

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6046817号
(P6046817)

(45) 発行日 平成28年12月21日(2016.12.21)

(24) 登録日 平成28年11月25日(2016.11.25)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 213/803	(2006.01)	C07D 213/803
C07D 213/79	(2006.01)	C07D 213/79
C07B 61/00	(2006.01)	C07B 61/00 300

請求項の数 20 (全 98 頁)

(21) 出願番号 特願2015-524380 (P2015-524380)
 (86) (22) 出願日 平成25年7月23日 (2013.7.23)
 (65) 公表番号 特表2015-530367 (P2015-530367A)
 (43) 公表日 平成27年10月15日 (2015.10.15)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2013/051623
 (87) 國際公開番号 WO2014/018502
 (87) 國際公開日 平成26年1月30日 (2014.1.30)
 審査請求日 平成28年7月19日 (2016.7.19)
 (31) 優先権主張番号 61/675,235
 (32) 優先日 平成24年7月24日 (2012.7.24)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 501035309
 ダウ アグロサイエンシズ エルエルシ
 一
 アメリカ合衆国 インディアナ州 462
 68, インディアナポリス, ジオナス
 ヴィレ ロード, 9330
 (74) 代理人 100092783
 弁理士 小林 浩
 (74) 代理人 100120134
 弁理士 大森 規雄
 (74) 代理人 100126354
 弁理士 藤田 尚
 (74) 代理人 100104282
 弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

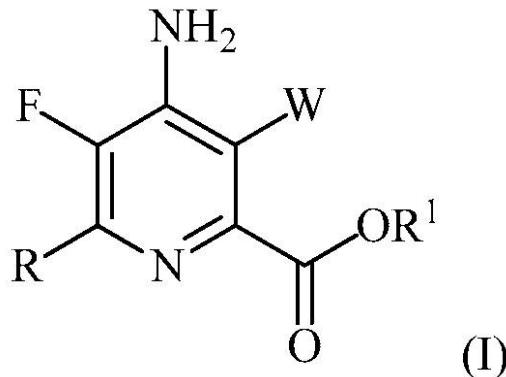
(54) 【発明の名称】4-アミノ-5-フルオロ-3-ハロ-6-(置換)ピコリナートの調製プロセス

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記の式(I)の化合物:

【化149】



10

又はその塩、溶媒和物、アイソトポログ(isotopologue)若しくは多形体(但し、式(I))において、

Wは、C1、Br又はIを表す;

20

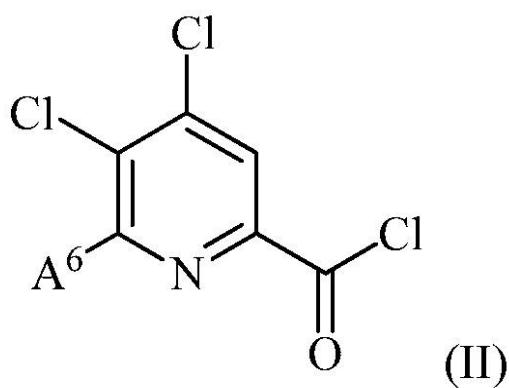
R は、ハロゲン、C₁ ~ C₄ アルキル、C₁ ~ C₄ ハロアルキル、C₁ ~ C₄ アルコキシ又はC₁ ~ C₄ ハロアルコキシから独立して選択される0個 ~ 5個の置換基により置換されるC₁ ~ C₄ アルキル、シクロプロピル、C₂ ~ C₄ アルケニル又はフェニルを表す；かつ

R¹ は、C₁ ~ C₁₂ アルキル、又は、非置換であるか、若しくは置換されたC₁ ~ C₁₁ アリールアルキルを表す）

を調製するためのプロセスであって、

(a) 下記の式(II)の化合物：

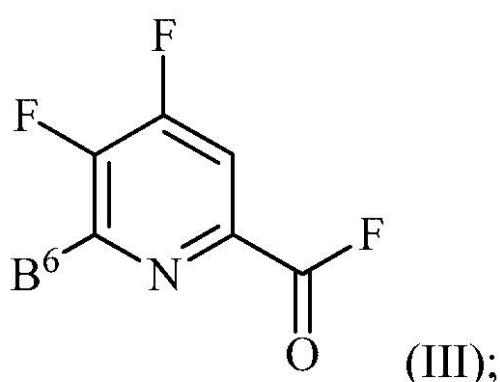
【化150】



(式中、A⁶ はハロゲン又はRである)

をフッ化物イオンの供給源によりフッ素化して、下記の式(III)の化合物：

【化151】



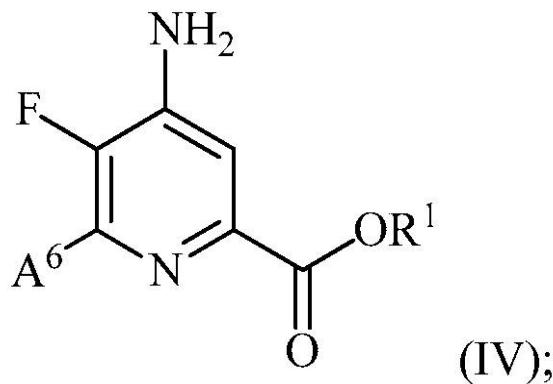
(式中、B⁶ はF又はRである)

を形成すること、

及び、式(III)の前記化合物を下記の式(IV)の化合物：

30

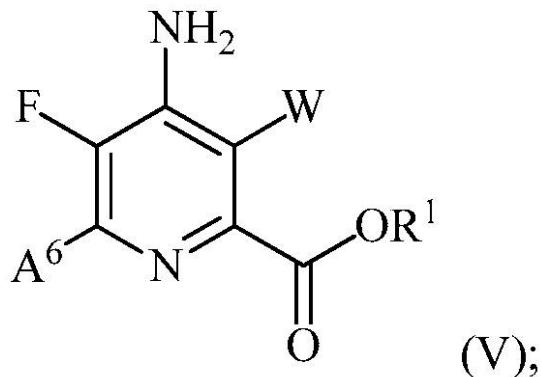
【化152】



に変換すること；

(b) 式 (IV) の化合物をハロゲン源によりハロゲン化して、下記の式 (V) の化合物：

【化153】

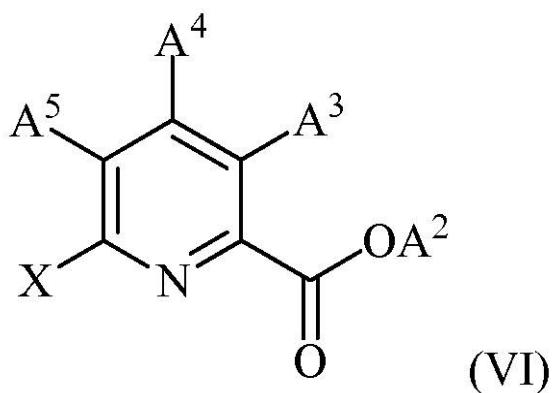


を形成すること；

並びに

(c) 下記の式 (VI) の化合物：

【化154】



(式中、

X は、Cl、Br 又は I である；

A2 は水素又は R1 である；

50

A³ は水素又はWである；

A⁴ は、C₁、F、NH₂、NHCOCH₃ 又は保護されたアミノ基である；

A⁵ はF又はC₁である）

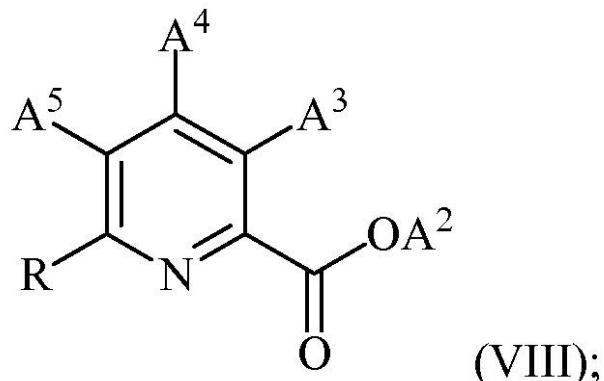
を、遷移金属触媒の存在下、下記の式(VII)の化合物：

R-Met (VII)

(式中、Metは、Zn-ハリド、Zn-R、トリ(C₁~C₄アルキル)スズ、銅又はB(OR²)(OR³) [式中、R²及びR³はそれぞれが独立して、水素、C₁~C₄アルキルであるか、或いは、一緒になったときにはエチレン基又はプロピレン基を形成する]である)

とカップリングして、下記の式(VIII)の化合物：

【化155】



10

20

を形成すること

を含み、

変換(c)が、変換(a)及び変換(b)の前に、又は、変換(a)と変換(b)との間ににおいて、又は、変換(a)及び変換(b)の後で行われる場合がある、プロセス。

【請求項2】

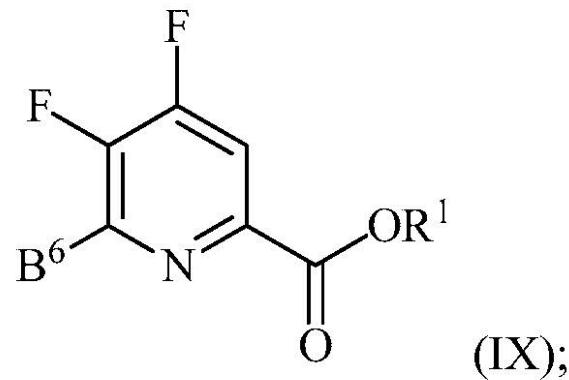
Rが、ハロゲン、C₁~C₄アルキル、C₁~C₄ハロアルキル、C₁~C₄アルコキシ又はC₁~C₄ハロアルコキシから独立して選択される1個~4個の置換基により置換されるC₁~C₄アルキル、シクロプロピル、C₂~C₄アルケニル又はフェニルを表す、請求項1に記載のプロセス。

30

【請求項3】

式(IICI)の化合物を式(IV)の化合物に変換することが、式(IICI)の前記化合物をアルコールR¹OHと接触させて、下記の式(IX)の化合物：

【化156】



40

を形成すること、

50

及び

式 (IX) の前記化合物をアンモニア源によりアミノ化して、式 (IV) の前記化合物を形成すること

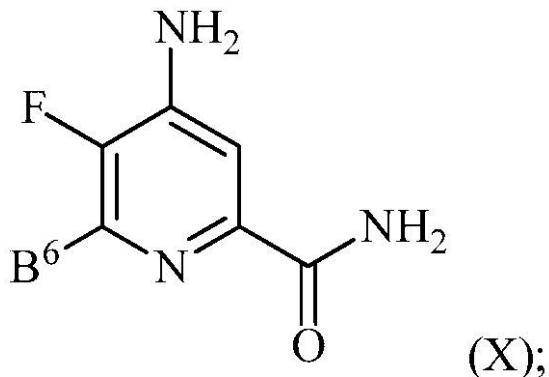
を含む、請求項 1 又は 2 に記載のプロセス。

【請求項 4】

式 (III) の化合物を式 (IV) の化合物に変換することが、

式 (III) の前記化合物をアンモニア源と接触させて、下記の式 (X) の化合物：

【化 157】



20

を形成すること；

並びに、

式 (X) の前記化合物を酸 HX 及びアルコール R¹OH と接触させて、式 (IV) の前記化合物を形成すること（但し、X は、I、Br 又は Cl である）

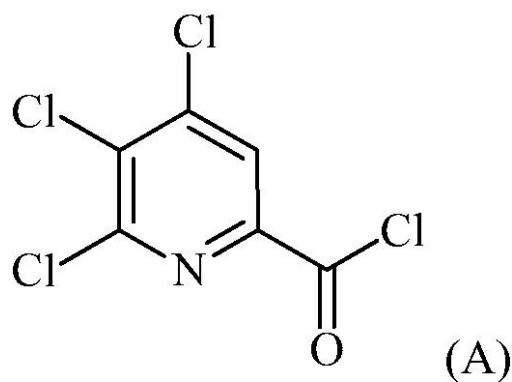
を含む、請求項 1 又は 2 に記載のプロセス。

【請求項 5】

下記の工程：

(a - 1) 下記の式 (A) の化合物：

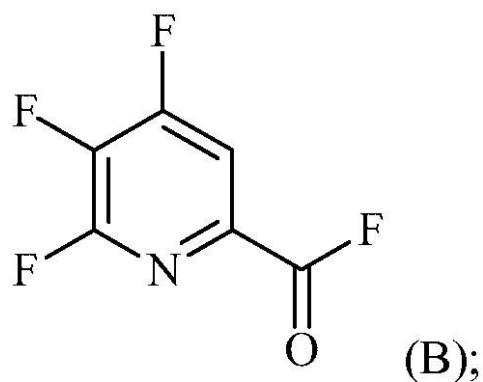
【化 158】



40

をフッ化物イオンの供給源によりフッ素化して、下記の式 (B) の化合物：

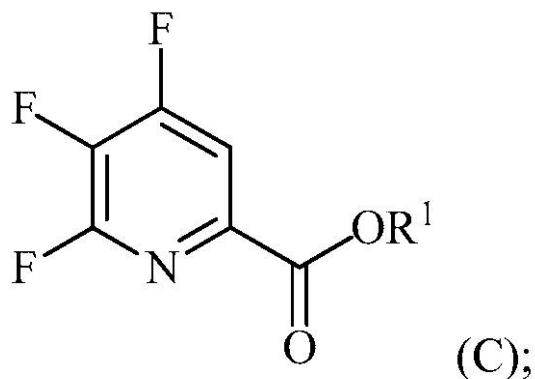
【化159】



を形成すること；

(a-2)式(B)の前記化合物をアルコールR¹OHと接触させて、下記の式(C)の化合物：

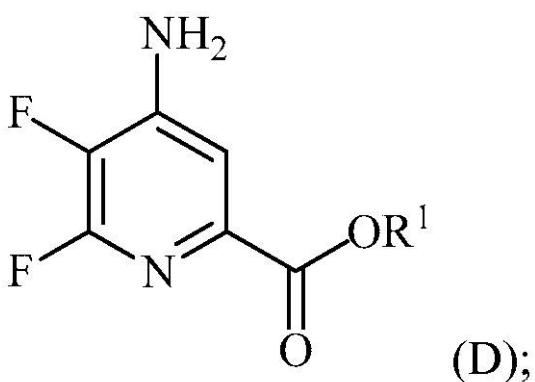
【化160】



を形成すること；

(a-3)式(C)の前記化合物をアンモニア源によりアミノ化して、下記の式(D)の化合物：

【化161】



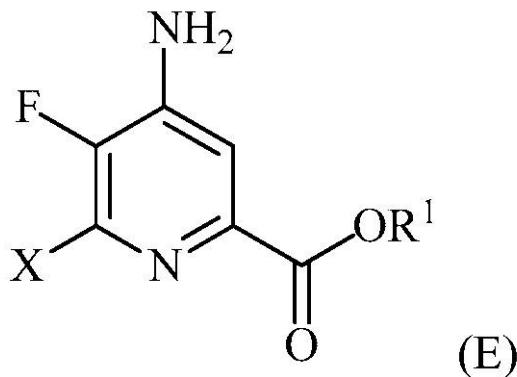
を形成すること；

及び

(a-4)式(D)の前記化合物を、ハロゲン交換のために好適な条件のもと、ヨウ化物、臭化物又は塩化物の供給源と接触させて、下記の式(E)の化合物：

50

【化162】



(式中、Xは、Cl、Br又はIである)

を形成すること

を含む変換(a)；

下記の工程：

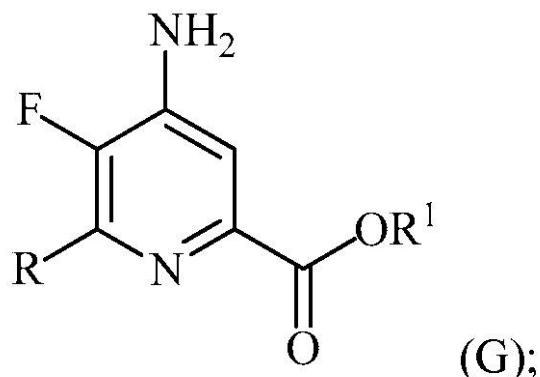
式(E)の前記化合物を、遷移金属触媒の存在下、下記の式(F)の化合物：

R-Met (F)

(式中、Metは、Zn-ハリド、Zn-R、トリ(C₁~C₄アルキル)スズ、銅又はB(OR²)(OR³) [式中、R²及びR³はそれぞれが独立して、水素、C₁~C₄アルキルであるか、或いは、一緒になったときにはエチレン基又はプロピレン基を形成する]である)

とカップリングして、下記の式(G)の化合物：

【化163】



を形成すること

を含む変換(c)；

並びに

下記の工程：

式(G)の前記化合物をハロゲン源によりハロゲン化して、式(I)の化合物を形成すること

を含む変換(b)

を含む、請求項1又は2に記載のプロセス。

【請求項6】

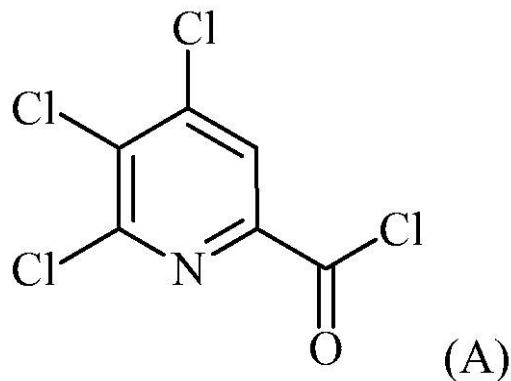
下記の工程：

(a-1) 下記の式(A)の化合物：

30

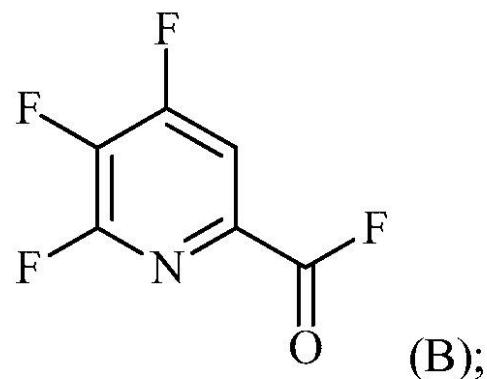
40

【化164】



をフッ化物イオンの供給源によりフッ素化して、下記の式（B）の化合物：

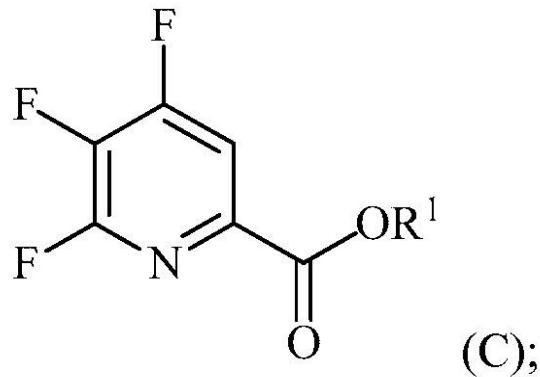
【化165】



を形成すること；

(a-2)式（B）の前記化合物をアルコールR¹OHと接触させて、下記の式（C）の化合物：

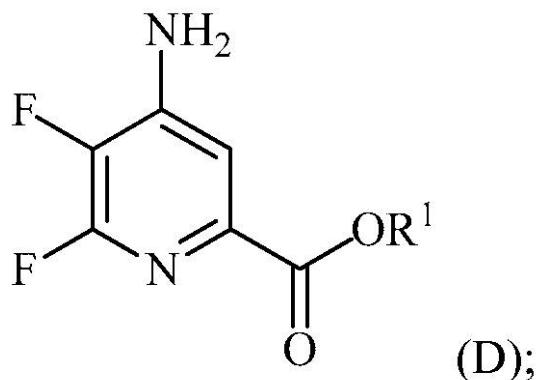
【化166】



を形成すること；

(a-3)式（C）の前記化合物をアンモニア源によりアミノ化して、下記の式（D）の化合物：

【化167】

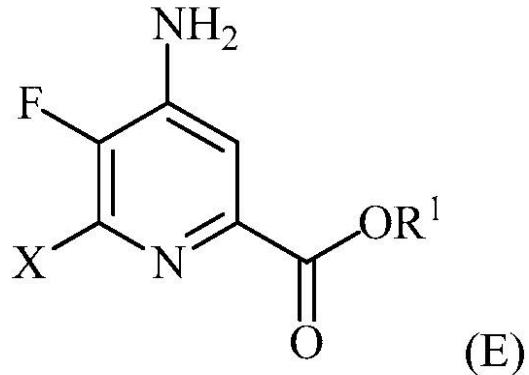


を形成すること；

及び

(a-4)式(D)の前記化合物を、ハロゲン交換のために好適な条件のもと、ヨウ化物、臭化物又は塩化物の供給源と接触させて、下記の式(E)の化合物：

【化168】



(式中、Xは、Cl、Br又はIである)

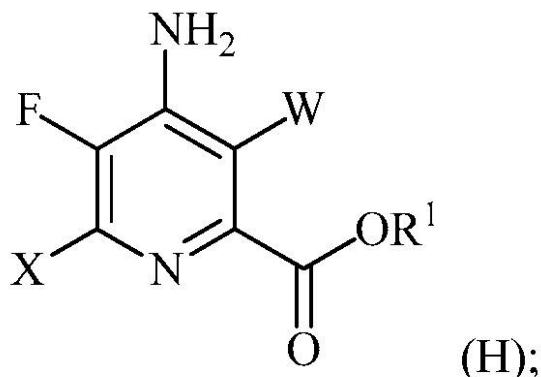
を形成すること

を含む変換(a)；

下記の工程：

式(E)の前記化合物をハロゲン源によりハロゲン化して、下記の式(H)の化合物：

【化169】



を形成すること

10

20

30

40

50

を含む変換 (b) ;

並びに

下記の工程 :

式 (H) の前記化合物を、遷移金属触媒の存在下、下記の式 (F) の化合物 :

R - Met (F)

(式中、Met は、Zn - ハリド、Zn - R、トリ (C₁ ~ C₄ アルキル) スズ、銅又はB (OR²) (OR³) [式中、R² 及びR³ はそれが独立して、水素、C₁ ~ C₄ アルキルであるか、或いは、一緒になったときにはエチレン基又はプロピレン基を形成する] である)

とカップリングして、式 (I) の化合物を形成すること

10

を含む変換 (c)

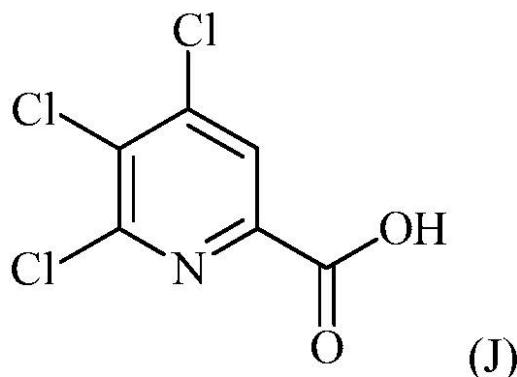
を含む、請求項 1 又は 2 に記載のプロセス。

【請求項 7】

下記の工程 :

下記の式 (J) の化合物 :

【化 170】



20

を、遷移金属触媒の存在下、下記の式 (F) の化合物 :

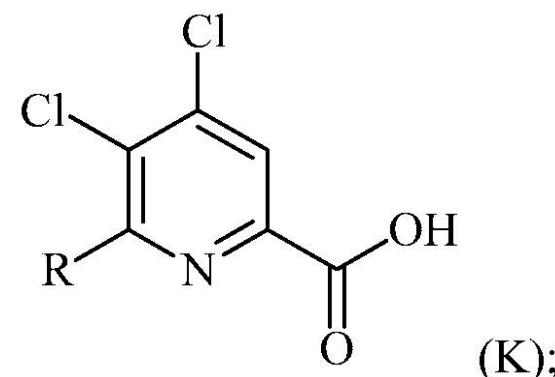
R - Met (F)

30

(式中、Met は、Zn - ハリド、Zn - R、トリ (C₁ ~ C₄ アルキル) スズ、銅又はB (OR²) (OR³) [式中、R² 及びR³ はそれが独立して、水素、C₁ ~ C₄ アルキルであるか、或いは、一緒になったときにはエチレン基又はプロピレン基を形成する] である)

とカップリングして、下記の式 (K) の化合物 :

【化 171】



40

を形成すること

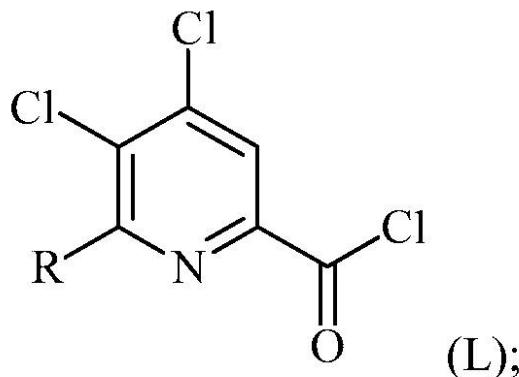
を含む変換 (c) ;

50

下記の工程 :

(a - 1) 式 (K) の前記化合物を、酸塩化物の形成のために好適な条件のもと、下記の式 (L) の化合物 :

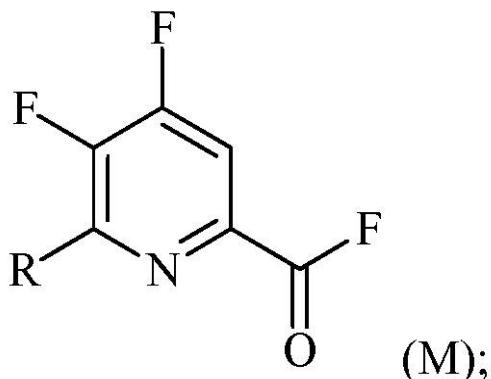
【化 172】



に変換すること ;

(a - 2) 式 (L) の前記化合物をフッ化物イオンの供給源によりフッ素化して、下記の式 (M) の化合物 :

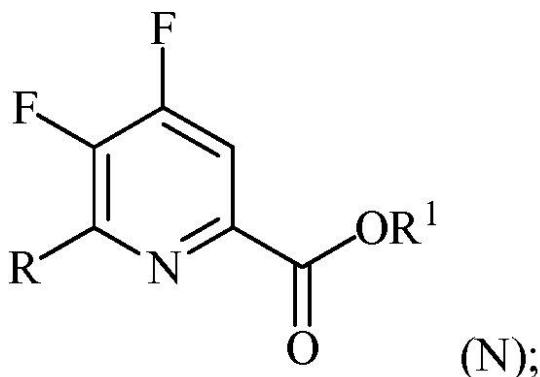
【化 173】



を形成すること ;

(a - 3) 式 (M) の前記化合物をアルコール R^1OH と接触させて、下記の式 (N) の化合物 :

【化 174】



を形成すること ;

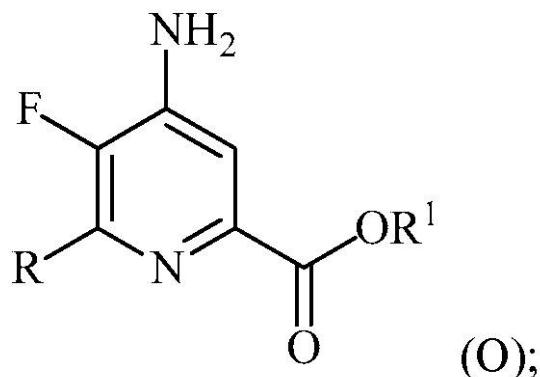
40

50

及び

(a-4)式(N)の前記化合物をアンモニア源によりアミノ化して、下記の式(O)の化合物：

【化175】



を形成すること

を含む変換(a)；

並びに

下記の工程：

式(O)の前記化合物をハロゲン源によりハロゲン化して、式(I)の化合物を形成すること

を含む変換(b)

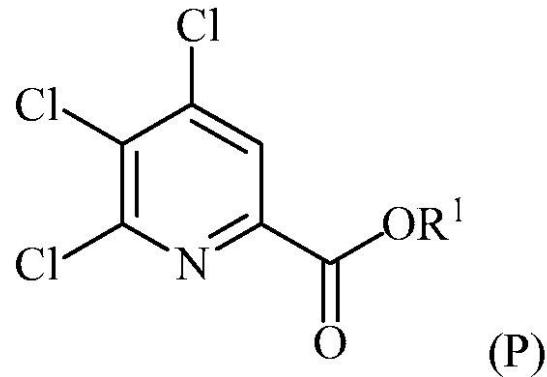
を含む、請求項1又は2に記載のプロセス。

【請求項8】

下記の工程：

(c-1)下記の式(P)の化合物：

【化176】



を、遷移金属触媒の存在下、下記の式(F)の化合物：

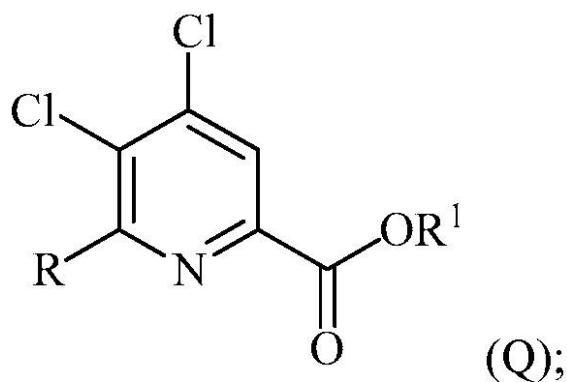
R-Met (F)

(式中、Metは、Zn-ハリド、Zn-R、トリ(C₁~C₄アルキル)スズ、銅又はB(OR²)(OR³) [式中、R²及びR³はそれぞれが独立して、水素、C₁~C₄アルキルであるか、或いは、一緒になったときにはエチレン基又はプロピレン基を形成する]である)

とカップリングして、下記の式(Q)の化合物：

40

【化177】

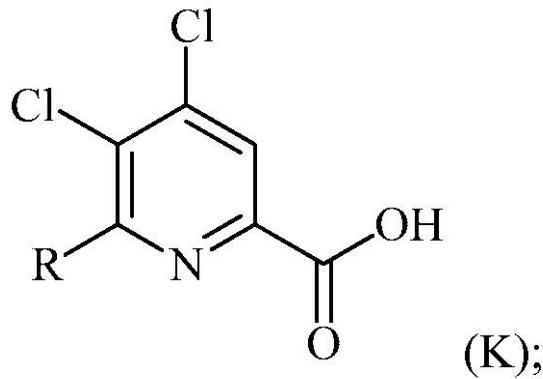


を形成すること；

及び

(c-2)式(Q)の前記化合物を下記の式(K)の化合物：

【化178】



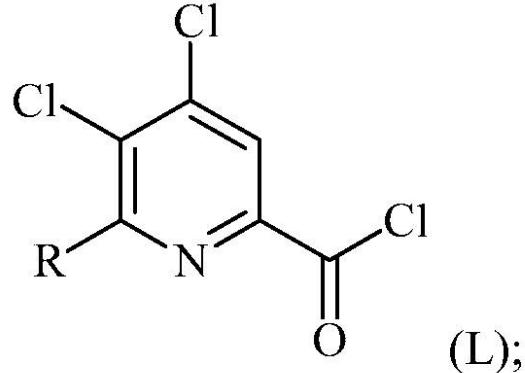
に加水分解すること

を含む変換(c)；

下記の工程：

(a-1)式(K)の前記化合物を、酸塩化物の形成のために好適な条件のもと、下記の式(L)の化合物：

【化179】



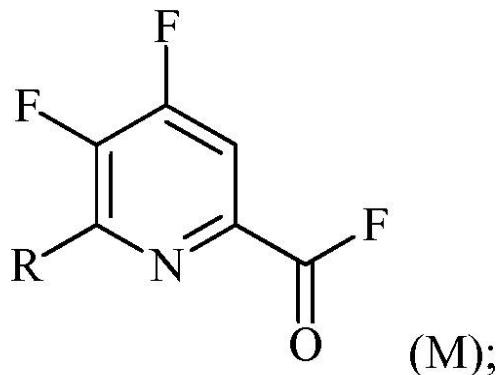
に変換すること；

(a-2)式(L)の前記化合物をフッ化物イオンの供給源によりフッ素化して、下記の式(M)の化合物：

50

40

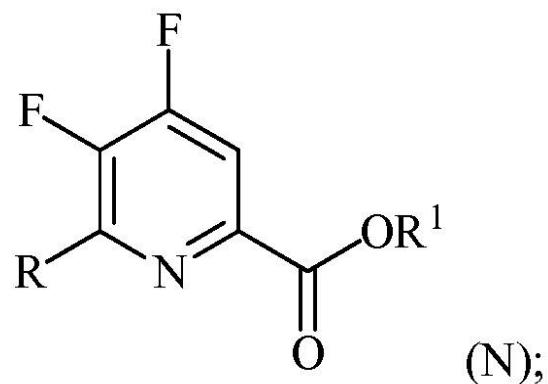
【化180】



を形成すること；

(a-3)式(M)の前記化合物を化合物R¹OHと接触させて、下記の式(N)の化合物：

【化181】

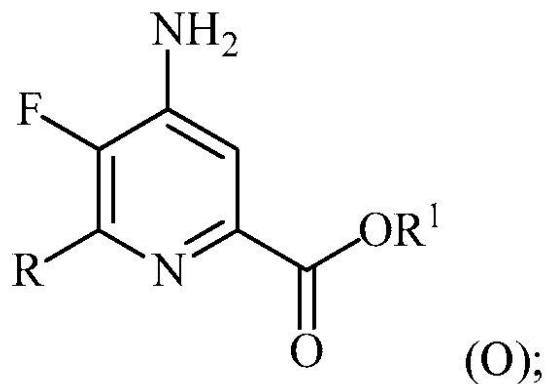


を形成すること；

及び

(a-4)式(N)の前記化合物をアンモニア源によりアミノ化して、下記の式(O)の化合物：

【化182】



を形成すること

を含む変換(a)；

並びに

下記の工程：

40

50

式(〇)の前記化合物をハロゲン源によりハロゲン化して、式(Ⅰ)の化合物を形成すること

を含む変換(ｂ)

を含む、請求項1又は2に記載のプロセス。

【請求項9】

ピリジン構造の4位におけるNH₂置換基を変換(ｃ)の前に保護することをさらに含み、かつ、脱保護工程をさらに含む、請求項1から8のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項10】

Rが、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ハロアルキル、C₁～C₄アルコキシ又はC₁～C₄ハロアルコキシから独立して選択される1個～4個の置換基により置換されるフェニルである、請求項1～9のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項11】

式(Ⅰ)、式(ⅠⅤ)、式(Ⅴ)、式(ⅤⅠ)又は式(ⅤⅠⅠⅠ)のアミン含有化合物が、a)酸によりプロトン化して塩を形成すること、b)前記塩を、結晶化、沈澱化又は抽出によってより高い純度で単離すること、及び、c)前記精製された塩を塩基により中和して、精製された中性のアミン含有生成物又はアミン含有中間体を形成することによって精製される、請求項1から10のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項12】

フッ化物イオンの前記供給源が金属フッ化物である、請求項1から11のいずれか一項に記載のプロセス。

10

【請求項13】

前記金属フッ化物が、フッ化ナトリウム、フッ化カリウム及びフッ化セシウムから選択される、請求項12に記載のプロセス。

【請求項14】

前記金属フッ化物がフッ化カリウムである、請求項13に記載のプロセス。

【請求項15】

変換(a)における前記フッ素化工程が、クラウンエーテル、ホスホニウムハリド、ボリエーテル、ホスファゼニウム塩及び四置換アンモニウムハロゲン化物から選択される触媒の存在下で行われる、請求項1から14のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項16】

30

前記触媒がクラウンエーテルである、請求項15に記載のプロセス。

【請求項17】

前記クラウンエーテルが18-クラウン-6である、請求項16に記載のプロセス。

【請求項18】

変換(a)における前記フッ素化工程が、アルキルニトリル又はアルキルスルホンから選択される溶媒の存在下で行われる、請求項1から17のいずれか一項に記載のプロセス。

。

【請求項19】

前記溶媒がアセトニトリル又はスルホランである、請求項18に記載のプロセス。

【請求項20】

40

前記溶媒が水和物である、請求項1に記載のプロセス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

優先権主張

優先権を本明細書において米国仮特許出願第61/675,235号(発明の名称:4-アミノ-5-フルオロ-3-ハロ-6-(置換)ピコリナートの調製プロセス、2012年7月24日出願)に対して主張する。上記出願はその全体が参照によって本明細書中に組み込まれる。

【0002】

50

技術分野

本明細書中には、4-アミノ-5-フルオロ-3-ハロ-6-(置換)ピコリナートを調製するためのプロセスが提供される。より具体的には、本明細書中には、クロロピコリノイルクロリドをフルオロピコリノイルフルオリドに転換する工程を含む、4-アミノ-5-フルオロ-3-ハロ-6-(置換)ピコリナートを調製するためのプロセスが提供される。

【背景技術】

【0003】

米国特許第6,297,197号は、とりわけ、ある種の6-(アルコキシ又はアリールオキシ)-4-アミノ-3-クロロ-5-フルオロピコリナート化合物、及び、除草剤としてのそれらの使用を記載する。米国特許第6,784,137号及び同第7,314,849号は、とりわけ、ある種の6-(アリール)-4-アミノ-3-クロロ-5-フルオロピコリナート化合物、及び、除草剤としてのそれらの使用を記載する。米国特許第7,432,227号は、とりわけ、ある種の6-(アルキル)-4-アミノ-3-クロロ-5-フルオロピコリナート化合物、及び、除草剤としてのそれらの使用を記載する。これらの特許のそれぞれが、4-アミノ-3-クロロ-5-フルオロピコリナート出発物質を、対応する5-非置換ピリジン化合物を1-(クロロメチル)-4-フルオロ-1,4-ジアゾニアビシクロ[2.2.2]オクタンビス(テトラフルオロボラート)によりフッ素化することによって調製することを記載する。4-アミノ-5-フルオロ-3-ハロ-6-(置換)ピコリナートを、1-(クロロメチル)-4-フルオロ-1,4-ジアゾニアビシクロ[2.2.2]オクタンビス(テトラフルオロボラート)のような高価なフッ素化剤によるピリジン環の5位の直接のフッ素化に頼ることを必要とすることなく調製することが好都合であると思われる。

【0004】

米国特許出願第13/356,691号は、とりわけ、5-クロロ-ピコリナートエステルをフッ化物イオンの供給源によりフッ素化することを含む、4-アミノ-5-フルオロ-3-ハロ-6-(置換)ピコリナートを調製するためのプロセスを記載する。米国特許出願第13/356,686号は、とりわけ、5-クロロ-ピコリノニトリル化合物をフッ化物イオンの供給源によりフッ素化することを含む、4-アミノ-5-フルオロ-3-ハロ-6-(置換)ピコリナートを調製するためのプロセスを記載する。エステル官能基の比較的弱い電子吸引能のために、非常に反応性のフッ化物イオン供給源(例えば、CsFなど)が、米国特許出願第13/356,691号及び同第13/356,686号に開示されるフッ素化プロセスのためには好まれる。反応性があまりないフッ化物イオン供給源(例えば、KFなど)が使用されるとき、クロロピコリナート化合物のフッ素化は、強制的条件のもとでの不完全なフッ素化並びに出発物質及び生成物の分解のために、所望される生成物の低い収率~中程度の収率をもたらす場合がある。4-アミノ-5-フルオロ-3-ハロ-6-(置換)ピコリナートを、高価な化学試薬(例えば、CsFなど)に頼ることを必要とすることなく調製するための、改善された、かつ、より費用効率的な方法を提供することが好都合であると思われる。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】米国特許第6,297,197号

【特許文献2】米国特許第6,784,137号

【特許文献3】米国特許第7,314,849号

【特許文献4】米国特許第7,432,227号

【特許文献5】米国特許出願第13/356,691号

【特許文献6】米国特許出願第13/356,686号

【発明の概要】

【0006】

10

20

30

40

50

本明細書中には、4-アミノ-5-フルオロ-3-ハロ-6-(置換)ピコリナートを調製するためのプロセスが提供される。より具体的には、本明細書中には、クロロピコリノイルクロリドをフルオロピコリノイルフルオリドに転換する工程を含む、4-アミノ-5-フルオロ-3-ハロ-6-(置換)ピコリナートを調製するためのプロセスが提供される。

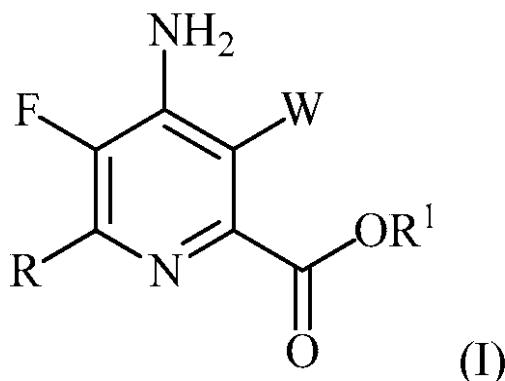
【0007】

1つの実施形態において、本明細書中には、下記の式(I)の化合物：

【0008】

【化1】

10



20

又はその塩、溶媒和物(水和物を含む)、アイソトポログ(isotopologue)若しくは多形体

(但し、式(I)において、

Wは、Cl、Br又はIを表す；

Rは、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ハロアルキル、C₁～C₄アルコキシ又はC₁～C₄ハロアルコキシから独立して選択される1個～4個の置換基により置換されるC₁～C₄アルキル、シクロプロピル、C₂～C₄アルケニル又はフェニルを表す；かつ

R¹は、C₁～C₁₂アルキル、又は、非置換であるか、若しくは置換されたC₇～C₁₁アリールアルキルを表す)

を調製するためのプロセスであって、

フルオロ置換基を、5-Cl-ピコリノイルクロリド化合物をフッ化物イオンの供給源によりフッ素化して、5-F-ピコリノイルフルオリド化合物を形成することによって式(I)におけるピリジン構造の5位に導入すること；

アミノ置換基を、4-ハロ-ピリジン化合物をアンモニア源によりアミノ化することによって式(I)におけるピリジン構造の4位に導入すること；

W置換基を、3-非置換ピリジン化合物をハロゲン源によりハロゲン化することによって式(I)におけるピリジン構造の3位に導入すること；及び

R置換基を、6-ハロ-ピリジン化合物をR-Me_t化合物とカップリングすることによって式(I)におけるピリジン構造の6位に導入すること(但し、R-Me_t化合物は本明細書中及び他のどこかで定義される)

を含むプロセスが提供される。

【0009】

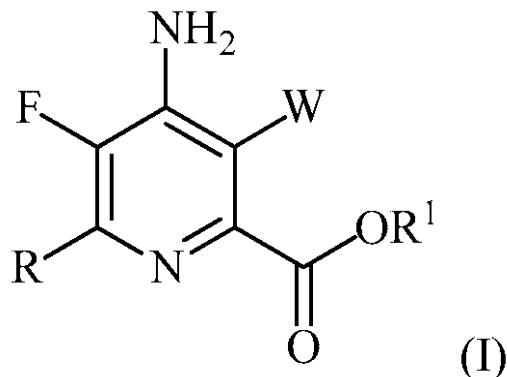
1つの実施形態において、本明細書中には、下記の式(I)の化合物：

【0010】

30

40

【化2】



又はその塩、溶媒和物（水和物を含む）、アイソトポログ若しくは多形体（但し、式（I）において、

Wは、Cl、Br又はIを表す；

Rは、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ハロアルキル、C₁～C₄アルコキシ又はC₁～C₄ハロアルコキシから独立して選択される1個～4個の置換基により置換されるC₁～C₄アルキル、シクロプロピル、C₂～C₄アルケニル又はフェニルを表す；かつ

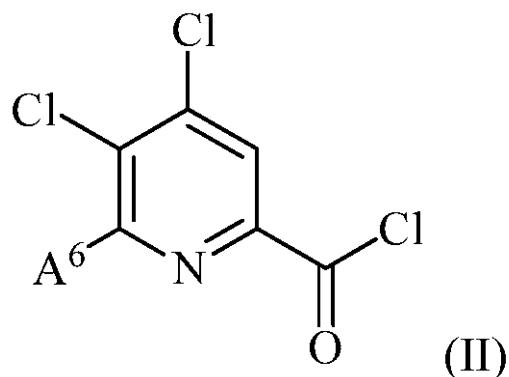
R¹は、C₁～C₁₂アルキル、又は、非置換であるか、若しくは置換されたC₇～C₁₁アリールアルキルを表す）

を調製するためのプロセスであって、

（a）下記の式（II）の化合物：

【0011】

【化3】



（式中、A⁶はハロゲン又はRである）

をフッ化物イオンの供給源によりフッ素化して、下記の式（III）の化合物：

【0012】

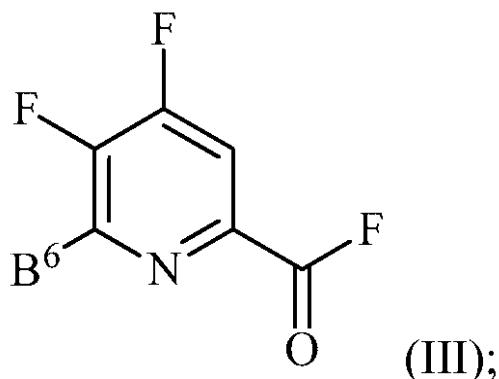
10

20

30

40

【化4】

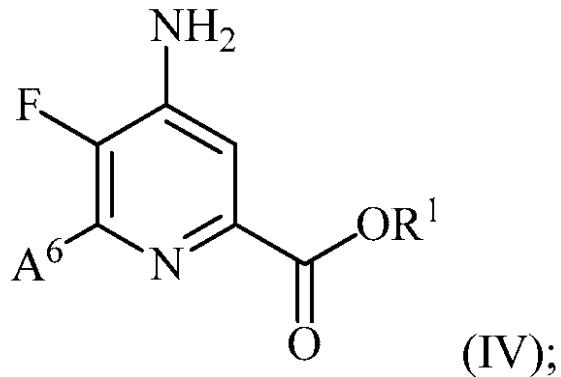
(式中、B⁶はF又はRである)

を形成すること、

及び、式(III)の前記化合物を下記の式(IV)の化合物：

【0013】

【化5】

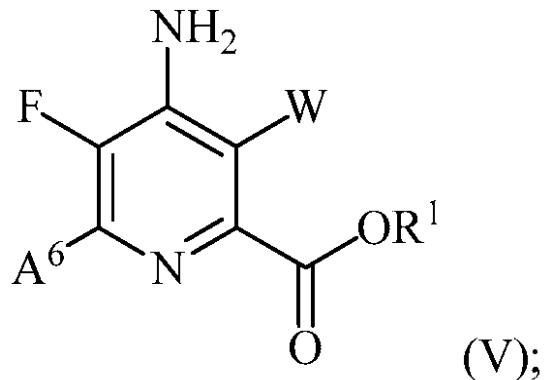


に変換すること；

(b) 式(IV)の化合物をハロゲン源によりハロゲン化して、下記の式(V)：

【0014】

【化6】



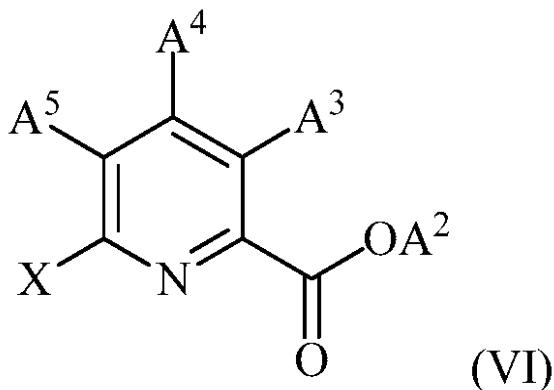
の化合物を形成すること；

並びに

(c) 下記の式(VI)の化合物：

【0015】

【化7】



(式中、

Xは、C1、Br又はIである；

A²は水素又はR¹である；A³は水素又はWである；A⁴は、C1、F、NH₂、NHCOCH₃又は保護されたアミノ基である；A⁵はF又はC1である)

を、遷移金属触媒の存在下、下記の式(VII)の化合物：

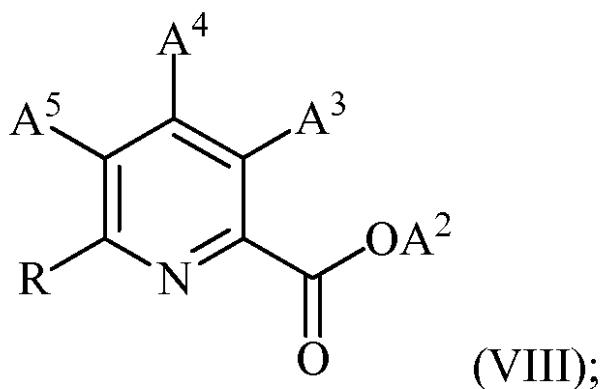
R-Met (VII)

(式中、Metは、Zn-ハリド、Zn-R、トリ(C₁~C₄アルキル)スズ、銅又はB(OR²)(OR³) [式中、R²及びR³はそれが独立して、水素、C₁~C₄アルキルであるか、或いは、一緒になったときにはエチレン基又はプロピレン基を形成する]である)

とカップリングして、下記の式(VIII)の化合物：

【0016】

【化8】



を形成すること

を含み、

変換(c)が、変換(a)及び変換(b)の前に、又は、変換(a)と変換(b)との間ににおいて、又は、変換(a)及び変換(b)の後で行われる場合がある、プロセスが提供される。

【0017】

1つの実施形態において、本明細書中には、下記の式(I)の化合物：

【0018】

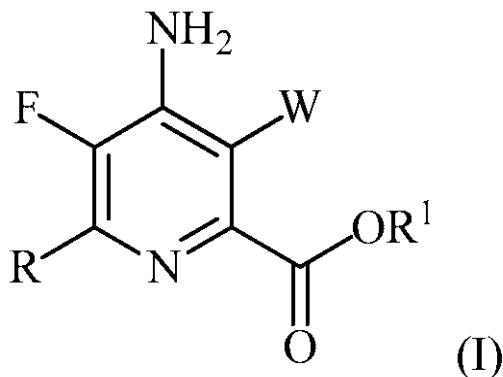
40

20

30

40

【化9】



又はその塩、溶媒和物（水和物を含む）、アイソトポログ若しくは多形体（但し、式（I）において、

Wは、C1、Br又はIを表す；

Rは、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ハロアルキル、C₁～C₄アルコキシ又はC₁～C₄ハロアルコキシから独立して選択される0個～5個の置換基により置換されるC₁～C₄アルキル、シクロプロピル、C₂～C₄アルケニル又はフェニルを表す；かつ

R¹は、C₁～C₁₂アルキル、又は、非置換であるか、若しくは置換されたC₇～C₁₁アリールアルキルを表す）
を調製するためのプロセスであって、

フルオロ置換基を、5-C1-ピコリノイルクロリド化合物をフッ化物イオンの供給源によりフッ素化して、5-F-ピコリノイルフルオリド化合物を形成することによって式（I）におけるピリジン構造の5位に導入すること；

アミノ置換基を、4-ハロ-ピリジン化合物をアンモニア源によりアミノ化することによって式（I）におけるピリジン構造の4位に導入すること；

W置換基を、3-非置換ピリジン化合物をハロゲン源によりハロゲン化することによって式（I）におけるピリジン構造の3位に導入すること；及び

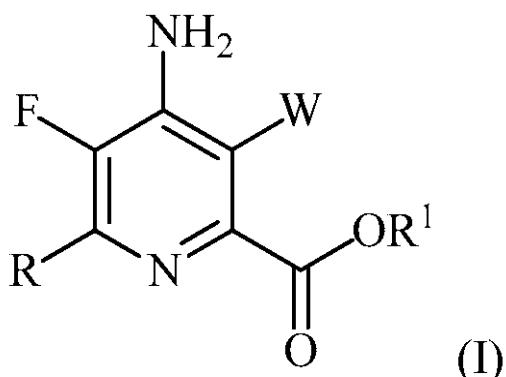
R置換基を、6-ハロ-ピリジン化合物をR-Me_t化合物とカップリングすることによって式（I）におけるピリジン構造の6位に導入すること（但し、R-Me_t化合物は本明細書中及び他のどこかで定義される）
を含むプロセスが提供される。

【0019】

1つの実施形態において、本明細書中には、下記の式（I）の化合物：

【0020】

【化10】



又はその塩、溶媒和物（水和物を含む）、アイソトポログ若しくは多形体（但し、式（I）

50

)において、

Wは、C₁、Br又はIを表す；

Rは、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ハロアルキル、C₁～C₄アルコキシ又はC₁～C₄ハロアルコキシから独立して選択される0個～5個の置換基により置換されるC₁～C₄アルキル、シクロプロピル、C₂～C₄アルケニル又はフェニルを表す；かつ

R¹は、C₁～C₁₂アルキル、又は、非置換であるか、若しくは置換されたC₇～C₁₁アリールアルキルを表す)

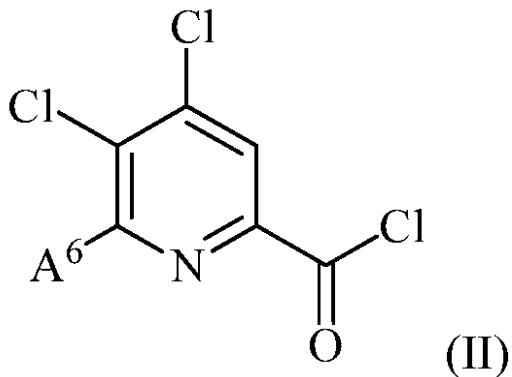
を調製するためのプロセスであって、

(a)下記の式(II)の化合物：

【0021】

【化11】

10



20

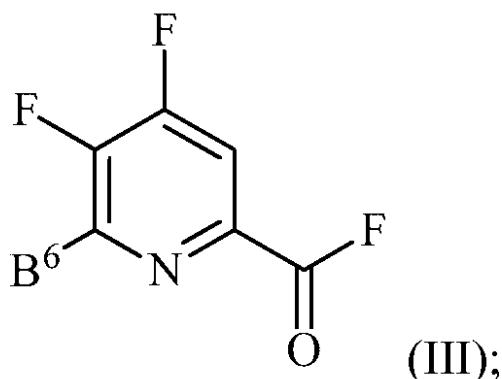
(式中、A⁶はハロゲン又はRである)

をフッ化物イオンの供給源によりフッ素化して、下記の式(III)の化合物：

【0022】

【化12】

30



(式中、B⁶はF又はRである)

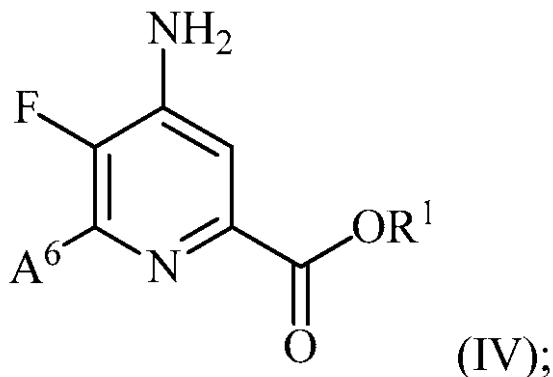
40

を形成すること、

及び、式(III)の前記化合物を下記の式(IV)の化合物：

【0023】

【化13】

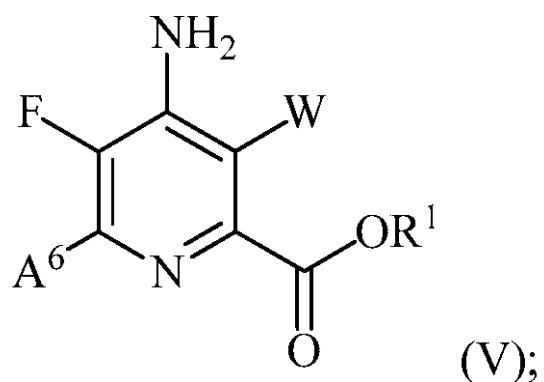


に変換すること；

(b) 式(IV)の化合物をハロゲン源によりハロゲン化して、下記の式(V)の化合物：

【0024】

【化14】



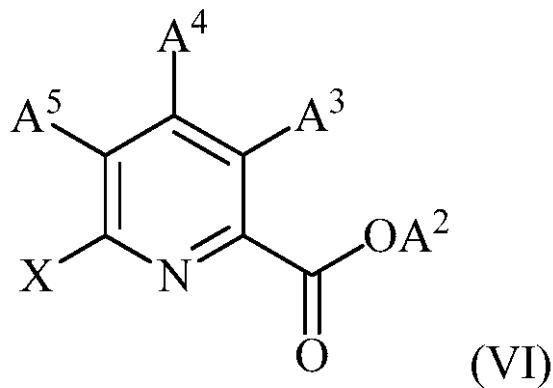
を形成すること；

並びに

(c) 下記の式(VI)の化合物：

【0025】

【化15】



(式中、

Xは、Cl、Br又はIである；

A²は水素又はR¹である；A³は水素又はWである；A⁴は、Cl、F、NH₂、NHCOCH₃又は保護されたアミノ基である；A⁵はF又はClである)

50

を、遷移金属触媒の存在下、下記の式 (VII) の化合物：

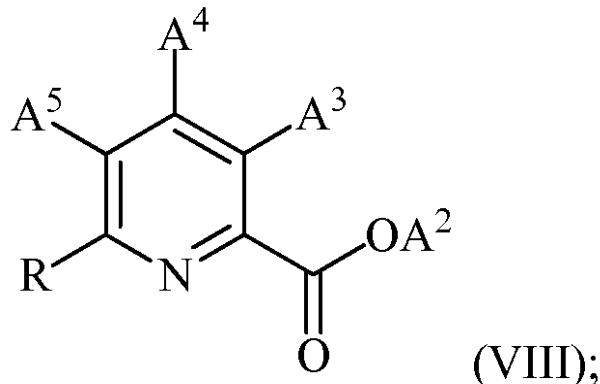
R - Met (VII)

(式中、Met は、Zn - ハリド、Zn - R、トリ (C₁ ~ C₄ アルキル) スズ、銅又はB (OR²) (OR³) [式中、R² 及び R³ はそれぞれが独立して、水素、C₁ ~ C₄ アルキルであるか、或いは、一緒になったときにはエチレン基又はプロピレン基を形成する] である)

とカップリングして、下記の式 (VIII) の化合物：

【0026】

【化16】



10

20

を形成すること

を含み、

変換 (c) が、変換 (a) 及び変換 (b) の前に、又は、変換 (a) と変換 (b) との間ににおいて、又は、変換 (a) 及び変換 (b) の後で行われる場合がある、プロセスが提供される。

【発明を実施するための形態】

【0027】

定義

本明細書中で使用される場合、また、別途示されない限り、本明細書中において与えられる用語「プロセス」は、本明細書中において与えられる化合物を調製するために有用である本明細書中に開示される方法を示す。本明細書中に開示される方法に対する様々な改変（例えば、出発物質、試薬、保護基、溶媒、温度、反応時間、精製）もまた、本開示によって包含される。

30

【0028】

本明細書中で使用される場合、また、別途示されない限り、用語「加える」、用語「反応させる」又は用語「処理する」などは、1つの反応物、試薬、溶媒、触媒又は反応性基などを別の反応物、試薬、溶媒、触媒又は反応性基などと接触させることを意味する。様々な反応物、試薬、溶媒、触媒又は反応性基などを個々に、同時に、又は、別々に加えることができ、また、任意の順序で加えることができる。それらは熱の存在下又は非存在下で加えることができ、また、必要に応じて、不活性雰囲気下において加えることができる。「反応させる」は、その場での形成、又は、反応性基が同一分子に存在する分子内反応を示すことができる。

40

【0029】

本明細書中で使用される場合、また、別途示されない限り、「実質的に完了している」反応、又は、「実質的完了」に至らされる反応は、当該反応がパーセント収率によって約80%を超える所望の生成物を含有すること、1つの実施形態においてはパーセント収率によって約90%を超える所望の生成物を含有すること、別の実施形態においてはパーセント収率によって約95%を超える所望の生成物を含有すること、別の実施形態においてはパーセント収率によって約97%を超える所望の生成物を含有することを意味する。

50

【0030】

本明細書中で使用される場合、また、別途示されない限り、用語「塩」には、本明細書中に開示される化合物に存在することができる酸性基又は塩基性基の様々な塩が含まれるが、これらに限定されない。本質において塩基性である化合物は、様々な無機酸及び有機酸との広範囲の様々な塩を形成することができる。そのような塩基性化合物の塩を調製するために使用され得る酸は、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重酒石酸塩、臭化物、エデト酸カルシウム、カムシラート、炭酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシラート、エストラート、エシラート、フマル酸塩、グルセプタート、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニラート (glycolylarsanilate)、ヘキシリレゾルシナート (hexylresorcinate)、ヒドラバミン、ヒドロキシナフトエ酸塩、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシラート、メチル硫酸塩、ムスカート (muscate)、ナプシラート、硝酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩 / ニリン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トリエチオジド及びパモ酸塩（これらに限定されない）を含めて、アニオンを含む塩を形成する酸である。アミノ基を含む化合物はまた、上述の酸に加えて、様々なアミノ酸との塩を形成することができる。本質において酸性である化合物は、様々なカチオンとの塩基塩を形成することができる。そのような塩の限定されない例には、アルカリ金属又はアルカリ土類金属の塩が含まれ、いくつかの実施形態においては、カルシウム、マグネシウム、ナトリウム、リチウム、亜鉛、カリウム及び鉄の塩が含まれる。本質において酸性である化合物はまた、アミノ基を含む化合物との塩基塩を形成することができる。
。

【0031】

本明細書中で使用される場合、また、別途示されない限り、用語「水和物」は、非共有結合の分子間力によって結合する化学量論的量又は非化学量論的量の水をさらに含む化合物又はその塩を意味する。

【0032】

本明細書中で使用される場合、また、別途示されない限り、用語「溶媒和物」は、1つ又はそれ以上の溶媒分子が化合物に会合することから形成される溶媒和物を意味する。用語「溶媒和物」は、様々な水和物（例えば、一水和物、二水和物、三水和物及び四水和物など）を含む。

【0033】

本明細書中で使用される場合、また、別途示されない限り、用語「多形体」は、化合物又はその複合体の固体の結晶形態を意味する。同じ化合物の様々な異なる多形体は、異なる物理的性質、化学的性質及び / 又は分光学的性質を示すことができる。

【0034】

用語「アルキル」、用語「アルケニル」及び用語「アルキニル」、同様にまた、派生用語、例えば、「アルコキシ」、「アシル」、「アルキルチオ」及び「アルキルスルホニル」などは、本明細書中で使用される場合、それらの範囲内において、直鎖成分、分岐鎖成分及び環式成分を含む。具体的に別途明記される場合を除き、それぞれが非置換である場合があり、或いは、置換基が立体的に適合し、かつ、化学結合の諸規則及び歪みエネルギーが満たされるならば、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、C₁ ~ C₆アシル、ホルミル、シアノ、アリールオキシ又はアリール（これらに限定されない）から選択される1つ又はそれ以上の置換基により置換される場合がある。用語「アルケニル」及び用語「アルキニル」は、1つ又はそれ以上の不飽和結合を含むことが意図される。

【0035】

用語「アリールアルキル」は、本明細書中で使用される場合、合計で7個 ~ 11個の炭素原子を有するフェニル置換されたアルキル基、例えば、ベンジル (-C₆H₅CH₂)、2-メチルナフチル (-C₆H₄CH₃)、及び、1-又は2-フェネチル (-C₆H₄CH₂CH₃) 又は -CH₂(CH₃)C₆H₅)などを示す。フェニル基は自身が非置

換である場合があり、或いは、ハロゲン、ニトロ、シアノ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、ハロゲン化C₁～C₆アルキル、ハロゲン化C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆アルキルチオ、C(O)OC₁～C₆アルキルから独立して選択される1つ又はそれ以上の置換基により置換される場合があり、又は、置換基が立体的に適合し、かつ、化学結合の諸規則及び歪みエネルギーが満たされるならば、2つの隣接する置換基が一緒にになる場合、-O(CH₂)_nO-（式中、n=1又は2）として置換される場合がある。

【0036】

具体的に別途限定される場合を除き、用語「ハロゲン」、同様にまた、派生用語、例えば、「ハロ」などは、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素を示す。

10

【0037】

本明細書中で使用される場合、また、別途示されない限り、用語「アミノ」又は用語「アミノ基」は、式-NH₂、式-NH（アルキル）、式-NH（アリール）、式-N（アルキル）₂、式-N（アリール）₂又は式-N（アルキル）（アリール）の一価基を意味する。

【0038】

アミノ保護基、例えば、アミド基（例えば、-C(=O)R^{a a}）などには、下記のものが含まれるが、それらに限定されない：ホルムアミド、アセトアミド、クロロアセトアミド、トリクロロアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、フェニルアセトアミド、3-フェニルプロパンアミド、ピコリンアミド、3-ピリジルカルボキサミド、N-ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、ベンズアミド、p-フェニルベンズアミド、o-ニトロフェニルアセトアミド、o-ニトロフェノキシアセトアミド、アセトアセトアミド、(N'-ジチオベンジルオキシカルボニルアミノ)アセトアミド、3-(p-ヒドロキシフェニル)プロパンアミド、3-(o-ニトロフェニル)プロパンアミド、2-メチル-2-(o-ニトロフェノキシ)プロパンアミド、2-メチル-2-(o-フェニルアゾフェノキシ)プロパンアミド、4-クロロブタンアミド、3-メチル-3-ニトロブタンアミド、o-ニトロシンナミド、N-アセチルメチオニン誘導体、o-ニトロベンズアミド及びo-(ベンゾイルオキシメチル)ベンズアミド。

20

【0039】

アミノ保護基、例えば、カルバマート基（例えば、-C(=O)OR^{a a}）などには、下記のものが含まれるが、それらに限定されない：メチルカルバマート、エチルカルバマート、9-フルオレニルメチルカルバマート(Fmoc)、9-(2-スルホ)フルオレニルメチルカルバマート、9-(2,7-ジブロモ)フルオレニルメチルカルバマート、2,7-ジ-t-ブチル-[9-(10,10-ジオキソ-10,10,10,10-テトラヒドロチオキサンチル)]メチルカルバマート(DBD-Tmoc)、4-メトキシフェナシルカルバマート(Phenoc)、2,2,2-トリクロロエチルカルバマート(Troc)、2-トリメチルシリルエチルカルバマート(Teoc)、2-フェニルエチルカルバマート(hz)、1-(1-アダマンチル)-1-メチルエチルカルバマート(Adroc)、1,1-ジメチル-2-ハロエチルカルバマート、1,1-ジメチル-2,2-ジブロモエチルカルバマート(DB-t-BOC)、1,1-ジメチル-2,2-トリクロロエチルカルバマート(TCBOC)、1-メチル-1-(4-ビフェニル)エチルカルバマート(Bpoc)、1-(3,5-ジ-t-ブチルフェニル)-1-メチルエチルカルバマート(t-Bumeoc)、2-(2'-及び4'-ピリジル)エチルカルバマート(Pyoc)、2-(N,N-ジシクロヘキシルカルボキサミド)エチルカルバマート、t-ブチルカルバマート(BOC)、1-アダマンチルカルバマート(Adoc)、ビニルカルバマート(Voc)、アリルカルバマート(Alloc)、1-イソプロピルアリルカルバマート(Ipaoc)、シンナミルカルバマート(Coc)、4-ニトロシンナミルカルバマート(Noc)、8-キノリルカルバマート、N-ヒドロキシピペリジニルカルバマート、アルキルジチオカルバマート、ベンジルカルバマート(Cbz)、p-メトキシベンジルカルバマート(Moz)、p-ニトロベンジルカルバ

30

40

50

マート、p - プロモベンジルカルバマート、p - クロロベンジルカルバマート、2 , 4 - ジクロロベンジルカルバマート、4 - メチルスルフィニルベンジルカルバマート (M s z) 、9 - アントリルメチルカルバマート、ジフェニルメチルカルバマート、2 - メチルチオエチルカルバマート、2 - メチルスルホニルエチルカルバマート、2 - (p - トルエンスルホニル) エチルカルバマート、[2 - (1 , 3 - ジチアニル)] メチルカルバマート (D m o c) 、4 - メチルチオフェニルカルバマート (M t p c) 、2 , 4 - ジメチルチオフェニルカルバマート (B m p c) 、2 - ホスホニオエチルカルバマート (P e o c) 、2 - トリフェニルホスホニオイソプロピルカルバマート (P p o c) 、1 , 1 - ジメチル - 2 - シアノエチルカルバマート、m - クロロ - p - アシルオキシベンジルカルバマート、p - (ジヒドロキシボリル) ベンジルカルバマート、5 - ベンゾイソオキサゾリルメチルカルバマート、2 - (トリフルオロメチル) - 6 - クロモニルメチルカルバマート (T c r o c) 、m - ニトロフェニルカルバマート、3 , 5 - ジメトキシベンジルカルバマート、o - ニトロベンジルカルバマート、3 , 4 - ジメトキシ - 6 - ニトロベンジルカルバマート、フェニル (o - ニトロフェニル) メチルカルバマート、t - アミルカルバマート、S - ベンジルチオカルバマート、p - シアノベンジルカルバマート、シクロブチルカルバマート、シクロヘキシルカルバマート、シクロペンチルカルバマート、シクロプロピルメチルカルバマート、p - デシルオキシベンジルカルバマート、2 , 2 - ジメトキシカルボニルビニルカルバマート、o - (N , N - ジメチルカルボキサミド) ベンジルカルバマート、1 , 1 - ジメチル - 3 - (N , N - ジメチルカルボキサミド) プロピルカルバマート、1 , 1 - ジメチルプロピニルカルバマート、ジ (2 - ピリジル) メチルカルバマート、2 - フラニルメチルカルバマート、2 - ヨードエチルカルバマート、イソボリニルカルバマート、イソブチルカルバマート、イソニコチニルカルバマート、p - (p ' - メトキシフェニルアゾ) ベンジルカルバマート、1 - メチルシクロブチルカルバマート、1 - メチルシクロヘキシルカルバマート、1 - メチル - 1 - シクロプロピルメチルカルバマート、1 - メチル - 1 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) エチルカルバマート、1 - メチル - 1 - (p - フェニルアゾフェニル) エチルカルバマート、1 - メチル - 1 - フェニルエチルカルバマート、1 - メチル - 1 - (4 - ピリジル) エチルカルバマート、フェニルカルバマート、p - (フェニルアゾ) ベンジルカルバマート、2 , 4 , 6 - トリ - t - ブチルフェニルカルバマート、4 - (トリメチルアンモニウム) ベンジルカルバマート及び2 , 4 , 6 - トリメチルベンジルカルバマート。

【 0040 】

アミノ保護基、例えば、スルホンアミド基 (例えは、- S (= O) ₂ R ^{a a}) などには、下記のものが含まれるが、それらに限定されない : p - トルエンスルホンアミド (T s) 、ベンゼンスルホンアミド、2 , 3 , 6 - トリメチル - 4 - メトキシベンゼンスルホンアミド (M t r) 、2 , 4 , 6 - トリメトキシベンゼンスルホンアミド (M t b) 、2 , 6 - ジメチル - 4 - メトキシベンゼンスルホンアミド (P m e) 、2 , 3 , 5 , 6 - テトラメチル - 4 - メトキシベンゼンスルホンアミド (M t e) 、4 - メトキシベンゼンスルホンアミド (M b s) 、2 , 4 , 6 - トリメチルベンゼンスルホンアミド (M t s) 、2 , 6 - ジメトキシ - 4 - メチルベンゼンスルホンアミド (i M d s) 、2 , 2 , 5 , 7 , 8 - ペンタメチルクロマン - 6 - スルホンアミド (P m c) 、メタンスルホンアミド (M s) 、- トリメチルシリルエタンスルホンアミド (S E S) 、9 - アントラセンスルホンアミド、4 - (4 ' , 8 ' - ジメトキシナフチルメチル) ベンゼンスルホンアミド (D N M B S) 、ベンジルスルホンアミド、トリフルオロメチルスルホンアミド及びフェナシルスルホンアミド。

【 0041 】

他のアミノ保護基には、下記のものが含まれるが、それらに限定されない : フエノチアジニル - (10) - カルボニル誘導体、N ' - p - トルエンスルホニルアミノカルボニル誘導体、N ' - フェニルアミノチオカルボニル誘導体、N - ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、N - アセチルメチオニン誘導体、4 , 5 - ジフェニル - 3 - オキサゾリン - 2 - オン、N - フタルイミド、N - ジチアスクシンイミド (D t s) 、N - 2 , 3 - ジフェニ

10

20

30

40

50

ルマレイミド、N - 2 , 5 - ジメチルピロール、N - 1 , 1 , 4 , 4 - テトラメチルジシリルアザシクロペンタン付加物 (S T A B A S E) 、5 - 置換された1 , 3 - ジメチル - 1 , 3 , 5 - トリアザシクロヘキサン - 2 - オン、5 - 置換された1 , 3 - ジベンジル - 1 , 3 , 5 - トリアザシクロヘキサン - 2 - オン、1 - 置換された3 , 5 - ジニトロ - 4 - ピリドン、N - メチルアミン、N - アリルアミン、N - [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチルアミン (S E M) 、N - 3 - アセトキシプロピルアミン、N - (1 - イソプロピル - 4 - ニトロ - 2 - オキソ - 3 - ピロリン (pyroolin) - 3 - イル) アミン、第四級アンモニウム塩、N - ベンジルアミン、N - ジ (4 - メトキシフェニル) メチルアミン、N - 5 - ジベンゾスペリルアミン、N - トリフォニルメチルアミン (T r) 、N - [(4 - メトキシフェニル) ジフェニルメチル] アミン (M M T r) 、N - 9 - フェニルフルオレニルアミン (P h F) 、N - 2 , 7 - ジクロロ - 9 - フルオレニルメチレンアミン、N - フェロセニルメチルアミノ (F c m) 、N - 2 - ピコリルアミノN' - オキシド、N - 1 , 1 - ジメチルチオメチレンアミン、N - ベンジリデンアミン、N - p - メトキシベンジリデンアミン、N - ジフェニルメチレンアミン、N - [(2 - ピリジル) メチル] メチレンアミン、N - (N' , N' - ジメチルアミノメチレン) アミン、N , N' - イソプロピリデンジアミン、N - p - ニトロベンジリデンアミン、N - サリチリデンアミン、N - 5 - クロロサリチリデンアミン、N - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) フェニルメチレンアミン、N - シクロヘキシリデンアミン、N - (5 , 5 - ジメチル - 3 - オキソ - 1 - シクロヘキセニル) アミン、N - ボラン誘導体、N - ジフェニルボリン酸誘導体、N - [フェニル (ペンタカルボニルクロム - 又はタングステン) カルボニル] アミン、N - 銅キレート、N - 亜鉛キレート、N - ニトロアミン、N - ニトロソアミン、アミンN - オキシド、ジフェニルホスフィンアミド (D p p) 、ジメチルチオホスフィンアミド (M p t) 、ジフェニルチオホスフィンアミド (P p t) 、ジアルキルホスホルアミダート、ジベンジルホスホルアミダート、ジフェニルホスホルアミダート、ベンゼンスルフェンアミド、o - ニトロベンゼンスルフェンアミド (N p s) 、2 , 4 - ジニトロベンゼンスルフェンアミド、ペンタクロロベンゼンスルフェンアミド、2 - ニトロ - 4 - メトキシベンゼンスルフェンアミド、トリフェニルメチルスルフェンアミド及び3 - ニトロピリジンスルフェンアミド (N p y s) 。

【0042】

本明細書中で使用される場合、また、別途示されない限り、用語「置換 (された)」又は用語「置換」は、化学構造又は化学成分を記述するために使用されるとき、その水素原子の1つ又はそれ以上が下記の置換基により置き換えられるその構造又は成分の誘導体を示す：例えば、限定されないが、アルキル、アルケニル、アルキニル及びシクロアルキル；アルコキシアルキル；アロイル；重水素、ハロ；ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）；ヘテロシクロアルキル；ハロアルコキシ（例えば、トリフルオロメトキシ）；ヒドロキシ；アルコキシ；シクロアルキルオキシ；ヘテロシクロオキシ；オキソ；アルカノイル；アリール；ヘテロアリール（例えば、インドリル、イミダゾリル、フリル、チエニル、チアゾリル、ピロリジル、ピリジル及びピリミジル）；アリールアルキル；アルキルアリール；ヘテロアリール；ヘテロアリールアルキル；アルキルヘテロアリール；ヘテロシクロ；ヘテロシクロアルキル - アルキル；アリールオキシ；アルカノイルオキシ；アミノ；アルキルアミノ；アリールアミノ；アリールアルキルアミノ；シクロアルキルアミノ；ヘテロシクロアミノ；一置換アミノ及び二置換アミノ；アルカノイルアミノ；アロイルアミノ；アラルカノイルアミノ；アミノアルキル；カルバミル（例えば、CONH₂）；置換カルバミル（例えば、CONH - アルキル、CONH - アリール、CONH - アリールアルキル、又は、2つの置換基が窒素上に存在する場合）；カルボニル；アルコキシカルボニル；カルボキシ；シアノ；エステル；エーテル；グアニジノ；ニトロ；スルホニル；アルキルスルホニル；アリールスルホニル；アリールアルキルスルホニル；スルホニアミド（例えば、SO₂NH₂）；置換スルホニアミド；チオール；アルキルチオ；アリールチオ；アリールアルキルチオ；シクロアルキルチオ；ヘテロシクロチオ；アルキルチオノ；アリールチオノ；及びアリールアルキルチオノ。いくつかの実施形態において、置

10

20

30

40

50

換基自身が、1つ又はそれ以上の化学成分（例えば、本明細書中に記載される様々な化学成分など、これらに限定されない）により置換される場合がある。

【0043】

本明細書中で使用される場合、また、別途示されない限り、用語「約」は、与えられる値が近似であることを規定するために使用される。例えば、用語「約」は、反応温度に関連して使用される場合、30%以内の温度のずれ、25%以内の温度のずれ、20%以内の温度のずれ、15%以内の温度のずれ、10%以内の温度のずれ、又は、5%以内の温度のずれが、示される温度によって包含されることを意味する。同様に、用語「約」は、反応時間に関連して使用される場合、30%以内の期間のずれ、25%以内の期間のずれ、20%以内の期間のずれ、15%以内の期間のずれ、10%以内の期間のずれ、又は、5%以内の期間のずれが、示される期間によって包含されることを意味する。

10

【0044】

本開示は、下記の詳細な記載及び例示的な実施例（これらは、限定されない実施形態を例示するために意図される）を参照することによってより十分に理解することができる。

【0045】

プロセス

本明細書中には、4-アミノ-5-フルオロ-3-ハロ-6-(置換)ピコリナートを調製するためのプロセスが提供される。より具体的には、本明細書中には、クロロピコリノイルクロリドをフルオロピコリノイルフルオリドに転換する工程を含む、4-アミノ-5-フルオロ-3-ハロ-6-(置換)ピコリナートを調製するためのプロセスが提供される。

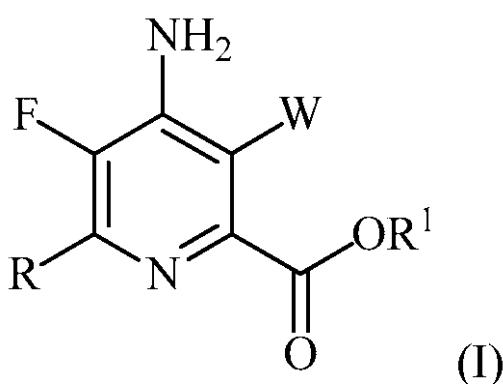
20

【0046】

1つの実施形態において、本明細書中には、下記の式(I)の化合物：

【0047】

【化17】



又はその塩、溶媒和物（水和物を含む）、アイソトポログ若しくは多形体（但し、式(I)において、

Wは、C1、Br又はIを表す；

40

Rは、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ハロアルキル、C₁～C₄アルコキシ又はC₁～C₄ハロアルコキシから独立して選択される1個～4個の置換基により置換されるC₁～C₄アルキル、シクロプロピル、C₂～C₄アルケニル又はフェニルを表す；かつ

R¹は、C₁～C₁₂アルキル、又は、非置換であるか、若しくは置換されたC₇～C₁₁アリールアルキルを表す）

を調製するためのプロセスであって、

フルオロ置換基を、5-C1-ピコリノイルクロリド化合物をフッ化物イオンの供給源によりフッ素化して、5-F-ピコリノイルフルオリド化合物を形成することによって式(I)におけるピリジン構造の5位に導入すること；

50

アミノ置換基を、4-ハロ-ピリジン化合物をアンモニア源によりアミノ化することによって式(I)におけるピリジン構造の4位に導入すること；

W置換基を、3-非置換ピリジン化合物をハロゲン源によりハロゲン化することによって式(I)におけるピリジン構造の3位に導入すること；及び

R置換基を、6-ハロ-ピリジン化合物をR-Me_t化合物とカップリングすることによって式(I)におけるピリジン構造の6位に導入すること（但し、R-Me_t化合物は本明細書中及び他のどこかで定義される）

を含むプロセスが提供される。

【0048】

1つの実施形態において、Rは、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ハロアルキル、C₁～C₄アルコキシ又はC₁～C₄ハロアルコキシから独立して選択される1個～4個の置換基により置換されるフェニルである。1つの実施形態において、Rは、4-置換フェニル、2,4-二置換フェニル、2,3,4-三置換フェニル、2,4,5-三置換フェニル及び2,3,4,6-四置換フェニルであり、但し、この場合、それぞれの置換基が独立して、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ハロアルキル、C₁～C₄アルコキシ又はC₁～C₄ハロアルコキシから選択される。

【0049】

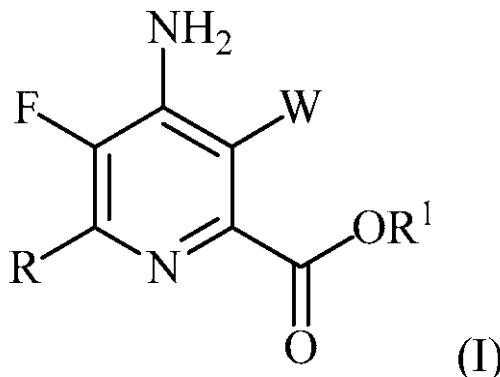
1つの実施形態において、本明細書中には、下記の式(I)の化合物：

【0050】

【化18】

10

20



30

又はその塩、溶媒和物（水和物を含む）、アイソトポログ若しくは多形体（但し、式(I)において、

Wは、C₁、Br又はIを表す；

Rは、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ハロアルキル、C₁～C₄アルコキシ又はC₁～C₄ハロアルコキシから独立して選択される1個～4個の置換基により置換されるC₁～C₄アルキル、シクロプロビル、C₂～C₄アルケニル又はフェニルを表す；かつ

R¹は、C₁～C₁₂アルキル、又は、非置換であるか、若しくは置換されたC₇～C₁₁アリールアルキルを表す）

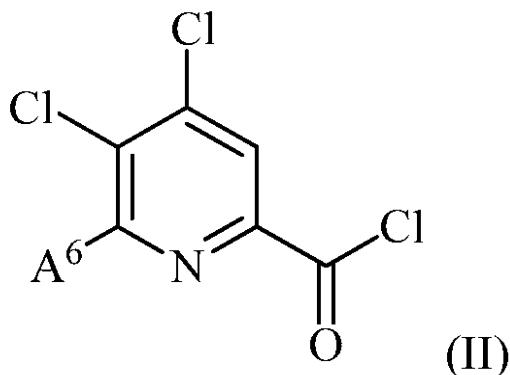
40

を調製するためのプロセスであって、

(a) 下記の式(II)の化合物：

【0051】

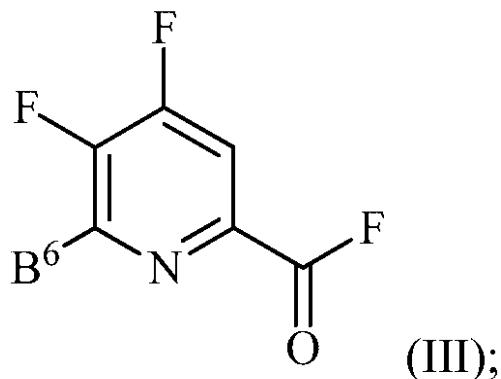
【化19】

(式中、A⁶はハロゲン又はRである)

をフッ化物イオンの供給源によりフッ素化して、下記の式(III)の化合物：

【0052】

【化20】

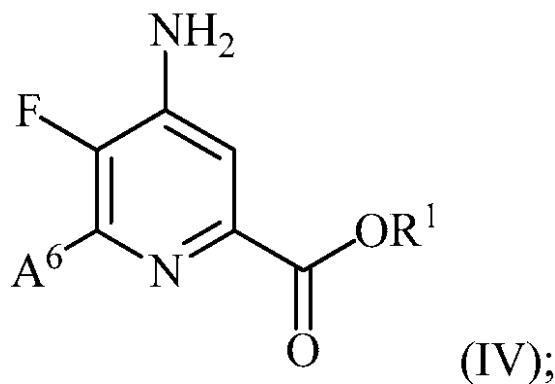
(式中、B⁶はF又はRである)

を形成すること、

及び、式(III)の化合物を下記の式(IV)の化合物：

【0053】

【化21】



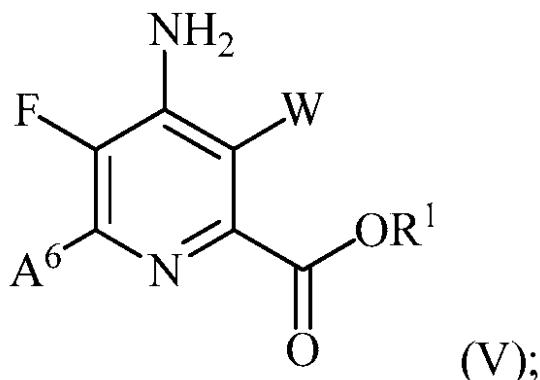
に変換すること；

(b) 式(IV)の化合物をハロゲン源によりハロゲン化して、下記の式(V)の化合物

：

【0054】

【化22】



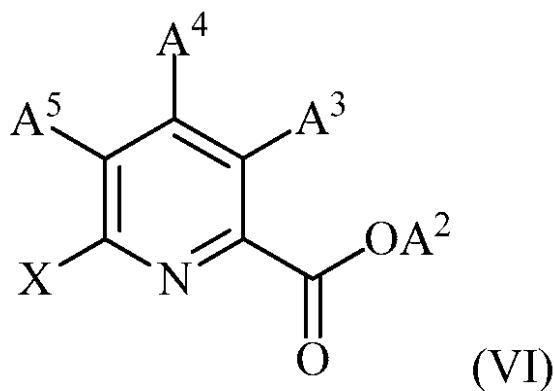
を形成すること；

並びに

(c) 下記の式(VI)の化合物：

【0055】

【化23】



(式中、

Xは、Cl、Br又はIである；

A²は水素又はR¹である；A³は水素又はWである；A⁴は、Cl、F、NH₂、NHCOCH₃又は保護されたアミノ基である；A⁵はF又はClである)

を、遷移金属触媒の存在下、下記の式(VII)の化合物：

R-Met (VII)

(式中、Metは、Zn-ハリド、Zn-R、トリ(C₁~C₄アルキル)スズ、銅又はB(OR²)(OR³) [式中、R²及びR³はそれぞれが独立して、水素、C₁~C₄アルキルであるか、或いは、一緒になったときにはエチレン基又はプロピレン基を形成する]である)

とカップリングして、下記の式(VIII)の化合物：

【0056】

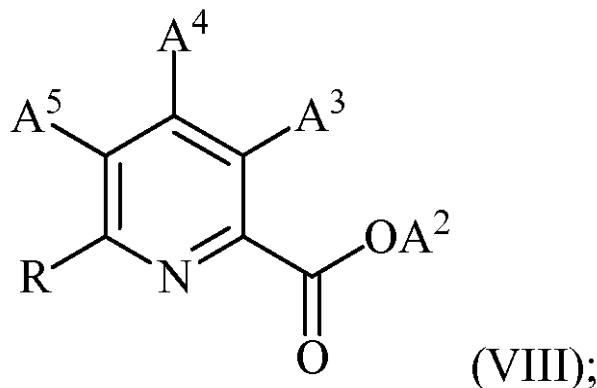
10

20

30

40

【化24】



を形成すること

を含み、

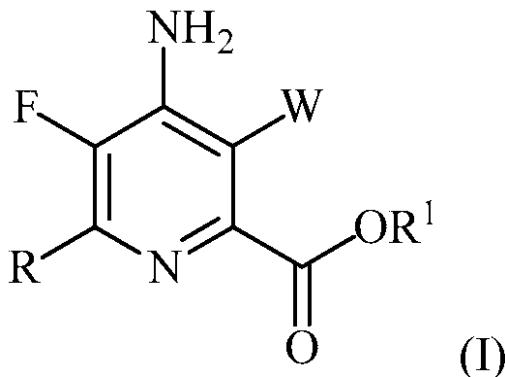
変換(c)が、変換(a)及び変換(b)の前に、又は、変換(a)と変換(b)との間ににおいて、又は、変換(a)及び変換(b)の後で行われる場合がある、プロセスが提供される。

【0057】

1つの実施形態において、本明細書中には、下記の式(I)の化合物：

【0058】

【化25】



又はその塩、溶媒和物(水和物を含む)、アイソトポログ若しくは多形体(但し、式(I)において、

Wは、C1、Br又はIを表す；

Rは、ハロゲン、C1～C4アルキル、C1～C4ハロアルキル、C1～C4アルコキシ又はC1～C4ハロアルコキシから独立して選択される0個～5個の置換基により置換されるC1～C4アルキル、シクロプロピル、C2～C4アルケニル又はフェニルを表す；かつ

R1は、C1～C12アルキル、又は、非置換であるか、若しくは置換されたC7～C11アリールアルキルを表す)

を調製するためのプロセスであって、

フルオロ置換基を、5-C1-ピコリノイルクロリド化合物をフッ化物イオンの供給源によりフッ素化して、5-F-ピコリノイルフルオリド化合物を形成することによって式(I)におけるピリジン構造の5位に導入すること；

アミノ置換基を、4-ハロ-ピリジン化合物をアンモニア源によりアミノ化することによって式(I)におけるピリジン構造の4位に導入すること；

W置換基を、3-非置換ピリジン化合物をハロゲン源によりハロゲン化することによって式(I)におけるピリジン構造の3位に導入すること；及び

10

20

30

40

50

R 置換基を、6-ハロ-ピリジン化合物をR-Me t化合物とカップリングすることによって式(I)におけるピリジン構造の6位に導入すること(但し、R-Me t化合物は本明細書中及び他のどこかで定義される)を含むプロセスが提供される。

【0059】

1つの実施形態において、Rは、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ハロアルキル、C₁～C₄アルコキシ又はC₁～C₄ハロアルコキシから独立して選択される0個～5個の置換基により置換されるフェニルである。1つの実施形態において、Rは、4-置換フェニル、2,4-二置換フェニル、2,3,4-三置換フェニル、2,4,5-三置換フェニル及び2,3,4,6-四置換フェニルであり、但し、この場合、それぞれの置換基が独立して、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ハロアルキル、C₁～C₄アルコキシ又はC₁～C₄ハロアルコキシから選択される。

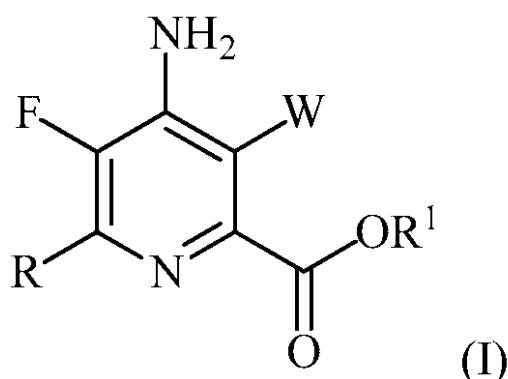
10

【0060】

1つの実施形態において、本明細書中には、下記の式(I)の化合物：

【0061】

【化26】



又はその塩、溶媒和物(水和物を含む)、アイソトポログ若しくは多形体(但し、式(I)において、

30

Wは、C1、Br又はIを表す；

Rは、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ハロアルキル、C₁～C₄アルコキシ又はC₁～C₄ハロアルコキシから独立して選択される0個～5個の置換基により置換されるC₁～C₄アルキル、シクロプロビル、C₂～C₄アルケニル又はフェニルを表す；かつ

R¹は、C₁～C₁₂アルキル、又は、非置換であるか、若しくは置換されたC₇～C₁₁アリールアルキルを表す)

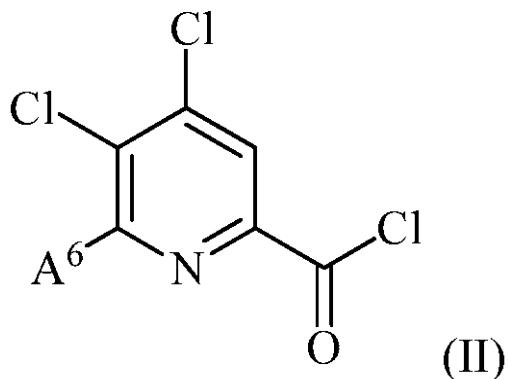
を調製するためのプロセスであって、

(a)下記の式(II)の化合物：

【0062】

40

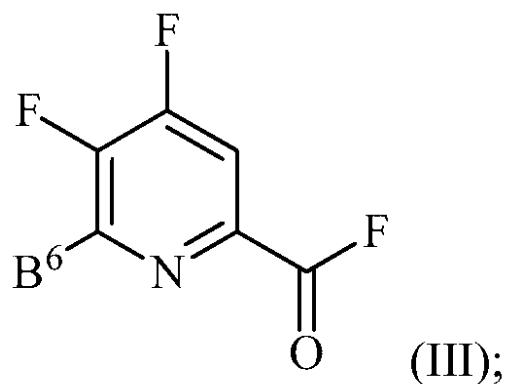
【化27】

(式中、A⁶はハロゲン又はRである)

をフッ化物イオンの供給源によりフッ素化して、下記の式(III)の化合物：

【0063】

【化28】

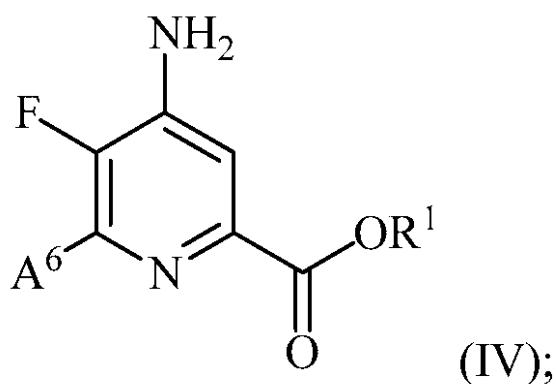
(式中、B⁶はF又はRである)

を形成すること、

及び、式(III)の化合物を下記の式(IV)の化合物：

【0064】

【化29】



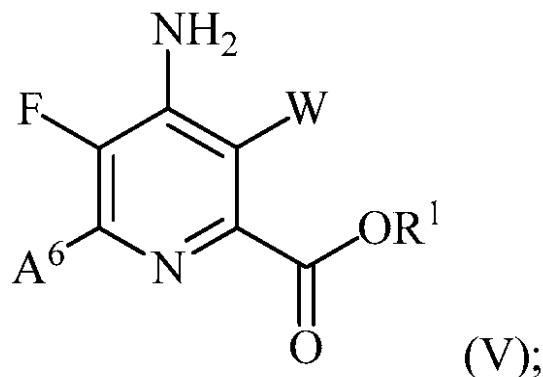
に変換すること；

(b) 式(IV)の化合物をハロゲン源によりハロゲン化して、下記の式(V)の化合物

：

【0065】

【化30】



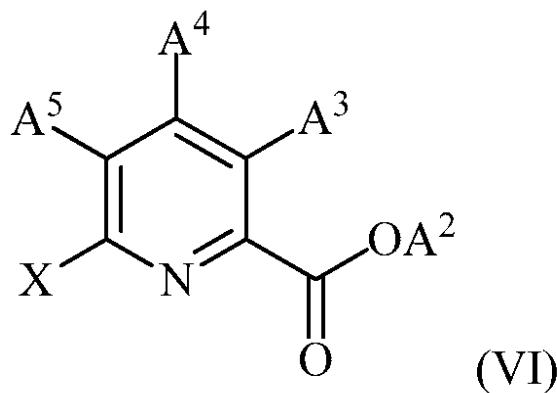
を形成すること；

並びに

(c) 下記の式(VI)の化合物：

【0066】

【化31】



(式中、

30

Xは、Cl、Br又はIである；

A²は水素又はR¹である；A³は水素又はWである；A⁴は、Cl、F、NH₂、NHCOCH₃又は保護されたアミノ基である；A⁵はF又はClである)

を、遷移金属触媒の存在下、下記の式(VII)の化合物：

R-Met (VII)

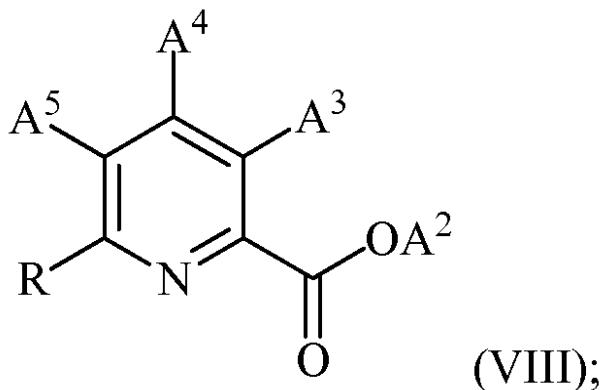
(式中、Metは、Zn-ハリド、Zn-R、トリ(C₁~C₄アルキル)スズ、銅又はB(OR²)(OR³) [式中、R²及びR³はそれぞれが独立して、水素、C₁~C₄アルキルであるか、或いは、一緒になったときにはエチレン基又はプロピレン基を形成する]である)

40

とカップリングして、下記の式(VIII)の化合物：

【0067】

【化32】



を形成すること

を含むプロセスが提供される。

【0068】

この場合、変換(c)が、変換(a)及び変換(b)の前に、又は、変換(a)と変換(b)との間において、又は、変換(a)及び変換(b)の後で行われる場合がある。

【0069】

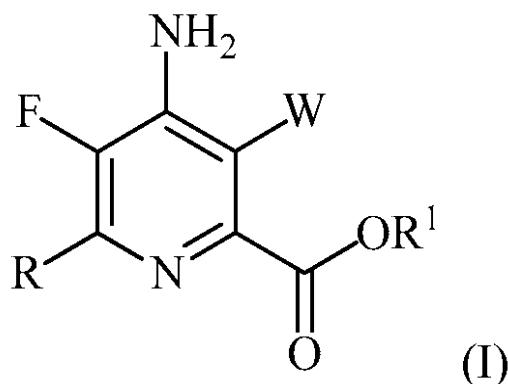
変換(c)が行われる順序は、当分野において公知である反応条件に基づいて調節される場合がある。例えば、1つの実施形態において、変換(c)が変換(a)及び変換(b)の前に行われる場合がある。別の実施形態において、変換(c)が変換(a)と変換(b)との間において行われる場合がある。さらに別の実施形態において、変換(c)が変換(a)及び変換(b)の後で行われる場合がある。

【0070】

1つの実施形態において、本明細書中には、下記の式(I)の化合物：

【0071】

【化33】



又はその塩、溶媒和物(水和物を含む)、アイソトポログ若しくは多形体(但し、式(I))において、

Wは、C1、Br又はIを表す；

Rは、ハロゲン、C1～C4アルキル、C1～C4ハロアルキル、C1～C4アルコキシ又はC1～C4ハロアルコキシから独立して選択される1個～4個の置換基により置換されるC1～C4アルキル、シクロプロピル、C2～C4アルケニル又はフェニルを表す；かつ

R1は、C1～C12アルキル、又は、非置換であるか、若しくは置換されたC7～C11アリールアルキルを表す)

を調製するためのプロセスであって、

(a)下記の式(II)の化合物：

【0072】

10

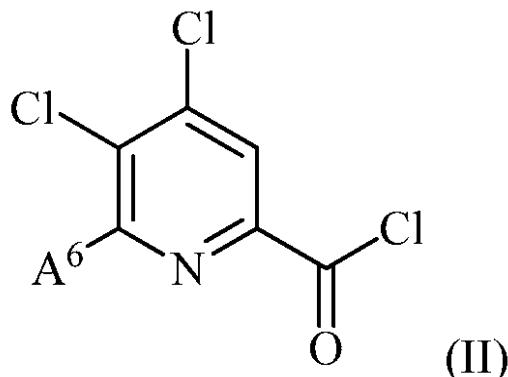
20

30

40

50

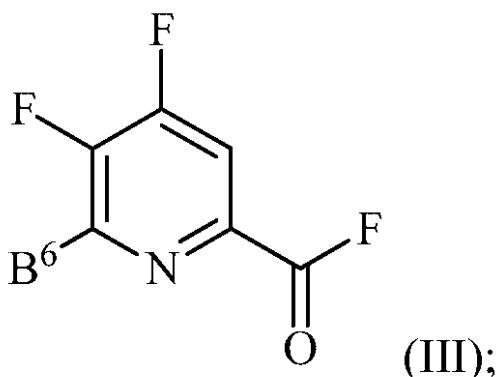
【化34】

(式中、A⁶はハロゲン又はRである)

をフッ化物イオンの供給源によりフッ素化して、下記の式(III)の化合物：

【0073】

【化35】

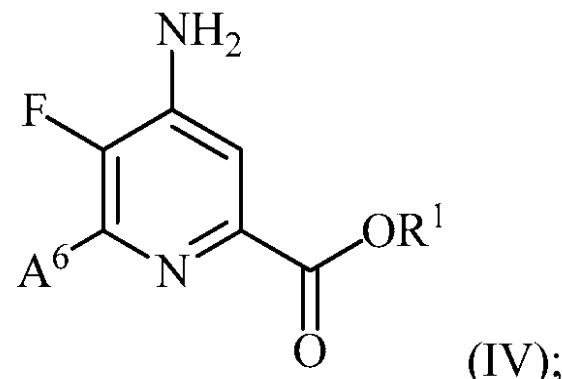
(式中、B⁶はF又はRである)

を形成すること、

及び、式(III)の化合物を下記の式(IV)の化合物：

【0074】

【化36】



に変換すること；

(b)式(IV)の化合物をハロゲン源によりハロゲン化して、下記の式(V)の化合物

：

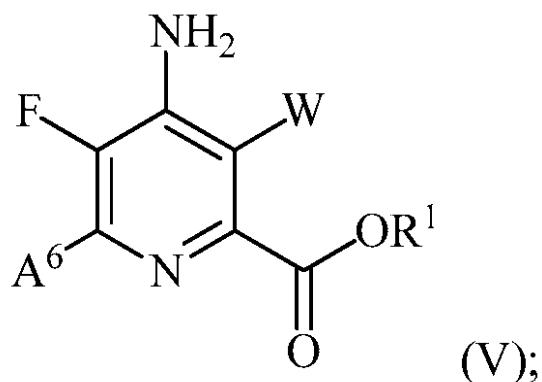
【0075】

JP 6046817 B2 2016.12.21

JP 6046817 B2 2016.12.21

JP 6046817 B2 2016.12.21

【化37】



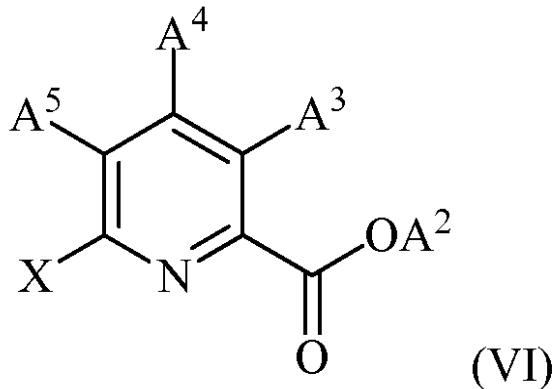
を形成すること；

並びに

(c) 下記の式(VI)の化合物：

【0076】

【化38】



(式中、

30

Xは、Cl、Br又はIである；

A²は水素又はR¹である；A³は水素又はWである；A⁴は、Cl、F、NH₂、NHCOCH₃又は保護されたアミノ基である；A⁵はF又はClである)

を、遷移金属触媒の存在下、下記の式(VII)の化合物：

R-Met (VII)

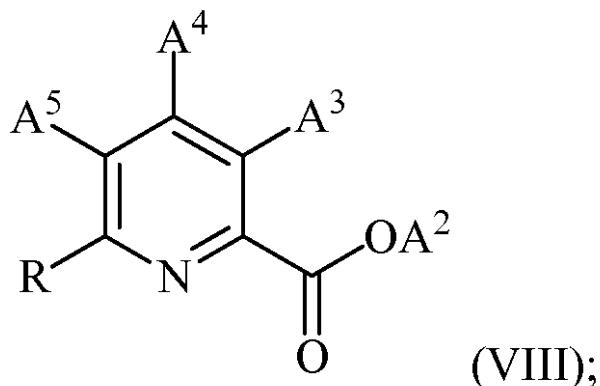
(式中、Metは、Zn-ハリド、Zn-R、トリ(C₁~C₄アルキル)スズ、銅又はB(OR²)(OR³) [式中、R²及びR³はそれぞれが独立して、水素、C₁~C₄アルキルであるか、或いは、一緒になったときにはエチレン基又はプロピレン基を形成する]である)

40

とカップリングして、下記の式(VIII)の化合物：

【0077】

【化39】



を形成すること

を含むプロセスが提供され、

但し、上記変換が下記の順で行われる：

(i) 変換 (a) が変換 (b) の前に行われ、変換 (b) が変換 (c) の前に行われる；

(ii) 変換 (a) が変換 (c) の前に行われ、変換 (c) が変換 (b) の前に行われる；又は

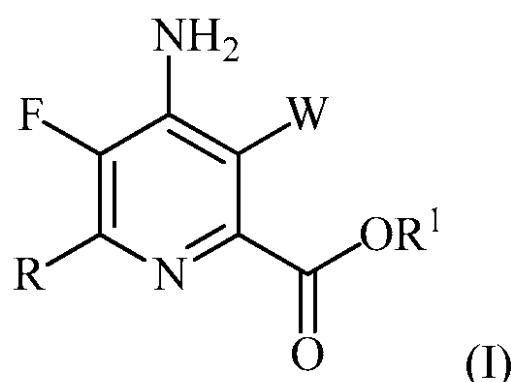
(iii) 変換 (c) が変換 (a) の前に行われ、変換 (a) が変換 (b) の前に行われる。

【0078】

1つの実施形態において、本明細書中には、下記の式 (I) の化合物：

【0079】

【化40】



又はその塩、溶媒和物（水和物を含む）、アイソトポログ若しくは多形体（但し、式 (I) において、

W は、C1、Br 又は I を表す；

R は、ハロゲン、C1 ~ C4 アルキル、C1 ~ C4 ハロアルキル、C1 ~ C4 アルコキシ又は C1 ~ C4 ハロアルコキシから独立して選択される 0 個 ~ 5 個の置換基により置換される C1 ~ C4 アルキル、シクロプロピル、C2 ~ C4 アルケニル又はフェニルを表す；かつ

R¹ は、C1 ~ C12 アルキル、又は、非置換であるか、若しくは置換された C7 ~ C11 アリールアルキルを表す）

を調製するためのプロセスであって、

(a) 下記の式 (II) の化合物：

【0080】

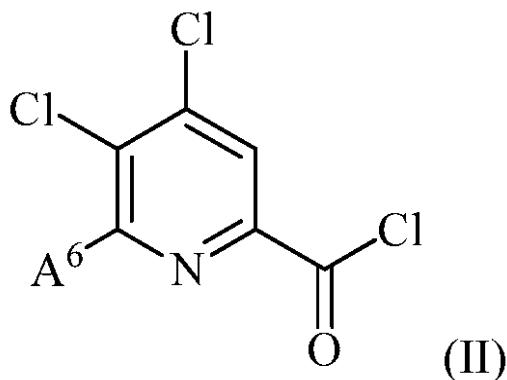
30

40

30

40

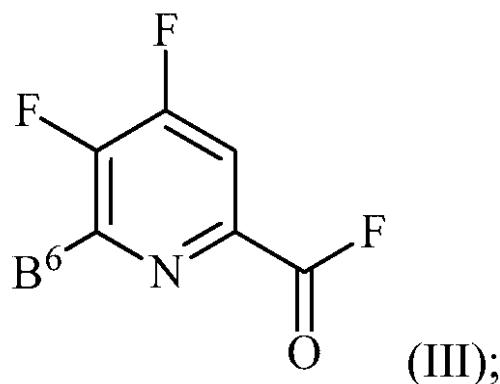
【化41】

(式中、A⁶はハロゲン又はRである)

をフッ化物イオンの供給源によりフッ素化して、下記の式(III)の化合物：

【0081】

【化42】

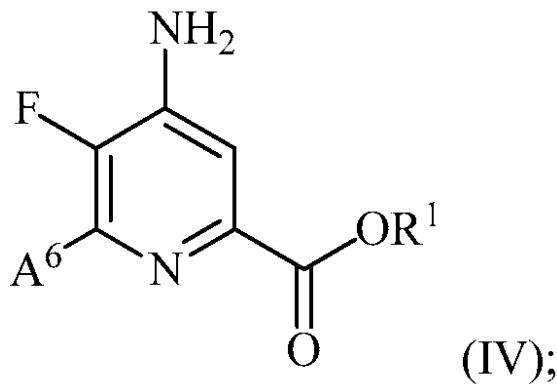
(式中、B⁶はF又はRである)

を形成すること、

及び、式(III)の化合物を下記の式(IV)の化合物：

【0082】

【化43】



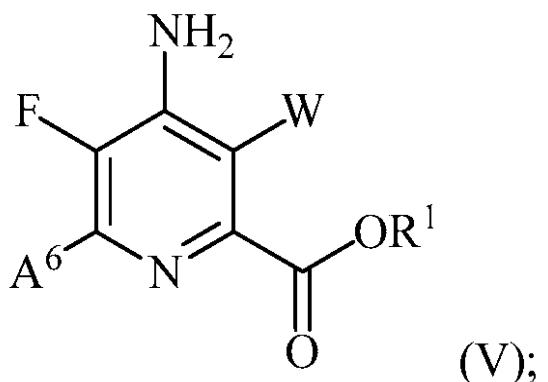
に変換すること；

(b) 式(IV)の化合物をハロゲン源によりハロゲン化して、下記の式(V)の化合物

：

【0083】

【化44】



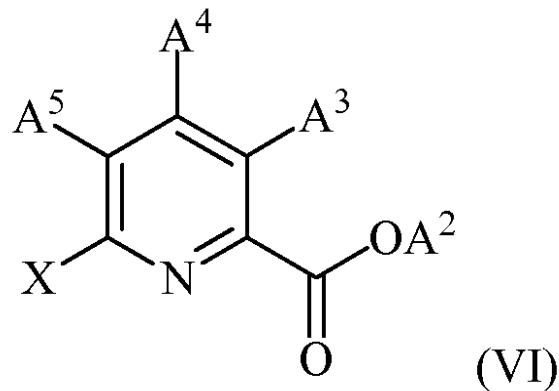
を形成すること；

並びに

(c) 下記の式(VI)の化合物：

【0084】

【化45】



(式中、

Xは、Cl、Br又はIである；

A²は水素又はR¹である；

A³は水素又はWである；

A⁴は、Cl、F、NH₂、NHCOCH₃又は保護されたアミノ基である；

A⁵はF又はClである)

を、遷移金属触媒の存在下、下記の式(VII)の化合物：

R-Met (VII)

(式中、Metは、Zn-ハリド、Zn-R、トリ(C₁~C₄アルキル)スズ、銅又はB(OR²)(OR³) [式中、R²及びR³はそれが独立して、水素、C₁~C₄アルキルであるか、或いは、一緒になったときにはエチレン基又はプロピレン基を形成する]である)

とカップリングして、下記の式(VIII)の化合物：

【0085】

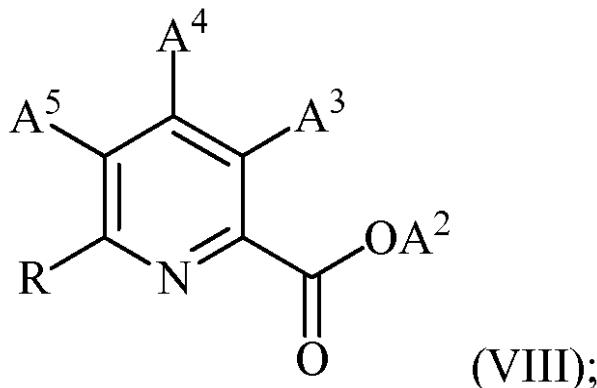
10

20

30

40

【化46】



を形成すること

を含むプロセスが提供され、

但し、上記変換が下記の順で行われる：

(i) 変換 (a) が変換 (b) の前に行われ、変換 (b) が変換 (c) の前に行われる；

(ii) 変換 (a) が変換 (c) の前に行われ、変換 (c) が変換 (b) の前に行われる；又は

(iii) 変換 (c) が変換 (a) の前に行われ、変換 (a) が変換 (b) の前に行われる。

【0086】

本明細書中に提供されるプロセスは、本明細書中に提供される式のピリジン構造における官能基の操作（例えば、ピリジン構造の2位におけるカルボン酸基のエステル化及び／又は加水分解、ピリジン構造の4位におけるアミノ基の保護及び／又は脱保護、並びに、ピリジン構造の6位におけるハロゲン交換）を伴うさらなる工程を含む場合がある。官能基のそのような操作が、どのような条件のもとであれ、当分野において公知である好適な条件のもとで行われる場合がある。例えば、米国特許出願13/356,691号及び同第13/356,686号を参照のこと（これらの全体が参照によって本明細書中に組み込まれる）。

【0087】

式(I)の化合物をフッ素化して、式(II)の化合物を形成する1つの実施形態において、A⁶はハロゲンであり、B⁶はFである。式(I)の化合物をフッ素化して、式(II)の化合物を形成する1つの実施形態において、A⁶はClであり、B⁶はFである。式(I)の化合物をフッ素化して、式(II)の化合物を形成する別の実施形態において、A⁶及びB⁶の両方がRである。

【0088】

式(II)の化合物の式(IV)の化合物への変換は多数の工程を含む場合があり、例えば、ピリジン構造の2位におけるエステル化、ピリジン構造の4位におけるアミノ化、及び、ピリジン構造の6位におけるフルオロ置換基を、ヨード置換基、ブロモ置換基又はクロロ置換基により交換することなどを含む場合がある。前記工程が行われる順序は重要でない。前記工程は、当該変換のために好適である当分野において公知である条件のもとで行われる場合がある。

【0089】

1つの実施形態において、式(II)の化合物の式(IV)の化合物への例示的な変換がスキーム1において例示される。

スキーム1

【0090】

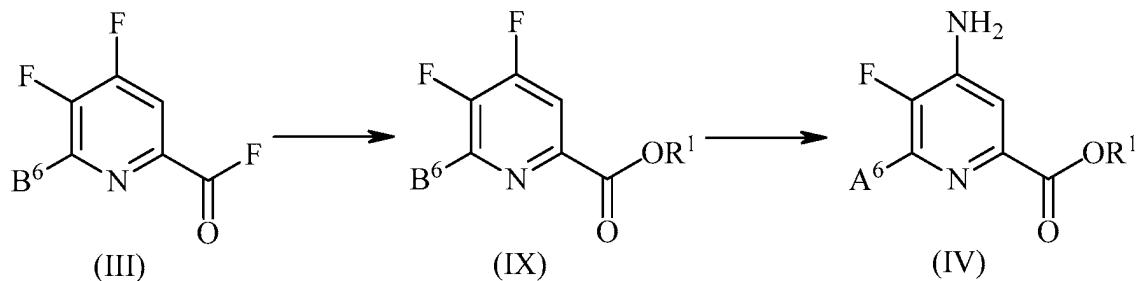
20

20

30

40

【化47】

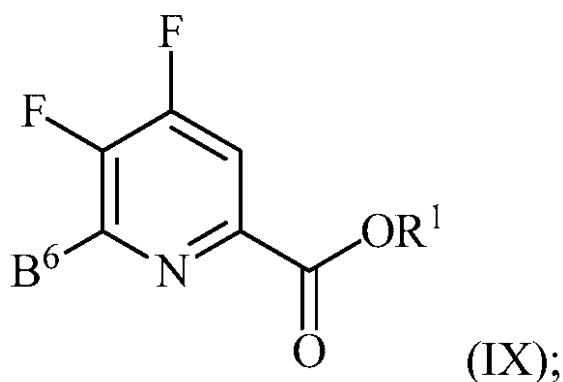


1つの実施形態において、式(III)の化合物を式(IV)の化合物に変換することは、

式(III)の化合物をアルコールR¹OHと接触させて、下記の式(IX)の化合物：

【0091】

【化48】



を形成すること；

及び

式(IX)の化合物をアンモニア源によりアミノ化して、式(IV)の化合物を形成すること

を含む。

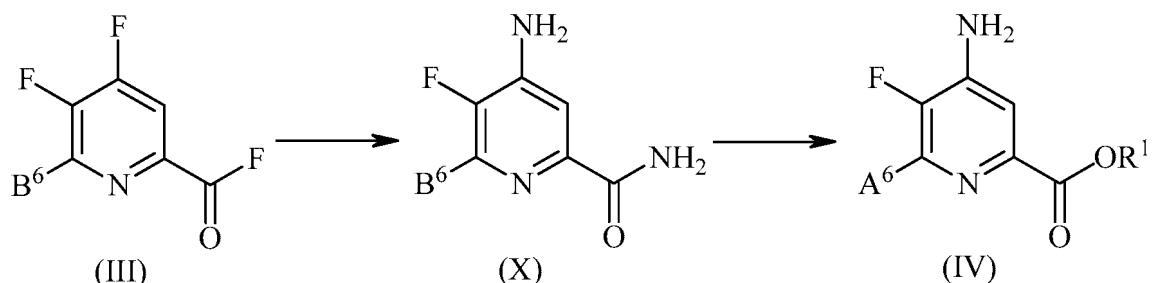
【0092】

1つの実施形態において、式(III)の化合物の式(IV)の化合物への例示的な変換がスキーム2において例示される。

スキーム2

【0093】

【化49】

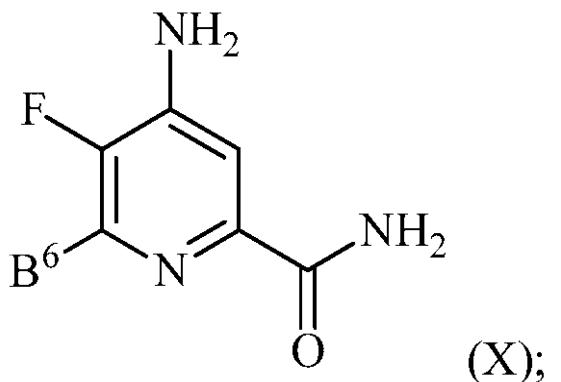


1つの実施形態において、式(III)の化合物を式(IV)の化合物に変換することは、

式(III)の化合物をアンモニア源と接触させて、下記の式(X)の化合物：

【0094】

【化 5 0】



10

を形成すること；

並びに

式(X)の化合物を酸H_X及びアルコールR¹OHと接触させて、式(IV)の化合物を形成すること（但し、Xは、I、Br又はClである）
を含む。

【0095】

式(IV)の化合物をハロゲン化して、式(V)の化合物を形成する1つの実施形態において、A⁶はハロゲンである。式(IV)の化合物をハロゲン化して、式(V)の化合物を形成する1つの実施形態において、A⁶は、Cl、Br又はIである。式(IV)の化合物をハロゲン化して、式(V)の化合物を形成する別の実施形態において、A⁶はRである。

20

【0096】

式(VI)の化合物をR-Metとカップリングして、式(VIII)の化合物を形成する1つの実施形態において、A²は水素である。式(VI)の化合物をR-Metとカップリングして、式(VIII)の化合物を形成する別の実施形態において、A²はR¹である。

【0097】

式(VI)の化合物をR-Metとカップリングして、式(VIII)の化合物を形成する1つの実施形態において、A⁴はClである。式(VI)の化合物をR-Metとカップリングして、式(VIII)の化合物を形成する別の実施形態において、A⁴はFである。式(VI)の化合物をR-Metとカップリングして、式(VIII)の化合物を形成するさらに別の実施形態において、A⁴はNH₂である。式(VI)の化合物をR-Metとカップリングして、式(VIII)の化合物を形成するさらに別の実施形態において、A⁴はNHC₃H₇である。式(VI)の化合物をR-Metとカップリングして、式(VIII)の化合物を形成するさらに別の実施形態において、A⁴は、NHCOPh、NHC₂Ph、NHCOOMe、NHC₂OEt、NHC₂OOCMe₃、NHCOOPh又はNHCOOCH₂Phである。

30

【0098】

いくつかの実施形態において、本明細書中に提供されるプロセスはさらに、ピリジン構造の4位におけるアミノ置換基の保護及び脱保護を含む場合がある。いくつかの実施形態では、本明細書中に提供されるプロセスは、ピリジン構造の4位におけるNH₂置換基を変換(c)の前に保護することをさらに含む場合があり、また、脱保護工程をさらに含む場合がある。好適なアミノ保護基が当業者には周知である。保護基の選定及び使用、並びに、保護基を導入するための、また、保護基を除くための反応条件が、T. W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis(第3版、Wiley, New York, 1999)に記載される（これはその全体が参照によって本明細書中に組み込まれる）。

40

【0099】

1つの実施形態において、本明細書中に提供されるプロセスはさらに、本明細書中に提

50

供される式におけるピリジン構造の4位におけるN H₂置換基をN H C O C H₃として保護することを含む。1つの実施形態において、前記保護は、本明細書中に提供される4-アミノピリジン化合物をA c₂Oと接触させることを含む。

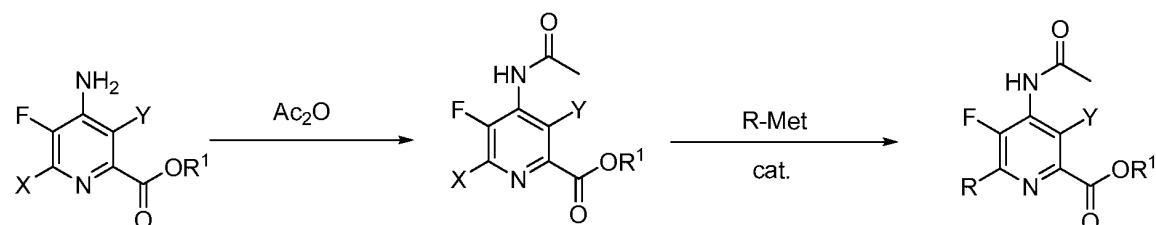
【0100】

1つの実施形態において、式(VI)の化合物の式(VIII)の化合物への例示的な変換がスキーム3において例示される。

スキーム3

【0101】

【化51】



X = C1, Br

Y = H又はC1

触媒

1つの実施形態において、ピリジン構造の4位におけるアミノ置換基の保護により、より低いレベルの触媒の使用が、式(VI)の化合物とR-Metとの間における本明細書中に提供されるカップリング反応において可能となる。

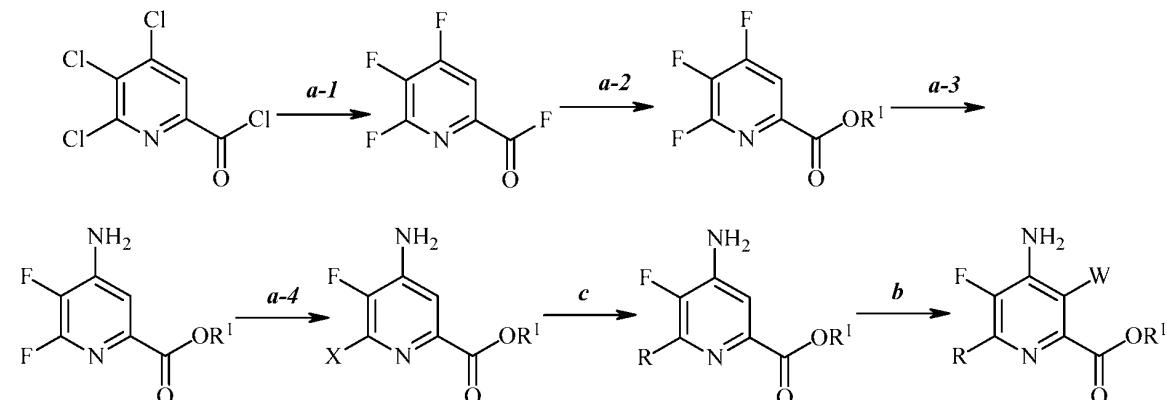
【0102】

1つの実施形態において、本明細書中には、スキーム4において例示されるようなプロセスが提供される。

スキーム4

【0103】

【化52】



1つの実施形態において、本明細書中には、下記の式(I)の化合物：

【0104】

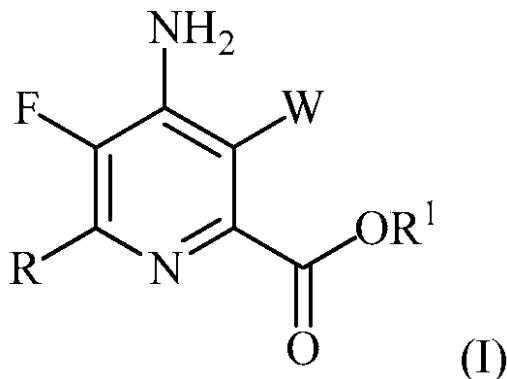
10

20

30

40

【化53】



又はその塩、溶媒和物（水和物を含む）、アイソトポログ若しくは多形体（但し、式（I）において、

Wは、Cl、Br又はIを表す；

Rは、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ハロアルキル、C₁～C₄アルコキシ又はC₁～C₄ハロアルコキシから独立して選択される1個～4個の置換基により置換されるC₁～C₄アルキル、シクロプロビル、C₂～C₄アルケニル又はフェニルを表す；かつ

R¹は、C₁～C₁₂アルキル、又は、非置換であるか、若しくは置換されたC₇～C₁₁アリールアルキルを表す）

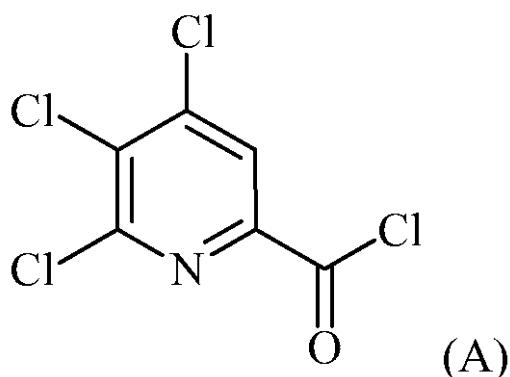
を調製するためのプロセスであって、

下記の工程：

(a-1) 下記の式(A)の化合物：

【0105】

【化54】



をフッ化物イオンの供給源によりフッ素化して、下記の式(B)の化合物：

【0106】

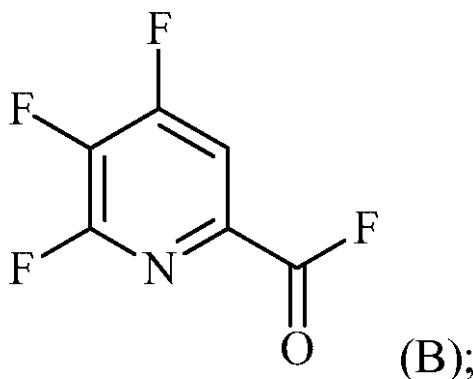
10

20

30

40

【化55】

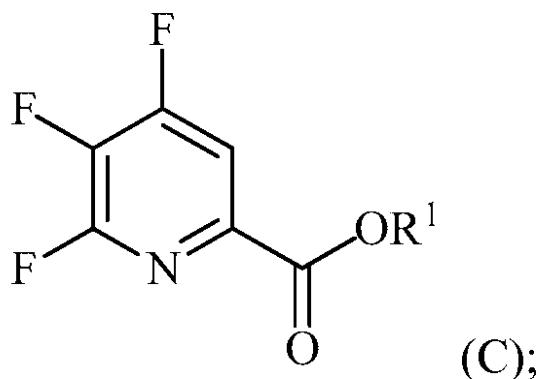


を形成すること；

(a-2)式(B)の化合物をアルコールR¹OHと接触させて、下記の式(C)の化合物：

【0107】

【化56】

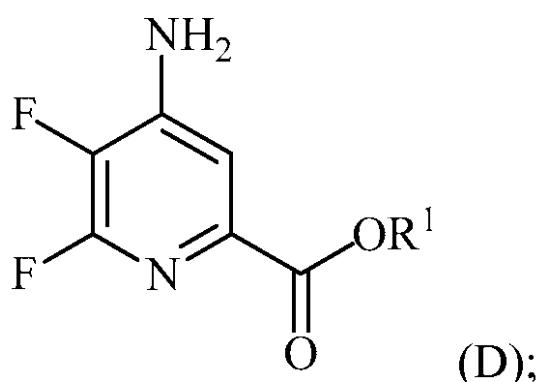


を形成すること；

(a-3)式(C)の化合物をアンモニア源によりアミノ化して、下記の式(D)の化合物：

【0108】

【化57】



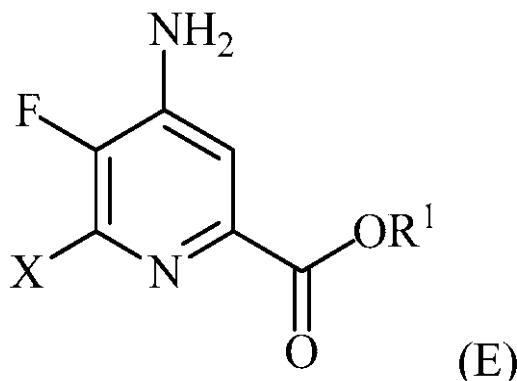
を形成すること；

及び

(a-4)式(D)の化合物を、ハロゲン交換のために好適な条件のもと、ヨウ化物、臭化物又は塩化物の供給源と接触させて、下記の式(E)の化合物：

【0109】

【化 5 8】



(式中、Xは、Cl、Br又はIである)

を形成すること

を含む変換(a)；

下記の工程：

式(E)の化合物を、遷移金属触媒の存在下、下記の式(F)の化合物：

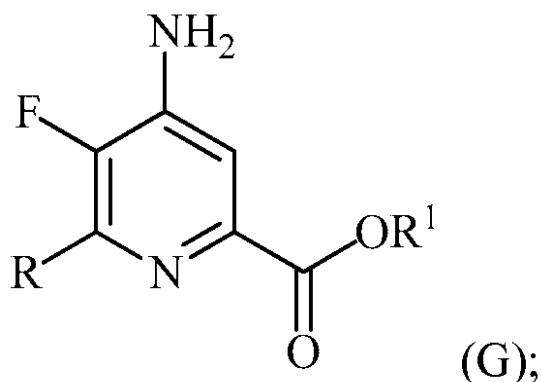
R-Met (F)

(式中、Metは、Zn-ハリド、Zn-R、トリ(C₁~C₄アルキル)スズ、銅又はB(OR²)(OR³) [式中、R²及びR³はそれぞれが独立して、水素、C₁~C₄アルキルであるか、或いは、一緒になったときにはエチレン基又はプロピレン基を形成する]である)

とカップリングして、下記の式(G)の化合物：

【0110】

【化 5 9】



を形成すること

を含む変換(c)；

並びに

下記の工程：

式(G)の化合物をハロゲン源によりハロゲン化して、式(I)の化合物を形成することを含む変換(b)

を含むプロセスが提供される。

【0111】

1つの実施形態において、本明細書中には、下記の式(I)の化合物：

【0112】

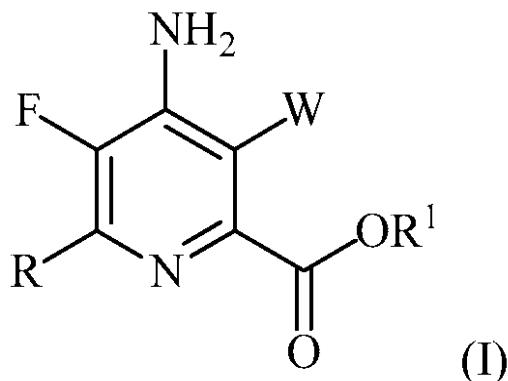
10

20

30

40

【化 6 0】



又はその塩、溶媒和物（水和物を含む）、アイソトポログ若しくは多形体（但し、式（I）において、

Wは、C1、Br又はIを表す；

Rは、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ハロアルキル、C₁～C₄アルコキシ又はC₁～C₄ハロアルコキシから独立して選択される0個～5個の置換基により置換されるC₁～C₄アルキル、シクロプロピル、C₂～C₄アルケニル又はフェニルを表す；かつ

R¹は、C₁～C₁₂アルキル、又は、非置換であるか、若しくは置換されたC₇～C₁₁アリールアルキルを表す）

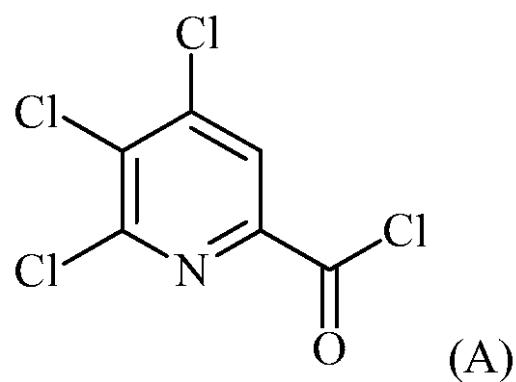
を調製するためのプロセスであって、

下記の工程：

(a-1) 下記の式(A)の化合物：

【0113】

【化 6 1】

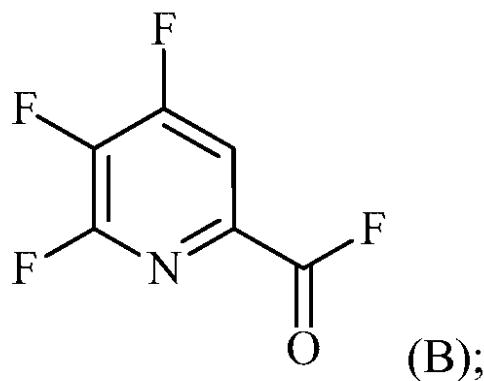


をフッ化物イオンの供給源によりフッ素化して、下記の式(B)の化合物：

【0114】

40

【化62】

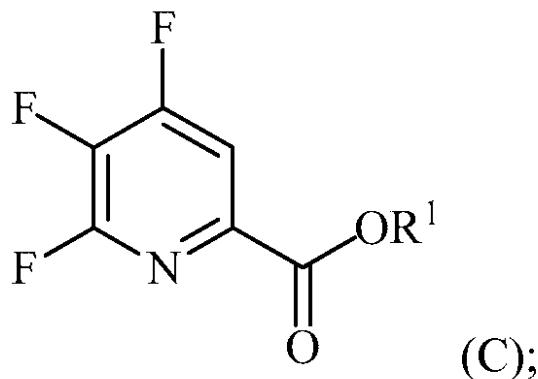


を形成すること；

(a-2)式(B)の化合物をアルコールR¹OHと接触させて、下記の式(C)の化合物：

【0115】

【化63】

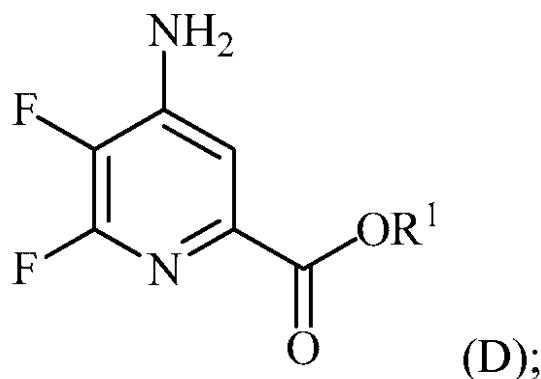


を形成すること；

(a-3)式(C)の化合物をアンモニア源によりアミノ化して、下記の式(D)の化合物：

【0116】

【化64】



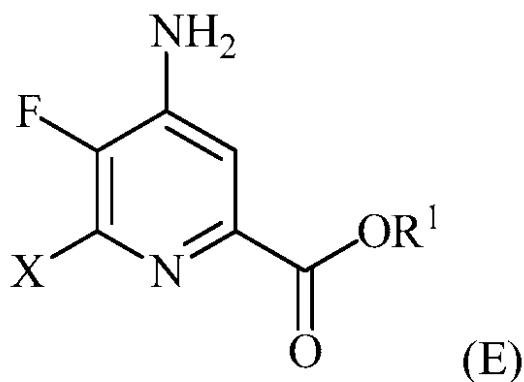
を形成すること；

及び

(a-4)式(D)の化合物を、ハロゲン交換のために好適な条件のもとで、ヨウ化物、臭化物又は塩化物の供給源と接触させて、下記の式(E)の化合物：

【0117】

【化 6 5】



(式中、Xは、Cl、Br又はIである)

を形成すること

を含む変換(a)；

下記の工程：

式(E)の化合物を、遷移金属触媒の存在下、下記の式(F)の化合物：

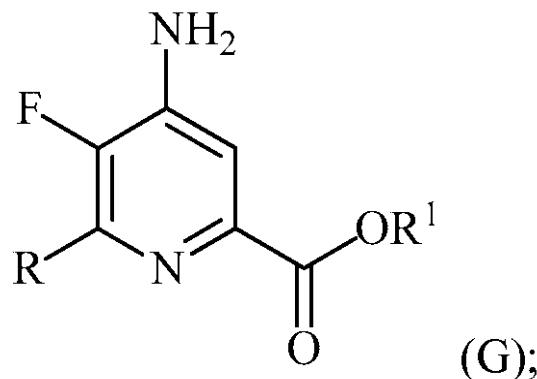
R-Met (F)

(式中、Metは、Zn-ハリド、Zn-R、トリ(C₁~C₄アルキル)スズ、銅又はB(OR²)(OR³) [式中、R²及びR³はそれぞれが独立して、水素、C₁~C₄アルキルであるか、或いは、一緒になったときにはエチレン基又はプロピレン基を形成する]である)

とカップリングして、下記の式(G)の化合物：

【0118】

【化 6 6】



を形成すること

を含む変換(c)；

並びに

下記の工程：

式(G)の化合物をハロゲン源によりハロゲン化して、式(I)の化合物を形成することを含む変換(b)

を含むプロセスが提供される。

【0119】

1つの実施形態において、本明細書中には、スキーム5において例示されるようなプロセスが提供される。

スキーム5

【0120】

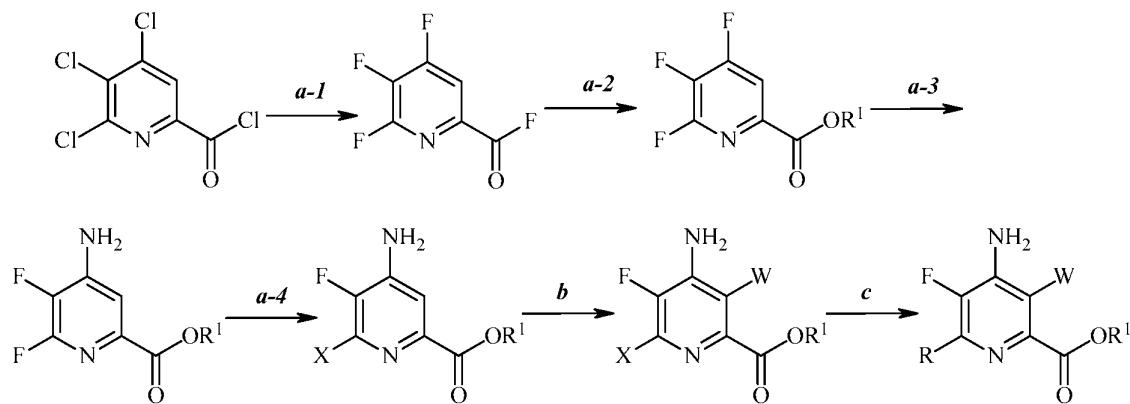
10

20

30

40

【化67】

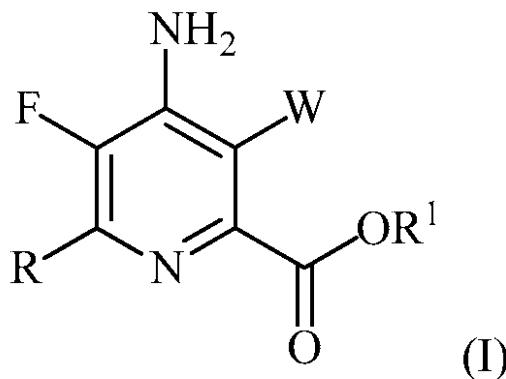


10

1つの実施形態において、本明細書中には、下記の式 (I) の化合物：

【0121】

【化68】



20

又はその塩、溶媒和物（水和物を含む）、アイソトポログ若しくは多形体（但し、式 (I)）において、

Wは、C₁、Br又はIを表す；

Rは、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ハロアルキル、C₁～C₄アルコキシ又はC₁～C₄ハロアルコキシから独立して選択される1個～4個の置換基により置換されるC₁～C₄アルキル、シクロプロピル、C₂～C₄アルケニル又はフェニルを表す；かつ

R¹は、C₁～C₁₂アルキル、又は、非置換であるか、若しくは置換されたC₇～C₁₁アリールアルキルを表す）

を調製するためのプロセスであって、

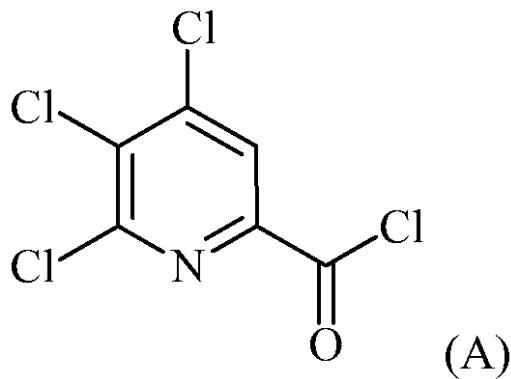
下記の工程：

(a-1) 下記の式 (A) の化合物：

【0122】

30

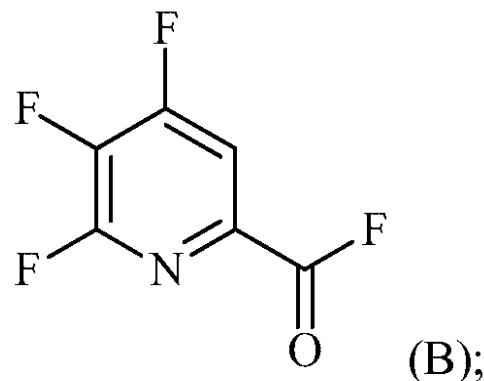
【化69】



をフッ化物イオンの供給源によりフッ素化して、下記の式 (B) の化合物：

【0123】

【化70】

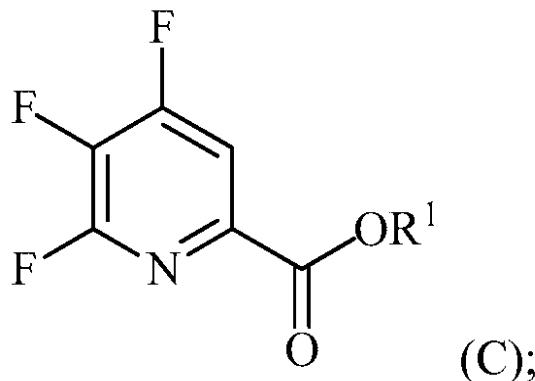


を形成すること；

(a-2)式 (B) の化合物をアルコール R^1OH と接触させて、下記の式 (C) の化合物：

【0124】

【化71】

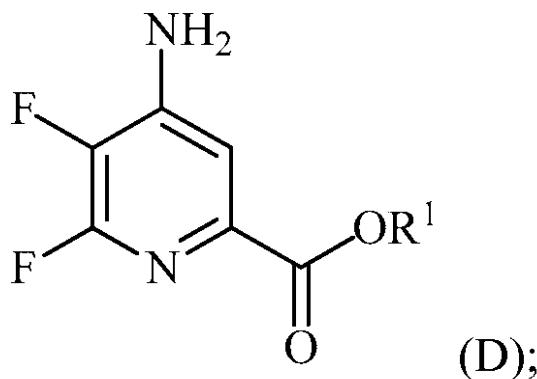


を形成すること；

(a-3)式 (C) の化合物をアンモニア源によりアミノ化して、下記の式 (D) の化合物：

【0125】

【化72】



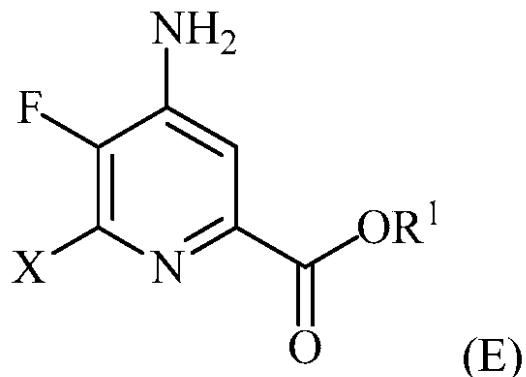
を形成すること；

及び

(a-4)式(D)の化合物を、ハロゲン交換のために好適な条件のもと、ヨウ化物、臭化物又は塩化物の供給源と接触させて、下記の式(E)の化合物：

【0126】

【化73】



(式中、Xは、Cl、Br又はIである)

30

を形成すること

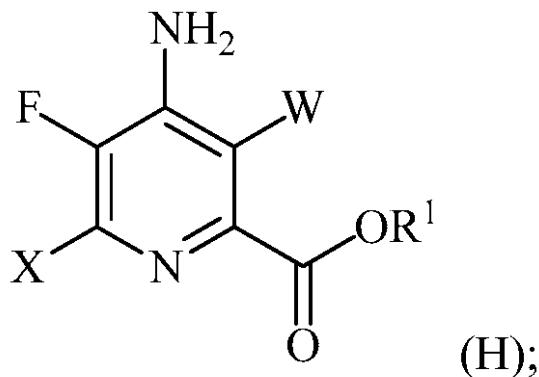
を含む変換(a)；

下記の工程：

式(E)の化合物をハロゲン源によりハロゲン化して、下記の式(H)の化合物：

【0127】

【化74】



を形成すること

を含む変換(b)；

並びに

50

下記の工程：

式 (H) の化合物を、遷移金属触媒の存在下、下記の式 (F) の化合物：

R - Met (F)

(式中、Met は、Zn - ハリド、Zn - R、トリ (C₁ ~ C₄ アルキル) スズ、銅又はB (OR²) (OR³) [式中、R² 及び R³ はそれが独立して、水素、C₁ ~ C₄ アルキルであるか、或いは、一緒になったときにはエチレン基又はプロピレン基を形成する] である)

とカップリングして、式 (I) の化合物を形成することを含む変換 (c)

を含むプロセスが提供される。

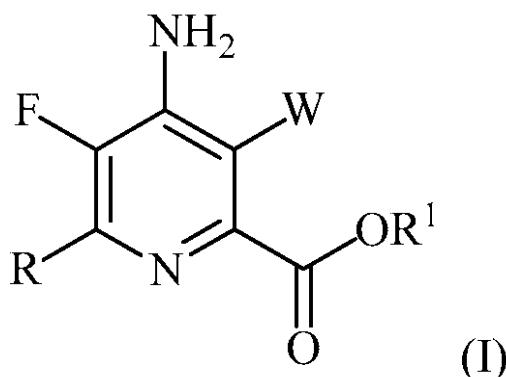
10

【0128】

1つの実施形態において、本明細書中には、下記の式 (I) の化合物：

【0129】

【化75】



又はその塩、溶媒和物（水和物を含む）、アイソトポログ若しくは多形体（但し、式 (I)）において、

W は、Cl、Br 又は I を表す；

R は、ハロゲン、C₁ ~ C₄ アルキル、C₁ ~ C₄ ハロアルキル、C₁ ~ C₄ アルコキシ又は C₁ ~ C₄ ハロアルコキシから独立して選択される 0 個 ~ 5 個の置換基により置換される C₁ ~ C₄ アルキル、シクロプロピル、C₂ ~ C₄ アルケニル又はフェニルを表す；かつ

R¹ は、C₁ ~ C₁₂ アルキル、又は、非置換であるか、若しくは置換された C₇ ~ C₁₁ アリールアルキルを表す）

を調製するためのプロセスであって、

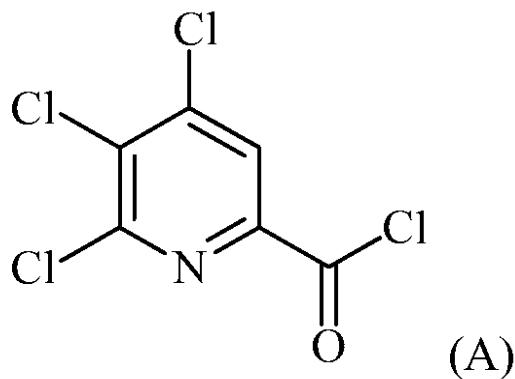
下記の工程：

(a - 1) 下記の式 (A) の化合物：

【0130】

30

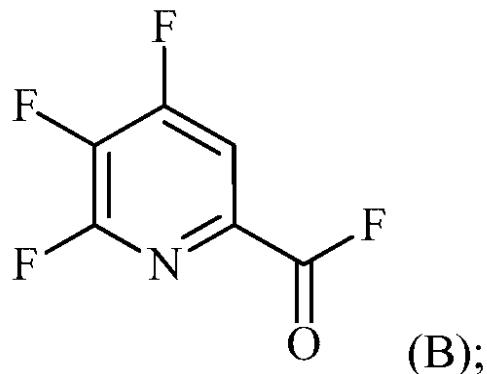
【化76】



をフッ化物イオンの供給源によりフッ素化して、下記の式 (B) の化合物：

【0131】

【化77】

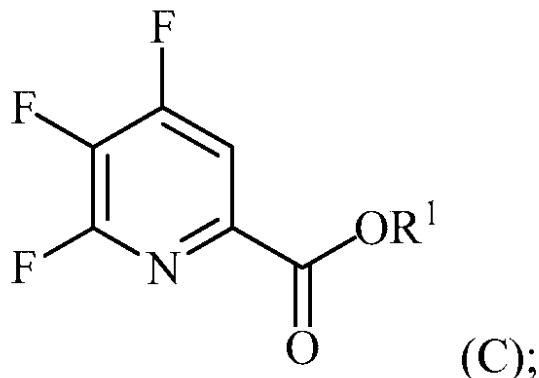


を形成すること；

(a-2) 式 (B) の化合物をアルコール R^1OH と接触させて、下記の式 (C) の化合物：

【0132】

【化78】



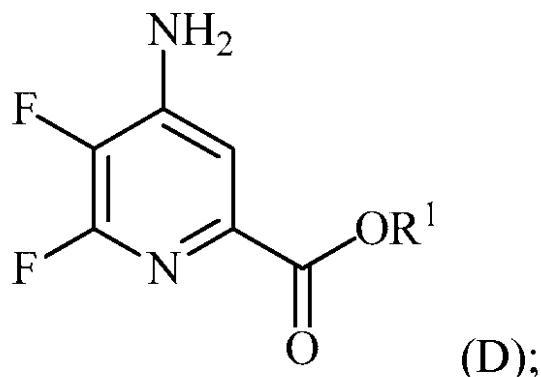
を形成すること；

(a-3) 式 (C) の化合物をアンモニア源によりアミノ化して、下記の式 (D) の化合物：

【0133】

40

【化79】



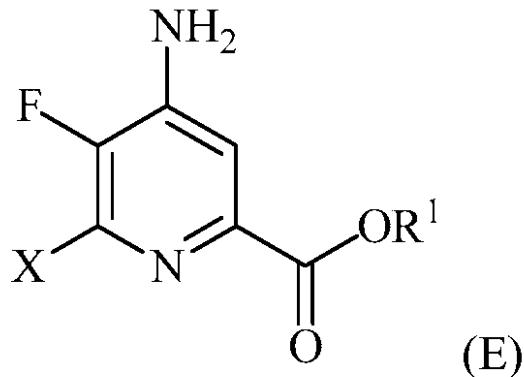
を形成すること；

及び

(a-4)式(D)の化合物を、ハロゲン交換のために好適な条件のもと、ヨウ化物、臭化物又は塩化物の供給源と接触させて、下記の式(E)の化合物：

【0134】

【化80】



(式中、Xは、Cl、Br又はIである)

30

を形成すること

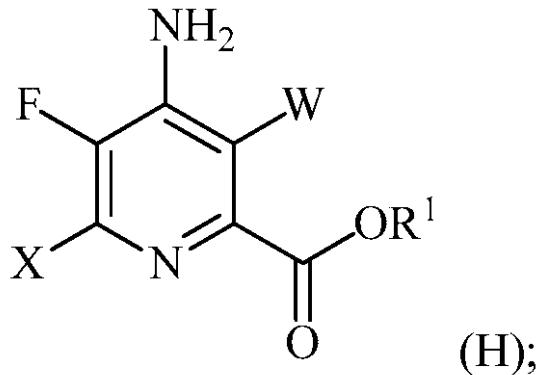
を含む変換(a)；

下記の工程：

式(E)の化合物をハロゲン源によりハロゲン化して、下記の式(H)の化合物：

【0135】

【化81】



を形成すること

を含む変換(b)；

並びに

50

下記の工程：

式 (H) の化合物を、遷移金属触媒の存在下、下記の式 (F) の化合物：

R - Met (F)

(式中、Met は、Zn - ハリド、Zn - R、トリ (C₁ ~ C₄ アルキル) スズ、銅又はB (OR²) (OR³) [式中、R² 及び R³ はそれが独立して、水素、C₁ ~ C₄ アルキルであるか、或いは、一緒になったときにはエチレン基又はプロピレン基を形成する] である)

とカップリングして、式 (I) の化合物を形成すること
を含む変換 (c)

を含むプロセスが提供される。

10

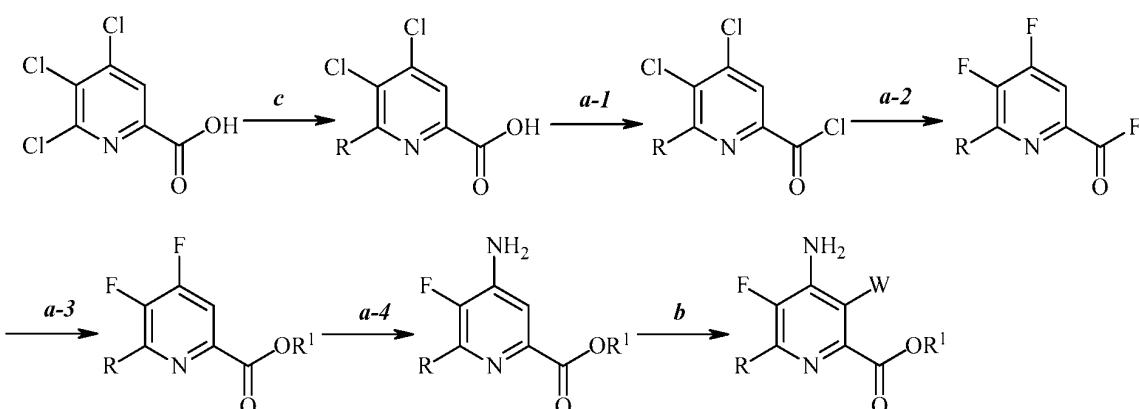
【0136】

1つの実施形態において、本明細書中に提供されるプロセスがスキーム 6 において例示される。

スキーム 6

【0137】

【化 82】



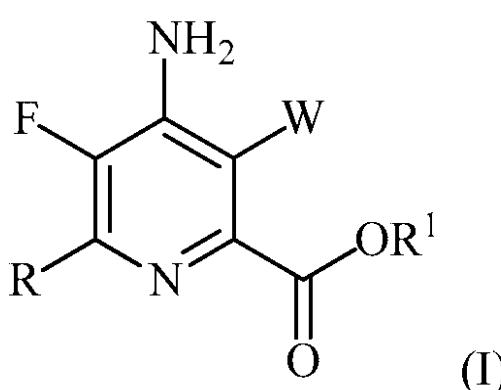
20

1つの実施形態において、本明細書中には、下記の式 (I) の化合物：

【0138】

【化 83】

30



40

又はその塩、溶媒和物（水和物を含む）、アイソトポログ若しくは多形体（但し、式 (I)）において、

W は、Cl、Br 又は I を表す；

R は、ハロゲン、C₁ ~ C₄ アルキル、C₁ ~ C₄ ハロアルキル、C₁ ~ C₄ アルコキシ又はC₁ ~ C₄ ハロアルコキシから独立して選択される1個 ~ 4個の置換基により置換されるC₁ ~ C₄ アルキル、シクロプロピル、C₂ ~ C₄ アルケニル又はフェニルを表す；かつ

R¹ は、C₁ ~ C₁₂ アルキル、又は、非置換であるか、若しくは置換されたC₇ ~ C₁₁ アリールアルキルを表す）

50

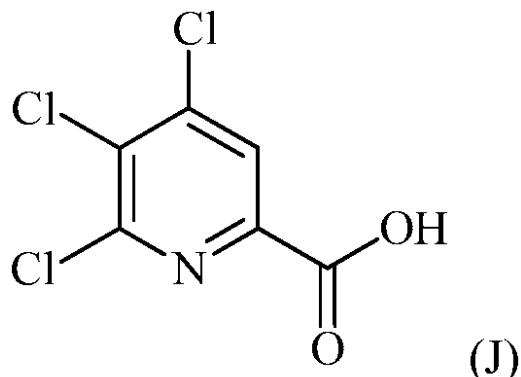
を調製するためのプロセスであって、

下記の工程：

下記の式 (J) の化合物：

【0139】

【化84】



を、遷移金属触媒の存在下、下記の式 (F) の化合物：

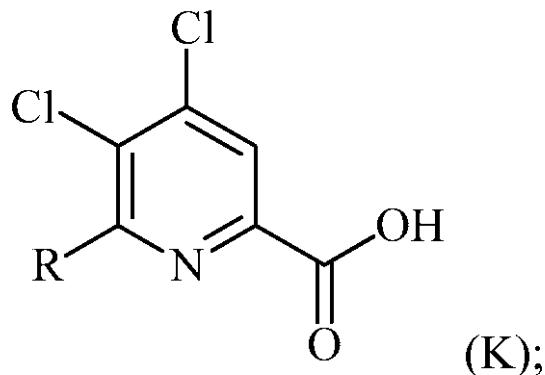
R - Met (F)

(式中、Met は、Zn - ハリド、Zn - R、トリ (C₁ ~ C₄ アルキル) スズ、銅又はB (OR²) (OR³) [式中、R² 及び R³ はそれぞれが独立して、水素、C₁ ~ C₄ アルキルであるか、或いは、一緒になったときにはエチレン基又はプロピレン基を形成する] である)

とカップリングして、下記の式 (K) の化合物：

【0140】

【化85】



を形成すること

を含む変換 (c)；

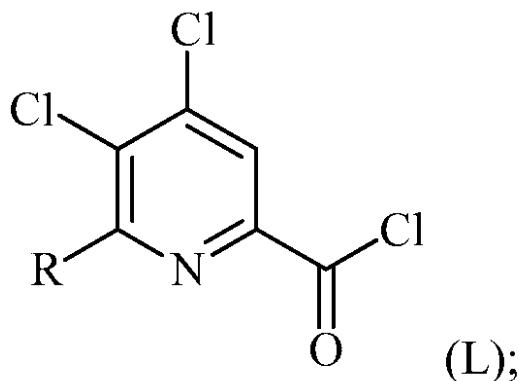
下記の工程：

(a - 1) 式 (K) の化合物を、酸塩化物の形成のために好適な条件のもと、下記の式 (L) の化合物：

【0141】

40

【化86】

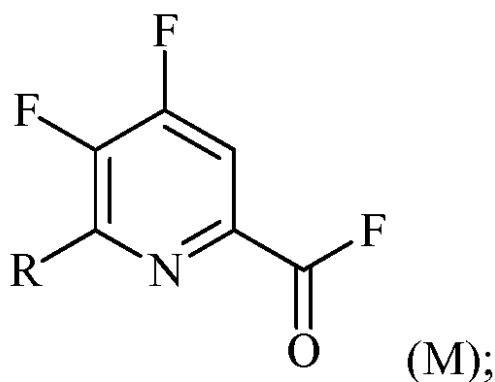


に変換すること；

(a-2)式(L)の化合物をフッ化物イオンの供給源によりフッ素化して、下記の式(M)の化合物：

【0142】

【化87】



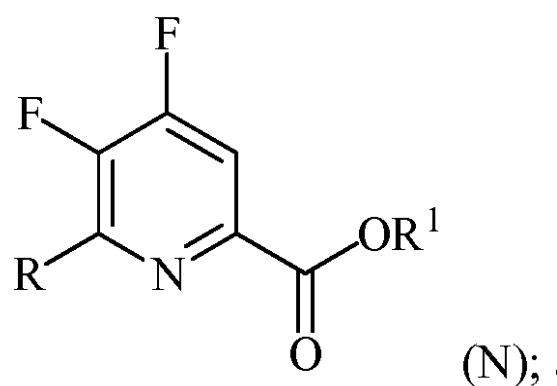
を形成すること；

(a-3)式(M)の化合物をアルコールR¹OHと接触させて、下記の式(N)の化合物：

30

【0143】

【化88】



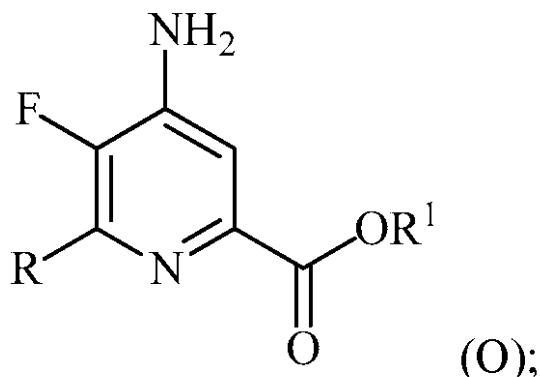
を形成すること；

及び

(a-4)式(N)の化合物をアンモニア源によりアミノ化して、下記の式(O)の化合物：

【0144】

【化89】



を形成すること

を含む変換 (a) ;

並びに

下記の工程 :

式 (O) の化合物をハロゲン源によりハロゲン化して、式 (I) の化合物を形成すること
を含む変換 (b)

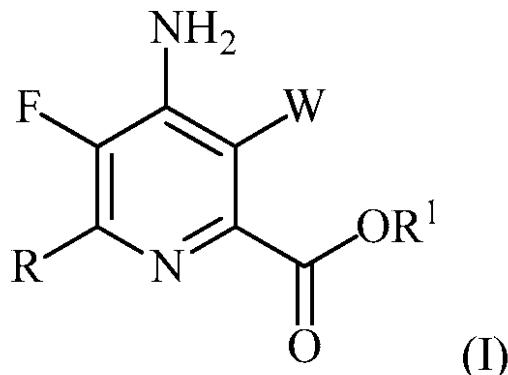
を含むプロセスが提供される。

【0145】

1つの実施形態において、本明細書中には、下記の式 (I) の化合物 :

【0146】

【化90】



又はその塩、溶媒和物（水和物を含む）、アイソトポログ若しくは多形体（但し、式 (I))において、

Wは、C1、Br又はIを表す；

Rは、ハロゲン、C1～C4アルキル、C1～C4ハロアルキル、C1～C4アルコキシ又はC1～C4ハロアルコキシから独立して選択される0個～5個の置換基により置換されるC1～C4アルキル、シクロプロピル、C2～C4アルケニル又はフェニルを表す；かつ

R1は、C1～C12アルキル、又は、非置換であるか、若しくは置換されたC7～C11アリールアルキルを表す)

を調製するためのプロセスであって、

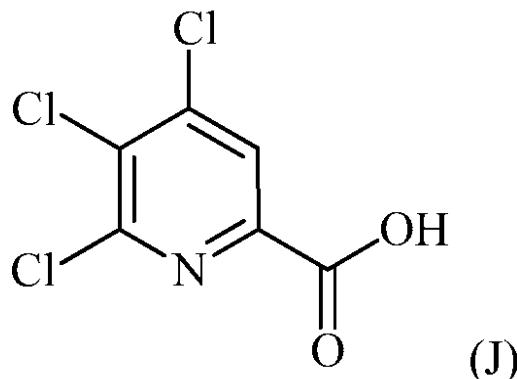
下記の工程 :

下記の式 (J) の化合物 :

【0147】

40

【化91】



を、遷移金属触媒の存在下、下記の式(F)の化合物：

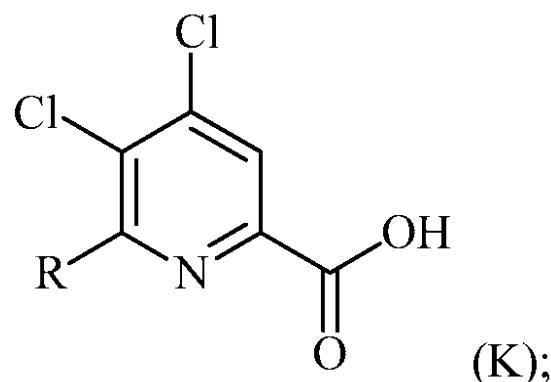
R - Met (F)

(式中、Metは、Zn - ハリド、Zn - R、トリ(C₁ ~ C₄アルキル)スズ、銅又はB(OR²)(OR³) [式中、R²及びR³はそれぞれが独立して、水素、C₁ ~ C₄アルキルであるか、或いは、一緒になったときにはエチレン基又はプロピレン基を形成する]である)

とカップリングして、下記の式(K)の化合物：

【0148】

【化92】



を形成すること

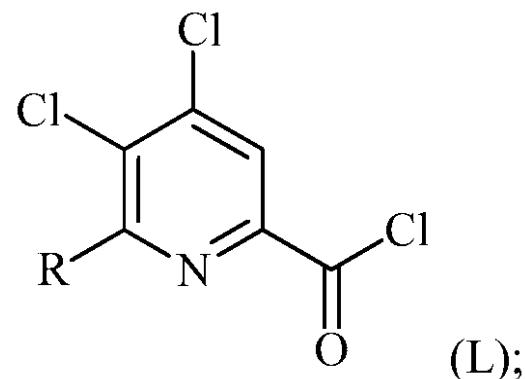
を含む変換(C)；

下記の工程：

(a-1)式(K)の化合物を、酸塩化物の形成のために好適な条件のもと、下記の式(L)の化合物：

【0149】

【化93】



40

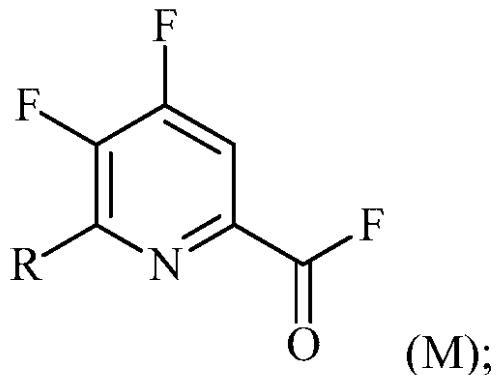
50

に変換すること；

(a-2)式(L)の化合物をフッ化物イオンの供給源によりフッ素化して、下記の式(M)の化合物：

【0150】

【化94】

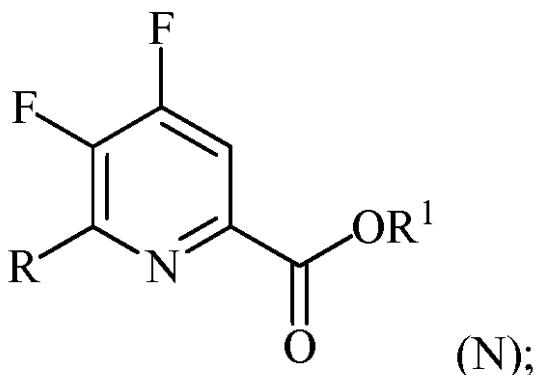


を形成すること；

(a-3)式(M)の化合物をアルコールR¹OHと接触させて、下記の式(N)の化合物：

【0151】

【化95】



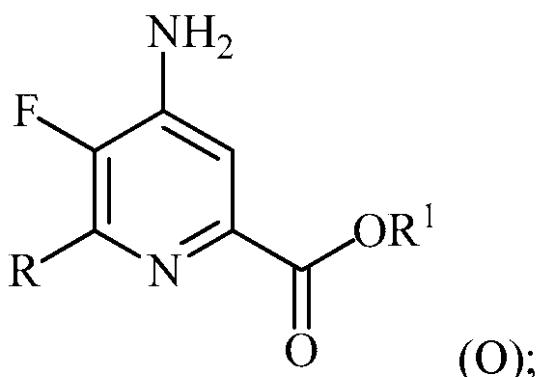
を形成すること；

及び

(a-4)式(N)の化合物をアンモニア源によりアミノ化して、下記の式(O)の化合物：

【0152】

【化96】



を形成すること

40

50

を含む変換 (a) ;

並びに

下記の工程 :

式 (O) の化合物をハロゲン源によりハロゲン化して、式 (I) の化合物を形成することを含む変換 (b)

を含むプロセスが提供される。

【0153】

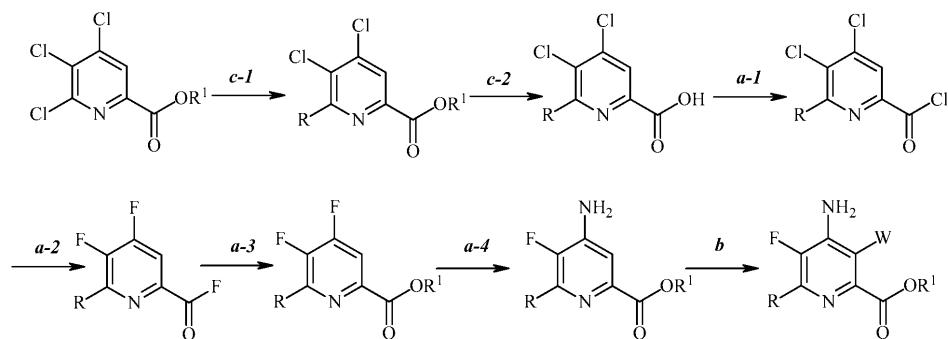
1つの実施形態において、本明細書中に提供されるプロセスがスキーム 7 において例示される。

スキーム 7

10

【0154】

【化97】

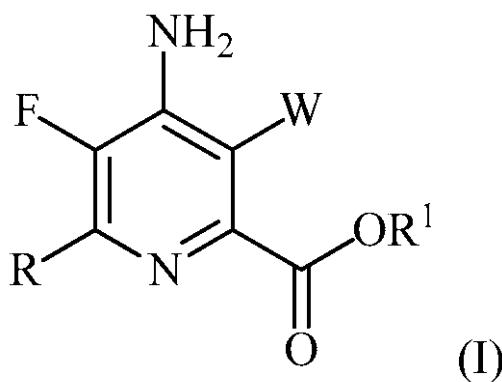


20

1つの実施形態において、本明細書中には、下記の式 (I) の化合物 :

【0155】

【化98】



30

又はその塩、溶媒和物（水和物を含む）、アイソトポログ若しくは多形体（但し、式 (I)）において、

W は、Cl、Br 又は I を表す；

R は、ハロゲン、C₁ ~ C₄ アルキル、C₁ ~ C₄ ハロアルキル、C₁ ~ C₄ アルコキシ又は C₁ ~ C₄ ハロアルコキシから独立して選択される 1 個 ~ 4 個の置換基により置換される C₁ ~ C₄ アルキル、シクロプロピル、C₂ ~ C₄ アルケニル又はフェニルを表す；かつ

R¹ は、C₁ ~ C₁₂ アルキル、又は、非置換であるか、若しくは置換された C₇ ~ C₁₁ アリールアルキルを表す）

を調製するためのプロセスであって、

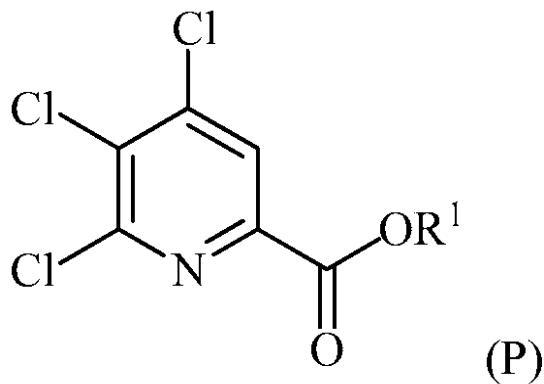
下記の工程 :

(c-1) 下記の式 (P) の化合物 :

【0156】

40

【化99】



を、遷移金属触媒の存在下、下記の式(F)の化合物：

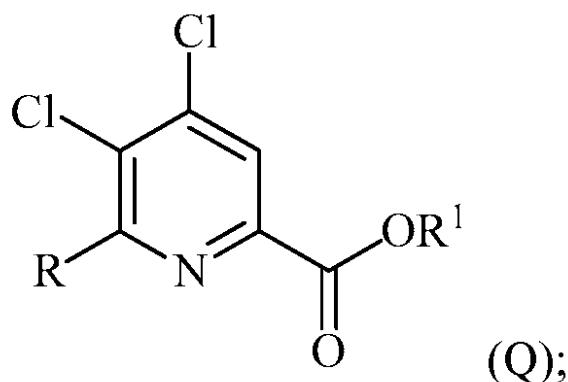
R - Met (F)

(式中、Metは、Zn - ハリド、Zn - R、トリ(C₁ ~ C₄アルキル)スズ、銅又はB(OR²)(OR³) [式中、R²及びR³はそれぞれが独立して、水素、C₁ ~ C₄アルキルであるか、或いは、一緒になったときにはエチレン基又はプロピレン基を形成する]である)

とカップリングして、下記の式(Q)の化合物：

【0157】

【化100】



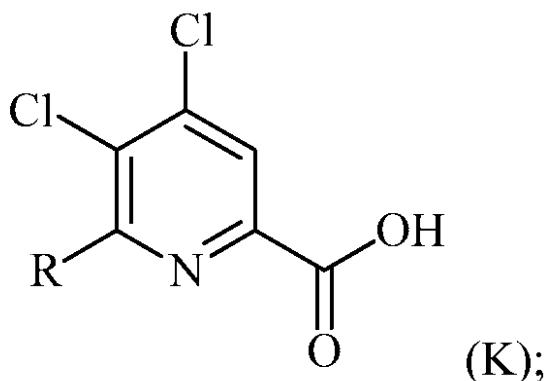
を形成すること；

及び

(c-2)式(Q)の化合物を下記の式(K)の化合物：

【0158】

【化101】



に加水分解すること

を含む変換(c)；

40

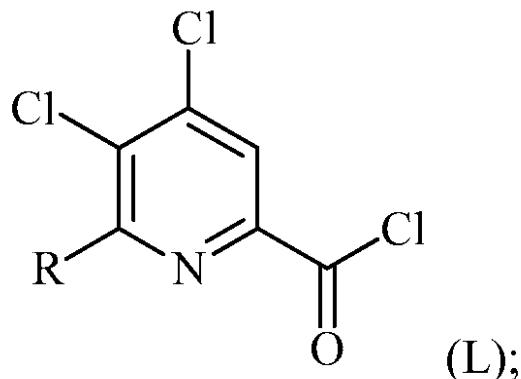
50

下記の工程 :

(a - 1) 式 (K) の化合物を、酸塩化物の形成のために好適な条件のもと、下記の式 (L) の化合物 :

【0159】

【化102】

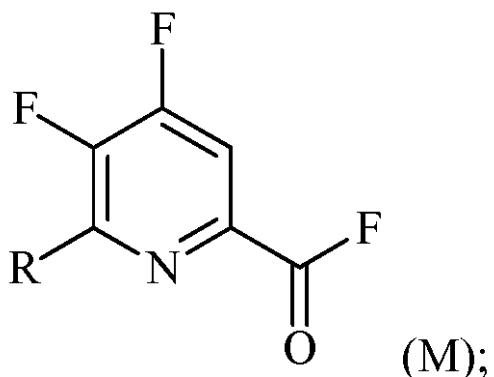


に変換すること ;

(a - 2) 式 (L) の化合物をフッ化物イオンの供給源によりフッ素化して、下記の式 (M) の化合物 :

【0160】

【化103】

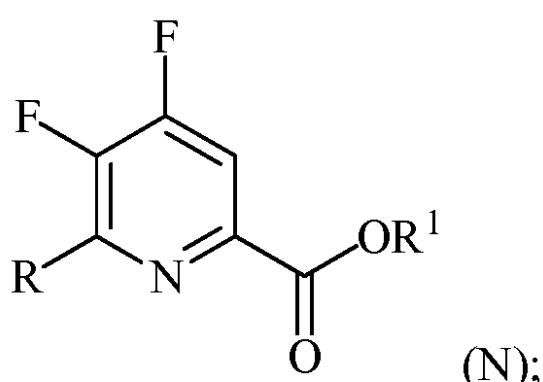


を形成すること ;

(a - 3) 式 (M) の化合物をアルコール R^1OH と接触させて、下記の式 (N) の化合物 :

【0161】

【化104】



を形成すること ;

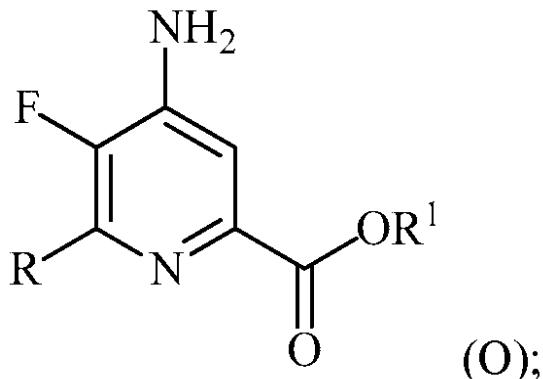
50

及び

(a-4)式(N)の化合物をアンモニア源によりアミノ化して、下記の式(O)の化合物：

【0162】

【化105】



を形成すること

を含む変換(a)；

並びに

下記の工程：

式(O)の化合物をハロゲン源によりハロゲン化して、式(I)の化合物を形成することを含む変換(b)

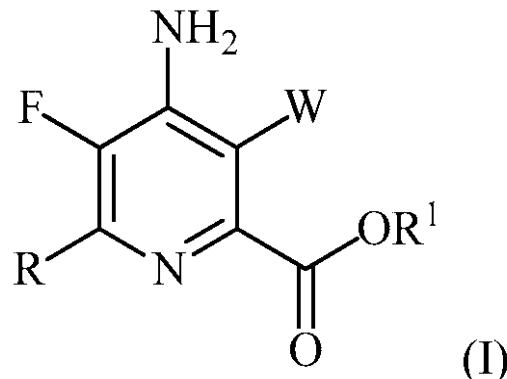
を含むプロセスが提供される。

【0163】

1つの実施形態において、本明細書中には、下記の式(I)の化合物：

【0164】

【化106】



又はその塩、溶媒和物(水和物を含む)、アイソトポログ若しくは多形体(但し、式(I))において、

Wは、C1、Br又はIを表す；

Rは、ハロゲン、C1～C4アルキル、C1～C4ハロアルキル、C1～C4アルコキシ又はC1～C4ハロアルコキシから独立して選択される0個～5個の置換基により置換されるC1～C4アルキル、シクロプロピル、C2～C4アルケニル又はフェニルを表す；かつ

R1は、C1～C12アルキル、又は、非置換であるか、若しくは置換されたC7～C11アリールアルキルを表す)

を調製するためのプロセスであって、

下記の工程：

(c-1)下記の式(P)の化合物：

40

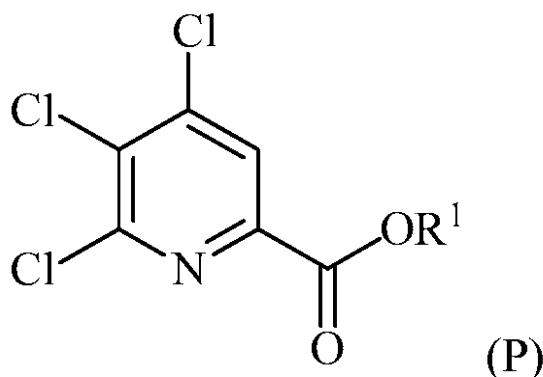
40

40

40

50

【0165】
【化107】



を、遷移金属触媒の存在下、下記の式(F)の化合物：

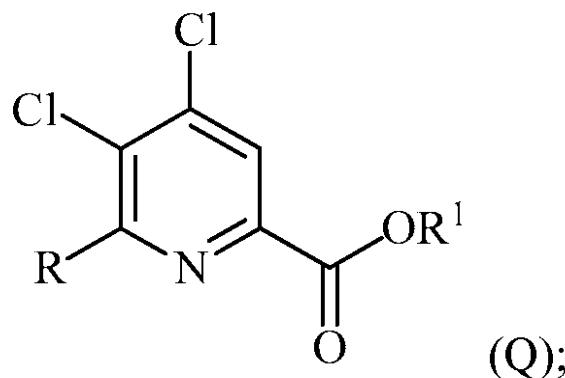
R - Met (F)

(式中、Metは、Zn-ハリド、Zn-R、トリ(C₁~C₄アルキル)スズ、銅又はB(OR²)(OR³) [式中、R²及びR³はそれぞれが独立して、水素、C₁~C₄アルキルであるか、或いは、一緒になったときにはエチレン基又はプロピレン基を形成する]である)

ヒカッピングして、下記の式(Q)の化合物：

【0166】

【化108】



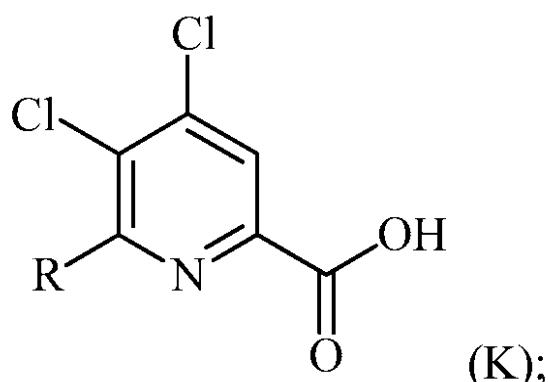
を形成すること；

及び

(c-2)式(Q)の化合物を下記の式(K)の化合物：

【0167】

【化109】



に加水分解すること

50

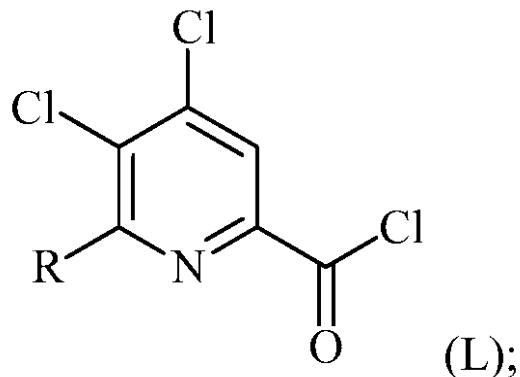
を含む変換(c) ;

下記の工程 :

(a - 1) 式 (K) の化合物を、酸塩化物の形成のために好適な条件のもと、下記の式 (L) の化合物 :

【 0 1 6 8 】

【 化 1 1 0 】

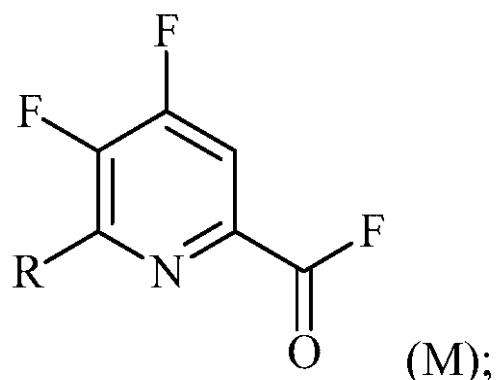


に変換すること ;

(a - 2) 式 (L) の化合物をフッ化物イオンの供給源によりフッ素化して、下記の式 (M) の化合物 :

【 0 1 6 9 】

【 化 1 1 1 】

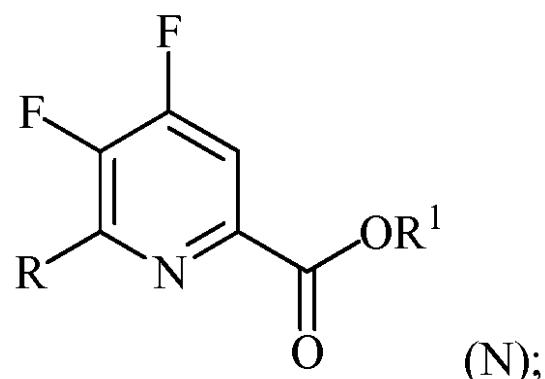


を形成すること ;

(a - 3) 式 (M) の化合物をアルコール R^1OH と接触させて、下記の式 (N) の化合物 :

【 0 1 7 0 】

【 化 1 1 2 】



を形成すること ;

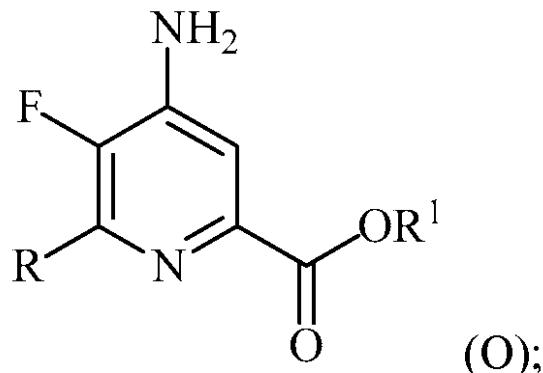
50

及び

(a-4)式(N)の化合物をアンモニア源によりアミノ化して、下記の式(O)の化合物：

【0171】

【化113】



を形成すること

を含む変換(a)；

並びに

下記の工程：

式(O)の化合物をハロゲン源によりハロゲン化して、式(I)の化合物を形成することを含む変換(b)

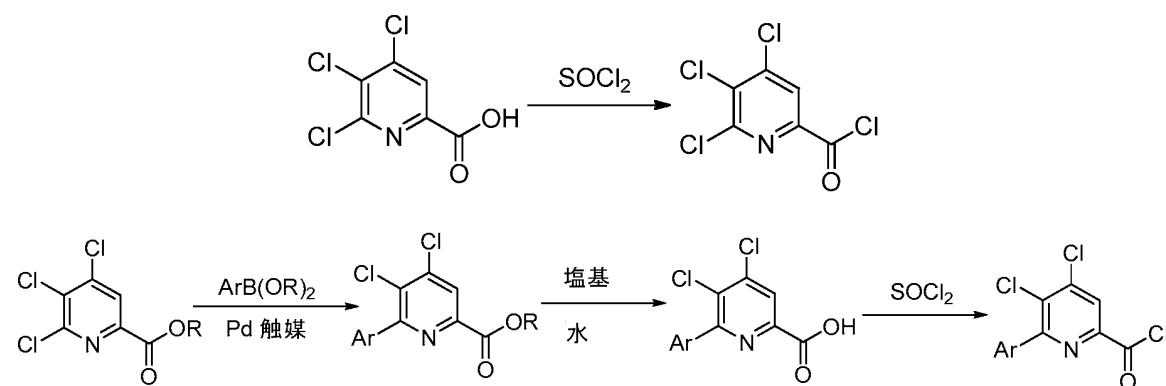
を含むプロセスが提供される。

【0172】

上記クロロピコリノイルクロリド化合物(例えば、式(II)の化合物)は公知の化合物であり、及び/又は、当分野において公知である常法的技術を使用して公知のクロロピコリナートから調製される場合がある。例えば、米国特許第6,784,137号を参照のこと。6-アリール-ピコリノイルクロリドを調製するための2つの例示的スキームが下記に示される。

【0173】

【化114】



フッ素交換反応(例えば、式(II)の化合物の式(III)の化合物への変換)において、フッ素化ピコリナートが、対応する塩素化ピコリナートを、交換されることになるそれぞれの塩素置換基について少なくとも1当量のフッ化物イオン源と反応させることによって調製される。

【0174】

【化115】



典型的なフッ化物イオン源には、アルカリ金属フッ化物（“M - F”）が含まれ、これには、フッ化ナトリウム（NaF）、フッ化カリウム（KF）及びフッ化セシウム（CsF）が含まれる。フッ化物塩、例えば、テトラブチルアンモニウムフッ化物（n-Bu₄NF）などもまた使用される場合がある。

【0175】

いくつかの実施形態において、フッ素交換反応が、溶媒又は反応媒体において、例えば、アセトニトリル、スルホラン、アルキルニトリル、ポリエーテル又はアルキルスルホンなど（それらの混合物を含む）において行われる。特定の実施形態において、使用される溶媒はアルキルニトリル又はアルキルスルホンである。特定の実施形態において、使用される溶媒はアセトニトリル又はスルホランである。

【0176】

フルオリド交換の速度を増大させることが公知である触媒（例えば、クラウンエーテル又は相關移動剤など）もまた使用される場合がある。いくつかの実施形態において、触媒は、クラウンエーテル、ホスホニウムハリド、ポリエーテル、ホスファゼニウム塩又は四置換アンモニウムハロゲン化物である。特定の実施形態において、触媒はクラウンエーテルであり、例えば、18-クラウン-6である。

【0177】

フッ素交換反応が行われる温度は重要でなく、しかし、通常の場合、約50～約200であり、いくつかの実施形態では約80～約140である。どのような溶媒が具体的な反応において用いられるかに依存して、最適な温度は変化するであろう。一般的に言えば、温度が低いほど、反応は遅く進行するであろう。本反応は典型的には、反応物の本質的に均一に分散された混合物を維持するために十分である激しい攪拌の存在下で行われる。

【0178】

フッ素交換反応を行う際、反応物の添加速度又は添加順序のどちらもが典型的には重要でない。通常、溶媒及びアルカリ金属フッ化物、並びに、必要な場合には触媒が、ピコリノイルクロリドが反応混合物に加えられる前に混合される。典型的な反応は一般に、約2時間～約100時間を必要とし、通常の場合、周囲の大気圧で行われる。いくつかの実施形態において、反応は500psi以下の圧力で行われる。

【0179】

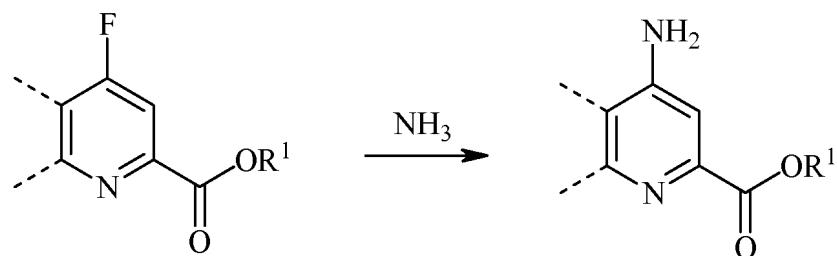
反応物の正確な量は重要でない。1つの実施形態において、出発物質において交換されることになる塩素原子の数に基づいて少なくともほぼ等モル量のフッ素原子を供給するであろうアルカリ金属フッ化物の量が、すなわち、少なくとも等モル量のアルカリ金属フッ化物が用いられるであろう。

【0180】

アミノ化において、4-フルオロピコリナート化合物が、フッ素原子をアミノ基により置換するためにアンモニアと反応させられる。

【0181】

【化116】



10 化学量論的量だけのアンモニアが要求されるが、大過剰のアンモニアを使用することが多くの場合、好都合である。反応は不活性溶媒において行われ、いくつかの実施形態では、極性の非プロトン性溶媒又は反応媒体において、例えば、DMSO、NMP、DMF、HMPA又はスルホランなどにおいて行われる。代替では、水酸化アンモニウム水溶液を、有機溶媒の使用を伴って、又は伴うことなく使用することができる。反応が行われる温度は重要でなく、しかし、通常の場合、約0 ~ 約45 であり、いくつかの実施形態では約10 ~ 約30 である。

【0182】

20 アミノ化反応を行う際、4-フルオロピコリナート化合物が溶媒に溶解され、アンモニアが、冷却とともに反応混合物に加えられる。過剰なアンモニアガスが典型的には、反応混合物に吹き込まれる。典型的な反応は一般に、約0.5時間 ~ 約5時間を必要とし、通常の場合、周囲の大気圧で行われる。反応が30psiまでのアンモニア圧のもとで行われる場合がある。反応はまた、アンモニア水を使用して行われる場合がある。

【0183】

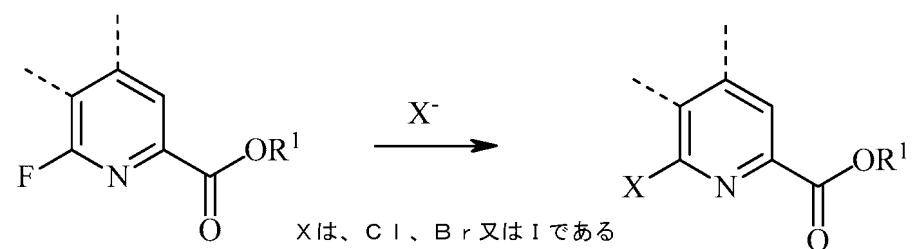
30 これらのプロセスのいずれかによって得られるアミン含有の生成物又は中間体を、従来的手段によって、例えば、エバボレーション又は抽出などによって回収することができ、また、標準的手順によって、例えば、再結晶又はクロマトグラフィーなどによって精製することができる。アミン含有生成物又はアミン含有中間体の精製はまた、結晶化、沈殿化又は抽出によってより高い純度で単離される塩を形成するための酸によるプロトン化によって影響され得る。様々な酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、酢酸又は硫酸などを使用することができる。1つの実施形態において、酸は無水塩酸である。精製された塩はその後、中性のアミン含有生成物又はアミン含有中間体を形成するために塩基により中和される。無機塩基、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム又は重炭酸ナトリウムなどが使用される場合がある。1つの実施形態において、塩基は有機塩基であり、例えば、トリエチルアミンなどである。アミン含有生成物又はアミン含有中間体の精製が、アミノ化工程の直後に、又は、後続の反応（例えば、ハロゲン化、カップリング）が行われた後でこのように行われる場合がある。

【0184】

40 ハロゲン（ヨウ素、臭素又は塩素）交換反応において、6-ヨウ素化、6-臭素化又は6-塩素化のピコリナート化合物が、対応する6-フッ素化ピコリナートを少なくとも1当量のヨウ化物、臭化物又は塩化物と反応させることによって調製される。

【0185】

【化117】



10

20

30

40

50

典型的には、ハロゲン交換反応は、大過剰の無水ヨウ化水素 (H I)、無水臭化水素 (H Br) 又は無水塩化水素 (H Cl) の存在下で行われる。反応は典型的には、副生成物の形成を最小限にするために水の非存在下で行われる。ハロゲン交換は一般に、約 5 当量～約 50 当量の H I、H Br 又は H Cl を必要とし、いくつかの実施形態では 10 当量～20 当量の H I、H Br 又は H Cl を必要とする。反応は不活性溶媒において行われ、いくつかの実施形態では極性溶媒において、例えば、ジオキサン又は酢酸などにおいて行われる。反応が行われる温度は重要でなく、しかし、通常の場合、約 75 ～約 150 であり、いくつかの実施形態では約 100 ～約 125 である。反応は典型的には、H I ガス、H Br ガス又は H Cl ガスを含有することができる密封された圧力反応器において行われる。典型的な反応は一般に、約 0.5 時間～約 5 時間を必要とする。

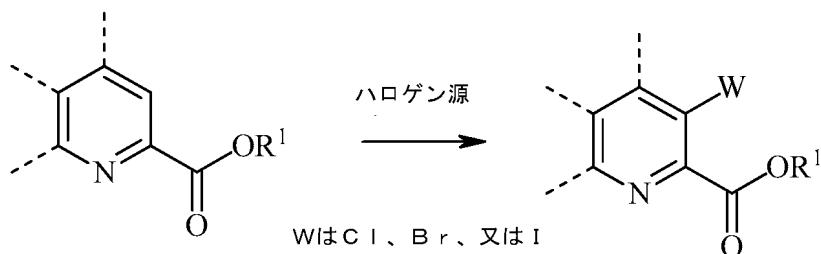
10

【0186】

ハロゲン化反応において、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子が、3-非置換のピコリナート化合物を不活性溶媒においてハロゲン源と反応させることによってピコリナートの3位に導入される。

【0187】

【化118】



20

3 位におけるハロゲン原子が Cl であるとき、塩素源は、塩素 (Cl₂) そのもの又は試薬（例えば、スルフリルクロリド、N-クロロスクシンイミド又は 1,3-ジクロロ-5,5-ジメチルヒダントインなど）が可能である。塩素又はスルフリルクロリドが使用されるとき、大過剰の塩素化剤が使用される。塩素ガスが使用されるとき、反応は不活性溶媒において行われ、いくつかの実施形態では溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジクロロメタン-水又は酢酸など）において行われる。スルフリルクロリドが使用されるとき、反応を不活性溶媒（例えば、ジクロロメタンなど）において行うことができ、又は、正味のスルフリルクロリドにおいて行うことができる。反応が行われる温度は重要でなく、しかし、通常の場合、約 0 ～約 45 であり、いくつかの実施形態では約 10 ～約 30 である。典型的な反応は一般に、約 0.5 時間～約 5 時間を必要とする。塩素化反応は通常、周囲の大気圧で行われる。

30

【0188】

使用される塩素化剤が N-クロロスクシンイミド又は 1,3-ジクロロ-5,5-ジメチルヒダントインであるとき、反応は、化学量論的量の塩素化試薬を使用して行われる。1,3-ジクロロ-5,5-ジメチルヒダントインを塩素化剤として使用する塩素化については、ヒダントインにおける両方の塩素が反応することが見出される。反応は不活性な極性溶媒において、例えば、DMF 又はアセトニトリルなどにおいて行われる。反応が行われる温度は重要でなく、しかし、通常の場合、約 20 ～約 85 であり、いくつかの実施形態では約 50 ～約 80 である。アセトニトリルが溶媒として使用されるとき、反応を還流温度でおこなうことが好都合である。典型的な反応は一般に、約 0.5 時間～約 5 時間を必要とする。塩素化反応は通常、周囲の大気圧で行われる。

40

【0189】

3 位におけるハロゲン原子が Br であるとき、臭素源は、臭素 (Br₂) そのもの又は試薬（例えば、スルフリルブロミド、N-ブロモスクシンイミド又は 1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントインなど）が可能である。Br₂ が臭素化剤として使用されるとき、大過剰を用いることができ、反応は不活性溶媒において行われ、いくつかの実施形

50

態では溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジクロロメタン - 水又は酢酸など）において行われる。反応が行われる温度は重要でなく、しかし、通常の場合、約 0 ~ 約 45 であり、いくつかの実施形態では約 10 ~ 約 30 である。典型的な反応は一般に、約 0.5 時間 ~ 約 5 時間を必要とする。臭素化反応は通常、周囲の大気圧で行われる。

【0190】

使用される臭素化剤が N - ブロモスクシンイミド又は 1,3 - ジブロモ - 5,5 - ジメチルヒダントインであるとき、反応は、化学量論的量の臭素化試薬を使用して行われる。反応は不活性な極性溶媒において行われ、例えば、D M F 又はアセトニトリルなどにおいて行われる。反応が行われる温度は重要でなく、しかし、通常の場合、約 20 ~ 約 85 10 であり、いくつかの実施形態では約 50 ~ 約 80 である。アセトニトリルが溶媒として使用されるとき、反応を還流温度で行うことが好都合である。典型的な反応は一般に、約 0.5 時間 ~ 約 5 時間を必要とする。臭素化反応は通常、周囲の大気圧で行われる。

【0191】

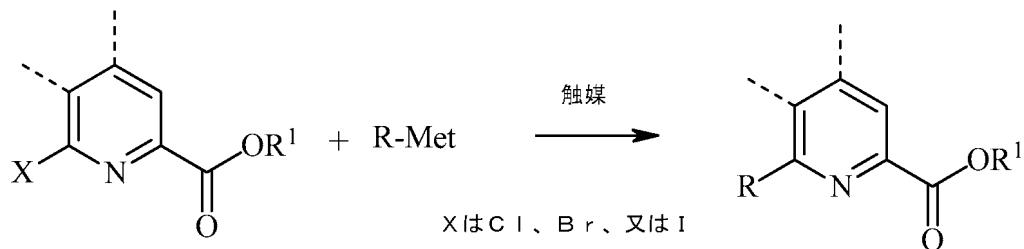
3 位におけるハロゲン原子が I であるとき、ヨウ素源は、ヨウ素 (I₂) そのもの又は試薬（例えば、一塩化ヨウ素又は N - ヨードスクシンイミドなど）が可能である。過ヨウ素酸が I₂ と併せて使用される場合がある。I₂ がヨウ素化剤として使用されるとき、大過剰の I₂ を用いることができ、反応は不活性溶媒において行われ、いくつかの実施形態では溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジクロロメタン - 水、メチルアルコール又は酢酸など）において行われる。反応が行われる温度は重要でなく、しかし、通常の場合、約 0 ~ 約 45 20 であり、いくつかの実施形態では約 10 ~ 約 30 である。典型的な反応は一般に、約 0.5 時間 ~ 約 5 時間を必要とする。ヨウ素化反応は通常、周囲の大気圧で行われる。

【0192】

カップリング反応において、6 - ヨード、6 - ブロモ又は 6 - クロロのピコリナート化合物が、遷移金属触媒の存在下、アリール金属化合物、アルキル金属化合物又はアルケニル金属化合物（但し、この場合の金属は、Zn - ハリド、Zn - R、トリ (C₁ ~ C₄ アルキル) スズ、銅又は B (OR²) (OR³) [式中、R² 及び R³ はそれぞれが独立して、水素、C₁ ~ C₄ アルキルであるか、或いは、一緒になったときにはエチレン基又はプロピレン基を形成する] であると反応させられる。

【0193】

【化 119】



「触媒」は、カップリング反応において使用される場合、遷移金属触媒であり、特に、パラジウム触媒、例えば、二酢酸パラジウム又はビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) ジクロリドなど、或いは、ニッケル触媒、例えば、ニッケル (II) アセチルアセトナート又はビス(トリフェニルホスフィン)ニッケル (II) ジクロリドなどである。加えて、触媒は、金属塩及び配位子（例えば、酢酸パラジウム及びトリフェニルホスフィン、又は、塩化ニッケル (II) 及びトリフェニルホスフィンなど）からその場で調製することができる。これらの現場触媒は、金属塩及び配位子を事前に反応させ、その後、反応混合物に加えることによって、又は、金属塩及び配位子を直接に反応混合物に別々に加えることによって調製することができる。

【0194】

典型的には、カップリング反応は、不活性ガス（例えば、窒素又はアルゴンなど）を使

10

20

30

40

50

用して酸素の非存在下で行われる。酸素をカップリング反応混合物から除外するために使用される様々な技術が、例えば、不活性ガスによるスパージングなどが、当業者には周知である。そのような技術の様々な例が、The Manipulation of Air-Sensitive Compounds、第2版(Shriver, D. F.、Drezdzon, M. A.編、Wiley-Interscience、1986)に記載される。亜化学量論的量の触媒が使用される(典型的には約0.0001当量～約0.1当量)。さらなる量の配位子が必要に応じて、触媒の安定性及び活性を増大させるために加えられる場合がある。加えて、添加剤が、例えば、Na₂CO₃、K₂CO₃、KF、CsF、K₂HPO₄、K₃PO₄及びNaFなどが典型的には、カップリング反応に加えられる。カップリング反応は一般に、約1当量～約5当量のそのような添加剤を必要とし、いくつかの実施形態では1当量～2当量のそのような添加剤を必要とする。水が必要に応じて、これらの添加剤の溶解性を増大させるためにカップリング反応に加えられる場合がある。カップリング反応は一般に、1当量～約3当量のアリール金属化合物、アルキル金属化合物又はアルケニル金属化合物を必要とし、いくつかの実施形態では1当量～1.5当量のアリール金属化合物、アルキル金属化合物又はアルケニル金属化合物を必要とする。反応は、不活性溶媒において、例えば、トルエン、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン又はアセトニトリルなどにおいて行われる。反応が行われる温度は重要でなく、しかし、通常の場合、約25～約150であり、いくつかの実施形態では約50～約125である。典型的な反応は一般に、約0.5時間～約24時間を必要とする。反応物の特定の添加順序は典型的には何ら要求されない。触媒を除くすべての反応物を一緒にし、その後、反応溶液から酸素除去することが、多くの場合、操作上、より簡便である。酸素除去後、触媒を、カップリング反応を開始させるために加えることができる。10

【0195】

アリール金属化合物、アルキル金属化合物又はアルケニル金属化合物のMet部分が、Zn-ハリド、Zn-R又は銅であるとき、反応性官能基の保護が必要である場合がある。例えば、アミノ置換基(-NHR又は-NH₂)が存在するならば、これらの反応性基の保護が必要となる場合がある。様々な基が、アミノ基を有機金属試薬との反応から保護するために当分野において公知である。そのような保護基の様々な例が、Protective Groups in Organic Synthesis、第3版(Greene, T. W.、Wuts, P. G. M.編、Wiley-Interscience、1999)に記載される。どのような金属をR-Metにおいて使用するかの選定が、数多くの要因によって、例えば、費用、安定性、反応性、及び、反応性官能基を保護する必要性などによって影響される。20

【0196】

これらのプロセスのいずれかによって得られる生成物は、従来的手段によって、例えば、エバボレーション又は抽出などによって回収することができ、また、標準的手順によって、例えば、再結晶又はクロマトグラフィーなどによって精製することができる。

【0197】

上記実施形態の組合せのすべてが本発明によって包含される。

【実施例】

【0198】

本明細書中で使用される場合、これらのプロセス、スキーム及び例において使用される記号及び慣例は、特定の略号が具体的に定義されるかどうかにかかわりなく、現代の科学文献(例えば、Journal of the American Chemical Society、又は、Journal of Biological Chemistry)において使用されるものと一致している。具体的には、しかし、限定されないが、下記の略号が、実施例において、また、本明細書の全体を通して使用される場合がある:g(グラム);mg(ミリグラム);mL(ミリリットル);μL(マイクロリットル);M(モル濃度);mM(ミリモル濃度);μ(マイクロモル濃度);eq.(当量);mmol(ミリモル);Hz(ヘルツ);MHz(メガヘルツ);hr又はhrs(時間又は時間);min(分);及びMS(質量分析法)。40

【0199】

下記の実施例のすべてについて、別途指定される場合を除き、当業者には公知である標

50

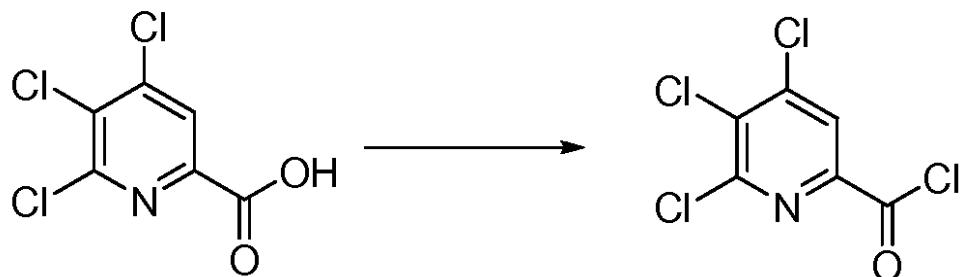
準的な後処理法及び精製法を利用することができます。別途指定される場合を除き、すべての温度が（摂氏度）で表される。すべての反応を、別途記される場合を除き、室温で行った。本明細書中に例示される様々な合成方法論は、適用可能な化学反応を具体的な実施例の使用により例示するために意図されており、本開示の範囲を示すものではない。

【0200】

実施例1. 4, 5, 6-トリクロロピコリノイルクロリド

【0201】

【化120】



10

サーモウェルを伴う500mLの三口丸底フラスコに、トラップ、次に10%NaOH水溶液スクラバーに通じる冷却器、磁石攪拌棒、2つの栓及び温度計を取り付けた。この容器に、4, 5, 6-トリクロロピコリン酸(8.6gの水を含有する86g、77.4gの活性物、0.32mol)、トルエン(160mL)、塩化チオニル(85mL、1.12mol)及びDMF(0.3mL)を加えた。スラリーを70~80に加熱し、その温度で7時間保ち、その後、室温に冷却し、一晩攪拌した。およそ0.2mLの淡黄色溶液をバイアルに入れ、N₂流のもとで濃縮して固体にした。この固体をトリエチルアミン/メタノール(0.3mL/2mL)の混合物により処理し、その後、ヒートガンにより約1分間加温した。HPLC分析により、1%未満の上記カルボン酸が、メチルエステル誘導体と比較して残留していたことを示された。溶液をロータリーエバポレーターで濃縮し、これにより、淡黄色の固体を得た。固体物を約1時間乾燥し(40/20m²h⁻¹g)、これにより、表題化合物を得た(92g)：融点68~70；¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 8.12(s)、固体物は、プロトンシグナルの積分によって求められる場合、約4wt%のトルエンを含有した；¹³C NMR(CDCl₃, 101MHz) δ 167.3, 151.0, 145.82, 145.8, 135.7, 125.5。

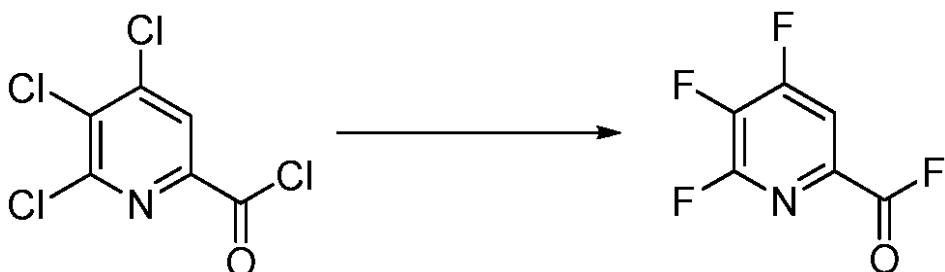
20

【0202】

実施例2. 4, 5, 6-トリフルオロピコリノイルフルオリド

【0203】

【化121】



30

1リットルの三口丸底フラスコをN₂によりバージし、フラスコに、冷却器/N₂バブラー、機械的攪拌装置及び栓を取り付けた。この反応器に、CsF(172g、1.13mol)、無水アセトニトリル(400mL)、18-クラウン-6(6.0g、0.023mol)及び4, 5, 6-トリクロロピコリノイルクロリド(55g、0.23mol)を加えた。

40

50

1) を加えた。混合物を加熱還流し、その状態を20時間保った。スラリーを室温に冷却し、塩をN₂圧下でろ過した。塩ケーキを乾燥アセトニトリル(100mL)により洗浄して、琥珀色の液体(372g)を得た。サーモウエルを伴うN₂バージされた三口の250mL丸底フラスコに、2つの栓、磁石攪拌棒、及び、N₂バブラーにつながれるフラクションコレクターを有する真空ジャケット付きVigreux蒸留カラム(15cm×1cm)を取り付けた。この容器に、上記から得られるアセトニトリル溶液の140gを加えた。蒸留容器を82～85に加熱し、一方で、透明な無色の蒸留物(アセトニトリル)を80～83で頭上から回収した。蒸留ポットの温度が上昇し始め、かつ、頭上温度が低下し始めたら、蒸留を終了させ、N₂下で室温に冷却した。蒸留ポット残渣をN₂バージされた25mLの二口丸底フラスコに移した。このフラスコに、温度計、磁石攪拌棒、及び、上記で記載される同じ蒸留機構を取り付けた。この蒸留系は真空又はN₂に通気することができるであろう。真空(約70mmHg)を確立し、その後、蒸留容器の加熱を開始した。生成物を透明な無色の液体として集めた(6.7g、沸点:55～60(55～60mmHgで))。GC面積割合分析は、この物質が99.1%の純度であることを示した: ¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) 8.08(ddd, J=8.4, 4.4, 0.4Hz); MS(GC, 70eV電子衝撃) 179(M⁺, 100%), 160(8%), 151(100%), 132(80%), 82(63%); ¹³C NMR(101MHz, CDCl₃) 157.71(dt, J=269.0, 6.5Hz), 152.96(dd, J=246.1, 13.4Hz), 152.49(d, J=348.6Hz), 138.69(ddd, J=275.3, 30.2, 12.9Hz), 135.44(dddd, J=74.6, 15.1, 7.8Hz), 117.00(dt, J=18.2, 4.2Hz)。

【0204】

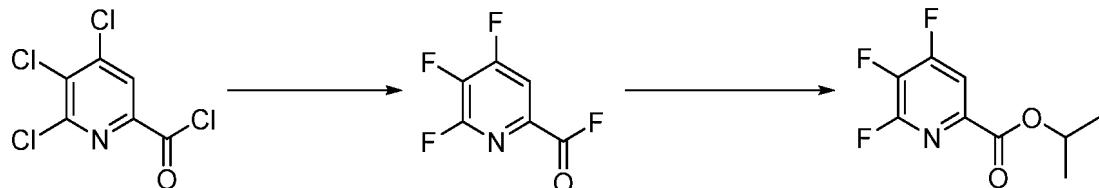
別の実施形態において、ろ過及び塩ケーキ洗浄の後、366gの琥珀色の溶液を得た。面積割合GC分析は、この混合物が86.4%の4,5,6-トリフルオロピコリノイルフルオリド及び13.6%の18-C-6であることを示した。内部標準GC分析法を、内部標準としてのフタル酸ジメチルと、純粋な成分としての上記で調製される物質とを使用して開発した。琥珀色溶液のGC分析は、溶液が、89%の収率に対応する9.8wt%の生成物であることを示した。

【0205】

実施例3. イソプロピル4,5,6-トリフルオロピコリナート(CsF経路経由)

【0206】

【化122】



機械的攪拌装置及び冷却器を備える250mLの三口フラスコに、4,5,6-トリクロロピコリノイルクロリド(23.3g、95mmol)、CsF(72.2g、475mmol)、18-クラウン-6(2.5g、9.5mmol)及び無水アセトニトリル(150mL)を加えた。反応液を窒素により覆い、混合物を22時間にわたって激しい攪拌とともに加熱還流した。サンプルを採取し、GCによって分析した。結果は、反応が完了していないことを示した。したがって、さらなるCsF(14.43g、95mmol)を加え、混合物をさらに24時間にわたって加熱還流し、その時点で、反応が完了していると見なした。その後、6.28g(104.5mmol)の無水2-プロパノール及び9.61g(95mmol)の無水トリエチルアミンを6においてフラスコに滴下して加えた。混合物を室温で5時間～6時間攪拌した。GCにより、出発した4,5,6

10

20

30

40

50

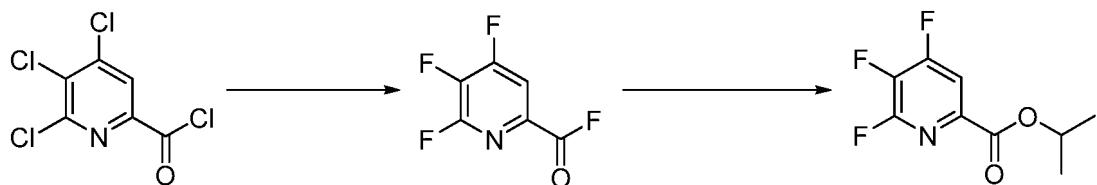
- トリフルオロピコリノイルフルオリドが混合物に残っていないことが示されたとき、反応を停止させた。塩をろ過によって除き、いくらかのアセトニトリルにより洗浄した。アセトニトリルをロータリーエバポレーターにより除いた後、湿った生成物ペーストをエチルエーテルに再溶解した。混合物を水により洗浄し、MgSO₄で乾燥した。エチルエーテルのほとんどをロータリーエバポレーターにより除いた。エチルエーテルにおける濃縮された粗生成物混合物をシリカゲルの層に通してろ過し、いくらかのエチルエーテルにより溶出した。溶媒をロータリーエバポレーターで除いた後、17.52 g (84%の収率、94%のHPLC純度) のイソプロピル4,5,6-トリフルオロピコリナートを得た。
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.90 (ddd, 1H, J = 9 Hz, 5 Hz, 1 Hz), 5.30 (m, 1H, J = 6 Hz), 1.41 (d, 6H, J = 6 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, ¹Hデカップリング) 161.2 (d, J = 4 Hz), 157.2 (ddd, J = 265 Hz, 9 Hz, 6 Hz), 152.1 (ddd, J = 241 Hz, 12 Hz, 5 Hz), 140.9 (m), 136.8 (ddd, J = 269 Hz, 30 Hz, 13 Hz), 113.6 (m), 70.4 (s), 21.3 (s)。
10

【0207】

実施例4. イソプロピル4,5,6-トリフルオロピコリナート (KF経路経由)

【0208】

【化123】



20

100 mLのParr反応器 (Hastelloy C構造) を清浄化し、乾燥し、窒素下での漏れ試験を行った。この容器に、3.673 g (15 mmol) の4,5,6-トリクロロピコリノイルクロリド、7.844 g (13.5 mmol) のKF、0.396 g (1.5 mmol) の18-クラウン-6及び40 mLの無水アセトニトリルを加えた。系全体を窒素によりバージした。反応混合物を135で22時間攪拌し、その後、45未満に冷却した。系への通気をゆっくり行った。サンプルを採取し、GC、GC-MS及びNMRによって分析した。GCは、反応が完了していることを示した。EIMS m/z = 179 (M⁺, 96%), 160 (11%), 151 (100%), 132 (79%), 82 (73%); ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃CN) 15.68 (t, J = 3.4 Hz), -82.55 (t, J = 23.3 Hz), -119.60--119.82 (m), -154.95 (dd, J = 24.3, 17.3 Hz)。無水2-プロパノール (1.517 g、25 mmol) 及びEt₃N (1.518、15 mmol) を5~10でParr反応器内の上記反応混合物にゆっくり加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、その後、反応器から取り出した。塩をろ過によって除き、いくらかのアセトニトリルにより洗浄した。ポット内収率が、精製イソプロピル4,5,6-トリフルオロピコリナート (純度 = 97 LC面積%及び98 GC面積%) を標準物として、かつ、ジ-プロピルフタラートを基準物として使用することによって求められる場合、77% (GC) であった。EIMS m/z = 178 (M⁺, 40%), 160 (100%), 132 (69%), 82 (22%), 43 (35%)。
30

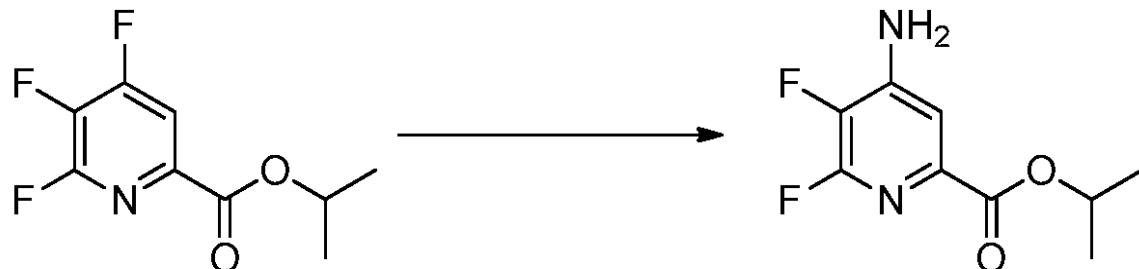
【0209】

実施例5. イソプロピル4-アミノ-5,6-ジフルオロピコリナート

【0210】

40

【化124】



10

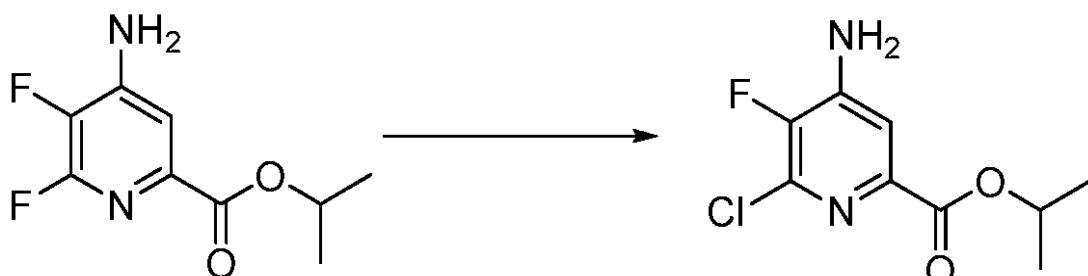
イソプロピル4,5,6-トリフルオロピコリナート(17.52g、80mmol)を、攪拌棒を備える500mLのフラスコにおいてNMP(175g)に溶解した。混合物を窒素により覆い、その後、水酸化アンモニウム(10.70g、176mmol、水における28%)を室温で滴下してフラスコに加え、反応液を一晩攪拌した。反応液に水(190mL)を加え、得られたスラリーを氷浴で冷却し、5時間攪拌した。固体をろ過によって集め、ケークを水により洗浄した。真空乾燥により、イソプロピル4-アミノ-5,6-ジフルオロピコリナートが灰白色の固体として得られた(11.7g、68%の収率、96%のHPLC純度)：融点167～168；¹H NMR(THF-d₈, 300MHz) 7.25(d, 1H, J=6Hz), 6.07(s, 2H), 5.01(m, 1H, J=6Hz), 1.20(d, 6H, J=6.3Hz)；¹³C NMR(THF-d₈, 75MHz、¹Hデカップリング) 162.9(s), 151.5(dd, J=228Hz, 12Hz), 146.1(dd, J=9Hz, 6Hz), 140.4(dd, J=17Hz, 5Hz), 134.5(dd, J=251Hz, 32Hz), 111.9(m), 68.4(s), 21.0(s)。

【0211】

実施例6. イソプロピル4-アミノ-6-クロロ-5-フルオロピコリナート

【0212】

【化125】



30

100mLのParr反応器(Hastelloy C構造)を清浄化し、乾燥し、窒素下での漏れ試験を行った。この容器に、1.081g(5mmol)のイソプロピル4-アミノ-5,6-ジフルオロピコリナート及び50mLのHCl(酢酸における1M)(50mmol)を仕込んだ。系全体を窒素によりバージした。反応混合物を110で3時間攪拌し、その後、50未満に冷却した。系への通気をゆっくり行い、系を窒素によりバージした。通気ラインをNa₂CO₃／水溶液の中に浸した。反応混合物を、窒素流のもと、一晩、ほぼ乾固するまで濃縮した。サンプルを採取し、LC-MS分析に供した。結果は、4つの主要な成分、すなわち、イソプロピル4-アミノ-6-クロロ-5-フルオロピコリナート(46面積%)、イソプロピル4-アセトアミド-6-クロロ-5-フルオロピコリナート(33面積%)、4-アセトアミド-6-クロロ-5-フルオロピコリン酸(10面積%)及び4-アミノ-6-クロロ-5-フルオロピコリン酸(7面積%)がこの反応混合物に存在することを示した。

40

【0213】

50

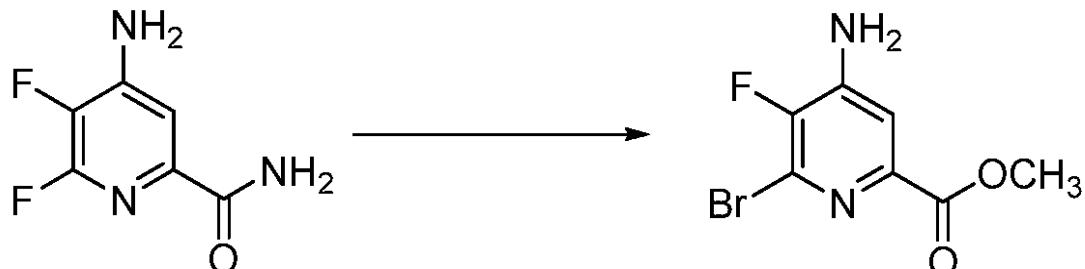
その後、50 mLの無水2-プロパノールを6滴の濃H₂SO₄と一緒に反応器に加えた。混合物を100℃で22時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を反応器から取り出した。過剰な2-プロパノールをロータリーエバポレーターにより除いた。固体ペーストを酢酸エチルに溶解した。酢酸エチル混合物を最初にNa₂CO₃ / 水溶液により処理し、次いで、水により洗浄し、MgSO₄で乾燥した。溶媒をロータリーエバポレーターにより除き、これにより、粗生成物を得た(1.00 g、LC純度=90%)。2-プロパノールからの再結晶の後、白色の固体生成物を得た(0.7 g、LC純度=98%、収率=60%)。¹H NMR(400 MHz, THF-d₈) δ 7.44(d, J=6.1 Hz, 1H), 6.16(s, 2H), 5.17(七重線, J=6.3 Hz, 1H), 1.35(d, J=6.3 Hz, 6H); ¹³C NMR(101 MHz, THF-d₈) δ 162.97(s), 145.46(s), 144.47(d, J=11.8 Hz), 143.64(d, J=5.2 Hz), 142.93(s), 137.06(d, J=16.4 Hz), 112.57(d, J=4.0 Hz), 68.51(s), 21.02(s); ¹⁹F NMR(376 MHz, THF-d₈) δ -143.12(s)。

【0214】

実施例7. メチル4-アミノ-6-ブロモ-5-フルオロピコリナート

【0215】

【化126】



100 mLのParr反応器(Hastelloy C構造)を清浄化し、乾燥し、窒素下での漏れ試験を行った。4-アミノ-5,6-ジフルオロピコリンアミド(5.19 g、30 mmol)及びHBr(54 mL、300 mmol、酢酸における33 wt%)をParr反応器に仕込んだ。系全体を窒素によりバージした。反応混合物を115℃で3時間攪拌し、その後、45 mL未満に冷却した。系への通気をゆっくりを行い、系を窒素によりバージした。通気ラインをNa₂CO₃ / 水溶液の中に浸した。反応混合物を、窒素流のもと、一晩、乾固するまでエバボレーションした。その後、55 mLの無水メタノールを5滴の濃H₂SO₄と一緒に反応器に加えた。混合物を95℃で6時間攪拌した。室温に冷却した後、固体が沈澱し、これをろ過した。粗生成物(3.26 g)(LC純度=93%)を生成物の第1の部分として得た。ろ液をロータリーエバボレーターで濃縮して、溶媒のほとんどを除いた。その後、湿った固体ペーストを酢酸エチルにより抽出した。酢酸エチル混合物を水により洗浄し、MgSO₄で乾燥した。溶媒をロータリーエバボレーターにより除いた。さらなる粗生成物(2.56 g)(LC純度=81%)をこの第2の部分で得た。粗生成物の両方の部分を一緒にし、メタノールから再結晶し、これにより、4.3 g(57%の収率、LC純度=97%)の生成物を得た。メタノール母液を週末にわたって冷蔵庫に入れた。さらに0.14 g(96%のLC純度)の生成物を得た:融点194~196℃; ¹H NMR(THF-d₈, 300 MHz) δ 7.29(d, 1H, J=6 Hz), 6.06(s, 2H), 3.71(s, 3H); ¹³C NMR(THF-d₈, 75 MHz, ¹Hデカップリング) δ 164.0(s), 147.2(s), 144.0(m), 127.9(d, J=20 Hz), 112.8(d, J=5 Hz), 51.5(s)。EIMS m/z = 250, 248(M⁺, 1 Br, 9%), 220(14%), 218(15%), 192(95%), 191(31%), 190(50%)。

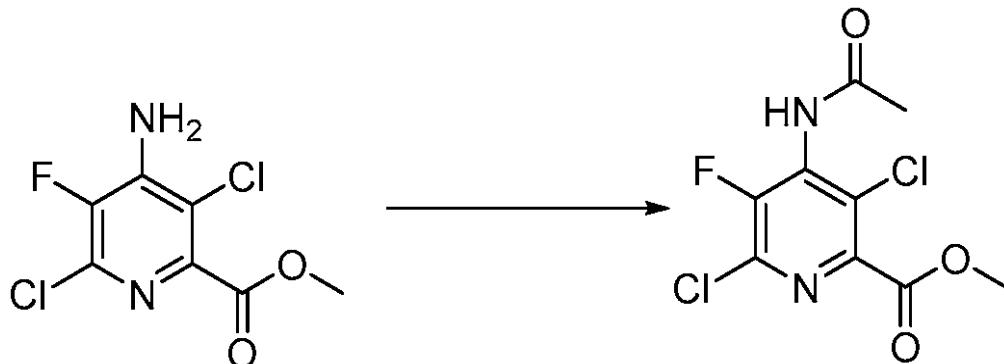
100%, 189(27%), 164(10%), 162(10%), 137(7%),
111(12%), 110(19%), 109(10%), 84(9%), 83(14%)
%, 82(10%)。

【0216】

実施例8. メチル4-(アセチルアミノ)-3,6-ジクロロ-5-フルオロ-ピコリナート

【0217】

【化127】



50 mLの三口丸底フラスコにおいて、メチル4-アミノ-3,6-ジクロロ-5-フルオロピコリナート(12.1 mmol)、トルエン(50 mL)及びCHCl₃(15 mL)を仕込んだ。この懸濁物に、トルエン(5 mL)における硫酸(0.05 mmol)及び無水酢酸(24.2 mmol)の事前に混合された溶液を滴下して加えた。その後、反応混合物を、N₂流のもと、55~60に加熱し、反応をTLCによってモニタード。反応が完了していると見なされると、加熱用マントルを除き、反応溶液を周囲温度に冷却した。その後、混合物を飽和NaHCO₃水溶液/トルエン/CHCl₃の混合物(180 mL、3/10/5)に滴下して加え、20分間攪拌し、層を、分液ロートを使用して分離させた。有機層にシリカゲル(14.8 g)を加え、溶媒を、ロータリー-エバポレーターを使用して除いた。その後、シリカ上の粗生成物を、酢酸エチル及びヘキサンを溶出液として使用するCombi-Flashシリカゲル精製システムを使用して精製した。生成物の純度をHPLCによって分析した：融点=183~186; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 10.5(s, 1H, NH), 3.93(s, 3H), 2.17(s, 3H); ¹³C NMR(100.6 MHz, DMSO-d₆) 167.9, 162.8, 151.7, 149.0, 142.8(d, J_{F-c}=24 Hz), 136.2(d, J_{F-c}=80 Hz), 134.7(d, J_{F-c}=56 Hz), 126.6, 53.2, 22.5; ¹⁹F NMR(376.5 MHz, DMSO-d₆) -114.5; MS、計算値(C₉H₇Cl₂FN₂O₃)：280.0、実測値：281(MH⁺)、245、180。

【0218】

実施例9. メチル4-(アセチルアミノ)-6-ブロモ-3-クロロ-5-フルオロ-ピコリナート

【0219】

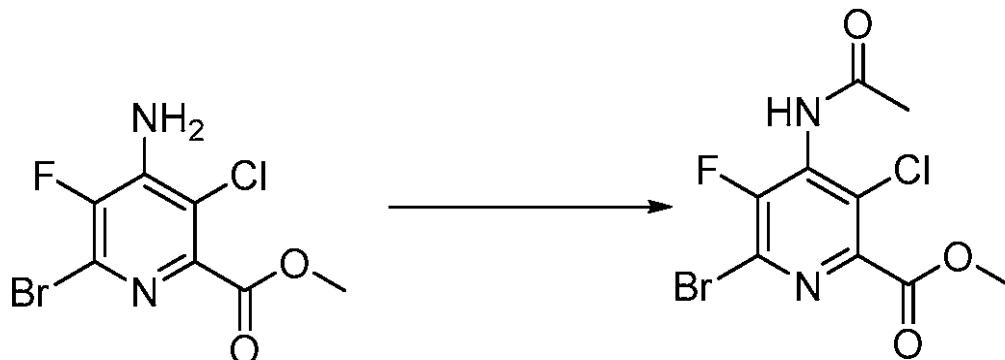
10

20

30

40

【化128】



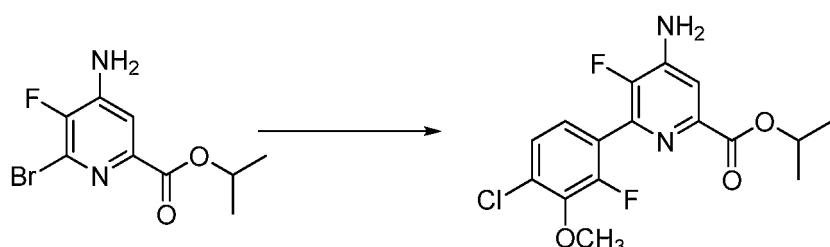
メチル4-(アセチルアミノ)-6-ブロモ-3-クロロ-5-フルオロ-ピコリナートを、実施例8におけるメチル4-(アセチルアミノ)-3,6-ジクロロ-5-フルオロ-ピコリナートと同様な様式で、但し、メチル4-アミノ-6-ブロモ-3-クロロ-5-フルオロピコリナートをメチル4-アミノ-3,6-ジクロロ-5-フルオロピコリナートの代わりに使用して調製した：融点=190~192；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.5 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)；¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-d₆) 168.0, 162.8, 153.1, 150.5, 143.7 (d, J_{F-C}=24 Hz), 134.1 (d, J_{F-C}=56 Hz), 127.3 (d, J_{F-C}=96 Hz), 53.2, 22.5；¹⁹F NMR (376.5 MHz, DMSO-d₆) -108.3；MS、計算値(C₉H₇BrCl₁F₂N₂O₃)：323.93、実測値：289、226。

【0220】

実施例10. イソプロピル4-(アミノ)-6-(4-クロロ-2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-5-フルオロ-ピコリナート

【0221】

【化129】



50 mLの三口丸底フラスコにおいて、フッ化カリウム二水和物(12.0 mmol)、2-(4-クロロ-2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-1,3,2-ジオキサボリナン(5.40 mmol)、イソプロピル4-アミノ-6-ブロモ-5-フルオロピコリナート(4.0 mmol)、MeCN(15 mL)及びH₂O(5 mL)を仕込んだ。得られた混合物をN₂により15分間スパージングし、その後、Pd(PPh₃)₂C₁₂(0.006 mmol~0.08 mmol)を加えた。得られた懸濁物を20分間スパージングし、その後、68~70に加熱した。1時間の搅拌の後、アリコート(1 μL~2 μL)を採取し、MeCN(2 mL)により希釈した。このアリコートを、出発物質4-(アセチルアミド)-5-フルオロピコリナートエステルの消費をモニターすることによりHPLCによって分析した。反応が完了していると見なされた後、加熱用マントルを除き、混合物を周囲温度に冷却し、MeCN/トルエン/H₂O(75 mL、3/1/1)により希釈した；必要ならば、追加体積の溶媒混合物を加えて、固体物を溶解した。その後、層を、分液ロートを使用して分離させた。その後、生成物分析を、内部標準(ヘキサノフェノン)を使用して求めた：融点=177~179；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.52 (d, J_{F-H}=6.8 Hz, 1H), 7.47

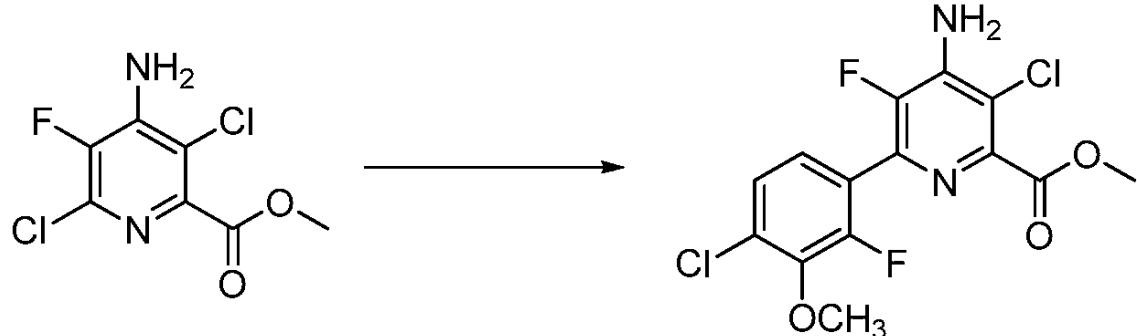
(d d , $J = 8.4, 1.6$ Hz , 1 H) , 7.29 (d d , $J = 8.4, 7.2$ Hz , 1 H) , 6.70 (s , 2 H) , 5.12 (p , $J = 6.4$ Hz , 1 H) , 3.93 (s , 3 H) , 1.30 (d , $J = 6.4$ Hz , 6 H) ; ^{13}C NMR (100.6 MHz , DMSO - d₆) 163.6 , 154.4 , 151.2 , 148.0 , 145.5 , 144.0 (d d , $J_{\text{F}-\text{C}} = 38.3, 4.2$ Hz) , 143.7 (d , $J_{\text{F}-\text{C}} = 2.9$ Hz) , 139.0 (d , $J_{\text{F}-\text{C}} = 13.6$ Hz) , 128.2 (d , $J_{\text{F}-\text{C}} = 3.1$ Hz) , 126.0 (d , $J_{\text{F}-\text{C}} = 3.4$ Hz) , 125.4 (d , $J_{\text{F}-\text{C}} = 3.5$ Hz) , 123.9 (d d , $J_{\text{F}-\text{C}} = 14.2, 3.5$ Hz) , 112.5 (d , $J_{\text{F}-\text{C}} = 5.1$ Hz) , 68.5 , 61.5 (d , $J_{\text{F}-\text{C}} = 4.0$ Hz) , 21.6 ; ^{19}F { ^1H } NMR (376.5 MHz , DMSO - d₆) -129.4 (d , $J_{\text{F}-\text{F}} = 25.6$ Hz) , -142.8 (d , $J_{\text{F}-\text{F}} = 25.6$ Hz) ; MS 、 計算値 (C₁₆H₁₅Cl₁F₂N₂O₃) : 356.1 、 実測値 : 356 (M⁺) 、 270 。

【0222】

実施例 11 . メチル 4 - (アミノ) - 3 - クロロ - 6 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 5 - フルオロ - ピコリナート

【0223】

【化 130】



メチル 4 - (アミノ) - 3 - クロロ - 6 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 5 - フルオロ - ピコリナートを、実施例 10 におけるイソプロピル 4 - (アミノ) - 6 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 5 - フルオロ - ピコリナートと同様な様式で、但し、メチル 4 - アミノ - 3 , 6 - ジクロロ - 5 - フルオロピコリナートをイソプロピル 4 - アミノ - 6 - ブロモ - 5 - フルオロピコリナートの代わりに使用して調製した：融点 = 169 ~ 171 ； ^1H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) 7.46 (d d , $J = 8.8, 1.6$ Hz , 1 H) , 7.29 (d d , $J = 8.8, 7.2$ Hz , 1 H) , 7.10 (s , 2 H) , 3.93 (s , 3 H) , 3.87 (s , 3 H) ; ^{13}C NMR (100.6 MHz , DMSO - d₆) 164.8 , 154.3 , 151.8 , 146.2 , 144.5 , 143.9 - 143.7 (m) , 141.6 (d , $J_{\text{F}-\text{C}} = 14.0$ Hz) , 136.3 (d , $J_{\text{F}-\text{C}} = 13.4$ Hz) , 128.5 (d , $J_{\text{F}-\text{C}} = 2.6$ Hz) , 125.5 (d , $J_{\text{F}-\text{C}} = 3.6$ Hz) , 122.9 (d , $J_{\text{F}-\text{C}} = 13.7, 4.0$ Hz) , 61.6 (d , $J_{\text{F}-\text{C}} = 4.2$ Hz) , 52.7 ; ^{19}F { ^1H } NMR (376.5 MHz , DMSO - d₆) -129.2 (d , $J_{\text{F}-\text{F}} = 27.5$ Hz) , -137.7 (d , $J_{\text{F}-\text{F}} = 27.1$ Hz) ; IR : 3482 , 3381 , 2950 , 1741 , 1612 , 1466 , 1423 , 1366 , 1228 , 1202 , 1045 , 970 , 905 , 815 ; MS 、 計算値 (C₁₄H₁₁Cl₁F₂N₂O₃) : 362.0 、 実測値 : 362 (M⁺) 、 304 。

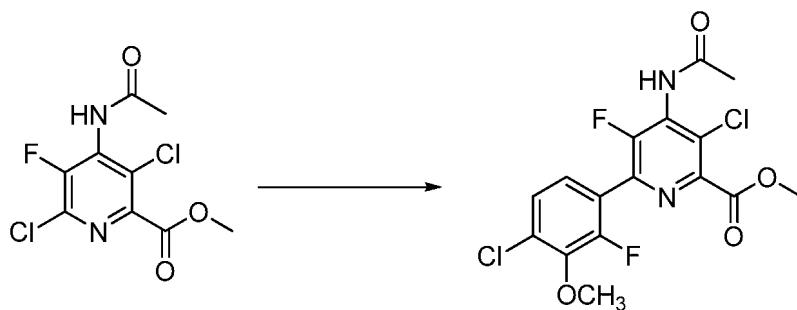
【0224】

実施例 12 . メチル 4 - (アセチルアミノ) - 3 - クロロ - 6 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 5 - フルオロ - ピコリナート

50

【0225】

【化131】



10

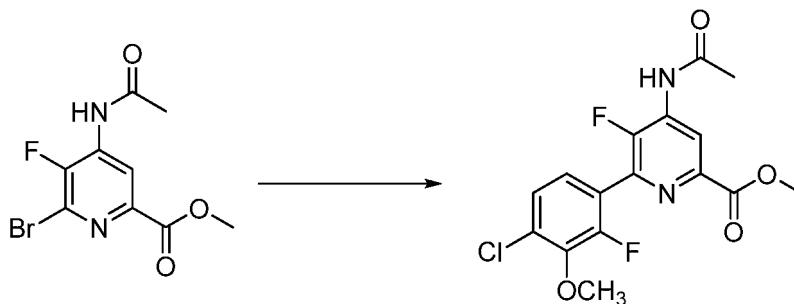
メチル4-(アセチルアミノ)-3-クロロ-6-(4-クロロ-2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-5-フルオロ-ピコリナートを、実施例10におけるイソプロピル4-(アミノ)-6-(4-クロロ-2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-5-フルオロ-ピコリナートと同様な様式で、但し、メチル4-アセトアミド-3,6-ジクロロ-5-フルオロピコリナートの代わりに使用して調製した：融点=175~177；¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 7.52 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.38 (dd, J=8.4, 7 Hz, 1H), 3.95 (d, J=0.8 Hz, 3H), 3.94 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)；¹³C NMR(100.6 MHz, DMSO-d₆) 168.0, 163.9, 154.4, 153.7, 151.9, 151.0, 144.9 (d, J_{F-C}=4.4 Hz), 143.9 (d, J_{F-C}=13.3 Hz), 139.5 (d, J_{F-C}=16.7 Hz), 133.7 (d, J_{F-C}=14.4 Hz), 129.3 (d, J_{F-C}=3.2 Hz), 126.7, 125.9 (d, J_{F-C}=14.6, 3.6 Hz), 121.9 (d, J_{F-C}=13.2, 4.3 Hz), 61.7 (d, J_{F-C}=4.4 Hz), 53.1, 22.5；¹⁹F {¹H} NMR(376.5 MHz, DMSO-d₆) -119.0 (d, J_{F-F}=28.6 Hz), -129.0 (d, J_{F-F}=28.6 Hz)；IR: 3182, 3008, 2952, 1736, 1674, 1512, 1464, 1422, 1401, 1372, 1263, 1238, 1213, 1173, 1049, 1026, 977, 904, 687；MS、計算値(C₁₆H₁₂Cl₂F₂N₂O₄)：404.0、実測値：404(M⁺)、369。

【0226】

実施例13. メチル4-(アセチルアミノ)-6-(4-クロロ-2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-5-フルオロ-ピコリナート

【0227】

【化132】



40

メチル4-(アセチルアミノ)-6-(4-クロロ-2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-5-フルオロ-ピコリナートを、実施例10におけるイソプロピル4-(アミノ)-6-(4-クロロ-2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-5-フルオロ-ピコリナートと同様な様式で、但し、メチル4-アセトアミド-6-プロモ-5-フルオロピコリナートと同様な様式で、メチル4-アセトアミド-6-プロモ-5-フルオロピコリナートを用いて調製した：融点=175~177；¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 7.52 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.38 (dd, J=8.4, 7 Hz, 1H), 3.95 (d, J=0.8 Hz, 3H), 3.94 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)；¹³C NMR(100.6 MHz, DMSO-d₆) 168.0, 163.9, 154.4, 153.7, 151.9, 151.0, 144.9 (d, J_{F-C}=4.4 Hz), 143.9 (d, J_{F-C}=13.3 Hz), 139.5 (d, J_{F-C}=16.7 Hz), 133.7 (d, J_{F-C}=14.4 Hz), 129.3 (d, J_{F-C}=3.2 Hz), 126.7, 125.9 (d, J_{F-C}=14.6, 3.6 Hz), 121.9 (d, J_{F-C}=13.2, 4.3 Hz), 61.7 (d, J_{F-C}=4.4 Hz), 53.1, 22.5；¹⁹F {¹H} NMR(376.5 MHz, DMSO-d₆) -119.0 (d, J_{F-F}=28.6 Hz), -129.0 (d, J_{F-F}=28.6 Hz)；IR: 3182, 3008, 2952, 1736, 1674, 1512, 1464, 1422, 1401, 1372, 1263, 1238, 1213, 1173, 1049, 1026, 977, 904, 687；MS、計算値(C₁₆H₁₂Cl₂F₂N₂O₄)：404.0、実測値：404(M⁺)、369。

50

リナートをイソプロピル 4 - アミノ - 6 - ブロモ - 5 - フルオロピコリナートの代わりに使用して調製した：融点 = 189 ~ 191 ； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 10.5 (s, 1H), 9.04 (d, $J_{\text{F}-\text{H}} = 5.6\text{ Hz}$, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.4, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.4, 7.0\text{ Hz}$, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)； ^1C NMR (100.6 MHz, DMSO- d_6) 170.3, 164.1, 154.4, 151.9, 149.4, 146.7, 144.1 - 143.8 (m), 140.5 (d, $J_{\text{F}-\text{C}} = 15.3\text{ Hz}$), 135.1 (d, $J_{\text{F}-\text{C}} = 10.8\text{ Hz}$), 128.9 (d, $J_{\text{F}-\text{C}} = 3.4\text{ Hz}$), 125.9 (dd, $J_{\text{F}-\text{C}} = 35.0$, 3.5 Hz), 122.9 (dd, $J_{\text{F}-\text{C}} = 13.7$, 3.5 Hz), 61.6, 52.6, 24.1； ^{19}F { ^1H } NMR (376.5 MHz, DMSO- d_6) -129.5 (d, $J_{\text{F}-\text{F}} = 27.5\text{ Hz}$), -142.8 (d, $J_{\text{F}-\text{F}} = 27.5\text{ Hz}$)； IR: 3341, 2972, 2944, 1733, 1705, 1599, 1507, 1439, 1416, 1406, 1371, 1283, 1166, 1039, 974, 926, 890, 823, 678； MS、計算値 (C₁₆H₁₃ClF₂N₂O₄) : 370.1、実測値: 370 (M⁺)、312。

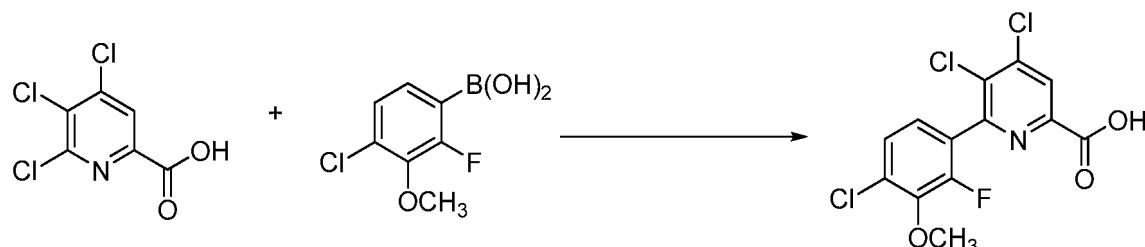
【0228】

実施例 14. 4, 5 - ジクロロ - 6 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) ピコリン酸

【0229】

【化133】

20



攪拌棒及び冷却器を備える 50 mL の三口フラスコに、4, 5, 6 - トリクロロピコリン酸 (0.503 g、90% の純度、2 mmol)、トリエチルアミン (0.607、6 mmol)、アセトニトリル (5 g) 及び水 (5 g) を入れた。混合物が均一な溶液になり、これを窒素により 15 分間スパージングした。ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) ジクロリド (0.042 g、0.06 mmol) を加え、混合物を 50 に加熱した。一口フラスコに、(4 - クロロ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル)ボロン酸 (1.951 g、メチルイソブチルケトン / ジメトキシエタンにおける 22 wt %、2.1 mmol) 及びアセトニトリル (2.5 g) を入れた。この溶液を窒素により 15 分間スパージングし、その後、50 でシリジポンプによってトリクロロピコリン酸溶液にゆっくり加えた。総添加時間が約 2 時間であった。反応混合物をさらに 3 時間、50 で攪拌した。サンプルを採取し、HPLC によって分析した。LC 結果は、反応が完了していることを示した。反応混合物を室温に冷却した。反応混合物を酸性化するために、塩酸 (6 g、水における 1 N HCl) をフラスコに滴下して加えた。得られたスラリーを一晩攪拌した。混合物をろ過し、明褐色の固体を得た。この粗生成物を室温で 2 時間、アセトニトリル中で攪拌した。ろ過及び真空乾燥の後、白色の生成物 (0.44 g、92% の LC 純度、58% の収率) を得た。

^1H NMR (400 MHz, THF- d_8) 8.35 (s, 1H), 7.40 (dd, $J = 8.5, 1.7\text{ Hz}$, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.5, 6.9\text{ Hz}$, 1H), 4.00 (d, $J = 1.3\text{ Hz}$, 3H)； ^{13}C NMR (101 MHz, THF- d_8) 163.62 (s), 154.81 (s), 153.03 (s), 152.31 (s), 147.36 (s), 144.64 (d, $J = 13.4\text{ Hz}$), 143.70 (s), 133.21 (s), 129.55 (s)。

30

40

50

d, $J = 3.5$ Hz), 126.34 (d, $J = 14.4$ Hz), 125.71 (s), 125.41 - 125.01 (m), 60.91 (d, $J = 4.8$ Hz); 19 F NMR (376 MHz, THF-d₈) -128.96. ESI / LC / MS / PI (M + H)⁺ = 349.9559 (100%), 351.9531 (99.66%), 353.95 (33.59%).

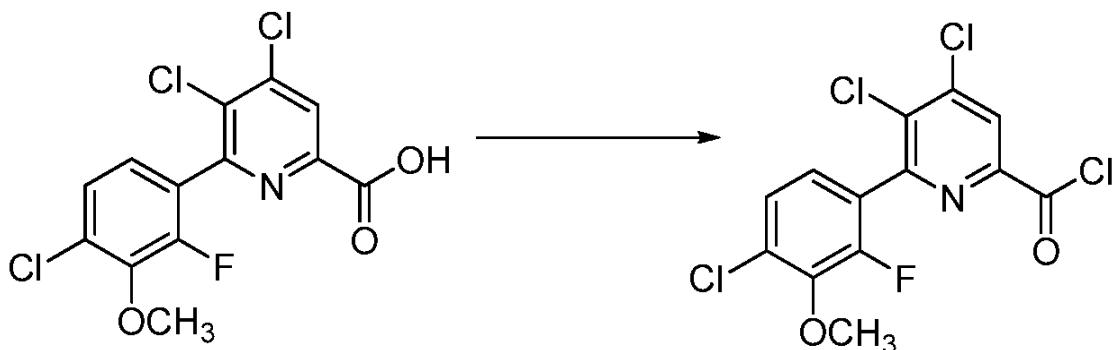
【0230】

実施例15. 6-(4-クロロ-2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-4,5-ジクロロ-2-ピリジンカルボニルクロリド

【0231】

【化134】

10



20

33.5 g (約95 mmol) の 6-(4-クロロ-2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-4,5-ジクロロ-2-ピリジンカルボン酸、10.2 mL (140 mmol) の塩化チオニル、0.1 mL の N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) 及び 200 mL のトルエンの混合物を 75 度で 5 時間加熱した。反応の進行を、酸塩化物のそのメチルエステルへの転換によってモニターした (1滴の反応混合物を、4-(ジメチルアミノ)ピリジンを含有する 5 滴の 10 wt % メタノール溶液に加え、短時間にわたって加熱還流し、アセトニトリルにより希釈し、注入した)。LC 分析は、8面積%の残存するカルボン酸及び 3面積%の未同定のすぐ続く産物を示した。さらに 5 mL の塩化チオニル及び 0.1 mL の DMF を加え、加熱をさらに 2 時間続けた。LC 分析は、メチルエステル生成物、カルボン酸が消失し、未同定の極性ピークのみが残っていることを示した。RT で一晩攪拌した後、反応混合物をろ過して、少量の不溶物を除いた。ろ液を真空濃縮し、トルエンを 2 倍量加え、再度、真空濃縮して、残留する塩化チオニルを除いた。この白色固体 (38.6 g) を 40 度で真空オーブンにおいて乾燥して、33.3 g の表題化合物を得た (融点 134 ~ 136)。内部標準による LC 分析 (上記で記載されるようなそのメチルエステルへの転換) は 98.1 wt % を示した。EIMS m/e (相対強度) 369 (4C1, 80), 332 (3C1, 38), 304 (3C1, 82), 269 (2C1, 100), 254 (2C1, 30), 226 (2C1, 73), 191 (30), 156 (46); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.23 (s, 1H), 7.32 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 8, 7$ Hz, 1H), 4.02 (dd, $J = 1$ Hz, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, ¹H デカップリング、CDCl₃) -126.83。

30

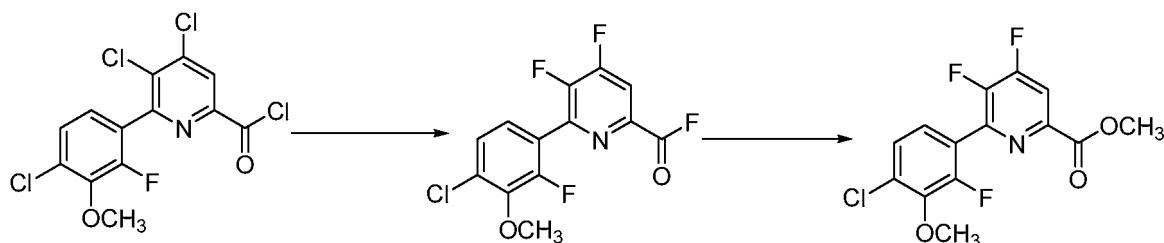
【0232】

実施例16. メチル6-(4-クロロ-2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-4,5-ジフルオロ-2-ピリジンカルボキシラート

【0233】

40

【化135】



1.74 g (30 mmol、6当量)のKF (N_2 パージとともに一晩、115 で乾燥したもの)、1.85 g (5 mmol)の6-(4-クロロ-2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-4,5-ジクロロ-2-ピリジンカルボニルクロリド及び10 mLのスルホラン (4 A モレキュラーシーブで乾燥したもの)の混合物を130 で10時間加熱し、その後、RTで一晩加熱した。LC面積分析は、不完全な反応であることを示した (63%の生成物、15%のモノフルオロ口中間体)。混合物を130 でさらに7時間加熱した。LC面積分析は74%の生成物及び4%のモノフルオロ口中間体を示した。中間体の酸フッ化物についてのデータ: EI MS m/e (相対的強度) 319 (1C1, 100), 304 (1C1, 20), 276 (1C1, 56), 241 (11), 228 (8), 213 (12), 194 (18), 174 (5)。¹⁹F NMR (376 MHz、スルホラン)。17.84 (s), -123.40 -- 123.54 (m), -129.29 (dd, $J = 29, 7$ Hz), -137.70 (ddd, $J = 29, 21, 5$ Hz)。¹⁹F NMR (376 MHz、¹H デカップリング、スルホラン) 17.84 (br s), -123.38 -- 123.58 (m), -129.29 (d, $J = 29$ Hz), -137.70 (dd, $J = 29, 21$ Hz)。

【0234】

50 に冷却した後、0.24 mL (6 mmol)のMeOHを加え、混合物をRTで一晩攪拌した。琥珀色の混合物に、10 mLのH₂Oを20分かけて滴下して加えた。最初、ガム状の固体物が形成し、この固体物は最終的には消失して、茶色がかかった灰色の濃厚な混合物になった。RTで15分間攪拌した後、混合物をろ過し、1:1のスルホラン/H₂Oの4 mLにより洗浄し、次いで、4 mLのH₂Oにより2回洗浄して、5.44 gの褐色固体を得た。この固体を風乾して、1.54 gの黄褐色粉末を得た。内部標準によるLC分析は、73.0%の収率について、78.4 wt%の純度を示した。

【0235】

上記のフッ素化実験から得られる物質 (1.8 g、67面積%LC) を15 mLのトルエンにおいて加熱し、溶解した。この溶液を、トルエンにより溶出するシリカ (500 g、70~230 メッシュ) でのフラッシュクロマトグラフィーに供した。10 Lのトルエンがカラムを通過した後で、生成物が認められ、生成物を続く2 Lの溶離液にわたって集めた。生成物を含有するトルエン分画物を真空濃縮して、647 mgの白色固体を得た (LC分析によって94面積%の純度)。この固体を3 mLのアセトニトリルに溶解し、冷蔵庫で冷却し、ろ過し、0.5 mLの冷アセトニトリルにより洗浄して、529 mgの白色固体をフードにおける一晩の乾燥の後で得た (融点134~134、LC分析によって97面積%の純度)。EI MS m/e (相対強度) 331 (1C1, 50), 273 (1C1, 100), 238 (46), 237 (28), 222 (14), 194 (48)；¹H NMR (400 MHz, DMSO) 8.05 (dd, $J = 9, 6$ Hz, 1 H), 7.35 - 7.27 (m, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 4.00 (d, $J = 1$ Hz, 3 H)；¹⁹F NMR (376 MHz、¹H デカップリング、CDCl₃) -123.64 (d, $J = 20$ Hz), -128.51 (d, $J = 31$ Hz), -139.59 (dd, $J = 31, 20$ Hz)；¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) -123.64 (dd, $J = 19, 9$ Hz), -128.51 (dd, $J = 31, 6$ Hz), -139.59 (ddd, $J = 31, 19, 6$ Hz)。

10

20

30

40

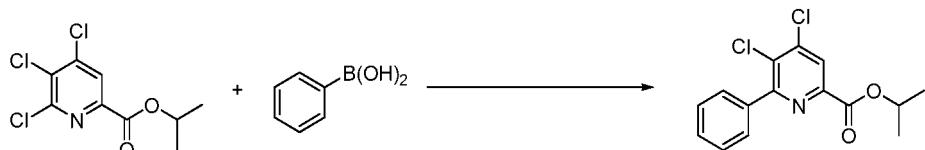
50

【0236】

実施例17. イソプロピル4,5-ジクロロ-6-フェニルピコリナート

【0237】

【化136】



10

125 mLの三口丸底フラスコにおいて、フッ化カリウム二水和物(4.52 g、38.0 mmol)、フェニルボロン酸(4.88 g、40 mmol)、イソプロピル4,5,6-トリクロロピコリナートエステル(4.28 g、16.0 mmol)、MeCN(60 mL)及びH₂O(20 mL)を仕込んだ。得られた懸濁物をN₂により15分間スパージングし、その後、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(0.45 g、0.64 mmol)を加えた。その後、得られた黄色の懸濁物を15分間スパージングし、その後、65～68に加熱した。1時間の攪拌の後、アリコート(1 μL～2 μL)を採取し、MeCN(2 mL)により希釈した。このアリコートを、出発物質イソプロピル4,5,6-トリクロロピコリナートエステルの消費をモニターすることによりHPLCによって分析した。3時間後、反応は完了していると見なされた。加熱用マントルを除き、混合物を周囲温度に冷却し、MeCN/EtOAc/H₂O(150 mL、2/2/1)により希釈した。その後、層を、分液ロートを使用して分離させ、有機層にシリカゲル(22 g)を加えた。溶媒を真空下で除き、固体を、220 gのカラムを使用するCombiFlashによって精製した。アリコートの濃縮により、4.07 gの重量の白色固体を得た(82%)。融点=94～96; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.12(s, 1H), 7.74-7.71(m, 2H), 7.49-7.46(m, 3H), 5.31(h, J=6.4 Hz, 1H), 1.41(d, J=6.4 Hz, 6H); ¹³C NMR(100.6 MHz, CDCl₃) δ 163.1, 158.6, 146.5, 144.3, 137.5, 132.1, 129.6, 129.4, 128.0, 125.0, 70.2, 21.8; MS、計算値(C₁₅H₁₃Cl₂N₂O₂): 309.03、実測値: 309(M⁺)、223、188、152、125。

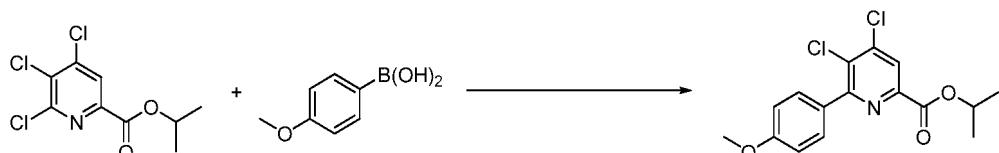
20

【0238】

実施例18. イソプロピル4,5-ジクロロ-6-(4-メトキシフェニル)ピコリナート

【0239】

【化137】



30

125 mLの三口丸底フラスコにおいて、フッ化カリウム二水和物(5.65 g、60.0 mmol)、4-メトキシフェニルボロン酸エステル(3.42 g、22.5 mmol)、イソプロピル4,5,6-トリクロロピコリナートエステル(4.00 g、15.0 mmol)、MeCN(72 mL)及びH₂O(24 mL)を仕込んだ。得られた懸濁物をN₂により15分間スパージングし、その後、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(0.42 g、0.60 mmol)を加えた。その後、得られた黄色の懸濁物を15分間スパージングし、その後、60～62に加熱した。1時間の

50

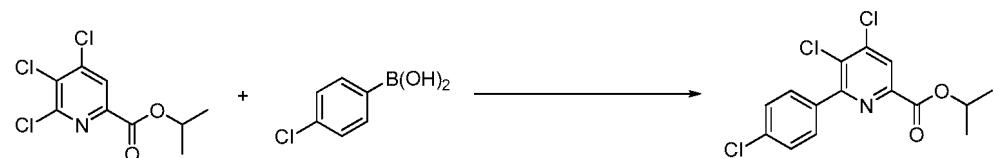
搅拌の後、アリコート (1 μ L ~ 2 μ L) を採取し、MeCN (2 mL) により希釈した。このアリコートを、出発物質イソプロピル 4、5、6-トリクロロピコリナートエステルの消費をモニターすることによりHPLC によって分析した。3時間後、反応は完了していると見なされた。加熱用マントルを除き、混合物を周囲温度に冷却し、MeCN / PhMe / H₂O (100 mL, 4 / 3 / 3) により希釈した。層を、分液ロートを使用して分離させ、有機層にシリカゲル (22 g) を加えた。溶媒を真空下で除き、固体をCombiFlash によって精製して、2.90 g の重量の白色固体を得た (57%)。融点 = 113 ~ 116 ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (s, 1H), 7.74 (dt, J = 9.2, 2.8 Hz, 2H), 6.99 (dt, J = 8.8, 2.8 Hz, 2H), 5.30 (h, J = 6.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.41 (d, J = 6.0 Hz, 6H); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 163.2, 160.6, 158.1, 146.4, 144.2, 131.7, 131.2, 129.9, 124.4, 113.4, 70.1, 55.3, 21.8; MS、計算値 (C₁₆H₁₅Cl₂NO₃) : 339.04、実測値: 339 (M⁺)、253、218、203、182。

【0240】

実施例19. イソプロピル 4,5-ジクロロ-6-(4-クロロフェニル)ピコリナート

【0241】

【化138】



125 mL の三口丸底フラスコにおいて、フッ化カリウム二水和物 (4.52 g、38.0 mmol)、4-クロロフェニルボロン酸エステル (5.00 g、32.0 mmol)、イソプロピル 4,5-トリクロロピコリナートエステル (4.28 g、16.0 mmol)、MeCN (70 mL) 及び H₂O (23 mL) を仕込んだ。得られた懸濁物を N₂ により 15 分間スパージングし、その後、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (0.45 g、0.64 mmol) を加えた。その後、得られた黄色の懸濁物を 15 分間スパージングし、その後、65 ~ 68 に加熱した。1 時間の搅拌の後、アリコート (1 μ L ~ 2 μ L) を採取し、MeCN (2 mL) により希釈した。このアリコートを、出発物質イソプロピル 4,5-トリクロロピコリナートエステルの消費をモニターすることによりHPLC によって分析した。3時間後、反応は完了していると見なされた。加熱用マントルを除き、混合物を周囲温度に冷却し、MeCN / PhMe / H₂O (80 mL, 2 / 3 / 2) により希釈した。その後、層を、分液ロートを使用して分離させ、有機層にシリカゲル (22.5 g) を加えた。溶媒を真空下で除き、固体をCombiFlash によって精製して、溶媒濃縮後、3.44 g の重量の白色固体を得た (62%)。融点 = 133 ~ 135 ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (s, 1H), 7.69 (dt, J = 8.8, 2.0 Hz, 2H), 7.29 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 2H), 5.31 (h, J = 6.0 Hz, 1H), 1.41 (d, J = 6.0 Hz, 6H); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 162.9, 157.4, 146.6, 144.5, 135.8, 135.7, 132.0, 131.0, 128.3, 125.2, 70.3, 21.8; MS、計算値 (C₁₅H₁₂Cl₃NO₂) : 342.99、実測値: 343 (M⁺)、257、222、186、151。

【0242】

実施例20. 4,5-ジクロロ-6-(4-メトキシフェニル)ピコリン酸

10

20

30

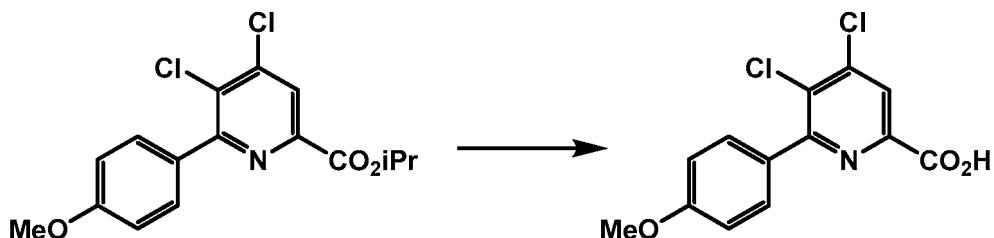
40

50

50

【0243】

【化139】



10

イソプロピル 4,5 - デクロロ - 6 - (4 - メトキシフェニル) ピコリナート (5.2 5 g、 15.4 mmol) のテトラヒドロフラン (40 mL) 及び水 (10 mL) における混合物に水酸化カリウム (1.26 g、 22.4 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 12 時間攪拌した。1 時間の攪拌の後、固体物が混合物から沈澱した。 H C l (aq) (2 N、 25 mL) を反応混合物に加えた。反応混合物は透明な二相混合物を形成した。この混合物を分液ロート内の水 (75 mL) に加え、 E t O A c により抽出した (75 mL、 2 回)。一緒にした有機層を水 (25 mL) 及び飽和 N a C l (50 mL) により洗浄し、その後、減圧下で濃縮して、 4.57 g (99 % の収率) の 4,5 - デクロロ - 6 - (4 - メトキシフェニル) ピコリン酸を白色固体として得た。 ¹ H N M R (400 MHz, C D C l ₃) 8.23 (s, 1 H), 7.72 - 7.64 (m, 2 H), 7.07 - 6.99 (m, 2 H), 3.89 (s, 3 H); ¹³ C N M R (101 MHz, C D C l ₃) 162.78, 161.05, 157.26, 146.30, 143.76, 133.54, 130.98, 128.72, 123.45, 113.77, 55.48; 融点 = 164 ~ 181 。

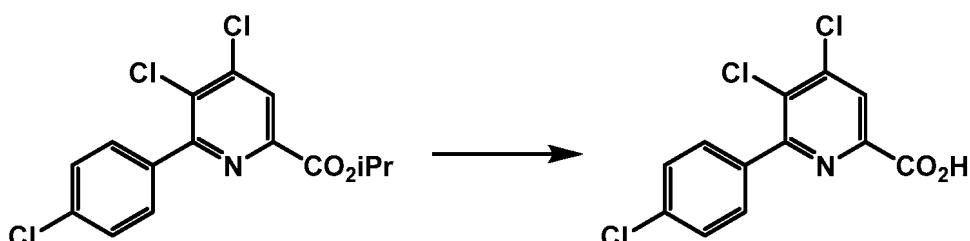
20

【0244】

実施例 21. 4,5 - デクロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) ピコリン酸

【0245】

【化140】



30

冷却器、窒素導入管、頭上攪拌機、温度計及び加熱用マントルを取り付けた 125 mL の三口丸底フラスコに、イソプロピル 4,5 - デクロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) ピコリナート (7.6 g、 22.1 mmol) 及びイソプロピルアルコール (70 mL) を仕込んだ。反応混合物を 40 °C に加熱し、水酸化カリウム (85 %、 5.1 g、 77.4 mmol) 及び水 (5 mL) を加えた。固体物が混合物から沈澱し、混合物は攪拌が困難になった。混合物を水 (250 mL) により希釈して、固体物のほとんどを溶解し、室温で攪拌した。濃 H C l (12 N、 5.6 mL) を反応混合物に滴下して加えて、約 2 の pH を達成した。固体物が混合物から沈澱した。固体物を真空ろ過によって単離し、水により洗浄し (100 mL、 2 回)、その後、乾燥させて、 7.3 g (重量比で 108 % の収率) の 4,5 - デクロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) ピコリン酸を白色固体として得た。 ¹ H N M R (400 MHz, T H F - d ₈ / D ₂ O) 8.19 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 7.84 - 7.73 (m, 2 H), 7.50 (dd, J = 10.3, 3.5 Hz, 2 H); ¹³ C N M R (101 MHz, T H F - d ₈ / D ₂ O) 167.70, 156.03, 152.40, 143.60, 136.49, 134.76, 131.22, 129.24, 128.04, 124.71; 融点 = 229 。

40

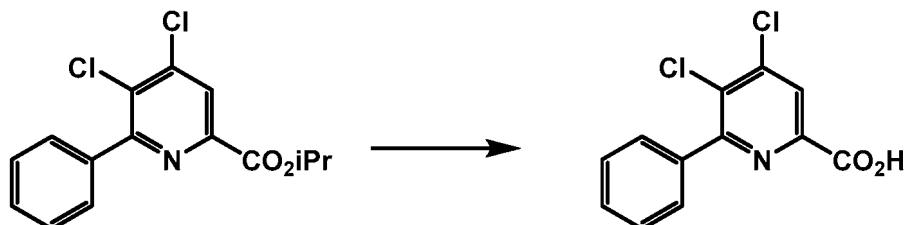
50

【0246】

実施例22. 4,5-ジクロロ-6-(フェニル)ピコリン酸

【0247】

【化141】



10

冷却器、窒素導入管、頭上攪拌機、温度計及び加熱用マントルを取り付けた 125 mL の三口丸底フラスコに、イソプロピル 4,5-ジクロロ-6-フェニルピコリナート (7.0 g、22.5 mmol) 及びイソプロピルアルコール (65 mL) を仕込んだ。反応混合物を 40 に加熱し、水酸化カリウム (85%、5.1 g、77.4 mmol) 及び水 (5 mL) を加えた。固体物が混合物から沈澱し、混合物は攪拌が困難になった。混合物を水 (250 mL) により希釀して、固体物のほとんどを溶解し、rt で攪拌した。濃硫酸 (5 mL) を反応混合物に滴下して加えて、約 2 の pH を達成した。固体物が混合物から沈澱した。固体物を真空ろ過によって単離し、水により洗浄し (100 mL、2 回) 、その後、乾燥させて、5.8 g (96% の収率) の 4,5-ジクロロ-6-フェニルピコリン酸を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (s, 1H), 7.74 - 7.60 (m, 2H), 7.59 - 7.45 (m, 3H), 5.98 (br s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 162.97, 157.76, 146.26, 144.00, 136.51, 133.84, 130.02, 129.26, 128.38, 124.16; 融点 = 159 ~ 160。

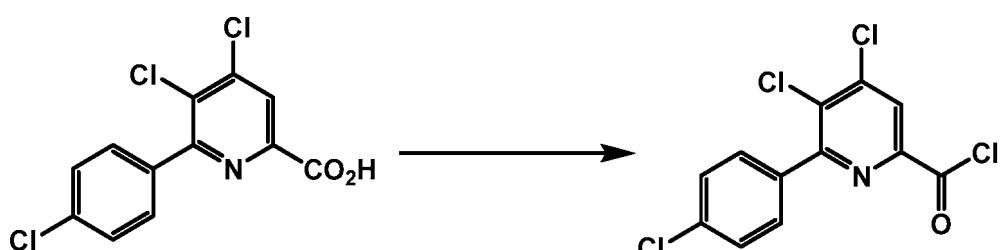
20

【0248】

実施例23. 4,5-ジクロロ-6-(4-クロロフェニル)ピコリノイルクロリド

【0249】

【化142】



30

4,5-ジクロロ-6-(4-クロロフェニル)ピコリン酸 (3.00 g、9.9 mmol) のトルエン (25 mL) における混合物に、塩化チオニル (1.08 mL、14.9 mmol) 及びジメチルホルムアミド (0.04 mL、0.5 mmol) を加えた。反応混合物を 80 で 2.5 時間加熱した。メタノール及びジメチルアミノピリジンにより処理される反応混合物のアリコートの HPLC 分析は、出発物質が残っていることを示した。反応混合物を rt に冷却し、さらなる塩化チオニル (0.5 mL、6.9 mmol) 及びジメチルホルムアミド (0.04 mL、0.5 mmol) を加えた。反応液を 80 で 2 時間加熱した。反応液を室温に冷却し、減圧下で濃縮して、白色固体を得た。トルエン (40 mL) を加えて、固体を溶解し、減圧下で濃縮した。その後、このプロセスをもう一度行った。4,5-ジクロロ-6-(4-クロロフェニル)ピコリノイルクロリドを白色固体として単離した (3.05 g、96% の収率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (s, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 2H), 7.53 - 7.46 (m, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 168.66

40

50

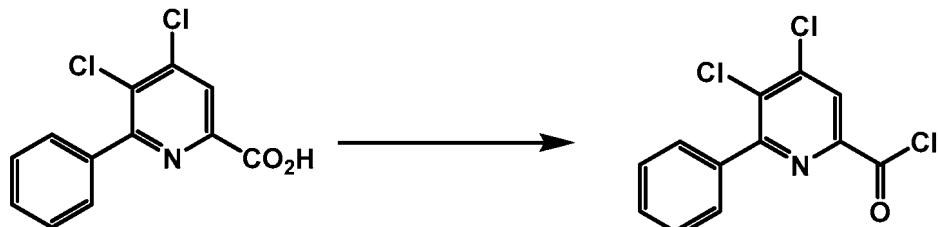
, 157.63, 146.48, 145.44, 136.35, 135.10, 134.28, 131.04, 128.63, 124.90; MS、計算値 (C₁₂H₅Cl₁N₁O) : 320.91、実測値: 257、222、207、186、151。

【0250】

実施例24. 4, 5-ジクロロ-6-(フェニル)ピコリノイルクロリド

【0251】

【化143】



10

4, 5-ジクロロ-6-フェニルピコリン酸 (3.00 g, 11.2 mmol) のトルエン (40 mL) における混合物に、塩化チオニル (1.22 mL, 16.8 mmol) 及びジメチルホルムアミド (0.04 mL, 0.6 mmol) を加えた。反応混合物を80°で3時間加熱した。メタノール及びジメチルアミノピリジンにより処理される反応混合物のアリコートのHPLC分析は、出発物質の完全な転換を示した。反応液を室温に冷却し、減圧下で濃縮して、白色固体を得た。トルエン (40 mL) を加えて、固体を溶解し、減圧下で濃縮した。その後、このプロセスをもう一度行った。4, 5-ジクロロ-6-フェニルピコリノイルクロリドを白色固体として単離した (2.84 g, 89%の収率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (s, 1H), 7.83-7.75 (m, 2H), 7.55-7.47 (m, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 168.80, 158.88, 146.42, 145.21, 136.79, 134.40, 129.98, 129.61, 128.31, 124.74; MS、計算値 (C₁₂H₆Cl₂N₁O) : 284.95、実測値: 285 (M⁺)、250、222、187、152; 融点 = 106~111°。

20

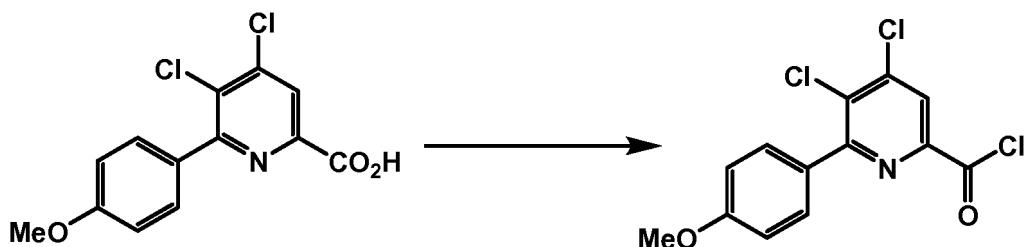
【0252】

30

実施例25. 4, 5-ジクロロ-6-(4-メトキシフェニル)ピコリノイルクロリド

【0253】

【化144】



40

4, 5-ジクロロ-6-(4-メトキシフェニル)ピコリン酸 (4.50 g, 15.1 mmol) のトルエン (40 mL) における混合物に、塩化チオニル (1.65 mL, 22.6 mmol) 及びジメチルホルムアミド (0.06 mL, 0.8 mmol) を加えた。反応混合物を80°で12時間加熱した。メタノール及びジメチルアミノピリジンにより処理される反応混合物のアリコートのHPLC分析は、出発物質の完全な転換を示した。反応液を室温に冷却し、減圧下で濃縮して、黄色固体を得た。トルエン (40 mL) を加えて、固体を溶解し、減圧下で濃縮した。その後、このプロセスをもう一度行った。4, 5-ジクロロ-6-(4-メトキシフェニル)-ピコリノイルクロリドを黄色固体とし

50

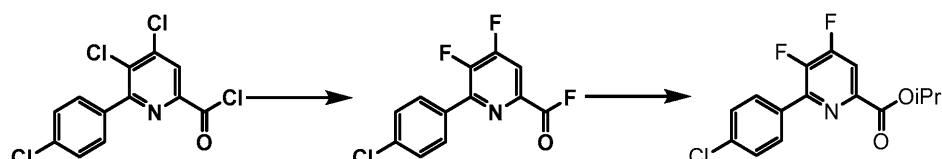
て単離した(4.64g、97%の収率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 8.09(s, 1H), 7.85-7.77(m, 2H), 7.06-6.98(m, 2H); ¹³C NMR(101MHz, CDCl₃) 168.91, 161.06, 158.35, 146.26, 145.13, 133.92, 131.35, 129.16, 124.13, 113.70; MS、計算値(C₁₃H₈Cl₃NO₂): 314.96、実測値: 253, 218。

【0254】

実施例26. イソプロピル4,5-ジフルオロ-6-(4-クロロフェニル)ピコリナート

【0255】

【化145】



4,5-ジクロロ-6-(4-クロロフェニル)ピコリノイルクロリド(2.0g、6.23mmol)のスルホラン(40mL、4モレキュラーシーブで乾燥したもの、100ppmのH₂O)における溶液に、フッ化カリウム(2.2g、37.4mmol)を加えた。反応混合物を130で24時間加熱した。反応混合物をGC-MS及び¹⁹F-NMRによって分析した。6-(4-クロロフェニル)-4,5-ジフルオロピコリノイルフルオリドについてのデータ、GC-MS: m/z = 271, 223; ¹⁹F NMR(376MHz、トルエン-d₈) 17.05(s), -123.81(d, J = 19.1Hz), -140.17(d, J = 19.1Hz)。反応液を室温に冷却し、トリエチルアミン(1.1mL、7.8mmol)及びイソプロパノール(0.7mL、9.4mmol)を加えた。1.5時間攪拌した後、反応混合物を水(100mL)により希釈し、分液ロートに移した。反応混合物をメチルtert-ブチルエーテル(MTB E)により抽出した(50mL、2回)。一緒にした有機抽出液を水(50mL、3回)及び飽和NaCl(50mL)により洗浄し、減圧下で濃縮して、褐色オイルを得た。この粗生成物オイルをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルのグラジエント、100%ヘキサン 20%ヘキサン/酢酸エチル)によって精製して、0.93g(48%の収率)のイソプロピル6-(4-クロロフェニル)-4,5-ジフルオロピコリナートを白色固体として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 8.04-7.98(m, 2H), 7.90(dd, J = 9.4, 5.3Hz, 1H), 7.51-7.45(m, 2H), 5.31(七重線、J = 6.3Hz、1H), 1.43(d, J = 6.3Hz, 6H); ¹³C NMR(101MHz, CDCl₃) 162.72(d, J = 3.5Hz), 158.12(d, J = 12.6Hz), 155.49(d, J = 12.4Hz), 149.41(d, J = 11.0Hz), 147.16(dd, J = 7.9, 1.0Hz), 146.73(d, J = 10.9Hz), 136.51(d, J = 0.9Hz), 130.34(d, J = 6.6Hz), 128.93(s), 113.80(d, J = 16.1Hz), 70.25(s), 21.85(s); ¹⁹F NMR(376MHz, CDCl₃) -124.73(dd, J = 17.7, 9.5Hz), -144.38(dd, J = 17.7, 5.4Hz); MS、計算値(C₁₆H₁₅F₂NO₃): 307.10、実測値: 307(M⁺)、221、206; 融点 = 73~74。

【0256】

実施例27. イソプロピル4,5-ジフルオロ-6-(フェニル)ピコリナート

【0257】

10

30

40

【化146】



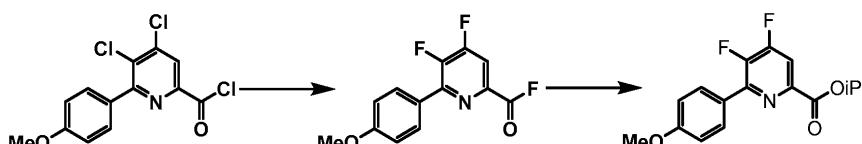
4,5-ジクロロ-6-(フェニルピコリノイルクロリド(1.76 g、6.14 mmol)のスルホラン(40 mL、4モレキュラーシーブで乾燥したもの、約100 ppmのH₂O)における溶液に、フッ化カリウム(2.14 g、36.9 mmol)を加えた。反応混合物を130°Cで24時間加熱した。反応混合物をGC-MS及び¹⁹F-NMRによって分析した。4,5-ジフルオロ-6-(フェニルピコリノイルフルオリドについてのデータ、GC-MS: m/z = 237, 189; ¹⁹F-NMR (376 MHz、トルエン-d₈) 17.03 (s), -124.14 (d, J = 19.1 Hz), -140.76 (d, J = 19.1 Hz)。反応液を室温に冷却し、トリエチルアミン(1.1 mL、7.7 mmol)及びイソプロパノール(0.7 mL、9.2 mmol)を加えた。1.5時間攪拌した後、反応混合物を水(100 mL)により希釈し、分液ロートに移した。反応混合物をメチルtert-ブチルエーテル(MTBE)により抽出した(50 mL、2回)。一緒にした有機抽出液を水(50 mL、3回)及び飽和NaCl(50 mL)により洗浄し、減圧下で濃縮して、褐色オイルを得た。この粗生成物オイルをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルのグラジェント、100%ヘキサン 20%ヘキサン/酢酸エチル)によって精製して、1.2 g(70%の収率)のイソプロピル4,5-ジフルオロ-6-(フェニルピコリナートを黄色オイルとして得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.07-7.99 (m, 2H), 7.89 (dd, J = 9.4, 5.3 Hz, 1H), 7.56-7.42 (m, 3H), 5.31 (七重線、J = 6.3 Hz, 1H), 1.43 (d, J = 6.3 Hz, 6H); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) 162.89 (d, J = 3.4 Hz), 156.74 (dd, J = 264.2, 12.5 Hz), 148.07 (dd, J = 268.9, 10.8 Hz), 146.99 (dd, J = 309.2, 10.8 Hz), 145.45 (s), 134.12-133.60 (m), 130.20 (s), 129.05 (d, J = 5.9 Hz), 128.64 (s), 113.56 (d, J = 16.0 Hz), 70.14 (s), 21.86 (s); ¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃) -125.22 (dd, J = 17.7, 9.5 Hz), -144.74 (dd, J = 17.7, 5.4 Hz); MS、計算値(C₁₅H₁₃F₂NO₂) : 277.09、実測値: 277(M⁺)、218、191。

【0258】

実施例28. イソプロピル4,5-ジフルオロ-6-(4-メトキシフェニル)ピコリナート

【0259】

【化147】



4,5-ジクロロ-6-(4-メトキシフェニル)ピコリノイルクロリド(2.5 g、7.9 mmol)のスルホラン(40 mL、4モレキュラーシーブで乾燥したもの、100 ppmの水)における溶液に、フッ化カリウム(2.75 g、47.4 mmol)を加えた。反応混合物を150°Cで24時間加熱した。さらなるフッ化カリウム(1.4 g、24 mmol)を加え、反応混合物を150°Cでさらに24時間加熱した。反応混合物をGC-MS及び¹⁹F-NMRによって分析した。4,5-ジフルオロ-6-(4-メトキシフェニル)ピコリノイルフルオリドについてのデータ、GC-MS: m/z = 237, 189; ¹⁹F-NMR (376 MHz、トルエン-d₈) 17.03 (s), -124.14 (d, J = 19.1 Hz), -140.76 (d, J = 19.1 Hz)。反応液を室温に冷却し、トリエチルアミン(1.1 mL、7.7 mmol)及びイソプロパノール(0.7 mL、9.2 mmol)を加えた。1.5時間攪拌した後、反応混合物を水(100 mL)により希釈し、分液ロートに移した。反応混合物をメチルtert-ブチルエーテル(MTBE)により抽出した(50 mL、2回)。一緒にした有機抽出液を水(50 mL、3回)及び飽和NaCl(50 mL)により洗浄し、減圧下で濃縮して、褐色オイルを得た。この粗生成物オイルをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルのグラジェント、100%ヘキサン 20%ヘキサン/酢酸エチル)によって精製して、1.2 g(70%の収率)のイソプロピル4,5-ジフルオロ-6-(4-メトキシフェニル)ピコリナートを黄色オイルとして得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.07-7.99 (m, 2H), 7.89 (dd, J = 9.4, 5.3 Hz, 1H), 7.56-7.42 (m, 3H), 5.31 (七重線、J = 6.3 Hz, 1H), 1.43 (d, J = 6.3 Hz, 6H); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) 162.89 (d, J = 3.4 Hz), 156.74 (dd, J = 264.2, 12.5 Hz), 148.07 (dd, J = 268.9, 10.8 Hz), 146.99 (dd, J = 309.2, 10.8 Hz), 145.45 (s), 134.12-133.60 (m), 130.20 (s), 129.05 (d, J = 5.9 Hz), 128.64 (s), 113.56 (d, J = 16.0 Hz), 70.14 (s), 21.86 (s); ¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃) -125.22 (dd, J = 17.7, 9.5 Hz), -144.74 (dd, J = 17.7, 5.4 Hz); MS、計算値(C₁₅H₁₃F₂NO₂) : 277.09、実測値: 277(M⁺)、218、191。

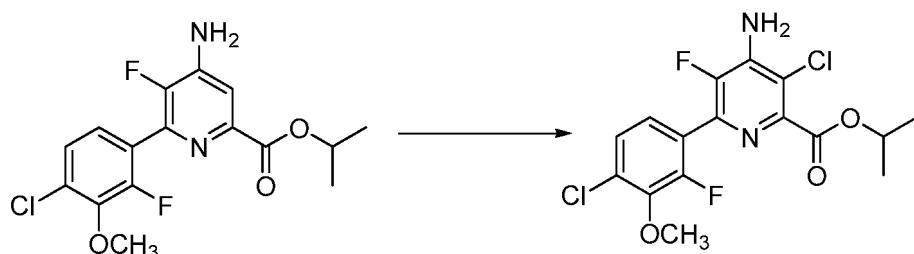
トキシフェニル)ピコリノイルフルオリドについてのデータ、GC-MS: m/z = 267, 224, 176; ¹H NMR (376 MHz, CDCl₃) 16.94 (s), -124.65 (d, J = 19.1 Hz), -141.23 (d, J = 19.1 Hz)。反応液を室温に冷却し、トリエチルアミン (1.4 mL, 9.9 mmol) 及びイソブロパノール (0.9 mL, 11.9 mmol) を加えた。1.5時間攪拌した後、反応混合物を水 (125 mL) により希釈し、分液ロートに移した。反応混合物をメチルtert-ブチルエーテル (MTBE) により抽出した (75 mL, 2回)。一緒にした有機抽出液を水 (75 mL, 3回) 及び飽和NaCl (75 mL) により洗浄し、減圧下で濃縮して、褐色オイルを得た。この粗生成物オイルをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチルのグラジエント、100%ヘキサン 20%ヘキサン / 酢酸エチル) によって精製して、0.60 g (25%の収率) のイソプロピル4,5-ジフルオロ-6-(4-メトキシフェニル)ピコリナートを淡黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.08-8.01 (m, 2H), 7.82 (dd, J = 9.5, 5.2 Hz, 1H), 7.04-6.97 (m, 2H), 5.30 (七重線、J = 6.3 Hz, 1H) 3.86 (s, 3H), 1.42 (d, J = 6.3 Hz, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) 162.93 (s), 161.22 (s), 156.68 (dd, J = 263.5, 12.7 Hz), 147.70 (dd, J = 267.9, 10.9 Hz), 146.61 (dd, J = 286.4, 10.5 Hz), 145.18 (s), 130.53 (d, J = 6.6 Hz), 126.43, 114.02 (s), 112.77 (d, J = 16.1 Hz), 69.99 (s), 55.32 (s), 21.82 (s); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) -125.81 (d, J = 17.7 Hz), -145.30 (d, J = 19.1 Hz); MS、計算値 (C₁₆H₁₅F₂NO₃) : 307.10、実測値: 307 (M⁺)、221、206。
10
20

【0260】

実施例29. イソプロピル4-アミノ-3-クロロ-6-(4-クロロ-2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-5-フルオロピコリナート

【0261】

【化148】



50 mLの三口丸底フラスコにおいて、iso-プロピル4-(アミノ)-6-(4-クロロ-2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-5-フルオロピコリナート (450 mg、1.26 mmol)、アセトニトリル (25 mL) 及び1,3-ジクロロ-5,5-ジメチルヒンダントイン (137 mg、0.69 mmol) を仕込んだ。得られた混合物をN₂により5分間スパージングし、その後、68 ~ 70に加熱した。2時間の攪拌の後、アリコート (1 μL ~ 2 μL) を採取し、MeCN (2 mL) により希釈した。このアリコートを、出発物質ピリジルエステルの消費をモニターすることによりHPLCによって分析した。反応が完了していると見なされた後、加熱用マントルを除き、混合物を周囲温度に冷却し、EtOAc (50 mL) 及びNaHSO₃ (20 mg) / H₂O (20 mL) により希釈した。その後、層を、分液ロートを使用して分離させた。有機層にシリカゲル (10.1 g) を加え、溶媒を、ロータリー-エバボレーターを使用して除いた。その後、シリカ上の粗生成物を、Combi-Flashシリカゲル精製グラジエントシステムEtOAc / Hex (5/100から70/30に) を使用して精製した。濃縮し
30
40
50

たとき、466mgの重量の黄色固体(95%)を得た。融点=113~115；¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 7.47(dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 7.29(dd, J=8.4, 6.8Hz, 1H), 7.07(s, 2H), 5.17(七重線、J=6.0Hz、1H) 3.93(s, 3H), 1.32(d, J=6.0Hz, 6H); ¹³C NMR(100.6MHz, DMSO-d₆) 164.1, 154.3, 151.8(d, J_{F-C}=3.7Hz), 146.1, 145.5(d, J_{F-C}=4.3Hz), 143.8(d, J_{F-C}=13.7Hz), 143.5, 141.4(d, J_{F-C}=14.2Hz), 136.3(d, J_{F-C}=13.4Hz), 128.5(d, J_{F-C}=3.1Hz), 125.8(d, J_{F-C}=2.6Hz), 125.5(d, J_{F-C}=3.4Hz), 122.9(dd, J_{F-C}=13.9, 3.8Hz), 69.6, 61.6, 21.4; ¹⁹F{¹H} NMR(376.5MHz, DMSO-d₆) -129.1(d, J_{F-F}=27.9Hz), -138.2(d, J_{F-F}=27.9Hz)。 10

【0262】

上記で記載される実施形態は、単に例示的であることが意図され、当業者は、具体的な化合物、物質及び手順の数多くの同等物を認識するであろうし、又は、日常的にすぎない実験を使用して確認することができるであろう。すべてのそのような同等物が、本発明の範囲の範囲内であると見なされ、かつ、添付された請求項によって包含される。

フロントページの続き

- (72)発明者 レンガ , ジェームズ , エム .
アメリカ合衆国 インディアナ州 46220 , インディアナポリス , ノース セントラル アベニュー 5801
- (72)発明者 チェン , ヤン
アメリカ合衆国 ミシガン州 48642 , ミッドランド , イースト チャペル レイン 315
- (72)発明者 ムヒ , ジョセック , エム .
アメリカ合衆国 ミシガン州 48642 , ミッドランド , ノース オールド パイン トレール 2140
- (72)発明者 ポドレズ , デイビッド , イー .
アメリカ合衆国 ミシガン州 48640 , ミッドランド , ベリー コート 5604
- (72)発明者 ロス , ゲイリー , エー .
アメリカ合衆国 ミシガン州 48640 , ミッドランド , イースト スチュアート ロード 1250
- (72)発明者 ウエスト , スコット , ピー
アメリカ合衆国 ミシガン州 48640 , ミッドランド , アリーゼ レイン 6204
- (72)発明者 ホワイトカー , グレゴリー , ティー .
アメリカ合衆国 インディアナ州 46032 , カーメル , トレール クリーク コート 1467
- (72)発明者 ツ , ユアンミン
アメリカ合衆国 インディアナ州 46033 , カーメル , スプリング バイオレット プレイス 12514

審査官 伊藤 佑一

- (56)参考文献 特開昭63-270640 (JP, A)
特表2006-523236 (JP, A)
国際公開第2003/101926 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C07D
CAPLUS / REGISTRY (STN)
CASREACT (STN)