

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成25年5月2日 (2013.5.2)

【公表番号】特表2012-522797(P2012-522797A)

【公表日】平成24年9月27日 (2012.9.27)

【年通号数】公開・登録公報2012-039

【出願番号】特願2012-503704(P2012-503704)

【国際特許分類】

C 0 7 C 307/06 (2006.01)

C 0 7 C 303/40 (2006.01)

C 0 7 C 211/27 (2006.01)

C 0 7 C 209/62 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 D 277/28 (2006.01)

C 0 7 B 61/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 C 307/06 C S P

C 0 7 C 303/40

C 0 7 C 211/27

C 0 7 C 209/62

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 P 43/00

C 0 7 D 277/28

C 0 7 B 61/00 3 0 0

【手続補正書】

【提出日】平成25年3月14日 (2013.3.14)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

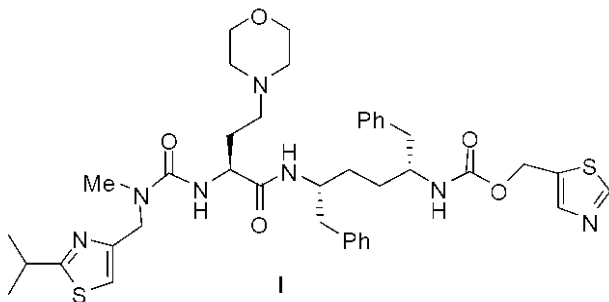
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物：

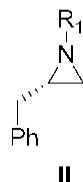
【化 3 7】



またはその塩を調製するための方法であって、

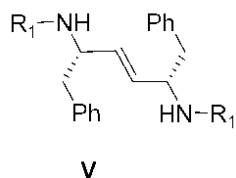
a) 式 II の対応する化合物：

【化 3 1】



(式中、 R_1 は、 $-S(=O)_2NR_aR_b$ であり、式中それぞれの R_a および R_b は、独立して(C_1-C_8)アルキルであるか；または R_a および R_b は、これらが付着される窒素と共に、1つまたは2つのヘテロ原子を含む、3または4員の飽和環もしくは5、6、または7員の飽和もしくは部分的に不飽和の環を形成する)を二量体化して式Vの対応する化合物；

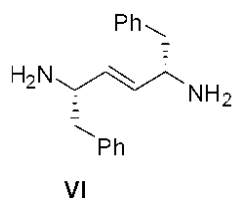
【化 3 2】



またはその塩を提供すること；

b) 式Vの化合物またはその塩を脱保護して式VIの化合物；

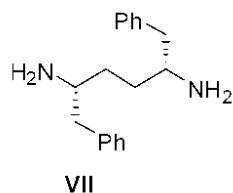
【化 3 3】



またはその塩を提供すること；

c) 式VIの化合物またはその塩を式VIIの化合物；

【化 3 4】

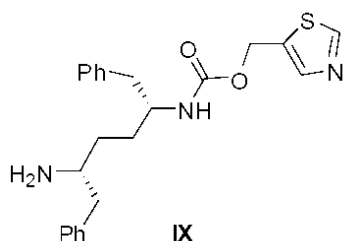


またはその塩に還元させること；

d) 式VIIの化合物を有機溶媒中における酸での処理によって対応する塩に変換すること；

e) d) で得た対応する塩を式IXの化合物；

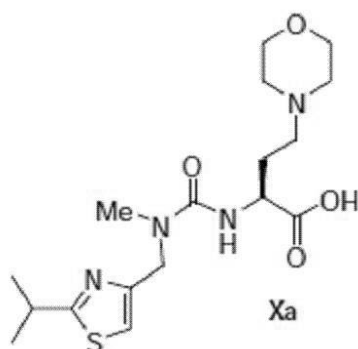
【化 3 5】



またはその塩に変換すること；および

f) 式Iの化合物を提供するために、式IXの化合物またはその塩を式Xaの塩；

【化 3 6 A】



とカップリングすること
を含む方法。

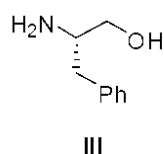
【請求項 2】

対応する化合物 R_1-X （式中、 X は、脱離基であり、そして R_1 は、 $-S(=O)_2NR_aR_b$ であり、 R_a および R_b はそれぞれ、独立して (C_1-C_8) アルキルであるか；または R_a および R_b は、これらが付着される窒素と共に、1つまたは2つのヘテロ原子を含む、3または4員の飽和環もしくは5、6、または7員の飽和もしくは部分的に不飽和の環を形成する）と (S) -2-ベンジルアジリジンを反応することによって式IIの化合物を提供することによって、式IIの化合物を調製することをさらに含む、請求項1の方法。

【請求項 3】

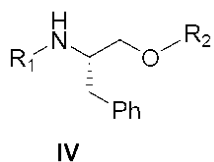
a) 式IIIの化合物；

【化 3 8】



またはその塩を、式 R_1-X および R_2-X （式中、 X は、脱離基であり、 R_1 は、 $-S(=O)_2NR_aR_b$ であり、 R_a および R_b はそれぞれ、独立して (C_1-C_8) アルキルであるか；または R_a および R_b は、これらが付着される窒素と共に、1つまたは2つのヘテロ原子を含む、3または4員の飽和環もしくは5、6、または7員の飽和もしくは部分的に不飽和の環を形成し、そして R_2 は、適切な保護基である）の対応する化合物で処理して、式IVの対応する化合物；

【化 3 9】



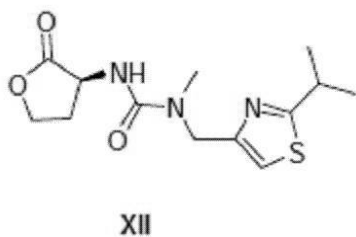
またはその塩を提供すること；および、

b) 式IVの化合物またはその塩を適切な塩基で処理して式IIの化合物を提供すること、
 によって式IIの化合物を調製することをさらに含む、請求項1の方法。

【請求項4】

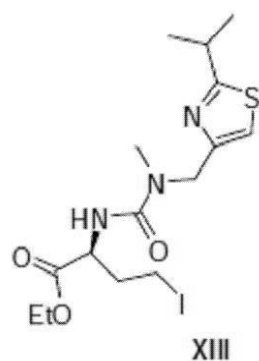
a) 式XIIの化合物：

【化 4 0 A】



またはその塩を適切なヨード供与源で処理して式XIII
 の化合物：

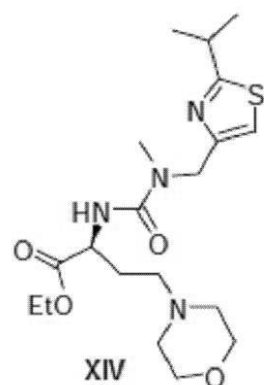
【化 4 1 A】



またはその塩を提供すること；

b) 式XIIIの化合物またはその塩をモルホリンで処理して式XIVのエステル：

【化 4 2 A】



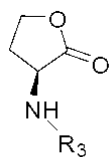
またはその塩を提供すること；および

c) 式XIVのエステルを加水分解して式Xaの酸またはその塩を調製すること、
 によって、式Xaの酸またはその塩を調製することをさらに含む、請求項1～3の方法。

【請求項5】

a) L-メチオニンをアルキル化剤で処理して、および生じるアミンを任意に保護して、
 式XIのアミン：

【化43】

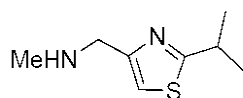


XI

(式中、R₃は、Hまたは保護基である) またはその塩を提供すること；および

b) 式XIのアミンまたはその塩を式XIXの化合物：

【化44】



XIX

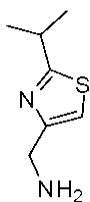
またはその塩で処理して、式XIIの化合物またはその塩を提供すること、

によって、式XIIの化合物またはその塩を調製することをさらに含む、請求項4の方法。

【請求項6】

a) 式XVの化合物：

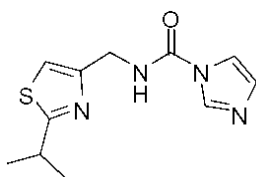
【化45】



XV

またはその塩を塩基の存在下においてカルボニルジイミダゾールで処理して、式XVIの化合物：

【化46】

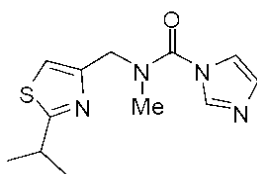


XVI

またはその塩を提供すること；

b) 式XVIの化合物またはその塩を塩基の存在下において適切なメチル化剤で処理して、
 式XVIIの化合物：

【化 4 7】

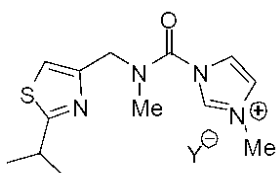


XVII

またはその塩を提供すること；

c) 式XVIIの化合物またはその塩をメチル化して、式XVIIIの塩を提供すること；

【化 4 8】

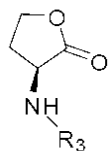


XVIII

(式中、Y- は、適切な対イオンである) ； および

d) 式XVIIIの塩を式XIのアミン；

【化 4 9】



XI

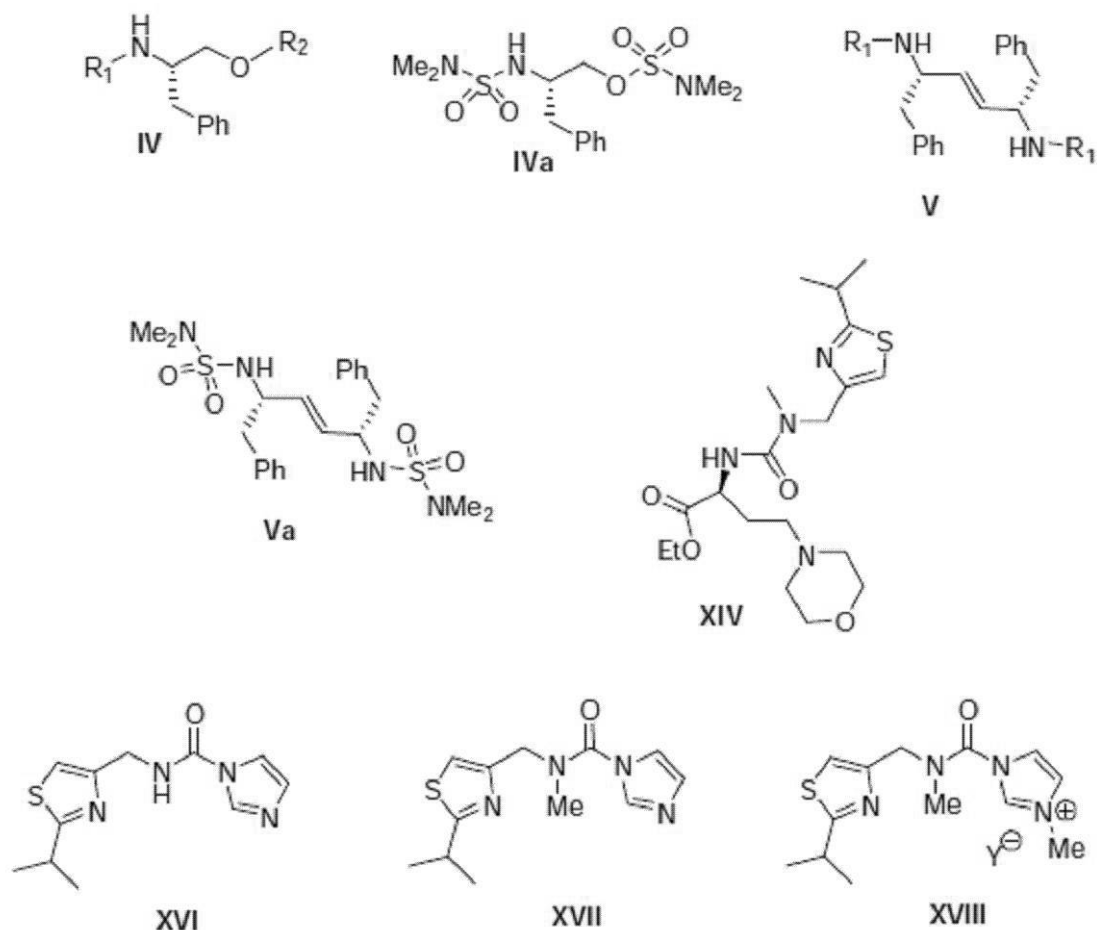
(式中、R₃ は、Hまたは保護基である) またはその塩を適切な塩基で処理して、およびR₃が保護基である場合、それを取り除くために脱保護して、式XIIの化合物またはその塩を提供すること

によって、式XIIの化合物またはその塩を調製することをさらに含む、請求項4の方法。

【請求項7】

式IV、IVa、V、Va、XIV、XVI、XVIIもしくはXVIIIの化合物；

【化 4 9 A】



(式中、 R_1 は、 $-S(=O)_2NR_aR_b$ であり、 R_a および R_b はそれぞれ、独立して(C_1-C_8)アルキルであるか；または R_a および R_b は、これらが付着される窒素と共に、1つまたは2つのヘテロ原子を含む、3または4員の飽和環もしくは5、6、または7員の飽和もしくは部分的に不飽和の環を形成し； R_2 は、適切な保護基であり；そして Y^- は、適切な対イオンである) またはその塩。

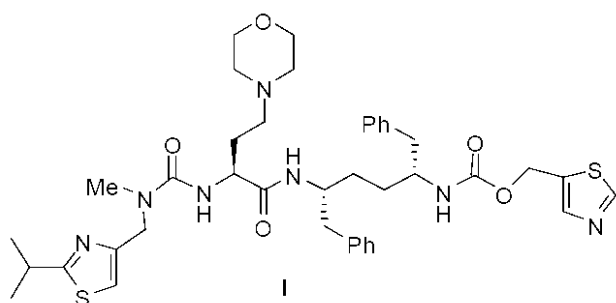
【請求項 8】

式XIVの化合物がオキサレート塩である、請求項7の化合物。

【請求項 9】

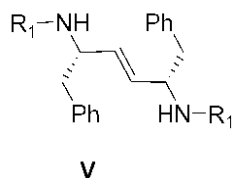
式Iの化合物：

【化 1 2 3】



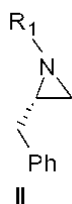
またはその塩を調製するための方法であって、式Vの化合物：

【化 1 2 4】



(式中、 R_1 は、 $-S(=O)_2NR_aR_b$ であり、 R_a および R_b はそれぞれ、独立して(C_1-C_8)アルキルであるか；または R_a および R_b は、これらが付着される窒素と共に、1つまたは2つのヘテロ原子を含む、3または4員の飽和環もしくは5、6、または7員の飽和もしくは部分的に不飽和の環を形成する)またはその塩を調製して、式Iの化合物に変換し、式Vの化合物は、式IIの対応する化合物：

【化 1 2 5】

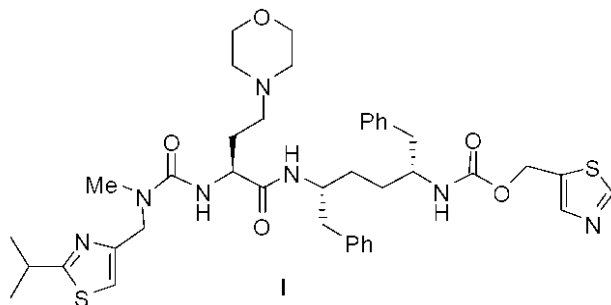


またはその塩から式IIの化合物を二量体化することによって調製されることを特徴とする、方法。

【請求項 1 0】

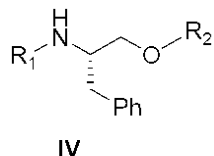
式Iの化合物：

【化 1 2 6】



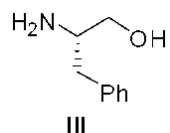
またはその塩を調製するための方法であって、式IVの化合物：

【化 1 2 7】



(式中、 R_1 は、 $-S(=O)_2NR_aR_b$ であり、 R_a および R_b はそれぞれ、独立して(C_1-C_8)アルキルであるか；または R_a および R_b は、これらが付着される窒素と共に、1つまたは2つのヘテロ原子を含む、3または4員の飽和環もしくは5、6、または7員の飽和もしくは部分的に不飽和の環を形成し、そして R_2 は、適切な保護基である)またはその塩を調製して、式Iの化合物に変換され、式IVの化合物は、式IIIの化合物：

【化 1 2 8】

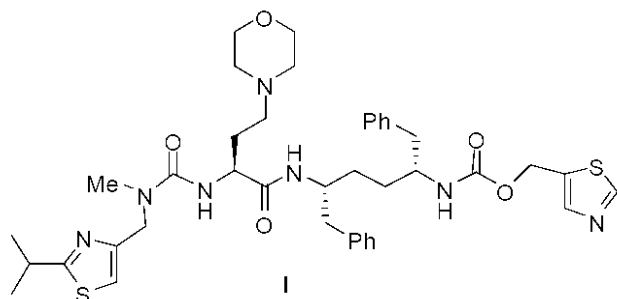


またはその塩から式IIIの化合物を保護することによって調製されることを特徴とする、方法。

【請求項 1 1】

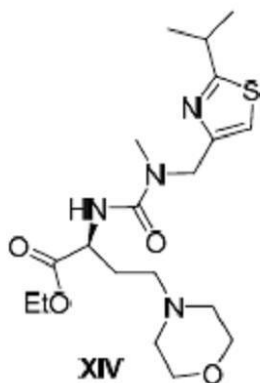
式Iの化合物：

【化 1 2 9】



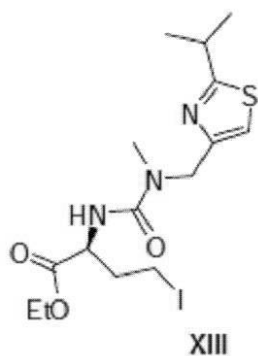
またはその塩を調製するための方法であって、式XIVの化合物：

【化 1 3 0 A】



またはその塩を調製して、式Iの化合物に変換され、式XIVの化合物またはその塩は、式XI IIの対応する化合物：

【化 1 3 1 A】



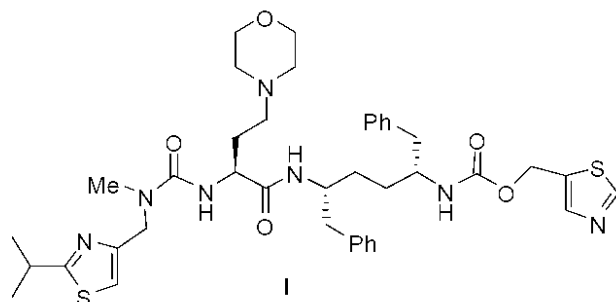
またはその塩から適切なモルホリン試薬でヨージドを置換することによって調製されるこ

とを特徴とする、方法。

【請求項 1 2】

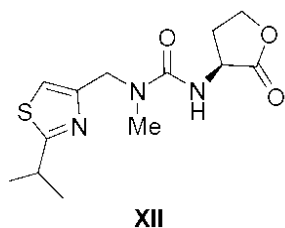
式Iの化合物：

【化 1 3 2】



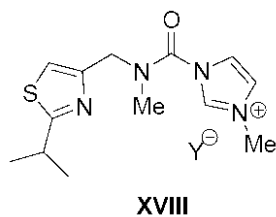
またはその塩を調製するための方法であって、式XIIの化合物：

【化 1 3 3】



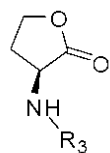
またはその塩を調製して、式Iの化合物に変換され、式XIIの化合物は、式XIIの化合物を提供するために、式XVIIIの対応する化合物：

【化 1 3 4】



(式中、Y-は、適切な対イオンである) から式XIの化合物：

【化 1 3 5】

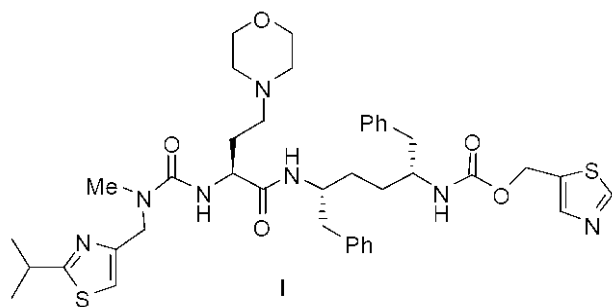


(式中、R₃は、Hまたは保護基である)での塩基の存在下における処理、およびR₃が保護基である場合、任意にこれを除去することによって調製されることを特徴とする、方法。

【請求項 1 3】

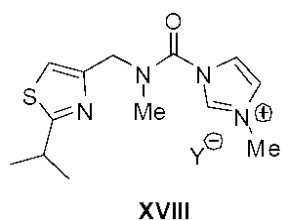
式Iの化合物：

【化 1 3 6】



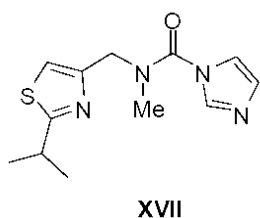
またはその塩を調製するための方法であって、式XVIIIの塩：

【化 1 3 7】



(式中、Y⁻は、適切な対イオンである)を調製して、式Iの化合物へ変換し、式XVIIIの塩は、式XVIIIの塩を提供するために、式XVIIの対応する化合物：

【化 1 3 8】

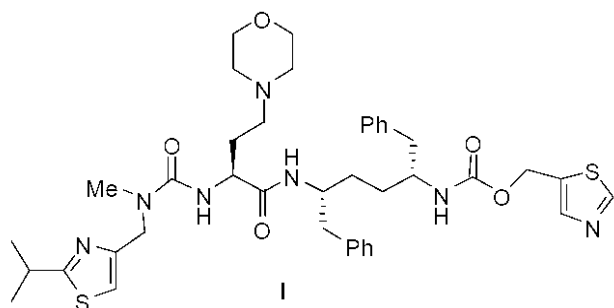


またはその塩からメチル化剤での処理によって調製されることを特徴とする、方法。

【請求項 1 4】

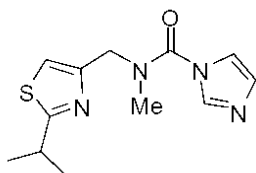
式Iの化合物：

【化 1 3 9】



またはその塩を調製するための方法であって、式XVIIの化合物：

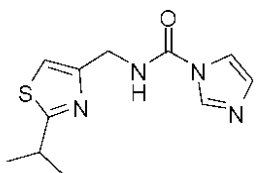
【化 1 4 0】



XVII

またはその塩を調製して、式Iの化合物へ変換し、式XIIの化合物は、式XVIIの化合物またはその塩を提供するために、式XVIの対応する化合物：

【化 1 4 1】



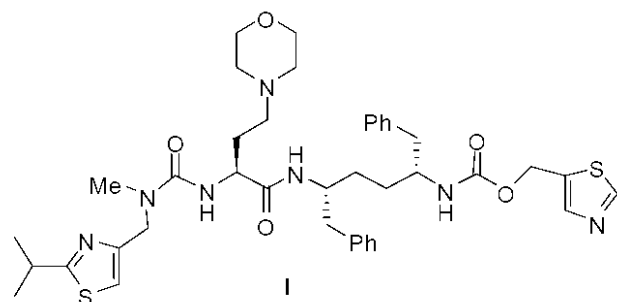
XVI

またはその塩からメチル化剤での処理によって調製されることを特徴とする、方法。

【請求項 1 5】

式Iの化合物：

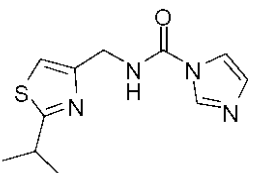
【化 1 4 2】



I

またはその塩を調製するための方法であって、式XVIの化合物：

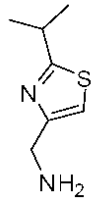
【化 1 4 3】



XVI

またはその塩を調製して、式Iの化合物へ変換し、式XVIの化合物は、式XVIの化合物を提供するために、式XVの対応する化合物：

【化 1 4 4】



XV

またはその塩から塩基の存在下においてカルボニルジイミダゾールでの処理によって調製されることを特徴とする、方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0005

【補正方法】変更

【補正の内容】

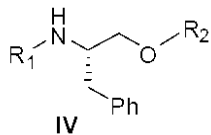
【0005】

本発明は、例えば、以下を提供する：

(項目 1)

式IVの化合物：

【化 8 9】



IV

(式中、 R_1 および R_2 はそれぞれ独立して適切な保護基である)；またはその塩。

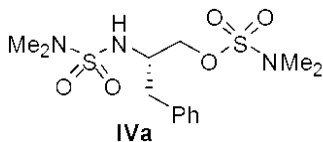
(項目 2)

R_1 および R_2 は、それぞれ同じ保護基である、項目1の化合物。

(項目 3)

式IVaの化合物：

【化 9 0】



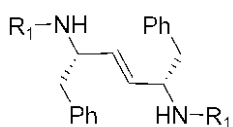
IVa

である、項目1の化合物またはその塩。

(項目 4)

式Vの化合物：

【化 9 1】



V

(式中、それぞれの R_1 は、tert-ブチルスルホニル以外の適切な保護基である)；またはその塩。

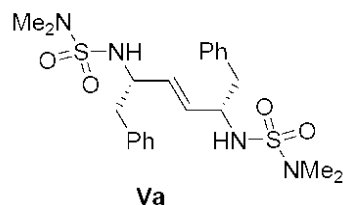
(項目5)

それぞれの R_1 は、 $-S(=O)_2NR_aR_b$ であり、式中それぞれの R_a および R_b は、独立して(C_1-C_8)アルキルであるか；または R_a および R_b は、これらが付着される窒素と共に、1つまたは2つのヘテロ原子を含む、3または4員の飽和環もしくは5、6、または7員の飽和もしくは部分的に不飽和の環を形成する、項目4の化合物。

(項目6)

式Vaの化合物：

【化92】

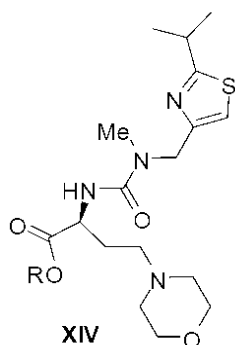


である、項目4の化合物またはその塩。

(項目7)

式XIVの化合物：

【化93】



(式中、Rは、(C_2-C_8)アルキルまたはその塩である)。

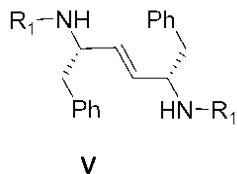
(項目8)

式XIVの化合物のオキサレート塩である、項目7の化合物。

(項目9)

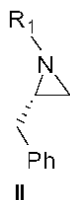
式Vの化合物：

【化94】



(式中、 R_1 は、tert-ブチルスルホニル以外の適切な保護基である)またはその塩を調製するための方法であって、式IIの対応する化合物：

【化 9 5】



を二量体化して、式Vの化合物またはその塩を提供することを含む方法。

(項目 1 0)

R₁ は、N,N-二基置換のスルファモイル基である、項目9の方法。

(項目 1 1)

式IIの化合物が約-78 から約22 の温度にて適切な溶媒中における非求核アミド塩基での処理によって二量体化される、項目9または10の方法。

(項目 1 2)

非求核アミド塩基は、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、リチウム2,2,6,6-テトラメチルピペリジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、リチウムジ-t-ブチルアミド、リチウムイソプロピルシクロヘキシルアミドから選択される、項目11の方法。

(項目 1 3)

非求核アミド塩基は、リチウム2,2,6,6-テトラメチルピペリジドである、項目11の方法。

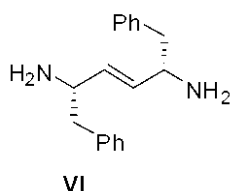
(項目 1 4)

溶媒は、エチルエーテル、t-ブチルジメチルエーテル、n-ブチルエーテル、テトラヒドロフラン、ヘキサン、テトラヒドロピランもしくは1,2-ジメトキシエタンまたはその混合物を含む、項目11または12の方法。

(項目 1 5)

式Vの化合物またはその塩を脱保護して式VIの化合物：

【化 9 6】



またはその塩を提供することをさらに含む、項目9～14のいずれか1項の方法。

(項目 1 6)

脱保護は、約100 から約140 の温度にて溶媒中で実施される、項目15の方法。

(項目 1 7)

脱保護は、エタノールアミン、1,3-ジアミノプロパン、エチレンジアミン、1,2-ジアミノシクロヘキサン、1,2-フェニレンジアミン、ブトレシン、カダベリン、ジエチレントリアミン、トリエチレントリアミンまたはポリエチレンジアミンを含む溶媒中で実施される、項目16の方法。

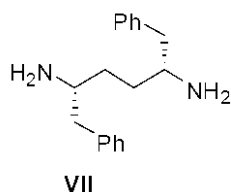
(項目 1 8)

脱保護は、約110 の温度にて、1,3-ジアミノプロパン中で実施される、項目17の方法。

(項目 1 9)

式VIの化合物またはその塩を式VIIの化合物：

【化 9 7】



に還元させることさらに含む、項目15～18のいずれか1項の方法。

(項目20)

還元は、アルコール性溶媒中における水素化によって実施される、項目19の方法。

(項目21)

水素化は、炭素上のパラジウム、炭素上の白金、ラネーニッケル、ウィルキンソン触媒または水酸化パラジウムを含む水素化触媒で実施される、項目20の方法。

(項目22)

アルコール性溶媒がメタノール、エタノール、i-プロパノール、n-プロパノール、ブタノール、酢酸エチル、トルエンもしくはアニソールまたはその混合物を含む、項目20または21の方法。

(項目23)

水素化触媒は炭素上の10%のパラジウムを含み、およびアルコール性溶媒は、メタノールを含む、項目21の方法。

(項目24)

式VIIの化合物を約-10 から約40 の温度にて有機溶媒中における酸での処理によって対応する塩に変換することをさらに含む、項目19～23のいずれか1項の方法。

(項目25)

酸は、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸または硫酸である、項目24の方法。

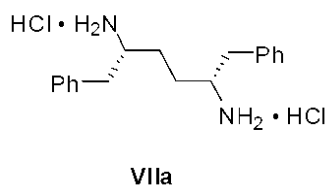
(項目26)

有機溶媒は、メチレンクロライド、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、t-ブチルジメチルエーテル、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、トルエンもしくはアニソールまたはその混合物を含む、項目24または25の方法。

(項目27)

式VIIの化合物は、約0 から約22 の温度にてジオキサン、メタノール、エタノール、イソプロパノールもしくはメチルtert-ブチルエーテルまたはその混合物中のHClでの処理によって式VIIaの塩：

【化 9 8】

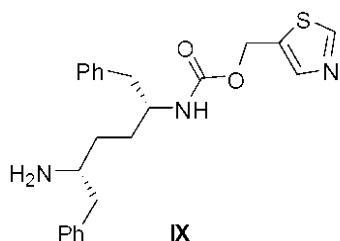


に変換される、項目24の方法。

(項目28)

式VIIの化合物またはその塩を式IXの化合物：

【化 9 9】

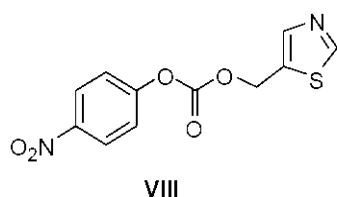


またはその塩に変換することをさらに含む、項目19～27のいずれか1項の方法。

(項目 2 9)

式VIIの化合物またはその塩は、適切な溶媒中における適切な塩基の存在下において式VII Iのカルボナート：

【化 1 0 0】



での処理によって、式IXの化合物またはその塩に変換される、項目28の方法。

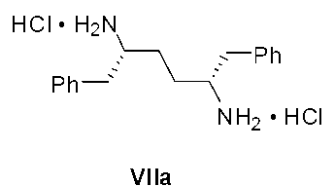
(項目 3 0)

塩基は、カルボナート塩基またはトリアルキルアミンであり、および溶媒は、メチレンクロライド、テトラヒドロフラン、1,2 ジクロロエタンもしくはジエチルエーテルまたはその混合物を含む、項目29の方法。

(項目 3 1)

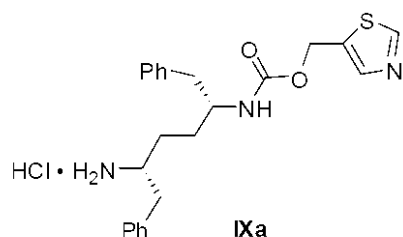
式VIIaの塩：

【化 1 0 1】



を塩基（たとえば、炭酸カリウムまたは水酸化ナトリウム）の存在下においてメチレンクロライド中の式VIIIのカルボナートで処理して、式IXaの塩：

【化 1 0 2】

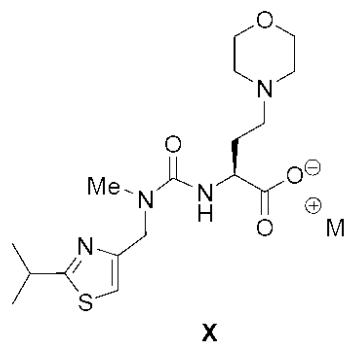


を提供する、項目29の方法。

(項目 3 2)

式IXの化合物またはその塩を式Xの塩：

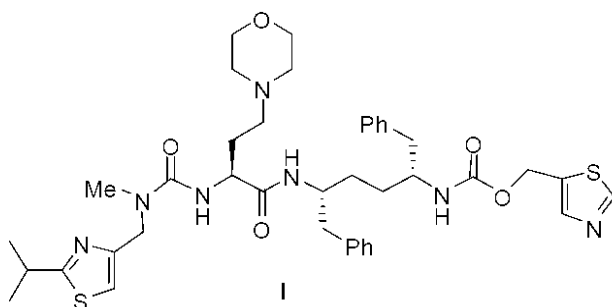
【化 1 0 3】



(式中、 M^+ は、適切な対イオンである) またはその塩とカップリングして、式Iの化合物

：

【化 1 0 4】

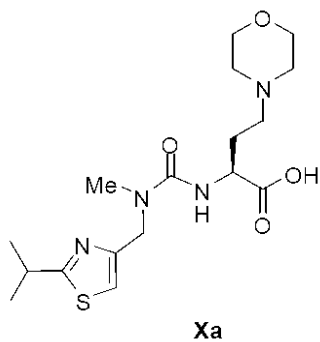


またはその塩を提供することをさらに含む、項目28～31のいずれか1項の方法。

(項目 3 3)

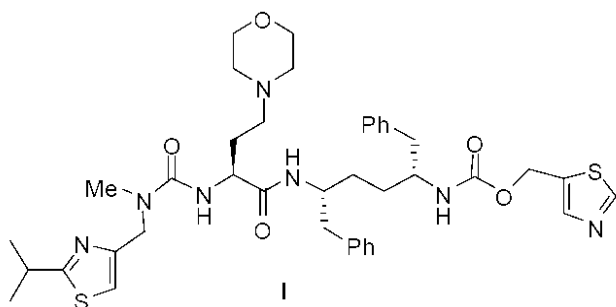
式IXの化合物またはその塩を式Xaの酸：

【化 1 0 5】



またはその塩とカップリングして、式Iの化合物：

【化 1 0 6】



またはその塩を提供することをさらに含む、項目28～31のいずれか1項の方法。

(項目34)

カップリングは、カップリング試薬(たとえば、EDC・HClおよびHOBtまたはn-プロパンホスホン酸環状無水物)の存在下において約-30 から約20 の温度にてメチレンクロライド中で実施される、項目33の方法。

(項目35)

化合物 R_1-X (式中、Xは、脱離基である)と(S)-2-ベンジルアジリジン適切な溶媒中において約-10 から約40 の温度にて塩基の存在下において反応することによって式IIの化合物を調製することをさらに含む、項目9～34のいずれか1項の方法。

(項目36)

R_1 は、 $-S(=O)_2NR_aR_b$ であり、 R_a および R_b はそれぞれ、独立して(C_1-C_8)アルキルであるか；または R_a および R_b は、これらが付着される窒素と共に、1つまたは2つのヘテロ原子を含む、3または4員の飽和環もしくは5、6、または7員の飽和もしくは部分的に不飽和の環を形成する、項目35の方法。

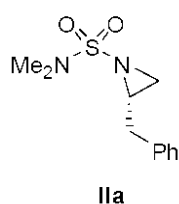
(項目37)

(S)-2-ベンジルアジリジンは、テトラヒドロフラン、エチルエーテル、tert-ブチルジメチルエーテル、テトラヒドロピラン、1,4-ジオキサンもしくは1,2-ジクロロエタンまたはその混合物を含む溶媒中において R_1-X 化合物と反応され；塩基は、トリアルキルアミン、炭酸カリウムおよび炭酸水素ナトリウム、並びにその混合物から選択され；かつ温度は、約0 から約22 である、項目35の方法。

(項目38)

(S)-2-ベンジルアジリジンを、約0 から約22 の温度にて、メチレンクロライド中のジイソプロピルエチルアミンの存在下において、 $(CH_3)_2NS(O)_2-Cl$ と反応させて、式Iaの化合物：

【化107】

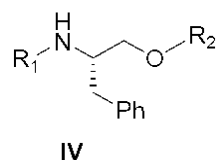


を提供する、項目35の方法。

(項目39)

式IVの対応する化合物：

【化108】



(式中、 R_1 および R_2 は、それぞれ独立して適切な保護基である)またはその塩を適切な塩基で、適切な非プロトン性溶媒中で、約0 から約22の温度にて処理することによって式Iの化合物を調製することをさらに含む、項目9～34のいずれか1項の方法。

(項目40)

塩基は、金属ヒドリド、テトラメチルピペリジン、アルコキシド、ヘキサメチルジシラジドおよびカルボナート塩基、並びにその混合物から選択される、項目39の方法。

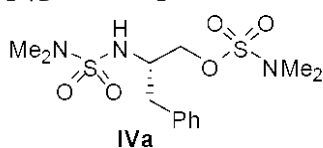
(項目41)

非プロトン性溶媒は、テトラヒドロフランおよびメチレンクロライド、並びにその混合物から選択される、項目39または40の方法。

(項目42)

式IVaの化合物：

【化109】

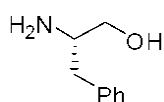


またはその塩を、約0 から約22 の温度にて、2-メチルテトラヒドロフラン中の水素化ナトリウムで処理して、式IIの対応する化合物を提供する、項目39の方法。

(項目43)

式IIIの化合物：

【化110】



III

またはその塩を保護することによって式IVの化合物またはその塩を調製して、式IVの化合物を提供することをさらに含む、項目39～42のいずれか1項の方法。

(項目44)

式IIIの化合物は、メチレンクロライド、テトラヒドロフラン、および2-メチルテトラヒドロフラン、並びにその混合物から選択される溶媒中における、並びに塩基の存在下における式 $(\text{CH}_3)_2\text{NS}(\text{O})_2\text{Cl}$ の化合物での処理によって保護される、項目43の方法。

(項目45)

塩基は、トリアルキルアミンまたは水素化物である、項目44の方法。

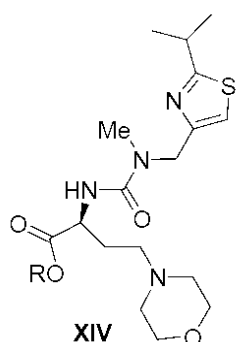
(項目46)

式IIIの化合物は、約0 の温度にてジイソプロピルエチルアミンの存在下においてメチレンクロライド中の式 $(\text{CH}_3)_2\text{NS}(\text{O})_2\text{Cl}$ の化合物での処理によって保護される、項目44の方法。

(項目47)

式XIVの対応するエステル：

【化111】



(式中、Rは、 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ アルキルである) またはその塩を加水分解することによって式Xの塩を調製して、式Xの塩を提供することをさらに含む、項目32～46のいずれか1項の方法

(項目 4 8)

式XIVの化合物のオキサレート塩のエチルエステルを加水分解して、式Xの塩を提供する、
項目47の方法。

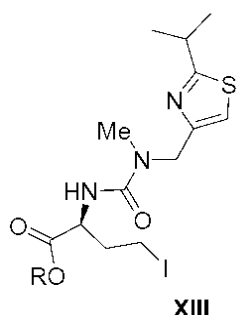
(項目 4 9)

式XIVの化合物のオキサレート塩のエチルエステルを、メチレンクロライドおよび水中の
水酸化カリウムでの処理によって加水分解して、式Xの塩を提供する項目48の方法。

(項目 5 0)

式XIIIの化合物：

【化 1 1 2】



(式中、Rは、(C₁-C₈) アルキルである) をアルコールROHの存在下においてモルホリン
で処理して、式XIVの対応する化合物またはその塩のエステルを調製して、式XIVまたはそ
の塩を提供することをさらに含む、項目47の方法。

(項目 5 1)

式XIIIの化合物は、メチレンクロライドおよび無水エタノールを含む溶媒中においてモル
ホリンで処理される、項目50の方法。

(項目 5 2)

式XIIIの化合物を適切な溶媒中において約10 にてモルホリンで処理して、式XIVの化
合物を提供する、項目50の方法。

(項目 5 3)

有機溶媒中における酸での処理によって式XIVの化合物の塩を形成して、その塩を提供す
ることを含む、項目50～52のいずれか1項の方法。

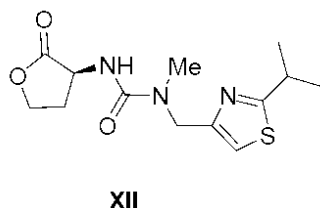
(項目 5 4)

式XIVの化合物のオキサレート塩は、アセトン中のシュウ酸で式XIVの化合物を処理するこ
とによって形成される、項目53の方法。

(項目 5 5)

式XIIの対応する化合物：

【化 1 1 3】



またはその塩をアルコールROHの存在下において非プロトン性溶媒中において適切なヨー
ジド供与源で処理することによって式XIIIの化合物を調製して、式XIIIの化合物を提供す
ることをさらに含む、項目50～54のいずれか1項の方法。

(項目 5 6)

ヨージド供与源は、トリメチルシリルヨージド、ヨウ化水素、またはヨウ化ナトリウムお
よびトリメチルシリルクロライドである、項目55の方法。

(項目 5 7)

ヨージド供与源は、トリメチルシリルヨージドである、項目55の方法。

(項目 5 8)

非プロトン性溶媒は、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、メチレンクロライド、もしくはアセトニトリルまたはその混合物を含む、項目55～57のいずれか1項の方法。

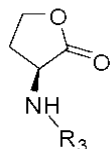
(項目 5 9)

非プロトン性溶媒は、メチレンクロライドを含む、項目55～57のいずれか1項の方法。

(項目 6 0)

式XIのアミン：

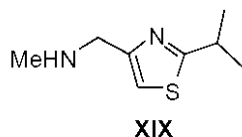
【化 1 1 4】



XI

(式中、 R_3 は、Hまたは保護基である) を式XIXの化合物：

【化 1 1 5】



XIX

またはその塩および適切な塩基で、非プロトン性溶媒中で、約0 から約30 の温度にて処理し、および任意に、任意の保護基を取り除くことによって式XIIの化合物またはその塩を調製し、式XIIの化合物またはその塩を提供することをさらに含む、項目55～59のいずれか1項の方法。

(項目 6 1)

R_3 はHである、項目60の方法。

(項目 6 2)

R_3 は、カルバメート、アミドまたはベンジル保護基であり、かつ式中 R_3 は、式XIの化合物および式XIXの化合物の反応の後に取り除かれて、式XIIの化合物を提供する、項目60の方法。

(項目 6 3)

塩基は、金属ヒドリドまたはトリアルキルアミンである、項目60～62のいずれか1項の方法。

(項目 6 4)

非プロトン性溶媒は、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、およびメチレンクロライド、並びにその混合物から選択される、項目60～63のいずれか1項の方法。

(項目 6 5)

塩基は、ジイソプロピルエチルアミンであり、かつ溶媒は、メチレンクロライドを含む、項目60～64のいずれか1項の方法。

(項目 6 6)

水および酢酸の存在下において対応するアルキル化剤でL-メチオニンを処理し、および任意に生じるアミンを保護することによって式XIの化合物を調製することをさらに含む、項目60～65のいずれか1項の方法。

(項目 6 7)

アルキル化剤は、臭化アルキル、ヨウ化アルキル、塩化アルキルまたはジメチルサルフェートである、項目66の方法。

(項目 6 8)

アルキル化剤はプロモ酢酸である、項目66の方法。

(項目 6 9)

L-メチオニンは、アルコール、水および酢酸を含む溶媒中においてアルキル化剤で処理される、項目66～68のいずれか1項の方法。

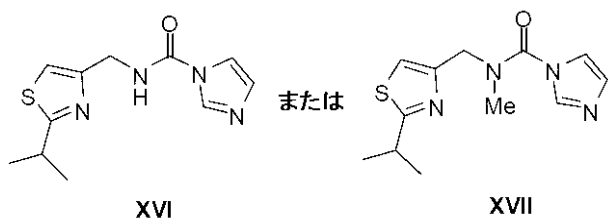
(項目 7 0)

溶媒は、イソプロパノール、水、および酢酸を含む、項目69の方法。

(項目 7 1)

式XVIまたはXVIIの化合物：

【化 1 1 6】

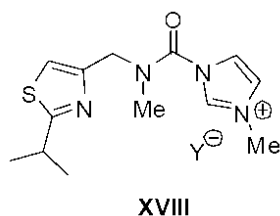


またはその塩。

(項目 7 2)

式XVIIIの塩：

【化 1 1 7】

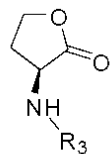


(式中、Y- は、適切な対イオンである)。

(項目 7 3)

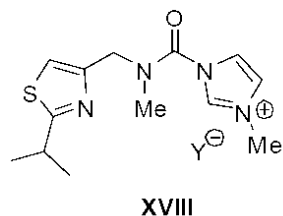
式XIのアミン：

【化 1 1 8】



(式中、R₃ は、Hまたは保護基である) を式XVIIIの塩：

【化 1 1 9】



(式中、Y-は、対イオンである)またはその塩で、適切な塩基と共に、非プロトン性溶媒中で処理して、および任意に、任意の保護基を取り除くことによって式XIIの化合物またはその塩を調製して、式XIIの化合物またはその塩を提供することをさらに含む、項目55～59のいずれか1項の方法。

(項目74)

R₃はHである、項目73の方法。

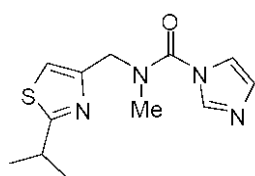
(項目75)

R₃は、カルバメート、アミドまたはベンジル保護基であり、かつ式中R₃は、式XIの化合物および式XVIIIの化合物の反応に後に取り除かれて、式XIIの化合物を提供する、項目73の方法。

(項目76)

式XVIIの化合物：

【化120】



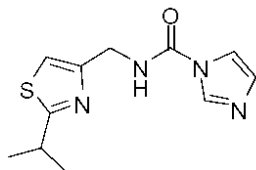
XVII

またはその塩をメチル化剤で処理することによって式XVIIIの塩を調製して、式XVIIIの塩を提供することをさらに含む、項目73～75のいずれか1項の方法。

(項目77)

式XVIの化合物：

【化121】



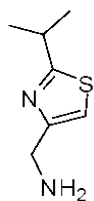
XVI

またはその塩を塩基の存在下において適切なメチル化剤で処理することによって式XVIIの化合物を調製して、式XVIIの塩を提供することをさらに含む、項目76の方法。

(項目78)

式XVの化合物：

【化122】



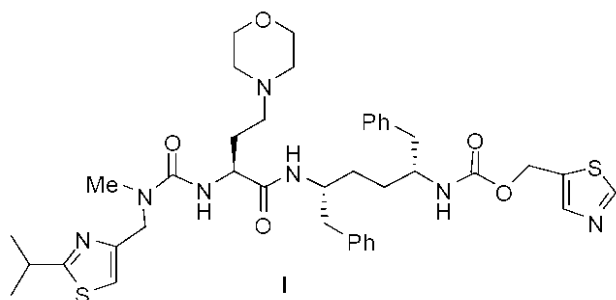
XV

またはその塩を塩基の存在下においてカルボニルジイミダゾールで処理することによって式XVIで化合物を調製して、式XVIの化合物を提供することをさらに含む、項目77の方法。

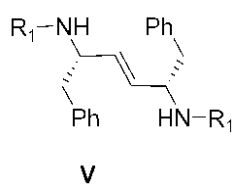
(項 目 7 9)

式Iの化合物：

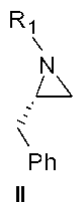
【化 1 2 3】

またはその塩を調製するための方法であって、式Vの化合物：

【化 1 2 4】

(式 中 、 R₁ は 、 適 切 な 保 護 基 で あ る) ま た は そ の 塩 を 調 整 し て 、 式 I の 化 合 物 に 変 換 し 、 式 V の 化 合 物 は 、 式 II の 対 応 す る 化 合 物 ：

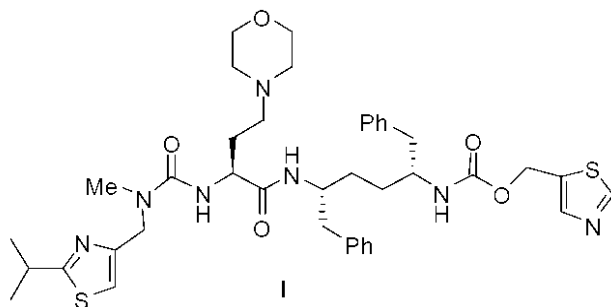
【化 1 2 5】

またはその塩から式IIの化合物を二量体化することによって調製されることを特徴とする、方法。

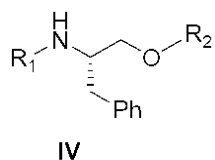
(項 目 8 0)

式Iの化合物：

【化 1 2 6】

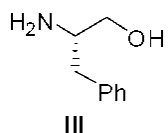
またはその塩を調製するための方法であって、式IVの化合物：

【化 1 2 7】



(式中、 R_1 および R_2 は、それぞれ独立して適切な保護基である)またはその塩を調製して、式Iの化合物に変換され、式IVの化合物は、式IIIの化合物：

【化 1 2 8】

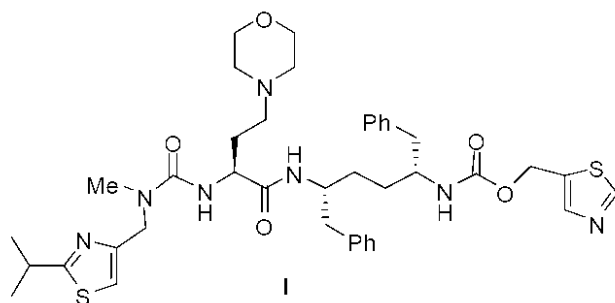


またはその塩から式IIIの化合物を保護することによって調製されることを特徴とする、方法。

(項目 8 1)

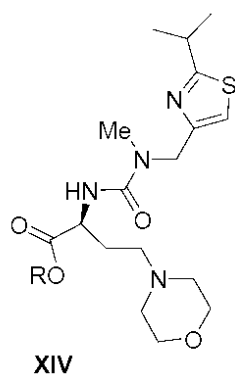
式Iの化合物：

【化 1 2 9】



またはその塩を調製するための方法であって、式XIVの化合物：

【化 1 3 0】



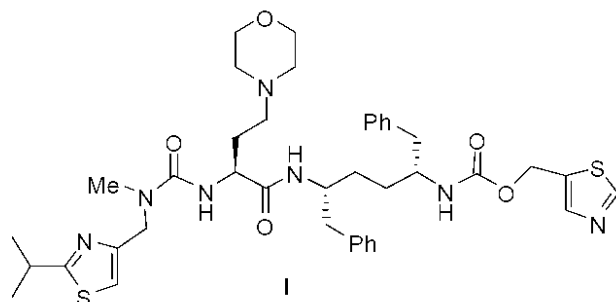
(式中、Rは、 (C_1-C_8) アルキルである)またはその塩を調製して、式Iの化合物に変換され、式XIVの化合物またはその塩は、式XIIIの対応する化合物：

CC1=CN(CCN(C)C(=O)N[C@H](C(=O)OR)CCCI)CS1

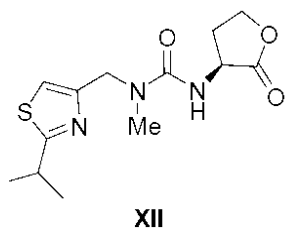
XIII

(項目 8 2)

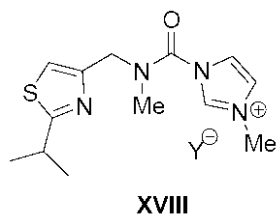
【化 1 3 2】



【化 1 3 3】

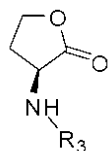


【化 1 3 4】



(式中、Y-は、適切な対イオンである) から式XIの化合物：

【化 1 3 5】



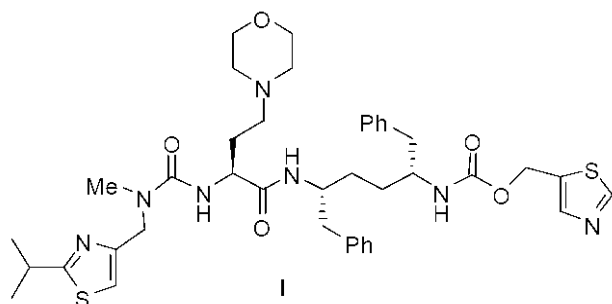
XI

(式中、 R_3 は、Hまたは保護基である)での塩基の存在下における処理、および R_3 が保護基である場合、任意にこれを除去することによって調製されることを特徴とする、方法。

(項目 8 3)

式Iの化合物：

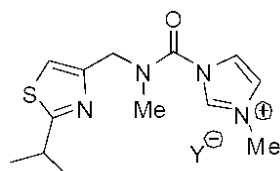
【化 1 3 6】



I

またはその塩を調製するための方法であって、式XVIIIの塩：

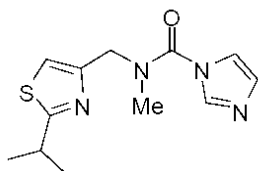
【化 1 3 7】



XVIII

(式中、 Y^- は、適切な対イオンである)を調製して、式Iの化合物へ変換し、式XVIIIの塩は、式XVIIIの塩を提供するために、式XVIIの対応する化合物：

【化 1 3 8】



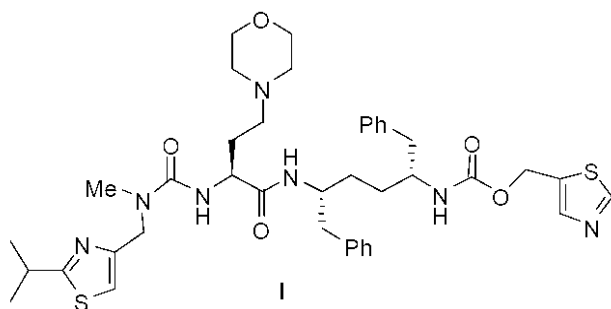
XVII

またはその塩からメチル化剤での処理によって調製されることを特徴とする、方法。

(項目 8 4)

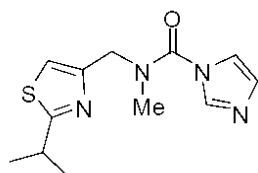
式Iの化合物：

【化 1 3 9】



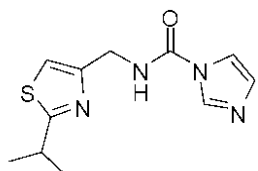
またはその塩を調製するための方法であって、式XVIIの化合物：

【化 1 4 0】



またはその塩を調製して、式Iの化合物へ変換し、式XIIの化合物は、式XVIIの化合物またはその塩を提供するために、式XVIの対応する化合物：

【化 1 4 1】

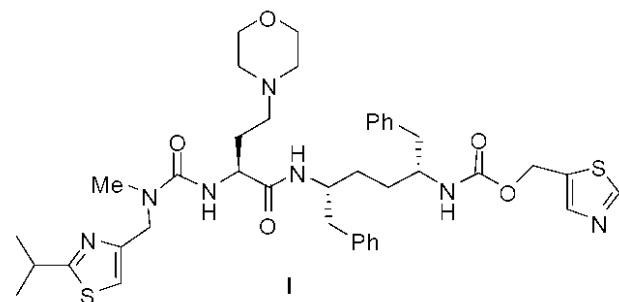


またはその塩からメチル化剤での処理によって調製されることを特徴とする、方法。

(項目 8 5)

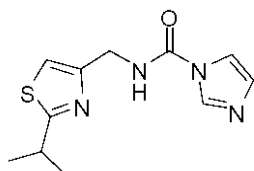
式Iの化合物：

【化 1 4 2】



またはその塩を調製するための方法であって、式XVIの化合物：

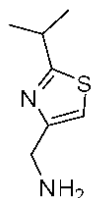
【化 1 4 3】



XVI

またはその塩を調製して、式Iの化合物へ変換し、式XVIの化合物は、式XVIの化合物を提供するために、式XVの対応する化合物：

【化 1 4 4】



XV

またはその塩から塩基の存在下においてカルボニルジイミダゾールでの処理によって調製されることを特徴とする、方法。

式Iの化合物およびその塩を調製するための改良された合成経路が同定された。この改良された合成経路は、本明細書において下で特定される式IV、V、XIV、XVI、XVIIおよびXVIIIの新規中間体を利用する。