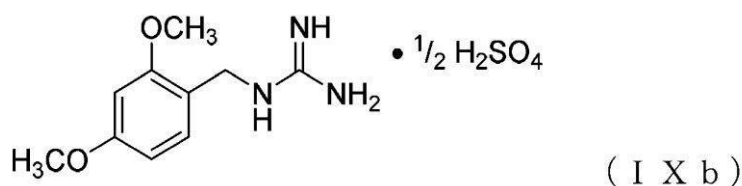
いくつかの実施形態では、式 I X の化合物は、式 I X a :

【化 1 3 4】



であってよく、式中、 n は、 $0 \sim 1$ であってよい。いくつかの実施形態では、式 I X a の化合物は、 n が $1/2$ であり得るヘミ硫酸塩、 n が 1 であり得る硫酸塩、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、式 I X a の化合物は、式 I X b :

【化 1 3 5】



を有するヘミ硫酸塩であってよい。

【0 2 1 7】

いくつかの実施形態では、X は Br であってよい。いくつかの実施形態では、式 V の化合物は、式 V b の化合物であってよい。

【0 2 1 8】

いくつかの実施形態では、第1の遷移金属触媒は、1つ以上の遷移金属又は遷移金属カチオンを含む化合物であってよい。好適な遷移金属としては、Sc、Ti、V、Cr、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Zn、Y、Zr、Nb、Mo、Tc、Ru、Rh、Pd、Ag、Cd、La、Hf、Ta、W、Re、Os、Ir、Pt、Au、Hg及びAcが挙げられるが、これらに限定されない。好適な遷移金属カチオンとしては、 Cd^{2+} 、 Co^{2+} 、 Co^{+} 、 Cr^{2+} 、 Cr^{+} 、 Cu^{+} （すなわち、銅（I））、 Cu^{2+} （すなわち、銅（II））、 Fe^{2+} 、 Fe^{+} 、 Mn^{2+} 、 Mn^{+} 、 Ni^{2+} 、 Ni^{+} 、 Pd^{2+} （すなわち、Pd（II））、及び Zn^{2+} が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、第1の遷移金属触媒としては、銅金属、酸化銅、銅（I）塩、銅（II）塩、又はこれらの組み合わせが挙げられる。いくつかの実施形態では、第1の遷移金属触媒としては、銅（I）塩が挙げられる。いくつかの実施形態では、第1の遷移金属触媒は、銅（I）塩であってよい。いくつかの実施形態では、第1の遷移金属触媒としては、銅（II）塩が挙げられる。いくつかの実施形態では、第1の遷移金属触媒は、銅（II）塩であってよい。いくつかの実施形態では、第1の遷移金属触媒は、ヨウ化銅（I）、臭化銅（I）、塩化銅（I）、酢酸銅（I）、炭酸銅（I）、硝酸銅（I）、硫酸銅（I）、リン酸銅（I）、3-メチルサリチル酸銅（I）、チオフェン-2-カルボン酸銅（I）、酸化銅（I）、ヨウ化銅（II）、臭化銅（II）、塩化銅（II）、酢酸銅（II）、炭酸銅（II）、硝酸銅（II）、硫酸銅（II）、ピロリン酸銅（II）、リン酸銅（II）、酒石酸銅（II）、酸化銅（II）、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第1の遷移金属触媒は、ヨウ化銅（II）、臭化銅（II）、塩化銅（II）、酢酸銅（II）、炭酸銅（II）、硝酸銅（II）、硫酸銅（II）、ピロリン酸銅（II）、リン酸銅（II）、酒石酸銅（II）、酸化銅（II）、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第1の遷移金属触媒としては、ヨウ化銅（I）が挙げられる。いくつかの実施形態では、第1の遷移金属触媒は、ヨウ化銅（I）であってよい。

【0219】

第1の塩基は、アルカリ炭酸塩、アルカリ重炭酸塩、三塩基性アルカリリン酸塩、カルボン酸塩、アミジン系化合物、又はこれらの組み合わせであってよい。好適なアルカリ炭酸塩としては、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、及び炭酸セシウムが挙げられる。好適なアルカリ重炭酸塩としては、重炭酸リチウム、重炭酸ナトリウム、及び重炭酸カリウムが挙げられる。好適な三塩基性アルカリリン酸塩としては、三塩基性リン酸ナトリウム及び三塩基性リン酸カリウムが挙げられる。好適なカルボン酸塩としては、酢酸リチウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、酢酸セシウム、トリメチル酢酸カリウム、及びマロン酸テトラブチルホスホニウムが挙げられるが、これらに限定されない。好適なアミジン系化合物としては、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン（DBU）及び1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン（DBN）が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、第1の塩基は、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、重炭酸リチウム、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、三塩基性リン酸ナトリウム、三塩基性リン酸カリウム、酢酸カリウム、トリメチル酢酸カリウム、マロン酸テトラブチルホスホニウム、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第1の塩基としては、三塩基性リン酸カリウムが挙げられる。いくつかの実施形態では、第1の塩基は、三塩基性リン酸カリウムであってよい。

【0220】

第1の溶媒は、任意の好適な極性又は非極性のプロトン性又は非プロトン性溶媒であってよい。いくつかの実施形態では、第1の溶媒は、アセトニトリル、プロピオニトリル、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、シクロペンチルメチルエーテル、イソプロパノール、2-メチルブタン-2-オール、酢酸エチル

、酢酸イソプロピル、メチルイソブチルケトン、トルエン、トリフルオロトルエン、キシレン、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第1の溶媒として、アセトニトリルが挙げられる。いくつかの実施形態では、第1の溶媒は、アセトニトリルであってよい。

【0221】

いくつかの実施形態では、第1の反応混合物は、第1のリガンドを更に含む。いくつかの実施形態では、第1のリガンドは、アミノ酸、ポリピリジルリガンド、又は第三級アミンであってよい。好適なアミノ酸としては、天然に存在する合成アミノ酸、並びに天然に存在するアミノ酸と同様に機能するアミノ酸類似体が挙げられる。好適なポリピリジルリガンドとして、2, 2'-ビピリジン、1, 10-フェナントロリン、4, 4'-ジメチル-2, 2'-ビピリジン、6, 6'-ジメチル-2, 2'-ビピリジン、4, 4'-ジ-tert-ブチル-2, 2'-ビピリジン、2, 2'-ビピリジン-4, 4'-ジカルボン酸、及び2, 2':6'2"-ターピリジンが挙げられるが、これらに限定されない。好適な第三級アミンとして、トリエチルアミン、トリ-n-ブチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、1, 4-ジアザビシクロ[2.2.2]-オクタン、及びN, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミンが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、第1のリガンドは、アルギニン、ヒスチジン、リジン、アスパラギン酸、グルタミン酸、セリン、スレオニン、アスパラギン、グルタミン、システイン、セレノシステイン、グリシン、プロリン、アラニン、バリン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、 α -(メチルアミノ)イソ酪酸、(4-メチル-1-ピペラジニル)酢酸、N-アセチル-システイン、2, 2'-ビピリジン、1, 10-フェナントロリン、4, 4'-ジメチル-2, 2'-ビピリジン、6, 6'-ジメチル-2, 2'-ビピリジン、4, 4'-ジ-tert-ブチル-2, 2'-ビピリジン、2, 2'-ビピリジン-4, 4'-ジカルボン酸、N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第1のリガンドとして、2, 2'-ビピリジン、1, 10-フェナントロリン、4, 4'-ジメチル-2, 2'-ビピリジン、6, 6'-ジメチル-2, 2'-ビピリジン、4, 4'-ジ-tert-ブチル-2, 2'-ビピリジン、2, 2'-ビピリジン-4, 4'-ジカルボン酸及び2, 2':6'2"-ターピリジンが挙げられる。いくつかの実施形態では、第1のリガンドとして、2, 2'-ビピリジンが挙げられる。いくつかの実施形態では、第1のリガンドは、2, 2'-ビピリジンであってよい。

【0222】

いくつかの実施形態では、第1の反応混合物は、脱水剤又は添加剤を更に含む。いくつかの実施形態では、脱水剤又は添加剤は、3 Åのふるい、4 Åのふるい、5 Åのふるい、又はシリカゲルであってよい。いくつかの実施形態では、脱水剤又は添加剤は、3 Åのふるいであってよい。

【0223】

一般に、第1の反応（すなわち、工程a）は、周囲温度から高温において実施することができる。例えば、第1の反応混合物は、30℃～110℃の温度であってもよく、又は加熱還流されてもよい。いくつかの実施形態では、第1の反応混合物は、40℃～100℃、50℃～100℃、50℃～90℃、60℃～90℃、70℃～90℃、又は約80℃の温度であり得る。いくつかの実施形態では、第1の反応混合物は、50℃～還流温度の温度であり得る。いくつかの実施形態では、第1の反応混合物を加熱還流してもよい。

【0224】

第1の反応が完了すると、第1の遷移金属触媒は、第2のリガンド、例えば、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）又はEDTA二ナトリウム塩によって反応混合物から除去され得る。いくつかの実施形態では、第1の反応が完了すると、第1の遷移金属触媒は、第2のリガンドを使用して第1の反応混合物から除去され得る。いくつかの実施形態では、第2のリガンドとして、エチレンジアミン四酢酸又はその塩が挙げられる。いくつかの実施形態では、第1の反応が完了すると、第1の遷移金属触媒は、エチレンジアミン四酢酸

又はその塩を使用して第1の反応混合物から除去され得る。いくつかの実施形態では、第1の反応が完了すると、銅(I)は、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム塩を使用して第1の反応混合物から除去され得る。

【0225】

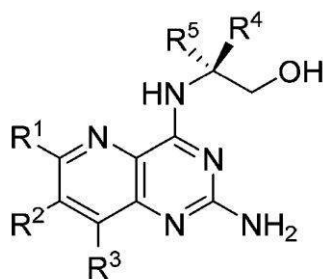
式IIの化合物は、当該技術分野で既知の様々な方法によって脱保護されて、式Iの化合物又はその塩を提供することができる。PGが2, 4-ジメトキシベンジルである場合、セクションAのセクション1に記載されるように、式IIの化合物は、様々な方法、例えば、酸性、還元的（水素化分解）、又は酸化的条件下で脱保護され、式Iの化合物又はその塩を提供することができる。

【0226】

C. 非保護グアニジンを経して式IIIの化合物から式Iの化合物を調製する方法

いくつかの実施形態では、本開示は、式I：

【化136】

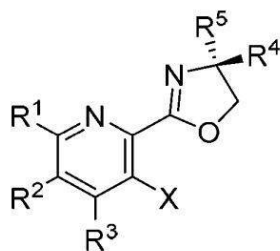


(I)

の化合物又はその塩を調製するための方法を開示し、この方法は、

a) 式III：

【化137】



(III)

の化合物と、式H₂NC(=NH)NH₂を有する化合物又はその塩と、第1の塩基と、第1の溶媒と、を含む、第1の反応混合物を形成して、式Iの化合物又はその塩を形成する、ことを含み、

式中、R¹、R²、及びR³は、それぞれ独立して、水素、F、Cl、CN、CF₃、C₁~₃アルキル、又はC₁~₃アルコキシであってよく、R⁴は、水素又はメチルであってよく、R⁵は、C₃~₆アルキルであってよく、Xは、F、Cl、Br、I、又はOTsであってよい。

【0227】

いくつかの実施形態では、XはFであってよい。

【0228】

式H₂NC(=NH)NH₂を有する化合物は、任意の好適な形態であり得る。いくつかの実施形態では、式H₂NC(=NH)NH₂を有する化合物は、中性形態であってよい。いくつかの実施形態では、式H₂NC(=NH)NH₂を有する化合物は、塩形態であってよい。いくつかの実施形態では、式H₂NC(=NH)NH₂を有する化合物は、そのヘミ硫酸塩、硫酸塩、塩化物、臭化物、炭酸塩、硝酸塩、又は酢酸塩であってよい。いくつかの実施形態では、式H₂NC(=NH)NH₂を有する化合物は、式XIV：

10

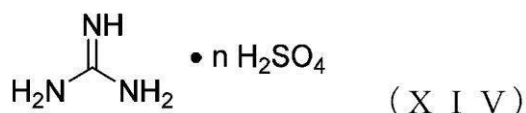
20

30

40

50

【化 1 3 8】



であってよく、式中、 n は、 $0 \sim 1$ であってよい。いくつかの実施形態では、式XIVの化合物は、 n が $1/2$ であり得るヘミ硫酸塩、 n が 1 であり得る硫酸塩、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、式XIVの化合物は、 n が $1/2$ であり得るヘミ硫酸塩であってよい。

【0 2 2 9】

いくつかの実施形態では、第1の塩基は、存在しないか、又は存在し得る。第1の塩基は、存在する場合、炭酸塩（例えば、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ルビジウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、炭酸ストロンチウム、炭酸バリウム、又は炭酸アンモニウム）、金属オキシド（例えば、酸化マグネシウム）、水酸化物（例えば、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化セシウム、水酸化バリウム、水酸化アンモニウム、又は水酸化テトラ- n -ブチルアンモニウム）、リチウムフェノキシド、シラノレート（例えば、カリウムトリメチルシラノレート、ナトリウムトリメチルシラノレート、リチウムシラノレート、又はナトリウムジメチルフェニルシラノレート）、リン酸塩（例えば、三塩基性リン酸カリウム、三塩基性リン酸カルシウム、三塩基性リン酸マグネシウム、三塩基性リン酸ナトリウム、二塩基性リン酸ナトリウム、又は二塩基性リン酸カリウム）、水素化物（例えば、水素化ナトリウム又は水素化カリウム）、アミン（例えば、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン、1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクタン、1, 8-ジアザ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン、及び1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノン-5-エンピリジン、1, 1, 3, 3-テトラメチルグアニジン、4-メチルモルホリン、2-tert-ブチ-1, 1, 3, 3-テトラメチルグアニジン、1, 3, 4, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-1-メチル-2H-ピリミド[1, 2-a]ピリミジン、1, 8-ビス（ジメチルアミノ）ナフタレン、又はN, N, N'-テトラメチル-1, 8-ナフタレンジアミン）、アミド（例えば、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド、ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド、カリウムビス（トリメチルシリル）アミド、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムジイソプロピルアミド、又はリチウムジシクロヘキシルアミド）、アルキル金属（例えば、 n -ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、メチルリチウム、フェニルリチウム、リチウムナフタレニド、又はナトリウムナフタレニド）、アルコキシド（例えば、マグネシウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ペントキシド、又はカリウムtert-ペントキシド）、ホスホラン（例えば、tert-ブチルイミノトリ（ピロリジノ）ホスホレン、2-tert-ブチルイミノトリ（ピロリジノ）ホスホレン、又は2-tert-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1, 3-ジメチルペルヒドロ-1, 3, 2-ジアザホレン）、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第1の塩基は、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、重炭酸リチウム、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、三塩基性リン酸ナトリウム、三塩基性リン酸カリウム、酢酸カリウム、トリメチル酢酸カリウム、マロン酸テトラブチルホスホニウム、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノン-5-エン、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第1の塩基は存在し、炭酸セシウムが挙げられる。いくつかの実施形態では、第1の塩基は、炭酸セシウムであってよい。

【0 2 3 0】

第1の溶媒は、任意の好適な極性又は非極性のプロトン性又は非プロトン性溶媒であってよい。第1の溶媒は、極性非プロトン性溶媒（例えば、N, N'-ジメチルホルムアミド、N, N'-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジノン、ジメチルスルホキシド、ス

10

20

30

40

50

ルホラン、アセトニトリル、プロピオニトリル、ブチロニトリル、ニトロメタン、又はニトロエタン)、エーテル(テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジブチルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、又はシクロペンチルメチルエーテル)、アルコール(例えば、メタノール、エタノール、n-ブタノール、2-ブタノール、tert-ブタノール、2-メチルブタン-2-オール、2,2,2-トリフルオロエタノール、又はヘキサフルオロ-2-プロパノール)、ケトン(例えば、メチルイソブチルケトン、又はメチルエチルケトン)、エステル(例えば、酢酸イソプロピル、又はn-酢酸ブチル)、塩素化溶媒(例えば、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、又はトリフルオロトルエン)、芳香族溶媒(例えば、トルエン、キシレン、又はアニソール)、水、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第1の溶媒は、アセトニトリル、プロピオニトリル、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、シクロペンチルメチルエーテル、イソプロパノール、2-メチルブタン-2-オール、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、メチルイソブチルケトン、トルエン、トリフルオロトルエン、キシレン、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第1の溶媒として、N,N'-ジメチルアセトアミドが挙げられる。いくつかの実施形態では、第1の溶媒は、N,N'-ジメチルアセトアミドであってよい。

10

【0231】

いくつかの実施形態では、第1の反応混合物は、添加剤を更に含む。添加剤は、4-ジメチルアミノピリジン、4-ピペリジノピリジン、4-ピロリジノピリジン、イミダゾール、N-メチルイミダゾール、又は9-アザジュロリジンであってよい。いくつかの実施形態では、添加剤は存在しない。

20

【0232】

一般に、第1の反応(すなわち、工程a))は、周囲温度から高温において実施することができる。例えば、第1の反応混合物は、20℃~150℃の温度であり得る。いくつかの実施形態では、第1の反応混合物は、30℃~100℃、40℃~100℃、50℃~90℃、50℃~80℃、60℃~80℃、又は約80℃の温度であり得る。いくつかの実施形態では、第1の反応混合物は、60℃~80℃の温度であり得る。いくつかの実施形態では、第1の反応混合物は、約80℃の温度であり得る。

30

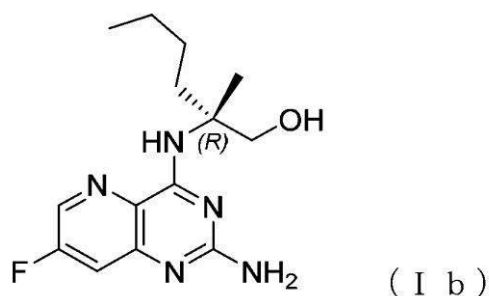
【0233】

式IIIの化合物は、本明細書に記載の方法のいずれか1つに従って調製することができる。式I、III、IV、V、VII、及びVIIIの実施形態は、セクションAのセクション9に記載されている通りである。

【0234】

いくつかの実施形態では、本開示は、式Ib:

【化139】



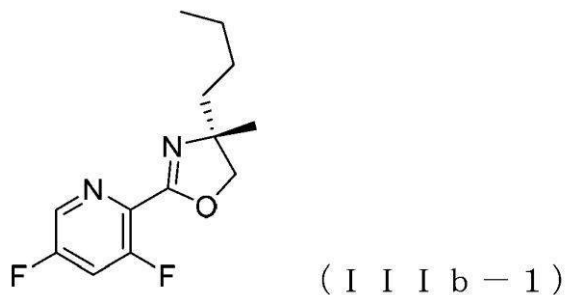
40

の化合物又はその塩を調製するための方法を提供し、この方法は、

a) 式IIIb-1:

50

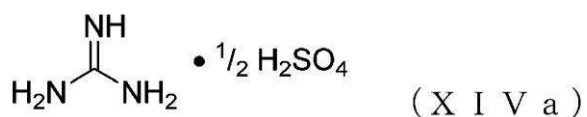
【化 1 4 0】



10

の化合物又はその塩と、式 X I V a :

【化 1 4 1】



の化合物と、炭酸セシウムと、N，N'-ジメチルアセトアミドと、を含む、第 1 の反応混合物を形成して、式 I b の化合物又はその塩を形成することを含む。

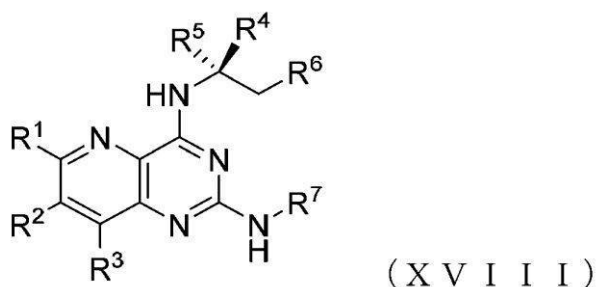
【 0 2 3 5】

D. グアニジン塩を介して式 I の化合物を調製する方法

20

いくつかの実施形態では、本開示は、式 X V I I I :

【化 1 4 2】

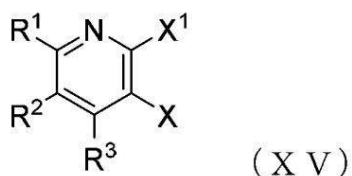


30

の化合物又はその塩を調製するための方法を開示し、この方法は、

a) 式 X V :

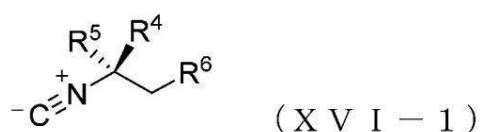
【化 1 4 3】



40

の化合物と、式 X V I - 1 :

【化 1 4 4】



の化合物又はその塩と、式 $R^7 - NHC(=NH)NH_2$ を有する化合物又はその塩と、第 1 の遷移金属触媒と、第 1 の塩基と、第 1 の溶媒と、を含む、第 1 の反応混合物を形成して、式 X V I I I の化合物又はその塩を形成する、ことを含み、

50

式中、

R^1 、 R^2 、及び R^3 は、それぞれ独立して、水素、F、Cl、CN、 CF_3 、 $C_1\sim 3$ アルキル、又は $C_1\sim 3$ アルコキシであり、

R^4 は、水素又はメチルであり、

R^5 は、 $C_1\sim 6$ アルキルであり、

R^6 は、水素、OH、又はO-PG¹であり、

R^7 は、水素又はPGであり、

X及びX¹は、それぞれ独立して、F、Cl、Br、I、又はOTsであり、

PGは、アミノ保護基であり、

PG¹は、ヒドロキシ保護基である。

10

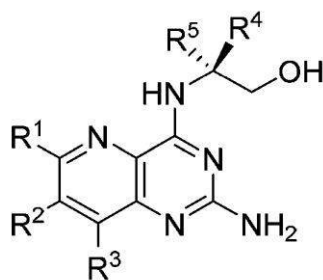
【0236】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、水素であってよい。いくつかの実施形態では、 R^6 は、OHであってよい。

【0237】

いくつかの実施形態では、式XVIIの化合物は、式I：

【化145】



(I)、

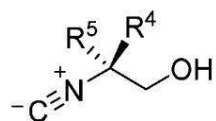
20

又はその塩であってよく、式中、 R^5 は、 $C_3\sim 6$ アルキルである。

【0238】

いくつかの実施形態では、式XVIの化合物は、式XVIa：

【化146】



(XVIa)

30

であってよい。

【0239】

いくつかの実施形態では、PG¹は、ヒドロキシ保護基であってよい。好適なヒドロキシ保護基として、シリル基（例えば、トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、フェニルジメチルシリル、ジ-tert-ブチルシリル、[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル、又は2-トリメチルシリル)エトキシカルボニル)、アシル基（例えば、アセチル、プロピオニル、イソブチリル、トリメチルアセチル、又はトリフルオロアセチル)、アリール基（例えば、フェニル、4-メトキシフェニル、又は4-ブロモフェニル)、アルキル又はヘテロシクロアルキル基（例えば、アリル、tert-ブチル、又はテトラヒドロピラニル (tetrahydropyranyl))、アリールアルキル基（例えば、ベンジル、パラ-メトキシベンジル、又は2,4-ジメトキシベンジル)が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、PG¹は、2,4-ジメトキシベンジルであってよい。

40

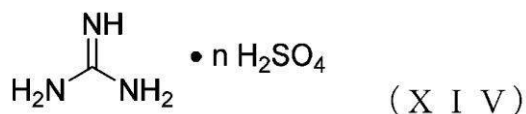
【0240】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、水素であってよい。いくつかの実施形態では、式 $R^7-NHC(=NH)NH_2$ は、式 $H_2NC(=NH)NH_2$ であってよい。式 $H_2NC(=$

50

NH)NH₂を有する化合物は、任意の好適な形態であり得る。いくつかの実施形態では、式H₂NC(=NH)NH₂を有する化合物は、中性形態であってよい。いくつかの実施形態では、式H₂NC(=NH)NH₂を有する化合物は、塩形態であってよい。いくつかの実施形態では、式H₂NC(=NH)NH₂を有する化合物は、そのヘミ硫酸塩、硫酸塩、塩化物、臭化物、炭酸塩、硝酸塩、又は酢酸塩であってよい。いくつかの実施形態では、式H₂NC(=NH)NH₂を有する化合物は、式XIV:

【化147】



10

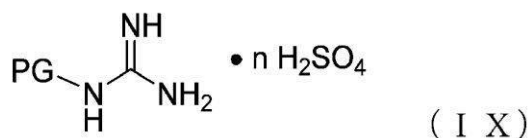
であってよく、式中、nは、0~1であってよい。いくつかの実施形態では、式XIVの化合物は、nが1/2であり得るヘミ硫酸塩、nが1であり得る硫酸塩、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、式XIVの化合物は、nが1/2であり得るヘミ硫酸塩であってよい。

【0241】

いくつかの実施形態では、R⁷はPGであってもよい。いくつかの実施形態では、式R⁷-NHC(=NH)NH₂は、式PG-NHC(=NH)NH₂であってよい。式PG-NHC(=NH)NH₂を有する化合物は、任意の好適な形態であってよい。いくつかの実施形態では、式PG-NHC(=NH)NH₂を有する化合物は、中性形態であってよい。いくつかの実施形態では、式PG-NHC(=NH)NH₂を有する化合物は、塩形態であってよい。いくつかの実施形態では、式PG-NHC(=NH)NH₂を有する化合物は、そのヘミ硫酸塩、硫酸塩、塩化物、臭化物、炭酸塩、硝酸塩、又は酢酸塩であってよい。いくつかの実施形態では、式PG-NHC(=NH)NH₂を有する化合物は、式IX:

20

【化148】



30

であってよく、式中、nは、0~1であってよい。いくつかの実施形態では、式IXの化合物は、nが1/2であり得るヘミ硫酸塩、nが1であり得る硫酸塩、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、式IXの化合物は、nが1/2であり得るヘミ硫酸塩であってよい。

【0242】

いくつかの実施形態では、PGは、アミノ保護基であり得る。好適なアミノ保護基として、tert-ブチルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、アセチル、トリフルオロアセチル、2, 2, 5, 7, 8-ペンタメチルクロマン-6-スルホニルクロリド、パラトルエンスルホニル、4-メトキシ-2, 3, 6-トリメチルベンゼンスルホニル、4-メトキシベンジル、2-クロロベンジル、又は2, 4-ジメトキシベンジルが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、PGは、2, 4-ジメトキシベンジルであってよい。

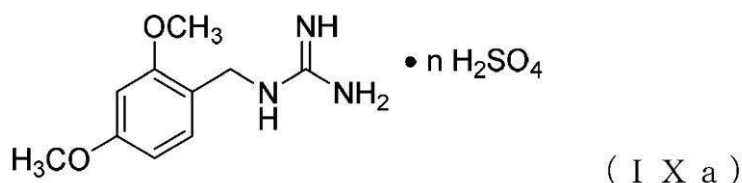
40

【0243】

いくつかの実施形態では、式IXの化合物は、式IXa:

50

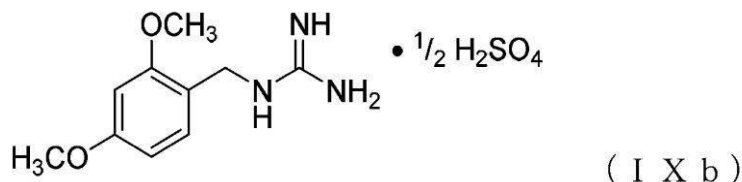
【化 1 4 9】



であってよく、式中、 n は、 $0 \sim 1$ であってよい。いくつかの実施形態では、式 I X a の化合物は、 n が $1/2$ であり得るヘミ硫酸塩、 n が 1 であり得る硫酸塩、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、式 I X a の化合物は、式 I X b :

10

【化 1 5 0】



を有するヘミ硫酸塩であってよい。

【0 2 4 4】

第 1 の遷移金属触媒は、1 つ以上の遷移金属又は遷移金属カチオンを含む化合物であってよい。好適な遷移金属としては、Sc、Ti、V、Cr、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Zn、Y、Zr、Nb、Mo、Tc、Ru、Rh、Pd、Ag、Cd、La、Hf、Ta、W、Re、Os、Ir、Pt、Au、Hg 及び Ac が挙げられるが、これらに限定されない。好適な遷移金属カチオンとしては、 Cd^{2+} 、 Co^{2+} 、 Co^{+} 、 Cr^{2+} 、 Cr^{+} 、 Cu^{+} (すなわち、銅 (I))、 Cu^{2+} (すなわち、銅 (II))、 Fe^{2+} 、 Fe^{+} 、 Mn^{2+} 、 Mn^{+} 、 Ni^{2+} 、 Ni^{+} 、 Pd^{2+} (すなわち、Pd (II))、及び Zn^{2+} が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、第 1 の遷移金属触媒として、Pd 触媒が挙げられる。いくつかの実施形態では、第 1 の遷移金属触媒は、Pd 触媒であってよい。いくつかの実施形態では、第 1 の遷移金属触媒として、Pd (II) 触媒が挙げられる。いくつかの実施形態では、第 1 の遷移金属触媒は、Pd (II) 触媒であってよい。いくつかの実施形態では、Pd (II) 触媒は、酢酸パラジウム (II)、パラジウム (II) ピボレート、プロピオン酸パラジウム (II)、トリフルオロ酢酸パラジウム (II)、臭化パラジウム (II)、塩化パラジウム (II)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) ; ビス (アセトニトリル) パラジウム (II) ジクロリド、(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-1, 1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホネート、(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホネート、[(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホネート、(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホネート、[(ジ(1-アダマンチル)-ブチルホスフィン)-2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホネート、[(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホネート、[(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホネート、[(1, 3, 5, 7-テトラメチル-6-フェニル-2, 4, 6-トリオキサ-6-ホスファアダマンタン)-2-(2'-アミノ-1

20

30

40

50

、1'-ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホネート、[(2- {ビス [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] ホスフィン} -3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル) -2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホネート、(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロポキシ-1, 1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホネート、[(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-3-メトキシ-6-メチル-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル) -2-(2'-アミノビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホネート、[2-(ジ-1-アダマンチルホスフィノ) -2', 4', 6'-トリイソプロピル-3, 6-ジメトキシビフェニル] [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホネート、[(ジ-tert-ブチルネオペンチルホスフィン) -2-(2'-アミノビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホネート、メシル (2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ) -1, 1'-ビナフチル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II)、メタンスルホナト (ジ-tert-ブチル) メチルホスフィノ (2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル) パラジウム (II)、メタンスルホナト 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2-(N, N-ジメチルアミノ) ビフェニル (2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル) パラジウム (II)、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第1の遷移金属触媒としては、酢酸パラジウム (II) が挙げられる。いくつかの実施形態では、第1の遷移金属触媒は、酢酸パラジウム (II) であってよい。

10

20

[0245]

いくつかの実施形態では、第1の塩基は、任意の好適な無機又は有機塩基であってよい。いくつかの実施形態では、第1の塩基は、炭酸塩 (例えば、炭酸セシウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸ストロンチウム、炭酸バリウム、又は炭酸アンモニウム)、水酸化物 (例えば、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化セシウム、水酸化バリウム、水酸化アンモニウム、又は水酸化テトラ-n-ブチルアンモニウム)、シラノレート (例えば、カリウムトリメチルシラノレート、ナトリウムトリメチルシラノレート、リチウムシラノレート、又はナトリウムジメチルフェニルシラノレート)、リン酸塩 (例えば、三塩基性リン酸カリウム、三塩基性リン酸カルシウム、三塩基性リン酸マグネシウム、三塩基性リン酸ナトリウム、二塩基性リン酸ナトリウム、又は二塩基性リン酸カリウム)、カルボン酸塩 (例えば、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、トリメチル酢酸カリウム、又はプロピオン酸カリウム)、アルコキシド (例えば、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド、又はナトリウムtert-ペントキシド)、アミン (例えば、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン、1, 4-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン、1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン、1, 8-ジアザ [5.4.0] ウンデカ-7-エン、及び1, 5-ジアザビシクロ [4.3.0] ノン-5-エンピリジン、1, 1, 3, 3-テトラメチルグアニジン、4-メチルモルホリン、2-tert-ブチ-1, 1, 3, 3-テトラメチルグアニジン、1, 3, 4, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-1-メチル-2H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン、1, 8-ビス (ジメチルアミノ) ナフタレン、又はN, N, N', N'-テトラメチル-1, 8-ナフタレンジアミン)、アミド (例えば、リチウムビス (トリメチルシリル) アミド、ナトリウムビス (トリメチルシリル) アミド、カリウムビス (トリメチルシリル) アミド、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド)、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第1の塩基は、炭酸セシウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸ストロンチウム、炭酸バリウム、又は炭酸アンモニウム、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第1の塩基は、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第1の塩基として、炭酸セシウムが挙げられる。いくつかの実施形態

30

40

50

では、第1の塩基は、炭酸セシウムであってよい。

【0246】

いくつかの実施形態では、第1の溶媒は、任意の好適な極性又は非極性のプロトン性又は非プロトン性溶媒であってよい。いくつかの実施形態では、第1の溶媒は、極性非プロトン性溶媒（例えば、N，N'-ジメチルホルムアミド、N，N'-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジノン、ジメチルスルホキシド、スルホラン、アセトニトリル、プロピオニトリル、ブチロニトリル、ニトロメタン、又はニトロエタン）、エーテル（例えば、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1，4-ジオキサン、ジブチルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、又はシクロペンチルメチルエーテル）、アルコール（例えば、2-プロパノール、2-ブタノール、tert-ブタノール、2-メチルブタン-2-オール、2，2，2-トリフルオロエタノール、又はヘキサフルオロ-2-プロパノール）、ケトン（例えば、メチルイソブチルケトン、又はメチルエチルケトン）、エステル（例えば、酢酸イソプロピル、又はn-酢酸ブチル）、塩素化溶媒（1，2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、又はトリフルオロトルエン）、芳香族溶媒（トルエン、キシレン、又はアニソール）、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第1の溶媒は、トルエン、トリフルオロトルエン、クロロベンゼン、キシレン、アニソール、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第1の溶媒として、トルエンが挙げられる。いくつかの実施形態では、第1の溶媒は、トルエンであってよい。

【0247】

いくつかの実施形態では、第1の反応混合物は、第1のリガンドを更に含む。いくつかの実施形態では、第1のリガンドは、1，3-ビス（ジシクロヘキシルホスフィノ）プロパン、1，2-ビス（ジメチルホスフィノ）エタン、ビス（ジフェニルホスフィノ）メタン、ジ（1-アダマンチル）-n-ブチルホスフィン、2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）ビフェニル、トリフェニルホスフィン、トリ-オルト-トリルホスフィン、トリ-tert-ブチルホスフィン、ジ-tert-ブチル-（メチル）ホスフィン、ジ-tert-ブチル（フェニル）ホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、トリ-イソプロピルホスフィン、n-ブチルジアダマンチルホスフィン、2，2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1，1'-ビナフチル、4，5-ビス（ジフェニルホスフィノ）-9，9-ジメチルキサンテン、ビス〔（2-ジフェニルホスフィノ）フェニル〕エーテル、1，1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン、（2R）-1-〔（1R）-1-〔ビス（1，1-ジメチルエチル）ホスフィノ〕エチル〕-2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）フェロセン、1，3-ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン、5-（ジ-tert-ブチルホスフィノ）-1'，3'，5'-トリフェニル-1'H-[1，4']ビピラゾール、ジ（1-アダマンチル）-2-モルホリノフェニルホスフィン、N，N'-（2，6-ジイソプロピルフェニル）ジヒドロイミダゾリウムクロリド、（2-ビフェニル）ジ-tert-ブチルホスフィン、（2-ビフェニル）ジ-tert-ブチルホスフィン、2-（ジ-tert-ブチルホスフィノ）ビフェニル、（2-ビフェニル）ジシクロヘキシルホスフィン、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-（N，N-ジメチルアミノ）ビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'，6'-ジイソプロポキシビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'，6'-ジメトキシビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'，4'，6'-トリイソプロピルビフェニル、2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）3，6-ジメトキシ-2'，4'，6'-トリイソプロピル-1，1'-ビフェニル、2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2'，4'，6'-トリイソプロピルビフェニル、2-（ジ-tert-ブチルホスフィノ）-2'，4'，6'-トリイソプロピル-3，6-ジメトキシ-1，1'-ビフェニル、2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-3，4，5，6-テトラメチル-2'，4'，6'-トリイソプロピル-1，1'-ビフェニル、又はこれらのテトラフルオロホウ酸塩であってよい。いくつかの実施形態では、第1のリガンドとして、1，3-ビス（ジシクロヘキシルホスフィノ）プロパンが挙げられる。いくつかの実施形態では、第1のリガンドは、1，3-ビス（ジシクロヘキシルホスフィノ）プロパンであってよい。

10

20

30

40

50

【 0 2 4 8 】

一般に、第 1 の反応（すなわち、工程 a））は、周囲温度から高温において実施することができる。例えば、第 1 の反応混合物は、5 0 °C ~ 1 2 0 °C の温度であり得る。いくつかの実施形態では、第 1 の反応混合物は、4 0 °C ~ 1 2 0 °C、5 0 °C ~ 1 2 0 °C、6 0 °C ~ 1 2 0 °C、6 0 °C ~ 1 1 0 °C、7 0 °C ~ 1 1 0 °C、又は約 9 0 °C の温度であり得る。いくつかの実施形態では、第 1 の反応混合物は、7 0 °C ~ 1 1 0 °C の温度であり得る。いくつかの実施形態では、第 1 の反応混合物は、約 9 0 °C であり得る。

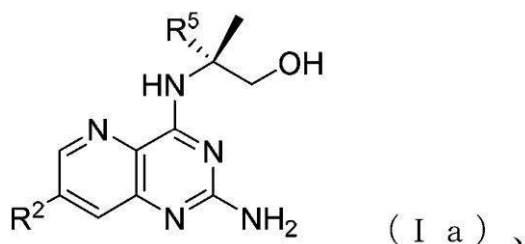
【 0 2 4 9 】

いくつかの実施形態では、第 1 の反応が完了すると、第 1 の遷移金属触媒は、シリカゲルを通す濾過によって反応混合物から除去され得る。

【 0 2 5 0 】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、式 I a :

【 化 1 5 1 】

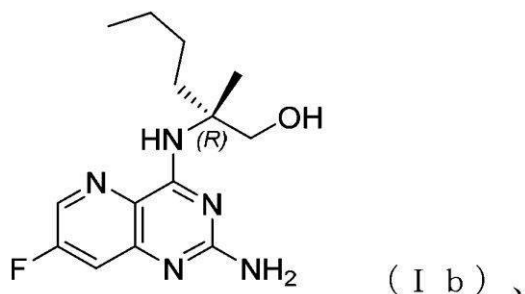


又はその塩であってよく、R² 及び R⁵ は、本明細書に定義され、説明されるものである。

【 0 2 5 1 】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、式 I b :

【 化 1 5 2 】

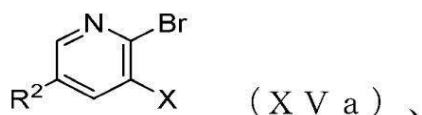


又はその塩である。

【 0 2 5 2 】

いくつかの実施形態では、式 X V の化合物は、式 X V a :

【 化 1 5 3 】



又はその塩であってよく、R² 及び X は、本明細書に定義され、説明されるものである。

【 0 2 5 3 】

いくつかの実施形態では、式 X V の化合物は、式 X V b :

10

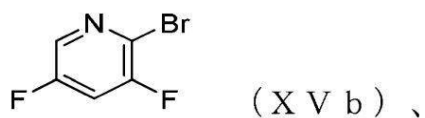
20

30

40

50

【化 1 5 4】

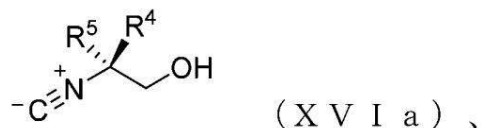


又はその塩であってよい。

【0 2 5 4】

いくつかの実施形態では、式XVI-1又はXVI-2の化合物は、式XVIa：

【化 1 5 5】



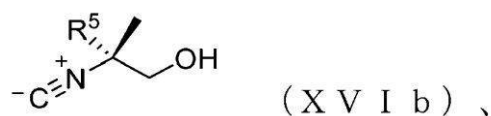
10

又はその塩であってよく、R⁴及びR⁵は、本明細書に定義され、説明されるものである。

【0 2 5 5】

いくつかの実施形態では、式XVI-1又はXVI-2の化合物は、式XVIb：

【化 1 5 6】



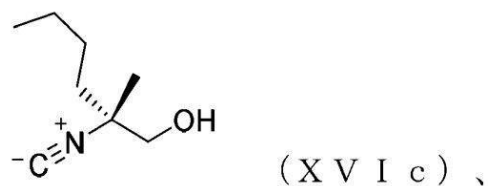
20

又はその塩であってよく、R⁵は、本明細書に定義され、説明されるものである。

【0 2 5 6】

いくつかの実施形態では、式XVI-1又はXVI-2の化合物は、式XVIc：

【化 1 5 7】



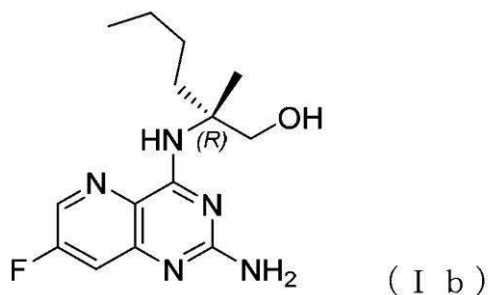
30

又はその塩であってよい。

【0 2 5 7】

いくつかの実施形態では、本開示は、式Ib：

【化 1 5 8】



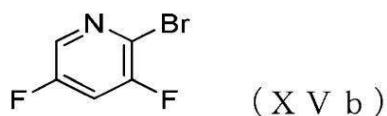
40

の化合物又はその塩を調製するための方法を開示し、この方法は、

a) 式XVb：

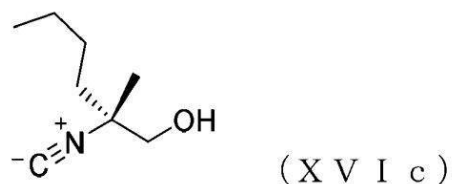
50

【化 1 5 9】



の化合物又はその塩と、式 X V I c :

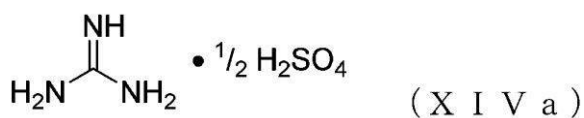
【化 1 6 0】



10

の化合物又はその塩と、式 X I V a :

【化 1 6 1】



の化合物と、酢酸パラジウム (I I) と、炭酸セシウムと、1, 3-ビス (ジシクロヘキシルホスフィノ) プロパンと、トルエンと、を含む、第 1 の反応混合物を形成して、式 I b の化合物又はその塩を形成することを含む。

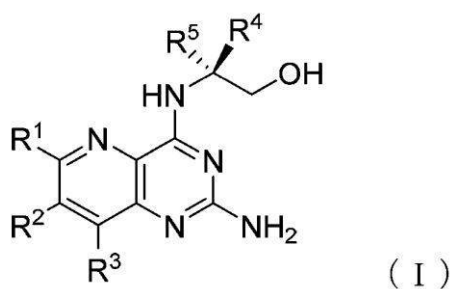
20

【0 2 5 8】

E. 式 X I から式 I の化合物を調製する方法

別の実施形態では、本開示は、式 I :

【化 1 6 2】

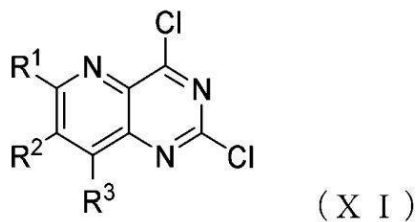


30

の化合物又はその塩を調製するための方法を提供し、この方法は、

a) 式 X I :

【化 1 6 3】

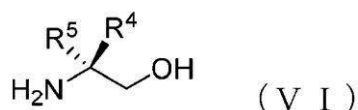


40

の化合物又はその塩と、式 V I :

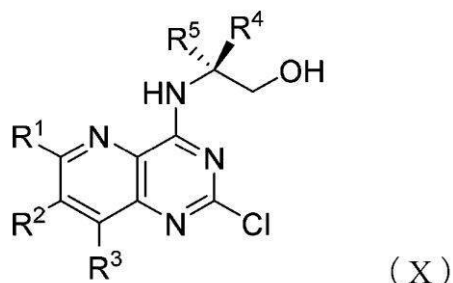
50

【化 1 6 4】



の化合物又はその塩と、第 1 の塩基と、第 1 の溶媒と、を含む、第 1 の反応混合物を形成して、式 X :

【化 1 6 5】



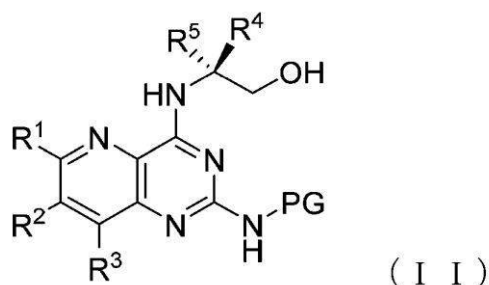
10

の化合物又はその塩を形成する、ことと、

b) 式 X の化合物又はその塩と、PG-NH₂ の化合物又はその塩と、第 2 の塩基と、第 2 の溶媒と、を含む、第 2 の反応混合物を形成して、式 I I :

20

【化 1 6 6】



30

の化合物又はその塩を形成する、ことと、

c) 式 I I の化合物又はその塩と、脱保護剤と、第 3 の溶媒と、を含む、第 3 の反応混合物を形成して、式 I の化合物又はその塩を提供する、ことと、を含み、

式中、R¹、R²、及び R³ は、それぞれ独立して、水素、F、Cl、CN、CF₃、C₁~3 アルキル、又は C₁~3 アルコキシであってよく、R⁴ は、水素又はメチルであってよく、R⁵ は、C₃~6 アルキルであってよく、PG は、アミノ保護基であってよい。

【0 2 5 9】

式 V I の化合物は、任意の好適な形態であり得る。いくつかの実施形態では、式 V I の化合物は、中性形態であってよい。いくつかの実施形態では、式 V I の化合物は、塩形態であってよい。いくつかの実施形態では、式 V I の化合物は、そのトシル酸塩であってよい。

40

【0 2 6 0】

第 1 の塩基は、第三級アミン、芳香族アミン塩基、アミジン系化合物、アルカリ炭酸塩、アルカリ重炭酸塩、三塩基性アルカリリン酸塩、二塩基性アルカリリン酸塩、又はこれらの組み合わせであってよい。好適な第三級アミンとして、トリエチルアミン、トリ-n-ブチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピペリジン、キヌクリジン、及び 1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]-オクタンが挙げられるが、これらに限定されない。好適な芳香族アミン塩基として、ピリジン、ルチジン（例えば、2,6-ルチジン、3,5-ルチジン、及び 2,3-ルチジン）、コリジン（例えば、2,3,4-コリジ

50

ン、2, 3, 5-コリジン、2, 3, 6-コリジン、2, 4, 5-コリジン、2, 4, 6-コリジン、及び3, 4, 5-コリジン)、4-ジメチルアミノピリジン、イミダゾール、及び1, 8-ビス(ジメチルアミノ)ナフタレンが挙げられるが、これらに限定されない。好適なアミジン系化合物としては、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカー7-エン(DBU)及び1, 5-ジアザビシクロ4. 3. 0]ノン-5-エン(DBN)が挙げられるが、これらに限定されない。好適なアルカリ炭酸塩としては、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、及び炭酸セシウムが挙げられる。好適なアルカリ重炭酸塩としては、重炭酸リチウム、重炭酸ナトリウム、及び重炭酸カリウムが挙げられる。好適な三塩基性アルカリリン酸塩としては、三塩基性リン酸ナトリウム及び三塩基性リン酸カリウムが挙げられる。好適な二塩基性アルカリリン酸塩としては、二塩基性リン酸ナトリウム及び二塩基性リン酸カリウムが挙げられる。いくつかの実施形態では、第1の塩基は、トリエチルアミン、トリ-n-ブチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピペリジン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]-オクタン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカー7-エン、1, 5-ジアザビシクロ-4. 3. 0]ノン-5-エン、ピリジン、2, 6-ルチジン、2, 4, 6-コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、イミダゾール、1, 8-ビス(ジメチルアミノ)ナフタレン、重炭酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、三塩基性リン酸ナトリウム、二塩基性リン酸ナトリウム、重炭酸カリウム、炭酸カリウム、三塩基性リン酸カリウム、二塩基性リン酸カリウム、炭酸セシウム、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第1の塩基として、N, N-ジイソプロピルエチルアミンが挙げられる。いくつかの実施形態では、第1の塩基は、N, N-ジイソプロピルエチルアミンであってよい。

【0261】

第1の溶媒は、任意の好適な極性非プロトン性溶媒及び／又は非極性溶媒であってよい。いくつかの実施形態では、第1の溶媒は、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、酢酸イソブチル、ジエチルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン、キシレン、トリフルオロトルエン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、プロピオニトリル、ブチロニトリル、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第1の溶媒として、酢酸イソプロピル及び2-メチルテトラヒドロフランが挙げられる。いくつかの実施形態では、第1の溶媒は、酢酸イソプロピル及び2-メチルテトラヒドロフランであってよい。

【0262】

PG-NH₂の化合物は、任意の好適な形態であり得る。いくつかの実施形態では、PG-NH₂の化合物は、中性形態であってよい。いくつかの実施形態では、PG-NH₂の化合物は、塩形態であってよい。いくつかの実施形態では、PG-NH₂の化合物は、そのヘミ硫酸塩、硫酸塩、塩化物、臭化物、炭酸塩、硝酸塩、又は酢酸塩であってよい。

【0263】

PGは、アミノ保護基であり得る。好適なアミノ保護基として、カルボベンジルオキシ(Cbz)基、p-メトキシベンジルカルボニル(Moz又はMeOZ)基、tert-ブチルオキシカルボニル(BOC)基、2-トリメチルシリルエトキシメチル(SEM)基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル(Fmoc)基、アセチル(Ac)基、ベンゾイル(Bz)基、ベンジル(Bn)基、カルバメート基、p-メトキシベンジル(PMB)基、2, 4-ジメトキシベンジル基(DMB)、1-(2, 4-ジメトキシフェニル)エチル、3, 4-ジメトキシベンジル(DMPB)基、p-メトキシフェニル(PMP)基、トシル(Ts)基、Troc(トリクロロエチルクロロホルメート)基、及び他のスルホンアミド(Nosyl及びNps)基が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、PGは、2, 4-ジメトキシベンジルであってよい。

【0264】

いくつかの実施形態では、 $PG-NH_2$ の化合物は、2,4-ジメトキシベンジルアミンであってよい。

【0265】

第2の塩基は、第三級アミン、芳香族アミン塩基、アミジン系化合物、アルカリ炭酸塩、アルカリ重炭酸塩、三塩基性アルカリリン酸塩、二塩基性アルカリリン酸塩、又はこれらの組み合わせであってよい。好適な第三級アミンとして、トリエチルアミン、トリ-n-ブチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピペリジン、キヌクリジン、及び1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]-オクタンが挙げられるが、これらに限定されない。好適な芳香族アミン塩基として、ピリジン、ルチジン（例えば、2,6-ルチジン、3,5-ルチジン、及び2,3-ルチジン）、コリジン（例えば、2,3,4-コリジン、2,3,5-コリジン、2,3,6-コリジン、2,4,5-コリジン、2,4,6-コリジン、及び3,4,5-コリジン）、4-ジメチルアミノピリジン、イミダゾール、及び1,8-ビス（ジメチルアミノ）ナフタレンが挙げられるが、これらに限定されない。好適なアミジン系化合物としては、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン（DBU）及び1,5-ジアザビシクロ4.3.0ノン-5-エン（DBN）が挙げられるが、これらに限定されない。好適なアルカリ炭酸塩としては、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、及び炭酸セシウムが挙げられる。好適なアルカリ重炭酸塩としては、重炭酸リチウム、重炭酸ナトリウム、及び重炭酸カリウムが挙げられる。好適な三塩基性アルカリリン酸塩としては、三塩基性リン酸ナトリウム及び三塩基性リン酸カリウムが挙げられる。好適な二塩基性アルカリリン酸塩としては、二塩基性リン酸ナトリウム及び二塩基性リン酸カリウムが挙げられる。いくつかの実施形態では、第2の塩基は、トリエチルアミン、トリ-n-ブチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピペリジン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]-オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、1,5-ジアザビシクロ4.3.0ノン-5-エン、ピリジン、2,6-ルチジン、2,4,6-コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、イミダゾール、1,8-ビス（ジメチルアミノ）ナフタレン、重炭酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、三塩基性リン酸ナトリウム、二塩基性リン酸ナトリウム、重炭酸カリウム、炭酸カリウム、三塩基性リン酸カリウム、二塩基性リン酸カリウム、炭酸セシウム、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第2の塩基として、炭酸カリウムが挙げられる。いくつかの実施形態では、第2の塩基は、炭酸カリウムであってよい。

【0266】

第2の溶媒は、任意の好適な極性非プロトン性溶媒及び／又は非極性溶媒であってよい。いくつかの実施形態では、第2の溶媒は、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、酢酸イソブチル、ジエチルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン、キシレン、トリフルオロトルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、プロピオニトリル、ブチロニトリル、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第2の溶媒として、酢酸イソプロピル及び2-メチルテトラヒドロフランが挙げられる。いくつかの実施形態では、第2の溶媒は、酢酸イソプロピル及び2-メチルテトラヒドロフランであってよい。

【0267】

一般に、第1の反応（すなわち、工程a）は、周囲温度から高温において実施することができる。例えば、第1の反応混合物は、20℃～100℃の温度であってもよく、又は加熱還流されてもよい。いくつかの実施形態では、第1の反応混合物は、30℃～10

0℃、40℃～100℃、50℃～100℃、60℃～90℃、70℃～90℃、又は約80℃の温度であり得る。いくつかの実施形態では、第1の反応混合物は、50℃～還流温度の温度であり得る。いくつかの実施形態では、第1の反応混合物は、約80℃の温度であり得る。いくつかの実施形態では、第1の反応混合物を加熱還流してもよい。

【0268】

一般に、第2の反応（すなわち、工程b））は、周囲温度から高温において実施することができる。例えば、第2の反応混合物は、20℃～100℃の温度であってもよく、又は加熱還流されてもよい。いくつかの実施形態では、第2の反応混合物は、30℃～100℃、40℃～100℃、50℃～100℃、60℃～90℃、60℃～80℃、又は約70℃の温度であり得る。いくつかの実施形態では、第2の反応混合物は、50℃～還流温度の温度であり得る。いくつかの実施形態では、第2の反応混合物は、約70℃の温度であり得る。いくつかの実施形態では、第2の反応混合物を加熱還流してもよい。

10

【0269】

式IIの化合物又はその塩は、当該技術分野で既知の様々な方法によって脱保護されて、式Iの化合物又はその塩を提供することができる。PGが2，4-ジメトキシベンジルである場合、式IIの化合物は、様々な方法、例えば、酸性、還元的（水素化分解）、又は酸化的条件下で脱保護され、式Iの化合物又はその塩を提供することができる。

【0270】

いくつかの実施形態では、脱保護剤は、酸であってよい。いくつかの実施形態では、酸は、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、酢酸、ギ酸、塩酸、硫酸、リン酸、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、酸として、トリフルオロ酢酸が挙げられる。いくつかの実施形態では、酸は、トリフルオロ酢酸であってよい。

20

【0271】

いくつかの実施形態では、脱保護剤は水素源であってよく、第3の反応混合物は、遷移金属触媒を更に含む。いくつかの実施形態では、水素源は、ギ酸アンモニウム、ギ酸、水素ガス、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、水素源として、水素ガスが挙げられる。いくつかの実施形態では、水素源として、ギ酸アンモニウムが挙げられる。いくつかの実施形態では、水素源として、ギ酸が挙げられる。いくつかの実施形態では、遷移金属触媒は、水酸化パラジウム炭素、パラジウム炭素、又は酸化白金であってよい。いくつかの実施形態では、遷移金属触媒として、水酸化パラジウム炭素が挙げられる。いくつかの実施形態では、遷移金属触媒として、パラジウム炭素が挙げられる。いくつかの実施形態では、遷移金属触媒として、酸化白金が挙げられる。いくつかの実施形態では、脱保護剤は水素ガスであってよく、第3の反応混合物は、水酸化パラジウム炭素、パラジウム炭素、又は酸化白金を更に含む。いくつかの実施形態では、脱保護剤としてギ酸アンモニウムが挙げられ、第3の反応混合物は、水酸化パラジウム炭素、パラジウム炭素、又は酸化白金を更に含む。いくつかの実施形態では、脱保護剤としてギ酸が挙げられ、第3の反応混合物は、水酸化パラジウム炭素、パラジウム炭素、又は酸化白金を更に含む。

30

【0272】

いくつかの実施形態では、水素源は、ギ酸アンモニウムであってよい。いくつかの実施形態では、水素源は、ギ酸であってよい。いくつかの実施形態では、遷移金属触媒は、水酸化パラジウム炭素であってよい。いくつかの実施形態では、遷移金属触媒は、パラジウム炭素であってよい。いくつかの実施形態では、遷移金属触媒は、酸化白金であってよい。いくつかの実施形態では、脱保護剤はギ酸アンモニウムであってよく、第3の反応混合物は、水酸化パラジウム炭素、パラジウム炭素、又は酸化白金を更に含む。いくつかの実施形態では、脱保護剤はギ酸であってよく、第3の反応混合物は、水酸化パラジウム炭素、パラジウム炭素、又は酸化白金を更に含む。

40

【0273】

いくつかの実施形態では、脱保護剤は、三臭化ホウ素、2，3-ジクロロ-5，6-ジシアノ-1，4-ベンゾキノ-ン、硝酸セリウムアンモニウム、又はトリフルオロメタンス

50

ルホン酸と1, 3-ジメトキシベンゼンの組み合わせであってよい。

【0274】

第3の溶媒は、任意の好適な極性又は非極性のプロトン性又は非プロトン性溶媒であってよい。いくつかの実施形態では、第3の溶媒は、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、酢酸イソブチル、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン、キシレン、トリフルオロトルエン、アニソール、ジメチルスルホキシド、プロピオニトリル、ブチロニトリル、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、メタノール、エタノール、イソプロパノール、水、ギ酸、酢酸、トリクロロ酢酸、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第3の溶媒として、ギ酸が挙げられる。いくつかの実施形態では、脱保護剤はギ酸であってよく、第3の溶媒はギ酸であってよい。いくつかの実施形態では、第3の溶媒として、ジクロロメタンが挙げられる。いくつかの実施形態では、第3の溶媒は、ジクロロメタンであってよい。

10

【0275】

一般に、第3の反応（すなわち、工程c））は、任意の好適な温度、例えば、-10℃～80℃の温度で実施され得る。いくつかの実施形態では、第3の反応混合物は、-10℃～80℃、0℃～50℃、10℃～50℃、20℃～50℃、又は20℃～40℃の温度であり得る。いくつかの実施形態では、第3の反応混合物は、20℃～40℃の温度であり得る。いくつかの実施形態では、第3の反応混合物は、約30℃の温度であり得る。いくつかの実施形態では、第3の反応混合物は、約40℃の温度であり得る。いくつかの実施形態では、第3の溶媒はジクロロメタンであってよく、第3の反応混合物は加熱還流されてもよい。

20

【0276】

いくつかの実施形態では、方法は、d) 式Iの化合物の塩と、第3の塩基と、第4の溶媒と、を含む第4の反応混合物を形成して、中性形態の式Iの化合物を提供することを更に含む。

【0277】

第3の塩基は、アルカリ炭酸塩又はアルカリ水酸化物であり得る。好適なアルカリ炭酸塩としては、炭酸ナトリウム及び炭酸カリウムが挙げられる。好適なアルカリ水酸化物としては、水酸化ナトリウム及び水酸化カリウムが挙げられる。いくつかの実施形態では、第3の塩基は、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムであってよい。いくつかの実施形態では、第3の塩基として、水酸化ナトリウムが挙げられる。いくつかの実施形態では、第3の塩基は、水溶液中にあってよい。いくつかの実施形態では、第3の塩基として、水酸化ナトリウムの水溶液が挙げられる。いくつかの実施形態では、第3の塩基は、水酸化ナトリウムの水溶液であってよい。

30

【0278】

第4の溶媒は、任意の好適なアルコール溶媒、エステル溶媒、及び／又は水であってよい。いくつかの実施形態では、第4の溶媒は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、水、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第4の溶媒として、i) エタノール及び水、又はii) 酢酸エチル及び水が挙げられる。いくつかの実施形態では、第4の溶媒として、エタノール及び水が挙げられる。いくつかの実施形態では、第4の溶媒として、酢酸エチル及び水が挙げられる。いくつかの実施形態では、第4の溶媒は、i) エタノール及び水、又はii) 酢酸エチル及び水であってよい。いくつかの実施形態では、第4の溶媒は、エタノール及び水であってよい。いくつかの実施形態では、第4の溶媒は、酢酸エチル及び水であってよい。

40

【0279】

第4の溶媒がエステル溶媒（例えば、酢酸エチル又は酢酸イソプロピル）を含む場合、反応が完了すると、分配後の反応混合物を重炭酸ナトリウムの水溶液で更に処理することができる。

【0280】

50

一般に、第4の反応（すなわち、工程d）は、任意の好適な温度で実施することができる。例えば、第4の反応混合物は、0℃～60℃の温度であり得る。いくつかの実施形態では、第4の反応混合物は、0℃～60℃、10℃～60℃、10℃～50℃、又は20℃～40℃の温度であり得る。いくつかの実施形態では、第4の反応混合物は、約20℃の温度であり得る。いくつかの実施形態では、第4の反応混合物は、約40℃の温度であり得る。

【0281】

式I、II、X、及びXIのうちのいずれか1つのいくつかの実施形態では、R²は、Cl、F、CN、CF₃、C₁～₃アルキル、又はC₁～₃アルコキシであってよく、R¹及びR³は、それぞれ独立して、水素、F、Cl、CN、CF₃、C₁～₃アルキル、又はC₁～₃アルコキシであってよい。C₁～₃アルキルは、メチル、エチル、n-プロピル、又はイソプロピルであってよい。C₁～₃アルコキシは、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、又はイソプロポキシであってよい。式I、II、X、及びXIのうちのいずれか1つのいくつかの実施形態では、R²は、Cl、F、CN、CF₃、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、又はイソプロポキシであってよく、R¹及びR³は、それぞれ独立して、水素、F、Cl、CN、CF₃、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、又はイソプロポキシであってよい。式I、II、X、及びXIのうちのいずれか1つのいくつかの実施形態では、R²は、Cl、F、CN、CF₃、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、又はイソプロポキシであってよく、R¹及びR³は、それぞれ水素であってよい。式I、II、X、及びXIのうちのいずれか1つのいくつかの実施形態では、R²はFであってよく、R¹及びR³は、それぞれ水素であってよい。

【0282】

式I、II、VI、及びXのうちのいずれか1つのいくつかの実施形態では、R⁴は水素であってよい。式I、II、VI、及びXのうちのいずれか1つのいくつかの実施形態では、R⁴はメチルであってよい。

【0283】

式I、II、VI、及びXのうちのいずれか1つのいくつかの実施形態では、R⁵はC₃～₆アルキルであってよい。いくつかの実施形態では、R⁵は、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、又はヘキシルであってよい。式I、II、VI、及びXのうちのいずれか1つのいくつかの実施形態では、R⁵はn-ブチルであってよい。

【0284】

式I、II、VI、及びXのうちのいずれか1つのいくつかの実施形態では、R⁴はメチルであってよく、R⁵はC₃～₆アルキルであってよい。式I、II、VI、及びXのうちのいずれか1つのいくつかの実施形態では、R⁴はメチルであってよく、R⁵は、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、又はヘキシルであってよい。式I、II、VI、及びXのうちのいずれか1つのいくつかの実施形態では、R⁴はメチルであってよく、R⁵はn-ブチルであってよい。

【0285】

いくつかの実施形態では、式Iの化合物は、式Ia：

10

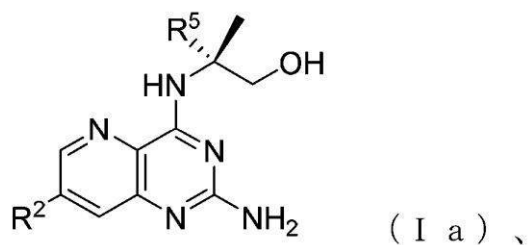
20

30

40

50

【化 1 6 7】



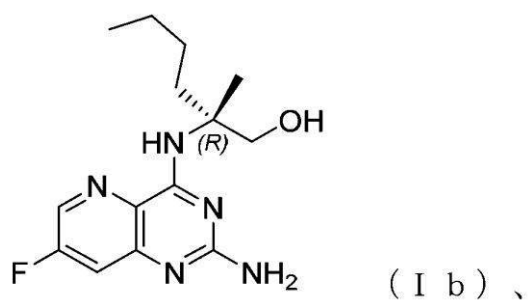
又はその塩であってよく、 R^2 及び R^5 は、本明細書に定義され、説明されるものである。

10

【 0 2 8 6】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、式 I b :

【化 1 6 8】



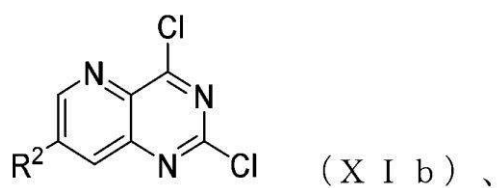
20

又はその塩であってよい。

【 0 2 8 7】

いくつかの実施形態では、式 X I の化合物は、式 X I a :

【化 1 6 9】



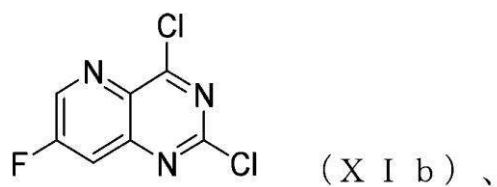
30

又はその塩であってよく、 R^2 は、本明細書に定義され、説明されるものである。

【 0 2 8 8】

いくつかの実施形態では、式 X I の化合物は、式 X b :

【化 1 7 0】



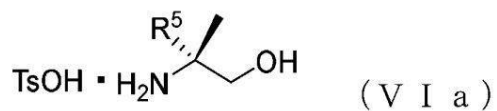
40

又はその塩であってよい。

【 0 2 8 9】

いくつかの実施形態では、式 V I の化合物は、式 V I a :

【化 1 7 1】



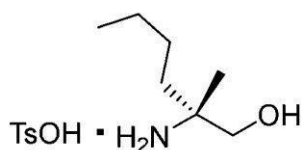
50

であってよく、 R^5 は、本明細書に定義され、説明されるものである。

【0290】

いくつかの実施形態では、式VIの化合物は、式VIb：

【化172】

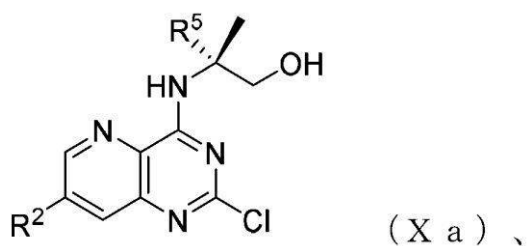


であってよい。

【0291】

いくつかの実施形態では、式Xの化合物は、式IXa：

【化173】



10

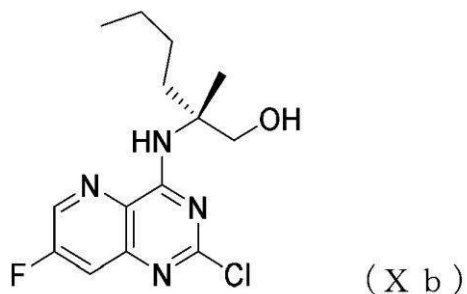
20

又はその塩であってよく、 R^2 及び R^5 は、本明細書に定義され、説明されるものである。

【0292】

いくつかの実施形態では、式Xの化合物は、式IXb：

【化174】



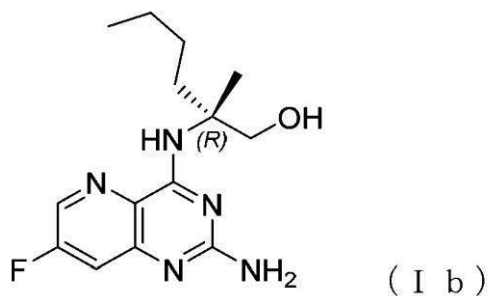
30

又はその塩であってよい。

【0293】

いくつかの実施形態では、本開示は、式Ib：

【化175】



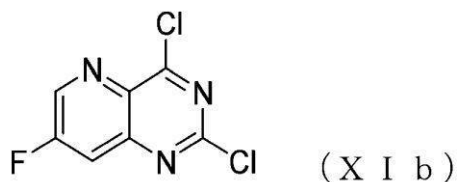
40

の化合物又はその塩を調製するための方法を提供し、この方法は、

a) 式XIb：

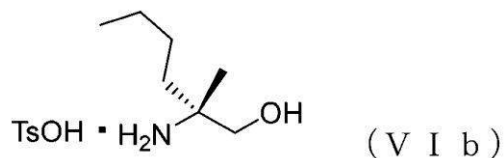
50

【化 1 7 6】



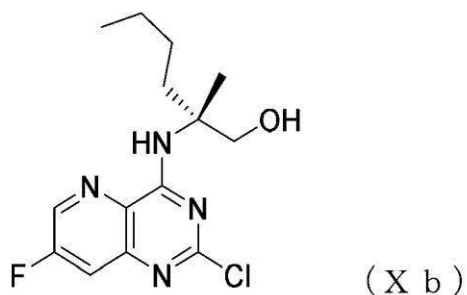
の化合物又はその塩と、式 V I b :

【化 1 7 7】



の化合物と、N，N－ジイソプロピルエチルアミンと、2－メチルテトラヒドロフランと、酢酸イソプロピルと、を含む、第 1 の反応混合物を形成して、式 X b :

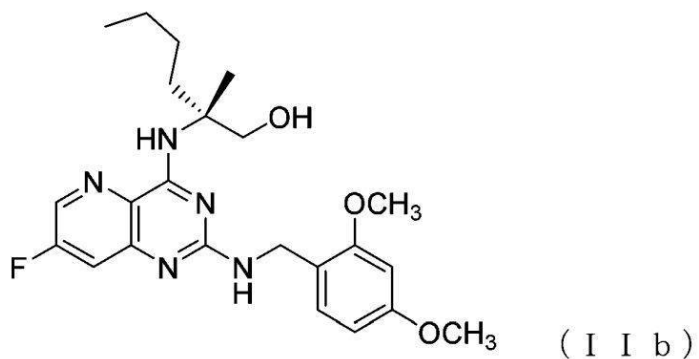
【化 1 7 8】



の化合物又はその塩を形成する、ことと、

b) 式 X b の化合物又はその塩と、2，4－ジメトキシベンジルアミンと、炭酸カリウムと、2－メチルテトラヒドロフランと、酢酸イソプロピルと、を含む、第 2 の反応混合物を形成して、式 I I b :

【化 1 7 9】



の化合物又はその塩を形成する、ことと、

c) 式 I I b の化合物又はその塩と、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタンと、を含む、第 3 の反応混合物を形成して、式 I b :

10

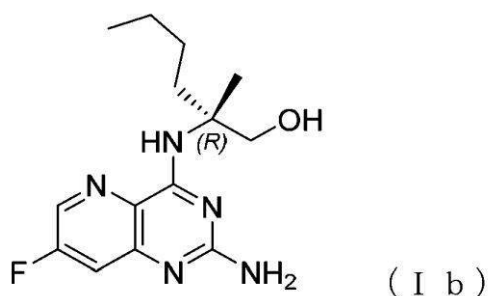
20

30

40

50

【化 180】



10

の化合物のトリフルオロ酢酸塩を調製する、ことと、

d) 式 I b の化合物のトリフルオロ酢酸塩と、水酸化ナトリウムと、エタノールと、水と、を含む、第 4 の反応混合物を形成して、無塩形態の式 I b の化合物を提供する、ことと、を含む。

【0294】

いくつかの実施形態では、式 X b の化合物又はその塩は、2-メチルテトラヒドロフランと酢酸イソプロピルとを含む溶液中で単離され、精製並びに／又は2-メチルテトラヒドロフラン及び酢酸イソプロピルの除去をすることなく、後続工程 b) で使用できる。いくつかの実施形態では、式 X b の化合物又はその塩は、2-メチルテトラヒドロフランと酢酸イソプロピルとを含む溶液中で単離され、2-メチルテトラヒドロフラン及び酢酸イソプロピルの除去をすることなく、後続工程 b) で使用できる。いくつかの実施形態では、式 X b の化合物又はその塩は、n-ヘプタンを2-メチルテトラヒドロフランと酢酸イソプロピルとを含む溶液に添加することによって沈殿させて、固体中に単離することができる。いくつかの実施形態では、式 X b の化合物又はその塩は、n-ヘプタンを2-メチルテトラヒドロフランと酢酸イソプロピルとを含む溶液に添加することによって沈殿させて、固体中に単離され、精製することなく、後続工程 b) で使用できる。

20

【0295】

F. 中間体を調製する方法

本開示の方法で使用される中間体は、様々な方法によって調製することができる。

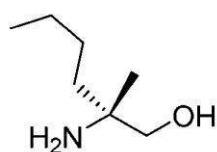
【0296】

1. (R)-2-アミノ-2-メチルヘキサン-1-オールの塩の調製、経路 1

いくつかの実施形態では、本開示は、(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサン-1-オール：

30

【化 181】



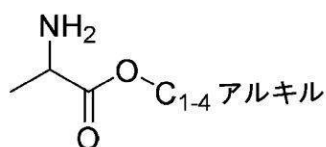
の塩を調製する方法を提供し、

40

この方法は、

1) 式：

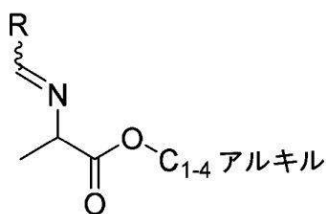
【化 182】



を有する C₁~₄ アルキルアラニナト又はその塩と、アルデヒドと、第 1 の塩基と、乾燥剤と、第 1 の溶媒と、を含む、第 1 の反応混合物を形成し、式：

50

【化 1 8 3】

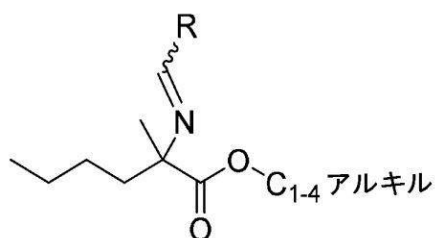


を有する、 $C_1 \sim 4$ アルキルアラニナートのイミンを形成する、ことと、

2 a) $C_1 \sim 4$ アルキルアラニナートと、求電子剤 (electrophile) と、第 2 の塩基と、第 2 の溶媒と、を含む、第 2 の混合物を形成して、式：

10

【化 1 8 4】

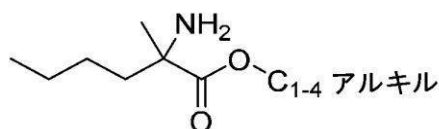


を有する、 $C_1 \sim 4$ アルキル 2-アミノ-2-メチルヘキサノエートのイミンを形成することと、

20

2 b) $C_1 \sim 4$ アルキル 2-アミノ-2-メチルヘキサノエートのイミンと、第 1 の酸と、第 3 の溶媒と、を含む、第 3 の反応混合物を形成して、 $C_1 \sim 4$ アルキル 2-アミノ-2-メチルヘキサノエート：

【化 1 8 5】



30

の第 1 の塩を形成する、ことと、

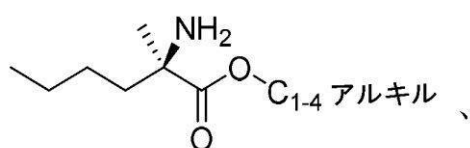
2 c) $C_1 \sim 4$ アルキル 2-アミノ-2-メチルヘキサノエートの第 1 の塩と、第 3 の塩基と、第 4 の溶媒と、水と、を含む、第 4 の反応混合物を形成して、中性形態の $C_1 \sim 4$ アルキル 2-アミノ-2-メチルヘキサノエートを形成する、ことと、

3) $C_1 \sim 4$ アルキル 2-アミノ-2-メチルヘキサノエートと、第 2 の酸と、第 5 の溶媒と、を含む、第 5 の反応混合物を形成して、 $C_1 \sim 4$ アルキル 2-アミノ-2-メチルヘキサノエートの第 2 の塩を形成する、ことと、

4) $C_1 \sim 4$ アルキル 2-アミノ-2-メチルヘキサノエートの第 2 の塩と、酵素と、第 4 の塩基と、第 6 の溶媒と、を含む、第 6 の反応混合物を形成して、 $C_1 \sim 4$ アルキル (R) - 2-アミノ-2-メチルヘキサノエート：

40

【化 1 8 6】

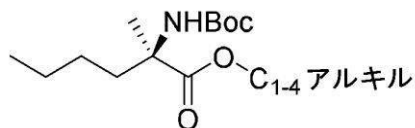


又はその塩を提供する、ことと、

5) $C_1 \sim 4$ アルキル (R) - 2-アミノ-2-メチルヘキサノエート又はその塩と、B O C 保護試薬と、第 7 の溶媒と、を含む、第 7 の反応混合物を形成して、 $C_1 \sim 4$ アルキル (R) - 2- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 2-メチルヘキサノエート：

50

【化 1 8 7】

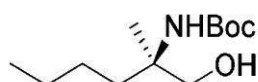


を形成する、ことと、

6) $C_1 \sim 4$ アルキル (R) - 2 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - メチルヘキサノエートと、還元体と、プロモーターと、第 8 の溶媒と、を含む、第 8 の反応混合物を形成して、tert-ブチル (R) - (1-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-2-イル) カルバメート：

10

【化 1 8 8】



を形成する、ことと、

7) tert-ブチル (R) - (1-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-2-イル) カルバメートと、第 3 の酸と、第 9 の溶媒と、を含む、第 9 の反応混合物を形成して、(R) - 2 - アミノ - 2 - メチルヘキサン-1-オールの塩を提供することと、を含み、

20

式中、R は、非置換若しくは置換アリール、又は、非置換若しくは置換アリール-CH=CH-であってよい。

【0 2 9 7】

いくつかの実施形態では、(R) - 2 - アミノ - 2 - メチルヘキサン-1-オールは、図 3 A のスキームに示されるように、工程 1 ~ 7 に従って調製することができる。

【0 2 9 8】

いくつかの実施形態では、工程 1、2 a、2 b、2 c、及び 3 ~ 6 の式又は化合物のうちのいずれか 1 つにおける $C_1 \sim 4$ アルキルは、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、又はtert-ブチルであってよい。いくつかの実施形態では、工程 1、2 a、2 b、2 c、及び 3 ~ 6 の式又は化合物のうちのいずれか 1 つにおける $C_1 \sim 4$ アルキルは、イソプロピルであってよい。

30

【0 2 9 9】

工程 1 に関して、 $C_1 \sim 4$ アルキルアラニナト又はその塩、アルデヒド、第 1 の塩基、乾燥剤、第 1 の溶媒、 $C_1 \sim 4$ アルキルアラニナトのイミン、及び反応温度は、本明細書で説明されている。

【0 3 0 0】

いくつかの実施形態では、 $C_1 \sim 4$ アルキルアラニナトは、 $C_1 \sim 4$ アルキル L-アラニナト、 $C_1 \sim 4$ アルキル D-アラニナト、又はこれらの混合物であってよい。いくつかの実施形態では、 $C_1 \sim 4$ アルキルアラニナトは、メチルアラニナト、エチルアラニナト、n-プロピルアラニナト、イソプロピルアラニナト、n-ブチルアラニナト、sec-ブチルアラニナト、又はtert-ブチルアラニナトであってよい。いくつかの実施形態では、 $C_1 \sim 4$ アルキルアラニナトは、イソプロピルアラニナトであってよい。いくつかの実施形態では、 $C_1 \sim 4$ アルキルアラニナトは、イソプロピル L-アラニナトであってよい。イソプロピル L-アラニナトは、任意の好適な形態、例えば、中性形態又は塩形態であり得る。いくつかの実施形態では、イソプロピル L-アラニナトは、その HCl 塩であり得る。

40

【0 3 0 1】

アルデヒドは、アミンとイミンを形成することができる任意の好適なアルデヒドであり得る。例えば、アルデヒドは、ベンズアルデヒド、2-クロロベンズアルデヒド、4-クロロベンズアルデヒド、3-ヒドロキシベンズアルデヒド、4-ヒドロキシベンズアルデヒド、3-フェニルプロパ-2-エナール、3-(4-メチルフェニル)プロパ-2-エ

50

ナール、3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)プロパー-2-エナール、2-メチルベンズアルデヒド、4-メチルベンズアルデヒド、又は4-メトキシベンズアルデヒドであってよい。いくつかの実施形態では、アルデヒドは、ベンズアルデヒドであってよい。

【0302】

第1の塩基は、第三級アミン（例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルピペリジン、又はトリ-n-ブチルアミン）、カルボン酸塩（例えば、酢酸ナトリウム又は酢酸カリウム）、又は、無機塩基（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、三塩基性リン酸ナトリウム、又は三塩基性リン酸カリウム）であってよい。いくつかの実施形態では、第1の塩基として、トリメチルアミンが挙げられる。いくつかの実施形態では、第1の塩基は、トリメチルアミンであってよい。

【0303】

乾燥剤は、縮合により形成された水を除去することができる任意の好適な薬剤又は方法であり得る。例えば、乾燥剤は、硫酸ナトリウム、硫酸マグネシウム、オルトギ酸トリアルキル（例えば、オルトギ酸トリメチル）、モレキュラーシーブ、又は水の共沸除去（例えば、ディーンスタークトラップを使用する）であり得る。いくつかの実施形態では、乾燥剤として、硫酸ナトリウムが挙げられる。いくつかの実施形態では、乾燥剤は、硫酸ナトリウムであってよい。

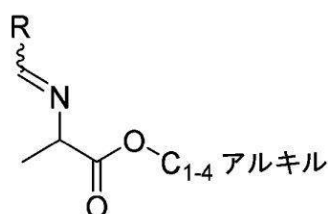
【0304】

第1の溶媒は、芳香族溶媒（例えば、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、フルオロベンゼン、又はトリフルオロトルエン）、エーテル（例えば、ジエチルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、又は1,4-ジオキサン）、塩素化溶媒（例えば、ジクロロメタン又は1,2-ジクロロエタン）、エステル（例えば、酢酸エチル、酢酸ブチル、又は酢酸イソブチル）、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、又はイソプロパノール）、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第1の溶媒として、トルエンが挙げられる。いくつかの実施形態では、第1の溶媒は、トルエンであってよい。

【0305】

いくつかの実施形態では、 C_{1-4} アルキルアラニナトのイミンは、式：

【化189】



を有し、

式中、Rは、フェニル、2-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、2-フェニルビニル、2-(4-メチルフェニル)ビニル、2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)ビニル、2-メチルフェニル、4-メチルフェニル、又は4-メトキシフェニルであってよい。いくつかの実施形態では、Rは、フェニルであってよい。いくつかの実施形態では、 C_{1-4} アルキルアラニナトのイミンは、式：

10

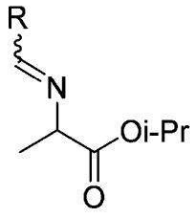
20

30

40

50

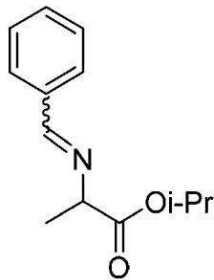
【化 1 9 0】



を有する、イソプロピルアラニナトのイミンであってよく、

式中、Rは、フェニル、2-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、2-フェニルビニル、2-(4-メチルフェニル)ビニル、2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)ビニル、2-メチルフェニル、4-メチルフェニル、又は4-メトキシフェニルであってよい。いくつかの実施形態では、Rは、フェニルであってよい。いくつかの実施形態では、イソプロピルアラニナトのイミンは、イソプロピル2-(ベンジリデンアミノ)プロパノエート：

【化 1 9 1】



であってよい。

【0 3 0 6】

イソプロピルアラニナトのイミンは、縮合反応に使用できる第1の溶媒の溶液中で単離することができる。いくつかの実施形態では、イソプロピル2-(ベンジリデンアミノ)プロパノエートは、トルエン中の溶液として単離され、精製及び／又は溶媒の除去をすることなく、後続工程で直接使用することができる。

【0 3 0 7】

一般に、縮合反応（すなわち、工程1）は、任意の好適な温度で実施することができる。例えば、縮合反応混合物は、0℃～80℃の温度であり得る。いくつかの実施形態では、縮合反応混合物は、20℃～30℃の温度であり得る。

【0 3 0 8】

工程2は、工程2a、2b、及び2cに記載されているように3つの工程を含む。

【0 3 0 9】

工程2aに関して、C₁～4アルキルアラニナトのイミン、求電子剤、第2の塩基、第2の溶媒、C₁～4アルキル2-アミノ-2-メチルヘキサノエートのイミン、及び反応温度は、本明細書に記載されている。

【0 3 1 0】

いくつかの実施形態では、C₁～4アルキルアラニナトのイミンは、イソプロピルアラニナトのイミンであってよい。いくつかの実施形態では、イソプロピルアラニナトのイミンは、イソプロピル2-(ベンジリデンアミノ)プロパノエートであってよい。いくつかの実施形態では、イソプロピルアラニナトのイミンは、トルエン中のイソプロピル2-(ベンジリデンアミノ)プロパノエート溶液であってよい。

【0 3 1 1】

いくつかの実施形態では、求電子剤は、n-臭化ブチル、n-ヨウ化ブチル、n-ブチルメタンスルホネート、n-ブチル4-メチルベンゼンスルホネート、又はn-ブチルサ

ルフェートであってよい。いくつかの実施形態では、求電子剤は、*n*-臭化ブチルであってよい。

【0312】

第2の塩基は、アルカリアルコキシド（例えば、ナトリウムイソプロポキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、又はカリウムイソプロポキシド）、相間移動触媒の存在下のアルカリ水酸化物（例えば、臭化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム又は水酸化テトラ-*n*-ブチルアンモニウムと組み合わせた水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム）、アルカリアミド（例えば、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド、カリウムビス（トリメチルシリル）-アミド、又はリチウム2, 2, 6, 6, -テトラメチルピペリジド）、アルカリ炭酸塩（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、又は炭酸セシウム）、又は水素化ナトリウムであってよい。いくつかの実施形態では、第2の塩基として、ナトリウムイソプロポキシドが挙げられる。いくつかの実施形態では、第2の塩基は、ナトリウムイソプロポキシドであってよい。

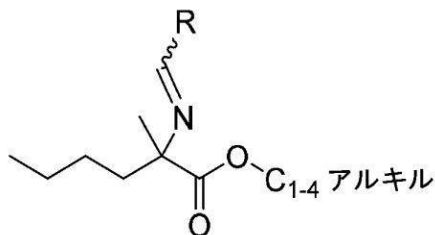
【0313】

第2の溶媒は、芳香族溶媒（例えば、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、又はフルオロベンゼン）、エーテル（例えば、ジエチルエーテル、メチル *tert*-ブチルエーテル、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、又は1, 4-ジオキサン）、極性非プロトン性溶媒（例えば、ジメチルスルホキシド、*N*-メチル-2-ピロリドン、又はスルホラン）、アルコール（例えば、イソプロパノール、*tert*-ブタノール、又は2-メチルブタン-2-オール）、塩素化溶媒（例えば、ジクロロメタン、又はクロロベンゼン）、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第2の溶媒として、テトラヒドロフラン及びトルエンが挙げられる。いくつかの実施形態では、第2の溶媒は、テトラヒドロフラン及びトルエンであってよい。

【0314】

いくつかの実施形態では、 $C_1 \sim 4$ アルキル 2-アミノ-2-メチルヘキサノエートのイミンは、式：

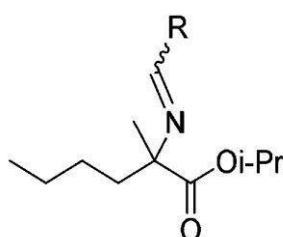
【化192】



を有し、

式中、Rは、フェニル、2-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、2-フェニルビニル、2-(4-メチルフェニル)ビニル、2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)ビニル、2-メチルフェニル、4-メチルフェニル、又は4-メトキシフェニルであってよい。いくつかの実施形態では、Rは、フェニルであってよい。いくつかの実施形態では、 $C_1 \sim 4$ アルキル 2-アミノ-2-メチルヘキサノエートのイミンは、式：

【化193】



10

20

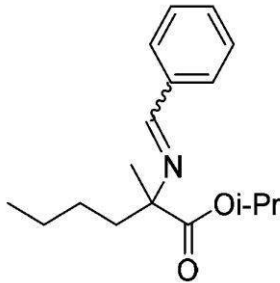
30

40

50

を有する、イソプロピル 2-アミノ-2-メチルヘキサノエートのイミンであってよく、式中、R は、フェニル、2-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、2-フェニルビニル、2-(4-メチルフェニル)ビニル、2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)ビニル、2-メチルフェニル、4-メチルフェニル、又は 4-メトキシフェニルであってよい。いくつかの実施形態では、R は、フェニルであってよい。いくつかの実施形態では、イソプロピル 2-アミノ-2-メチルヘキサノエートのイミンは、イソプロピル 2-(ベンジリデンアミノ)-2-メチルヘキサノエート：

【化 194】



であってよい。

【0315】

完了時の第 2 の反応混合物は、第 2 の溶媒を除去することなく、後続工程で直接使用することができる。いくつかの実施形態では、アルキル化反応が完了すると、イソプロピル 2-(ベンジリデンアミノ)-2-メチルヘキサノエートと、テトラヒドロフランと、トルエンと、を含む、第 2 の反応混合物を、溶媒を除去することなく後続工程で直接使用することができる。

【0316】

一般に、アルキル化反応（すなわち、工程 2 a）は、任意の好適な温度、例えば、0℃～80℃の温度で実施され得る。いくつかの実施形態では、アルキル化反応の反応混合物は、40℃～50℃の温度であり得る。

【0317】

工程 2 b に関して、C₁～4 アルキル 2-アミノ-2-メチルヘキサノエートのイミン、第 1 の酸、第 3 の溶媒、C₁～4 アルキル 2-アミノ-2-メチルヘキサノエートの第 1 の塩、及び反応温度は、本明細書に記載されている。

【0318】

いくつかの実施形態では、イミンは、イソプロピル 2-アミノ-2-メチルヘキサノエートのイミンであってよい。いくつかの実施形態では、イミンは、イソプロピル 2-(ベンジリデンアミノ)-2-メチルヘキサノエートであってよい。いくつかの実施形態では、イミンは、イソプロピル 2-(ベンジリデンアミノ)-2-メチルヘキサノエートと、テトラヒドロフランと、トルエンと、を含む、工程 2 a の反応混合物であってよい。

【0319】

第 1 の酸は、鉱酸（例えば、硫酸、塩酸、又はリン酸）又は有機酸（例えば、メタンスルホン酸、フマル酸、酢酸、ギ酸、又はアスコルビン酸）であってよい。いくつかの実施形態では、第 1 の酸として、硫酸が挙げられる。いくつかの実施形態では、第 1 の酸は、水溶液中にあってよい。いくつかの実施形態では、第 1 の酸として、硫酸の水溶液が挙げられる。いくつかの実施形態では、第 1 の酸は、硫酸の水溶液であってよい。

【0320】

いくつかの実施形態では、C₁～4 アルキル 2-アミノ-2-メチルヘキサノエートの第 1 の塩は、イソプロピル 2-アミノ-2-メチルヘキサノエートの第 1 の塩であってよい。いくつかの実施形態では、イソプロピル 2-アミノ-2-メチルヘキサノエートの第 1 の塩は、その硫酸塩であってよい。

【0321】

第3の溶媒は、芳香族溶媒（例えば、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、又はフルオロベンゼン）、エーテル（例えば、ジエチルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、又は1,4-ジオキサン）、極性非プロトン性溶媒（例えば、ジメチルスルホキシド、N-メチル-2-ピロリドン、又はスルホラン）、アルコール（例えば、イソプロパノール、tert-ブタノール、又は2-メチルブタン-2-オール）、塩素化溶媒（例えば、ジクロロメタン、又はクロロベンゼン）、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第3の溶媒として、テトラヒドロフラン、トルエン、及び水が挙げられる。これらの実施形態では、第3の反応混合物は、二相性反応混合物であってよい。いくつかの実施形態では、第3の溶媒は、テトラヒドロフラン、トルエン、及び水であってよい。

10

【0322】

いくつかの実施形態では、イソプロピル2-アミノ-2-メチルヘキサノエートの第1の塩は、水溶液中で単離され、精製及び／又は水の除去をすることなく、後続工程で直接使用することができる。いくつかの実施形態では、イソプロピル2-アミノ-2-メチルヘキサノエートの硫酸塩は、水溶液中で単離され、精製及び水の除去をすることなく、後続工程で直接使用することができる。

【0323】

一般に、加水分解反応（すなわち、工程2b）は、任意の好適な温度、例えば、0℃～80℃の温度で実施され得る。いくつかの実施形態では、加水分解反応の反応混合物は、20℃～30℃の温度であり得る。

20

【0324】

工程2a及び2bは、完了時の第2の反応混合物を第1の酸の水溶液で直接処理して第3の反応混合物を形成することができる、ワンポット反応で実施することができる。

【0325】

工程2cに関して、C₁～4アルキル2-アミノ-2-メチルヘキサノエートの第1の塩、第3の塩基、第4の溶媒、C₁～4アルキル2-アミノ-2-メチルヘキサノエート、及び反応温度は、本明細書に記載されている。

【0326】

いくつかの実施形態では、C₁～4アルキル2-アミノ-2-メチルヘキサノエートの第1の塩は、イソプロピル2-アミノ-2-メチルヘキサノエートの第1の塩であってよい。いくつかの実施形態では、イソプロピル2-アミノ-2-メチルヘキサノエートの第1の塩は、その硫酸塩であってよい。いくつかの実施形態では、イソプロピル2-アミノ-2-メチルヘキサノエートの第1の塩は、その硫酸塩の水溶液であってよい。

30

【0327】

第3の塩基は、無機塩基（例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、三塩基性リン酸ナトリウム、又は三塩基性リン酸カリウム）、又は、有機塩基（例えば、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、又はカリウムtert-ブトキシド）であってよい。いくつかの実施形態では、第3の塩基は、水溶液中にあってよい。いくつかの実施形態では、第3の塩基として、水酸化ナトリウムの水溶液が挙げられる。いくつかの実施形態では、第3の塩基は、水酸化ナトリウムの水溶液であってよい。

40

【0328】

第4の溶媒は、芳香族溶媒（例えば、トルエン、キシレン、又はトリフルオロトルエン）、エーテル（例えば、ジエチルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、又は1,4-ジオキサン）、塩素化溶媒（例えば、ジクロロメタン又は1,2-ジクロロエタン）、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第4の溶媒として、2-メチルテトラヒドロフランが挙げられる。いくつかの実施形態では、中和反応（すなわち、工程2c）は、抽出によっ

50

て実施され得る。いくつかの実施形態では、第4の溶媒は、2-メチルテトラヒドロフランであってよい。

【0329】

いくつかの実施形態では、 $C_1 \sim 4$ アルキル2-アミノ-2-メチルヘキサノエートは、イソプロピル2-アミノ-2-メチルヘキサノエートであってよい。いくつかの実施形態では、イソプロピル2-アミノ-2-メチルヘキサノエートは、第4の溶媒中の溶液として単離され得る。いくつかの実施形態では、イソプロピル2-アミノ-2-メチルヘキサノエートは、2-メチルテトラヒドロフラン中の溶液として単離され、精製及び／又は溶媒の除去をすることなく、後続工程で直接使用することができる。

【0330】

一般に、中和反応（すなわち、工程2c）は、任意の好適な温度、例えば、 $0^{\circ}\text{C} \sim 40^{\circ}\text{C}$ の温度で実施され得る。いくつかの実施形態では、中和反応の反応混合物は、 $20^{\circ}\text{C} \sim 30^{\circ}\text{C}$ の温度であり得る。

【0331】

工程3に関して、 $C_1 \sim 4$ アルキル2-アミノ-2-メチルヘキサノエート、第2の酸、第5の溶媒、 $C_1 \sim 4$ アルキル2-アミノ-2-メチルヘキサノエートの第2の塩、及び反応温度は、本明細書に記載されている。

【0332】

いくつかの実施形態では、 $C_1 \sim 4$ アルキル2-アミノ-2-メチルヘキサノエートは、イソプロピル2-アミノ-2-メチルヘキサノエートであってよい。いくつかの実施形態では、イソプロピル2-アミノ-2-メチルヘキサノエートは、2-メチルテトラヒドロフラン中の溶液であり得る。

【0333】

第2の酸は、リン酸、硫酸、4-ニトロ安息香酸、フマル酸、コハク酸、又は酒石酸であってよい。いくつかの実施形態では、第2の酸として、リン酸が挙げられる。いくつかの実施形態では、第2の酸は、水溶液中にあってよい。いくつかの実施形態では、第2の酸として、リン酸の水溶液が挙げられる。いくつかの実施形態では、第2の酸は、リン酸の水溶液であってよい。

【0334】

第5の溶媒は、エーテル（例えば、ジエチルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、又は1,4-ジオキサン）、ケトン（例えば、アセトン又はメチルイソブチルケトン）、アルコール（例えば、エタノール又はイソプロパノール）、エステル（例えば、酢酸エチル、酢酸ブチル、又は酢酸イソブチル）、炭化水素（例えば、n-ヘプタン、ヘキサン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン）、水、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第5の溶媒として、2-メチルテトラヒドロフラン及び水が挙げられる。いくつかの実施形態では、第5の溶媒は、2-メチルテトラヒドロフラン及び水であってよい。

【0335】

いくつかの実施形態では、 $C_1 \sim 4$ アルキル2-アミノ-2-メチルヘキサノエートの第2の塩は、イソプロピル2-アミノ-2-メチルヘキサノエートの第2の塩であってよい。いくつかの実施形態では、イソプロピル2-アミノ-2-メチルヘキサノエートの第2の塩は、そのリン酸塩であってよい。いくつかの実施形態では、イソプロピル2-アミノ-2-メチルヘキサノエートのリン酸塩は、精製することなく直接使用することができる。

【0336】

一般に、塩形成反応（すなわち、工程3）は、任意の好適な温度、例えば、 $0^{\circ}\text{C} \sim 40^{\circ}\text{C}$ の温度で実施され得る。いくつかの実施形態では、塩形成反応の反応混合物は、 $20^{\circ}\text{C} \sim 30^{\circ}\text{C}$ の温度であり得る。

【0337】

工程4に関して、 $C_1 \sim 4$ アルキル2-アミノ-2-メチルヘキサノエートの第2の塩、酵素、第4の塩基、第6の溶媒、 $C_1 \sim 4$ アルキル(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサ

10

20

30

40

50

ノエート又はその塩、及び反応温度は、本明細書に記載されている。

【0338】

いくつかの実施形態では、 $C_{1\sim4}$ アルキル2-アミノ-2-メチルヘキサノエートの第2の塩は、イソプロピル2-アミノ-2-メチルヘキサノエートの第2の塩であってよい。いくつかの実施形態では、イソプロピル2-アミノ-2-メチルヘキサノエートの第2の塩は、そのリン酸塩であってよい。

【0339】

工程4)の酵素は、セリンエンドペプチダーゼであるサブチリシンA（例えば、*Alcalase*（登録商標）、又は他の製剤）、又は、他のプロテアーゼ及びヒドロラーゼ（例えば、*Aspergillus oryzae*由来のプロテアーゼ、*Aspergillus niger*由来のアミノリパーゼA、又は*Candida lipolytica*由来のリパーゼ）であってよい。いくつかの実施形態では、酵素として、セリンエンドペプチダーゼであるサブチリシンAが挙げられる。いくつかの実施形態では、酵素として、*Alcalase*（登録商標）が挙げられる。いくつかの実施形態では、酵素は、セリンエンドペプチダーゼであるサブチリシンAであってよい。いくつかの実施形態では、酵素は、*Alcalase*（登録商標）であってよい。

【0340】

第4の塩基は、無機塩基（例えば、三塩基性リン酸ナトリウム、三塩基性リン酸カリウム、二塩基性リン酸ナトリウム、二塩基性リン酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウム、又は重炭酸カリウム）又は有機塩基（例えば、酢酸ナトリウム又は酢酸カリウム）であってよい。いくつかの実施形態では、第4の塩基としては、三塩基性リン酸カリウムが挙げられる。いくつかの実施形態では、第4の塩基は、水溶液中にあってよい。いくつかの実施形態では、第4の塩基としては、三塩基性リン酸カリウムの水溶液が挙げられる。いくつかの実施形態では、第4の塩基は、三塩基性リン酸カリウムの水溶液であってよい。

【0341】

第6の溶媒は、水と水混和性有機共溶媒（例えば、アセトン、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、又は*tert*-ブタノール）の混合物、水と水不混和性有機共溶媒との混合物（例えば、メチル*tert*-ブチルエーテル、酢酸エチル、又はメチルイソブチルケトン）の混合物であってよい。いくつかの実施形態では、第6の溶媒として、アセトン及び水が挙げられる。いくつかの実施形態では、第6の溶媒は、アセトン及び水であってよい。

【0342】

いくつかの実施形態では、 $C_{1\sim4}$ アルキル(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサノエートは、イソプロピル(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサノエートであってよい。イソプロピル(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサノエートは、第6の反応混合物中で使用できる水不混和性有機共溶媒の溶液中で単離できる。いくつかの実施形態では、イソプロピル(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサノエートは、メチル*tert*-ブチルエーテル中の溶液として単離され、精製及び／又は溶媒の除去をすることなく、後続工程で直接使用することができる。

【0343】

一般に、酵素分割反応（すなわち、工程4）は、任意の好適な温度、例えば、0℃～50℃の温度で実施され得る。いくつかの実施形態では、酵素分割の反応混合物は、30℃～40℃の温度であり得る。

【0344】

工程5に関して、 $C_{1\sim4}$ アルキル(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサノエート又はその塩、BOC保護試薬、第7の溶媒、 $C_{1\sim4}$ アルキル(R)-2-(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチルヘキサノエート、及び反応温度は、本明細書に記載されている。

【0345】

いくつかの実施形態では、 $C_1 \sim 4$ アルキル(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサノエートは、イソプロピル(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサノエートであってよい。いくつかの実施形態では、イソプロピル(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサノエートは、メチルtert-ブチルエーテル中の溶液であってよい。

【0346】

いくつかの実施形態では、BOC保護試薬は、ジ-tert-ブチルジカーボネート、ジ-tert-ブチルイミノジカルボキシレート、又はtert-ブチルククロホルメートであってよい。いくつかの実施形態では、BOC保護試薬として、ジ-tert-ブチルジカーボネートが挙げられる。いくつかの実施形態では、BOC保護試薬は、ジ-tert-ブチルジカーボネートであってよい。

【0347】

第7の溶媒は、エーテル(例えば、ジエチルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、又は1,4-ジオキサン)、ケトン(例えば、アセトン又はメチルイソブチルケトンなど)、エステル(例えば、酢酸エチル、酢酸ブチル、又は酢酸イソブチル)、芳香族溶媒(例えば、トルエン又はキシレン)、塩素化溶媒(例えば、ジクロロメタン又は1,2-ジクロロエタン)、水、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第7の溶媒として、メチルtert-ブチルエーテルが挙げられる。いくつかの実施形態では、第7の溶媒は、メチルtert-ブチルエーテルであってよい。

【0348】

いくつかの実施形態では、 $C_1 \sim 4$ アルキル(R)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2-メチルヘキサノエートは、イソプロピル(R)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2-メチルヘキサノエートであってよい。イソプロピル(R)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2-メチルヘキサノエートは、第7の溶媒中で単離することができる。いくつかの実施形態では、イソプロピル(R)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2-メチルヘキサノエートは、メチルtert-ブチルエーテル中の溶液として単離され、精製及び／又はメチルtert-ブチルエーテルの除去をすることなく、後続工程で直接使用することができる。

【0349】

一般に、BOC保護反応(すなわち、工程5)は、任意の好適な温度、例えば、 $0^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ の温度で実施され得る。いくつかの実施形態では、BOC保護反応の反応混合物は、 $20^{\circ}\text{C} \sim 30^{\circ}\text{C}$ の温度であり得る。

【0350】

工程6に関して、 $C_1 \sim 4$ アルキル(R)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2-メチルヘキサノエート、還元体、プロモーター、第8の溶媒、tert-ブチル(R)-(1-ヒドロキシ-2-メチルヘキサノ-2-イル)カルバメートの単離、及び反応温度は、本明細書に記載されている。

【0351】

いくつかの実施形態では、 $C_1 \sim 4$ アルキル(R)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2-メチルヘキサノエートは、イソプロピル(R)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2-メチルヘキサノエートであってよい。いくつかの実施形態では、イソプロピル(R)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2-メチルヘキサノエートは、メチルtert-ブチルエーテル中の溶液であってよい。

【0352】

還元体は、エステル基(例えば、イソプロピルエステル)を対応する $-\text{CH}_2\text{OH}$ に還元することができる任意の好適な還元剤であり得る。例えば、還元体は、水素化ホウ素試薬(例えば、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素カリウム、水素化トリエチルホウ素リチウム、又は水素化ホウ素ナトリウム／ヨウ素)、水素化アルミニウム試薬(例えば、水素化アルミニウムリチウム又は水素化ジイソブチルアルミニウム)であり得る。いくつかの実施形態では、還元体として、水素化ホウ素リチウムが挙げられる。いくつかの実施形

10

20

30

40

50

態では、還元体として、テトラヒドロフラン中の水素化ホウ素リチウムの溶液が挙げられる。いくつかの実施形態では、還元体は、水素化ホウ素リチウムであってよい。いくつかの実施形態では、還元体は、テトラヒドロフラン中の水素化ホウ素リチウムの溶液であってよい。

【0353】

プロモーターは、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、又は*tert*-ブタノール）であってよい。いくつかの実施形態では、プロモーターとして、メタノールが挙げられる。いくつかの実施形態では、プロモーターは、メタノールであってよい。

【0354】

第8の溶媒は、エーテル（ジエチルエーテル、メチル*tert*-ブチルエーテル、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、又は1,2-ジメトキシエタンなど）、芳香族溶媒（例えば、トルエン又はキシレン）、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第8の溶媒として、メチル*tert*-ブチルエーテル及びテトラヒドロフランが挙げられる。いくつかの実施形態では、第8の溶媒は、メチル*tert*-ブチルエーテル及びテトラヒドロフランであってよい。

【0355】

tert-ブチル（*R*）-（1-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-2-イル）カルバメートは、第8の溶媒中で単離され得る。いくつかの実施形態では、*tert*-ブチル（*R*）-（1-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-2-イル）カルバメートは、メチル*tert*-ブチルエーテル中で溶液として単離され、精製及び／又はメチル*tert*-ブチルエーテルの除去をすることなく、後続工程で直接使用することができる。

【0356】

一般に、還元反応（すなわち、工程6）は、任意の好適な温度、例えば、0℃～60℃の温度で実施され得る。いくつかの実施形態では、還元反応の反応混合物は、20℃～30℃の温度であり得る。

【0357】

工程7に関して、*tert*-ブチル（*R*）-（1-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-2-イル）カルバメート、第3の酸、第9の溶媒、（*R*）-2-アミノ-2-メチルヘキサン-1-オールの塩、及び反応温度は、本明細書に記載されている。

【0358】

いくつかの実施形態では、*tert*-ブチル（*R*）-（1-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-2-イル）カルバメートは、メチル*tert*-ブチルエーテル中の溶液であってよい。

【0359】

第3の酸は、スルホン酸（例えば、*p*-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、又はベンゼンスルホン酸）、鉱酸（例えば、塩酸又は硫酸）、又は有機酸（例えば、トリフルオロ酢酸）であってよい。いくつかの実施形態では、第3の酸として、*p*-トルエンスルホン酸が挙げられる。いくつかの実施形態では、第3の酸は、*p*-トルエンスルホン酸であってよい。

【0360】

第9の溶媒は、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、又は*n*-ブタノール）、エーテル（例えば、ジエチルエーテル、メチル*tert*-ブチルエーテル、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、又は1,2-ジメトキシエタン）、芳香族溶媒（例えば、トルエン又はキシレン）、塩素化溶媒（例えば、ジクロロメタン又は1,2-ジクロロエタン）、ケトン溶媒（例えば、アセトン又はメチルイソブチルケトン）、エステル（例えば、酢酸エチル、酢酸ブチル、又は酢酸イソブチル）、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第9の溶媒として、イソプロパノールが挙げられる。いくつかの実施形態では、第9の溶媒は、イソプロパノールであってよい。

10

20

30

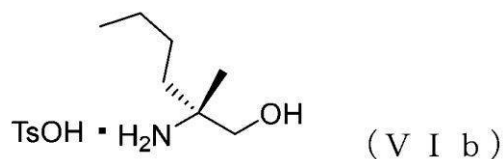
40

50

【0361】

いくつかの実施形態では、(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサン-1-オールの塩は、式VIb:

【化195】



の化合物であってよい。

10

【0362】

一般に、BOC脱保護反応（すなわち、工程7）は、任意の好適な温度、例えば、0℃～100℃の温度で実施され得る。いくつかの実施形態では、BOC脱保護反応の反応混合物は、40℃～60℃の温度であり得る。

【0363】

2. (R)-2-アミノ-2-メチルヘキサン-1-オールの塩の調製、経路2

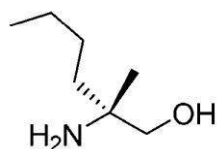
いくつかの実施形態では、上記の工程3、4、及び5は、図3Bのスキームに示されるような工程8及び9で置き換えられ、BOC保護したイソプロピル(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサノエートを提供することができる。

【0364】

20

いくつかの実施形態では、本開示は、(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサン-1-オール:

【化196】

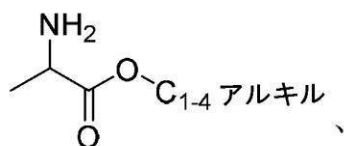


の塩を調製するための方法を提供し、
この方法は、

30

1) C₁～4アルキルアラニナト:

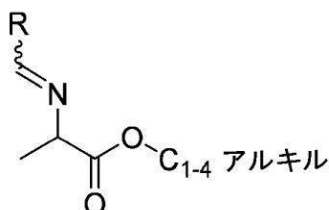
【化197】



又はその塩と、アルデヒドと、第1の塩基と、乾燥剤と、第1の溶媒と、を含む、第1の反応混合物を形成して、式:

【化198】

40

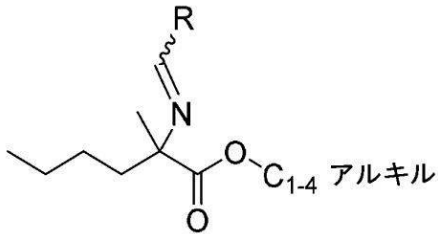


を有する、C₁～4アルキルアラニナトのイミンを形成する、ことと、

2a) C₁～4アルキルアラニナトのイミンと、求電子剤と、第2の塩基と、第2の溶媒と、を含む、第2の混合物を形成して、式:

50

【化 1 9 9】

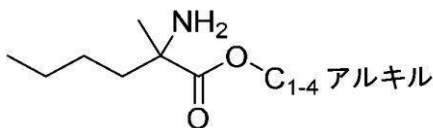


を有する、C₁～4アルキル 2-アミノ-2-メチルヘキサノエートのイミンを形成する、ことと、

10

2 b) C₁～4アルキル 2-アミノ-2-メチルヘキサノエートのイミンと、第 1 の酸と、第 3 の溶媒と、を含む、第 3 の反応混合物を形成して、C₁～4アルキル 2-アミノ-2-メチルヘキサノエート：

【化 2 0 0】



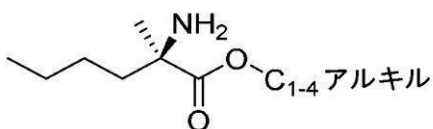
の塩を形成する、ことと、

20

2 c) C₁～4アルキル 2-アミノ-2-メチルヘキサノエートの塩と、第 3 の塩基と、第 4 の溶媒と、水と、を含む、第 4 の反応混合物を形成して、中性形態の C₁～4アルキル 2-アミノ-2-メチルヘキサノエートを形成する、ことと、

8) C₁～4アルキル 2-アミノ-2-メチルヘキサノエートと、第 2 の酸と、第 5 の溶媒と、を含む、第 5 の反応混合物を形成して、C₁～4アルキル (R) - 2-アミノ-2-メチルヘキサノエート：

【化 2 0 1】

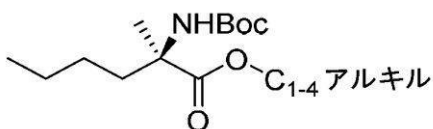


30

の第 1 の塩を形成する、ことと、

9) C₁～4アルキル (R) - 2-アミノ-2-メチルヘキサノエートの第 1 の塩と、B O C 保護試薬と、第 4 の塩基と、第 6 の溶媒と、を含む、第 6 の反応混合物を形成して、C₁～4アルキル (R) - 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチルヘキサノエート：

【化 2 0 2】



40

を形成する、ことと、

6) C₁～4アルキル (R) - 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチルヘキサノエートと、還元体と、プロモーターと、第 8 の溶媒と、を含む、第 8 の反応混合物を形成して、tert-ブチル (R) - (1-ヒドロキシ-2-メチルヘキサノ-2-イル) カルバメート：

50

【化 2 0 3】



を形成する、ことと、

7) *tert*-ブチル (R) - (1-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-2-イル) カルバメートと、第3の酸と、第9の溶媒と、を含む、第9の反応混合物を形成して、(R) - 2-アミノ-2-メチルヘキサン-1-オールを形成することと、を含む、

式中、Rは、非置換若しくは置換アリール、又は、非置換若しくは置換アリール-CH=CH-であってよい。

10

【0365】

いくつかの実施形態では、工程1、2a、2b、2c、8~9、及び6の式又は化合物のうちのいずれか1つにおけるC₁~4アルキルは、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、又は*tert*-ブチルであってよい。いくつかの実施形態では、工程1、2a、2b、2c、8~9、及び6の式又は化合物のうちのいずれか1つにおけるC₁~4アルキルは、イソプロピルであってよい。

【0366】

工程1、2a、2b、3c、6、及び7は、(R) - 2-アミノ-2-メチルヘキサン-1-オールの調製、経路1において上述されている。

20

【0367】

工程8に関して、C₁~4アルキル 2-アミノ-2-メチルヘキサノエート、第2の酸、第5の溶媒、C₁~4アルキル (R) - 2-アミノ-2-メチルヘキサノエートの第1の塩、及び反応温度は、本明細書に記載されている。

【0368】

いくつかの実施形態では、C₁~4アルキル 2-アミノ-2-メチルヘキサノエートは、イソプロピル 2-アミノ-2-メチルヘキサノエートであってよい。いくつかの実施形態では、イソプロピル 2-アミノ-2-メチルヘキサノエートは、2-メチルテトラヒドロフラン中の溶液であり得る。

【0369】

第2の酸は、アミノ酸（例えば、*N*-アセチル-L-ロイシン、*N*-アセチル-L-アスパラギン酸、又は*N*-アセチル-L-フェニルアラニン）、酒石酸又はその誘導体（例えば、ジベンゾイル-D-酒石酸、ジ-p-トルオイル-D-酒石酸、L-マンデル酸、又はO-アセチル-D-マンデル酸）であってよい。いくつかの実施形態では、第2の酸として、*N*-アセチル-L-ロイシンが挙げられる。いくつかの実施形態では、第2の酸は、*N*-アセチル-L-ロイシンであってよい。

30

【0370】

第5の溶媒は、エーテル（例えば、ジエチルエーテル、メチル*tert*-ブチルエーテル、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、又は1,2ジメトキシエタン）、ケトン（例えば、アセトン又はメチルイソブチルケトン）、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、又はイソプロパノール）、エステル（例えば、酢酸エチル、酢酸ブチル、又は酢酸イソブチル）、炭化水素溶媒（例えば、ヘキサン、*n*-ヘプタン、シクロヘキサン、又はメチルシクロヘキサン）、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第5の溶媒として、2-メチルテトラヒドロフランが挙げられる。いくつかの実施形態では、第5の溶媒は、2-メチルテトラヒドロフランであってよい。

40

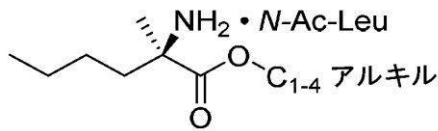
【0371】

いくつかの実施形態では、C₁~4アルキル (R) - 2-アミノ-2-メチルヘキサノエートの第1の塩は、イソプロピル (R) - 2-アミノ-2-メチルヘキサノエートの第1の塩であってよい。いくつかの実施形態では、C₁~4アルキル (R) - 2-アミノ-2-

50

メチルヘキサノエートの第1の塩は、式：

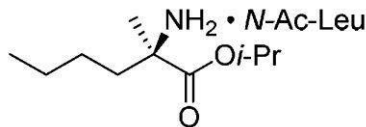
【化204】



のN-アセチル-L-ロイシン塩であってよい。

いくつかの実施形態では、C₁~4アルキル(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサノエートの第1の塩は、式：

【化205】



のN-アセチル-L-ロイシン塩であってよい。

【0372】

イソプロピル(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサノエートの第1の塩は、精製することなく、後続の工程9中で直接使用することができる。いくつかの実施形態では、イソプロピル(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサノエートのN-アセチル-L-ロイシン塩は、精製することなく、後続の工程9中で直接使用することができる。

【0373】

一般に、塩形成及び分割反応(すなわち、工程8)は、任意の好適な温度、例えば、0℃~80℃の温度で実施され得る。いくつかの実施形態では、塩形成及び分割反応の反応混合物は、20℃~50℃の温度であり得る。

【0374】

工程9に関して、C₁~4アルキル(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサノエートの第1の塩、BOC保護試薬、第4の塩基、第6の溶媒、C₁~4アルキル(R)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2-メチルヘキサノエート、及び反応温度は、本明細書に記載されている。

【0375】

いくつかの実施形態では、C₁~4アルキル(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサノエートの第1の塩は、イソプロピル(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサノエートの第1の塩であってよい。いくつかの実施形態では、イソプロピル(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサノエートの第1の塩は、N-アセチル-L-ロイシン塩であってよい。

【0376】

いくつかの実施形態では、BOC保護試薬は、ジ-tert-ブチルジカーボネート、ジ-tert-ブチル-イミノジカルボキシレート、又はtert-ブチルクロロホルメートであってよい。いくつかの実施形態では、BOC保護試薬として、ジ-tert-ブチルジカーボネートが挙げられる。いくつかの実施形態では、BOC保護試薬は、ジ-tert-ブチルジカーボネートであってよい。

【0377】

第6の溶媒は、エーテル(例えば、ジエチルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、又は1,2-ジメトキシエタン)、ケトン(例えば、アセトン又はメチルイソブチルケトン)、エステル(例えば、酢酸エチル、酢酸ブチル、又は酢酸イソブチル)、芳香族溶媒(例えば、トルエン又はキシレン)、塩素化溶媒(例えば、ジクロロメタン又は1,2-ジクロロエタン)、アルコール(例えば、エタノール、n-ブタノール、又は2プロパノール)、水、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第6の溶媒とし

10

20

30

40

50

て、水が挙げられる。いくつかの実施形態では、第6の溶媒は、水であってよい。

【0378】

いくつかの実施形態では、 $C_{1\sim4}$ アルキル(R)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチルヘキサノエートは、イソプロピル(R)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチルヘキサノエートであってよい。いくつかの実施形態では、イソプロピル(R)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチルヘキサノエートは、第5の溶媒中で単離することができる。いくつかの実施形態では、イソプロピル(R)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチルヘキサノエートは、メチルtert-ブチルエーテル中の溶液として単離され、精製及び／又はメチルtert-ブチルエーテルの除去をすることなく、後続工程で直接使用することができる。

10

【0379】

一般に、BOC保護反応(すなわち、工程9)は、任意の好適な温度、例えば、 $0^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ の温度で実施され得る。いくつかの実施形態では、BOC保護反応の反応混合物は、 $20^{\circ}\text{C}\sim 30^{\circ}\text{C}$ の温度であり得る。

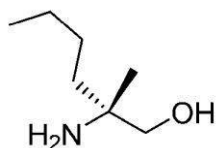
【0380】

3. (R)-2-アミノ-2-メチルヘキサン-1-オール塩の調製、経路3

いくつかの実施形態では、本開示は、(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサン-1-オール：

【化206】

20



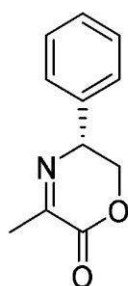
の塩を調製するための方法を提供し、

この方法は、

10) (R)-3-メチル-5-フェニル-5,6-ジヒドロ-2H-1,4-オキサジン-2-オン又はその塩と、基質と、脱水剤又は添加剤と、第1の溶媒と、を含む、第1の反応混合物を形成して、(R)-3-

30

【化207】



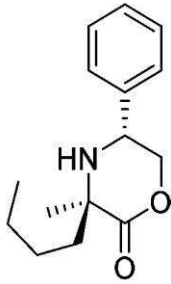
40

を形成することと、

11) (R)-3-メチル-5-フェニル-5,6-ジヒドロ-2H-1,4-オキサジン-2-オンと、ルイス酸と、求核剤と、第2の溶媒と、を含む、第2の反応混合物を形成して、(3R,5R)-3-ブチル-3-メチル-5-フェニルモルホリン-2-オン：

50

【化 2 0 8】

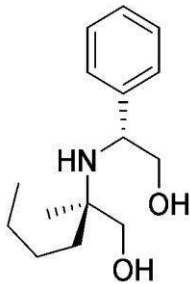


10

を形成する、ことと、

12) (3R, 5R) - 3 - ブチル - 3 - メチル - 5 - フェニルモルホリン - 2 - オン、還元剤と、第3の溶媒と、を含む、第3の反応混合物を形成して、(R) - 2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) アミノ) - 2 - メチルヘキサン - 1 - オール:

【化 2 0 9】



20

を形成する、ことと、

13) (R) - 2 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) アミノ) - 2 - メチルヘキサン - 1 - オール、水素源と、触媒と、酸と、第4の溶媒と、を含む、第4の反応混合物を形成して、(R) - 2 - アミノ - 2 - メチルヘキサン - 1 - オールの塩を提供する、ことと、を含む。

30

【0 3 8 1】

いくつかの実施形態では、(R) - 2 - アミノ - 2 - メチルヘキサン - 1 - オールは、図4のスキームに示されるように、工程10~13に従って調製することができる。

【0 3 8 2】

工程10に関して、基質、脱水剤又は添加剤、第1の溶媒、及び反応温度は、本明細書に記載されている。

【0 3 8 3】

基質は、ピルビン酸アルキル (例えば、ピルビン酸メチル又はピルビン酸エチル)、ピルビン酸、又は2, 2 - ジエトキシプロピオン酸エチルエステルであってよい。いくつかの実施形態では、基質として、ピルビン酸エチルが挙げられる。いくつかの実施形態では、基質は、ピルビン酸エチルであってよい。

40

【0 3 8 4】

脱水剤又は添加剤は、有機酸 (例えば、パラトルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、又はトリクロロ酢酸)、金属ハロゲン化物 (塩化リチウム、塩化マグネシウム、又は塩化亜鉛)、硫酸マグネシウム、硫酸ナトリウム、水の共沸除去 (例えば、ディーンスタークトラップ)、又は4 Åモレキュラーシーブであってよい。いくつかの実施形態では、脱水剤又は添加剤として、4 Åモレキュラーシーブが挙げられる。いくつかの実施形態では、脱水剤又は添加剤は、4 Åモレキュラーシーブであってよい。

【0 3 8 5】

50

第1の溶媒は、エーテル（例えば、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、シクロペンチルメチルエーテル、又はメチルtert-ブチルエーテル）、芳香族溶媒（例えば、トルエン、トリフルオロトルエン、ベンゼン、又はキシレン）、炭化水素溶媒（例えば、n-ヘプタン、シクロヘキサン、又はメチルシクロヘキサン）、アルコール溶媒（例えば、メタノール、エタノール、1-ブタノール、2,2,2-トリフルオロエタノール、又はヘキサフルオロイソプロパノール）、塩素化溶媒（例えば、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン（dichlorethane）、又はクロロホルム）、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第1の溶媒として、2,2,2-トリフルオロエタノールが挙げられる。いくつかの実施形態では、第1の溶媒は、2,2,2-トリフルオロエタノールであってよい。

10

【0386】

一般に、環化縮合反応（すなわち、工程10）は、任意の好適な温度、例えば、20℃～110℃の温度で実施され得る。いくつかの実施形態では、環化縮合反応の反応混合物は、20℃～還流温度の温度であり得る。いくつかの実施形態では、環化縮合反応の反応混合物は、加熱還流されてもよい。

【0387】

工程11に関して、ルイス酸、求核剤、第2の溶媒、及び反応温度は、本明細書に記載されている。

【0388】

ルイス酸は、三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート、塩化リチウム、塩化亜鉛、四塩化チタン、四塩化ケイ素、塩化アルミニウム、ヨウ化サマリウム（II）、塩化セリウム（III）、又は塩化ランタン（III）塩化リチウム錯体であってよい。いくつかの実施形態では、ルイス酸として、三フッ化ホウ素ジエチルエーテラートが挙げられる。いくつかの実施形態では、ルイス酸は、三フッ化ホウ素ジエチルエーテラートであってよい。

20

【0389】

求核剤は、n-ブチルマグネシウムクロリド、n-ブチルリチウム、又はn-ブチル亜鉛ブロミドであってよい。いくつかの実施形態では、求核剤として、n-ブチルマグネシウムクロリドが挙げられる。いくつかの実施形態では、求核剤は、n-ブチルマグネシウムクロリドであってよい。

【0390】

第2の溶媒は、エーテル（例えば、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、シクロペンチルメチルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、又はジエチルエーテル）、芳香族溶媒（例えば、トルエン又はトリフルオロトルエン）、炭化水素溶媒（n-ヘキサン、n-ヘプタン、シクロヘキサン、又はメチルシクロヘキサン）、塩素化溶媒（例えば、ジクロロメタン又はクロロベンゼン）、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第2の溶媒として、テトラヒドロフランが挙げられる。いくつかの実施形態では、第2の溶媒は、テトラヒドロフランであってよい。

30

【0391】

一般に、求核付加反応（すなわち、工程11）は、任意の好適な温度、例えば、-78℃～-40℃の温度で実施され得る。

40

【0392】

工程12に関して、還元剤、第3の溶媒、及び反応温度は、本明細書に記載されている。

【0393】

還元剤は、水素化ホウ素リチウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウム、水素化ビス（2-メトキシエトキシ）アルミニウムナトリウム、テトラヒドロフランとジメチルスルフィドのボラン錯体、水素化トリエチルホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム塩化アルミニウム錯体、リチウム9-ボラタビシクロ[3.3.1]ノナン、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化トリtert-ブトキシアルミニウムリチウム、又は水素化ホウ素カリウムであってよい。いくつかの実施形態では、還元剤として、水素

50

化ホウ素リチウムが挙げられる。いくつかの実施形態では、還元剤は、水素化ホウ素リチウムであってよい。

【0394】

第3の溶媒は、エーテル（例えば、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、シクロペンチルメチルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、又はジエチルエーテル）、芳香族溶媒（例えば、トルエン、キシレン、又はトリフルオロトルエン）、炭化水素溶媒（例えば、n-ヘキサン、n-ヘプタン、又はシクロヘキサン）、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第3の溶媒として、テトラヒドロフランが挙げられる。いくつかの実施形態では、第3の溶媒は、テトラヒドロフランであってよい。

10

【0395】

還元反応混合物（すなわち、工程12）は、添加剤を更に含むことができる。添加剤は、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、n-ブタノール、イソプロパノール、又はtert-ブタノール）であってよい。

【0396】

一般に、還元反応（すなわち、工程12）は、任意の好適な温度、例えば、-40℃～50℃の温度で実施され得る。いくつかの実施形態では、還元反応の反応混合物は、0℃～20℃の温度であり得る。

【0397】

工程13に関して、水素源、触媒、酸、第4の溶媒、(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサン-1-オールの塩、及び反応温度は、本明細書に記載されている。

20

【0398】

水素源は、水素ガス、ギ酸、ギ酸アンモニウム、シクロヘキセン、ヒドラジン、又は次亜リン酸ナトリウムであってよい。いくつかの実施形態では、水素源として、水素ガスが挙げられる。いくつかの実施形態では、水素源は、水素ガスであってよい。

【0399】

触媒は、水酸化パラジウム炭素、パラジウム炭素、又は酸化白金であってよい。いくつかの実施形態では、触媒として、水酸化パラジウム炭素が挙げられる。いくつかの実施形態では、触媒は、水酸化パラジウム炭素であってよい。

【0400】

酸は、スルホン酸（例えば、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、又はベンゼンスルホン酸）、鉱酸（例えば、塩酸又は硫酸）、又は有機酸（例えば、トリフルオロ酢酸）であってよい。いくつかの実施形態では、酸として、p-トルエンスルホン酸が挙げられる。いくつかの実施形態では、酸は、p-トルエンスルホン酸であってよい。

30

【0401】

第4の溶媒は、アルコール溶媒（例えば、メタノール、エタノール、又はイソプロパノール）、有機酸溶媒（例えば、酢酸又はギ酸）、エーテル（例えば、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、シクロペンチルメチルエーテル、又はtert-ブチルメチルエーテル）、極性非プロトン性溶媒（例えば、N-メチル-2-ピロリドン、N,N-ジメチルホルムアミド、又はN,N-ジメチルアセトアミド）、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第4の溶媒として、エタノールが挙げられる。いくつかの実施形態では、第4の溶媒は、エタノールであってよい。

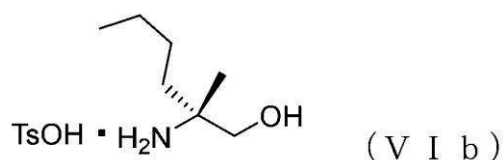
40

【0402】

いくつかの実施形態では、(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサン-1-オールの塩は、式V I b：

50

【化 2 1 0】



の化合物であってよい。

【0 4 0 3】

一般に、水素化反応（すなわち、工程 1 3）は、任意の好適な温度、例えば、0℃～85℃の温度で実施され得る。いくつかの実施形態では、水素化反応の反応混合物は、20℃～還流温度の温度であり得る。いくつかの実施形態では、水素化反応の反応混合物は、加熱還流されてもよい。

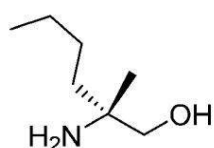
10

【0 4 0 4】

4. (R)-2-アミノ-2-メチルヘキサン-1-オールの塩の調製、経路 4

いくつかの実施形態では、本開示は、(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサン-1-オール：

【化 2 1 1】



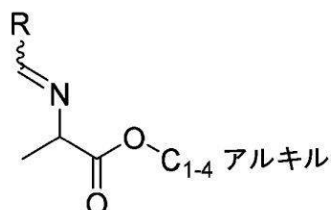
20

の塩を調製するための方法を提供し、

この方法は、

1) 式：

【化 2 1 2】

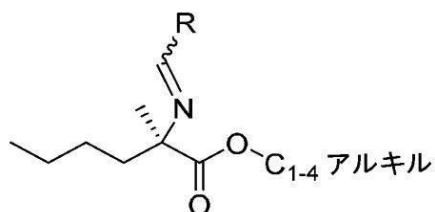


30

を有する、C₁～4 アルキルアラニナートのイミンと、

求電子剤と、第 1 の塩基と、第 1 の触媒と、第 1 の溶媒と、を含む、第 1 の反応混合物を形成して、式：

【化 2 1 3】



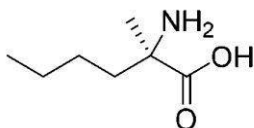
40

を有する、C₁～4 アルキル (R)-2-アミノ-2-メチルヘキサノエートのイミンを形成すること、

2 a) C₁～4 アルキル (R)-2-アミノ-2-メチルヘキサノエートのイミンと、第 1 の酸と、第 2 の溶媒と、を含む、第 2 の反応混合物を形成して、(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサノエート：

50

【化 2 1 4】

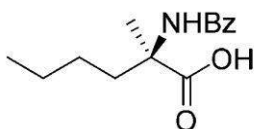


の粗第 1 の塩を形成する、ことと、

2 b) 第 2 の溶媒中の (R) - 2 - アミノ - 2 - メチルヘキサノエートの粗第 1 の塩をトリチュレートして、(R) - 2 - アミノ - 2 - メチルヘキサノエートの第 1 の塩を提供する、ことと、

3 a) (R) - 2 - アミノ - 2 - メチルヘキサノエートの第 1 の塩と、塩化ベンジルと、第 2 の塩基と、第 3 の溶媒と、水と、を含む、第 3 の反応混合物を形成して、式：

【化 2 1 5】

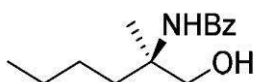


を有する、(R) - 2 - ベンズアミド - 2 - メチルヘキサノエートの塩を形成する、ことと、

3 b) (R) - 2 - ベンズアミド - 2 - メチルヘキサノエートの塩と、第 2 の酸と、第 4 の溶媒と、水と、を含む、第 4 の反応混合物を形成して、(R) - 2 - ベンズアミド - 2 - メチルヘキサノエートを形成する、ことと、

4 a) (R) - 2 - ベンズアミド - 2 - メチルヘキサノエートと、第 1 の還元剤と、第 5 の溶媒と、を含む、第 5 の反応混合物を形成して、式：

【化 2 1 6】



を有する、(R) - N - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルヘキサン - 2 - イル) ベンズアミド

又はその塩を形成する、ことと、

4 b) (R) - N - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルヘキサン - 2 - イル) ベンズアミド又はその塩と、第 2 の還元剤と、第 2 の触媒と、第 3 の酸と、第 6 の溶媒と、を含む、第 6 の反応混合物を形成して、(R) - 2 - アミノ - 2 - メチルヘキサン - 1 - オールの塩を提供することと、を含む、

式中、R は、非置換若しくは置換アリール、又は、非置換若しくは置換アリール - CH = CH - であってよい。

【0 4 0 5】

いくつかの実施形態では、(R) - 2 - アミノ - 2 - メチルヘキサン - 1 - オールは、図 1 4 のスキームに示されるように、工程 1 ~ 4 に従って調製することができる。

【0 4 0 6】

いくつかの実施形態では、工程 1 の式又は化合物のうちのいずれか 1 つにおける C₁ ~ 4 アルキルは、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、sec - ブチル、又は tert - ブチルであってよい。いくつかの実施形態では、工程 1 の式又は化合物のうちのいずれか 1 つにおける C₁ ~ 4 アルキルとして、イソプロピルが挙げられる。いくつかの実施形態では、工程 1 の式又は化合物のうちのいずれか 1 つにおける C₁ ~ 4 アルキルは、イソプロピルであってよい。いくつかの実施形態では、工程 1 の式又は化合物のうちのいずれか 1 つにおける C₁ ~ 4 アルキルとして、tert - ブチルが挙げられる。いくつかの実施形態では、工程 1 の式又は化合物のうちのいずれか 1 つにおける C₁ ~ 4 アル

10

20

30

40

50

キルは、*tert*-ブチルであってよい。

【0407】

工程1における $C_1 \sim 4$ アルキルアラニナトのイミンは、本明細書に記載の方法、例えば、セクションFのセクション1、及び実施例8に従って調製することができる。

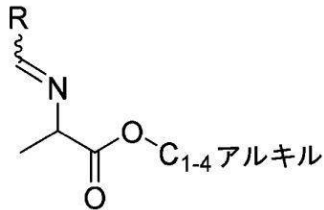
【0408】

工程1に関して、 $C_1 \sim 4$ アルキルアラニナトのイミン、求電子剤、第1の塩基、第1の触媒、第1の溶媒、 $C_1 \sim 4$ アルキル(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサノエートのイミン、及び反応温度は、本明細書に記載されている。

【0409】

いくつかの実施形態では、 $C_1 \sim 4$ アルキルアラニナトのイミンは、式：

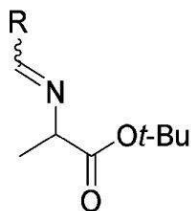
【化217】



を有し、

式中、Rは、フェニル、2-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、2-フェニルビニル、2-(4-メチルフェニル)ビニル、2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)ビニル、2-メチルフェニル、4-メチルフェニル、又は4-メトキシフェニルであってよい。いくつかの実施形態では、Rとして、4-クロロフェニルが挙げられる。いくつかの実施形態では、 $C_1 \sim 4$ アルキルアラニナトのイミンは、式：

【化218】



を有する、*tert*-ブチルのイミンであってよく、

式中、Rは、フェニル、2-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、2-フェニルビニル、2-(4-メチルフェニル)ビニル、2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)ビニル、2-メチルフェニル、4-メチルフェニル、又は4-メトキシフェニルであってよい。いくつかの実施形態では、Rは、4-クロロフェニルであってよい。いくつかの実施形態では、*tert*-ブチルアラニナトのイミンは、*tert*-ブチル2-((4-クロロベンジリデン)アミノ)プロパノエート：

10

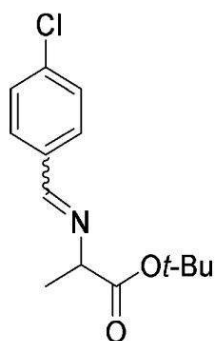
20

30

40

50

【化 2 1 9】



であってよい。

いくつかの実施形態では、tert-ブチルアラニナトのイミンは、トルエン中のtert-ブチル2-((4-クロロベンジリデン)アミノ)プロパノエートの溶液であってよい。

【0 4 1 0】

いくつかの実施形態では、求電子剤は、n-臭化ブチル、n-ヨウ化ブチル、n-ブチルメタンスルホネート、n-ブチル4-メチルベンゼンスルホネート、又はn-ブチルサルフェートであってよい。いくつかの実施形態では、求電子剤として、n-臭化ブチルが挙げられる。いくつかの実施形態では、求電子剤は、n-臭化ブチルであってよい。

【0 4 1 1】

第1の塩基は、水酸化物（例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウム、水酸化ルビジウム、水酸化バリウム、水酸化カルシウム、又は水酸化テトラ-n-ブチルアンモニウム）、アルコキシド（例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド、カリウムイソプロポキシド、又はナトリウムtert-ペントキシド）、炭酸塩（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ルビジウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、炭酸ストロンチウム、炭酸バリウム、又は炭酸アンモニウム）、水素化物（例えば、水素化ナトリウム又は水素化カリウム）、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第1の塩基として、水酸化カリウム及び炭酸カリウムが挙げられる。いくつかの実施形態では、第1の塩基は、水酸化カリウム及び炭酸カリウムであってよい。

【0 4 1 2】

いくつかの実施形態では、第1の触媒は、キラル補助基であってよい。いくつかの実施形態では、第1の触媒は、N-ベンジルシンコニジニウムクロリド、N-ベンジルシンコニジニウムブロミド、N-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]シンコニジニウムブロミド、N-(9-アントラセニルメチル)シンコニジニウムクロリド、(11bS)-(+) -4,4-ジブチル-4,5-ジヒドロ-2,6-ビス(3,4,5-トリフルオロフェニル)-3H-ジナフト[2,1-c:1',2'-e]アゼピニウムブロミド、(11bS)-4,4-ジブチル-4,5-ジヒドロ-2,6-ビス[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3H-ジナフト[2,1-c:1',2'-e]ホスフェピニウムブロミド、又はO-アリル-N-(9-アントラセニルメチル)シンコニジニウムブロミドであってよい。いくつかの実施形態では、第1の触媒として、N-ベンジルシンコニウム(benzylcinchonium)クロリド(BCNC)が挙げられる。いくつかの実施形態では、第1の触媒は、N-ベンジルシンコニウムクロリド(BCNC)であってよい。

【0 4 1 3】

いくつかの実施形態では、第1の溶媒は、エーテル（例えば、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジブチルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、又はシクロペンチルメチルエーテル）、塩素化溶媒（例えば、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、又はクロロベンゼン）、芳香族溶媒（例えば、トルエン、キシレン、アニソール、又はトリフルオロトルエン）、水、又はこれらの組み合わ

10

20

30

40

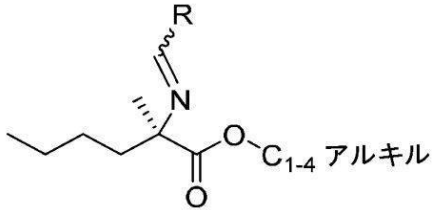
50

せであってよい。いくつかの実施形態では、第1の溶媒として、トルエンが挙げられる。
いくつかの実施形態では、第1の溶媒は、トルエンであってよい。

【0414】

いくつかの実施形態では、C₁~4アルキル-2-アミノ-2-メチルヘキサノエートのイミンは、式：

【化220】



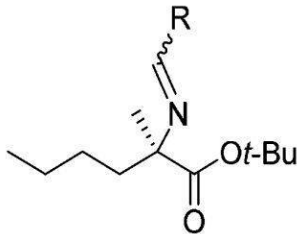
10

を有し、

式中、Rは、フェニル、2-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、2-フェニルビニル、2-(4-メチルフェニル)ビニル、2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)ビニル、2-メチルフェニル、4-メチルフェニル、又は4-メトキシフェニルであってよい。いくつかの実施形態では、Rは、4-クロロフェニルであってよい。いくつかの実施形態では、C₁~4アルキル(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサノエートのイミンは、式：

20

【化221】

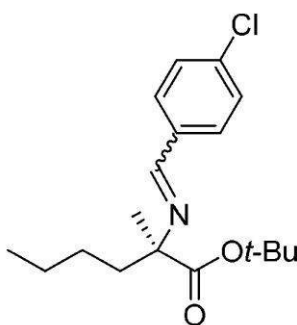


を有する、tert-ブチル(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサノエートのイミンであってよく、

30

式中、Rは、フェニル、2-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、2-フェニルビニル、2-(4-メチルフェニル)ビニル、2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)ビニル、2-メチルフェニル、4-メチルフェニル、又は4-メトキシフェニルであってよい。いくつかの実施形態では、Rは、4-クロロフェニルであってよい。いくつかの実施形態では、tert-ブチル(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサノエートのイミンは、tert-ブチル(R)-2-(クロロベンジリデンアミノ)-2-メチルヘキサノエート：

【化222】



40

であってよい。

【0415】

50

いくつかの実施形態では、 $C_1 \sim 4$ アルキル(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサノエートのイミンは、第1の溶媒を除去した後、後続工程で直接使用することができる。いくつかの実施形態では、アルキル化反応が完了すると、tert-ブチル(R)-2-(クロロベンジリデンアミノ)-2-メチルヘキサノエートは、第1の溶媒を除去した後、後続工程で直接使用することができる。

【0416】

いくつかの実施形態では、完了時の第1の反応混合物は、第1の溶媒を除去することなく、後続工程で直接使用することができる。いくつかの実施形態では、アルキル化反応が完了すると、tert-ブチル(R)-2-(クロロベンジリデンアミノ)-2-メチルヘキサノエートと、トルエンと、を含む、第2の反応混合物を、溶媒を除去することなく後続工程で直接使用することができる。

10

【0417】

一般に、アルキル化反応(すなわち、工程1)は、任意の好適な温度、例えば、 $-10^{\circ}\text{C} \sim 40^{\circ}\text{C}$ の温度で実施され得る。いくつかの実施形態では、アルキル化反応の反応混合物は、 $0^{\circ}\text{C} \sim 30^{\circ}\text{C}$ の温度であり得る。

【0418】

いくつかの実施形態では、工程2は、工程2a及び2bに記載されるように2つの工程を含む。

【0419】

いくつかの実施形態では、工程2a及び2bに関して、 $C_1 \sim 4$ アルキル(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサノエートのイミン、第1の酸、第2の溶媒、(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサノエートの第1の塩、及び反応温度は、本明細書に記載されている。

20

【0420】

いくつかの実施形態では、イミンは、tert-ブチル(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサノエートのイミンであってよい。いくつかの実施形態では、イミンは、tert-ブチル(R)-2-(クロロベンジリデンアミノ)-2-メチルヘキサノエートのイミンであってよい。いくつかの実施形態では、イミンは、tert-ブチル(R)-2-(クロロベンジリデンアミノ)-2-メチルヘキサノエート及びトルエンを含む、工程1の反応混合物であってよい。

【0421】

いくつかの実施形態では、第1の酸は、鉱酸(例えば、塩酸、リン酸、硫酸、クロロ硫酸、又は発煙硫酸)、有機酸(例えば、メタンスルホン酸、フマル酸、酢酸、ギ酸、又はアスコルビン酸)、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第1の酸として、塩酸が挙げられる。いくつかの実施形態では、第1の酸は、塩酸であってよい。いくつかの実施形態では、第1の酸は、水溶液中にあってよい。いくつかの実施形態では、第1の酸として、塩酸の水溶液が挙げられる。いくつかの実施形態では、第1の酸は、塩酸の水溶液であってよい。

30

【0422】

いくつかの実施形態では、(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサノエートの第1の塩は、その塩酸塩であってよい。

40

【0423】

いくつかの実施形態では、第2の溶媒は、芳香族溶媒(トルエン、キシレン、又はトリフルオロトルエン)、エーテル(例えば、ジエチルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、テトラヒドロフラン、又は1,4-ジオキサン)、塩素化溶媒(例えば、ジクロロメタン又は1,2-ジクロロエタン)、アルコール(例えば、エタノール、2-プロパノール、1-ブタノール、tert-ブタノール、2-メチルブタン-2-オール、又はトリフルオロエタノール)、炭化水素溶媒(例えば、n-ヘプタン、ヘキサン、シクロヘキサン、又はメチルシクロヘキサン)、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第2の溶媒として、2-プロパノールが挙げられる。いくつかの実施形態では、第2の溶媒は、2-プロパノールであってよい。いくつかの実施形態では、第2

50

の溶媒として、トルエン及び２－プロパノールが挙げられる。いくつかの実施形態では、第２の溶媒は、トルエン及び２－プロパノールであってよい。

【０４２４】

いくつかの実施形態では、（Ｒ）－２－アミノ－２－メチルヘキサノエートの粗第１の塩を、第２の溶媒と共にトリチュレートし、（Ｒ）－２－アミノ－２－メチルヘキサノエートの第１の塩を提供してもよい。いくつかの実施形態では、（Ｒ）－２－アミノ－２－メチルヘキサノエートの粗第１の塩を、トルエンと共にトリチュレートし、（Ｒ）－２－アミノ－２－メチルヘキサノエートの第１の塩を提供してもよい。いくつかの実施形態では、（Ｒ）－２－アミノ－２－メチルヘキサノエートの粗塩酸塩を、トルエンと共にトリチュレートし、（Ｒ）－２－アミノ－２－メチルヘキサノエートの塩酸塩を提供してもよい。いくつかの実施形態では、（Ｒ）－２－アミノ－２－メチルヘキサノエートの第１の塩は、精製することなく、後続工程で直接使用することができる。いくつかの実施形態では、（Ｒ）－２－アミノ－２－メチルヘキサノエートの塩酸塩は、精製することなく、後続工程で直接使用することができる。

10

【０４２５】

一般に、加水分解反応（すなわち、工程２ａ）は、任意の好適な温度、例えば、２０℃～８０℃の温度で実施され得る。いくつかの実施形態では、加水分解反応の反応混合物は、５０℃～７０℃の温度であり得る。一般に、トリチュレーション（すなわち、工程２ｂ）は、任意の好適な温度、例えば、１０℃～４０℃の温度で実施され得る。いくつかの実施形態では、トリチュレーションは室温であってもよい。

20

【０４２６】

いくつかの実施形態では、工程３は、工程３ａ及び３ｂに記載されるように２つの工程を含む。

【０４２７】

いくつかの実施形態では、工程３ａに関して、（Ｒ）－２－アミノ－２－メチルヘキサノエートの第１の塩、第２の塩基、第３の溶媒、（Ｒ）－２－ベンズアミド－２－メチルヘキサノエートの塩、及び反応温度は、本明細書に記載されている。

【０４２８】

いくつかの実施形態では、（Ｒ）－２－アミノ－２－メチルヘキサノエートの第１の塩は、その塩酸塩である。

30

【０４２９】

いくつかの実施形態では、第２の塩基は、水酸化物（例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化セシウム、又は水酸化テトラ－*n*－ブチルアンモニウム）、アルコキシド（例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウム*tert*－ブトキシド、カリウム*tert*－ブトキシド、又はナトリウム*tert*－ペントキシド）、炭酸塩（例えば、炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム）、水素化物（例えば、水素化ナトリウム又は水素化カリウム）、アミン（例えば、トリエチルアミン、トリー－*n*－ブチルアミン、*N*，*N*’－ジイソプロピルエチルアミン、*N*－メチルピロリジン、*N*－メチルモルホリン、ピリジン、２，６－ルチジン、コリジン、又は４－ジメチルアミノピリジン）、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第２の塩基は、水溶液中にあってよい。いくつかの実施形態では、第２の塩基として、水酸化ナトリウムの水溶液が挙げられる。いくつかの実施形態では、第２の塩基は、水酸化ナトリウムの水溶液であってよい。

40

【０４３０】

いくつかの実施形態では、第３の溶媒は、エーテル（例えば、テトラヒドロフラン、２－メチルテトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジブチルエーテル、メチル*tert*－ブチルエーテル、又はシクロペンチルメチルエーテル）、塩素化溶媒（例えば、ジクロロメタン、１，２－ジクロロエタン、又はクロロベンゼン）、芳香族溶媒（例えば、トルエン、キシレン、アニソール、又はトリフルオロトルエン）、水、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第３の溶媒として、水が挙げられる。いくつかの実施形態では、第３の溶媒は、水であってよい。

50

【0431】

いくつかの実施形態では、(R)-2-ベンズアミド-2-メチルヘキサノエートの塩は、そのナトリウム塩であってよい。いくつかの実施形態では、(R)-2-ベンズアミド-2-メチルヘキサノエートのナトリウム塩は、精製することなく直接使用することができる。

【0432】

一般に、保護反応（すなわち、工程3a）は、任意の好適な温度、例えば、-10℃～50℃の温度で実施され得る。いくつかの実施形態では、保護反応の反応混合物は、0℃～30℃の温度であり得る。

【0433】

いくつかの実施形態では、工程3bに関して、(R)-2-ベンズアミド-2-メチルヘキサノエートの塩、第2の酸、第4の溶媒、及び反応温度は、本明細書に記載されている。

【0434】

いくつかの実施形態では、(R)-2-ベンズアミド-2-メチルヘキサノエートの塩は、そのナトリウム塩である。

【0435】

いくつかの実施形態では、第2の酸は、鉱酸（塩酸、臭化水素酸、リン酸、又は硫酸）、有機酸（例えば、トリクロロ酢酸又はギ酸）、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第2の酸は、水溶液中にあってよい。いくつかの実施形態では、第2の酸として、塩酸の水溶液が挙げられる。いくつかの実施形態では、第2の酸は、塩酸の水溶液であってよい。

【0436】

いくつかの実施形態では、第4の溶媒は、エーテル（例えば、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジブチルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、又はシクロペンチルメチルエーテル）、塩素化溶媒（例えば、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、又はクロロベンゼン）、芳香族溶媒（トルエン、キシレン、アニソール、又はトリフルオロトルエン）、アルコール（例えば、2-プロパノール、2-ブタノール、tert-ブタノール、2-メチルブタン-2-オール、2,2,2-トリフルオロエタノール、又はヘキサフルオロ-2-プロパノール）、ケトン（メチルイソブチルケトン、又はメチルエチルケトン）、エステル（例えば、酢酸イソプロピル、又はn-酢酸ブチル）、水、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第4の溶媒として、水が挙げられる。いくつかの実施形態では、第4の溶媒は、水であってよい。

【0437】

一般に、酸性化反応（すなわち、工程3b）は、任意の好適な温度、例えば、-10℃～50℃の温度で実施され得る。いくつかの実施形態では、酸性化反応の反応混合物は、0℃～30℃の温度であり得る。

【0438】

いくつかの実施形態では、工程4は、工程4a及び4bに記載されるように2つの工程を含む。

【0439】

いくつかの実施形態では、工程4aに関して、第1の還元剤、第5の溶媒、及び反応温度は、本明細書に記載されている。

【0440】

いくつかの実施形態では、第1の還元剤は、エステル基（例えば、イソプロピルエステル）を対応する-CH₂OHに還元することができる任意の好適な還元剤であり得る。いくつかの実施形態では、第1の還元剤は、ジボラン、ボランテトラヒドロフラン錯体、ボランジメチルスルフィド錯体、ボランドデシルメチルスルフィド錯体、ボランジメチルアミン錯体、ボランアンモニア錯体、ボランピリジン錯体、ボラントリメチルアミン錯体、

10

20

30

40

50

ボランN, N-ジエチルアニリン錯体、ボランモルホリン錯体、ボランメチル6-モルホリノヘキシルスルフィド錯体、ボランジフェニルホスフィン錯体、水素化ホウ素ナトリウム/三フッ化ホウ素、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウム、又は水素化ジイソブチルアルミニウムであってよい。いくつかの実施形態では、第1の還元剤として、ボラントラヒドロフラン錯体が挙げられる。いくつかの実施形態では、第1の還元剤は、ボラントラヒドロフラン錯体であってよい。

【0441】

いくつかの実施形態では、第5の溶媒は、エーテル（例えば、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、シクロペンチルメチルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、又はジエチルエーテル）、芳香族溶媒（例えば、トルエン、キシレン、又はトリフルオロトルエン）、炭化水素溶媒（例えば、n-ヘキサン、n-ヘプタン、又はシクロヘキサン）、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第5の溶媒として、テトラヒドロフランが挙げられる。いくつかの実施形態では、第5の溶媒は、テトラヒドロフランであってよい。

【0442】

一般に、還元反応（すなわち、工程4a）は、任意の好適な温度、例えば、-40℃~80℃の温度で実施され得る。いくつかの実施形態では、還元反応の反応混合物は、25℃~65℃の温度であり得る。

【0443】

いくつかの実施形態では、工程4bに関して、第2の還元剤、第2の触媒、第3の酸、第6の溶媒、(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサン-1-オール塩、及び反応温度は、本明細書に記載されている。

【0444】

いくつかの実施形態では、第2の還元剤は、水素ガス、ギ酸、ギ酸アンモニウム、シクロヘキセン、ヒドラジン、次亜リン酸ナトリウム、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第2の還元剤として、水素ガスが挙げられる。いくつかの実施形態では、第2の還元剤は、水素ガスであってよい。

【0445】

いくつかの実施形態では、第2の触媒は、パラジウム触媒であってよい。いくつかの実施形態では、第2の触媒は、水酸化パラジウム炭素、パラジウム炭素、白金炭素、又は酸化白金であってよい。いくつかの実施形態では、第2の触媒として、水酸化パラジウム炭素が挙げられる。いくつかの実施形態では、第2の触媒は、水酸化パラジウム炭素であってよい。

【0446】

いくつかの実施形態では、第3の酸は、スルホン酸（例えば、パラートルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、又はベンゼンスルホン酸）、鉱酸（例えば、塩酸又は硫酸）、有機酸（例えば、トリフルオロ酢酸）であってよい。いくつかの実施形態では、第3の酸として、パラートルエンスルホン酸が挙げられる。いくつかの実施形態では、第3の酸は、パラートルエンスルホン酸であってよい。

【0447】

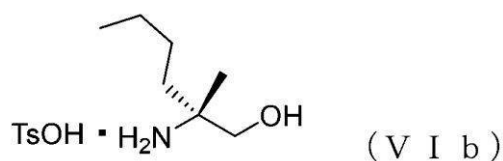
いくつかの実施形態では、第6の溶媒は、エーテル（例えば、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジブチルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、又はシクロペンチルメチルエーテル）、塩素化溶媒（例えば、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、又はクロロベンゼン）、芳香族溶媒（トルエン、キシレン、アニソール、又はトリフルオロトルエン）、アルコール（例えば、エタノール、2-プロパノール、2-ブタノール、tert-ブタノール、2-メチルブタン-2-オール、2,2,2-トリフルオロエタノール、又はヘキサフルオロ-2-プロパノール）、ケトン（例えば、メチルイソブチルケトン、又はメチルエチルケトン）、エステル（例えば、酢酸イソプロピル又はn-酢酸ブチル）、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第6の溶媒として、エタノールが挙げられる。いくつかの実施

形態では、第 6 の溶媒は、エタノールであってよい。

【0448】

いくつかの実施形態では、(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサン-1-オールは、式 V I b :

【化223】



10

の化合物であってよい。

【0449】

一般に、Bz脱保護反応（すなわち、工程4b）は、任意の好適な温度、例えば、0℃～85℃の温度で実施され得る。いくつかの実施形態では、Bz脱保護反応の反応混合物は、20℃～80℃の温度であり得る。

【0450】

あるいは、いくつかの実施形態では、工程4bのBz脱保護反応は、臭素を伴う四酢酸鉛又は過ヨウ素酸ナトリウムを用いて達成することができる。

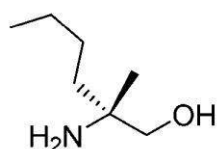
【0451】

5. (R)-2-アミノ-2-メチルヘキサン-1-オールの塩の調製、経路5

20

いくつかの実施形態では、本開示は、(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサン-1-オール:

【化224】



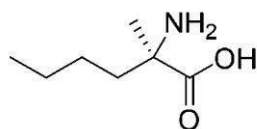
の塩を調製する方法を提供し、

この方法は、

30

1) (R)-2-アミノ-2-メチルヘキサノエート:

【化225】



の第1の塩と、

還元剤と、第1の溶媒と、を含む、第1の反応混合物を形成して、式:

【化226】

40



を有する、(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサン-1-オールを形成する、ことと、

2) (R)-2-アミノ-2-メチルヘキサン-1-オールと、酸と、第2の溶媒と、を含む、第2の反応混合物を形成して、(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサン-1-オールの塩を提供することと、を含む。

【0452】

いくつかの実施形態では、(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサン-1-オールは、図15のスキームに示されるように、工程1及び2に従って調製することができる。

50

【0453】

いくつかの実施形態では、工程1に関して、(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサノエートの第1の塩、還元剤、第1の溶媒、及び反応温度は、本明細書に記載されている。

【0454】

いくつかの実施形態では、(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサノエートの第1の塩は、その塩酸塩である。

【0455】

いくつかの実施形態では、還元剤は、エステル基（例えば、イソプロピルエステル）を対応する $-CH_2OH$ に還元することができる任意の好適な還元剤であり得る。いくつかの実施形態では、還元剤は、ジボラン、ボランジメチルスルフィド錯体、ボラントデシルメチルスルフィド錯体、ボランジメチルアミン錯体、ボランアンモニア錯体、ボランピリジン錯体、ボラントリメチルアミン錯体、ボランN,N-ジエチルアニリン錯体、ボランモルホリン錯体、ボランメチル6-モルホリノヘキシルスルフィド錯体、水素化ホウ素ナトリウム/三フッ化ホウ素、水素化ジイソブチルアルミニウム、又は水素化アルミニウムリチウムであってよい。いくつかの実施形態では、還元剤として、水素化アルミニウムリチウムが挙げられる。いくつかの実施形態では、還元剤は、水素化アルミニウムリチウムであってよい。

【0456】

いくつかの実施形態では、第1の溶媒は、エーテル（例えば、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、シクロペンチルメチルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、又はジエチルエーテル）、芳香族溶媒（例えば、トルエン、キシレン、又はトリフルオロトルエン）、炭化水素溶媒（例えば、n-ヘキサン、n-ヘプタン、又はシクロヘキサン）、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第1の溶媒として、テトラヒドロフランが挙げられる。いくつかの実施形態では、第1の溶媒は、テトラヒドロフランであってよい。

【0457】

一般に、還元反応（すなわち、工程1）は、任意の好適な温度、例えば、 $0^{\circ}C \sim 40^{\circ}C$ の温度で実施され得る。いくつかの実施形態では、還元反応の反応混合物は、 $10^{\circ}C \sim 20^{\circ}C$ の温度であり得る。

【0458】

いくつかの実施形態では、工程2に関して、酸、第2の溶媒、(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサノ-1-オールの塩、及び反応温度は、本明細書に記載されている。

【0459】

いくつかの実施形態では、酸は、スルホン酸（例えば、パラートルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、又はベンゼンスルホン酸）、鉱酸（例えば、塩酸又は硫酸）、有機酸（例えば、トリフルオロ酢酸）、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、酸として、パラートルエンスルホン酸が挙げられる。いくつかの実施形態では、酸は、パラートルエンスルホン酸であってよい。

【0460】

いくつかの実施形態では、第2の溶媒は、アルコール（メタノール、エタノール、n-プロパノール、又はn-ブタノール）、エーテル（例えば、ジエチルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、又は1,2-ジメトキシエタン）、芳香族溶媒（例えば、トルエン、キシレン、フルオロベンゼン、又はトリフルオロトルエン）、塩素化溶媒（例えば、ジクロロメタン又は1,2-ジクロロエタン）、ケトン（例えば、アセトン又はメチルイソブチルケトン）、エステル（例えば、酢酸エチル、酢酸ブチル、又は酢酸イソブチル）、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第2の溶媒として、エタノールが挙げられる。いくつかの実施形態では、第2の溶媒は、エタノールであってよい。

【0461】

いくつかの実施形態では、(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサノ-1-オールの塩

10

20

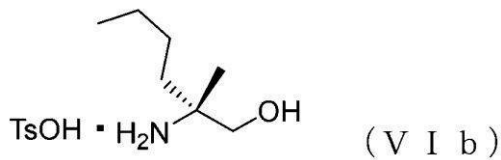
30

40

50

は、式 V I b :

【化 2 2 7】



の化合物であってよい。

【 0 4 6 2 】

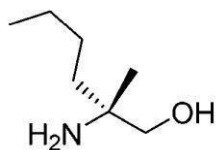
一般に、酸性化反応（すなわち、工程 2）は、任意の好適な温度、例えば、0℃～10℃の温度で実施され得る。いくつかの実施形態では、酸性化反応の反応混合物は、15℃～30℃の温度であり得る。

【 0 4 6 3 】

6. (R)-2-アミノ-2-メチルヘキサン-1-オール塩の調製、経路 6

いくつかの実施形態では、本開示は、(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサン-1-オール :

【化 2 2 8】



の塩を調製する方法を提供し、

この方法は、

1) 式 :

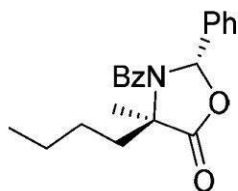
【化 2 2 9】



を有する、(2S, 4R)-3-ベンゾイル-4-メチル-2-フェニルオキサゾリジン-5-オン

又はその塩と、求電子剤と、塩基と、第 1 の溶媒と、を含む、第 1 の反応混合物を形成して、式 :

【化 2 3 0】



を有する、(2S, 4R)-3-ベンゾイル-4-ブチル-4-メチル-2-フェニルオキサゾリジン-5-オン

又はその塩を形成する、ことと、

2) (2S, 4R)-3-ベンゾイル-4-ブチル-4-メチル-2-フェニルオキサゾリジン-5-オン又はその塩と、酸と、任意に第 2 の溶媒と、を含む、第 2 の反応混合物を形成して、(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサン-1-オール塩を形成する、ことと、を含む。

【0464】

いくつかの実施形態では、(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサン-1-オールは、図16のスキームに示されるように、工程1及び2に従って調製することができる。

【0465】

いくつかの実施形態では、工程1に関して、求電子剤、塩基、第1の溶媒、及び反応温度は、本明細書に記載されている。

【0466】

いくつかの実施形態では、求電子剤は、n-臭化ブチル、n-ヨウ化ブチル、n-ブチルメタンスルホネート、n-ブチル4-メチルベンゼンスルホネート、又はn-ブチルサルフェートであってよい。いくつかの実施形態では、求電子剤として、n-ヨウ化ブチルが挙げられる。いくつかの実施形態では、求電子剤は、n-ヨウ化ブチルであってよい。

10

【0467】

いくつかの実施形態では、塩基は、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジエチルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムジメチルアミド、リチウム2,2,6,6-テトラメチルピペリジド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド、又は水素化ナトリウムであってよい。いくつかの実施形態では、塩基として、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドが挙げられる。いくつかの実施形態では、塩基は、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドであってよい。

20

【0468】

いくつかの実施形態では、第1の溶媒は、芳香族溶媒(例えば、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、フルオロベンゼン、又はトリフルオロトルエン)、エーテル(例えば、ジエチルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、又は1,4-ジオキサン)、塩素化溶媒(例えば、ジクロロメタン、又はクロロベンゼン)、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第1の溶媒として、テトラヒドロフランが挙げられる。いくつかの実施形態では、第1の溶媒は、テトラヒドロフランであってよい。

【0469】

一般に、アルキル化反応(すなわち、工程1)は、任意の好適な温度、例えば、-100℃~0℃の温度で実施され得る。いくつかの実施形態では、アルキル化反応の反応混合物は、-78℃~-50℃の温度であり得る。

30

【0470】

いくつかの実施形態では、工程1のアルキル化反応はまた、添加剤を含んでもよい。好適な添加剤として、ヘキサメチルホスホラミド、1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン、及び1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0471】

いくつかの実施形態では、工程2に関して、酸、第2の溶媒、(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサン-1-オールの塩、及び反応温度は、本明細書に記載されている。

【0472】

いくつかの実施形態では、酸は、鉱酸(例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、又はリン酸)、スルホン酸(例えば、パラトルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、又はベンゼンスルホン酸)、有機酸(例えば、トリフルオロ酢酸)であってよい。いくつかの実施形態では、酸として、塩酸が挙げられる。いくつかの実施形態では、酸として、塩酸の水溶液が挙げられる。いくつかの実施形態では、酸は、塩酸であってよい。いくつかの実施形態では、酸は、塩酸の水溶液であってよい。

40

【0473】

いくつかの実施形態では、第2の溶媒は存在しない。いくつかの実施形態では、第2の溶媒は、存在する場合、アルコール(例えば、メタノール、エタノール、又は2-プロパノール)、エーテル(例えば、ジエチルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、テ

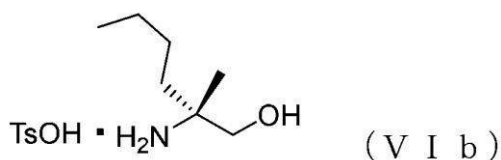
50

トラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、又は1,2-ジメトキシエタン)、芳香族溶媒(トルエン、キシレン、フルオロベンゼン、又はトリフルオロトルエン)、塩素化溶媒(例えば、ジクロロメタン又は1,2-ジクロロエタン)、エステル(例えば、酢酸エチル、酢酸ブチル、又は酢酸イソブチル)、水、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第2の溶媒として、水が挙げられる。いくつかの実施形態では、第2の溶媒は、水であってよい。

【0474】

いくつかの実施形態では、(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサン-1-オールの塩は、式V I b:

【化231】

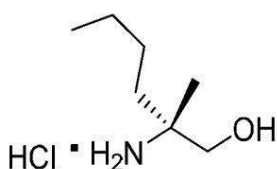


の化合物であってよい。

【0475】

いくつかの実施形態では、(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサン-1-オールは、式:

【化232】



の化合物であってよい。

【0476】

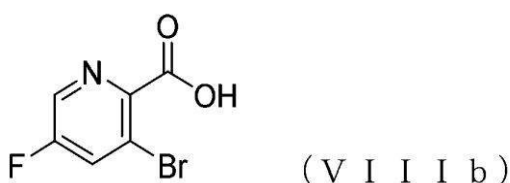
一般に、加水分解反応(すなわち、工程2)は、任意の好適な温度、例えば、0℃~120℃の温度で実施され得る。いくつかの実施形態では、加水分解反応の反応混合物は、60℃~100℃の温度であり得る。

【0477】

7. 式V I I I bの化合物の調製、経路1

いくつかの実施形態では、本開示は、式I I I b:

【化233】



の化合物又はその塩を調製するための方法を提供し、この方法は、

14) 2,3-ジブromo-5-フルオロピリジン又はその塩と、第1のヨウ素化試薬と、添加剤と、第1の溶媒と、を含む、第1の反応混合物を形成して、3-bromo-5-フルオロ-2-ヨードピリジン:

【化234】



10

20

30

40

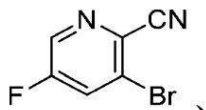
50

又はその塩を形成する、こと、又は

17) 2, 3-ジブromo-5-フルオロピリジン又はその塩と、第2のヨウ素化試薬と、触媒と、第1のリガンドと、第2の溶媒と、を含む、第2の反応混合物を形成して、3-ブromo-5-フルオロ-2-ヨードピリジン又はその塩を形成する、ことと、

15) 3-ブromo-5-フルオロ-2-ヨードピリジン又はその塩と、シアノ化試薬と、第2のリガンドと、第3の溶媒と、を含む、第3の反応混合物を形成して、3-ブromo-5-フルオロピコリノニトリル:

【化235】



10

又はその塩を形成する、ことと、

16) 3-ブromo-5-フルオロピコリノニトリル又はその塩と、酸と、第4の溶媒と、を含む、第4の反応混合物を形成して、式V I I I bの化合物又はその塩を提供する、こと、又は

3-ブromo-5-フルオロピコリノニトリル又はその塩と、酵素と、第5の溶媒と、を含む、第5の反応混合物を形成して、式V I I I bの化合物又はその塩を提供する、ことと、を含む。

【0478】

20

いくつかの実施形態では、式V I I I bの化合物は、図5Aのスキームに示されるように、工程14~16に従って調製することができる。いくつかの実施形態では、式V I I I bの化合物は、図5Bのスキームに示されるように、工程17に従って、かつ、図5Aのスキームに示されるように、工程15~16に従って調製することができる。

【0479】

工程14に関して、第1のヨウ素化試薬、添加剤、第1の溶媒、及び反応温度は、本明細書に記載されている。

【0480】

第1のヨウ素化試薬は、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化リチウム、ヨウ化カリウム、ヨウ化セシウム、ヨウ化亜鉛、ヨウ化マグネシウム、ヨウ化銅(I)、ヨウ化水素酸、ヨウ化トリメチルシリル、又はヨウ素であってよい。いくつかの実施形態では、第1のヨウ素化試薬として、ヨウ化ナトリウムが挙げられる。いくつかの実施形態では、第1のヨウ素化試薬は、ヨウ化ナトリウムであってよい。

30

【0481】

添加剤は、水、塩化トリメチルシリル、アンモニウム塩（例えば、ヨウ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム）、2, 6-ジ-*tert*-ブチルピリジン、2, 6-ジ-*tert*-ブチル-4-メチルフェノール、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート、有機酸（例えば、酢酸、ギ酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸、又はメタンスルホン酸）、鉱酸（例えば、塩酸又は硫酸）、脱水剤（例えば、ビス(トリメチルシリル)アセトアミド、塩化アセチル、又はトリエチルオルトホルメート）、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、添加剤として、塩化トリメチルシリル及び水が挙げられる。いくつかの実施形態では、添加剤は、塩化トリメチルシリル及び水であってよい。

40

【0482】

第1の溶媒は、エステル（例えば、酢酸エチル、酢酸ブチル、酢酸イソプロピル、又は酢酸イソブチル）、エーテル（例えば、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、シクロペンチルメチルエーテル、又はメチル-*tert*-ブチルエーテル）、極性非プロトン性溶媒（例えば、アセトニトリル、プロピオニトリル、ベンゾニトリル、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、*N*-メチル-2-ピロリドン、又はスルホラン）、芳香族溶媒（例えば、ト

50

ルエン、トリフルオロトルエン、ベンゼン、又はキシレン）、有機酸溶媒（例えば、酢酸又はギ酸）、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第1の溶媒として、アセトニトリルが挙げられる。いくつかの実施形態では、第1の溶媒は、アセトニトリルであってよい。

【0483】

一般に、ハロゲン交換反応（すなわち、工程14）は、任意の好適な温度、例えば、20℃～110℃の温度で実施され得る。いくつかの実施形態では、ハロゲン交換反応の反応混合物は、20℃～還流温度の温度であり得る。いくつかの実施形態では、ハロゲン交換反応の反応混合物は、加熱還流されてもよい。

【0484】

いくつかの実施形態では、工程14のハロゲン交換反応は、工程17のハロゲン交換反応で置き換えることができる。工程17に関して、第2のヨウ素化試薬、触媒、第1のリガンド、第2の溶媒、及び反応温度は、本明細書に記載されている。

【0485】

第2のヨウ素化試薬は、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化リチウム、ヨウ化カリウム、ヨウ化セシウム、ヨウ化亜鉛、又はヨウ化マグネシウムであってよい。いくつかの実施形態では、第2のヨウ素化試薬として、ヨウ化ナトリウムが挙げられる。いくつかの実施形態では、第2のヨウ素化試薬は、ヨウ化ナトリウムであってよい。

【0486】

触媒は、ヨウ化銅（I）、ヨウ化銅（II）、臭化銅（I）、又は臭化銅（II）であってよい。いくつかの実施形態では、触媒として、ヨウ化銅（I）が挙げられる。いくつかの実施形態では、触媒は、ヨウ化銅（I）であってよい。

【0487】

第1のリガンドは、トランス-N, N'-ジメチルシクロヘキサン（dimethylcyclohexane）-1, 2-ジアミン（DMCHDA）、N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン、又はN, N'-ジメチルエチレンジアミンであってよい。いくつかの実施形態では、第1のリガンドとして、トランス-N, N'-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミンが挙げられる。いくつかの実施形態では、第1のリガンドは、トランス-N, N'-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミンであってよい。

【0488】

第2の溶媒は、エーテル（例えば、1, 4-ジオキサン又はシクロペンチルメチルエーテル）、アルコール溶媒（例えば、n-ブタノール、1-ヘキサノール、2-メチルブタン-2-オール、又はイソプロパノール）、極性非プロトン性溶媒（例えば、ベンゾニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチル-2-ピロリドン、又はスルホラン）、芳香族溶媒（例えば、トルエン、トリフルオロトルエン、ベンゼン、又はキシレン）、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第2の溶媒として、n-ブタノールが挙げられる。いくつかの実施形態では、第2の溶媒は、n-ブタノールであってよい。

【0489】

一般に、ハロゲン交換反応（すなわち、工程17）は、任意の好適な温度、例えば、50℃～150℃の温度で実施され得る。いくつかの実施形態では、加水分解反応の反応混合物は、80℃～還流温度の温度であり得る。

【0490】

工程15に関して、シアン化試薬、第2のリガンド、第3の溶媒、及び反応温度は、本明細書に記載されている。

【0491】

シアン化試薬は、シアン化銅（I）、シアン化ナトリウム、シアン化カリウム、又はシアン化トリメチルシリルであってよい。いくつかの実施形態では、シアン化試薬として、シアン化銅（I）が挙げられる。いくつかの実施形態では、シアン化試薬は、シアン化銅（I）であってよい。

10

20

30

40

50

【0492】

第2のリガンドは、存在しないか、又は存在し得る。第2のリガンドが存在する場合、第2のリガンドは、1,10-フェナントロリン、3,4,7,8-テトラメチル-1,10-フェナントロリン、4,7-ジクロロ-1,10-フェナントロリン、4,7-ジメトキシ-1,10-フェナントロリン、トランス-1,2-ジアミノシクロヘキサン、N,N'-ジメチル-1,2-シクロヘキサジアミン、4-ジメチルアミノピリジン、8-ヒドロキシキノリン、テトラメチルエチレンジアミン、1-プロリン、1-ブチルイミダゾール、又は2-イソブチルシクロヘキサノンであってよい。いくつかの実施形態では、第2のリガンドは、存在しなくてもよい。

【0493】

第3の溶媒は、エステル（例えば、酢酸ブチル、酢酸イソプロピル、又は酢酸イソブチル）、エーテル（例えば、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、又はシクロペンチルメチルエーテル）、アルコール溶媒（例えば、n-ブタノール、2-メチルブタン-2-オール、又はイソプロパノール）、極性非プロトン性溶媒（例えば、アセトニトリル、プロピオニトリル、ベンゾニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチル-2-ピロリドン、又はスルホラン）、芳香族溶媒（例えば、トルエン、ベンゼン、キシレン、又はトリフルオロトルエン）、塩素化溶媒（ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、又はクロロホルム）、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第3の溶媒として、アセトニトリルが挙げられる。いくつかの実施形態では、第3の溶媒は、アセトニトリルであってよい。

【0494】

一般に、シアン化反応（すなわち、工程15）は、任意の好適な温度、例えば、20℃～120℃の温度で実施され得る。いくつかの実施形態では、シアン化反応の反応混合物は、20℃～還流温度の温度であり得る。いくつかの実施形態では、シアン化反応の反応混合物は、加熱還流されてもよい。

【0495】

工程16に関して、酸、第4の溶媒、酵素、及び第5の溶媒、及び反応温度は、本明細書に記載されている。

【0496】

酸は、硫酸、リン酸、塩酸、臭化水素酸、塩素酸、過塩素酸、硝酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸、メタンスルホン酸、又はフタル酸であってよい。いくつかの実施形態では、酸として、硫酸が挙げられる。いくつかの実施形態では、酸は、硫酸であってよい。

【0497】

第4の溶媒は、水、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール、又はイソプロパノール）、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第4の溶媒として、水が挙げられる。いくつかの実施形態では、第4の溶媒は、水であってよい。

【0498】

工程16における酸による加水分解反応は、酵素加水分解反応で置き換えることができる。いくつかの実施形態では、酵素として、ニトリラーゼ酵素が挙げられる。酵素加水分解反応は、有機共溶媒を添加して及び添加せずに水性緩衝液中で実施することができる。いくつかの実施形態では、第5の溶媒として、水性緩衝液が挙げられる。いくつかの実施形態では、第5の溶媒として、水性緩衝液及び有機共溶媒が挙げられる。有機共溶媒は、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール、又はイソプロパノール）であってよい。

【0499】

いくつかの実施形態では、酵素は、ニトリラーゼ酵素であってよい。いくつかの実施形態では、第5の溶媒は、水性緩衝液であってよい。いくつかの実施形態では、第5の溶媒

10

20

30

40

50

は、水性緩衝液及び有機共溶媒であってよい。有機共溶媒は、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、又はイソプロパノール）であってよい。

【0500】

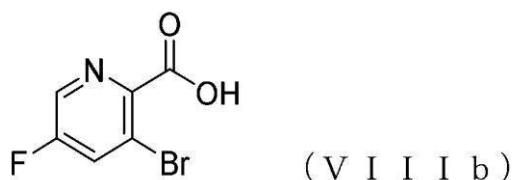
一般に、加水分解反応（すなわち、工程16）は、任意の好適な温度、例えば、20℃～120℃の温度で実施され得る。いくつかの実施形態では、加水分解反応の反応混合物は、20℃～100℃の温度であり得る。

【0501】

8. 式VII I bの化合物の調製、経路2

いくつかの実施形態では、本開示は、式II I b：

【化236】

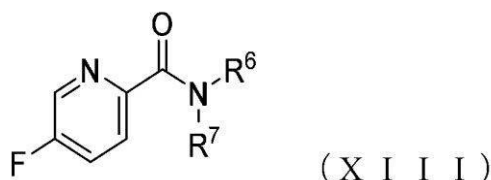


の化合物又はその塩を調製するための方法を提供し、この方法は、

18a) 5-フルオロピコリン酸又はその塩と、活性化剤と、プロモーターと、第1の溶媒と、を含む、第1の反応混合物を形成して、5-フルオロピコリン酸の-C(O)OH基を活性化し、それによって、活性型の5-フルオロピコリン酸又はその塩を形成することと、

18b) 活性型の5-フルオロピコリン酸又はその塩と、 $R^6 R^7 NH$ のアミンと、第1の塩基と、第2の溶媒と、を含む、第2の反応混合物を形成して、式XII I：

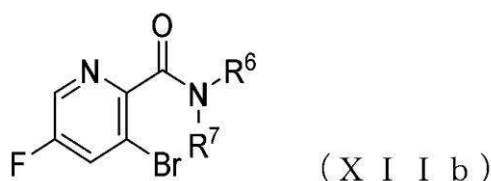
【化237】



の化合物又はその塩を形成する、ことと、

19) 式XII Iの化合物又はその塩と、臭素化剤と、第2の塩基と、添加剤と、第3の溶媒と、を含む、第3の反応混合物を形成して、式XII b：

【化238】



の化合物又はその塩を形成する、ことと、

20) 式XII bの化合物又はその塩と、酸と、第4の溶媒と、を含む、第4の反応混合物を形成して、式VII I bの化合物又はその塩を提供する、ことと、を含み、

式中、 R^6 及び R^7 は、それぞれ独立して、水素、 $C_1\sim 4$ アルキル、又は $C_3\sim 6$ シクロアルキルであるか、又は、 R^6 及び R^7 は、組み合わされて、3～6員のN結合型ヘテロシクロアルキルを形成し、任意に、O及びSから選択される追加の1～2個のヘテロ原子を有する。

【0502】

いくつかの実施形態では、式VII I bの化合物又はその塩は、図6のスキームに示されるように、工程18～20に従って調製することができる。

【0503】

工程18は、工程18a及び18bを含む。

【0504】

工程18aに関して、活性化剤、プロモーター、第1の溶媒、活性型の5-フルオロピコリン酸、及び反応温度は、本明細書に記載されている。工程18bに関して、 R^6R^7NH のアミン、第1の塩基、第2の溶媒、式XIIIIの化合物、及び反応温度は、本明細書に記載されている。

【0505】

活性化剤は、塩素化剤であってよい。いくつかの実施形態では、塩素化剤は、塩化オキサリル、塩化チオニル、オキシ塩化リン(V)、五塩化リン(V)、又は(クロロメチレン)ジメチルイミニウムクロリドであってよい。いくつかの実施形態では、活性化(又は塩素化)剤として、塩化オキサリルが挙げられる。いくつかの実施形態では、活性型の5-フルオロピコリン酸は、5-フルオロピコリノイルクロリドであってよい。

【0506】

活性化剤は、酸基(例えば、5-フルオロピコリン酸の酸基)を活性化し、それによってアミン(例えば、工程18bのアミン)と反応してアミド結合(例えば、式XIIIIのアミド基)を形成することができる任意のペプチドカップリング試薬であり得る。いくつかの実施形態では、活性化剤は、1, 1'-カルボニルジイミダゾール又はクロロギ酸イソブチルであり得る。いくつかの実施形態では、活性型の5-フルオロピコリン酸は、(5-フルオロピリジン-2-イル)(1H-イミダゾール-1-イル)メタノン又は5-フルオロピコリン(イソブチル炭素)無水物であり得る。

【0507】

プロモーターは、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、又はジクロロメチレン-ジメチルイミニウムクロリドであってよい。いくつかの実施形態では、プロモーターとして、N, N-ジメチルホルムアミドが挙げられる。いくつかの実施形態では、プロモーターは、N, N-ジメチルホルムアミドであってよい。

【0508】

R^6R^7NH のアミンは、第一級アミン(例えば、エチルアミン、イソプロピルアミン、tert-ブチルアミン、又はシクロヘキシルアミン)又は第二級アミン(例えば、ジエチルアミン又はモルホリン)であってよい。いくつかの実施形態では、 R^6R^7NH のアミンは、tert-ブチルアミンであってよい。

【0509】

第1の塩基は、存在しないか、又は存在し得る。塩基が存在する場合、塩基は、第三級アミン(例えば、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルピロリジン、又はN-メチルモルホリン)、芳香族アミン塩基(例えば、ピリジン)、又は無機塩基(例えば、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、又は三塩基性リン酸カリウム)であってよい。いくつかの実施形態では、第1の塩基は、存在しなくてもよい。

【0510】

第1及び第2の溶媒は、エーテル(例えば、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、メチルtert-ブチルエーテル、又は1, 4-ジオキサン)、塩素化溶媒(例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、又は1, 2-ジクロロエタンなど)、芳香族溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、又はキシレン)、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第1の溶媒として、2-メチルテトラヒドロフランが挙げられる。いくつかの実施形態では、第2の溶媒として、2-メチルテトラヒドロフランが挙げられる。第2の反応混合物(すなわち、工程18b)は、水を更に含み、二相性反応を有してもよい。いくつかの実施形態では、第1の溶媒は、2-メチルテトラヒドロフランであってよい。いくつかの実施形態では、第2の溶媒は、2-メチルテトラヒドロフランであってよい。第2の反応混合物(すなわち、工程18b)は、水を更に含み、二相性反応を有してもよい。

【0511】

$R^6 R^7 NH$ のアミン又は式X I I Iの化合物に関して、 R^6 及び R^7 は、本明細書に定義され説明されるとおりである。

【0512】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、水素又は $C_1 \sim 4$ アルキルであってよい。 $C_1 \sim 4$ アルキルは、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、又は*tert*-ブチルであってよい。いくつかの実施形態では、 R^6 は、水素又はエチルであってよい。いくつかの実施形態では、 R^6 は、水素であってよい。いくつかの実施形態では、 R^6 は、エチルであってよい。

【0513】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、 $C_1 \sim 4$ アルキル又は $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであってよい。 $C_1 \sim 4$ アルキルは、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、又は*tert*-ブチルであってよい。 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルであってよい。いくつかの実施形態では、 R^7 は、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、又はシクロヘキシルであってよい。いくつかの実施形態では、 R^7 は、エチル、イソプロピル、*tert*-ブチル、又はシクロヘキシルであってよい。いくつかの実施形態では、 R^7 は、*tert*-ブチルであってよい。

【0514】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、水素であってよく、 R^7 は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、又は $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであってよい。いくつかの実施形態では、 R^6 は、水素であってよく、及び R^7 は、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、又はシクロヘキシルであってよい。いくつかの実施形態では、 R^6 は、水素であってよく、 R^7 は、エチル、イソプロピル、*tert*-ブチル、又はシクロヘキシルであってよい。いくつかの実施形態では、 R^6 は、水素であってよく、 R^7 は、*tert*-ブチルであってよい。いくつかの実施形態では、 R^6 は、エチルであってよく、 R^7 は、 $C_1 \sim 4$ アルキルであってよい。いくつかの実施形態では、 R^6 及び R^7 は、それぞれエチルであり得る。

【0515】

いくつかの実施形態では、 R^6 及び R^7 は組み合わされて、N結合型モルホリニルを形成してもよい。

【0516】

いくつかの実施形態では、式X I I Iの化合物は、式：

【化239】



を有する、N-(*tert*-ブチル)-5-フルオロピコリンアミド又はその塩であってよい。

【0517】

いくつかの実施形態では、N-(*tert*-ブチル)-5-フルオロピコリンアミドは、メチルシクロヘキサン中の溶液として単離され、精製及び／又はメチルシクロヘキサンの除去をすることなく、後続工程で直接使用することができる。いくつかの実施形態では、N-(*tert*-ブチル)-5-フルオロピコリンアミドは、1,4-ジオキサン中の溶液として単離され、精製及び／又は1,4-ジオキサンの除去をすることなく、後続工程で直接使用することができる。いくつかの実施形態では、N-(*tert*-ブチル)-5-フルオロピコリンアミドは、メチルシクロペンチルエーテル中の溶液として単離され

10

20

30

40

50

、精製及び／又はメチルシクロペンチルエーテルの除去をすることなく、後続工程で直接使用することができる。

【0518】

一般に、工程18a及び工程18bの反応は、任意の好適な温度、例えば5℃～60℃の温度で実施され得る。いくつかの実施形態では、工程18a及び工程18bの両方の反応混合物は、15℃～30℃の温度であり得る。

【0519】

工程19は、工程19a及び19bを含む。工程19aは、金属化工程を含み、工程19bは、臭素化工程を含む。

【0520】

工程19に関して、臭素化剤、第2の塩基、添加剤、第3の溶媒、式XIIbの化合物、及び反応温度は、本明細書に記載されている。

【0521】

いくつかの実施形態では、式XIIIの化合物は、N-(tert-ブチル)-5-フルオロピコリンアミド又はその塩であってよい。いくつかの実施形態では、N-(tert-ブチル)-5-フルオロピコリンアミド又はその塩は、メチルシクロヘキサン中のその溶液であり得る。いくつかの実施形態では、N-(tert-ブチル)-5-フルオロピコリンアミド又はその塩は、1,4-ジオキサン中のその溶液であり得る。いくつかの実施形態では、N-(tert-ブチル)-5-フルオロピコリンアミド又はその塩は、メチルシクロペンチルエーテル中のその溶液であり得る。

【0522】

臭素化剤は、臭素、N-ブロモスクシンイミド、トリフェニルホスフィンジブロミド、テトラブチルアンモニウムトリブロミド、トリメチルフェニルアンモニウムトリブロミド、N-ブロモアセトアミド、ピリジニウムトリブロミド、ジブロモジメチルヒダントイン、トリブロモイソシアヌル酸、N-ブロモサッカリン、又は1,2-ジブロモ-1,1,2,2-テトラクロロエタンであってよい。いくつかの実施形態では、臭素化剤として、臭素が挙げられる。いくつかの実施形態では、臭素化剤は、臭素であってよい。

【0523】

第2の塩基は、金属アミド塩基（例えば、リチウムジイソプロピルアミド、2,2,6,6-テトラメチルピペリジニルマグネシウムクロリド、リチウム2,2,6,6-テトラメチルピペリジド、ビス(2,2,6,6-テトラメチルピペリジニル)マグネシウム、又はジ-n-ブチルリチウム(2,2,6,6-テトラメチルピペリジニル)マグネサート)、アルキル及びアルケニル金属(n-ブチルリチウム、イソプロピル塩化マグネシウム、トリ-n-ブチルリチウムマグネサート、ジ-n-ブチルマグネシウム、エチルn-ブチルマグネシウム、又はジ-sec-ブチルマグネシウム)であってよい。いくつかの実施形態では、塩基として、n-ブチルマグネシウムが挙げられる。いくつかの実施形態では、塩基は、n-ブチルマグネシウムであってよい。

【0524】

添加剤は、存在しないか、又は存在し得る。添加剤が存在する場合、添加剤は、塩化リチウム、塩化ランタン(III)、N,N'-ジメチルプロピレン尿素、N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン、又はヘキサメチルホスホラミドであってよい。いくつかの実施形態では、添加剤は、存在しなくてもよい。

【0525】

第3の溶媒は、エーテル(テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、メチルtert-ブチルエーテル、メチルシクロペンチルエーテル、又は1,4-ジオキサン)、非極性溶媒(例えば、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、又はn-ヘプタン)、芳香族溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、又はキシレン)、臭素化溶媒(例えば、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、又はクロロベンゼン)、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第3の溶媒として、メチルシクロヘキサンが挙げられる。いくつかの実施形態では、第3の溶媒は、メチルシクロヘキサンであってよ

10

20

30

40

50

い。

【0526】

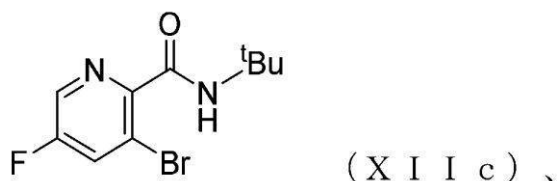
式X I I bの化合物に関して、 R^6 及び R^7 は、本明細書に定義され、説明されている（セクションIV、式X I Iの化合物も参照）。いくつかの実施形態では、 R^6 は、水素であってよく、 R^7 は、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、又はシクロヘキシルであってよい。いくつかの実施形態では、 R^6 は、水素であってよく、 R^7 は、tert-ブチルであってよい。いくつかの実施形態では、 R^6 は、エチルであってよく、 R^7 は、 $C_1\sim 4$ アルキルであってよい。いくつかの実施形態では、 R^6 及び R^7 は、それぞれエチルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^6 及び R^7 は組み合わされて、N結合型モルホリニルを形成してもよい。

10

【0527】

いくつかの実施形態では、式X I I bの化合物は、式X I I c：

【化240】



又はその塩であってよい。

20

【0528】

一般に、臭素化反応（すなわち、工程19）における金属化工程（すなわち、工程19a）は、任意の好適な温度、例えば、室温から還流温度までの温度で実施され得る。いくつかの実施形態では、臭素化反応における金属化工程の反応混合物は、 $30^{\circ}\text{C}\sim 80^{\circ}\text{C}$ の温度であり得る。一般に、臭素化反応（すなわち、工程19）における臭素化工程（すなわち、工程19b）は、任意の好適な温度、例えば、 $-40^{\circ}\text{C}\sim 0^{\circ}\text{C}$ の温度で実施され得る。いくつかの実施形態では、臭素化反応における臭素化工程の反応混合物は、 $-40^{\circ}\text{C}\sim -15^{\circ}\text{C}$ の温度であり得る。

【0529】

工程20に関して、酸、第4の溶媒、及び反応温度は、本明細書に記載されている。

30

【0530】

酸は、硫酸、リン酸、塩酸、臭化水素酸、塩素酸、過塩素酸、硝酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸、メタンスルホン酸、又はフタル酸であってよい。いくつかの実施形態では、酸として、硫酸が挙げられる。いくつかの実施形態では、酸は、硫酸であってよい。

【0531】

第4の溶媒は、水であってよい。いくつかの実施形態では、溶媒として、水が挙げられる。

【0532】

一般に、加水分解反応（すなわち、工程20）は、任意の好適な温度、例えば、 $20^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ の温度で実施され得る。いくつかの実施形態では、加水分解反応の反応混合物は、 $50^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ の温度であり得る。

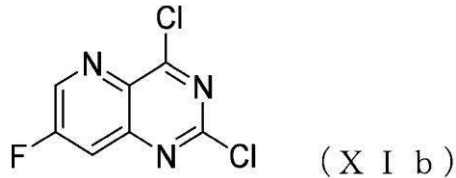
40

【0533】

9. 式X I bの化合物の調製、経路1

いくつかの実施形態では、本開示は、式X I b：

【化 2 4 1】



の化合物又はその塩を調製するための方法を提供し、この方法は、

21) 2-ブromo-5-フルオロピリジン-3-アミン又はその塩と、シアン化物源と、触媒と、第1の溶媒と、を含む、第1の反応混合物を形成して、3-アミノ-5-フルオロピコリノニトリル：

10

【化 2 4 2】

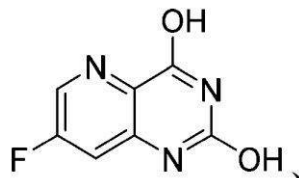


又はその塩を形成する、ことと、

22) 3-アミノ-5-フルオロピコリノニトリル又はその塩と、二酸化炭素と、第1の塩基と、第2の溶媒と、を含む、第2の反応混合物を形成して、7-フルオロピリド [3, 2-d] ピリミジン-2, 4-ジオール：

20

【化 2 4 3】



又はその塩を形成する、ことと、

23) 7-フルオロピリド [3, 2-d] ピリミジン-2, 4-ジオールと、塩素化剤と、第2の塩基と、第3の溶媒と、を含む、第3の反応混合物を形成して、式 X I b の化合物又はその塩を形成することと、を含む。

30

【0 5 3 4】

いくつかの実施形態では、式 X I b の化合物は、図 7 A のスキームに示されるように、工程 21 ~ 23 に従って調製することができる。

【0 5 3 5】

工程 21 に関して、シアン化物源、触媒、第1の溶媒、及び反応温度は、本明細書に記載されている。

【0 5 3 6】

シアン化物源は、シアン化亜鉛、フェリシアン化カリウム、シアン化銅 (I)、シアン化カリウム、シアン化ナトリウム、シアン化トリメチルシリル、アセトンシアノヒドリン、ヘキサメチレンテトラミン、又はエチルシアノアセテートであってよい。いくつかの実施形態では、シアン化物源として、シアン化亜鉛が挙げられる。いくつかの実施形態では、シアン化物源は、シアン化亜鉛であってよい。

40

【0 5 3 7】

触媒は、第三級ホスフィンリガンドを有する又は有さないパラジウム触媒（例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム (0)、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム (0)、酢酸パラジウム (II)、塩化パラジウム (II)、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム (II) ジクロリド；ビス（アセトニトリル）パラジウム (II) ジクロリド、（1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）パラジ

50

ウム（ⅠⅠ）ジクロリド、パラジウム（ π -シンナミル）クロリド二量体、又は（2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル）[2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム（ⅠⅠ）メタンスルホネート）、ジアミン又はアミノ酸リガンドを有する又は有さない銅（Ⅰ）触媒（例えば、シアン化銅（Ⅰ）、ヨウ化銅（Ⅰ）、臭化銅（Ⅰ）、又は塩化銅（Ⅰ））、又はニッケル（ⅠⅠ）触媒（例えば、（N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン）NiCl（ σ -トリル）又はトランス-クロロ-（2-ナフチル（naphthyl））-ビス（トリフェニルホスフィン）ニッケル（ⅠⅠ））であってよい。いくつかの実施形態では、触媒としてテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）が挙げられる。いくつかの実施形態では、触媒は、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）であってよい。

10

【0538】

第1の溶媒は、極性非プロトン性溶媒（例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン、又はN, N-ジメチルアセトアミド）、エーテル（例えば、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、又は1, 2-ジメトキシエタン）、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、1-ブタノール、又は2-プロパノール）、芳香族溶媒（例えば、トルエン、キシレン、又はアニソール）、又はこれらの組み合わせであってよい。第1の溶媒は、水を更に含むことができる。いくつかの実施形態では、第1の溶媒として、N, N-ジメチルホルムアミドが挙げられる。いくつかの実施形態では、第1の溶媒は、N, N-ジメチルホルムアミドであってよい。

【0539】

一般に、シアン化反応（すなわち、工程21）は、任意の好適な温度、例えば、40℃～140℃の温度で実施され得る。いくつかの実施形態では、シアン化反応の反応混合物は、80℃～110℃の温度であり得る。

20

【0540】

工程22に関して、第1の塩基、第2の溶媒、及び反応温度は、本明細書に記載されている。

【0541】

第1の塩基は、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン（DBU）、1, 5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン（DBN）、テトラメチルグアニジン、1, 5, 7-トリアザビシクロ[4.4.0]デカ-5-エン（TBD）、7-メチル-1, 5, 7-トリアザビシクロ[4.4.0]デカ-5-エン（MTBD）、又はtert-ブチルイミノトリ（ピロリジノ）ホスホレンであってよい。いくつかの実施形態では、第1の塩基として、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンが挙げられる。いくつかの実施形態では、第1の塩基は、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンであってよい。

30

【0542】

第2の溶媒は、極性非プロトン性溶媒（例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、又はスルホラン）、芳香族アミン塩基（例えば、ピリジン、2, 6-ルチジン、又はコリジン）、エーテル（例えば、1, 4-ジオキサン又はシクロペンチルメチルエーテル）、塩素化溶媒（例えば、1, 2-ジクロロエタン又はクロロベンゼン）、芳香族溶媒（例えば、トルエン、キシレン、又はトリフルオロトルエンなど）、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第2の溶媒として、N, N-ジメチルホルムアミドが挙げられる。いくつかの実施形態では、第2の溶媒は、N, N-ジメチルホルムアミドであってよい。

40

【0543】

一般に、環化反応（すなわち、工程22）は、任意の好適な温度、例えば、40℃～150℃の温度で実施され得る。いくつかの実施形態では、環化反応の反応混合物は、40℃～60℃の温度であり得る。

【0544】

50

工程 23 に関して、塩素化剤、第 2 の塩基、第 3 の溶媒、及び反応温度は、本明細書に記載されている。

【0545】

塩素化剤は、オキシ塩化リン、塩化リン(V)、又はトリフェニルホスフィンジクロリドであってよい。いくつかの実施形態では、塩素化剤として、オキシ塩化リンが挙げられる。いくつかの実施形態では、塩素化剤は、オキシ塩化リンであってよい。

【0546】

第 2 の塩基は、存在しないか、又は存在し得る。第 2 の塩基が存在する場合、第 2 の塩基は、第三級アミン(例えば、トリエチルアミン、トリー-n-ブチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアニリン、又はジエチルアニリン)、又は芳香族アミン塩基(例えば、ピリジン、2,6-ルチジン、又はコリジン)であってよい。いくつかの実施形態では、第 2 の塩基として、N,N-ジイソプロピルエチルアミンが挙げられる。いくつかの実施形態では、第 2 の塩基は、N,N-ジイソプロピルエチルアミンであってよい。

【0547】

第 3 の溶媒は存在しなくてもよく、塩素化反応は、未希釈のオキシ塩化リン中で実施され得る。第 3 の溶媒が存在する場合、第 3 の溶媒は、芳香族溶媒(例えば、トルエン又はキシレン)、芳香族アミン溶媒(例えば、ジエチルアニリン)、塩素化溶媒(例えば、クロロベンゼン)、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第 3 の溶媒として、トルエンが挙げられる。いくつかの実施形態では、第 3 の溶媒は、トルエンであってよい。

【0548】

一般に、塩素化反応(すなわち、工程 23)は、任意の好適な温度、例えば、50℃~140℃の温度で実施され得る。いくつかの実施形態では、塩素化反応の反応混合物は、80℃~120℃の温度であり得る。

【0549】

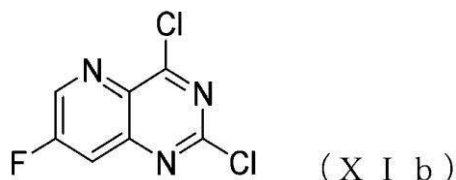
10. 式 XI b の化合物の調製、経路 2

いくつかの実施形態では、上記の工程 22 は、図 7 B のスキームに示されるように、工程 24 及び 25 で置き換えることができる。

【0550】

いくつかの実施形態では、本開示は、式 XI b :

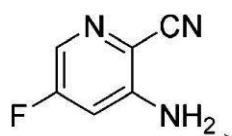
【化 244】



の化合物又はその塩を調製するための方法を提供し、この方法は、

21) 2-ブロモ-5-フルオロピリジン-3-アミン又はその塩と、シアン化物源と、触媒と、第 1 の溶媒と、を含む、第 1 の反応混合物を形成して、3-アミノ-5-フルオロピコリノニトリル:

【化 245】

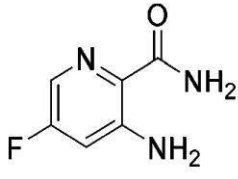


又はその塩を形成する、ことと、

24) 3-アミノ-5-フルオロピコリノニトリル又はその塩と、酸化剤と、第 1 の塩

基と、第 2 の溶媒と、を含む、第 2 の反応混合物を形成して、3-アミノ-5-フルオロピコリンアミド：

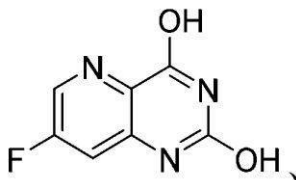
【化 2 4 6】



又はその塩を形成する、ことと、

25) 3-アミノ-5-フルオロピコリンアミド又はその塩と、環化試薬と、第 3 の溶媒と、を含む、第 3 の反応混合物を形成して、7-フルオロピリド [3, 2-d] ピリミジン-2, 4-ジオール：

【化 2 4 7】



又はその塩を形成する、ことと、

23) 7-フルオロピリド [3, 2-d] ピリミジン-2, 4-ジオール又はその塩と、塩素化剤と、第 2 の塩基と、第 4 の溶媒と、を含む、第 4 の反応混合物を形成して、式 X I b の化合物又はその塩を形成することと、を含む。

【0 5 5 1】

工程 2 1 及び 2 3 は、式 X I b の化合物の調製、経路 1 において上述されている。

【0 5 5 2】

工程 2 4 に関して、酸化剤、第 1 の塩基、第 2 の溶媒、及び反応温度は、本明細書に記載されている。

【0 5 5 3】

酸化剤は、過酸化水素、過酸化水素尿素付加物、過酸化リチウム、過酸化ベンゾイル、又は *tert*-ブチルペルオキシドであってよい。いくつかの実施形態では、酸化剤として、過酸化水素が挙げられる。いくつかの実施形態では、酸化剤は、水溶液中にあってよい。いくつかの実施形態では、酸化剤は、過酸化水素の水溶液であってよい。いくつかの実施形態では、酸化剤は、過酸化水素であってよい。

【0 5 5 4】

第 1 の塩基は、アルカリ炭酸塩（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、又は炭酸セシウム）、又はアルカリ水酸化物（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、又は水酸化アンモニウム）であってよい。いくつかの実施形態では、第 1 の塩基として、炭酸カリウムが挙げられる。いくつかの実施形態では、第 1 の塩基は、炭酸カリウムであってよい。

【0 5 5 5】

第 2 の溶媒は、極性非プロトン性溶媒（例えば、*N*-メチル-2-ピロリドン、*N,N*-ジメチルアセトアミド、又はジメチルスルホキシド）、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、又は *tert*-ブタノール）、1, 4-ジオキサン、水、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第 2 の溶媒として、ジメチルスルホキシドが挙げられる。いくつかの実施形態では、第 2 の溶媒は、ジメチルスルホキシドであってよい。

【0 5 5 6】

一般に、酸化反応（すなわち、工程 2 4）は、任意の好適な温度、例えば、20℃～1

10

20

30

40

50

20℃の温度で実施され得る。いくつかの実施形態では、酸化反応の反応混合物は、20℃～40℃の温度であり得る。

【0557】

工程24の酸化反応は、鉍酸を使用する加水分解反応で置き換えることができる。いくつかの実施形態では、3-アミノ-5-フルオロピコリノニトリル又はその塩は、鉍酸、例えば硫酸による加水分解に供され、3-アミノ-5-フルオロピコリンアミド又はその塩を形成することができる。

【0558】

工程25に関して、環化試薬、第3の溶媒、及び反応温度は、本明細書に記載されている。

【0559】

環化試薬は、トリホスゲン、1,1'-カルボニルジイミダゾール、ホスゲン、ジホスゲン、ジフェニルカーボネート、又はシアン酸ナトリウムであってよい。いくつかの実施形態では、環化試薬として、トリホスゲンが挙げられる。いくつかの実施形態では、環化試薬は、トリホスゲンであってよい。

【0560】

第3の溶媒は、エーテル（例えば、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、又は1,4-ジオキサン）、芳香族溶媒（例えば、トルエン又はキシレン）、極性非プロトン性溶媒（例えば、アセトニトリル、プロピオニトリル、又はn-ブチルニトリル）、有機酸（例えば、酢酸又はクロロ酢酸）、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第3の溶媒として、1,4-ジオキサンが挙げられる。いくつかの実施形態では、第3の溶媒は、1,4-ジオキサンであってよい。

【0561】

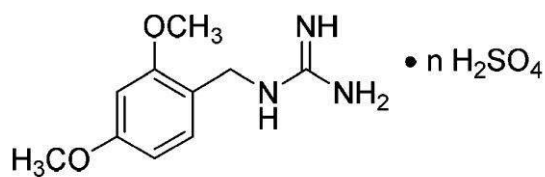
一般に、工程25の環化反応は、任意の好適な温度、例えば、20℃～150℃の温度で実施され得る。いくつかの実施形態では、環化反応の反応混合物は、90℃～110℃の温度であり得る。

【0562】

11. 式IXaの調製

いくつかの実施形態では、本開示は、式IXa：

【化248】



の化合物を調製するための方法を提供し、

この方法は、グアニル化試薬と、(2,4-ジメトキシフェニル)メタンアミンと、塩基と、添加剤と、溶媒と、を含む、グアニル化反応混合物を形成して、式IXbの化合物を形成することを含み、nは、0～1であり得る。

【0563】

グアニル化試薬は、チオ尿素、1H-ピラゾール-1-カルボキサミジンヒドロクロリド、シアナミド、N,N-ジ-tert-ブチルオキシカルボニル-1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン、N,N-ジ-tert-ブチルオキシカルボニル-チオ尿素、S-C₁～6アルキルイソチオ尿素（例えば、S-メチルイソチオ尿素、S-エチルイソチオ尿素、S-ブチルイソチオ尿素、S-tert-ブチルイソチオ尿素、又はS-ヘキシルイソチオ尿素）、又はそれらの塩であってよい。いくつかの実施形態では、グアニル化試薬として、S-C₁～6アルキルイソチオ尿素が挙げられる。いくつかの実施形態では、グアニル化試薬として、S-メチルイソチオ尿素が挙げられる。いくつかの実施形態では、グアニル化試薬として、S-メチルイソチオ尿素ヘミ硫酸塩が挙げられる。いくつかの

10

20

30

40

50

実施形態では、グアニル化試薬は、 $S-C_1\sim 6$ アルキルイソチオ尿素であってよい。いくつかの実施形態では、グアニル化試薬は、 S -メチルイソチオ尿素であってよい。いくつかの実施形態では、グアニル化試薬は、 S -メチルイソチオ尿素ヘミ硫酸塩であってよい。

【0564】

塩基は、存在しないか、又は存在し得る。塩基が存在する場合、塩基は、第三級アミン（例えば、トリエチルアミン、トリ- n -ブチルアミン、又は N ， N -ジイソプロピルエチルアミン）であってよい。いくつかの実施形態では、塩基は、存在しなくてもよい。

【0565】

添加剤は、存在しないか、又は存在し得る。添加剤が存在する場合、添加剤は、ルイス酸（例えば、トリス-ジメチルアミノ-アルミニウム二量体又はスカンジウムトリフラート）であってよい。いくつかの実施形態では、添加剤は、存在しなくてもよい。

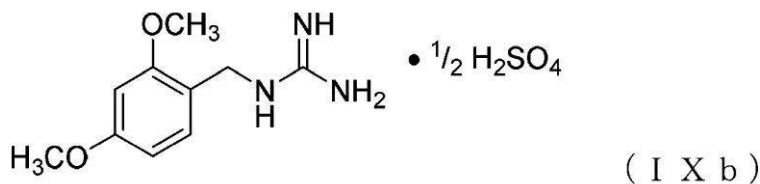
【0566】

溶媒は、エーテル（例えば、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1，4-ジオキサン、又はシクロペンチルメチルエーテルなど）、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、 n -ブタノール、2-メチルブタン-2-オール、又はイソプロパノール）、水、極性非プロトン性溶媒（ N -メチル-2-ピロリドン、 N ， N -ジメチルホルムアミド、 N ， N -ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、又はスルホラン）、塩素化溶媒（例えば、ジクロロメタン、1，2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、又はクロロホルム）又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、溶媒として、 N -メチル-2-ピロリドンが挙げられる。いくつかの実施形態では、溶媒は、 N -メチル-2-ピロリドンであってよい。

【0567】

いくつかの実施形態では、式IX aの化合物は、式IX b：

【化249】

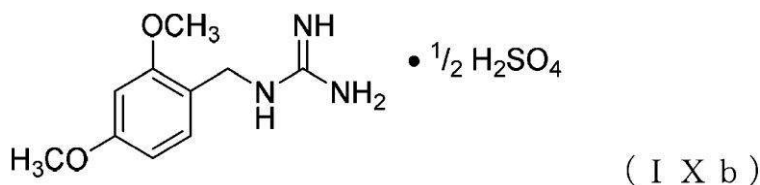


であってよい。

【0568】

いくつかの実施形態では、本開示は、式IX b：

【化250】



の化合物を調製するための方法を提供し、

この方法は、 S -メチルイソチオ尿素ヘミ硫酸塩と、（2，4-ジメトキシフェニル）メタンアミンと、 N -メチル-2-ピロリドンと、を含む、グアニル化反応混合物を形成して、式IX bの化合物を形成することを含む。

【0569】

一般に、グアニル化反応は、任意の好適な温度、例えば、 $20^{\circ}\text{C}\sim 130^{\circ}\text{C}$ の温度で実施され得る。いくつかの実施形態では、グアニル化反応の反応混合物は、 $50^{\circ}\text{C}\sim 110^{\circ}\text{C}$ の温度であり得る。

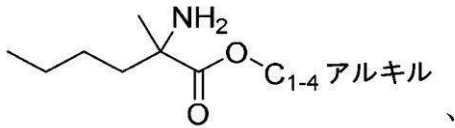
【0570】

12. 2-アミノ-2-メチルヘキサンニトリルを介する $C_1\sim 4$ アルキル2-アミノ-

2-メチルヘキサノエートの調製

いくつかの実施形態では、本開示は、 $C_1 \sim 4$ アルキル 2-アミノ-2-メチルヘキサノエート：

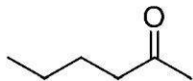
【化 2 5 1】



又はその塩を調製するための方法を提供し、この方法は、

1) 式：

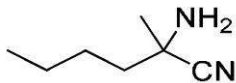
【化 2 5 2】



を有する、ヘキサノ-2-オンと、

シアン化物と、任意に第 1 の酸と、乾燥剤と、任意に添加剤と、第 1 の溶媒と、を含む、第 1 の反応混合物を形成して、式：

【化 2 5 3】



を有する、2-アミノ-2-メチルヘキサニトリル

又はその塩を形成する、ことと、

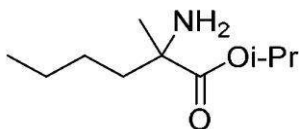
2 a) 2-アミノ-2-メチルヘキサニトリル又はその塩と、 $C_1 \sim 4$ アルキルアルコールと、第 2 の酸と、水と、を含む、第 2 の反応混合物を形成して、 $C_1 \sim 4$ アルキル 2-アミノ-2-メチルヘキサノエートの塩を形成する、ことと、

2 b) $C_1 \sim 4$ アルキル 2-アミノ-2-メチルヘキサノエートの塩と、塩基と、第 2 の溶媒と、を含む、第 3 の反応混合物を形成して、中性形態の $C_1 \sim 4$ アルキル 2-アミノ-2-メチルヘキサノエートを形成する、ことと、を含む。

【0 5 7 1】

いくつかの実施形態では、 $C_1 \sim 4$ アルキル 2-アミノ-2-メチルヘキサノエートは、式：

【化 2 5 4】



を有する、イソプロピル 2-アミノ-2-メチルヘキサノエートであってよい。

【0 5 7 2】

いくつかの実施形態では、イソプロピル 2-アミノ-2-メチルヘキサノエートは、図 1 3 のスキームに示される工程に従って調製できる。

【0 5 7 3】

いくつかの実施形態では、 $C_1 \sim 4$ アルキル 2-アミノ-2-メチルヘキサノエート又はその塩中の $C_1 \sim 4$ アルキルは、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、又は *tert*-ブチルであってよい。いくつかの実施形態では、 $C_1 \sim 4$ アルキル 2-アミノ-2-メチルヘキサノエート又はその塩中の $C_1 \sim 4$ アルキルは、イソプロピルであってよい。

【0 5 7 4】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、工程 1 に関して、シアン化物、第 1 の酸、乾燥剤、添加剤、第 1 の溶媒、及び反応温度は、本明細書に記載されている。

【0575】

いくつかの実施形態では、シアン化物は、シアン化水素、シアン化ナトリウム、シアン化カリウム、シアン化アンモニウム、シアン化トリメチルシリル、シアン化 *tert*-ブチルジメチルシリル、ヘキサシアノ鉄 (III) 酸カリウム、ヘキサシアノ鉄 (II) 酸カリウム、フェロシアン化ナトリウム、アセトンシアノヒドリン、トリフェニルアセトニトリル、エチルシアノホルメート、シアノリン酸ジエチル、シアン化アセチル、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、シアン化物として、シアン化ナトリウムが挙げられる。いくつかの実施形態では、シアン化物は、シアン化ナトリウムであってよい。

10

【0576】

いくつかの実施形態では、第 1 の酸は存在しない。いくつかの実施形態では、第 1 の反応混合物は、第 1 の酸を更に含む。第 1 の酸は、塩化アンモニウム、パラトルエンスルホン酸、シュウ酸、ギ酸、酢酸、塩酸グアニジン、シアヌル酸、塩酸、硫酸、リン酸、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、酸として、塩化アンモニウムが挙げられる。いくつかの実施形態では、酸は、塩化アンモニウムであってよい。

【0577】

いくつかの実施形態では、乾燥剤は、硫酸マグネシウム、硫酸ナトリウム、オルトギ酸トリアルキル (例えば、オルトギ酸トリメチル)、水の共沸除去 (例えば、ディーンスタークトラップ)、又はモレキュラーシーブであってよい。いくつかの実施形態では、乾燥剤として、硫酸マグネシウムが挙げられる。

20

【0578】

いくつかの実施形態では、添加剤は存在しない。いくつかの実施形態では、第 1 の反応混合物は、添加剤を更に含む。いくつかの実施形態では、添加剤は、スカンジウム (III) トリフラート、三フッ化ホウ素エーテラート、ヨウ化亜鉛、亜塩素酸リチウム、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート、塩化ビスマス、臭化マグネシウム、塩化ルテニウム (III)、又はこれらの組み合わせなどの、ルイス酸であってよい。

【0579】

いくつかの実施形態では、第 1 の溶媒は、アルコール (例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール、1-ブタノール、*tert*-ブタノール、2-メチルブタン-2-オール、又はトリフルオロエタノール)、炭化水素溶媒 (例えば、*n*-ヘプタン、ヘキサン、シクロヘキサン、又はメチルシクロヘキサン)、極性非プロトン性溶媒 (例えば、アセトニトリル、プロピオニトリル、又はブチロニトリル)、有機酸 (例えば、酢酸、ギ酸、又はトリフルオロ酢酸)、塩素化溶媒 (例えば、ジクロロメタン又はクロロベンゼン)、芳香族溶媒 (例えば、トルエン、キシレン、ニトロベンゼン、トリフルオロトルエン、又はフルオロベンゼン)、水、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第 1 の溶媒として、メタノールが挙げられる。いくつかの実施形態では、第 1 の溶媒は、メタノールであってよい。

30

【0580】

一般に、第 1 の反応 (すなわち、工程 1) は、任意の好適な温度で実施することができる。例えば、第 1 の反応混合物は、0℃~70℃の温度であり得る。いくつかの実施形態では、第 1 の反応混合物は、0℃~40℃の温度であり得る。

40

【0581】

いくつかの実施形態では、工程 2 は、工程 2 a 及び 2 b に記載されるように 2 つの工程を含む。

【0582】

いくつかの実施形態では、工程 2 a に関して、C₁~4 アルキルアルコール、第 2 の酸、C₁~4 アルキル 2-アミノ-2-メチルヘキサノエートの塩、及び反応温度は、本明細書に記載される。

50

【0583】

いくつかの実施形態では、 $C_1 \sim 4$ アルキルアルコールは、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、*sec*-ブタノール、又は *tert*-ブタノールであってよい。いくつかの実施形態では、 $C_1 \sim 4$ アルキルアルコールとして、メタノールが挙げられる。いくつかの実施形態では、 $C_1 \sim 4$ アルキルアルコールは、メタノールであってよい。

【0584】

いくつかの実施形態では、第2の酸は、鉱酸（例えば、硫酸、塩酸、リン酸、クロロ硫酸、発煙硫酸、フルオロ硫酸、又はフルオロアンチモン酸）、有機酸（例えば、メタンスルホン酸又はトリフリン酸）、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第2の酸として、硫酸が挙げられる。いくつかの実施形態では、第2の酸は、硫酸であってよい。

10

【0585】

いくつかの実施形態では、 $C_1 \sim 4$ アルキル 2-アミノ-2-メチルヘキサノエートの塩は、硫酸塩、塩酸塩、リン酸塩、クロロ硫酸塩、発煙硫酸塩、フルオロ硫酸塩、フルオロアンチモン酸塩、メタンスルホネート、又はトリフリン酸塩であってよい。いくつかの実施形態では、 $C_1 \sim 4$ アルキル 2-アミノ-2-メチルヘキサノエートの塩は、硫酸塩であってよい。いくつかの実施形態では、 $C_1 \sim 4$ アルキル 2-アミノ-2-メチルヘキサノエートの塩は、イソプロピル 2-アミノ-2-メチルヘキサノエート硫酸塩であってよい。

【0586】

一般に、第2の反応（すなわち、工程2a）は、任意の好適な温度で実施することができる。例えば、第2の反応混合物は、 $50^\circ\text{C} \sim 150^\circ\text{C}$ の温度であり得る。いくつかの実施形態では、第2の反応混合物は、 $70^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ の温度であり得る。

20

【0587】

いくつかの実施形態では、工程2bに関して、塩基、第2の溶媒、及び反応温度は、本明細書に記載されている。

【0588】

いくつかの実施形態では、塩基は、無機塩基（例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、三塩基性リン酸ナトリウム、又は三塩基性リン酸カリウム）、有機塩基（例えば、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、又はカリウム *tert*-ブトキシド）、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、塩基として、水酸化ナトリウムが挙げられる。いくつかの実施形態では、塩基は、水酸化ナトリウムであってよい。いくつかの実施形態では、塩基は、水溶液中にあってよい。いくつかの実施形態では、塩基として、水酸化ナトリウムの水溶液が挙げられる。いくつかの実施形態では、塩基は、水酸化ナトリウムの水溶液であってよい。

30

【0589】

いくつかの実施形態では、第2の溶媒は、芳香族溶媒（例えば、トルエン、キシレン、又はトリフルオロトルエン）、エーテル（例えば、ジエチルエーテル、メチル *tert*-ブチルエーテル、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、又は1,4-ジオキサン）、塩素化溶媒（例えば、ジクロロメタン又は1,2-ジクロロエタン）、又はこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、第2の溶媒として、2-メチルテトラヒドロフランが挙げられる。いくつかの実施形態では、第2の溶媒は、2-メチルテトラヒドロフランであってよい。

40

【0590】

一般に、第3の反応（すなわち、工程2b）は、任意の好適な温度で実施することができる。例えば、第3の反応混合物は、 $0^\circ\text{C} \sim 40^\circ\text{C}$ の温度であり得る。いくつかの実施形態では、第3の反応混合物は、 $20^\circ\text{C} \sim 30^\circ\text{C}$ の温度であり得る。

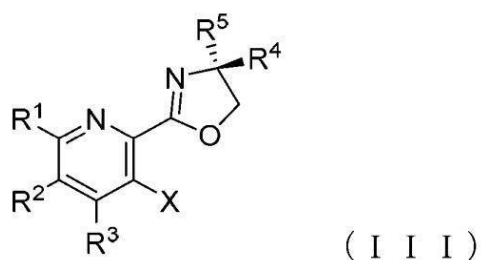
【0591】

IV. 化合物

50

別の実施形態では、本開示は、式 I I I :

【化 2 5 5】



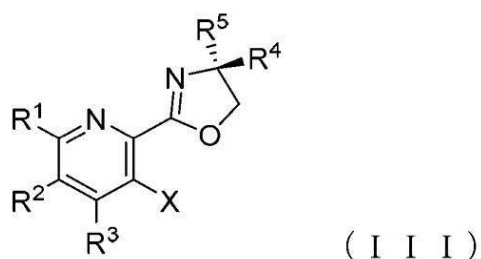
10

の化合物又はその塩を提供し、式中、 R^1 、 R^2 、及び R^3 は、それぞれ独立して、水素、F、Cl、CN、 CF_3 、 $C_1\sim 3$ アルキル、又は $C_1\sim 3$ アルコキシであってよく、 R^4 は、水素又はメチルであってよく、 R^5 は、 $C_3\sim 6$ アルキルであってよく、Xは、F、Cl、Br、I、又はOTsであってよい。

【0 5 9 2】

別の実施形態では、本開示は、式 I I I :

【化 2 5 6】



20

の化合物又はその塩を提供し、式中、 R^1 、 R^2 、及び R^3 は、それぞれ独立して、水素、F、Cl、CN、 CF_3 、 $C_1\sim 3$ アルキル、又は $C_1\sim 3$ アルコキシであってよく、 R^4 は、水素又はメチルであってよく、 R^5 は、 $C_3\sim 6$ アルキルであってよく、Xは、Cl、Br、I、又はOTsであってよい。

【0 5 9 3】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、Cl、F、CN、 CF_3 、 $C_1\sim 3$ アルキル、又は $C_1\sim 3$ アルコキシであってよく、 R^1 及び R^3 は、それぞれ独立して、水素、F、Cl、CN、 CF_3 、 $C_1\sim 3$ アルキル、又は $C_1\sim 3$ アルコキシであってよい。 $C_1\sim 3$ アルキルは、メチル、エチル、*n*-プロピル、又はイソプロピルであってよい。 $C_1\sim 3$ アルコキシは、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、又はイソプロポキシであってよい。いくつかの実施形態では、 R^2 は、Cl、F、CN、 CF_3 、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、又はイソプロポキシであってよく、 R^1 及び R^3 は、それぞれ独立して、水素、F、Cl、CN、 CF_3 、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、又はイソプロポキシであってよい。いくつかの実施形態では、 R^2 は、Cl、F、CN、 CF_3 、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、又はイソプロポキシであってよく、 R^1 及び R^3 は、それぞれ水素であってよい。いくつかの実施形態では、 R^2 はFであってよく、 R^1 及び R^3 は、それぞれ水素であってよい。

30

【0 5 9 4】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、水素であってよい。いくつかの実施形態では、 R^4 は、メチルであってよい。

【0 5 9 5】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、 $C_3\sim 6$ アルキルであってよい。いくつかの実施形態では、 R^5 は、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、又はヘキシルであってよい。いくつ

40

50

かの実施形態では、 R^5 は、 n -ブチルであってよい。

【0596】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、メチルであってよく、 R^5 は、 $C_3 \sim 6$ アルキルであってよい。いくつかの実施形態では、 R^4 はメチルであってよく、 R^5 は、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、イソペンチル、又はヘキシルであってよい。いくつかの実施形態では、 R^4 は、メチルであってよく、 R^5 は、 n -ブチルであってよい。

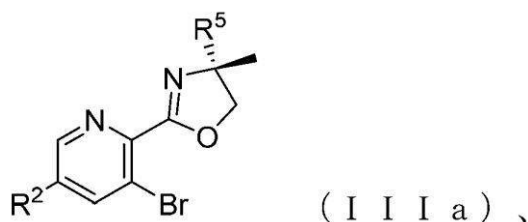
【0597】

いくつかの実施形態では、 X は、 F 、 Br 、 I 、又は OTs であってよい。いくつかの実施形態では、 X は、 Br 、 I 、又は OTs であってよい。いくつかの実施形態では、 X は Br であってよい。いくつかの実施形態では、 X は F であってよい。

【0598】

いくつかの実施形態では、式IIIの化合物は、式IIIa：

【化257】

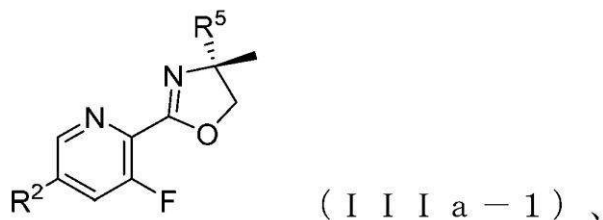


又はその塩であってよく、 R^2 及び R^5 は、本明細書に定義され、説明されるものである。

【0599】

いくつかの実施形態では、式IIIの化合物は、式IIIa-1：

【化258】

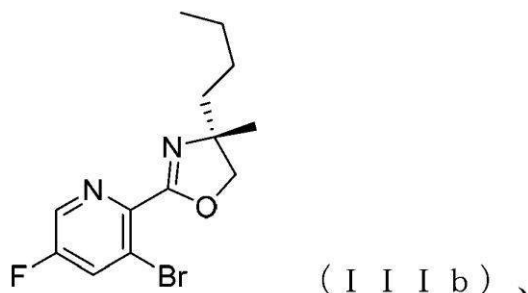


又はその塩であってよく、 R^2 及び R^5 は、本明細書に定義され、説明されるものである。

【0600】

いくつかの実施形態では、式IIIの化合物は、式IIIb：

【化259】



又はその塩であってよい。

【0601】

いくつかの実施形態では、式IIIの化合物は、式IIIb-1：

10

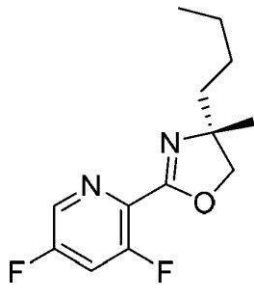
20

30

40

50

【化 2 6 0】



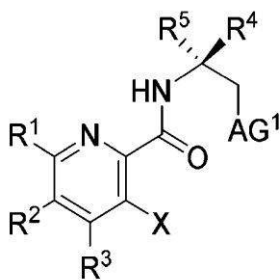
(I I I b - 1) 、

又はその塩であってよい。

【 0 6 0 2】

別の実施形態では、本開示は、式 I V：

【化 2 6 1】



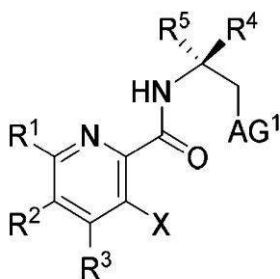
(I V)

の化合物又はその塩を提供し、式中、 R^1 、 R^2 、及び R^3 は、それぞれ独立して、水素、F、Cl、CN、 CF_3 、 $C_1\sim 3$ アルキル、又は $C_1\sim 3$ アルコキシであってよく、 R^4 は、水素又はメチルであってよく、 R^5 は、 $C_3\sim 6$ アルキルであってよく、Xは、F、Cl、Br、I、又はOTsであってよく、 AG^1 は、Cl、Br、 OSO_3H 、 OSO_3^- 、OMs、OTs、又はOTfであってよい。

【 0 6 0 3】

別の実施形態では、本開示は、式 I V：

【化 2 6 2】



(I V)

の化合物又はその塩を提供し、式中、 R^1 、 R^2 、及び R^3 は、それぞれ独立して、水素、F、Cl、CN、 CF_3 、 $C_1\sim 3$ アルキル、又は $C_1\sim 3$ アルコキシであってよく、 R^4 は、水素又はメチルであってよく、 R^5 は、 $C_3\sim 6$ アルキルであってよく、Xは、Cl、Br、I、又はOTsであってよく、 AG^1 は、Cl、Br、OMs、OTs、又はOTfであってよい。

【 0 6 0 4】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、Cl、F、CN、 CF_3 、 $C_1\sim 3$ アルキル、又は $C_1\sim 3$ アルコキシであってよく、 R^1 及び R^3 は、それぞれ独立して、水素、F、Cl、CN、 CF_3 、 $C_1\sim 3$ アルキル、又は $C_1\sim 3$ アルコキシであってよい。 $C_1\sim 3$ アルキルは、メチル、エチル、*n*-プロピル、又はイソプロピルであってよい。 $C_1\sim 3$ アルコキシ

は、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、又はイソプロポキシであってよい。いくつかの実施形態では、 R^2 は、Cl、F、CN、 CF_3 、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、又はイソプロポキシであってよく、 R^1 及び R^3 は、それぞれ独立して、水素、F、Cl、CN、 CF_3 、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、又はイソプロポキシであってよい。いくつかの実施形態では、 R^2 は、Cl、F、CN、 CF_3 、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、又はイソプロポキシであってよく、 R^1 及び R^3 は、それぞれ水素であってよい。いくつかの実施形態では、 R^2 はFであってよく、 R^1 及び R^3 は、それぞれ水素であってよい。

【0605】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、水素であってよい。いくつかの実施形態では、 R^4 は、メチルであってよい。

【0606】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、 $C_3 \sim 6$ アルキルであってよい。いくつかの実施形態では、 R^5 は、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、又はヘキシルであってよい。いくつかの実施形態では、 R^5 は、*n*-ブチルであってよい。

【0607】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、メチルであってよく、 R^5 は、 $C_3 \sim 6$ アルキルであってよい。いくつかの実施形態では、 R^4 はメチルであってよく、 R^5 は、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、又はヘキシルであってよい。いくつかの実施形態では、 R^4 は、メチルであってよく、 R^5 は、*n*-ブチルであってよい。

【0608】

いくつかの実施形態では、Xは、F、Br、I、又はOTsであってよい。いくつかの実施形態では、Xは、Br、I、又はOTsであってよい。いくつかの実施形態では、XはBrであってよい。いくつかの実施形態では、XはFであってよい。

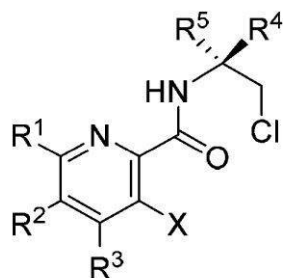
【0609】

いくつかの実施形態では、 AG^1 は、Clであってよい。いくつかの実施形態では、 AG^1 は、Brであってよい。いくつかの実施形態では、 AG^1 は、OMs、OTs、又はOTfであってよい。いくつかの実施形態では、 AG^1 は、 OSO_3H 又は OSO_3^- であってよい。

【0610】

いくつかの実施形態では、式IVの化合物は、式IV-1：

【化263】



(IV-1)、

又はその塩であってよく、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及びXは、本明細書に定義され、説明されるものである。

【0611】

いくつかの実施形態では、式IV-1の化合物は、式IVa-1：

10

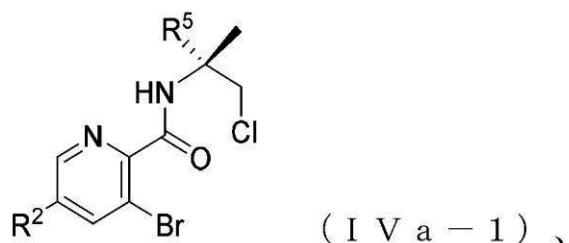
20

30

40

50

【化 2 6 4】



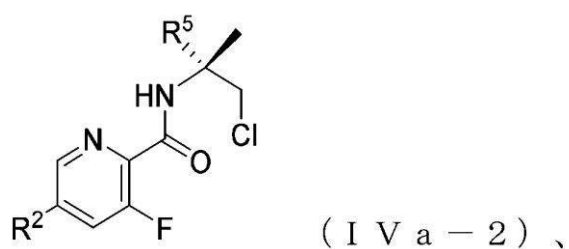
又はその塩であってよく、 R^2 及び R^5 は、本明細書に定義され、説明されるものである。

10

【 0 6 1 2】

いくつかの実施形態では、式 I V - 1 の化合物は、式 I V a - 2 :

【化 2 6 5】



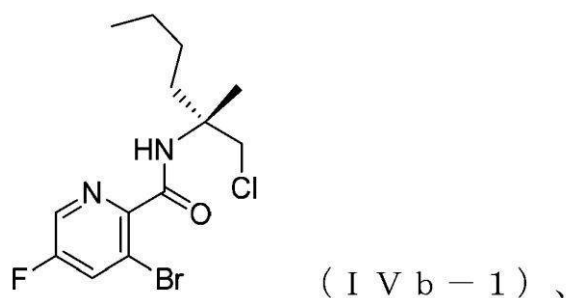
20

又はその塩であってよく、 R^2 及び R^5 は、本明細書に定義され、説明されるものである。

【 0 6 1 3】

いくつかの実施形態では、式 I V - 1 の化合物は、式 I V b - 1 :

【化 2 6 6】



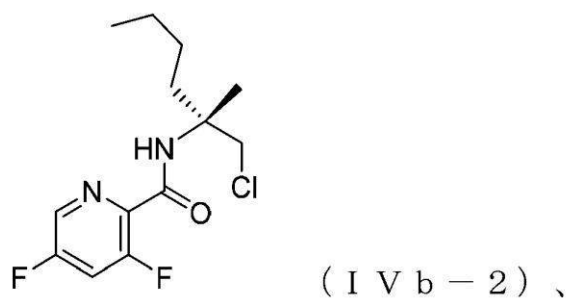
30

又はその塩であってよい。

【 0 6 1 4】

いくつかの実施形態では、式 I V - 1 の化合物は、式 I V b - 2 :

【化 2 6 7】



40

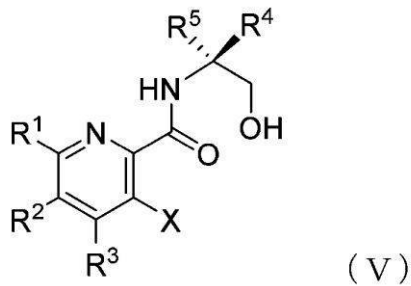
又はその塩であってよい。

50

【0615】

別の実施形態では、本開示は、式V：

【化268】



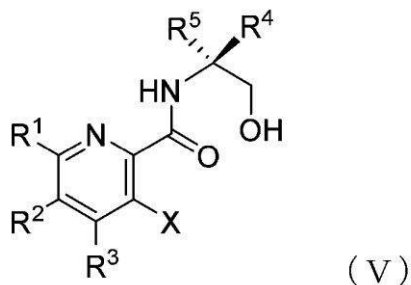
10

の化合物又はその塩を提供し、式中、 R^1 、 R^2 、及び R^3 は、それぞれ独立して、水素、F、Cl、CN、 CF_3 、 $C_1\sim 3$ アルキル、又は $C_1\sim 3$ アルコキシであってよく、 R^4 は、水素又はメチルであってよく、 R^5 は、 $C_3\sim 6$ アルキルであってよく、Xは、F、Cl、Br、I、又はOTsであってよい。

【0616】

別の実施形態では、本開示は、式V：

【化269】



20

の化合物又はその塩を提供し、式中、 R^1 、 R^2 、及び R^3 は、それぞれ独立して、水素、F、Cl、CN、 CF_3 、 $C_1\sim 3$ アルキル、又は $C_1\sim 3$ アルコキシであってよく、 R^4 は、水素又はメチルであってよく、 R^5 は、 $C_3\sim 6$ アルキルであってよく、Xは、Cl、Br、I、又はOTsであってよい。

30

【0617】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、Cl、F、CN、 CF_3 、 $C_1\sim 3$ アルキル、又は $C_1\sim 3$ アルコキシであってよく、 R^1 及び R^3 は、それぞれ独立して、水素、F、Cl、CN、 CF_3 、 $C_1\sim 3$ アルキル、又は $C_1\sim 3$ アルコキシであってよい。 $C_1\sim 3$ アルキルは、メチル、エチル、 n -プロピル、又はイソプロピルであってよい。 $C_1\sim 3$ アルコキシは、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、又はイソプロポキシであってよい。いくつかの実施形態では、 R^2 は、Cl、F、CN、 CF_3 、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、又はイソプロポキシであってよく、 R^1 及び R^3 は、それぞれ独立して、水素、F、Cl、CN、 CF_3 、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、又はイソプロポキシであってよい。いくつかの実施形態では、 R^2 は、Cl、F、CN、 CF_3 、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、又はイソプロポキシであってよく、 R^1 及び R^3 は、それぞれ水素であってよい。いくつかの実施形態では、 R^2 はFであってよく、 R^1 及び R^3 は、それぞれ水素であってよい。

40

【0618】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、水素であってよい。いくつかの実施形態では、 R^4 は、メチルであってよい。

【0619】

50

いくつかの実施形態では、 R^5 は、 $C_3 \sim 6$ アルキルであってよい。いくつかの実施形態では、 R^5 は、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、又はヘキシルであってよい。いくつかの実施形態では、 R^5 は、*n*-ブチルであってよい。

【0620】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、メチルであってよく、 R^5 は、 $C_3 \sim 6$ アルキルであってよい。いくつかの実施形態では、 R^4 はメチルであってよく、 R^5 は、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、又はヘキシルであってよい。いくつかの実施形態では、 R^4 は、メチルであってよく、 R^5 は、*n*-ブチルであってよい。

10

【0621】

いくつかの実施形態では、 X は、 F 、 Br 、 I 、又は OTs であってよい。いくつかの実施形態では、 X は、 Br 、 I 、又は OTs であってよい。いくつかの実施形態では、 X は Br であってよい。いくつかの実施形態では、 X は F であってよい。

【0622】

いくつかの実施形態では、式Vの化合物は、

3-ブロモ-N-(1-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル)ピコリンアミド、
3-ブロモ-N-(1-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブタン-2-イル)ピコリンアミド、

3-ブロモ-N-(1-ヒドロキシ-4-メチルペンタン-2-イル)ピコリンアミド、
3-ブロモ-N-(1-ヒドロキシ-4-メチルペンタン-2-イル)ピコリンアミド、
3,6-ジクロロ-N-(1-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル)ピコリンアミド、

20

3,6-ジクロロ-N-(1-ヒドロキシ-4-メチルペンタン-2-イル)ピコリンアミド、

3,4,5-トリクロロ-N-(1-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル)ピコリンアミド、

3,6-ジクロロ-N-(1-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンタン-2-イル)ピコリンアミド、又は

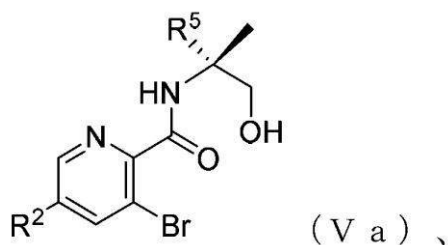
3,4,5-トリクロロ-N-(1-ヒドロキシ-4-メチルペンタン-2-イル)ピコリンアミドではない。

30

【0623】

いくつかの実施形態では、式Vの化合物は、式Va：

【化270】



40

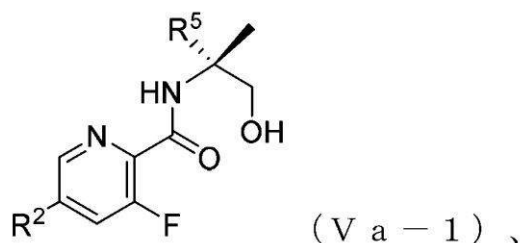
又はその塩であってよく、 R^2 及び R^5 は、本明細書に定義され、説明されるものである。

【0624】

いくつかの実施形態では、式Vの化合物は、式Va-1：

50

【化 2 7 1】



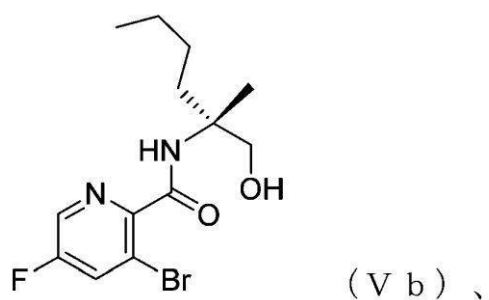
又はその塩であってよく、 R^2 及び R^5 は、本明細書に定義され、説明されるものである。

10

【0 6 2 5】

いくつかの実施形態では、式 V の化合物は、式 V b :

【化 2 7 2】



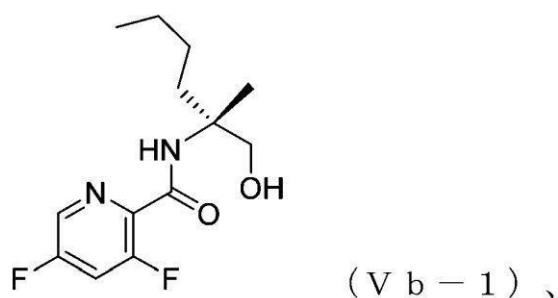
20

又はその塩であってよい。

【0 6 2 6】

いくつかの実施形態では、式 V の化合物は、式 V b - 1 :

【化 2 7 3】



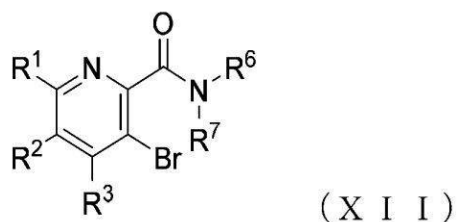
30

又はその塩であってよい。

【0 6 2 7】

別の実施形態では、本開示は、式 X I I :

【化 2 7 4】



40

の化合物又はその塩を提供し、式中、

R^1 、 R^2 、及び R^3 は、それぞれ独立して、水素、F、Cl、CN、 CF_3 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、又は $C_1 \sim 3$ アルコキシであり、

50

R^6 及び R^7 は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、又は $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであるか、又は

R^6 及び R^7 は、組み合わせられて、3～6員のN結合型ヘテロシクロアルキルを形成し、任意に、O及びSから選択される追加の1～2個のヘテロ原子を有し、

ただし、 R^1 、 R^2 、及び R^3 のうちの少なくとも1つは、F、Cl、CN、 CF_3 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、又は $C_1 \sim 3$ アルコキシであってよい。

【0628】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、Cl、F、CN、 CF_3 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、又は $C_1 \sim 3$ アルコキシであってよく、 R^1 及び R^3 は、それぞれ独立して、水素、F、Cl、CN、 CF_3 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、又は $C_1 \sim 3$ アルコキシであってよい。 $C_1 \sim 3$ アルキルは、メチル、エチル、*n*-プロピル、又はイソプロピルであってよい。 $C_1 \sim 3$ アルコキシは、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、又はイソプロポキシであってよい。いくつかの実施形態では、 R^2 は、Cl、F、CN、 CF_3 、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、又はイソプロポキシであってよく、 R^1 及び R^3 は、それぞれ独立して、水素、F、Cl、CN、 CF_3 、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、又はイソプロポキシであってよい。いくつかの実施形態では、 R^2 は、Cl、F、CN、 CF_3 、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、又はイソプロポキシであってよく、 R^1 及び R^3 は、それぞれ水素であってよい。いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^3 は、それぞれ水素であってよく、 R^2 はFであってよい。

【0629】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、水素又は $C_1 \sim 4$ アルキルであってよい。 $C_1 \sim 4$ アルキルは、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、又は *tert*-ブチルであってよい。いくつかの実施形態では、 R^6 は、水素又はエチルであってよい。いくつかの実施形態では、 R^6 は、水素であってよい。いくつかの実施形態では、 R^6 は、エチルであってよい。

【0630】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、 $C_1 \sim 4$ アルキル又は $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであってよい。 $C_1 \sim 4$ アルキルは、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、又は *tert*-ブチルであってよい。 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルであってよい。いくつかの実施形態では、 R^7 は、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、又はシクロヘキシルであってよい。いくつかの実施形態では、 R^7 は、エチル、イソプロピル、*tert*-ブチル、又はシクロヘキシルであってよい。いくつかの実施形態では、 R^7 は、*tert*-ブチルであってよい。

【0631】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、水素であってよく、 R^7 は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、又は $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであってよい。いくつかの実施形態では、 R^6 は、水素であってよく、及び R^7 は、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、又はシクロヘキシルであってよい。いくつかの実施形態では、 R^6 は、水素であってよく、 R^7 は、エチル、イソプロピル、*tert*-ブチル、又はシクロヘキシルであってよい。いくつかの実施形態では、 R^6 は、水素であってよく、 R^7 は、*tert*-ブチルであってよい。いくつかの実施形態では、 R^6 は、エチルであってよく、 R^7 は、 $C_1 \sim 4$ アルキルであってよい。いくつかの実施形態では、 R^6 及び R^7 は、それぞれエチルであり得る。

【0632】

いくつかの実施形態では、 R^6 及び R^7 は組み合わせられて、N結合型モルホリニルを形成してもよい。

【0633】

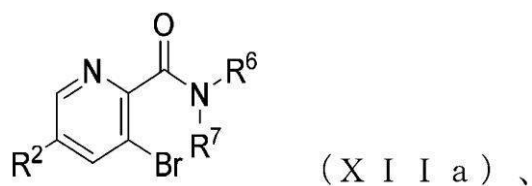
いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^3 は、それぞれ水素であってよく、 R^2 は、Fであ

ってよく、 R^6 は、水素であってよく、 R^7 は、*tert*-ブチルであってよい。

【0634】

いくつかの実施形態では、式XIIの化合物は、式XIIa：

【化275】



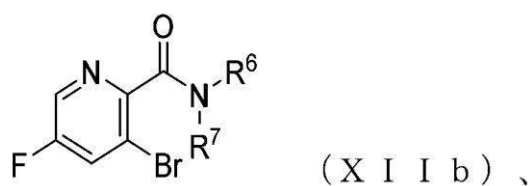
10

又はその塩であってよく、 R^2 、 R^6 、及び R^7 は、本明細書に定義され、説明されるものである。

【0635】

いくつかの実施形態では、式XIIの化合物は、式XIIb：

【化276】



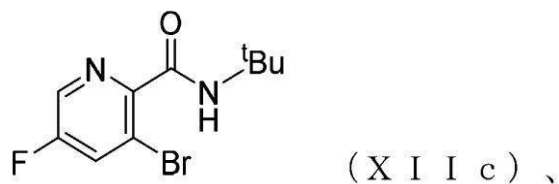
20

又はその塩であってよく、 R^6 及び R^7 は、本明細書に定義され、説明されるものである。

【0636】

いくつかの実施形態では、式XIIの化合物は、式XIIc：

【化277】



30

又はその塩であってよい。

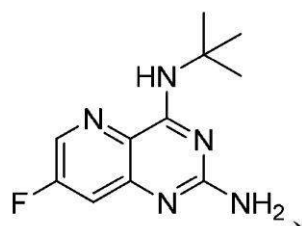
【0637】

いくつかの実施形態では、式XIIの化合物は、3-ブromo-N-(*tert*-ブチル)ピコリンアミド又は3,5-ジブromo-N-(*tert*-ブチル)ピコリンアミドではない。

【0638】

いくつかの実施形態では、式XVIIIの化合物は、式：

【化278】



40

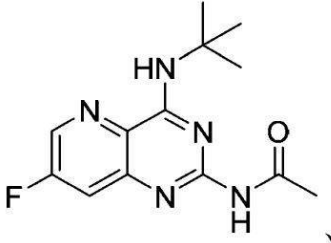
又はその塩であってよい。

【0639】

いくつかの実施形態では、式XVIIIの化合物は、式：

50

【化 2 7 9】



又はその塩であってよい。

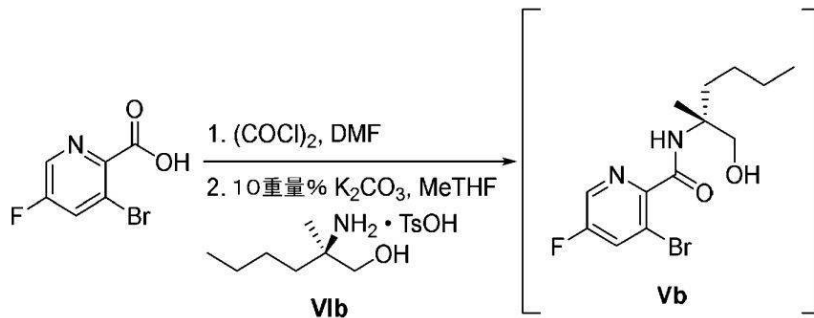
【実施例】

【0640】

V. 実施例

実施例1：(R)-3-ブロモ-5-フルオロ-N-(1-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-2-イル)ピコリンアミド(式Vbの化合物)の調製

【化 2 8 0】



塩化オキサリル(1.1当量)を、3-ブロモ-5-フルオロピコリン酸(スケーリング係数、1.00当量)及び2-メチルテトラヒドロフラン(10体積)中のN,N-ジメチルホルムアミド(0.1当量)を含む反応容器に約15分間かけて投入した。混合物を約20℃でエージングした。酸塩化物混合物を、水(10体積)中の(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサン-1-オール4-メチルベンゼンスルホン酸塩(1.0当量)及び炭酸カリウム(3.0当量)を含む第2の反応器に、約30分間かけて移した。反応混合物を約20℃でエージングした。攪拌を停止し、相を分離させた。水層を排出し、有機物を水(5体積)で洗浄した。最終有機層を共沸乾燥させ、2-メチルテトラヒドロフランの添加によって体積を約10倍に調整した。次いで、式Vbの化合物を単離した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 8.61(d, J=2.5Hz, 1H), 8.27(dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.86(br s, 1H), 4.82(t, J=5.6Hz, 1H), 3.53(dd, J=10.7, 5.7Hz, 1H), 3.46(dd, J=10.7, 5.6Hz, 1H), 1.77(m, 1H), 1.67(m, 1H), 1.32-1.22(m, 4H), 1.27(s, 3H), 0.88(m, 3H)。

【0641】

実施例2：(R)-2-(3-ブロモ-5-フルオロピリジン-2-イル)-4-ブチル-4-メチル-4,5-ジヒドロオキサゾール(式IIIbの化合物)の調製

10

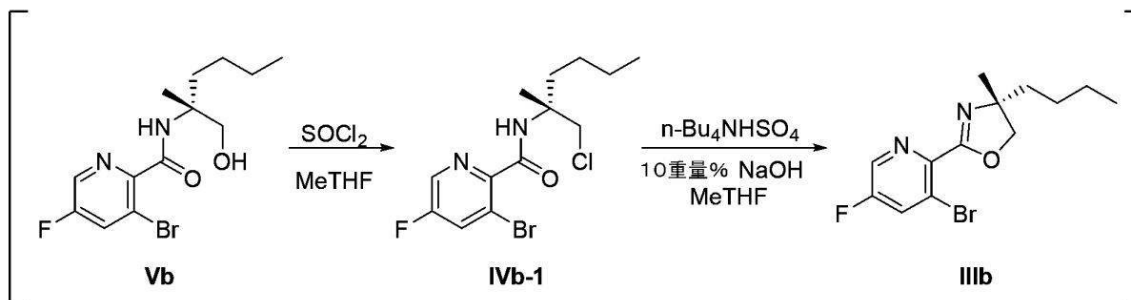
20

30

40

50

【化 2 8 1】



10

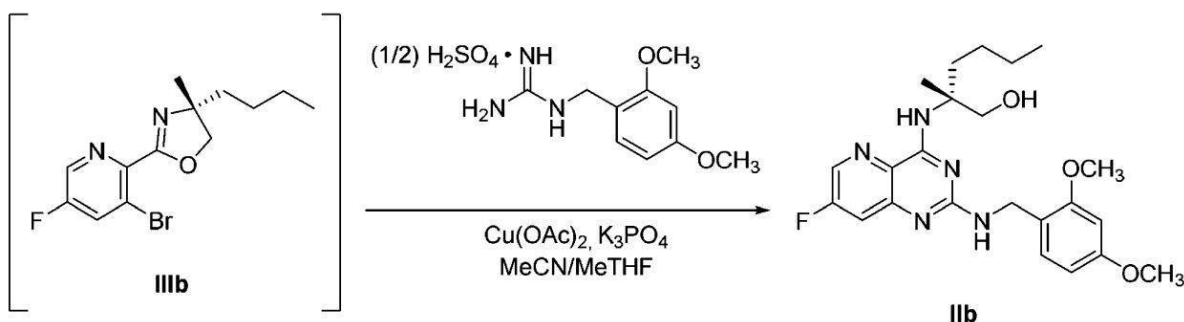
塩化チオニル (1.2 当量) を、2-メチルテトラヒドロフラン (10 体積) 中の式 Vb の化合物 (1.0 当量、実施例 1 で調製) の溶液を含む反応容器に、約 15 分間かけて投入した。混合物を約 50℃ でエージングした。内容物を約 10℃ に調整し、反応混合物を 10 重量% 水酸化ナトリウム水溶液及び水で洗浄した。式 IVb-1 の化合物の有機溶液に、 $n\text{-Bu}_4\text{HSO}_4$ (0.1 当量)、続いて 10 重量% 水酸化ナトリウム水溶液 (3.5 体積) を投入した。内容物を約 35℃ に調整し、この温度でエージングした。内容物を約 20℃ に調整し、攪拌を停止し、層を分離させた。水層を排出し、有機層を水で洗浄した。共沸乾燥後、式 IIIb の化合物を単離した。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.50 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J=7.5$, 2.5 Hz, 1H), 4.27 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 1.69–1.43 (m, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.36–1.34 (m, 3H), 0.92 (t, $J=7.0$ Hz, 3H)。

20

【0642】

実施例 3: (R)-2-((2-((2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)-7-フルオロピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルヘキサン-1-オール (式 IIIb の化合物) の調製

【化 2 8 2】



30

反応容器に、DMB-NHC (=NH)NH₂ · 1/2 H₂SO₄ (1.2 当量)、酢酸銅 (II) (0.15 当量)、三塩基性リン酸カリウム (4 当量)、及びアセトニトリル (6.6 体積) を投入し、約 20℃ で攪拌した。2-メチルテトラヒドロフラン (3.3 体積) 中の式 IIIb の化合物 (1.0 当量、スケーリング係数) の溶液を反応器に投入した。反応混合物を約 4 時間加熱還流した。内容物を約 20℃ に冷却し、2-メチルテトラヒドロフラン (5 体積) 及び 5 重量% のエチレンジアミンテトラ酢酸二ナトリウム塩二水和物の水溶液 (10 体積) を投入し、混合物を約 30 分間攪拌した。相を分離させ、水相を分配した。有機物を、5 重量% のエチレンジアミンテトラ酢酸二ナトリウム塩二水和物、10 重量% の炭酸カリウム、及び水で更に洗浄した。溶媒をアセトニトリルに交換し、内容物を加熱還流した。混合物を約 3 時間かけて約 45℃ に冷却し、次いで約 5 時間かけて約 0℃ に冷却し、約 0℃ で約 7 時間保持した。得られたスラリーを濾過し、ケーキをアセトニトリル (2.5 体積) で洗浄し、乾燥させて、式 IIb の化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.12 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.32–7.29 (m, 2H), 7.10 (br s, 1H), 6.47 (d, $J=2.5$

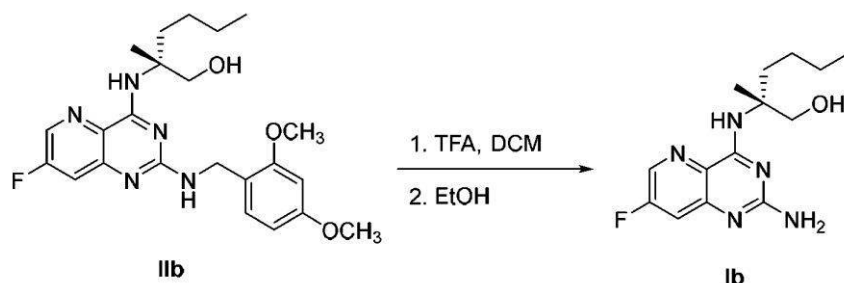
40

50

3 Hz, 1H), 6.43 (dd, $J=8.2, 2.4$ Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.79–3.72 (m, 2H), 2.01–1.91 (m, 1H), 1.75 (dt, $J=13.3, 6.8$ Hz, 1H), 1.47–1.29 (m, 7H), 0.92 (t, $J=7.0$ Hz, 3H)。

【0643】

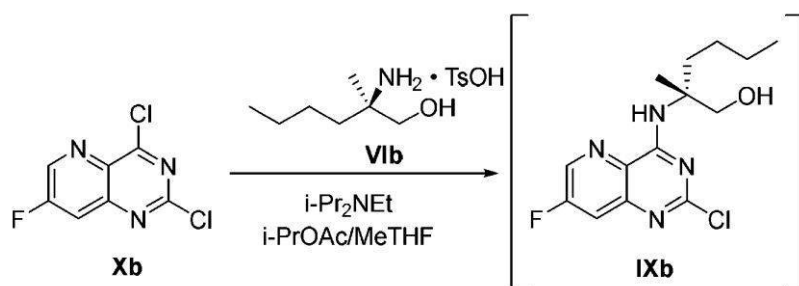
実施例4：(R)-2-((2-アミノ-7-フルオロピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルヘキサン-1-オール(式I bの化合物)の調製
【化283】



反応容器に、式I Ibの化合物(1.0当量、スケーリング係数)及びジクロロメタン(2体積)を投入し、内容物を攪拌した。トリフルオロ酢酸(7.8当量)を、内部温度が約30℃に維持される速度で容器に投入した。反応混合物を約30℃に加熱し、約8時間エージングした。内容物を20℃に冷却した。エタノール(3.2体積)を投入し、内容物を約14時間エージングした。スラリーを濾過し、残渣をエタノールで洗浄した。濾液を反応容器に投入し、約3体積に濃縮した。内容物を約20℃に冷却し、エタノール(1.3体積)及び水(1.0体積)を反応容器に投入した。50重量%水酸化ナトリウム水溶液を添加して、pHを約12に調整した。内容物を約20℃に冷却し、水(3体積)を約30分かけて投入した。内容物を約2時間かけて約0℃に更に冷却し、この温度で約2時間エージングする。スラリーを濾過し、ウェットケーキをエタノールと水との混合物で洗浄し、乾燥させて、式I bの化合物を得た。¹H NMR(500MHz, メタノール-d₄) δ 8.23 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J=10.0, 2.5$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 2.08–1.81 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.35–1.29 (m, 4H), 0.91 (t, $J=7.0$ Hz, 3H)。

【0644】

実施例5：(R)-2-((2-クロロ-7-フルオロピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルヘキサン-1-オール(式IX bの化合物)の調製
【化284】



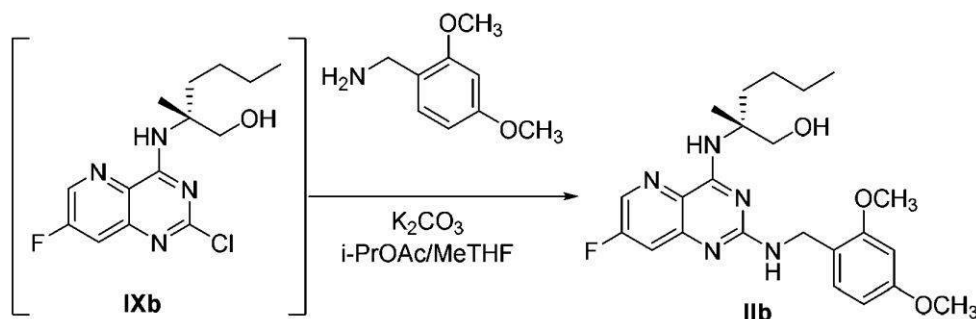
反応容器に、式X bの化合物(スケーリング係数、1.0当量)、式VI bの化合物(1.0当量)、2-メチルテトラヒドロフラン(3体積)、酢酸イソプロピル(7体積)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.2当量)を投入した。反応混合物を攪拌し、約80℃に約6時間加熱した。反応混合物を約40℃に冷却し、次いで10重量%炭酸カリウム水(12体積)及び水(10体積)で洗浄した。式IX bの化合物を単離し

た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J=9.6$ Hz, 2.6 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 5.06 (br s, 1H), 3.72 (d, $J=10.9$ Hz, 1H), 3.50 (d, $J=10.9$ Hz, 1H), 1.97–1.84 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.31–1.16 (m, 4H), 0.89–0.78 (m, 3H)。

【0645】

実施例6：(R)-2-((2-((2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)-7-フルオロピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルヘキサン-1-オール(式IIbの化合物)の調製

【化285】

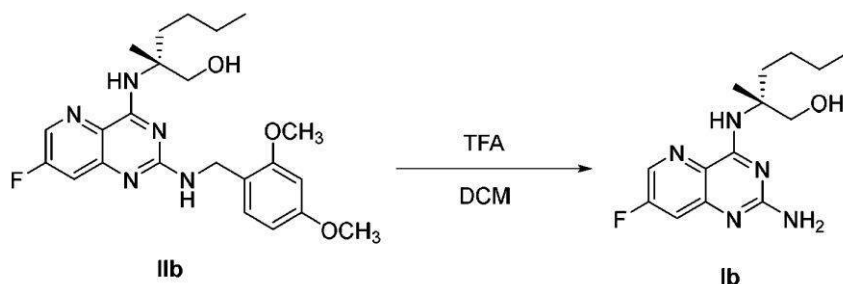


反応容器に、式IXbの化合物(1.0当量、実施例5で調製)を2-メチルテトラヒドロフラン及び酢酸イソプロピル中の溶液として投入した。炭酸カリウム(1.4当量)及び2,4-ジメトキシベンジルアミン(2.0当量)を反応容器に投入した。反応混合物を約70℃に約16時間加熱した。反応混合物を約35℃に冷却し、水(10体積)、5重量%の酢酸水溶液(10体積)、10重量%の炭酸カリウム水溶液(10体積)、及び水(10体積)で洗浄した。有機層を約7体積まで濃縮し、式IIbの粗化合物(0.5重量%)を投入し、混合物を約1時間攪拌した。n-ヘプタン(17体積)を約2時間かけて投入し、次いでスラリーを約1時間かけて約20℃に冷却し、約1時間攪拌した。スラリーを濾過し、ケーキをn-ヘプタン(2.1体積)及び酢酸イソプロピル(0.85体積)の混合物で洗浄し、乾燥させて、式IIbの化合物を得た。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.08 (s, 1H), 7.30–7.26 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.41 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (m, 2H), 1.95–1.72 (m, 2H), 1.41–1.27 (m, 7H), 0.90 (t, $J=7.0$ Hz, 3H)。

【0646】

実施例7：(R)-2-((2-アミノ-7-フルオロピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルヘキサン-1-オール(式Ibの化合物)の調製

【化286】



反応容器に、式IIbの化合物(1.0当量、スケールン係数)及びジクロロメタン(13体積)を投入し、内容物を攪拌した。トリフルオロ酢酸(9.7当量)を、内部温

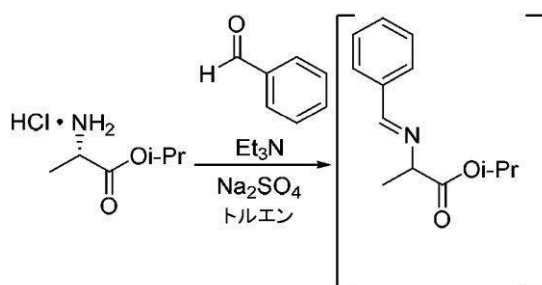
度が約 40℃に維持される速度で容器に投入した。反応混合物を約 40℃に加熱し、約 3 時間エージングした。内容物を 25℃に冷却した。エタノール（4.0 体積）を投入し、内容物を約 24 時間エージングした。スラリーを濾過し、ケーキをジクロロメタンで洗浄した。濾液を反応容器に入れ、水（6.8 体積）、酢酸エチル（13.5 体積）、及び 30 重量%水酸化ナトリウム水溶液（3.2 体積）を投入し、内容物を攪拌しながら約 40℃に加熱した。水層を分配し、有機層を 4.5 重量%重炭酸ナトリウム水溶液（5.0 体積）及び水（5.0 体積）で洗浄した。酢酸エチルから共沸乾燥させた後、内容物を約 80℃に加熱し、約 30 分間エージングした。内容物を約 1 時間かけて約 20℃に冷却した。スラリーを濾過し、ウェットケーキを酢酸エチル（5 体積）で洗浄して、式 I b の化合物を得た。¹H NMR（500 MHz, メタノール-*d*₄） δ 8.23 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 10.0, 2.5 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.74 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.08–1.81 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.35–1.29 (m, 4H), 0.91 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

【0647】

実施例 8：図 3 A による (R) - 2 - アミノ - 2 - メチルヘキサン - 1 - オール p - トルエンスルホン酸塩（式 V I b の化合物）の調製

工程 1：イソプロピル (E) - 2 - (ベンジリデンアミノ) プロパノエートの調製

【化 287】

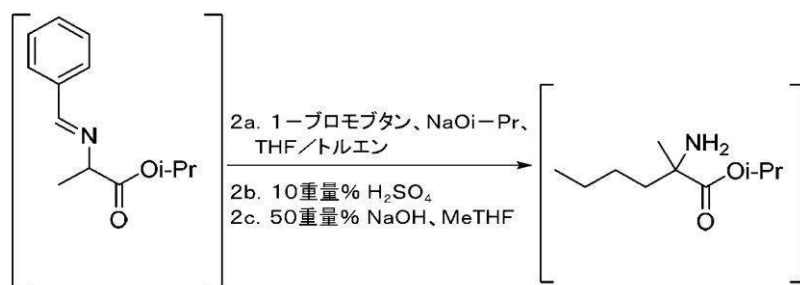


反応容器に、イソプロピル L - アラニナートの HCl 塩（1.0 当量、スケール係数）及びトルエン（5 体積）を投入し、内容物を約 20℃で攪拌した。トリエチルアミン（1.5 当量）、硫酸ナトリウム（0.6 当量）及びベンズアルデヒド（1.01 当量）を反応容器に投入した。スラリーを約 20℃で約 20 時間攪拌した。スラリーを濾過し、ケーキをトルエン（2 体積）で洗浄した。次いで、イソプロピル (E - 2 - (ベンジリデンアミノ) プロパノエートを単離した。¹H NMR（400 MHz, DMSO-*d*₆） δ 8.38 (s, 1H), 7.81–7.73 (m, 2H), 7.53–7.39 (m, 3H), 4.93 (hept, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.14 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.38 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.17 (dd, *J* = 12.3, 6.2 Hz, 6H)。

【0648】

工程 2：イソプロピル 2 - アミノ - 2 - メチルヘキサノエートの調製

【化 288】



10

20

30

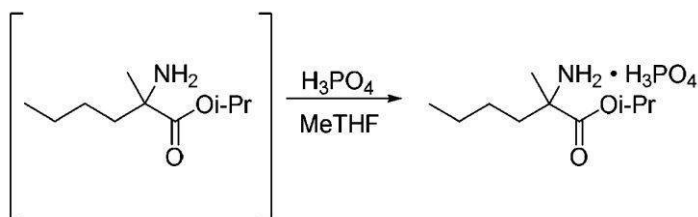
40

50

反応容器に、トルエン（７体積）中のイソプロピル（Ｅ）－２－（ベンジリデンアミノ）プロパノエート（１．０当量、実施例８により調製）を投入した。１－ブロモブタン（１．２当量）を反応容器に投入し、内容物を約４０℃に加熱した。ナトリウムイソプロポキシド（１．２当量、テトラヒドロフラン中２０％重量／重量）を反応容器に投入し、反応混合物を約４時間撹拌した。反応混合物を約１５℃に冷却し、１０重量％の硫酸水溶液（１．２当量）を反応容器に投入した。混合物を約２０℃で約１時間撹拌した。相を分離させ、水層を分配した。有機層を水（２体積）で洗浄した。合わせた水層を別の反応容器に投入し、２－メチルテトラヒドロフラン（５体積）及び５０重量％水酸化ナトリウム水溶液（２．５当量）で抽出した。イソプロピル２－アミノ－２－メチルヘキサノエートを単離した。¹H NMR（４００MHz，DMSO-d₆）δ ４．８６（hept，J＝６．３Hz，１H），１．６８（br s，２H），１．５９－１．４８（m，１H），１．４７－１．３５（m，１H），１．２４－１．１９（m，４H），１．１６（d，J＝６．３Hz，６H），１．１４（s，３H），０．８３（t，J＝７．１Hz，３H）。【０６４９】

10

工程３：イソプロピル２－アミノ－２－メチルヘキサノエートリン酸塩の調製
【化２８９】

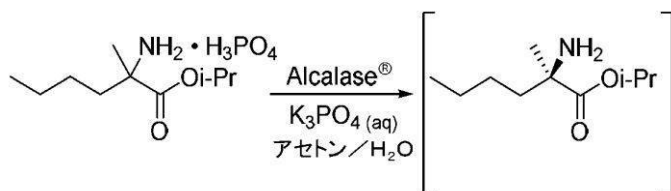


20

２－メチルテトラヒドロフラン（８体積）中のイソプロピル２－アミノ－２－メチルヘキサノエート（１．０当量、スケーリング係数）を含有する反応容器に、８５重量％のリン酸水溶液（１．０５当量）及び２－メチルテトラヒドロフラン（２体積）の混合物を投入した。得られたスラリーを約２０℃で約１５時間撹拌した。スラリーを濾過し、次いでケーキを２－メチルテトラヒドロフランで洗浄し、乾燥させた。¹H NMR（４００MHz，DMSO-d₆）δ ７．０２（br s，５H），４．８８（hept，J＝６．２Hz，１H），１．６５－１．５７（m，２H），１．２８（s，３H），１．３４－１．０８（m，３H），１．１６（d，J＝６．３Hz，６H），１．０８－０．９５（m，１H），０．８０（t，J＝７．２Hz，３H）。【０６５０】

30

工程４：イソプロピル（Ｒ）－２－アミノ－２－メチルヘキサノエートの調製
【化２９０】



40

反応容器に、イソプロピル２－アミノ－２－メチルヘキサノエートのリン酸塩（１．０当量、スケーリング係数）、三塩基性リン酸カリウム（１．３７当量）の水溶液（２４体積）、及びアセトン（６体積）を投入した。混合物を撹拌し、約３０℃に加熱した。Alcalase（登録商標）（２体積）を反応容器に投入し、混合物を約３０℃で約２０時間撹拌した。反応混合物を約２０℃に冷却し、メチルtert-ブチルエーテル（２０体積）及び４５重量％水酸化カリウム（２．０当量）を投入して、約３０分間撹拌した。相を分離させ、水層を分配した。イソプロピル（Ｒ）－２－アミノ－２－メチルヘキサノエートを単離した。¹H NMR（４００MHz，DMSO-d₆）δ ４．８６（hept，J＝６．３Hz，１H），１．６８（br s，２H），１．５９－１．４８（m，１H

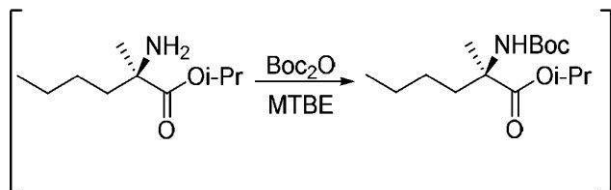
50

), 1.47–1.35 (m, 1H), 1.24–1.19 (m, 4H), 1.16 (d, J=6.3 Hz, 6H), 1.14 (s, 3H), 0.83 (t, J=7.1 Hz, 3H)。

【0651】

工程5：イソプロピル(R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチルヘキサノエートの調製

【化291】



10

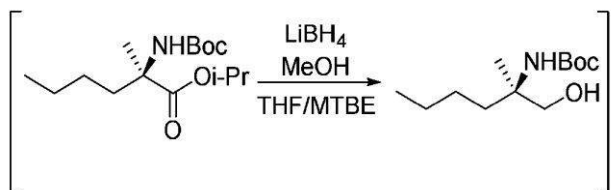
反応容器に、イソプロピル(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサノエート(1.0当量、スケーリング係数)を、メチルtert-ブチルエーテル(10体積)中の溶液として投入した。ジ-tert-ブチルジカーボネート(1.2当量)を反応容器に入れ、混合物を約20℃で約24時間攪拌した。イソプロピル(R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチルヘキサノエートを単離した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.00 (br s, 1H), 4.86 (hept, J=6.3 Hz, 1H), 1.69 (ddd, J=16.1, 11.7, 4.9 Hz, 1H), 1.57 (ddd, J=13.3, 10.8, 5.3 Hz, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.26 (s, 3H), 1.30–1.06 (m, 4H), 1.14 (d, J=6.3 Hz, 6H), 0.84 (t, J=7.1 Hz, 3H)。

20

【0652】

工程6：tert-ブチル(R)-(1-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-2-イル)カルバメートの調製

【化292】



30

反応容器に、イソプロピル(R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチルヘキサノエート(1.0当量、スケーリング係数)のメチルtert-ブチルエーテル(10体積)中溶液を投入した。水素化ホウ素リチウム溶液(2.2当量、テトラヒドロフラン中5%重量/重量)を容器にゆっくりと投入し、反応混合物を約20℃で攪拌した。メタノール(2.2当量)をメチルtert-ブチルエーテル(1.5体積)中の溶液として反応容器に投入した。反応混合物を約20℃で約1時間攪拌した。別の容器にクエン酸一水和物(2.5当量)及び水(10体積)を投入した。反応容器の内容物を水中クエン酸を含有する容器に移し、次いで混合物を約15分間攪拌した。相を分離させ、水層を分配した。有機層を水で洗浄し、tert-ブチル(R)-(1-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-2-イル)カルバメートを単離した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.02 (br s, 1H), 4.62 (t, J=5.8 Hz, 1H), 3.35 (dd, J=10.6, 5.8 Hz, 1H), 3.27 (dd, J=10.6, 5.8 Hz, 1H), 1.60 (dt, J=15.2, 8.1 Hz, 1H), 1.54–1.39 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.30–1.11 (m, 4H), 1.08 (s, 3H), 0.85 (t, J=7.1 Hz, 3H)。

40

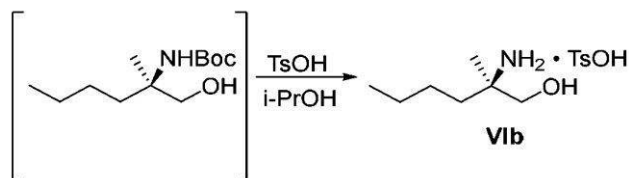
【0653】

工程7：(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサン-1-オールp-トルエンシルホン

50

酸塩（式V I bの化合物）の調製

【化293】



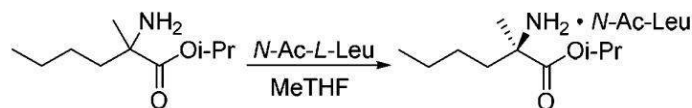
反応容器に、tert-ブチル（R）-（1-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-2-イル）カルバメート（1.0当量、スケール係数）のメチルtert-ブチルエーテル中溶液を投入し、溶媒をイソプロパノールと交換して、約6体積の溶液を得た。温度を約50℃に調整し、イソプロパノール（4体積）中p-トルエンスルホン酸（2当量）の溶液を反応容器に投入した。内容物を約50℃で約15時間攪拌した。溶媒をメチルtert-ブチルエーテルで交換し、約40℃で約15体積の混合物を得た。粗（R）-2-アミノ-2-メチルヘキサン-1-オールp-トルエンスルホン酸塩（約0.01重量%）を反応容器に投入した。メチルtert-ブチルエーテル（5体積）を反応容器に投入し、得られたスラリーを約40℃で約2時間攪拌した。スラリーを5℃に冷却し、約12時間攪拌した。スラリーを濾過し、次いでケーキをメチルtert-ブチルエーテル中のイソプロパノール溶液（メチルtert-ブチルエーテル中1%重量/重量イソプロパノール）で洗浄し、乾燥して、式V I bの化合物を得た。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ 7.66（br s，3H），7.49（d，J=8.1Hz，2H），7.12（d，J=7.4Hz，2H），5.43（t，J=4.9Hz，1H），3.38（dd，J=11.2，4.6Hz，1H），3.33（dd，J=11.2，4.8Hz，1H），2.29（s，3H），1.57-1.40（m，2H），1.28-1.19（m，4H），1.10（s，3H），0.87（t，J=6.8Hz，3H）。

【0654】

実施例9：図3Bのスキーム（代替方法）によるイソプロピル（R）-2-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-2-メチルヘキサノエートの調製

工程8：イソプロピル（R）-2-アミノ-2-メチルヘキサノエートN-Ac-Leu塩の調製

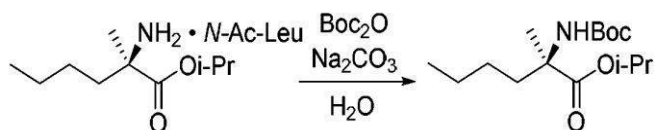
【化294】



反応容器に、N-アセチル-L-ロイシン（0.8当量）及び2-メチルテトラヒドロフラン（10体積）を投入し、反応混合物を約50℃で攪拌した。反応容器に、2-メチルテトラヒドロフラン（10体積）中の溶液としてイソプロピル2-アミノ-2-メチルヘキサノエート（1.0当量、スケール係数）を投入し、反応混合物の総体積を追加の2-メチルテトラヒドロフラン（methyldetrahyduran）で約25体積に調整した。反応混合物を約50℃で約5時間攪拌し、得られたスラリーを約3時間かけて約20℃に冷却し、約20℃で約12時間攪拌した。スラリーを濾過し、次いでケーキをメチルtert-ブチルエーテル及び2-メチルテトラヒドロフランの混合物で洗浄して、乾燥した。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ 7.95（d，J=8.1Hz，1H），4.89（hept，J=6.2Hz，1H），4.16（td，J=8.2，6.2Hz，1H），1.82（s，3H），1.67-1.40（m，5H），1.31-1.21（m，3H），1.21（s，3H），1.19（d，J=6.3Hz，6H），1.15-0.99（m，1H），0.93-0.80（m，9H）。

【0655】

工程 9：イソプロピル (R) - 2 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 2 -
メチルヘキサノエートの調製
【化 2 9 5】



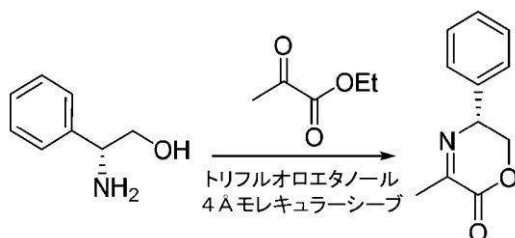
反応容器に、イソプロピル (R) - 2 - アミノ - 2 - メチルヘキサノエートの N - A c -
L e u 塩 (1 . 0 当量、スケール係数)、炭酸ナトリウム (1 . 1 当量) 水溶液 (5
体積)、及びジ-tert-ブチルジカーボネート (1 . 0 5 当量) を投入した。反応
混合物を約 2 0 °C で約 1 5 時間攪拌した。メチルtert-ブチルエーテル (1 0 体積)
を投入し、混合物を約 1 5 分間攪拌した。相を分離させ、水層を分配した。イソプロピル
(R) - 2 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 2 - メチルヘキサノエートを、
メチルtert-ブチルエーテル中の溶液として単離した。

【 0 6 5 6】

実施例 1 0：図 4 中のスキームによる (R) - 2 - アミノ - 2 - メチルヘキサノール
p-トルエンスルホン酸塩 (式 V I b の化合物) の調製

工程 1 0：(R) - 3 - メチル - 5 - フェニル - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - オ
キサジン - 2 - オンの調製

【化 2 9 6】



反応容器に、(R) - 2 - アミノ - 2 - フェニルエタン - 1 - オール (スケール係
数、1 . 0 当量)、モレキュラーシーブ (1 . 5 重量 / 重量) 及び 2 , 2 , 2 - トリフル
オロエタノール (1 0 体積) を投入し、続いてピルビン酸エチル (1 . 0 5 当量) を入れ
た。混合物を攪拌し、約 8 0 °C に約 9 時間加熱した。内容物を約 2 5 °C に冷却し、珪藻土
を通して濾過した。ケーキを酢酸イソプロピル (3 体積) で洗浄した。濾液を約 9 体積に
濃縮し、溶媒をイソプロパノールと交換し、約 9 体積を標的とした。内容物を約 4 0 °C に
加熱し、次いでイソプロパノール (3 体積) 及び n - ヘプタン (2 体積) を投入した。次
いで、内容物を約 1 . 5 時間かけて約 0 °C に冷却し、この温度で約 1 6 時間エージングし
た。残渣を回収し、n - ヘプタン (1 体積) で洗浄して、乾燥し、(R) - 3 - メチル -
5 - フェニル - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - オキサジン - 2 - オンを得た。¹ H
NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : δ 7 . 4 3 - 7 . 3 3 (m , 5 H) , 4 . 8 8 -
4 . 8 3 (m , 1 H) , 4 . 5 7 (d d , J = 1 1 . 6 , 4 . 5 H z , 1 H) , 4 . 3
1 (t , J = 1 1 . 6 H z , 1 H) , 2 . 4 1 (s , 3 H) 。

【 0 6 5 7】

工程 1 1：(3 R , 5 R) - 3 - ブチル - 3 - メチル - 5 - フェニルモルホリン - 2 -
オンの調製

10

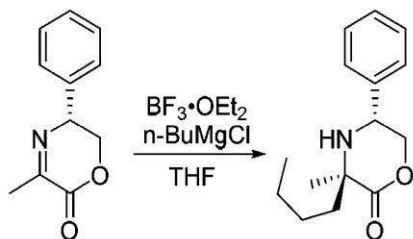
20

30

40

50

【化 2 9 7】

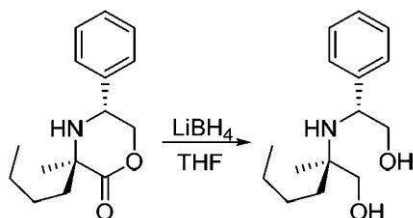


反応容器に、(R)－3－メチル－5－フェニル－5，6－ジヒドロ－2H－1，4－オキサジン－2－オン（スケーリング係数、1．0当量）及びテトラヒドロフラン（5体積）を投入し、内容物を約－78℃に冷却した。三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート（2．3当量）を約2時間にわたって投入し、内容物をこれらの条件下で約1時間攪拌した。n－ブチルマグネシウムクロリド（2．3当量）を、約4時間にわたって反応混合物に投入した。反応混合物を約1時間エージングし、次いで約－55℃に加温し、約1時間エージングした。水（10体積）を反応容器に投入し、混合物を約10℃に加温した。反応容器に、10重量％炭酸ナトリウム水溶液（10体積）及びメチルtert－ブチルエーテル（10体積）を入れた。混合物を攪拌し、次いで水層を分配した。有機層を水（5体積）及び20重量％塩化ナトリウム水溶液（5体積）で洗浄した。溶媒を、約7体積を標的としてn－ヘプタンで交換した。次いで、内容物を約10℃で約5時間エージングした。混合物を約2時間かけて約0℃に冷却し、この温度で約2時間スラリーをエージングした。スラリーを濾過し、その後、ケーキをn－ヘプタン（2体積）で洗浄し、乾燥させて、(3R, 5R)－3－ブチル－3－メチル－5－フェニルモルホリン－2－オンを得た。¹H NMR（400MHz, DMSO－d₆）：δ 7．46－7．28（m, 5H），4．42（dd, J＝9．9, 3．4Hz, 1H），4．36－4．30（m, 1H），4．26－4．20（m, 1H），2．88（d, J＝7．2Hz, 1H），1．91－1．83（m, 1H），1．65－1．59（m, 1H），1．32－1．27（m, 7H），1．32（t, J＝6．9Hz, 3H）。

【0658】

工程12：(R)－2－((R)－2－ヒドロキシ－1－フェニルエチル)アミノ－2－メチルヘキサン－1－オールの調製

【化 2 9 8】



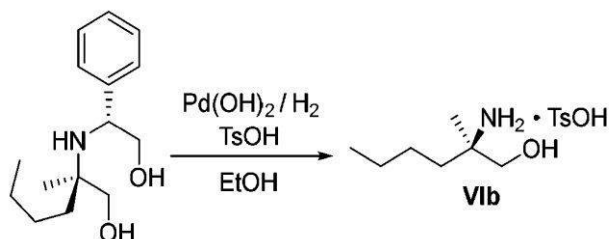
反応容器に、(3R, 5R)－3－ブチル－3－メチル－5－フェニルモルホリン－2－オン（スケーリング係数、1．0当量）及びテトラヒドロフラン（16体積）を投入し、内容物を約0℃に冷却した。テトラヒドロフラン中の水素化ホウ素リチウム溶液（2．2当量、テトラヒドロフラン中2．0M）を約3時間にわたって投入し、反応混合物を約30分間エージングした。次いで、反応混合物を約25℃に加温し、約9時間エージングした。混合物を約0℃に冷却し、15重量％水酸化ナトリウム水溶液（6体積）を約4時間かけて投入した。混合物を25℃に加温し、この温度で約2時間エージングした。メチルtert－ブチルエーテル（6．6体積）を反応容器に投入し、混合物を攪拌し、水層を分配した。有機層を水（6．6体積）及び20重量％塩化ナトリウム水溶液（6．6体積）で洗浄した。溶媒を、約3体積を標的としてn－ヘプタンで交換した。スラリーを約15℃で約1時間エージングした。スラリーを濾過し、ケーキをn－ヘプタン（1体積）

で洗浄し、乾燥させて、(R)-2-((R)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-1-オールを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.37-7.35 (m, 2H), 7.25 (t, J=7.4 Hz, 2H), 7.18-7.14 (m, 1H), 5.05-5.03 (m, 1H), 4.36-4.33 (m, 1H), 3.77 (dd, J=9.2, 4.4 Hz, 1H), 3.34-3.33 (m, 1H), 3.22-3.15 (m, 2H), 2.99 (dd, J=10.6, 6.3 Hz, 1H), 1.96 (s, 1H), 1.18-1.12 (m, 3H), 1.08-1.02 (m, 2H), 0.93-0.90 (m, 1H), 0.73-0.70 (m, 6H)。

【0659】

工程13: (R)-2-アミノ-2-メチルヘキサン-1-オール p-トルエンスルホン酸塩 (式VIbの化合物) の調製

【化299】



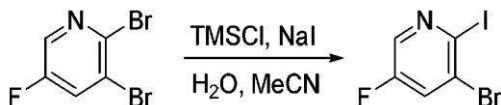
反応容器に、(R)-2-((R)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-1-オール (スケーリング係数、1.0当量)、エタノール (10体積) 及び p-トルエンスルホン酸 (1.50当量) を投入し、混合物を撹拌した。水酸化パラジウム (20% w/w 炭素、(R)-2-((R)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-1-オールに対し 0.7% w/w を投入した。反応容器を窒素でパージし、水素を投入した。反応混合物を約 75℃ に加熱し、約 48 時間エージングした。反応混合物を濾過し、濾過ケーキをエタノールで洗浄した。濾液を約 1 体積まで濃縮した。メチル tert-ブチルエーテル (15 体積) を投入し、内容物を約 2 時間約 60℃ に加熱し、次いで約 3 時間かけて約 0℃ に冷却した。スラリーを濾過し、ケーキをメチル tert-ブチルエーテル (6 体積) で洗浄し、乾燥させて、式VIbの化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.66 (br s, 3H), 7.49 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.12 (d, J=7.4 Hz, 2H), 5.43 (t, J=4.9 Hz, 1H), 3.38 (dd, J=11.2, 4.6 Hz, 1H), 3.33 (dd, J=11.2, 4.8 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.57-1.40 (m, 2H), 1.28-1.19 (m, 4H), 1.10 (s, 3H), 0.87 (t, J=6.8 Hz, 3H)。

【0660】

実施例11: 図5A及び図5B中のスキームによる3-ブロモ-5-フルオロピコリン酸 (式VIIbの化合物) の調製

工程14: 3-ブロモ-5-フルオロ-2-ヨードピリジンの調製

【化300】



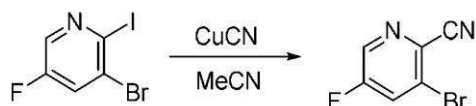
ヨウ化ナトリウム (4.4 当量) 及びアセトニトリル (15 体積) を反応容器に投入し、内容物を撹拌した。混合物をアセトニトリルを使用して共沸乾燥させた。内容物を約 20℃ に冷却し、2,3-ジブロモ-5-フルオロピリジン (1.0 当量、スケーリング係数)、水 (0.3 当量) 及び塩化トリメチルシリル (1.5 当量) を反応容器に投入した

。内容物を周囲温度で攪拌した。反応容器に5重量%水酸化ナトリウム水溶液（5体積）及びメチルtert-ブチルエーテル（10体積）を投入し、混合物を攪拌して、水層を分配した。有機溶液を、15%亜硫酸ナトリウム水溶液、5重量%塩化ナトリウム、及び水で洗浄した。有機流を約3体積に濃縮した。内容物を約60℃に加熱し、水（5体積）を約30分かけて投入した。混合物を約60℃で約1時間エージングし、約1時間かけて約20℃に冷却した。得られたスラリーを濾過し、水とアセトニトリルとの混合物で洗浄し、ケーキを乾燥させて、3-ブロモ-5-フルオロ-2-ヨードピリジンを得た。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）δ 8.23（d, J=2.8Hz, 1H）, 7.59（dd, J=7.6, 2.8Hz, 1H）。

【0661】

工程15：3-ブロモ-5-フルオロピコリノニトリルの調製

【化301】

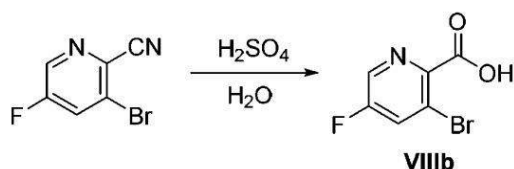


シアン化銅（I）（1.2当量）、3-ブロモ-5-フルオロ-2-ヨードピリジン（1.0当量、スケール係数）及びアセトニトリル（10体積）を、反応容器に投入した。内容物を攪拌し、約12時間加熱還流した。内容物を周囲温度に冷却し、チオ硫酸ナトリウムの水溶液（10体積）を投入した。内容物を約2時間エージングし、次いで珪藻土を通して濾過し、メチルtert-ブチルエーテルでリンスした。合わせた濾液を反応容器に投入し、水層を分配し、メチルtert-ブチルエーテル（5体積）で抽出した。有機層を5重量%塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。溶媒をイソプロパノールで交換し、約3体積に濃縮した。内容物を約60℃に加熱し、水（7体積）を約1時間にわたって投入した。混合物を約60℃で約30分間エージングし、約1時間かけて約20℃に冷却した。得られたスラリーを濾過し、ケーキをイソプロパノールと水との混合物で洗浄し、乾燥させて、3-ブロモ-5-フルオロピコリノニトリルを得た。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）δ 8.50（d, J=2.5Hz, 1H）, 7.78（dd, J=7.2, 2.5Hz, 1H）。

【0662】

工程16：3-ブロモ-5-フルオロピコリン酸（式VIIIbの化合物）の調製

【化302】



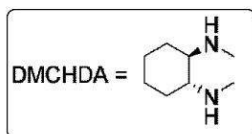
3-ブロモ-5-フルオロピコリノニトリル（1.0当量、スケール係数）及び濃硫酸（16.2当量、約4体積）を、反応容器に投入した。内容物を約50℃に約2時間加熱した。水（12.2当量、約1体積）を反応容器に投入し、内容物を約90℃に加熱し、これらの条件下で約12時間エージングした。内容物を周囲温度に冷却した。別の反応容器に水（20体積）を投入し、反応混合物を約30分かけてこの容器に移した。得られた混合物に、45重量%水酸化カリウム水溶液（17当量）を約40℃で約30分間投入した。メチルtert-ブチルエーテル（10体積）を反応容器に投入し、内容物を約40℃に加熱した。水層をメチルtert-ブチルエーテルで抽出した。有機層を水で洗浄し、3体積に蒸留した。追加のメチルtert-ブチルエーテルを投入し、必要に応じて蒸留して、反応流を共沸乾燥させた。内容物を約50℃に加熱し、n-ヘプタン（12体積）を約1時間かけて投入した。内容物をこれらの条件下で約1時間エージングし、約3時間かけて約-20℃に冷却し、これらの条件下で約18時間保持した。得られたスラ

リーを濾過し、ケーキをn-ヘプタンで洗浄し、乾燥させて、3-ブロモ-5-フルオロピコリン酸を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.34 (br, s, 1H), 8.55 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 7.5, 2.5 Hz, 1H)。

【0663】

工程17：3-ブロモ-5-フルオロ-2-ヨードピリジンの調製（代替方法）

【化303】



10

2,3-ジブロモ-5-フルオロピリジン（1.0当量、スケール係数）、ナトリウムヨウ化物（2.0当量）、ヨウ化銅（I）（0.05当量）、トランス-N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン（0.01当量）及び1-ブタノール（15体積）を、反応容器に投入し、内容物を攪拌した。内容物を約115℃で約20時間攪拌した。内容物を周囲温度に冷却し、有機物を15%亜硫酸ナトリウム水溶液、5重量%塩化ナトリウム、及び水で洗浄した。有機層を珪藻土を通して濾過し、アセトニトリルでリンスした。合わせた濾液を反応容器に投入し、溶媒を約3体積の標的量でアセトニトリルで交換した。内容物を約60℃に加熱し、水（5体積）を約30分かけて投入した。混合物を約60℃で約1時間エージングし、約1時間かけて約20℃に冷却した。得られたスラリーを濾過し、水とアセトニトリルとの混合物で洗浄し、ケーキを乾燥させて、3-ブロモ-5-フルオロ-2-ヨードピリジンを得た。

20

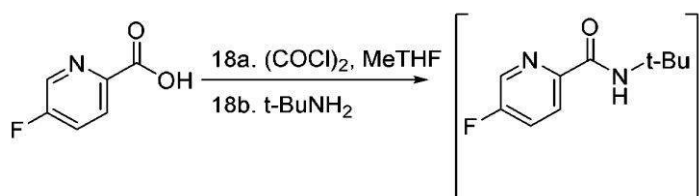
【0664】

実施例12：図6中のスキームによる3-ブロモ-5-フルオロピコリン酸（式VII I bの化合物）の調製

工程18：N-(tert-ブチル)-5-フルオロピコリンアミドの調製

30

【化304】



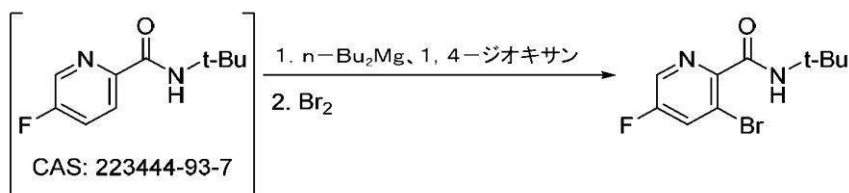
塩化オキサリル（1.1当量）を、5-フルオロピコリン酸（1.0当量、スケール係数）及び2-メチルテトラヒドロフラン（15体積）中のN,N-ジメチルホルムアミド（0.1当量）を含む反応容器に、約10℃で約15分間かけて投入した。混合物を約20℃でエージングした。温度を約10℃に調整し、次いで、tert-ブチルアミン（3.5当量）を約30分かけて投入した。この混合物を約20℃で2時間エージングした。HClの水溶液（1M、7体積）を投入し、混合物を約15分間攪拌した。水層を除去し、有機物を1N塩酸、リン酸緩衝液（1M、pH = 7）、及び水で洗浄した。有機物をメチルシクロヘキサン又は1,4-ジオキサンに交換した。溶液を濾過して、N-(tert-ブチル)-5-フルオロピコリンアミドを得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.34 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.20 (ddd, J = 8.7, 4.7, 0.6 Hz, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.50 (ddd, J = 8.7, 8.1, 2.8 Hz, 1H), 1.48 (s, 9H)。

40

【0665】

50

工程 19：3-ブロモ-N-(tert-ブチル)-5-フルオロピコリンアミドの調製
【化305】



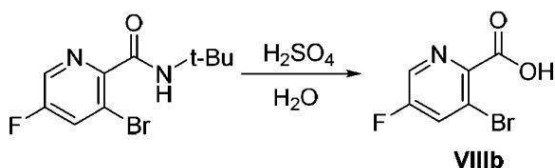
N-(tert-ブチル)-5-フルオロピコリンアミド(1.0当量、スケール係数)の1,4-ジオキサン(15体積)中溶液を、反応容器に投入した。ジ-n-ブチルマグネシウム(ヘプタン中1M、1.3当量)を約30分かけて投入した。内容物を約60℃に加温し、この温度で約30分間エージングした。内容物を周囲温度に冷却した。別の反応容器にメチルシクロヘキサン(10体積)を投入し、内容物を約-20℃に冷却した。この溶液に、臭素(2.8当量)を入れた。次いで、金属化N-(tert-ブチル)-5-フルオロピコリンアミドの溶液を、メチルシクロヘキサン中の臭素溶液に約1時間にわたって投入し、約20℃で約1時間エージングした。反応混合物を約5℃に冷却し、20%亜硫酸ナトリウム水溶液(5体積)を投入し、内容物を約30分間エージングした。反応混合物を約20℃に加温した。メチルtert-ブチルエーテル(5体積)及び1N重硫酸ナトリウム(10体積)を反応容器に投入し、内容物を撹拌した。水層を分配し、有機物を水で洗浄した。その後、3-ブロモ-N-(tert-ブチル)-5-フルオロピコリンアミドを単離した。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.34(d, J=2.5Hz, 1H), 8.34(dd, J=7.7, 2.5Hz, 1H), 7.52(br s, 1H), 1.47(s, 9H)。

【0666】

上記工程-19の反応はまた、メチルシクロヘキサン(19体積)中でも実施できる。

【0667】

工程 20：3-ブロモ-5-フルオロピコリン酸(式VIIIbの化合物)の調製
【化306】



3-ブロモ-N-(tert-ブチル)-5-フルオロピコリンアミド(1.0当量、スケール係数)、硫酸(4体積)及び水(2体積)を、反応容器に投入した。内容物を約90℃に加熱した。内容物を約20℃に冷却し、水(20体積)を含有する第2の容器に移した。得られた混合物に、45重量%水酸化カリウム水溶液(17当量)を約40℃で約30分間投入した。メチルtert-ブチルエーテル(10体積)を反応容器に投入し、内容物を約40℃に加熱した。水層をメチルtert-ブチルエーテルで抽出した。有機層を水で洗浄し、3体積に蒸留した。追加のメチルtert-ブチルエーテルを投入し、必要に応じて蒸留して、反応流を共沸乾燥させた。内容物を約50℃に加熱し、n-ヘプタン(12体積)を約1時間かけて投入した。内容物をこれらの条件下で約1時間エージングし、約3時間かけて約-20℃に冷却し、これらの条件下で約18時間保持した。得られたスラリーを濾過し、ケーキをn-ヘプタンで洗浄し、乾燥させて、3-ブロモ-5-フルオロピコリン酸を得た。

【0668】

実施例 13：図7Aのスキームによる2,4-ジクロロ-7-フルオロピリド[3,2-d]ピリミジン(式Xbの化合物)の調製

工程 21：3-アミノ-5-フルオロピコリノニトリル

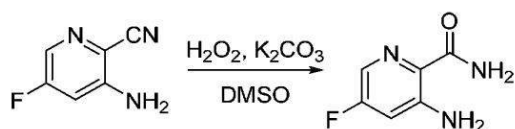
リン（２．５当量）を反応混合物に投入した。反応混合物を約２時間かけて約１１０℃に加熱し、次いでこの温度で約１８時間保持した。反応混合物を約２０℃に冷却し、ジクロロメタン（３体積）を投入した。内容物を約３５℃未満に維持しながら、二塩基性リン酸カリウム（１０体積）の２０重量％水溶液を含有する容器に混合物を投入した。４５重量％の水酸化カリウム溶液を同時に投入することによって、内容物のｐＨを４～７に維持した。混合物を約２０℃で約３０分間攪拌し、次いで水相を分配した。有機層を珪藻土を通して濾過し、濾過ケーキをトルエン（２体積）でリンスした。水層を分配し、有機層をシリカゲルを通して濾過し、ケーキをトルエン（１０体積）で洗浄した。有機層を濃縮し、溶媒を、約５体積の最終体積を標的としてｎ－ヘプタンで交換した。ｎ－ヘプタン（４体積）及び酢酸イソプロピル（０．７４体積）を投入し、内容物を約８５℃に加熱し、次いで約７０℃に冷却した。式Ｘｂの粗化合物（０．０２重量％）を投入し、次いで混合物を約４５分間エージングした。混合物を約５時間かけて約２０℃に冷却し、約１８時間エージングした。混合物を濾過し、ｎ－ヘプタン（５体積）で洗浄し、乾燥させて、式Ｘｂの化合物を得た。¹H NMR（４００MHz，CDCl₃）δ ９．０１（d，J＝２．６ Hz，１H），７．９４（dd，J＝７．８ Hz，２．４ Hz，１H）。

【０６７１】

実施例１４：図７Ｂのスキームによる７－フルオロピリド〔３，２－ｄ〕ピリミジン－２，４－ジオールの調製（代替方法）

工程２４：３－アミノ－５－フルオロピコリンアミド

【化３１０】

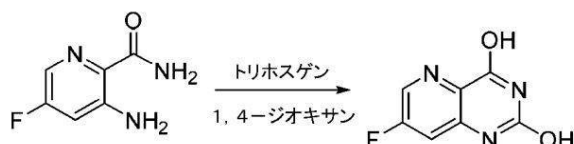


反応容器に、３－アミノ－５－フルオロピコリノニトリル（スケール係数、１．０当量）、炭酸カリウム（０．２当量）及びジメチルスルホキシド（４体積）を投入した。内部温度を約４０℃未満に維持しながら、混合物に３０重量％の過酸化水素水溶液（１．２当量）を投入し、内容物を約２０℃で約１時間攪拌した。内部温度を約４０℃未満に維持しながら水（４体積）を投入した。混合物を約２０℃に冷却し、約１時間攪拌した。スラリーを濾過し、ケーキを水（２体積）で洗浄し、乾燥させて、３－アミノ－５－フルオロピコリンアミドを得た。¹H NMR（４００MHz，DMSO－d₆）：δ ７．８３（s，１H），７．７１（d，J＝２．５ Hz，１H），７．４５－７．２８（m，１H），６．９５（dd，J＝１１．３，２．５ Hz，１H）。

【０６７２】

工程２５：７－フルオロピリド〔３，２－ｄ〕ピリミジン－２，４－ジオール

【化３１１】



反応容器に、３－アミノ－５－フルオロピコリンアミド（スケール係数、１．０当量）及び１，４－ジオキサン（５体積）を投入し、内容物を約１００℃に加熱した。混合物に、１，４－ジオキサン（５体積）中のトリホスゲン（１当量）の溶液を約１時間かけて投入した。この混合物を約１００℃で約３時間エージングした。この混合物を約２０℃に冷却した。内容物を約３５℃未満に維持しながら、混合物に水（１５体積）を投入した。混合物を約２０℃で約１時間エージングし、濾過し、次いでケーキを水（１体積）で洗浄し、乾燥させて、７－フルオロピリド〔３，２－ｄ〕ピリミジン－２，４－ジオールを得た。¹H NMR（４００MHz，DMSO－d₆）：δ １１．５４（s，１H），１１

10

20

30

40

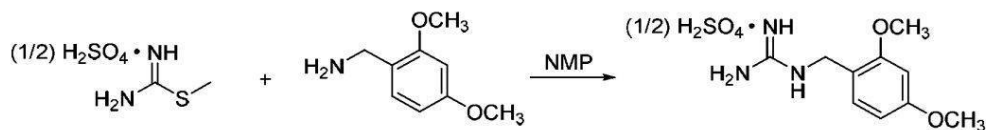
50

・ 3 2 (s, 1 H), 8.45 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.34 (dd, J = 9.3, 2.5 Hz, 1 H)。

【0673】

実施例 15：1-(2,4-ジメトキシベンジル)グアニジンヘミ硫酸塩

【化312】



10

メチルカルバミイミドチオエートヘミ硫酸塩 (1.0 当量) 及び N-メチル-2-ピロリドン (4.4 体積) を、反応容器に投入した。内容物を攪拌し、(2,4-ジメトキシフェニル)メタンアミン (1.0 当量、スケール係数) を反応容器に投入した。反応混合物を約 90℃ に加熱し、この温度で約 16 時間攪拌した。混合物を約 5 時間かけて約 0℃ に冷却し、これらの条件下で約 2 時間エージングした。スラリーを濾過し、ケーキを水 (3 体積) で洗浄した。ウェットケーキをエタノール (1.5 体積) 及び水 (1.5 体積) と合わせ、この混合物を約 20℃ で約 2 時間エージングした。スラリーを濾過し、ケーキをエタノールと水との混合物で洗浄し、乾燥させて、1-(2,4-ジメトキシベンジル)グアニジンヘミ硫酸塩を得た。¹H NMR (500 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 7.61 (t, J = 5.0 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.54 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1 H), 6.62 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 4.25 (m, 2 H)。

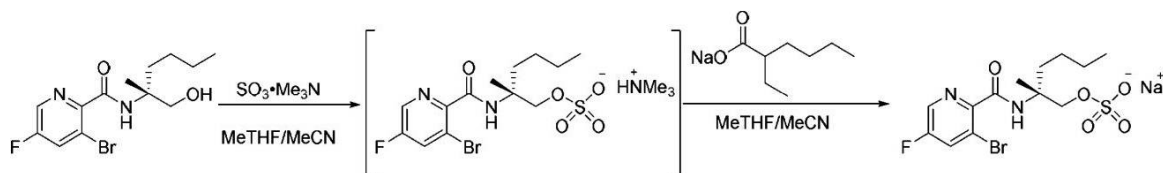
20

【0674】

実施例 16：(R)-2-(3-ブロモ-5-フルオロピリジン-2-イル)-4-ブチル-4-メチル-4,5-ジヒドロオキサゾールの調製

工程 1：ナトリウム (R)-2-(3-ブロモ-5-フルオロピコリンアミド)-2-メチルヘキシルサルフェート

【化313】



30

(R)-3-ブロモ-5-フルオロ-N-(1-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-2-イル)ピコリンアミド (1.0 当量、スケール係数) の 2-メチルテトラヒドロフラン (10 体積) 中溶液を含む反応容器に、アセトニトリル (5 体積) 及び三酸化硫黄トリメチルアミン錯体 (2.0 当量) を投入した。内容物を約 70℃ に加熱した。内容物をこの温度で約 15 時間エージングした。反応が完了したと見なした後、反応内容物を約 20℃ に冷却した。得られた混合物を濾過し、濾液を別の反応容器に移した。溶液に、ナトリウム (R)-2-(3-ブロモ-5-フルオロピコリンアミド)-2-メチルヘキシルサルフェート及び 2-メチルテトラヒドロフラン/アセトニトリルの 2:1 混合物 (4 体積) 中のエチルヘキサン酸ナトリウム (1.0 当量) の溶液を約 30 分かけて投入した。混合物を、約 20℃ で添加後から約 2.5 時間エージングした。内容物を濾過し、得られた固体を 2-メチルテトラヒドロフラン/アセトニトリルの 2:1 混合物 (5 体積) で洗浄し、約 50℃ で乾燥させて、ナトリウム (R)-2-(3-ブロモ-5-フルオロピコリンアミド)-2-メチルヘキシルサルフェートを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.60 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.26 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1 H), 8.05 (br s, 1 H), 3.90 (d, J = 10.0 Hz, 1 H), 3.82 (d, J = 10.0 Hz, 1 H), 1.83-1.70 (m, 2

40

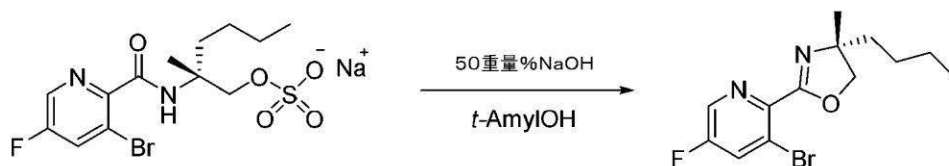
50

H), 1.32–1.21 (m, 4H), 1.32 (s, 3H), 0.88 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

【0675】

工程2：(R)–2–(3–ブromo–5–フルオロピリジン–2–イル)–4–ブチル–4–メチル–4,5–ジヒドロオキサゾール

【化314】



10

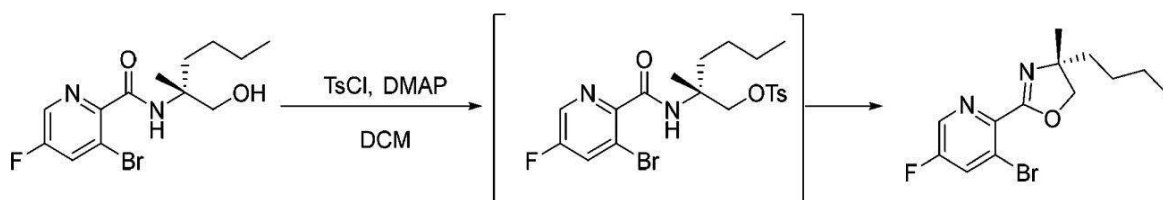
反応容器に、ナトリウム(R)–2–(3–ブromo–5–フルオロピコリンアミド)–2–メチルヘキシルサルフェート(1.0当量、スケール係数)、2–メチル–2–ブタノール(15体積)を投入した。温度を約20℃に調整し、次いで50重量%水酸化ナトリウム水溶液(1.5当量)を反応容器に投入し、内容物を約20℃で約18時間エージングした。反応が完了したと見なした後、内容物を2–メチルテトラヒドロフラン(10体積)で希釈し、次いで水(10体積)、続いて5重量%の塩化ナトリウム水溶液(10体積)で洗浄した。内容物を約5体積に濃縮し、ポリッシュ濾過して、(R)–2–(3–ブromo–5–フルオロピリジン–2–イル)–4–ブチル–4–メチル–4,5–ジヒドロオキサゾールを、2–メチル–2–ブタノール/2–メチルテトラヒドロフランの混合物中溶液として得た。¹H NMR(500MHz, CDCl₃): δ 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 1.69–1.43 (m, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.36–1.34 (m, 3H), 0.92 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

20

【0676】

実施例17：(R)–2–(3–ブromo–5–フルオロピリジン–2–イル)–4–ブチル–4–メチル–4,5–ジヒドロオキサゾールの調製

【化315】



30

反応容器に、(R)–3–ブromo–5–フルオロ–N–(1–ヒドロキシ–2–メチルヘキサン–2–イル)ピコリンアミド(1.0当量、スケール係数)、続いてジクロロメタン(2.6体積)及び4–ジメチルアミノピリジン(1.2当量)を投入した。内容物を約0℃に冷却し、次いで、パラトルエンスルホニルクロリド(1.05当量)をスラリーとしてジクロロメタン(3.5体積)に約5分間かけて添加した。添加後、内容物を約25℃に約1時間加熱した。内容物をこの温度で約5時間エージングした。次いで、4–ジメチルアミノピリジン(1.0当量)を反応容器に投入し、内容物を約25℃で約17時間エージングした。内容物を10重量%水酸化ナトリウム水溶液(5体積)で2回洗浄した。次いで、内容物を20重量%塩化アンモニウム水溶液(5体積)で2回洗浄し、最後に水(5体積)で洗浄した。溶媒を、蒸留によってジクロロメタンから2–メチルテトラヒドロフランに切り替えた。(R)–2–(3–ブromo–5–フルオロピリジン–2–イル)–4–ブチル–4–メチル–4,5–ジヒドロオキサゾールを、2–メチルテトラヒドロフラン中溶液として単離した。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 7.5, 2.5 Hz,

40

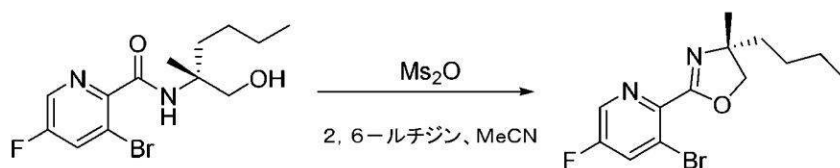
50

1 H), 4.27 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 4.12 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 1.69–1.43 (m, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 1.36–1.34 (m, 3 H), 0.92 (t, J=7.0 Hz, 3 H)。

【0677】

実施例18：(R)-2-(3-ブロモ-5-フルオロピリジン-2-イル)-4-ブチル-4-メチル-4,5-ジヒドロオキサゾールの調製

【化316】



10

(R)-3-ブロモ-5-フルオロ-N-(1-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-2-イル)ピコリンアミド(1.0当量、スケーリング係数)のアセトニトリル(10体積)中溶液を含有する反応溶液に、2,6-ルチジン(2.6当量)を投入した。内容物を約20℃で攪拌した。別の容器に、アセトニトリル(5体積)中の溶液としてメタンスルホン酸無水物(1.3当量)を投入した。メタンスルホン酸無水物の溶液を、(R)-3-ブロモ-5-フルオロ-N-(1-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-2-イル)ピコリンアミド及び2,6-ルチジンの溶液に、約30分かけて投入した。添加後、内容物を約15分間エージングした。内容物を約50℃に加熱し、約4時間エージングした。反応が完了したと見なした場合、溶媒を2-メチルテトラヒドロフラン(約10体積を標的とする)に交換した。内容物を約20℃に冷却し、有機溶液を20重量%塩化アンモニウム水溶液(10体積)で2回、続いて水(10体積)で洗浄した。内容物を約5体積に濃縮し、ポリッシュ濾過して、(R)-2-(3-ブロモ-5-フルオロピリジン-2-イル)-4-ブチル-4-メチル-4,5-ジヒドロオキサゾールを、2-メチルテトラヒドロフラン中溶液として得た。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃): δ 8.50 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.76 (dd, J=7.5, 2.5 Hz, 1 H), 4.27 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 4.12 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 1.69–1.43 (m, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 1.36–1.34 (m, 3 H), 0.92 (t, J=7.0 Hz, 3 H)。

20

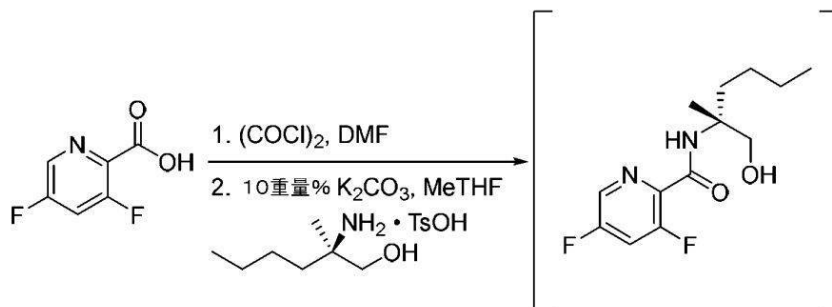
30

【0678】

実施例19：(R)-2-((2-((2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)-7-フルオロピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルヘキサン-1-オール

工程1及び2：(R)-3,5-ジフルオロ-N-(1-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-2-イル)ピコリンアミド

【化317】



40

塩化オキサリル(1.1当量)を、3,5-ジフルオロピコリン酸(スケーリング係数、1.00当量)及び2-メチルテトラヒドロフラン(10体積)中のN,N-ジメチルホルムアミド(0.1当量)を含む反応容器に約30分間かけて投入した。混合物を約2

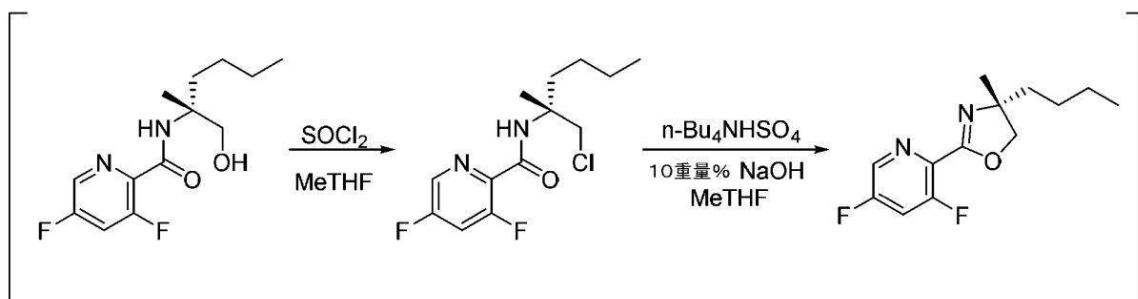
50

0℃でエージングした。反応が完了したと見なした後、酸塩化物混合物を、水（10体積）中の（R）-2-アミノ-2-メチルヘキサン-1-オール4-メチルベンゼンスルホン酸塩（1.0当量）及び炭酸カリウム（3.0当量）を含む第2の反応器に、約30分間かけて移した。二相性反応混合物を約20℃でエージングした。反応が完了したと見なした後、層を分離し、有機層を水（5体積）で洗浄した。有機層を、蒸留によって2-メチルテトラヒドロフランに溶媒交換し、体積を約10体積に調整した。（R）-3,5-ジフルオロ-N-（1-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-2-イル）ピコリンアミドを、2-メチルテトラヒドロフラン中溶液として単離した。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）：δ 8.31-8.26（m, 1H）, 7.79（s, 1H）, 7.38-7.29（m, 1H）, 3.79（d, J=11.8Hz, 1H）, 3.73（d, J=11.8Hz, 1H）, 1.91-1.79（m, 1H）, 1.75-1.63（m, 1H）, 1.47-1.21（m, 7H）, 0.99-0.84（m, 3H）。

【0679】

工程3及び4：（R）-4-ブチル-2-（3,5-ジフルオロピリジン-2-イル）-4-メチル-4,5-ジヒドロオキサゾール

【化318】



塩化チオニル（1.2当量）を、（R）-3,5-ジフルオロ-N-（1-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-2-イル）ピコリンアミド（1.0当量、スケーリング係数）の2-メチルテトラヒドロフラン（10体積）中溶液を含有する反応容器に、約1時間かけて投入した。反応が完了したと見なされるまで、混合物を約60℃でエージングした。内容物を約0℃に調整し、反応混合物を10重量%水酸化ナトリウム水溶液（5体積）及び水（5体積）で順次洗浄した。（R）-N-（1-クロロ-2-メチルヘキサン-2-イル）-3,5-ジフルオロピコリンアミドの有機溶液に、n-Bu₄HSO₄（0.1当量）、続いて10重量%水酸化ナトリウム水溶液（2.5体積）を投入した。内容物を約20℃に調整し、反応が完了したと見なされるまでこの温度でエージングした。反応完了後、層を分離し、有機層を水（5体積）で洗浄した。（R）-4-ブチル-2-（3,5-ジフルオロピリジン-2-イル）-4-メチル-4,5-ジヒドロオキサゾールを、2-メチルテトラヒドロフラン中溶液として単離した。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）：δ 8.47-8.41（m, 1H）, 7.32（ddd, J=9.7, 8.0, 2.4Hz, 1H）, 4.26（d, J=8.3Hz, 1H）, 4.09（d, J=8.3Hz, 1H）, 1.44-1.20（m, 7H）, 0.94-0.85（m, 3H）。

【0680】

工程5：（R）-2-（（2-（（2,4-ジメトキシベンジル）アミノ）-7-フルオロピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル）アミノ）-2-メチルヘキサン-1-オール

10

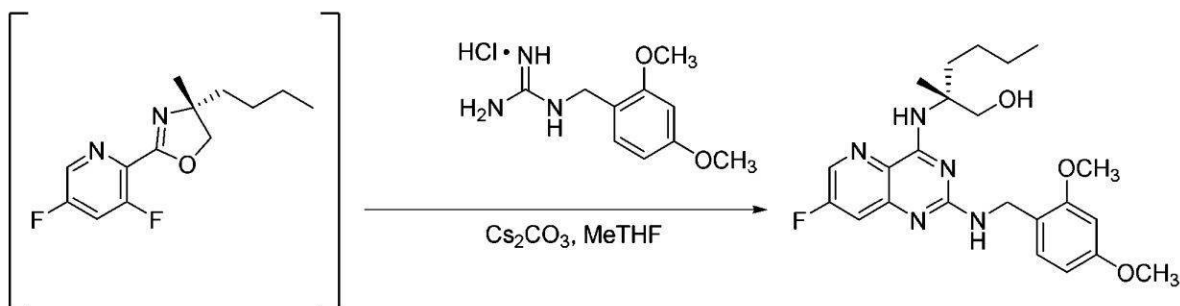
20

30

40

50

【化 3 1 9】

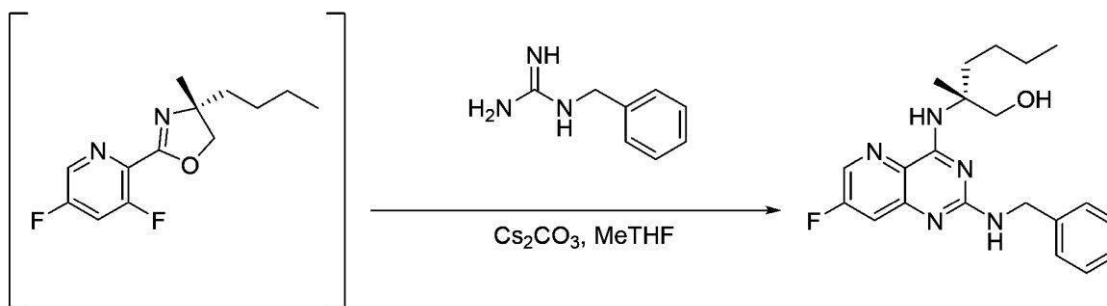


反応容器に、2, 4-ジメトキシベンジルグアニジンヒドロクロリド（1.5 当量）及び炭酸セシウム（4.0 当量）を投入した。（R）-4-ブチル-2-（3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル）-4-メチル-4, 5-ジヒドロオキサゾール（1.0 当量、スケール係数）の2-メチルテトラヒドロフラン（7.5 体積）中溶液を、反応器に投入した。反応混合物を約80℃に加熱した。反応が完了したと見なした後、内容物を約35℃に冷却し、水（10 体積）を投入した。層を分離し、有機物を5重量%の酢酸水溶液（10 体積）及び水（10 体積）で順次洗浄した。内容物を約2体積に濃縮した。酢酸イソプロピル（10 体積）を投入し、内容物を約5体積に濃縮した。内容物を約35℃に調整した。得られたスラリーを約35℃で約1時間エージングし、次いで約1.5時間かけて約20℃に冷却した。内容物を約20℃で約1時間エージングした。内容物を濾過し、*n*-ヘプタン及び酢酸イソプロピルの混合物で洗浄し、乾燥させて、（R）-2-（（2-（（2, 4-ジメトキシベンジル）アミノ）-7-フルオロピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル）アミノ）-2-メチルヘキサン-1-オールを得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）：δ 8.12（d, *J* = 2.5 Hz, 1H）, 7.32–7.29（m, 2H）, 7.10（br s, 1H）, 6.47（d, *J* = 2.53 Hz, 1H）, 6.43（dd, *J* = 8.2, 2.4 Hz, 1H）, 4.55（s, 2H）, 3.85（s, 3H）, 3.80（s, 3H）, 3.79–3.72（m, 2H）, 2.01–1.91（m, 1H）, 1.75（dt, *J* = 13.3, 6.8 Hz, 1H）, 1.47–1.29（m, 7H）, 0.92（t, *J* = 7.0 Hz, 3H）。

【0681】

実施例20：（R）-2-（（2-（ベンジルアミノ）-7-フルオロピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル）アミノ）-2-メチルヘキサン-1-オールの調製

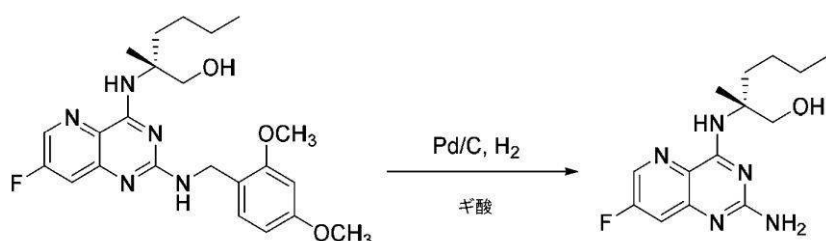
【化 3 2 0】



反応容器に、1-ベンジルグアニジン（1.5 当量）及び炭酸セシウム（2.0 当量）を投入した。2, 4-ジメトキシベンジルグアニジンヒドロクロリド（1.0 当量、スケール係数）の2-メチルテトラヒドロフラン（7.5 体積）中溶液を、反応器に投入した。反応混合物を約80℃に加熱した。反応が完了したと見なした後、内容物を約35℃に冷却し、水（10 体積）を投入して、内容物を撹拌した。相を分離し、有機物を5重量%の酢酸水溶液（10 体積）及び水（10 体積）で順次洗浄した。内容物を約2体積に濃縮した。酢酸イソプロピル（10 体積）を投入し、内容物を約5体積に濃縮した。内容物を約35℃に調整した。得られたスラリーを約35℃で約1時間エージングし、次いで

約 1.5 時間かけて約 20℃ に冷却した。内容物を約 20℃ で約 1 時間エージングした。内容物を濾過し、*n*-ヘプタン及び酢酸イソプロピルの混合物で洗浄し、乾燥させて、(R)-2-((2-(ベンジルアミノ)-7-フルオロピリド[3,2-*d*]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルヘキサン-1-オールを得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.16 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.40-7.26 (m, 5H), 7.13 (br s, 1H), 4.70-4.60 (m, 2H), 3.80-3.72 (m, 2H), 1.98-1.86 (m, 1H), 1.78-1.66 (m, 1H), 1.48-1.19 (m, 7H), 0.91 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。【0682】

実施例 21: (R)-2-((2-アミノ-7-フルオロピリド[3,2-*d*]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルヘキサン-1-オールの調製
【化 3 2 1】



高圧オートクレーブ反応容器に、(R)-2-((2-((2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)-7-フルオロピリド[3,2-*d*]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルヘキサン-1-オール (1.0 当量、スケール係数)、10% 乾燥パラジウム炭素 (0.125 g/g) 及びギ酸 (5 体積) を投入した。容器を密閉し、水素で 3 回フラッシュした。水素圧力を約 85 psi に調整し、内容物を約 85℃ に加熱し、約 18 時間エージングした。次いで、内容物を約 20℃ まで冷却し、容器を通気し、窒素で 3 回フラッシュした。次いで、反応混合物を、Celite のパッド (0.5 g/g) と通して濾過し、反応容器をギ酸 (1 体積) でリンスした。濾液を別の反応容器に移した。水 (5 体積) 及びエタノール (2.5 体積) を内容物に投入した。温度を約 20℃ に調整し、50 重量% 水酸化ナトリウム水溶液 (14.5 体積) をゆっくりと添加して内部温度を約 35℃ に維持した。内容物を約 20℃ で約 16 時間エージングした。スラリーを濾過し、ウェットケーキをエタノール及び水の混合物で洗浄し、乾燥させて、(R)-2-((3-ブプロモ-5-フルオロピリジン-2-イル)-4-ブチル-4-メチル-4,5-ジヒドロオキサゾール)を得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール-*d*₄) δ 8.23 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 10.0, 2.5 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.74 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.08-1.81 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.35-1.29 (m, 4H), 0.91 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

【0683】

実施例 22: (R)-2-((2-((2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)-7-フルオロピリド[3,2-*d*]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルヘキサン-1-オールの調製

10

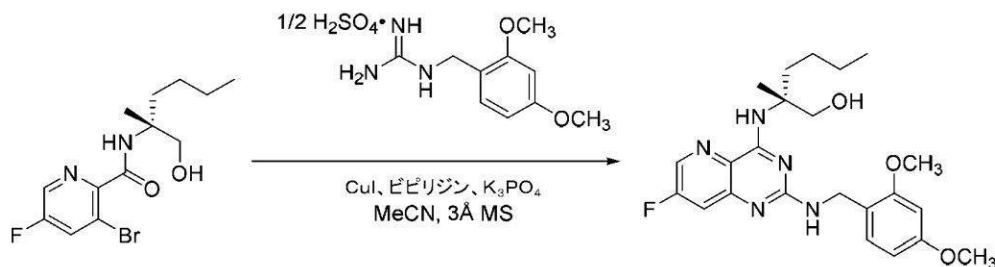
20

30

40

50

【化 3 2 2】

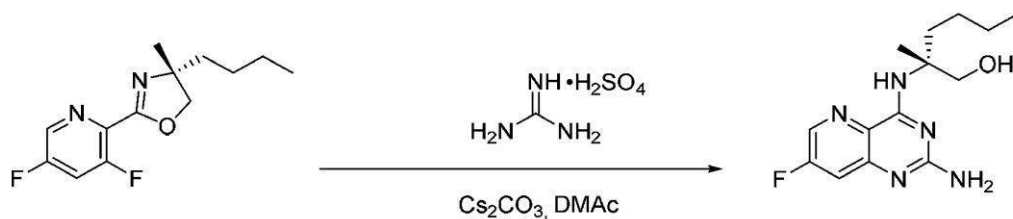


反応容器に、(R)-3-ブロモ-5-フルオロ-N-(1-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-2-イル)ピコリンアミド (1.0当量、スケール係数)、3 Å モレキュラーシーブ (1 g / g) 及びアセトニトリル (6.7 体積) を投入した。次いで、1-(2,4-ジメトキシベンジル)グアニジンヘミ硫酸塩 (1.5 当量)、ヨウ化銅 (I) (0.10 当量)、2,2'-ビピリジン (0.20 当量)、三塩基性リン酸カリウム (3.5 当量) 及び 3 Å モレキュラーシーブ (1 g / g) を、容器に投入した。混合物を約 3 時間加熱還流した。内容物を約 20 °C に冷却し、2-メチルテトラヒドロフラン (5 体積)、続いて水 (5 体積) を投入した。相を分離し、有機物を濃縮し、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィを用いて精製して、(R)-2-((2-((2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)-7-フルオロピリド [3,2-d] ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルヘキサン-1-オールを得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.12 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.10 (br s, 1H), 6.47 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.79-3.72 (m, 2H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.75 (dt, J = 13.3, 6.8 Hz, 1H), 1.47-1.29 (m, 7H), 0.92 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

【0684】

実施例 23: (R)-2-((2-アミノ-7-フルオロピリド [3,2-d] ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルヘキサン-1-オールの調製

【化 3 2 3】

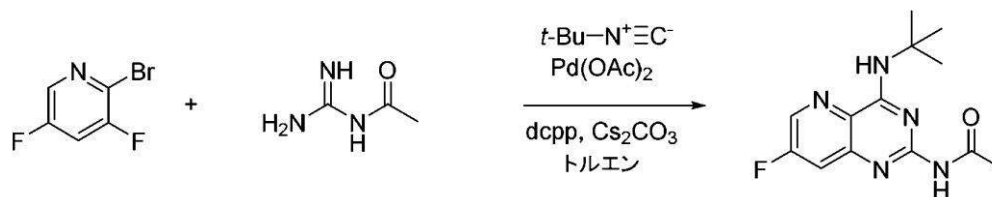


反応容器に、硫酸グアニジン (1.5 当量)、炭酸セシウム (2.0 当量) を投入した。(R)-4-ブチル-2-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-4-メチル-4,5-ジヒドロオキサゾール (1.0 当量、スケール係数) のジメチルアセトアミド (5 体積) 中溶液を、反応器に投入した。反応混合物を約 80 °C に加熱した。反応が完了したと見なした後、内容物を約 35 °C に冷却し、水及び 2-メチルテトラヒドロフラン (methyiltetrahydrofruan) を投入した。相を分離し、有機物を濃縮し、粗物質をシリカゲルクロマトグラフィによって精製して、(R)-2-((2-アミノ-7-フルオロピリド [3,2-d] ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルヘキサン-1-オールを得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 8.23 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 10.0, 2.5 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.08-1.81 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.35-1.29 (m, 4H), 0.91 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

【0685】

実施例24：N-(4-(tert-ブチルアミノ)-7-フルオロピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル)アセトアミドの調製

【化324】



10

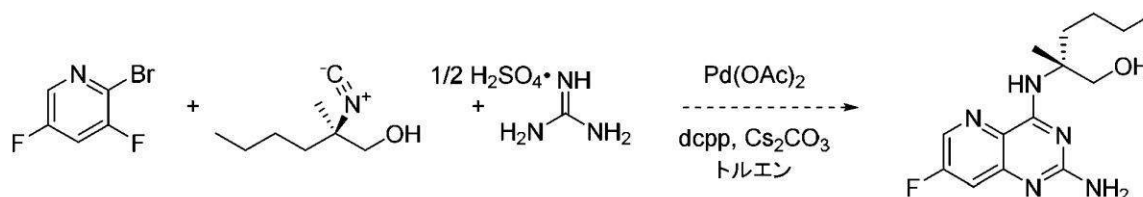
反応容器に、酢酸パラジウム(II) (0.10当量)、続いて1,3-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)プロパン (0.2当量) のトルエン (5体積) 中溶液を投入した。容器に、2-ブロモ-3,5-ジフルオロピリジン (1.0当量、スケール係数) 及びtert-ブチルイソシアニド (1.1当量) を投入した。次いで、N-アセチルグアニジン (2.0当量) を反応容器に入れ、続いて炭酸セシウム (2.6当量) を入れた。内容物を約90℃に加熱し、約24時間エージングした。内容物を約20℃に冷却し、内容物をシリカゲルプラグを通して濾過し、酢酸エチルで溶出した。粗生成物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィを用いて精製して、N-(4-(tert-ブチルアミノ)-7-フルオロピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル)アセトアミドを得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.32 (d, J=2.6, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.49 (dd, J=9.4, 2.6 Hz, 1H), 7.12 (br s, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.53 (s, 9H)。

20

【0686】

実施例25：(R)-2-((2-アミノ-7-フルオロピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルヘキサン-1-オール

【化325】



30

反応容器に、酢酸パラジウム(II) (0.10当量)、続いて1,3-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)プロパン (0.2当量) のトルエン (5体積) 中溶液を投入する。容器に、2-ブロモ-3,5-ジフルオロピリジン (1.0当量、スケール係数) 及び(R)-イソシアノ-2-メチルヘキサン-1-オール (1.1当量) を投入する。次いで、グアニジンヘミ硫酸塩 (2.0当量) を反応容器に投入し、続いて炭酸セシウム (3.6当量) を入れる。内容物を約90℃に加熱し、約24時間攪拌する。内容物を約20℃に冷却し、内容物をシリカゲルプラグを通して濾過し、酢酸エチルで溶出する。粗生成物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィを用いて精製して、(R)-2-((2-アミノ-7-フルオロピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルヘキサン-1-オールを得る。

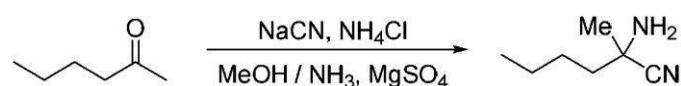
40

【0687】

実施例26：イソプロピル2-アミノ-2-メチルヘキサノエートの調製

工程1：2-アミノ-2-メチルヘキサニトリル

【化326】



反応容器に、シアン化ナトリウム (1.0当量、スケール係数)、硫酸マグネシウ

50

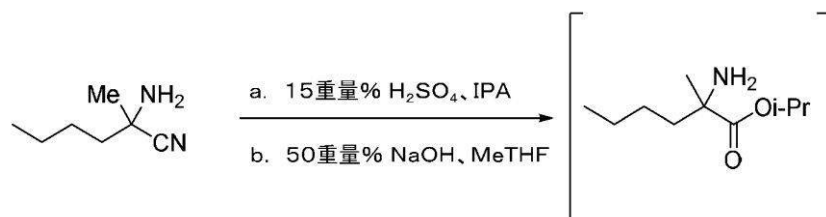
ム（１．８当量）、アンモニウム塩化物（０．５当量）及びメタノール中アンモニア（７Ｍ、３．０当量、９体積）を投入した。内容物を約０℃に冷却し、２－ヘキサノン（１．１当量）を混合物に投入した。この温度で約３０分間内容物をエージングした。次いで、内容物を約３５℃に加温した。内部温度が約３５℃に達したら、内容物をこの温度で約４時間エージングした。次いで、内容物を約２０℃に冷却し、メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（５体積）で希釈し、内容物を濃縮した。残渣をメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（１０体積（volumes））に懸濁し、再び濃縮した。このプロセスを更に１回繰り返した。内容物をメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（１０体積）に懸濁し、濾過した。フィルターケーキをメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（２体積）で洗浄し、濾液を濃縮して油にした。この油を真空蒸留により精製して、２－アミノ－２－メチルヘキサニトリルを得た。

10

【０６８８】

工程２：イソプロピル２－アミノ－２－メチルヘキサノエート

【化３２７】



20

反応容器に、２－アミノ－２－メチルヘキサニトリル（１．０当量、スケーリング係数）及び２－プロパノール（１０体積）を投入した。内容物を約２０℃に冷却した。この溶液に、１５重量％硫酸水溶液（１０当量）を投入した。内容物を約８０℃に加熱し、この温度で約３６時間エージングした。内容物を約２０℃に冷却し、２－メチルテトラヒドロフラン（２０体積）を投入した。内容物に、水溶液のｐＨが塩基性になるまで５０重量％水酸化ナトリウム水溶液（約１５当量）を投入した。水層を分配した。有機層を水（２体積）で２回洗浄し、内容物を蒸留して、２－メチルテトラヒドロフラン中の溶液としてイソプロピル２－アミノ－２－メチルヘキサノエートを得た。

30

【０６８９】

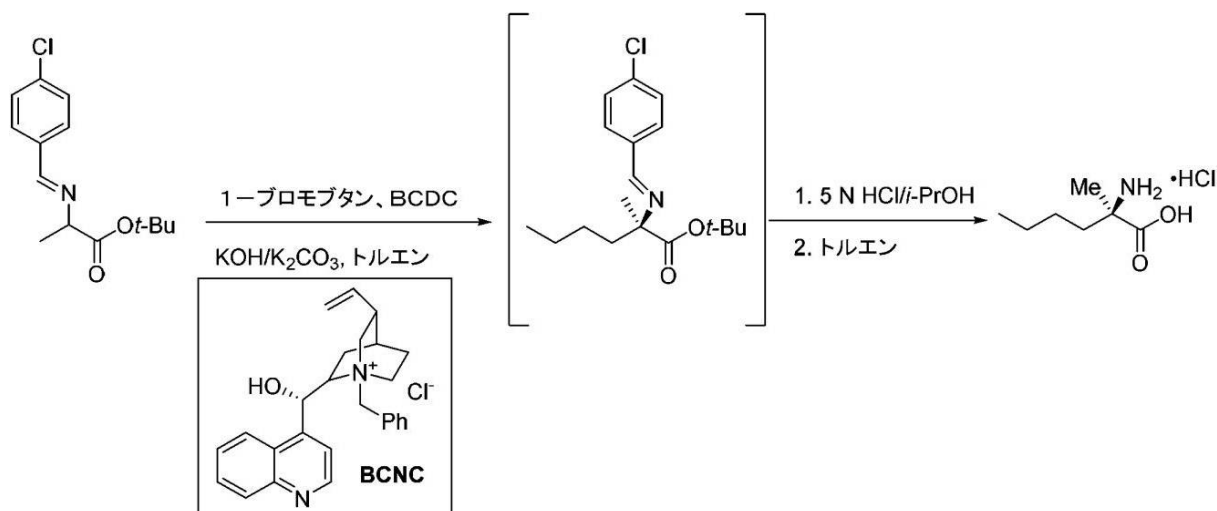
実施例２７：（Ｒ）－２－アミノ－２－メチルヘキサノール４－メチルベンゼンスルホネートの調製

工程１及び２：（Ｒ）－２－アミノ－２－メチルヘキサノ酸塩酸塩

40

50

【化 3 2 8】

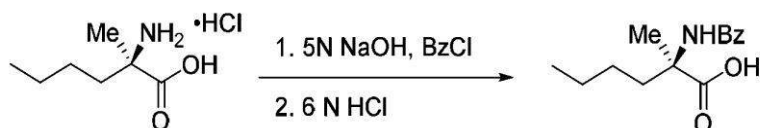


反応容器に、*tert*-ブチル-2-(4-クロロベンジリデン)アミノ)プロパノエート(1.0当量、スケール係数)及びトルエン(10体積)を投入した。この溶液に、1-ブロモブタン(1.33当量)及び*N*-ベンジルシンコニニウムクロリド(0.10当量)、続いて水酸化カリウム(2.4当量)及び炭酸カリウム(0.97当量)を投入した。この混合物を約20℃で約17時間エージングした。次いで、有機溶液を水で2回(4体積×2)、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(4体積)で洗浄した。有機層を濃縮した。この粗物質に2-プロパノール(12体積)を投入し、内容物を再び濃縮した。この混合物に、2-プロパノール中5N塩酸(3体積)及び水(1.2当量)を投入した。内容物を約60℃で約4時間エージングした。内容物を約2体積に濃縮した。この混合物に、2-プロパノール(1体積)及びメチル*tert*-ブチルエーテル(1体積)を投入し、内容物を約4時間かけて約20℃までゆっくりと冷却した。このスラリーに、メチル*tert*-ブチルエーテル(3体積)を投入し、内容物を約20℃で約18時間エージングした。スラリーを濾過し、ウェットケーキを2-プロパノール(1体積)とメチル*tert*-ブチルエーテル(2体積)との混合物でリンスした。得られた固体をトルエン(10体積)でトリチュレートした。スラリーを濾過し、ウェットケーキをトルエン(10体積)で洗浄した後、乾燥させて、(*R*)-2-アミノ-2-メチルヘキサン酸塩酸塩を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.55 (br s, 3H), 2.50-1.74 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.41-1.14 (m, 5H), 0.83 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

【0690】

工程3：(*R*)-2-アミノ-2-メチルヘキサン酸塩酸塩

【化 3 2 9】



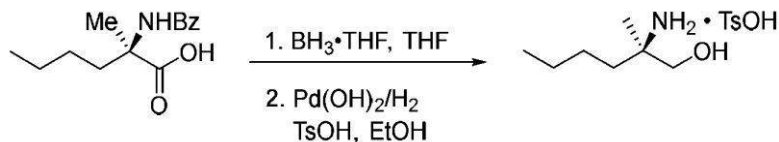
反応容器に、(*R*)-2-アミノ-2-メチルヘキサン酸塩酸塩(1.0当量、スケール係数)、水(5体積)及び5N水性水酸化ナトリウム(3.5当量)を投入した。内容物を約5℃に冷却し、次いで溶液に塩化ベンゾイル(2.5当量)を投入した。内容物を約15℃に加熱し、約6時間エージングした。水性混合物をジクロロメタン(10体積×2)で2回洗浄した。水層に、溶液のpHが酸性(約pH2)になるまで6N塩酸水溶液を投入した。得られたスラリーを濾過し、0.1N塩酸水溶液(6体積)で洗浄した。ウェットケーキを乾燥させて、(*R*)-2-ベンズアミド-2-メチルヘキサノエート

を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.25 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.87–7.80 (m, 2H), 7.56–7.50 (m, 1H), 7.49–7.43 (m, 2H), 2.00–1.87 (m, 1H), 1.79 (dt, $J=15.8, 7.0$ Hz, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.34–1.18 (m, 4H), 0.78 (t, $J=6.9$ Hz, 2H)。

【0691】

工程4：(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサン-1-オール4-メチルベンゼンスルホネート

【化330】



10

反応容器に、(R)-2-ベンズアミド-2-メチルヘキサノエート（1.0当量、スクレーピング係数）及びテトラヒドロフラン（5体積）を投入し、次いで、内容物を約0℃に冷却した。この温度になった後、テトラヒドロフラン（5当量）中の1Mボランテトラヒドロフラン錯体を約5分間かけて投入した。内容物を約25℃に加温し、この温度で10分間エージングした。次いで、内容物を約50℃に加熱し、この温度で約21時間エージングした。内容物を約20℃に冷却し、メタノール（5体積）を投入した。内容物を約100℃に加熱し、内容物を約8体積に濃縮した。このメタノールとの共蒸発プロセスを更に2回繰り返した。内容物を還流に設定し、1M水酸化ナトリウム水溶液（12体積）を投入した。内容物を約4時間還流した。次いで、内容物を約20℃に冷却し、メチルtert-ブチルエーテル（15体積）を投入した。層を分離し、有機層を5重量%塩化ナトリウム水溶液（15体積）で洗浄した。層を分離し、有機層を濃縮して粗ベンジルアミン中間体を得、これを更に精製することなく次の工程で使用した。

20

【0692】

粗ベンジルアミン中間体に、エタノール（10体積）及び4-メチルベンゼンスルホン酸（1.50当量）、続いて、水酸化パラジウム（20% w/w炭素、(R)-2-ベンズアミド-2-メチルヘキサノエートに対し0.7% w/w）を投入した。反応容器を窒素でパージし、水素を投入した。反応混合物を約75℃に加熱し、約48時間エージングした。反応が完了したと見なした場合、反応混合物を濾過し、濾過ケーキをエタノールで洗浄した。濾液を約1体積まで濃縮した。メチルtert-ブチルエーテル（15体積）を投入し、内容物を約2時間約60℃に加熱し、次いで約3時間かけて約0℃に冷却した。スラリーを濾過し、固体をメチルtert-ブチルエーテル（6体積）で洗浄し、乾燥させて、(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサン-1-オール4-メチルベンゼンスルホネートを得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.66 (br s, 3H), 7.49 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 5.43 (t, $J=4.9$ Hz, 1H), 3.38 (dd, $J=11.2, 4.6$ Hz, 1H), 3.33 (dd, $J=11.2, 4.8$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.57–1.40 (m, 2H), 1.28–1.19 (m, 4H), 1.10 (s, 3H), 0.87 (t, $J=6.8$ Hz, 3H)。

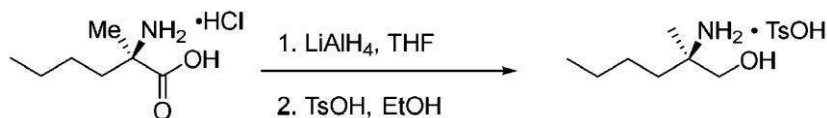
30

40

【0693】

実施例28：(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサン-1-オール4-メチルベンゼンスルホネートの調製

【化331】



50

反応容器に、(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサン酸塩酸塩(1.0当量、スクーリング係数)及びテトラヒドロフラン(7体積)を投入した。内容物を約0℃に冷却し、水素化アルミニウムリチウム(4当量)を投入した。内容物を約60℃に加熱し、この温度で約3時間エージングした。この時間の後、内容物を約0℃に冷却し、水(5体積)を投入した。内容物をこの温度で30分間エージングし、約20℃に加温した。内容物に15重量%水酸化ナトリウム水溶液(3体積)を投入し、内容物を更に30分間エージングした。水層をジクロロメタン(10体積)で抽出した。これを更に3回繰り返した。合わせた有機層を濃縮乾固させた。粗(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサン-1-オール4-メチルベンゼンスルホネートをエタノール(10体積)中に希釈し、別の反応容器に濾過した。この濾液に、4-メチルベンゼンスルホン酸(1当量)を投入し、内容物を約25℃で約30分間エージングした。内容物を濃縮乾固させ、メチルtert-ブチルエーテル(10体積)と共蒸発させた。このプロセスを更に1回繰り返した。得られた固体を濾過し、固体をメチルtert-ブチルエーテル(2体積)で洗浄し、乾燥させて、(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサン-1-オール4-メチルベンゼンスルホネートを得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.66 (br s, 3H), 7.49 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.12 (d, J=7.4Hz, 2H), 5.43 (t, J=4.9Hz, 1H), 3.38 (dd, J=11.2, 4.6Hz, 1H), 3.33 (dd, J=11.2, 4.8Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.57-1.40 (m, 2H), 1.28-1.19 (m, 4H), 1.10 (s, 3H), 0.87 (t, J=6.8Hz, 3H)。

【0694】

実施例29：(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサン酸塩酸塩の調製

工程1：(2S, 4R)-3-ベンゾイル-4-ブチル-4-メチル-2-フェニルオキサゾリジン-5-オン

【化332】



反応容器に、(2S, 4R)-3-ベンゾイル-4-メチル-2-フェニルオキサゾリジン-5-オン(1.0当量、スクーリング係数)及びテトラヒドロフラン(8体積)、続いてヘキサメチルホスホラミド(4体積)を投入した。次いで、内容物を-78℃に冷却した。この溶液に、テトラヒドロフラン(1.1当量)中のリチウムビス(トリメチルシリル)アミドの1M溶液を投入し、内容物をこの温度で約15分間エージングした。次いで、1-ヨードブタン(1.5当量)をテトラヒドロフラン(2体積)中の溶液として投入した。内容物を約-78℃で約3時間エージングした。次いで、内容物を約25℃に加温し、この温度で約21時間エージングした。この時間の後、内容物を飽和塩化アンモニウム水溶液(5体積)でクエンチした。内容物を濃縮してテトラヒドロフランを除去し、ジクロロメタン(10体積)を投入し、水層を抽出した。このプロセスを更に2回繰り返した。合わせた有機抽出物を合わせ、濃縮乾固させた。粗生成物を、酢酸エチル及びヘキサンを使用するカラムクロマトグラフィによって精製し、(2S, 4R)-3-ベンゾイル-4-ブチル-4-メチル-2-フェニルオキサゾリジン-5-オンを得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.56-6.88 (m, 10H), 6.74 (s, 1H), 1.97-1.75 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.32-1.18 (m, 5H), 0.78 (t, J=6.8Hz, 2H)。

【0695】

工程2：(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサン酸塩酸塩

10

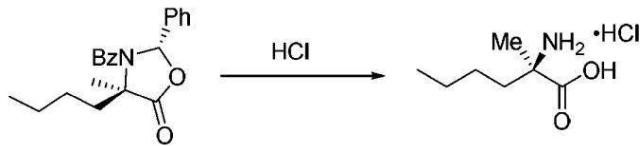
20

30

40

50

【化 3 3 3】



反応容器に、(2S, 4R) - 3 - ベンゾイル - 4 - ブチル - 4 - メチル - 2 - フェニルオキサゾリジン - 5 - オン (1.0 当量、スケーリング係数)、続いて濃塩酸 (7 体積) を投入した。内容物を約 90℃ に加熱し、この温度で約 4 時間エージングした。内容物を約 20℃ に冷却し、水 (10 体積) で希釈した。溶媒を真空下でトルエンに交換した (約 1 体積を標的とした)。次いで、2 - プロパノール (1 体積) 及びメチル *tert* - ブチルエーテル (2 体積) を使用して内容物を懸濁し、濾過した。得られた固体をトルエン (10 体積) でトリチュレートした。スラリーを濾過し、ウェットケーキをトルエン (10 体積) で洗浄し、乾燥させて、(R) - 2 - アミノ - 2 - メチルヘキサン酸塩酸塩を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.55 (br s, 3H), 2.50 - 1.74 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.41 - 1.14 (m, 5H), 0.83 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

【0 6 9 6】

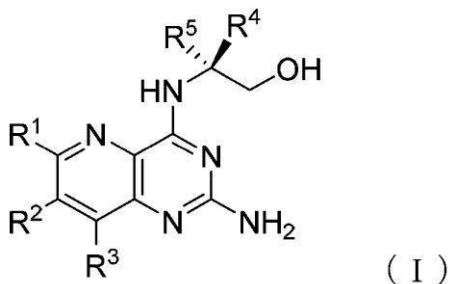
上述の開示は、理解の明確さのために説明及び例示としてある程度詳細に説明されているが、添付の特許請求の範囲内で、特定の変更及び修正が実施され得ることが当業者に理解されるであろう。加えて、本明細書で提供される各参照は、各参照が参照により個別に組み込まれているかのように、その全体が参照によりその全体が組み込まれる。本出願と本明細書で提供される参照との間に矛盾が存在する場合、本出願が支配するものとする。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

式 I :

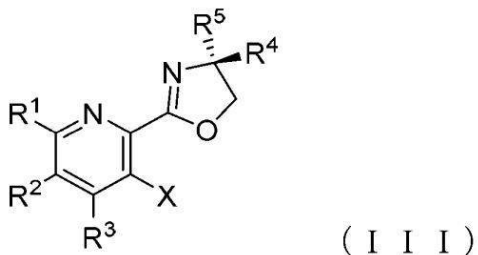
【化 3 3 4】



の化合物又はその塩を調製する方法であって、

a) 式 I I I :

【化 3 3 5】



の化合物と、式 PG - NHC (=NH) NH₂ を有する化合物又はその塩と、第 1 の塩基と、第 1 の溶媒と、を含む、第 1 の反応混合物を形成して、式 I I :

10

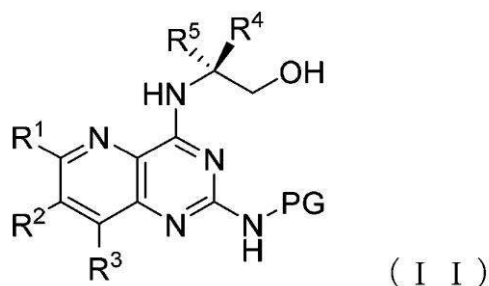
20

30

40

50

【化 3 3 6】



10

の化合物又はその塩を形成する、ことと、

b) 前記式 I I の化合物又はその塩と、脱保護剤と、第 2 の溶媒と、を含む、第 2 の反応混合物を形成して、前記式 I の化合物又はその塩を提供する、ことと、を含み、式中、

R^1 、 R^2 、及び R^3 は、それぞれ独立して、水素、F、Cl、CN、 CF_3 、 $C_{1\sim 3}$ アルキル、又は $C_{1\sim 3}$ アルコキシであり、

R^4 は、水素又はメチルであり、

R^5 は、 $C_{3\sim 6}$ アルキルであり、

X は、F、Cl、Br、I、又は OTs であり、

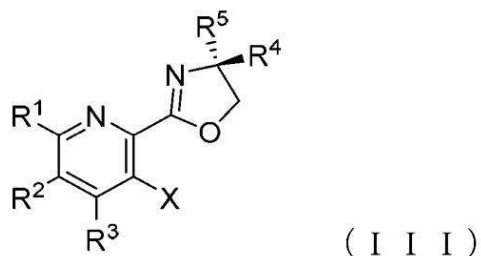
PG は、アミノ保護基である、方法。

20

(項目 2)

a) 前記式 I I I :

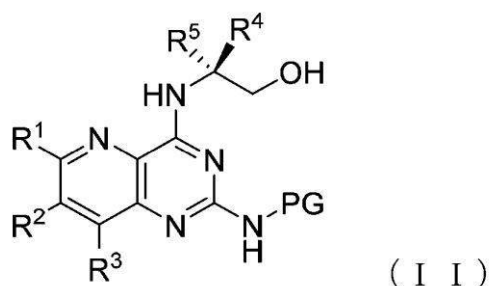
【化 3 3 7】



30

の化合物と、式 $PG-NHC(=NH)NH_2$ を有する化合物又はその塩と、第 1 の遷移金属触媒と、前記第 1 の塩基と、前記第 1 の溶媒と、を含む、前記第 1 の反応混合物を形成して、前記式 I I :

【化 3 3 8】



40

の化合物又はその塩を形成する、ことと、

b) 前記式 I I の化合物又はその塩と、前記脱保護剤と、前記第 2 の溶媒と、を含む、前記第 2 の反応混合物を形成して、前記式 I の化合物又はその塩を提供する、ことと、を含み、

式中、

R^1 、 R^2 、及び R^3 は、それぞれ独立して、水素、F、Cl、CN、 CF_3 、 $C_{1\sim 3}$

50

アルキル、又は $C_{1\sim3}$ アルコキシであり、

R^4 は、水素又はメチルであり、

R^5 は、 $C_{3\sim6}$ アルキルであり、

X は、Cl、Br、I、又は OTs であり、

PG は、アミノ保護基である、項目 1 に記載の方法。

(項目 3)

前記式 $PG-NHC(=NH)NH_2$ を有する化合物の塩が、ヘミ硫酸塩、硫酸塩、塩化物、臭化物、炭酸塩、硝酸塩、又は酢酸塩である、項目 1 又は 2 に記載の方法。

(項目 4)

PG が 2, 4-ジメトキシベンジルである、項目 1~3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5)

前記第 1 の遷移金属触媒が、銅金属、酸化銅、銅 (I) 塩、銅 (II) 塩、又はこれらの組み合わせを含む、項目 2~4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6)

前記第 1 の遷移金属触媒が、ヨウ化銅 (I)、臭化銅 (I)、塩化銅 (I)、酢酸銅 (I)、炭酸銅 (I)、硝酸銅 (I)、硫酸銅 (I)、リン酸銅 (I)、3-メチルサリチル酸銅 (I)、チオフェン-2-カルボン酸銅 (I)、酸化銅 (I)、ヨウ化銅 (II)、臭化銅 (II)、塩化銅 (II)、酢酸銅 (II)、炭酸銅 (II)、硝酸銅 (II)、硫酸銅 (II)、ピロリン酸銅 (II)、リン酸銅 (II)、酒石酸銅 (II)、酸化銅 (II)、又はこれらの組み合わせである、項目 2~5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7)

前記第 1 の遷移金属触媒が酢酸銅 (II) を含む、項目 2~6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8)

前記第 1 の塩基が、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、重炭酸リチウム、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、三塩基性リン酸ナトリウム、三塩基性リン酸カリウム、酢酸カリウム、トリメチル酢酸カリウム、マロン酸テトラブチルホスホニウム、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エン、1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノン-5-エン、又はこれらの組み合わせである、項目 1~7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9)

前記第 1 の塩基が三塩基性リン酸カリウムを含む、項目 2~8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 10)

前記第 1 の溶媒が、アセトニトリル、プロピオニトリル、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、シクロペンチルメチルエーテル、イソプロパノール、2-メチルブタン-2-オール、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、メチルイソブチルケトン、トルエン、トリフルオロトルエン、キシレン、又はこれらの組み合わせである、項目 1~9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 11)

前記第 1 の溶媒が、2-メチルテトラヒドロフラン及びアセトニトリルを含む、項目 1~10 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 12)

前記第 1 の反応混合物が、第 1 のリガンドを更に含む、項目 1~11 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 13)

前記第 1 のリガンドが、アミノ酸、ポリピリジルリガンド、又は第三級アミンである、項目 12 に記載の方法。

(項目 14)

前記第 1 のリガンドが、アルギニン、ヒスチジン、リジン、アスパラギン酸、グルタミン酸、セリン、スレオニン、アスパラギン、グルタミン、システイン、セレノシステイン、グリシン、プロリン、アラニン、バリン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、 α -(メチルアミノ)イソ酪酸、(4-メチル-1-ピペラジニル)酢酸、N-アセチル-システイン、2, 2'-ビピリジン、1, 10-フェナントリン、4, 4'-ジメチル-2, 2'-ビピリジン、6, 6'-ジメチル-2, 2'-ビピリジン、4, 4'-ジ-tert-ブチル-2, 2'-ビピリジン、2, 2'-ビピリジン-4, 4'-ジカルボン酸、N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン、又はこれらの組み合わせである、項目 12 又は 13 に記載の方法。

(項目 15)

10

前記第 1 のリガンドがシステインを含む、項目 12 又は 13 に記載の方法。

(項目 16)

前記脱保護剤が酸である、項目 1～15 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 17)

前記酸が、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、酢酸、ギ酸、塩酸、硫酸、リン酸、又はこれらの組み合わせである、項目 16 に記載の方法。

(項目 18)

前記酸がトリフルオロ酢酸を含む、項目 16 又は 17 に記載の方法。

(項目 19)

前記脱保護剤が水素源であり、前記第 2 の反応混合物が第 2 の遷移金属触媒を更に含む、項目 1～15 のいずれか一項に記載の方法。

20

(項目 20)

前記水素源が、ギ酸アンモニウム、ギ酸、水素ガス、又はこれらの組み合わせである、項目 19 に記載の方法。

(項目 21)

前記第 2 の遷移金属触媒が、水酸化パラジウム炭素、パラジウム炭素、又は酸化白金である、項目 19 又は 20 に記載の方法。

(項目 22)

前記脱保護剤が、三臭化ホウ素、2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノン、硝酸セリウムアンモニウム、又はトリフルオロメタンスルホン酸及び 1, 3-ジメトキシベンゼンの組み合わせである、項目 1～15 のいずれか一項に記載の方法。

30

(項目 23)

前記第 2 の溶媒が、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、酢酸イソブチル、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン、キシレン、トリフルオロトルエン、アニソール、ジメチルスルホキシド、プロピオニトリル、ブチロニトリル、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、メタノール、エタノール、イソプロパノール、水、ギ酸、酢酸、トリクロロ酢酸、又はこれらの組み合わせである、項目 1～22 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 24)

前記第 2 の溶媒がジクロロメタンを含む、項目 1～23 のいずれか一項に記載の方法。

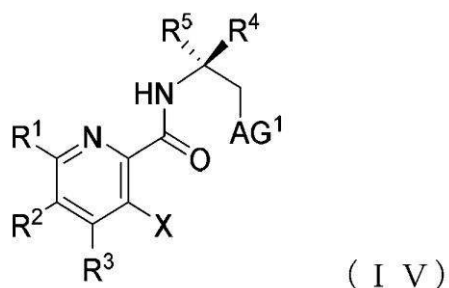
40

(項目 25)

工程 a) に先立ち、

a 1) 式 I V :

【化 3 3 9】



の化合物又はその塩と、第 2 の塩基と、第 3 の溶媒と、を含む、第 3 の反応混合物を形成して、前記式 I I I の化合物又はその塩を形成することを更に含み、AG¹が、Cl、Br、OSO₃H、OSO₃⁻、OMs、OTs、又はOTfである、項目 1～24 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 6)

前記第 2 の塩基が、トリエチルアミン、トリー n-ブチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、ピリジン、2, 6-ルチジン、2, 4, 6-コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、三塩基性リン酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、又はこれらの組み合わせである、項目 25 に記載の方法。

(項目 2 7)

前記第 2 の塩基が水酸化ナトリウムの水溶液を含む、項目 25 又は 26 に記載の方法。

(項目 2 8)

前記第 3 の溶媒が、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、メチル tert-ブチルエーテル、1, 4-ジオキサン、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、又はこれらの組み合わせである、項目 25～27 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 9)

前記第 3 の溶媒が 2-メチルテトラヒドロフランを含む、項目 25～28 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 0)

前記第 3 の反応混合物が相間移動剤を更に含む、項目 25～29 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 1)

前記相間移動剤が第四級アンモニウム塩である、項目 30 に記載の方法。

(項目 3 2)

前記第四級アンモニウム塩が、テトラ n-ブチルアンモニウム硫酸水素塩、テトラ n-ブチルアンモニウム臭化物、テトラ n-ブチルアンモニウム塩化物、ベンジルトリブチルアンモニウム臭化物、ベンジルトリエチルアンモニウム塩化物、ベンザルコニウム塩化物、又はドデシルエチルジメチルアンモニウム臭化物である、項目 31 に記載の方法。

(項目 3 3)

前記相間移動剤がテトラ n-ブチルアンモニウム硫酸水素塩を含む、項目 30～32 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 4)

工程 a 1) に先立ち、

a 2) 式 V:

10

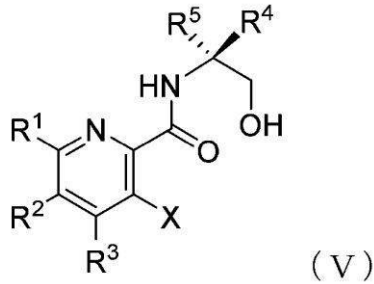
20

30

40

50

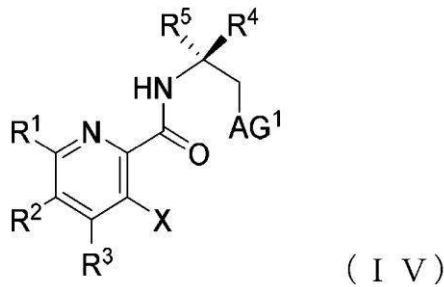
【化 3 4 0】



10

の化合物又はその塩と、第 1 の活性化剤と、第 4 の溶媒と、を含む、第 4 の反応混合物を形成して、前記式 I V：

【化 3 4 1】



20

の化合物又はその塩を形成することを更に含む、項目 2 5 ～ 3 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 5)

AG¹がClであり、

前記第 1 の活性化剤が第 1 の塩素化剤である、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 3 6)

前記第 1 の塩素化剤が、塩化オキサリル、塩化チオニル、オキシ塩化リン、五塩化リン、又はクロロスルホン酸である、項目 3 5 に記載の方法。

30

(項目 3 7)

前記第 1 の塩素化剤が塩化チオニルを含む、項目 3 5 又は 3 6 に記載の方法。

(項目 3 8)

AG¹がBrであり、

前記第 1 の活性化剤が臭素化剤である、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 3 9)

AG¹がOMs、OTs、又はOTfであり、

前記第 1 の活性化剤が、メタンスルホニルクロリド、メタンスルホン酸無水物、パラートルエンスルホニルクロリド、パラートルエンスルホン酸、パラートルエンスルホン酸無水物、又はトリフルオロメタンスルホン酸無水物である、項目 3 4 に記載の方法。

40

(項目 4 0)

前記第 4 の溶媒が、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、メチルtert-ブチルエーテル、1,4-ジオキサン、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、又はこれらの組み合わせである、項目 3 4 ～ 3 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 1)

前記第 4 の溶媒が2-メチルテトラヒドロフランを含む、項目 3 4 ～ 4 0 のいずれか一項に記載の方法。

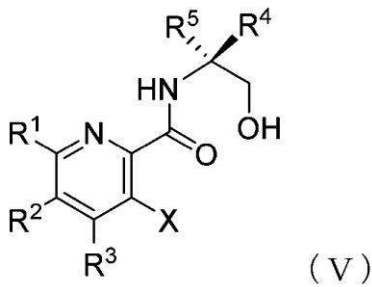
(項目 4 2)

工程 a) に先立ち、

50

a 1 - 2) 式 V :

【化 3 4 2】



10

の化合物又はその塩と、1つ以上の環化剤と、第5の溶媒と、を含む、第5の反応混合物を形成して、前記式 I I I の化合物又はその塩を形成することを更に含む、項目 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 3)

前記 1つ以上の環化剤が、2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-p-ベンゾキノン及びトリフェニルホスフィンの組み合わせ、ジエチルアゾジカルボキシレート及びトリフェニルホスフィンの組み合わせ、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート及びトリフェニルホスフィンの組み合わせ、四臭化炭素及びトリフェニルホスフィンの組み合わせ、メチル N-(トリエチルアンモニオスルホニル)-カルバメート、又はジエチルアミノ硫黄三フッ化物である、項目 4 2 に記載の方法。

20

(項目 4 4)

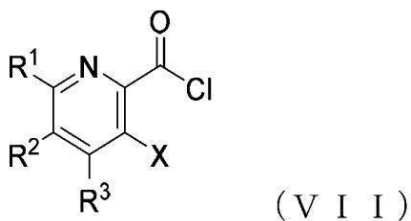
前記第5の溶媒が、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、メチル tert-ブチルエーテル、1, 4-ジオキサン、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、又はこれらの組み合わせである、項目 4 2 又は 4 3 に記載の方法。

(項目 4 5)

工程 a 2) 又は a 1 - 2) に先立ち、

a 3) 式 V I I :

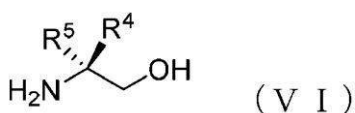
【化 3 4 3】



30

の化合物又はその塩と、式 V I :

【化 3 4 4】



40

の化合物又はその塩と、第3の塩基と、第6の溶媒と、を含む、第6の反応混合物を形成して、前記式 V の化合物又はその塩を形成することを更に含む、項目 3 4 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 6)

前記式 V I の化合物がそのトシル酸塩である、項目 4 5 に記載の方法。

(項目 4 7)

前記第3の塩基が、トリエチルアミン、トリ-n-ブチルアミン、N, N-ジイソプロ

50

ピルエチルアミン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、ピリジン、2,6-ルチジン、2,4,6-コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、三塩基性リン酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、又はこれらの組み合わせである、項目45又は46に記載の方法。

(項目48)

前記第3の塩基が炭酸カリウムを含む、項目45～47のいずれか一項に記載の方法。

(項目49)

前記第6の溶媒が、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、メチルtert-ブチルエーテル、1,4-ジオキサン、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、水、又はこれらの組み合わせである、項目45～48のいずれか一項に記載の方法。

(項目50)

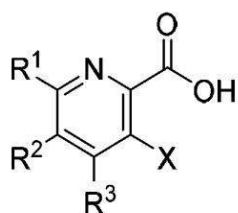
前記第6の溶媒が、2-メチルテトラヒドロフラン及び水を含む、項目45～49のいずれか一項に記載の方法。

(項目51)

工程a3)に先立ち、

a4)式VII I:

【化345】



(VII I)

の化合物又はその塩と、第2の塩素化剤と、プロモーターと、第7の溶媒と、を含む、第7の反応混合物を形成して、前記式VII Iの化合物又はその塩を形成することを更に含む、項目45～50のいずれか一項に記載の方法。

(項目52)

前記第2の塩素化剤が、塩化オキサリル、塩化チオニル、オキシ塩化リン、五塩化リン、又は(クロロメチレン)ジメチルイミニウムクロリドである、項目51に記載の方法。

(項目53)

前記第2の塩素化剤が塩化オキサリルを含む、項目51又は52に記載の方法。

(項目54)

前記プロモーターが、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド又はジクロロメチレン-ジメチルイミニウムクロリドである、項目51～53のいずれか一項に記載の方法。

(項目55)

前記プロモーターがN,N-ジメチルホルムアミドである、項目51～54のいずれか一項に記載の方法。

(項目56)

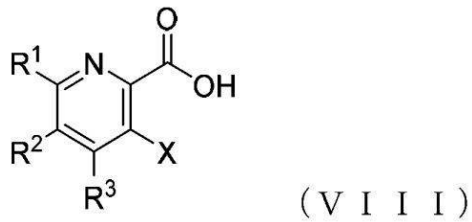
前記第7の溶媒が、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、メチルtert-ブチルエーテル、1,4-ジオキサン、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、又はこれらの組み合わせである、項目51～55のいずれか一項に記載の方法。

(項目57)

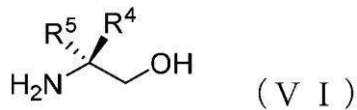
前記第7の溶媒が2-メチルテトラヒドロフランを含む、項目51～56のいずれか一項に記載の方法。

(項目58)

工程 a 2) 又は a 1 - 2) に先立ち、
a 3 - 1) 式 V I I I :
 【化 3 4 6】



の化合物又はその塩と、式 V I :
 【化 3 4 7】



の化合物又はその塩と、第 2 の活性化剤と、第 4 の塩基と、第 8 の溶媒と、を含む、第 8 の反応混合物を形成して、前記式 V の化合物又はその塩を形成することを更に含む、項目 3 4 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 9)

前記式 V I の化合物がそのトシル酸塩である、項目 5 8 に記載の方法。

(項目 6 0)

前記第 2 の活性化剤が、クロロギ酸イソブチル又は 1, 1' - カルボニルジイミダゾールである、項目 5 8 又は 5 9 に記載の方法。

(項目 6 1)

前記第 4 の塩基が、トリエチルアミン、トリー n - ブチルアミン、N, N - ジイソプロピルエチルアミン、N - メチルピロリジン、N - メチルモルホリン、ピリジン、2, 6 - ルチジン、2, 4, 6 - コリジン、4 - ジメチルアミノピリジン、又はこれらの組み合わせである、項目 5 8 ~ 6 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 2)

前記第 8 の溶媒が、N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド、N - メチル - 2 - ピロリジノン、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、2 - メチルテトラヒドロフラン、メチル tert - ブチルエーテル、1, 4 - ジオキサン、ジクロロメタン、1, 2 - ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、又はこれらの組み合わせである、項目 5 8 ~ 6 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 3)

c) 前記式 I の化合物の塩と、第 5 の塩基と、第 9 の溶媒と、を含む、第 9 の反応混合物を形成して、中性形態の前記式 I の化合物を提供することを更に含む、項目 1 ~ 6 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 4)

前記第 5 の塩基が、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムである、項目 6 3 に記載の方法。

(項目 6 5)

前記第 5 の塩基が水酸化ナトリウムを含む、項目 6 3 又は 6 4 に記載の方法。

(項目 6 6)

前記第 9 の溶媒が、メタノール、エタノール、イソプロパノール、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、水、又はこれらの組み合わせである、項目 6 3 ~ 6 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 7)

10

20

30

40

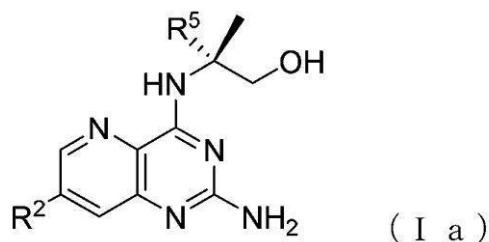
50

前記第 9 の溶媒が、エタノール及び水を含む、項目 6 3 ～ 6 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 8)

前記式 I の化合物が、式 I a :

【化 3 4 8】



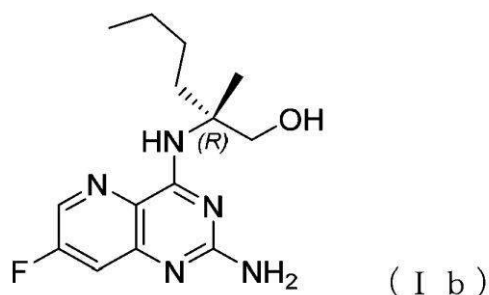
10

又はその塩である、項目 1 ～ 6 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 9)

前記式 I の化合物が、式 I b :

【化 3 4 9】



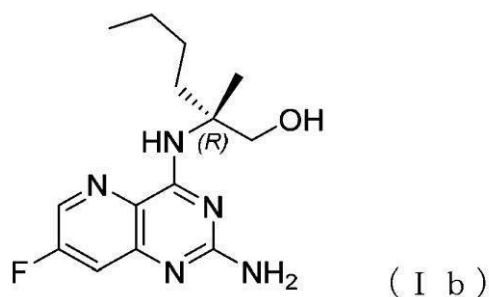
20

又はその塩である、項目 1 ～ 6 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 0)

式 I b :

【化 3 5 0】

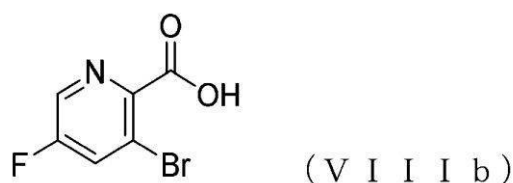


30

の化合物又はその塩を調製するための方法であって、

a 4) 式 V I I I b :

【化 3 5 1】

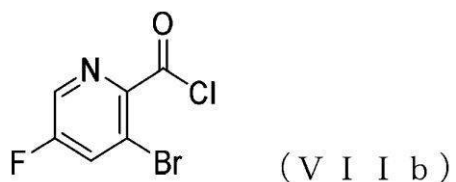


40

の化合物又はその塩と、塩化オキサリルと、N, N-ジメチルホルムアミドと、2-メチルテトラヒドロフランと、を含む、第 7 の反応混合物を形成して、式 V I I b :

50

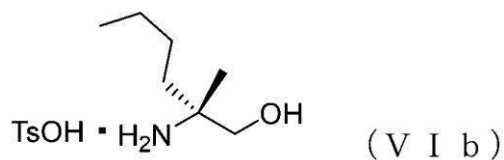
【化 3 5 2】



の化合物又はその塩を形成する、ことと、

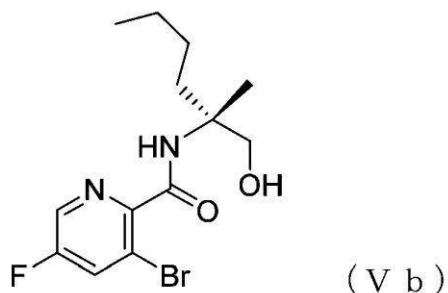
a 3) 前記式 VII b の化合物又はその塩と、式 V I b :

【化 3 5 3】



の化合物と、水性炭酸カリウムと、2-メチルテトラヒドロフランと、水と、を含む、
第 6 の反応混合物を形成して、式 V b :

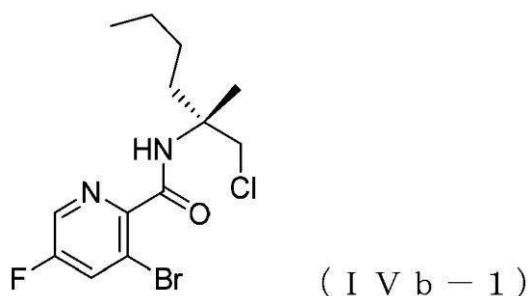
【化 3 5 4】



の化合物又はその塩を形成する、ことと、

a 2) 前記式 V b の化合物又はその塩と、塩化チオニルと、2-メチルテトラヒドロフ
ランと、を含む、第 4 の反応混合物を形成して、式 I V b :

【化 3 5 5】



の化合物又はその塩を形成する、ことと、

a 1) 前記式 IV b-1 の化合物又はその塩と、水性水酸化ナトリウムと、テトラ- n
-ブチルアンモニウム硫酸水素塩と、2-メチルテトラヒドロフランと、を含む、第 3 の
反応混合物を形成して、式 III b :

10

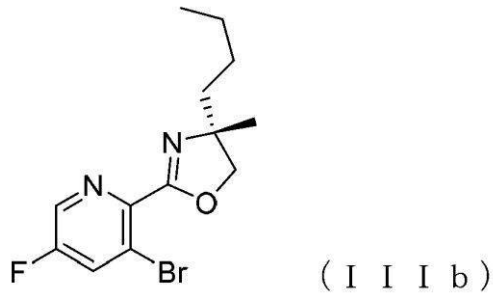
20

30

40

50

【化 3 5 6】

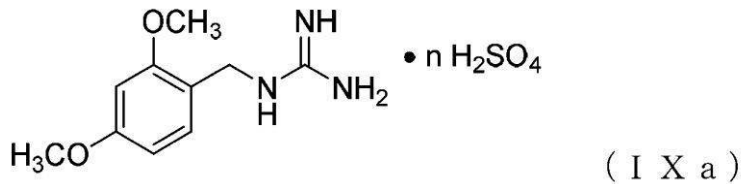


10

の化合物又はその塩を形成する、ことと、

a) 前記式 I I I b の化合物又はその塩と、 n が 0 ~ 1 である式 I X a :

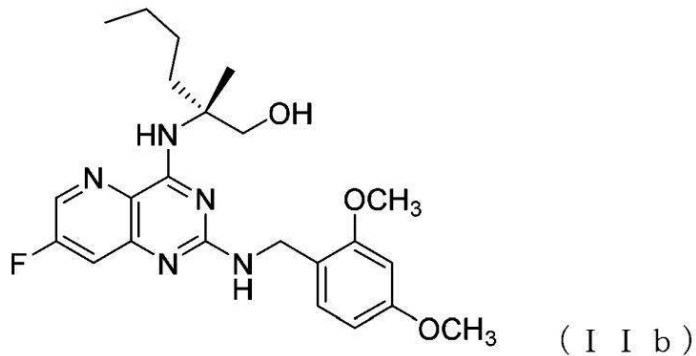
【化 3 5 7】



20

の化合物と、酢酸銅 (I I) と、三塩基性リン酸カリウムと、システインと、2-メチルテトラヒドロフランと、アセトニトリルと、を含む、第 1 の反応混合物を形成して、式 I I b :

【化 3 5 8】

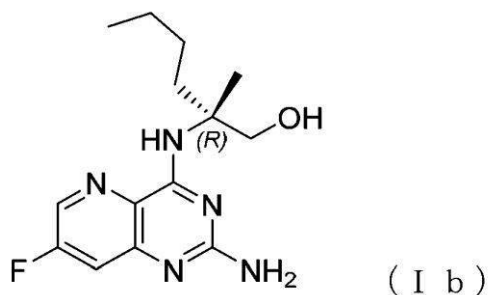


30

の化合物又はその塩を形成する、ことと、

b) 前記式 I I b の化合物又はその塩と、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタンと、を含む、第 2 の反応混合物を形成して、前記式 I b :

【化 3 5 9】



40

の化合物のトリフルオロ酢酸塩を調製する、ことと、

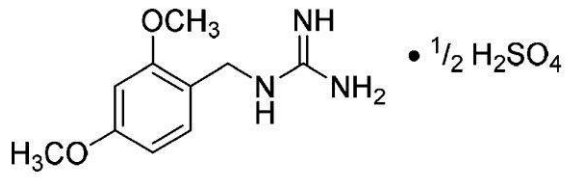
c) 前記式 I b の化合物のトリフルオロ酢酸塩と、水酸化ナトリウムと、エタノールと、水と、を含む、第 9 の反応混合物を形成して、中性形態の前記式 I b の化合物を提供する、ことと、を含む、方法。

50

(項目 7 1)

前記式 I X a の化合物が、式 I X b :

【化 3 6 0】



である、項目 7 0 に記載の方法。

10

(項目 7 2)

前記式 V b の化合物又はその塩、前記式 I V b の化合物又はその塩、及び前記式 I I I b の化合物又はその塩がそれぞれ、2-メチルテトラヒドロフランを含む溶液内で単離され、2-メチルテトラヒドロフランを除去することなく後続工程で使用される、項目 7 0 に記載の方法。

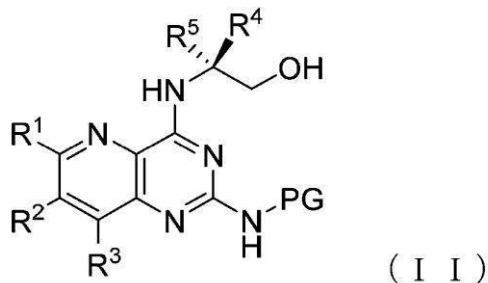
(項目 7 3)

前記式 V I I b の化合物又はその塩がその場で形成され、2-メチルテトラヒドロフランを除去することなく後続工程で使用される、項目 7 0 に記載の方法。

(項目 7 4)

式 I I :

【化 3 6 1】

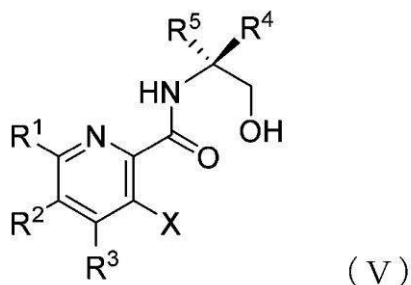


30

の化合物又はその塩を調製するための方法であって、

a) 式 V :

【化 3 6 2】



40

の化合物と、式 P G - N H C (= N H) N H 2 を有する化合物又はその塩と、第 1 の遷移金属触媒と、第 1 の塩基と、第 1 の溶媒と、を含む、第 1 の反応混合物を形成して、前記式 I I の化合物又はその塩を形成する、ことを含み、

式中、

R 1、R 2、及び R 3 は、それぞれ独立して、水素、F、C l、C N、C F 3、C 1 ~ 3 アルキル、又は C 1 ~ 3 アルコキシであり、

R 4 は、水素又はメチルであり、

R 5 は、C 3 ~ 6 アルキルであり、

50

Xは、F、Cl、Br、I、又はOTsであり、
PGは、アミノ保護基である、方法。

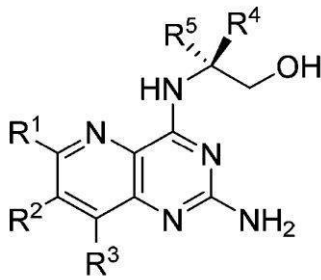
(項目75)

PGが2,4-ジメトキシベンジルである、項目74に記載の方法。

(項目76)

式I:

【化363】



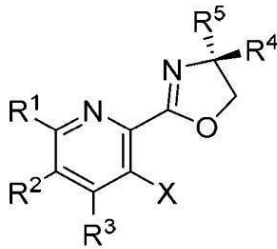
(I)

10

の化合物又はその塩を調製するための方法であって、

a) 式III:

【化364】



(III)

20

の化合物と、式H₂NC(=NH)NH₂を有する化合物又はその塩と、第1の塩基と、
第1の溶媒と、を含む、第1の反応混合物を形成して、前記式Iの化合物又はその塩を形成する、ことを含む、

30

式中、

R¹、R²、及びR³は、それぞれ独立して、水素、F、Cl、CN、CF₃、C₁~3
アルキル、又はC₁~3アルコキシであり、

R⁴は、水素又はメチルであり、

R⁵は、C₃~6アルキルであり、

Xは、F、Cl、Br、I、又はOTsである、方法。

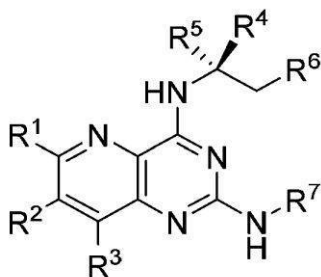
(項目77)

XがFである、項目76に記載の方法。

(項目78)

式XVIII:

【化365】



(XVIII)

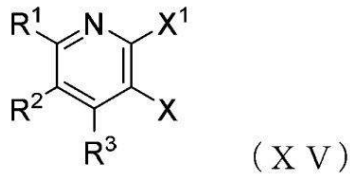
40

50

の化合物又はその塩を調製するための方法であって、

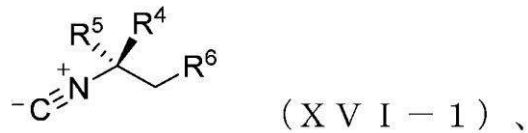
a) 式 X V :

【化 3 6 6】



の化合物と、式 X V I - 1 :

【化 3 6 7】



の化合物又はその塩と、式 $R^7-NHC(=NH)NH_2$ を有する化合物又はその塩と、
第 1 の遷移金属触媒と、第 1 の塩基と、第 1 の溶媒と、を含む、第 1 の反応混合物を形成
して、前記式 X V I I I の化合物又はその塩を形成する、ことを含み、

式中、

R^1 、 R^2 、及び R^3 は、それぞれ独立して、水素、F、Cl、CN、 CF_3 、 $C_{1\sim3}$
アルキル、又は $C_{1\sim3}$ アルコキシであり、

R^4 は、水素又はメチルであり、

R^5 は、 $C_{1\sim6}$ アルキルであり、

R^6 は、水素、OH、又は O-PG1 であり、

R^7 は、水素又は PG であり、

X 及び X^1 は、それぞれ独立して、F、Cl、Br、I、又は OTs であり、

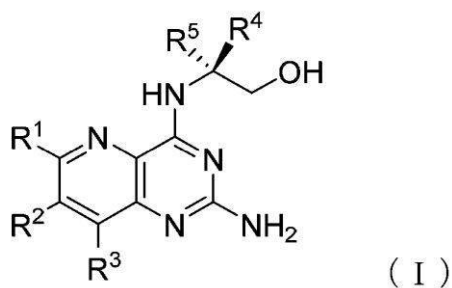
PG は、アミノ保護基であり、

PG1 は、ヒドロキシ保護基である、方法。

(項目 7 9)

前記式 X V I I I の化合物が、式 I :

【化 3 6 8】



又はその塩である、項目 7 8 に記載の方法。

(項目 8 0)

式 I I I :

10

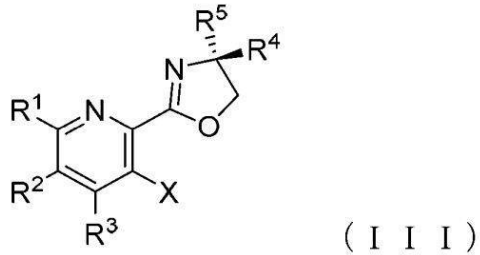
20

30

40

50

【化 3 6 9】



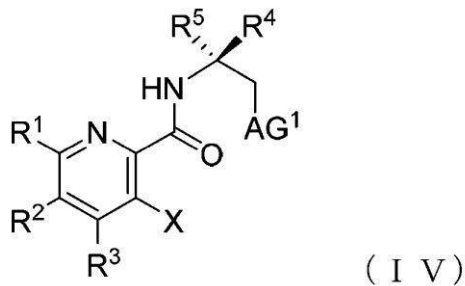
の化合物又はその塩であって、式中、
 R^1 、 R^2 、及び R^3 は、それぞれ独立して、水素、F、Cl、CN、 CF_3 、 $C_{1\sim3}$ アルキル、又は $C_{1\sim3}$ アルコキシであり、
 R^4 は、水素又はメチルであり、
 R^5 は、 $C_3\sim6$ アルキルであり、
Xは、F、Cl、Br、I、又はOTsである、化合物。

10

(項目 8 1)

式 I V :

【化 3 7 0】



20

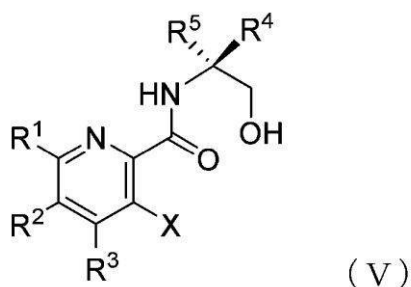
の化合物又はその塩であって、式中、
 R^1 、 R^2 、及び R^3 は、それぞれ独立して、水素、F、Cl、CN、 CF_3 、 $C_{1\sim3}$ アルキル、又は $C_{1\sim3}$ アルコキシであり、
 R^4 は、水素又はメチルであり、
 R^5 は、 $C_3\sim6$ アルキルであり、
Xは、F、Cl、Br、I、又はOTsであり、
 AG^1 は、Cl、Br、 OSO_3H 、 OSO_3^- 、OMs、OTs、又はOTfである、
化合物。

30

(項目 8 2)

式 V :

【化 3 7 1】



40

の化合物又はその塩であって、式中、
 R^1 、 R^2 、及び R^3 は、それぞれ独立して、水素、F、Cl、CN、 CF_3 、 $C_{1\sim3}$ アルキル、又は $C_{1\sim3}$ アルコキシであり、

50

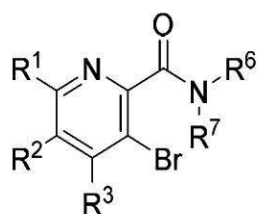
R^4 は、水素又はメチルであり、
 R^5 は、 $C_3 \sim 6$ アルキルであり、
 X は、F、Cl、Br、I、又はOTsであり、
 ただし、前記式Vの化合物は、
 3-ブロモ-N-(1-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル)ピコリンアミド、
 3-ブロモ-N-(1-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブタン-2-イル)ピコリンアミド、
 3-ブromo-N-(1-ヒドロキシ-4-メチルペンタン-2-イル)ピコリンアミド、
 3-ブロモ-N-(1-ヒドロキシ-4-メチルペンタン-2-イル)ピコリンアミド、
 3,6-ジクロロ-N-(1-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル)ピコリンアミド、
 3,6-ジクロロ-N-(1-ヒドロキシ-4-メチルペンタン-2-イル)ピコリンアミド、
 3,4,5-トリクロロ-N-(1-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル)ピコリンアミド、
 3,6-ジクロロ-N-(1-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンタン-2-イル)ピコリンアミド、又は
 3,4,5-トリクロロ-N-(1-ヒドロキシ-4-メチルペンタン-2-イル)ピコリンアミドではない、化合物。

10

(項目83)

20

式XII：
 【化372】



(XII)

の化合物又はその塩であって、式中、
 R^1 、 R^2 、及び R^3 は、それぞれ独立して、水素、F、Cl、CN、 CF_3 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、又は $C_1 \sim 3$ アルコキシであり、
 R^6 及び R^7 は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、又は $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであるか、又は
 R^6 及び R^7 は、組み合わされて、3～6員のN結合型ヘテロシクロアルキルを形成し、任意に、O及びSから選択される追加の1～2個のヘテロ原子を有し、
 ただし、 R^1 、 R^2 、及び R^3 のうちの少なくとも1つは、F、Cl、CN、 CF_3 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、又は $C_1 \sim 3$ アルコキシである、化合物。

30

(項目84)

R^1 及び R^3 が、それぞれ水素であり、
 R^2 が、Fであり、
 R^6 が、水素であり、
 R^7 が、tert-ブチルである、項目83に記載の化合物。

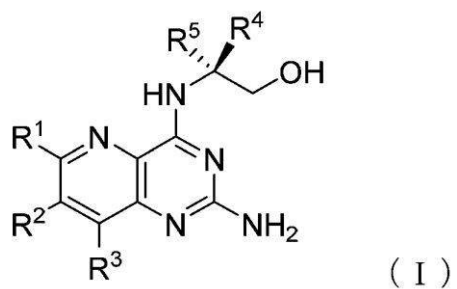
40

(項目85)

式I：

50

【化 3 7 3】

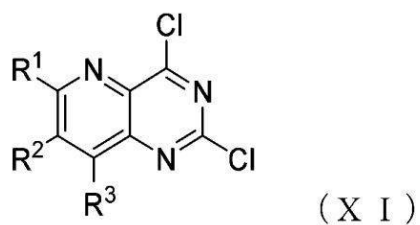


10

の化合物又はその塩を調製するための方法であって、

a) 式 X I :

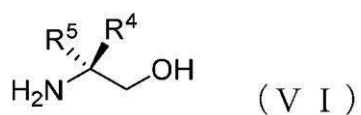
【化 3 7 4】



20

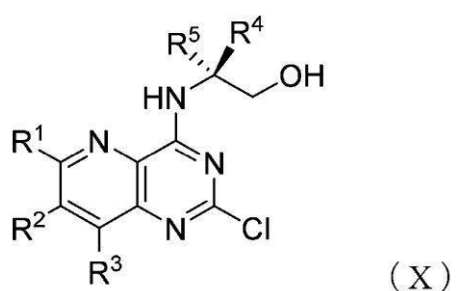
の化合物又はその塩と、式 V I :

【化 3 7 5】



の化合物又はその塩と、第 1 の塩基と、第 1 の溶媒と、を含む、第 1 の反応混合物を形成して、式 X :

【化 3 7 6】

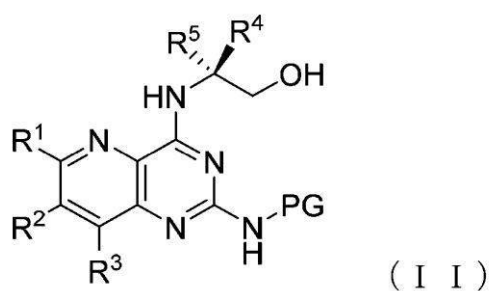


30

の化合物又はその塩を形成する、ことと、

b) 前記式 X の化合物又はその塩と、PG-NH2 の化合物又はその塩と、第 2 の塩基と、第 2 の溶媒と、を含む、第 2 の反応混合物を形成して、式 I I :

【化 3 7 7】



50

の化合物又はその塩を形成する、ことと、

c) 前記式Ⅰの化合物又はその塩と、脱保護剤と、第3の溶媒と、を含む、第3の反応混合物を形成して、前記式Ⅰの化合物又はその塩を提供する、ことと、を含み、式中、

R^1 、 R^2 、及び R^3 は、それぞれ独立して、水素、F、Cl、CN、 CF_3 、 $C_{1\sim3}$ アルキル、又は $C_{1\sim3}$ アルコキシであり、

R^4 は、水素又はメチルであり、

R^5 は、 $C_{3\sim6}$ アルキルであり、

PGは、アミノ保護基である、方法。

(項目86)

前記式Ⅴの化合物がそのトシル酸塩である、項目85に記載の方法。

(項目87)

前記第1の塩基が、トリエチルアミン、トリ-*n*-ブチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピペリジン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]-オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、1,5-ジアザビシクロ-4.3.0]ノン-5-エン、ピリジン、2,6-ルチジン、2,4,6-コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、イミダゾール、1,8-ビス(ジメチルアミノ)ナフタレン、重炭酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、三塩基性リン酸ナトリウム、二塩基性リン酸ナトリウム、重炭酸カリウム、炭酸カリウム、三塩基性リン酸カリウム、二塩基性リン酸カリウム、炭酸セシウム、又はこれらの組み合わせである、項目85又は86に記載の方法。

(項目88)

前記第1の塩基が、N,N-ジイソプロピルエチルアミンを含む、項目85～87のいずれか一項に記載の方法。

(項目89)

前記第1の溶媒が、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、酢酸イソブチル、ジエチルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン、キシレン、トリフルオロトルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、プロピオニトリル、ブチロニトリル、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、又はこれらの組み合わせである、項目85～88のいずれか一項に記載の方法。

(項目90)

前記第1の溶媒が、酢酸イソプロピル及び2-メチルテトラヒドロフランを含む、項目85～89のいずれか一項に記載の方法。

(項目91)

前記PG-NH₂の化合物が、2,4-ジメトキシベンジルアミンである、項目85～90のいずれか一項に記載の方法。

(項目92)

前記第2の塩基が、トリエチルアミン、トリ-*n*-ブチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピペリジン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]-オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、1,5-ジアザビシクロ-4.3.0]ノン-5-エン、ピリジン、2,6-ルチジン、2,4,6-コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、イミダゾール、1,8-ビス(ジメチルアミノ)ナフタレン、重炭酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、三塩基性リン酸ナトリウム、二塩基性リン酸ナトリウム、重炭酸カリウム、炭酸カリウム、三塩基性リン酸カリウム、二塩基性リン酸カリウム、炭酸セシウム、又はこれらの組み合わせである、項目85～91のいずれか一項に記載の方法。

(項目93)

前記第2の塩基が炭酸カリウムを含む、項目85～92のいずれか一項に記載の方法。
(項目94)

前記第2の溶媒が、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、酢酸イソブチル、ジエチルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン、キシレン、トリフルオロトルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、プロピオニトリル、ブチロニトリル、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、又はこれらの組み合わせである、項目85～93のいずれか一項に記載の方法。

(項目95)

前記第2の溶媒が、酢酸イソプロピル及び2-メチルテトラヒドロフランを含む、項目85～94のいずれか一項に記載の方法。

(項目96)

前記脱保護剤が酸である、項目85～95のいずれか一項に記載の方法。

(項目97)

前記酸が、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、酢酸、ギ酸、塩酸、硫酸、リン酸、又はこれらの組み合わせである、項目96に記載の方法。

(項目98)

前記酸がトリフルオロ酢酸を含む、項目96又は97に記載の方法。

(項目99)

前記脱保護剤が水素源であり、前記第2の反応混合物が遷移金属触媒を更に含む、項目85～95のいずれか一項に記載の方法。

(項目100)

前記水素源が、ギ酸アンモニウム、ギ酸、水素ガス、又はこれらの組み合わせである、項目99に記載の方法。

(項目101)

前記遷移金属触媒が、水酸化パラジウム炭素、パラジウム炭素、又は酸化白金である、項目99又は100に記載の方法。

(項目102)

前記脱保護剤が、三臭化ホウ素、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン、硝酸セリウムアンモニウム、又はトリフルオロメタンスルホン酸及び1,3-ジメトキシベンゼンの組み合わせである、項目85～95のいずれか一項に記載の方法。

(項目103)

前記第3の溶媒が、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、酢酸イソブチル、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン、キシレン、トリフルオロトルエン、アニソール、ジメチルスルホキシド、プロピオニトリル、ブチロニトリル、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、メタノール、エタノール、イソプロパノール、水、ギ酸、酢酸、トリクロロ酢酸、又はこれらの組み合わせである、項目85～102のいずれか一項に記載の方法。

(項目104)

前記第3の溶媒がジクロロメタンを含む、項目85～103のいずれか一項に記載の方法。

(項目105)

d) 前記式Iの化合物の塩と、第3の塩基と、第4の溶媒と、を含む、第4の反応混合物を形成して、中性形態の前記式Iの化合物を提供することを更に含む、項目85～104のいずれか一項に記載の方法。

(項目106)

前記第3の塩基が、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムである、項目105に記載の方法。

(項目107)

10

20

30

40

50

前記第 3 の塩基が、水酸化ナトリウムを含む、項目 1 0 5 又は 1 0 6 に記載の方法。
(項目 1 0 8)

前記第 4 の溶媒が、メタノール、エタノール、イソプロパノール、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、水、又はこれらの組み合わせである、項目 1 0 5 ～ 1 0 7 のいずれか一項に記載の方法。

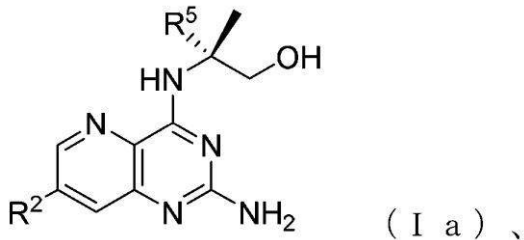
(項目 1 0 9)

前記第 4 の溶媒が、i) エタノール及び水、又は ii) 酢酸エチル及び水を含む、項目 1 0 5 ～ 1 0 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 1 0)

前記式 I の化合物が、式 I a :

【化 3 7 8】



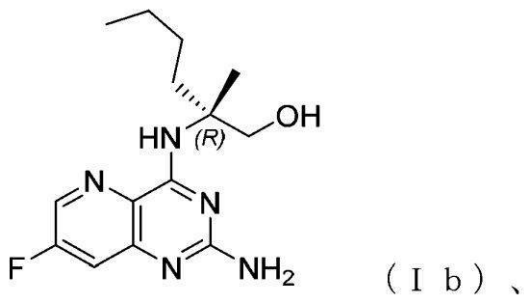
10

又はその塩である、項目 8 5 ～ 1 0 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 1 1)

前記式 I の化合物が、式 I b :

【化 3 7 9】



20

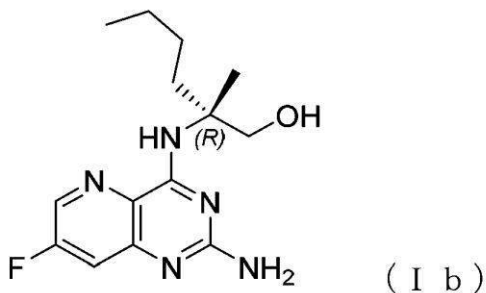
30

又はその塩である、項目 8 5 ～ 1 1 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 1 2)

式 I b :

【化 3 8 0】



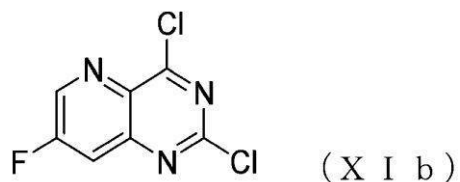
40

の化合物又はその塩を調製するための方法であって、

a) 式 X I b :

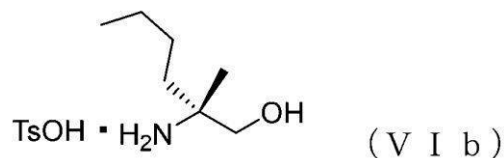
50

【化 3 8 1】



の化合物又はその塩と、式 V I b：

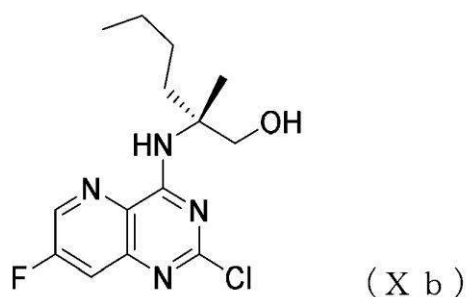
【化 3 8 2】



10

の化合物と、N，N－ジイソプロピルエチルアミンと、2－メチルトetraヒドロフランと、酢酸イソプロピルと、を含む、第 1 の反応混合物を形成して、式 X b：

【化 3 8 3】



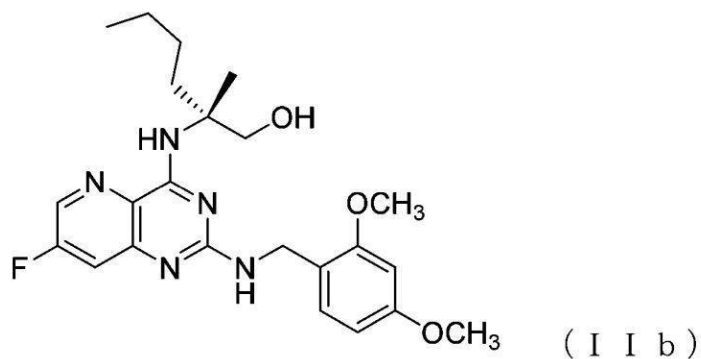
20

の化合物又はその塩を形成する、ことと、

b) 式 X b の化合物又はその塩と、2，4－ジメトキシベンジルアミンと、炭酸カリウムと、2－メチルトetraヒドロフランと、酢酸イソプロピルと、を含む、第 2 の反応混合物を形成して、式 I I b：

30

【化 3 8 4】



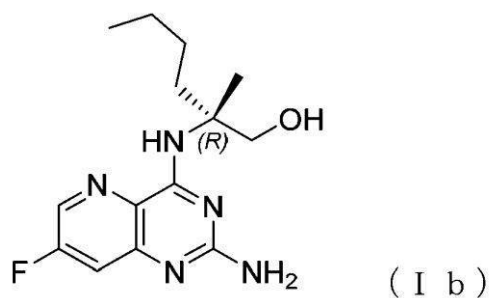
40

の化合物又はその塩を形成する、ことと、

c) 式 I I b の化合物又はその塩と、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタンと、を含む、第 3 の反応混合物を形成して、式 I b：

50

【化 3 8 5】



10

の化合物のトリフルオロ酢酸塩を調製する、ことと、

d) 前記式 I b の化合物のトリフルオロ酢酸塩と、水酸化ナトリウムと、エタノールと、水と、を含む、第 4 の反応混合物を形成して、無塩形態の前記式 I b の化合物を提供する、ことと、を含む、方法。

(項目 1 1 3)

前記式 X b の化合物又はその塩が、2-メチルテトラヒドロフランと酢酸イソプロピルとを含む溶液中で単離され、2-メチルテトラヒドロフラン及び酢酸イソプロピルの除去をすることなく、後続工程 b) で使用される、項目 1 1 2 に記載の方法。

20

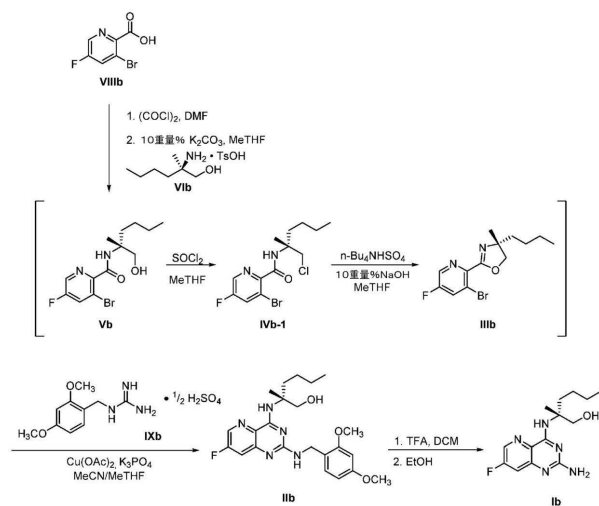
30

40

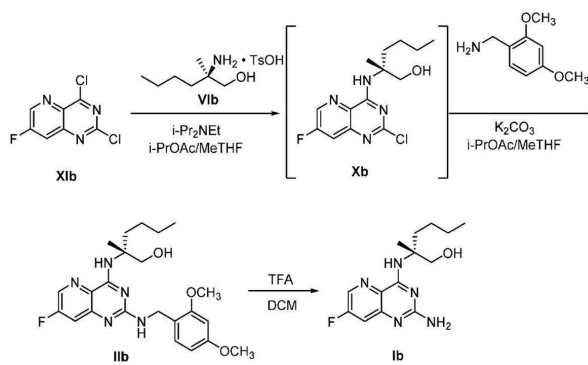
50

【図面】

【図 1】

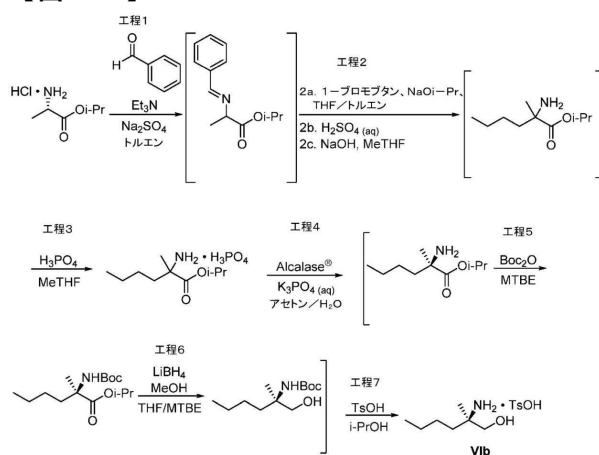


【図 2】

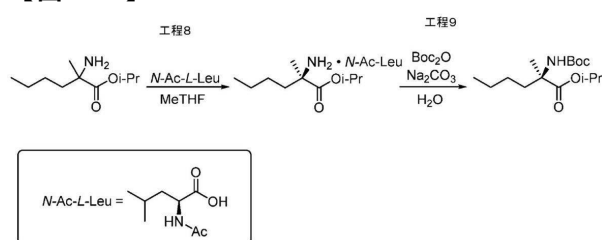


10

【図 3 A】



【図 3 B】



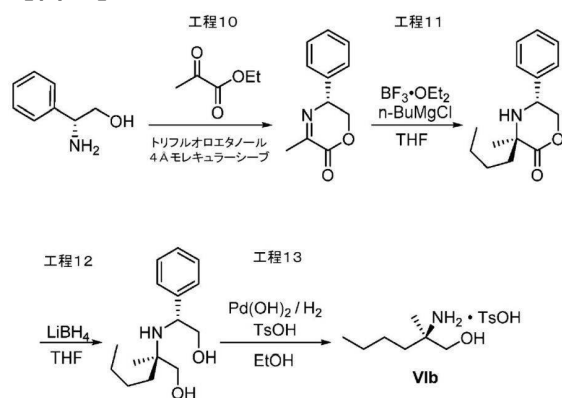
20

30

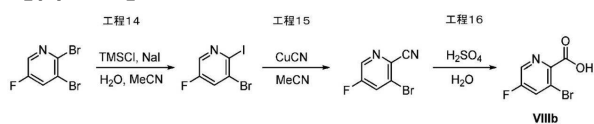
40

50

【図 4】

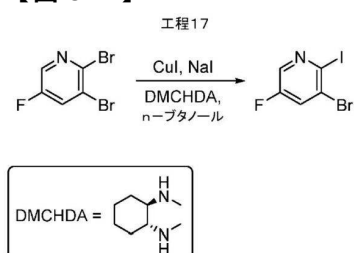


【図 5 A】

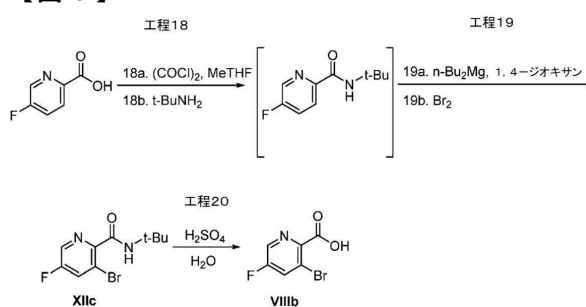


10

【図 5 B】

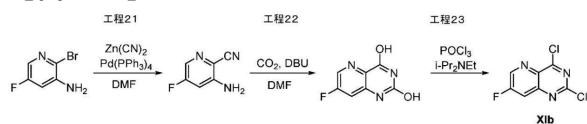


【図 6】

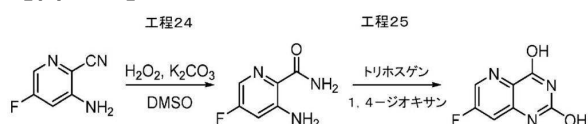


20

【図 7 A】



【図 7 B】

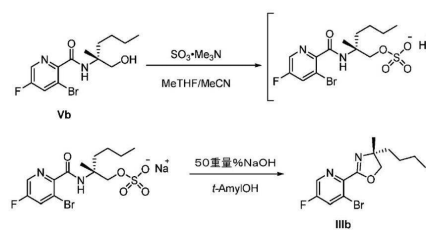


30

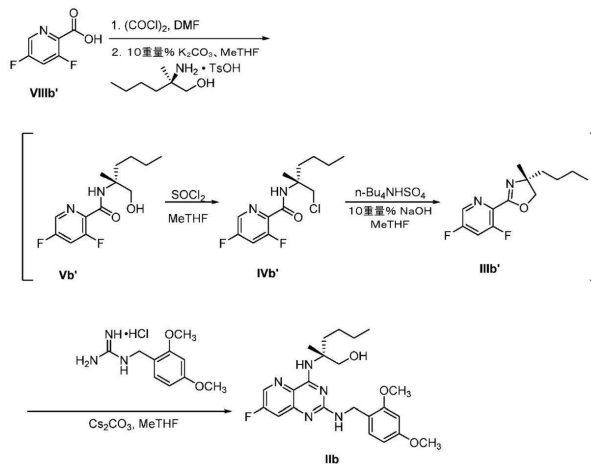
40

50

【圖 8】

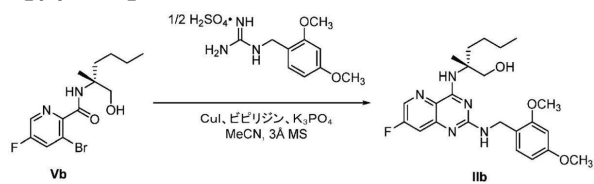


【圖 9】

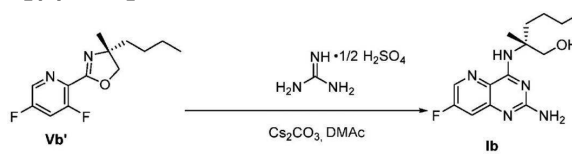


10

【図 10】

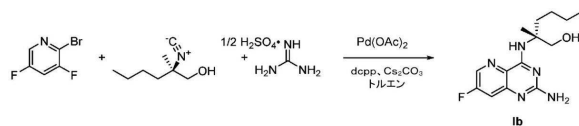


【図 1 1】

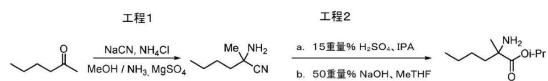


20

【図 1 2】



【図 13】

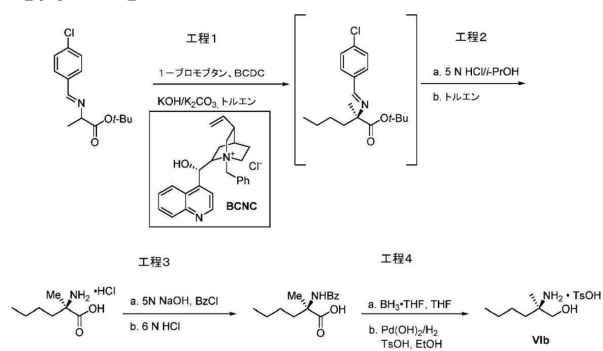


30

40

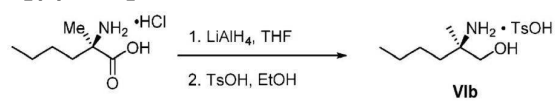
50

【図 14】

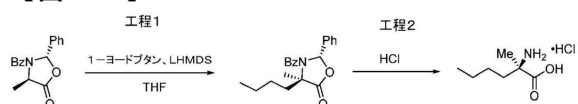


10

【図 15】



【図 16】



20

30

40

50

フロントページの続き

- 気付
- (72)発明者 アンブロージ, アンドレア
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94607, オークランド, ウッド ストリート 1405
- (72)発明者 アスラン, シルヴィ エム.
アメリカ合衆国 コロラド 80023, ブルームフィールド, プロスペクト レーン 16573
- (72)発明者 バクラック, フローレンス ジェイ.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 バダロフ, パーベル アール.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 チン, グレゴリー エフ.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ラスロップ, スティーブン ピー.
アメリカ合衆国 イリノイ 60044, レイク ブラフ, パーク レーン 321
- (72)発明者 リュー, ウィラード
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 マックマン, リチャード エル.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 メリット, ジェフリー イー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 メトボ, サムエル イー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ミッシュ, マイケル アール.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ブリッチェット, ボー ピー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94131, サンフランシスコ, チェネリー ストリート 484
- (72)発明者 ピュン, ヒュン-ジュン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 リーゼンス, クリストファー エス.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ヴィエイラ, ティアゴ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ワン, シャンホン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ワINSTAイン, アダム ビー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ウェンデルスキ, トッド エー.

-
- アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ジェン, ゼファ
カナダ国 ブイ5エイチ 0シー3 ブリティッシュコロンビア, バーナビー, シルバー アベニュー 6333
- 審査官 神谷 昌克
- (56)参考文献 特表2017-509667 (JP, A)
Oriental Journal of Chemistry, 2017年, Vol. 33, No. 3, pp.1555-1562, DOI: 10.13005/ojc/330361
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C07D
CAplus/REGISTRY (STN)
CASREACT (STN)