

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7393325号
(P7393325)

(45)発行日 令和5年12月6日(2023.12.6)

(24)登録日 令和5年11月28日(2023.11.28)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 239/36 (2006.01)

C 0 7 D 239/36

C 0 7 C 211/50 (2006.01)

C 0 7 C 211/50

C S P

C 0 7 C 237/16 (2006.01)

C 0 7 C 237/16

C 0 7 C 235/80 (2006.01)

C 0 7 C 235/80

C 0 7 C 231/12 (2006.01)

C 0 7 C 231/12

請求項の数 20 (全49頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-501387(P2020-501387)

(86)(22)出願日 平成30年7月3日(2018.7.3)

(65)公表番号 特表2020-527145(P2020-527145
A)

(43)公表日 令和2年9月3日(2020.9.3)

(86)国際出願番号 PCT/CN2018/094325

(87)国際公開番号 WO2019/011163

(87)国際公開日 平成31年1月17日(2019.1.17)

審査請求日 令和3年5月12日(2021.5.12)

(31)優先権主張番号 201710572527.5

(32)優先日 平成29年7月14日(2017.7.14)

(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)

(73)特許権者 515014990

サンシャイン・レイク・ファーマ・カン
パニー・リミテッドSUNSHINE LAKE PHARM
A CO., LTD.中華人民共和国、523000 カント
ン、ドン Guan、ソンシャン・レイク、
ノーザン・インダストリアル・エリア(Northern Industrial
Area, Songshan Lake
, Dongguan, Guangdong
g 523000, China

(74)代理人 100108453

弁理士 村山 靖彦

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ピリミドン化合物を調製するための方法

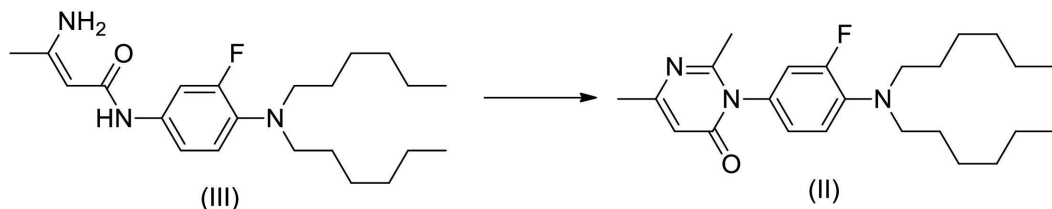
(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(III)に示される化合物をオルト酢酸トリエチルと反応させて、式(II)に示される化合物を得る工程を含み、

反応は、80 ~ 140 で実施される、式(II)に示される化合物を調製するための方法。

【化1】



10

【請求項2】

反応は、80 ~ 120 で実施される、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

オルト酢酸トリエチルの量は、式(III)に示される化合物の量に対して、2.0~4.0モル当量である、請求項1又は2に記載の方法。

【請求項4】

オルト酢酸トリエチルの量は、式(III)に示される化合物の量に対して、約2.0、2.5、3

20

0、3.5、又は4.0モル当量である、請求項3に記載の方法。

【請求項5】

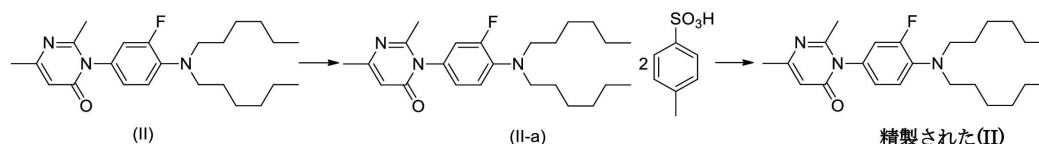
式(II) に示される化合物は、

工程(A):式(II) に示される化合物を、溶媒1中のp-トルエンスルホン酸又はp-トルエンスルホン酸水合物と反応させて、式(II-a) に示される化合物を得る工程;

工程(B):式(II-a) に示される化合物を、溶媒2中の塩基1と反応させて、式(II) に示される精製された化合物を得る工程;

により更に精製され、

【化2】



10

溶媒1は、ジクロロメタン、アセトニトリル、トルエン、イソプロパノール、1-プロパノール、n-ブタノール、テトラヒドロフラン、t-ブタノール、酢酸エチル、イソブタノール、イソペンタノール、n-プロピルアセテート、酢酸イソプロピル、4-メチル-2-ペンタノン、フタル酸ジメチル、メチルメタクリレート、1,4-ジオキサン、ギ酸エチル、キシレン、水、又はそれらのあらゆる組み合わせであり、

工程(A)の反応は、工程(A)の反応は、25 ~ 82 で実施され;

20

溶媒2は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、又はそれらのあらゆる組み合わせであり、

塩基1は、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、又はそれらのあらゆる組み合わせを含み、

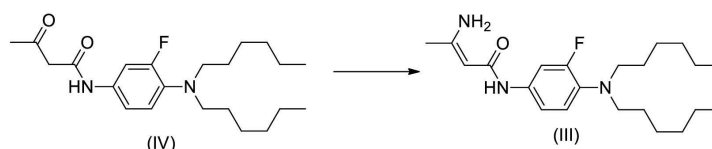
工程(B)の反応は、25 ~ 82 で実施される、請求項1から4のいずれか一項に記載の方法。

【請求項6】

式(IV) に示される化合物を、アルコール中のアンモニアの溶液、又は溶媒5中のアンモニウム塩と反応させて、式(III) に示される化合物を得る工程を含む、式(III)に示される化合物を調製するための方法を更に含み、

30

【化3】



溶媒5は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、水、又はそれらのあらゆる組み合わせであり、

反応は、20 ~ 65 で実施され、

40

アルコール中のアンモニアの溶液は、メタノール中のアンモニアの溶液であり;

アンモニウム塩は、塩化アンモニウム、臭化アンモニウム、酢酸アンモニウム、ギ酸アンモニウム、又は炭酸水素アンモニウムである、請求項1から5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項7】

式(IV) に示される化合物の、アンモニウム塩との反応は、塩基aの存在下で実施され;ここで、塩基aは、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、又はそれらのあらゆる組み合わせである、請求項6に記載の方法。

50

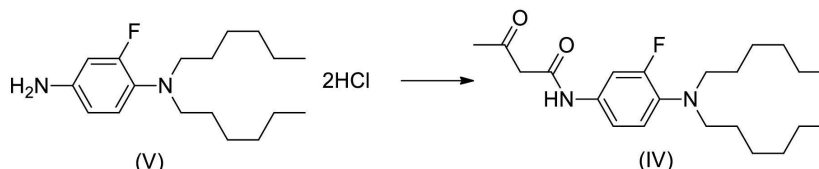
【請求項 8】

メタノール中のアンモニアの溶液のアンモニアの量は、式(IV) に示される化合物の量に対して、2.0～4.0モル当量である、請求項6または7に記載の方法。

【請求項 9】

式(V) に示される化合物を、溶媒6中のジケテン又はアセトアセテートと反応させて、式(IV) に示される化合物を得る工程を含む、式(IV) に示される化合物を調製するための方法を更に含み、

【化 4】



10

溶媒6は、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、トルエン、アセトン、アセトニトリル、水、又はそれらのあらゆる組み合わせであり、

反応は、塩基2の存在下で実施され;ここで、塩基2は、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、メチルモルホリン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、又はそれらのあらゆる組み合わせであり、

20

反応は、0 ～110 で実施され、

アセトアセテートは、アセト酢酸メチル、アセト酢酸エチル、アセト酢酸イソプロピル、又はアセト酢酸tert-ブチルである、
請求項6から8のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

式(V) に示される化合物のジケテンとの反応は、0 ～42 、又は約0 、又は室温、又は約42 で実施され;

式(V) に示される化合物の、アセトアセテートとの反応は、105 ～110 、又は約105 、又は約110 で加熱することにより実施される、請求項9に記載の方法。

【請求項 11】

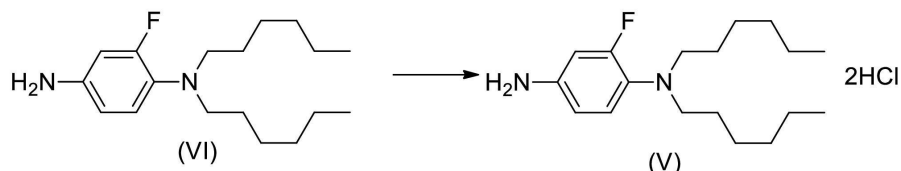
ジケテンの量は、式(V) に示される化合物の量に対して、1.0～2.0モル当量であるか;又は、ジケテンの量は、式(V) に示される化合物の量に対して、約1.0、1.2、1.5、若しくは2.0モル当量である、請求項9または10に記載の方法。

30

【請求項 12】

式(VI) に示される化合物を、溶媒7中の適切な試薬と反応させて、式(V) に示される化合物を得る工程を含む、式(V) に示される化合物を調製するための方法を更に含み、

【化 5】



40

溶媒7は、酢酸エチル、アセトン、トルエン、アセトニトリル、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、又はその組み合わせであり;

適切な試薬は、塩化水素若しくは塩化水素溶液、Me₃SiCl、又はSOCl₂であり;及び

反応は、室温で実施される、請求項9から11のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

工程(i):溶媒8中の塩基3の存在下で、3,4-ジフルオロニトロベンゼンをジヘキシルアミンと反応させて、式(VII) に示される化合物を得る工程であって、

50

ここで、反応は、80 ~ 90 で実施され;

溶媒8は、N,N-ジメチルホルムアミド、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、アセトン、イソプロパノール、エタノール、又はそれらのあらゆる組み合わせであり;

塩基3は、水酸化リチウム若しくはその水和物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、ピリジン、又はそれらのあらゆる組み合わせである、工程;

並びに

工程(ii):溶媒9中の還元剤の存在下で、式(VII) に示される化合物を反応させて、式(VI) に示される化合物を得る工程であって、

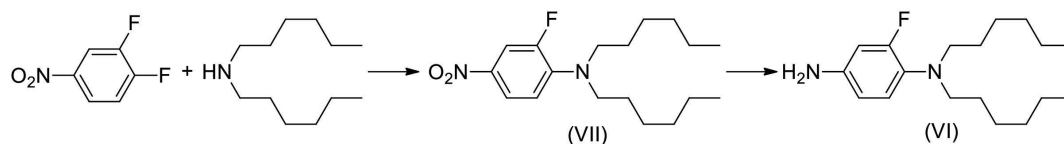
ここで、反応は、室温で、又は65 ~ 100 で実施され;

溶媒9は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、水、又はそれらのあらゆる組み合わせであり;

還元剤は、Zn、Fe、SnCl₂若しくはその水和物、Na₂S若しくはその水和物、Na₂S若しくはその水和物とSとの混合物、Na₂S₂若しくはその水和物、PtO₂、又はラネーニッケルである、工程

を含む、式(VI) に示される化合物を調製するための方法を更に含む、請求項12に記載の方法。

【化6】



【請求項14】

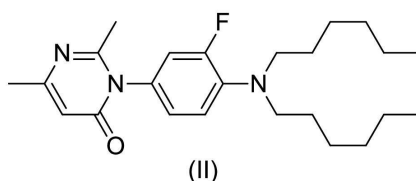
工程(i)の反応は、ヨウ化第一銅の存在下で更に実施され;

工程(ii)の反応は、酸性試薬の存在下で更に実施され、ここで、酸性試薬は、HCl、AcOH、又はNH₄Clである、請求項13に記載の方法。

【請求項15】

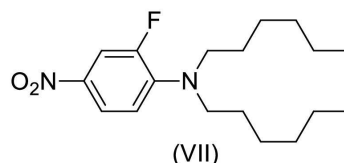
式(II) に示される化合物を調製するための方法であって、

【化7】



工程I):約80 で、溶媒8中の塩基3の存在下で、3,4-ジフルオロニトロベンゼンをジヘキシルアミンと反応させて、式(VII) に示される化合物を得る工程であって、

【化8】



ここで、溶媒8は、N,N-ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリル、イソプロパノール、エタノール、又はそれらのあらゆる組み合わせであり;塩基3は、水酸化リチウム若しくはその水和物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、又

10

20

30

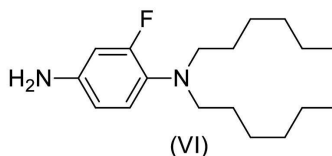
40

50

はそれらのあらゆる組み合わせである、工程；

工程II):約80 で、溶媒9中の還元剤の存在下で、式(VII) に示される化合物を反応させて、式(VI) に示される化合物を得る工程であって、

【化 9】

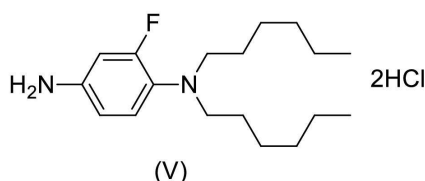


10

ここで、溶媒9は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、水、又はそれらのあらゆる組み合わせであり；還元剤は、 Na_2S 若しくはその水和物、又は Na_2S 若しくはその水和物とSとの混合物である、工程；

工程III):室温で、式(VI) に示される化合物を、溶媒7中の適切な試薬と反応させて、式(V) に示される化合物を得る工程であって、

【化 1 0】

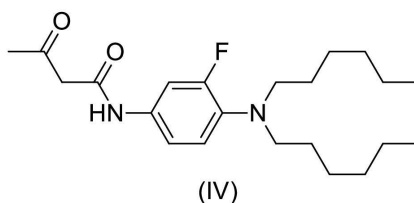


20

ここで、溶媒7は、酢酸エチル、メタノール、エタノール、又はその組み合わせであり；適切な試薬は、塩化水素、塩化水素溶液、又は Me_3SiCl である、工程；

工程IV):約105 ~ 約110 で、式(V) に示される化合物を、溶媒6中のアセトアセテートと反応させて、式(IV) に示される化合物を得る工程であって、

【化 1 1】

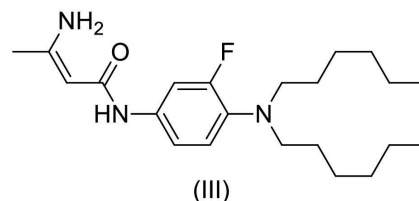


30

ここで、溶媒6は、トルエン、水、又はそれらのあらゆる組み合わせであり；アセトアセテートは、アセト酢酸メチル、アセト酢酸エチル、アセト酢酸イソプロピル、又はアセト酢酸tert-ブチルである、工程；

工程V):約25 ~ 約40 で、式(IV) に示される化合物を、溶媒5中のアンモニウム塩と反応させて、式(III) に示される化合物を得る工程であって、

【化 1 2】



40

ここで、溶媒5は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、水、又はそれらのあらゆる組み合わせであり；アンモニウム塩は、塩化アンモニウム、臭化アンモニウム、酢酸アンモニウム、ギ酸アンモニウム、又は炭酸水素アンモニウムである、工程；

50

工程VI):80 ~ 140 で、式(III) に示される化合物をオルト酢酸トリエチルと反応させて、式(II)に示される化合物を得る工程であって、

ここで、オルト酢酸トリエチルの量は、式(III) に示される化合物の量に対して、2.0 ~ 4.0モル当量である、工程を含む、方法。

【請求項 16】

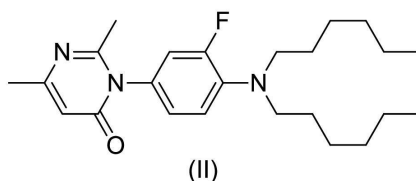
工程IV)の反応は、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、メチルモルホリン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、又はそれらのあらゆる組み合わせである塩基2の存在下で実施されてもよく;及び

工程V)の反応は、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、又はそれらのあらゆる組み合わせである塩基aの存在下で実施されてもよい、請求項15に記載の方法。

【請求項 17】

式(II) に示される化合物を調製するための方法であって、

【化 13】

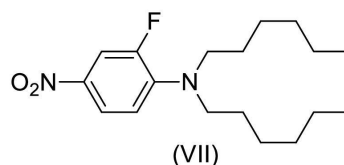


10

20

工程Ia):約80 で、溶媒8中の塩基3の存在下で、3,4-ジフルオロニトロベンゼンをジヘキシルアミンと反応させて、式(VII) に示される化合物を得る工程であって、

【化 14】

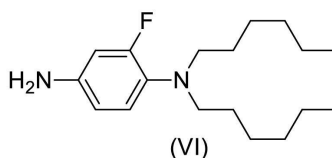


30

ここで、溶媒8は、N,N-ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリル、イソプロパノール、エタノール、又はそれらのあらゆる組み合わせであり;塩基3は、水酸化リチウム若しくはその水和物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、又はそれらのあらゆる組み合わせである、工程;

工程IIa):約80 で、溶媒9中の還元剤の存在下で、式(VII) に示される化合物を反応させて、式(VI) に示される化合物を得る工程であって、

【化 15】



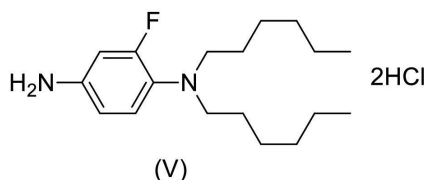
40

ここで、溶媒9は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、水、又はそれらのあらゆる組み合わせであり;還元剤は、Zn、Fe、Na₂S若しくはその水和物、又はNa₂S若しくはその水和物とSとの混合物である、工程;

工程IIIa):室温で、式(VI) に示される化合物を、溶媒7中の適切な試薬と反応させて、式(V) に示される化合物を得る工程であって、

50

【化 1 6】

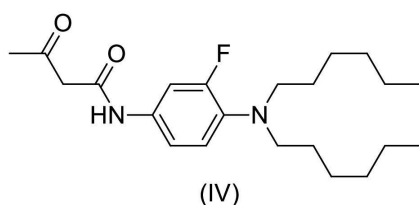


ここで、溶媒7は、酢酸エチル、メタノール、エタノール、又はその組み合わせであり；適切な試薬は、塩化水素、塩化水素溶液、又は Me_3SiCl である、工程；

工程IVa):室温で、溶媒6中の塩基2の存在化で、式(V) に示される化合物を、ジケテンと反応させて、式(IV) に示される化合物を得る工程であって、

10

【化 1 7】

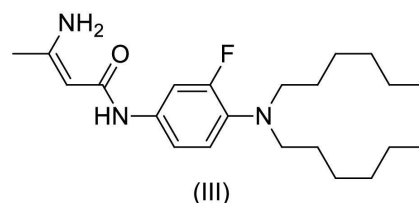


ここで、溶媒6は、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、トルエン、アセトン、アセトニトリル、水、又はそれらのあらゆる組み合わせであり；塩基2は、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、又は炭酸水素カリウムである、工程；

20

工程Va):約40 ~ 約65 で、式(IV) に示される化合物を、溶媒5中のアルコール中のアンモニアの溶液と反応させて、式(III) に示される化合物を得る工程であって、

【化 1 8】



30

ここで、溶媒5は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、水、又はそれらのあらゆる組み合わせであり；アルコール中のアンモニアの溶液は、メタノール中のアンモニアの溶液であり、該アルコールは、前記溶媒5を形成するアルコールに対し独立したものであり；メタノール中のアンモニアの溶液のアンモニアの量は、式(IV) に示される化合物の量に対して、2.0 ~ 4.0モル当量である、工程；

工程VIa):80 ~ 140 で、式(III) に示される化合物をオルト酢酸トリエチルと反応させて、式(II) に示される化合物を得る工程であって、

40

ここで、オルト酢酸トリエチルの量は、式(III) に示される化合物の量に対して、2.0 ~ 4.0モル当量である、工程を含む、方法。

【請求項 1 8】

工程Ia)の反応は、ヨウ化第一銅の存在下で更に実施され；及び

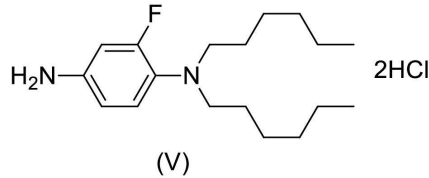
工程IIa)の反応は、酸性試薬の存在下で更に実施され、ここで、酸性試薬は、 HCl 、 AcOH 、又は NH_4Cl である、請求項17に記載の方法。

【請求項 1 9】

式(V) に示される化合物。

50

【化19】

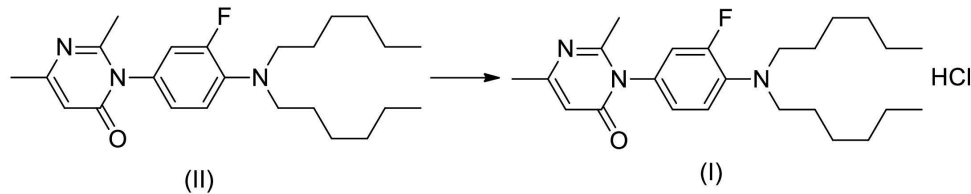


【請求項20】

請求項1から18のいずれか一項に記載の方法により式(II)に示される化合物を調製する工程と、当該化合物を、塩化水素、又は溶媒3中の塩化水素溶液と反応させて、式(I)に示される化合物を得る工程と、を含む、式(I)に示される化合物を調製するための方法であって、

10

【化20】



20

溶媒3は、ジクロロメタン、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノール、水、又はそれらのあらゆる組み合わせであり、

塩化水素溶液は、水中の塩化水素の溶液、酢酸エチル中の塩化水素の溶液、若しくはイソプロパノール中の塩化水素の溶液であり、及び、

反応は、室温で、又は加熱することにより実施され、ここで、加熱は、加熱還流、又は約80 までの加熱を指す、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

30

本出願は、2017年7月14日に、国家知識産権局により出願された中国特許出願第201710572527.5号の優先権及び利益を主張し、これは、その全体を参照することにより本明細書に組み込まれる。

【0002】

本発明は、医薬品化学の分野、特に、3-(4-(ジヘキシルアミノ)-3-フルオロフェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オンと命名されたピリミドン化合物、及びその塩酸塩を調製するための方法に関する。

【背景技術】

【0003】

線維症は、修復又は反応のプロセスでの、臓器又は組織における過剰な線維性結合組織の形成である。それほど重度ではない場合での臓器組織の線維形成が線維症と呼ばれ、重度の場合は、組織損傷を生じさせ、臓器の硬化を引き起こす可能性がある。組織線維症は、肺、肝臓、心臓、腎臓等の臓器だけでなく、人体のほとんどすべての臓器及び系で発生する。世界の人々の死の約3分の1は、組織線維症により引き起こされた組織線維症及び臓器不全症で死亡する。

40

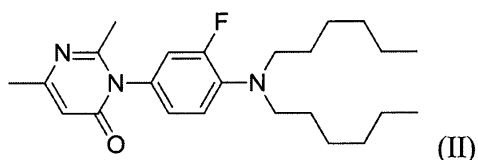
【0004】

特許出願である国際公開第2014012360号及び中国特許第103570630号は、抗線維化作用を有するアザ環式誘導体を開示し、3-(4-(ジヘキシルアミノ)-3-フルオロフェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オン(式(II)で表される)と命名された化合物が、ヒト又は動物の組織線維症を、効果的に予防又は処置可能である。

50

【 0 0 0 5 】

【 化 1 】



【 0 0 0 6 】

10

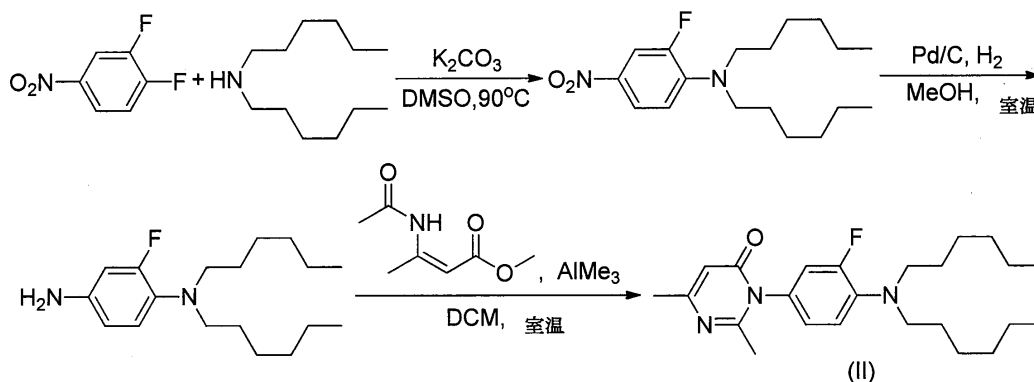
上の特許出願はまた、DMSO中の炭酸カリウムの存在下で、3,4-ジフルオロニトロベンゼンをジヘキシルアミンと反応させて、4-置換ニトロベンゼン化合物を得、その後、Pd/Cにより触媒作用を及ぼされる水素化還元を受けさせて、4-置換アニリン化合物を得る工程、及び、最後に、トリメチルアルミニウムの存在下で、4-置換アニリン化合物を3-アセチルアミノクロトン酸メチルと反応させて、式(II)を有する化合物を得る工程を含む、式(II)を有する化合物を調製するための方法を開示し；

反応プロセスは、以下の通りである。

【 0 0 0 7 】

【 化 2 】

20



30

【 0 0 0 8 】

上の方法においては、高価な金属パラジウム触媒、並びに可燃性及び爆発性のトリメチルアルミニウムを使用する。したがって、その合成方法は、高価で、且つ操作が危険であり、スケールアップ生産に不適當である。加えて、式(II)を有する化合物は、標準温度及び標準圧力の条件下で容易に劣化し、したがって、ほとんど保存されることはない。加えて、上の方法の全収率は低く、34%しかない。

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

40

【 0 0 0 9 】

【 文献 】 国際公開第2014012360号

【 文献 】 中国特許第103570630号

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 1 0 】

コストが低く、操作は単純であり、条件が穏やかである、工業的生産に好都合な式(II)を有する化合物の調製方法のさらなる研究が必要である。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 1 】

50

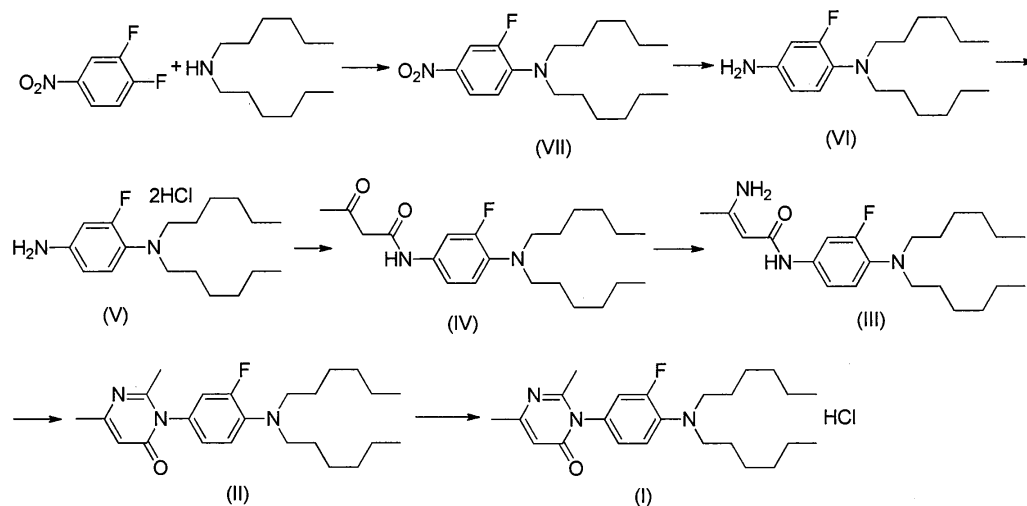
本発明は、式(II)を有する化合物、又はその塩酸塩(すなわち式(I)を有する化合物)を調製するための方法に関し、且つその方法において重要な中間体、及びそれらを調製するための方法にも関する。本発明の方法は、条件が穏やかであり、操作が単純であり、安全且つ制御可能であり、収率が高く、並びに工業的生産に適切である。式(II)を有する化合物から得られる塩酸塩(すなわち、式(I))は、標準圧力下の室温で安定しており、したがって保存が容易であり、医薬を調製するのに適切である。

【0012】

詳細には、塩基の存在下で、3,4-ジフルオロニトロベンゼンをジヘキシルアミンと反応させて、4-置換ニトロベンゼン化合物を得、還元剤の存在下で4-置換ニトロベンゼン化合物を反応させて、4-置換アニリン化合物を得、その後、4-置換アニリン化合物を適切な試薬と反応させて、式(V)を有する塩酸塩化合物を得る工程;式(V)を有する化合物を、ジケテン又はアセトアセテートと反応させて、N-置換アニリン化合物を得る工程;その後、N-置換アニリン化合物を、アルコール中のアンモニアの溶液、又はアンモニウム塩と反応させて、生成物を得、その後、生成物をオルト酢酸トリエチルと反応させて、式(II)を有する化合物を得る工程を含む、式(II)又は式(I)を有する化合物(すなわち、3-(4-(ジヘキシルアミノ)-3-フルオロフェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オン、又はその塩酸塩)を調製するための方法が、本明細書において提供される。加えて、保存を容易にするために、式(I)を有する化合物は、式(II)を有する化合物を酸性化することにより得ることができる。

【0013】

【化3】



【0014】

本発明の方法では、Zn若しくはFe等の金属触媒、又は硫化物試薬は、金属パラジウム触媒より価格が低く、ニトロ還元において使用され、生産コストの減少をもたらす。一方、ニトロ還元により得られるアニリン化合物は、対応する塩酸塩を得るために直接酸性化され、その調製プロセスは単純であり、その結果、複雑な後処理プロセスが回避される。並びに、得られる塩酸塩は、安定した特性、高い純度を有し、且つ保存が容易であり、次の反応の制御(続く反応で生成される不純物を更に制御可能である)、及び次の反応の収率の改善に都合がよい。従来技術でのニトロ還元後の環化反応は、本発明の方法において改善される:可燃性及び爆発性のトリメチルアルミニウム試薬の使用が回避されて、反応がより安全且つ制御可能となる。最後に、本発明の式(II)を有するピリミジンケトン化合物は、対応する塩酸塩を得るために酸性化され、この塩酸塩は、安定しており、保存が容易である。要するに、本発明の方法は、安価な原材料、低いコスト、穏やかな条件、単純な操作、高い全収率という長所を持ち、且つ安全である。少量条件下での、3,4-ジフルオロニトロベンゼンから出発する、式(I)の化合物を調製するための7つの工程の全収率は、80%ま

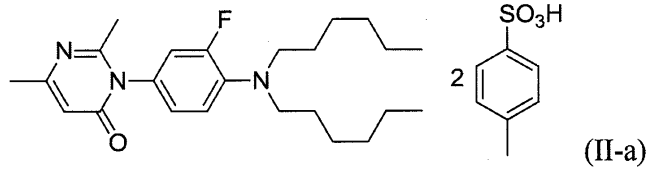
で高くなる可能性があり、大規模生産においても、依然として50%~60%に達する可能性がある。したがって、上の方法は制御可能であり、したがって、工業的生産に特に適切である。

【0015】

本発明はまた、式(I)を有する化合物を調製するための方法における、2つの重要な中間体(式(II-a)を有する化合物、及び式(V)を有する化合物)、並びにそれらの調製方法に関する。

【0016】

【化4】



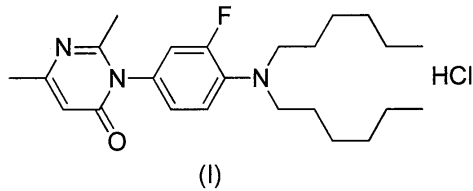
10

【0017】

一態様では、式(I)を有する化合物が、本明細書において提供される。

【0018】

【化5】



20

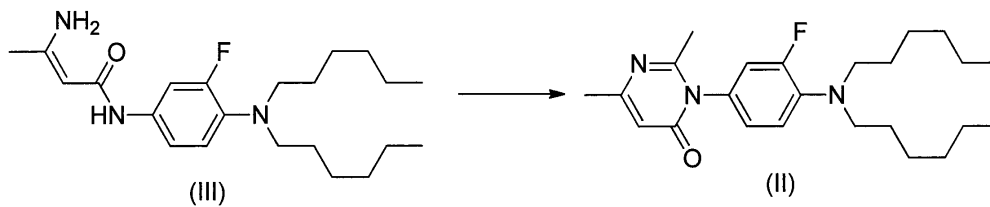
【0019】

別の態様では、更に、式(III)を有する化合物をオルト酢酸トリエチルと反応させて、式(II)を有する化合物を得る工程を含む、式(II)を有する化合物を調製するための方法が本明細書において提供される。

30

【0020】

【化6】



40

【0021】

いくつかの実施形態では、式(III)を有する化合物は、溶媒4中のオルト酢酸トリエチルと反応して、式(II)を有する化合物を与えることができる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される溶媒4は、それに限定されるものではないが、トルエン、キシレン、又はそれらのあらゆる組み合わせを含む。

【0022】

いくつかの実施形態では、式(II)を有する化合物を調製するための方法は、式(III)を有する化合物が、溶媒を用いることなく、オルト酢酸トリエチルと反応することを含む。用語「溶媒を用いることなく」は、反応が、溶媒の非存在下で、又は反応の特定の試薬を溶媒として使用して(他の溶媒を用いることなく)実施されることを指す。具体的には、反応

50

の特定の試薬は、本発明において使用されるオルト酢酸トリエチルであってもよい。

【0023】

いくつかの実施形態では、式(II)を有する化合物を調製するための本明細書に開示される反応は、加熱により実施される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される加熱は、80 ~ 140、若しくは80 ~ 120、若しくは100 ~ 120 までの加熱、又は約80、100、115、120、125、130、若しくは140 までの加熱である。

【0024】

いくつかの実施形態では、式(II)を有する化合物を調製するための本明細書に開示される反応は、80 ~ 140 で実施される。いくつかの実施形態では、式(II)を有する化合物を調製するための本明細書に開示される反応は、100 ~ 130 で実施される。いくつかの実施形態では、式(II)を有する化合物を調製するための本明細書に開示される反応は、80 ~ 120 で実施される。いくつかの実施形態では、式(II)を有する化合物を調製するための本明細書に開示される反応は、100 ~ 120 で実施される。いくつかの実施形態では、式(II)を有する化合物を調製するための本明細書に開示される反応は、80 ~ 100 で実施される。いくつかの実施形態では、式(II)を有する化合物を調製するための本明細書に開示される反応は、約80、100、115、120、125、130、又は140 で実施される。

【0025】

本発明の方法で使用されるオルト酢酸トリエチルの量は、それに限定されるものではないが、約2.0モル当量、3.0モル当量、4.0モル当量、及び5.0モル当量、又は5.0モル当量超を含む、式(III)を有する化合物の量に対する複数のモル当量である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるオルト酢酸トリエチルの量は、式(III)を有する化合物の量に対して、2.0 ~ 4.0モル当量であり、ここで、用語「2.0 ~ 4.0モル当量」は、それに限定されるものではないが、2.0モル当量、3.0モル当量、又は4.0モル当量を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるオルト酢酸トリエチルの量は、式(III)を有する化合物の量に対して、約2.0モル当量、2.5モル当量、3.0モル当量、3.5モル当量、又は4.0モル当量である。

【0026】

いくつかの実施形態では、式(II)を有する化合物を調製するための本明細書に開示される反応の時間は、1 ~ 24時間である。いくつかの実施形態では、式(II)を有する化合物を調整するための本明細書に開示される反応の時間は、24時間よりも長い。いくつかの実施形態では、式(II)を有する化合物を調整するための本明細書に開示される反応の時間は、4 ~ 24時間である。いくつかの実施形態では、式(II)を有する化合物を調整するための本明細書に開示される反応の時間は、約1、2、4、6、8、又は24時間である。

【0027】

本発明で記載される場合、式(III)を有する化合物をオルト酢酸トリエチルと反応させることにより式(II)を有する化合物を調製するための反応は、加熱により実施され、異なる反応温度には、反応に対して異なる影響があり;反応が約100 ~ 約120、特に約120 で実施される場合、収率が高くなる。

【0028】

上記発明の方法により調製される式(II)を有する化合物は、式(I)を有する化合物を調製するために直接使用できるか、又は更に精製し、その後、式(I)を有する化合物を調製するために使用できる。本発明の調製方法は、順序通り酸性化及びアルカリ化することにより、式(II)を有する化合物を精製する工程を更に含み;精製は、単純且つ制御可能であり、次の反応の制御に好都合である。上記精製後に得られる、精製された生成物(式(II)を有する精製された化合物)は、塩化水素又はその溶液と更に反応して、式(I)の塩酸塩を高い収率及び高い純度で与えることができる。

【0029】

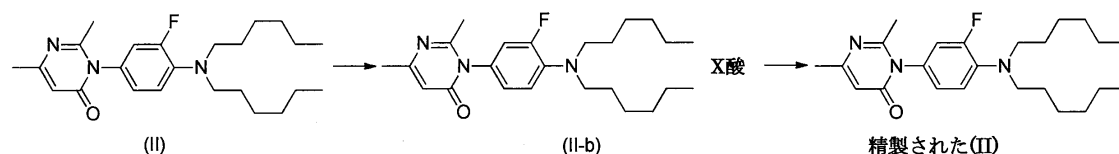
いくつかの実施形態では、式(II)を有する化合物を調製するための方法が、本明細書に開示され、ここで、式(II)を有する化合物は、以下の工程により更に精製できる:

工程(A-I): 酸性化 - 本発明の方法により調製された式(II)を有する化合物を、適切な溶媒中の適切な酸又はその水和物と反応させて、式(II-b)を有する化合物を得る工程;

工程(B-I): アルカリ化 - 式(II-b)を有する化合物を、適切な溶媒中の塩基の存在下で反応させて、式(II)を有する精製された化合物を得る工程であって、

【0030】

【化7】



10

【0031】

ここで、適切な酸は、式(II)を有する化合物と共に安定した塩を形成できる酸であり、及びそれに限定されるものではないが、硫酸、シュウ酸、酢酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、安息香酸、p-メチル安息香酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、リンゴ酸等を含む、有機酸又は無機酸であってもよい。工程。Xは、酸及び式(II)を有する化合物により形成される塩中の酸の分子数を表す。例えば、適切な酸がp-トルエンスルホン酸である場合、Xは2であってもよい。

【0032】

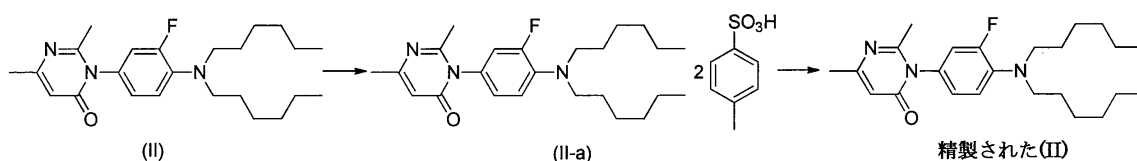
他の実施形態では、式(II)を有する化合物を調製するための方法が、本明細書に開示され、ここで、式(II)を有する化合物は、以下の工程により更に精製できる:

工程(A):本発明の方法により調製された式(II)を有する化合物を、p-トルエンスルホン酸又はp-トルエンスルホン酸水和物と反応させて、式(II-a)を有する化合物を得る工程;

工程(B):式(II-a)を有する化合物を、塩基1の存在下で反応させて、式(II)を有する精製された化合物を得る工程。

【0033】

【化8】



30

【0034】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される溶媒1は、アルコール、エーテル、ケトン、エステル、ハロゲン化炭化水素、トルエン、アセトニトリル、水、又はそれらのあらゆる組み合わせである。他の実施形態では、本明細書に開示される溶媒1、ジクロロメタン、アセトニトリル、トルエン、メタノール、エタノール、イソプロパノール、1-プロパノール、n-ブタノール、テトラヒドロフラン、t-ブタノール、酢酸エチル、イソブタノール、イソペンタノール、n-プロピルアセテート、酢酸イソプロピル、4-メチル-2-ペンタノン、フタル酸ジメチル、メチルメタクリレート、1,4-ジオキサン、ギ酸エチル、キシレン、水、又はそれらのあらゆる組み合わせである。

40

【0035】

いくつかの実施形態では、p-トルエンスルホン酸水和物は、p-トルエンスルホン酸一水和物である。

【0036】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される工程(A)の反応は、室温で、又は加熱することにより実施される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される加熱は、約82までの加熱であり、すなわち、本明細書に開示される工程(A)の反応は、約82 で実施

50

ール中のアンモニアの溶液である。アルコール中のアンモニアの溶液のアンモニアの量は、式(IV)を有する化合物の量に対する複数のモル当量である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるメタノール中のアンモニアの溶液のアンモニアの量は、式(IV)を有する化合物の量に対して、2.0~4.0モル当量である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるメタノール中のアンモニアの溶液のアンモニアの量は、式(IV)を有する化合物の量に対して、約2.0、3.0、又は4.0モル当量である。メタノール中のアンモニアの溶液の量は、アンモニアのモル量、及び溶液の濃度に基づいて算出できる。

【0044】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるアンモニウム塩は、それに限定されるものではないが、塩化アンモニウム、臭化アンモニウム、酢酸アンモニウム、ギ酸アンモニウム、又は炭酸水素アンモニウム等を含む。

10

【0045】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される式(IV)を有する化合物は、アンモニウム塩と直接反応して、式(III)を有する目標化合物を与えることができる。いくつかの実施形態では、式(IV)を有する化合物の、アンモニウム塩との反応は、塩基aの存在下で実施され;ここで、塩基aは、それに限定されるものではないが、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、又はそれらのあらゆる組み合わせを含む。本明細書に開示される塩基aは、固体又は液体の形状で、又は予め配合される特定の濃度の溶液の形状で、反応において直接使用でき、ここで、特定の濃度の溶液は、それに限定されるものではないが、飽和水溶液等を含む。

20

【0046】

いくつかの実施形態では、式(III)を有する化合物を調製するための本明細書に開示される反応は、室温で、又は加熱することにより実施される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される加熱は、約40 又は65 までの加熱である。いくつかの実施形態では、式(III)を有する化合物を調製するための本明細書に開示される反応は、20 ~65 で実施される。いくつかの実施形態では、式(III)を有する化合物を調製するための本明細書に開示される反応は、20 ~40 で実施される。いくつかの実施形態では、式(III)を有する化合物を調製するための本明細書に開示される反応は、室温、又は40 ~65 で実施される。いくつかの実施形態では、式(III)を有する化合物を調製するための本明細書に開示される反応は、室温、又は約20 、25 、40 、又は65 で実施される。

30

【0047】

いくつかの実施形態では、式(III)を有する化合物を調製するための方法は、式(IV)を有する化合物を、溶媒5中のアルコール中のアンモニウムの溶液と反応させて、式(III)を有する化合物を得る工程を含み;ここで、溶媒5は、それに限定されるものではないが、メタノールを含み;アルコール中のアンモニウムの溶液は、それに限定されるものではないが、メタノール中のアンモニウムの溶液を含み;式(IV)を有する化合物の、アルコール中のアンモニウムの溶液との反応は、室温で、又は20 ~65 (それに限定されるものではないが、20 、40 、又は65 を含む)若しくは40 ~65 で実施され;メタノール中のアンモニアの溶液のアンモニアの量は、本明細書に定義されている通りである。

40

【0048】

いくつかの実施形態では、式(III)を有する化合物を調製するための方法は、式(IV)を有する化合物を、溶媒5中のアンモニウム塩と反応させて、式(III)を有する化合物を得る工程を含む。ここで、溶媒5は、それに限定されるものではないが、メタノール、エタノール、イソプロパノール、水、又はそれらのあらゆる組み合わせを含み;アンモニウム塩は、それに限定されるものではないが、酢酸アンモニウム及び炭酸水素アンモニウムを含み;式(IV)を有する化合物の、アンモニウム塩との反応は、25 ~65 若しくは25 ~40 、又は約25 若しくは40 で実施される。更に、式(IV)を有する化合物の、アンモニウム塩との反応は、塩基(炭酸カリウム等など)の存在下で実施でき;例えば、式(IV)を有する化合物は、炭酸ナトリウムの存在下で酢酸アンモニウムと反応して、式(III)を有する化合物

50

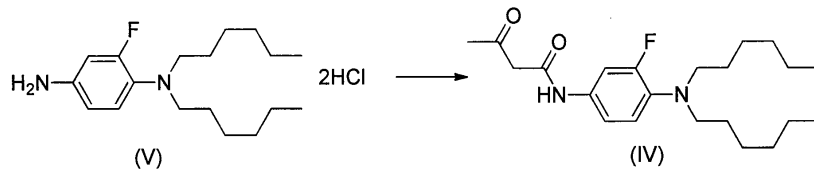
を与えることができるか;又は、式(IV)を有する化合物の、アンモニウム塩との反応はまた、塩基の非存在下で実施でき;例えば、式(IV)を有する化合物は、炭酸水素アンモニウムと直接反応して、式(III)を有する化合物を与えることができる。本発明において、式(IV)を有する化合物のアンモニウム塩との反応で使用されるアンモニウム塩は、安価で、入手が容易であり、保存及び輸送が容易であり、工業的生産に適切である。

【0049】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される式(III)を有する化合物を調製するための方法は、式(V)を有する化合物を、溶媒6中のジケテン又はアセトアセテートと反応させて、式(IV)を有する化合物を得る工程を含む、式(IV)を有する化合物を調製するための方法を更に含む。

【0050】

【化10】



【0051】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される溶媒6は、それに限定されるものではないが、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、トルエン、アセトン、アセトニトリル、水、又はそれらのあらゆる組み合わせを含む。

【0052】

いくつかの実施形態では、式(IV)を有する化合物を調製するための本明細書に開示される反応は、塩基2の存在下で実施され、ここで、塩基2は、有機塩基又は無機塩基である。いくつかの実施形態では、式(IV)を有する化合物を調製するための反応は、塩基2の存在下で実施され;ここで、塩基2は、それに限定されるものではないが、トリエチルアミン、ピリジン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、メチルモルホリン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、又はそれらのあらゆる組み合わせを含む。本明細書に開示される塩基2は、固体又は液体の形状で、又は予め配合される特定の濃度の溶液の形状で、反応において直接使用でき、ここで、特定の濃度の溶液は、それに限定されるものではないが、飽和水溶液等を含む。

【0053】

いくつかの実施形態では、式(IV)を有する化合物を調製するための反応が、本明細書に開示され、ここで、式(V)を有する化合物は、ジケテン(又はアセトアセテート)及び塩基2と直接混合し、その後、混合物は、適切な条件下で反応して、目標生成物が得られる。いくつかの実施形態では、式(IV)を有する化合物を調製するための反応が、本明細書に開示され、ここで、式(V)を有する化合物は、第1の塩基2(炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等など)と最初に反応して、遊離アミンが得られ、その後、遊離アミンは、第2の塩基2(トリエチルアミン、ピリジン、DIPEA、メチルモルホリン等など)の存在下でアセトアセテートと反応して、式(IV)を有する化合物が得られる。

【0054】

いくつかの実施形態では、式(IV)を有する化合物を調製するための本明細書に開示される反応は、低温で、室温で、又は加熱することにより実施される。いくつかの実施形態では、式(IV)を有する化合物を調製するための本明細書に開示される反応は、0 ~ 120 で実施される。いくつかの実施形態では、式(IV)を有する化合物を調製するための本明細書に開示される反応は、0 ~ 110 で実施される。いくつかの実施形態では、式(IV)を有する化合物を調製するための本明細書に開示される反応は、25 ~ 110 で実施される

10

20

30

40

50

。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される反応は、25 ~ 80 で実施される。
いくつかの実施形態では、本明細書に開示される反応は、約0、5、25、42、60、80、105、又は110 で実施される。

【0055】

いくつかの実施形態では、式(IV)を有する化合物を調製するための方法が、本明細書に開示され、ここで、式(V)を有する化合物は、低温でジケテンと反応し、式(IV)を有する化合物を高い収率で得ることができる。例えば、式(V)を有する化合物は、約0 (氷浴条件下等)又は室温でジケテンと反応し、式(IV)を有する化合物を高い収率で得ることができるか;又は、式(V)を有する化合物は、約42 等の低温まで加熱することによりジケテンと反応し、且つ高い収率を得ることができる。

10

【0056】

いくつかの実施形態では、式(IV)を有する化合物を調製するための方法が、本明細書に開示され、ここで、式(V)を有する化合物は、加熱することにより、アセトアセテート(それに限定されないが、アセト酢酸メチル又はアセト酢酸tert-ブチルを含む)と反応でき、加熱は、約105 ~ 約110 まで、好ましくは約105 又は110 の加熱を指す。式(V)を有する化合物のアセトアセテートとの反応は、操作が単純であり、後処置が単純であり、且つ高い収率を有し;ここで、使用されるアセトアセテート(それに限定されるものではないが、アセト酢酸メチル又はアセト酢酸tert-ブチル)は、本質的に安定であり、低刺激であり、安全及び確実であり、したがって工業的生産に適切である。

【0057】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるジケテンの量は、式(V)を有する化合物の量に対して、1.0~2.0モル当量である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるジケテンの量は、式(V)を有する化合物の量に対して、約1.0モル当量、1.2モル当量、1.5モル当量、又は2.0モル当量である。

20

【0058】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される塩基2は、式(V)を有する化合物とジケテンとの混合物へと滴下される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される塩基2は、最初に、溶媒6中の式(V)を有する化合物と混合され、その後、ジケテンは、特定の温度で混合物へと滴下され、反応系の温度は、それが添加プロセス間に増大するので、制御する必要がある(一般的に、反応系の温度は、使用される溶媒の沸点を越えないように制御される)。いくつかの実施形態では、反応系の温度は、30 に制御する必要がある。いくつかの実施形態では、反応系の温度は、5 に制御する必要がある。

30

【0059】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるアセトアセテートは、それに限定されるものではないが、アセト酢酸メチル、アセト酢酸エチル、アセト酢酸イソプロピル、又はアセト酢酸tert-ブチルを含む。

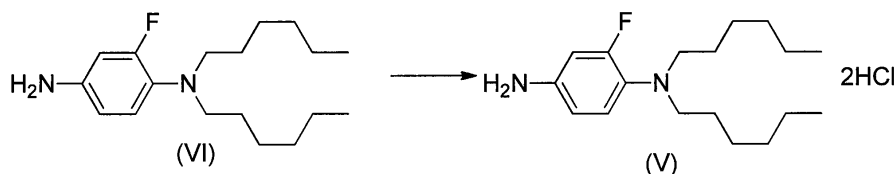
【0060】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される式(IV)を有する化合物を調製するための方法は、式(VI)を有する化合物を、溶媒7中の適切な試薬と反応させて、式(V)を有する化合物を得る工程を含む、式(V)を有する化合物を調製するための方法を更に含む。

40

【0061】

【化11】



【0062】

50

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される溶媒7は、酢酸エチル、アセトン、トルエン、アセトニトリル、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、又はそれらのあらゆる組み合わせである。

【0063】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される適切な試薬は、塩化水素又は塩化水素溶液(Me_3SiCl 又は SOCl_2)である。

【0064】

いくつかの実施形態では、式(V)を有する化合物を調製するための本明細書に開示される反応は、室温で実施される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される反応は、約25℃で実施される。

【0065】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される塩化水素溶液は、水中の塩化水素の溶液、酢酸エチル中の塩化水素の溶液、若しくはイソプロパノール中の塩化水素の溶液、又はそれらのあらゆる組み合わせである。

【0066】

本発明の式(V)を有する化合物を調製するための方法は、単純であり、安全及び確実であり、並びに高い生成物の収率を有する。例えば、大量条件下で、3,4-ジフルオロニトロベンゼン及びジヘキシルアミンから出発する、式(V)を有する化合物を調製するための3工程反応の全収率は、依然として、90%超まで到達できる。

【0067】

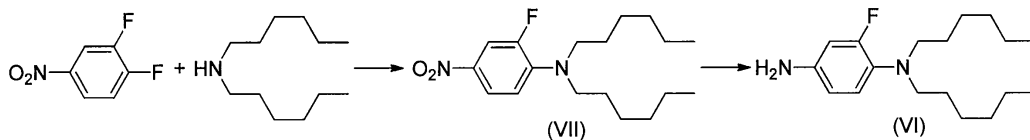
本発明の式(VI)を有する化合物から式(V)を有する化合物を調製するための方法では、高純度の塩酸塩生成物を得ることができ、この方法は、次の反応を制御するのに都合がよく、続く反応工程で生成される副生成物を減少させ、それによって、調製プロセス全体の収率を改善する。一般的に、方法は、式(II)を有する化合物を調製するためのコストを効果的に下げ、同時に収率を改善できる。

【0068】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される式(V)を有する化合物を調製するための方法は、式(VI)を有する化合物を調製するための方法を更に含み、

【0069】

【化12】



【0070】

この方法は、以下の工程を含む:

工程(i): 溶媒8中の塩基3の存在下で、3,4-ジフルオロニトロベンゼンをジヘキシルアミンと反応させて、式(VII)を有する化合物を得る工程であって、ここで、溶媒8は、ほとんど後処理されないDMSOではない、工程;及び

工程(ii): 溶媒9中の還元剤の存在下で、式(VII)を有する化合物を反応させて、式(VI)を有する化合物を得る工程であって、ここで、還元剤は、高価なPd/Cではない、工程。

【0071】

いくつかの実施形態では、溶媒8は、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、アセトン、イソプロパノール、エタノール、又はそれらのあらゆる組み合わせである。

【0072】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される塩基3は、それに限定されるものではないが、水酸化リチウム若しくはその水和物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素

10

20

30

40

50

ナトリウム、炭酸水素カリウム、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、ピリジン、又はそれらのあらゆる組み合わせを含む無機塩基又は有機塩基である。本明細書に開示される塩基3は、固体若しくは液体の形状、又は予め配合した特定の濃度の溶液の形状で、反応において直接使用でき、ここで、特定の濃度の溶液は、それに限定されるものではないが、飽和水溶液等を含む。

【0073】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される工程(i)の反応は、ヨウ化第一銅の存在下で更に実施される。

【0074】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される工程(i)の反応は、加熱することにより実施される。好ましくは、加熱は、80 ~ 90 までの加熱を指す。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される工程(i)の反応は、80 ~ 90 又は82 ~ 90 で実施される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される工程(i)の反応は、約80、82、又は90 で実施される。

10

【0075】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される溶媒9は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、水、又はそれらのあらゆる組み合わせである。

【0076】

いくつかの実施形態では、還元剤は、Zn、Fe、SnCl₂若しくはその水和物、Na₂S若しくはその水和物、Na₂S若しくはその水和物とSとの混合物、Na₂S₂若しくはその水和物、PtO₂、又はラネーニッケルである。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される還元剤は、Na₂S又はその水和物とSとの混合物である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される還元剤は、約1:1のモル比の、Na₂S又はその水和物とSとの混合物である。本明細書に開示されるSは、単体Sであり;いくつかの実施形態では、Sは硫黄粉末である。

20

【0077】

いくつかの実施形態では、工程(ii)の反応は、酸性試薬の存在下で更に実施され、ここで、酸性試薬は、HCl、AcOH、又はNH₄Clである。

【0078】

いくつかの実施形態では、工程(ii)の反応は、Zn及びNH₄Cl、又はFe及びHCl、又はFe及びNH₄Cl、又は塩化第一スズ二水和物及びHClの存在下で実施される。いくつかの実施形態では、工程(ii)の反応は、Na₂S若しくはその水和物、又はNa₂S(若しくはその水和物)と単体Sとの混合物の存在下で実施され;例えば、工程(ii)の反応は、Na₂S・9H₂O、又はNa₂S・9H₂Oと単体Sとの混合物の存在下で実施される。

30

【0079】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される工程(ii)の反応は、室温で、又は加熱することにより実施される。好ましくは、加熱は、65 ~ 100 までの加熱を指す。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される工程(ii)の反応は、加熱することにより実施され、ここで、加熱は、65 ~ 100 までの加熱を指す。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される工程(ii)の反応は、室温又は65 ~ 100 で実施される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される工程(ii)の反応は、室温で、又は約65、70、75、78、80、85、90、95、又は100 で実施される。

40

【0080】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される工程(ii)の反応は、Znの存在下で式(VI)を有する化合物を反応させて、式(VI)を有する化合物を得る工程を含み;更に、反応は、酸性試薬の存在下で実施でき、ここで、酸性試薬は、それに限定されるものではないが、塩化アンモニウム(NH₄Cl)を含む。いくつかの実施形態では、Znの存在下での工程(ii)の反応は、室温で、又は加熱することにより実施される。他の実施形態では、Znの存在下での本明細書に開示される工程(ii)の反応は、室温で実施され;本明細書に開示される、室温で実施される工程(ii)の反応の反応条件は穏やかであり、スケールアップ生産に適切であり

50

、且つ生産コストを下げるのに有益である。

【0081】

いくつかの実施形態では、工程(ii)の反応は、 Na_2S 若しくはその水和物、又は Na_2S (若しくはその水和物)と単体Sとの混合物の存在下で、式(VII)を有する化合物を反応させて、式(VI)を有する化合物を得ることにより実施され; Na_2S 又はその水和物は、それに限定されるものではないが、 $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ を含む。更に、工程(ii)の反応は、加熱することにより実施され、ここで、加熱は、80 ~ 100、好ましくは80までの加熱を指し、すなわち、工程(ii)の反応は、 Na_2S 若しくはその水和物、又は Na_2S (若しくはその水和物)と単体Sとの混合物の存在下で、80 ~ 100、好ましくは80で実施される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される、 Na_2S 若しくは水和物、又は Na_2S (若しくはその水和物)と単体Sとの混合物の存在下での、工程(ii)の反応で使用される溶媒9は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、水、又はそれらのあらゆる組み合わせである。 Na_2S 又はその水和物は、工程(ii)の反応で還元剤として使用され、反応により生じる廃棄物をより少なくし、したがって、反応を、環境により優しく、工業的生産により適切なものとする。

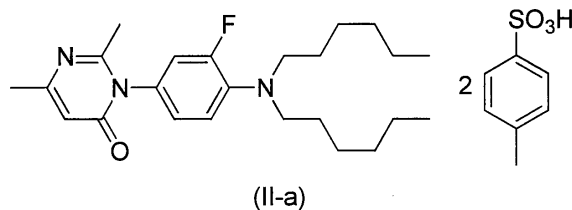
10

【0082】

一態様では、式(II)により表される化合物を調製するための、式(II-a)を有する中間化合物も、本明細書で提供される。

【0083】

【化13】



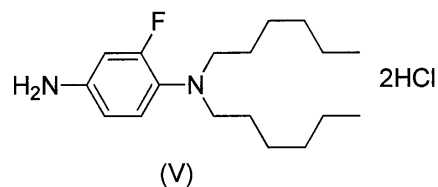
20

【0084】

別の態様では、式(II)により表される化合物を調製するための、式(V)を有する別の中間化合物が、本明細書に提供される。

【0085】

【化14】



30

【0086】

本明細書に開示される塩、例えば、式(I)、(II-a)、又は(V)を有する化合物の塩酸塩は、トリチュレーション等の方法により更に精製できる。ここで、トリチュレーションする際に使用される溶媒は、それに限定されるものではないが、ジクロロメタン、酢酸エチル、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ジイソプロピルエーテル等を含む。

40

【0087】

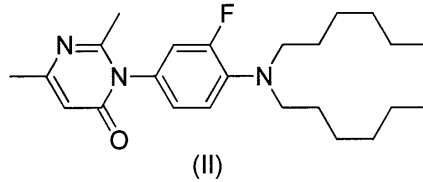
一態様では:

式(II)を有する化合物を調製するための方法であって、

【0088】

50

【化15】



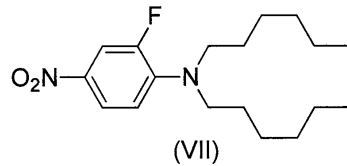
【0089】

工程I):約80 で、溶媒8中の塩基3の存在下で、3,4-ジフルオロニトロベンゼンをジヘキシルアミンと反応させて、式(VII)を有する化合物を得る工程であって、

10

【0090】

【化16】



20

【0091】

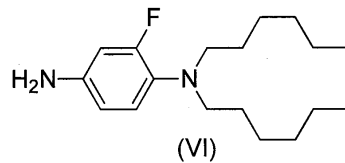
ここで、溶媒8は、N,N-ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリル、イソプロパノール、エタノール、又はそれらのあらゆる組み合わせであり;塩基3は、水酸化リチウム若しくはその水和物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、又はそれらのあらゆる組み合わせである、工程;

工程II):約80 で、溶媒9中の還元剤の存在下で、式(VII)を有する化合物を反応させて、式(VI)を有する化合物を得る工程であって、

【0092】

【化17】

30



【0093】

ここで、溶媒9は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、水、又はそれらのあらゆる組み合わせであり;還元剤は、Na₂S若しくはその水和物、又はNa₂S若しくはその水和物とSとの混合物である、工程;

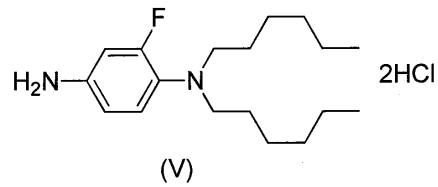
40

工程III):室温で、式(VI)を有する化合物を、溶媒7中の適切な試薬と反応させて、式(V)を有する化合物を得る工程であって、

【0094】

50

【化18】



【0095】

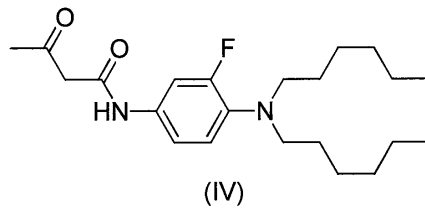
ここで、溶媒7は、酢酸エチル、メタノール、エタノール、又はその組み合わせであり；適切な試薬は、塩化水素、塩化水素溶液、又は Me_3SiCl である、工程；

10

工程IV):約105 ~ 約110 で、式(V)を有する化合物を、溶媒6中のアセトアセテートと反応させて、式(IV)を有する化合物を得る工程であって、

【0096】

【化19】



20

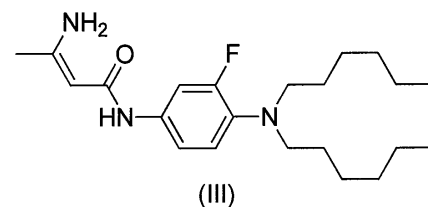
【0097】

ここで、溶媒6は、トルエン、水、又はそれらのあらゆる組み合わせであり；アセトアセテートは、アセト酢酸メチル、アセト酢酸エチル、アセト酢酸イソプロピル、又はアセト酢酸tert-ブチルである、工程；

工程V):約25 ~ 約40 で、式(IV)を有する化合物を、溶媒5中のアンモニウム塩と反応させて、式(III)を有する化合物を得る工程であって、

【0098】

【化20】



30

【0099】

ここで、溶媒5は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、水、又はそれらのあらゆる組み合わせであり；アンモニウム塩は、塩化アンモニウム、臭化アンモニウム、酢酸アンモニウム、ギ酸アンモニウム、又は炭酸水素アンモニウムである、工程；

40

工程VI):80 ~ 140 、好ましくは約120 で、式(III)を有する化合物をオルト酢酸トリエチルと反応させて、式(II)を有する化合物を得る工程であって、

ここで、オルト酢酸トリエチルの量は、式(III)を有する化合物の量に対して、2.0~4.0モル当量である、工程を含む、方法が、本明細書で提供される。

【0100】

いくつかの実施形態では、工程IV)の反応は、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピル

50

エチルアミン、ピリジン、メチルモルホリン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、又はそれらのあらゆる組み合わせである塩基2の存在下で実施されてもよく;及び

工程V)の反応は、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、又はそれらのあらゆる組み合わせである塩基aの存在下で実施されてもよい。

【0101】

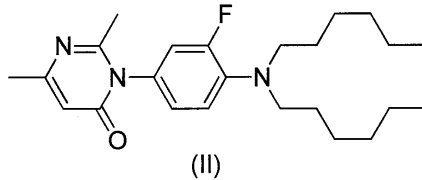
別の態様では:

式(II)を有する化合物を調製するための方法であって、

【0102】

【化21】

10



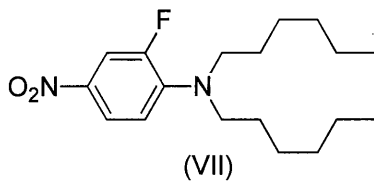
【0103】

工程Ia):約80 で、溶媒8中の塩基3の存在下で、3,4-ジフルオロニトロベンゼンをジヘキシルアミンと反応させて、式(VII)を有する化合物を得る工程であって、

20

【0104】

【化22】



30

【0105】

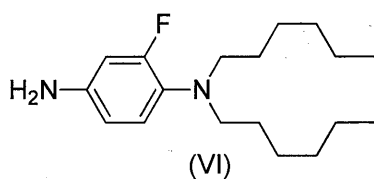
ここで、溶媒8は、N,N-ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリル、イソプロパノール、エタノール、又はそれらのあらゆる組み合わせであり;塩基3は、水酸化リチウム若しくはその水和物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、又はそれらのあらゆる組み合わせである、工程;

工程IIa):約80 で、溶媒9中の還元剤の存在下で、式(VII)を有する化合物を反応させて、式(VI)を有する化合物を得る工程であって、

【0106】

【化23】

40



【0107】

ここで、溶媒9は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、水、又はそれらのあらゆる組み合わせであり;還元剤は、Zn、Fe、Na₂S若しくはその水和物、又はNa₂S若し

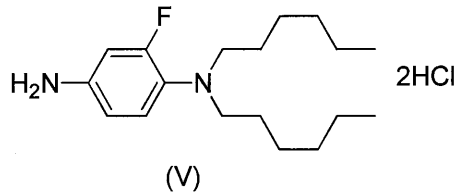
50

くはその水和物とSとの混合物である、工程；

工程IIIa):室温で、式(VI)を有する化合物を、溶媒7中の適切な試薬と反応させて、式(V)を有する化合物を得る工程であって、

【0108】

【化24】



10

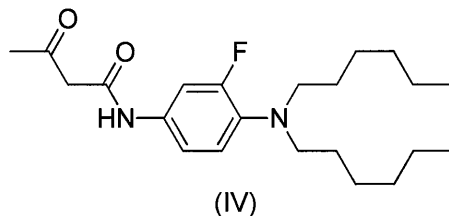
【0109】

ここで、溶媒7は、酢酸エチル、メタノール、エタノール、又はその組み合わせであり；適切な試薬は、塩化水素、塩化水素溶液、又はMe₃SiClである、工程；

工程IVa):室温で、溶媒6中の塩基2の存在化で、式(V)を有する化合物を、ジケテンと反応させて、式(IV)を有する化合物を得る工程であって、

【0110】

【化25】



20

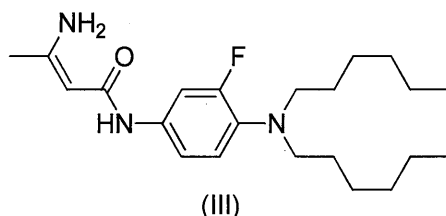
【0111】

ここで、溶媒6は、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、トルエン、アセトン、アセトニトリル、水、又はそれらのあらゆる組み合わせであり；塩基2は、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、又は炭酸水素カリウムである、工程；

工程Va):約40 ~ 約65 で、式(IV)を有する化合物を、溶媒5中のアルコール中のアンモニアの溶液と反応させて、式(III)を有する化合物を得る工程であって、

【0112】

【化26】



40

【0113】

ここで、溶媒5は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、水、又はそれらのあらゆる組み合わせであり；アルコール中のアンモニアの溶液は、メタノール中のアンモニアの溶液であり；メタノール中のアンモニアの溶液のアンモニアの量は、式(IV)を有する化合物の量に対して、2.0~4.0モル当量である、工程；

工程VIa):80 ~ 140 、好ましくは約120 で、式(III)を有する化合物をオルト酢酸

50

トリエチルと反応させて、式(II)を有する化合物を得る工程であって、

ここで、オルト酢酸トリエチルの量は、式(III)を有する化合物の量に対して、2.0~4.0モル当量である、工程を含む、方法が、本明細書で提供される。

【0114】

いくつかの実施形態では、工程Ia)の反応は、ヨウ化第一銅の存在下で更に実施され;及び、

工程IIa)の反応は、酸性試薬の存在下で更に実施され、ここで、酸性試薬は、HCl、AcOH、又はNH₄Clである。

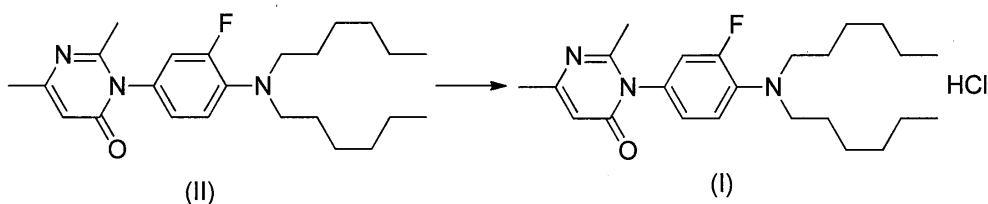
【0115】

一態様では:

本明細書に開示される方法のうちのいずれか1つにより調製された式(II)を有する化合物を、塩化水素、又は溶媒3中の塩化水素溶液と反応させて、式(I)を有する化合物を得る工程を含む、式(I)を有する化合物を調製するための方法が、本明細書で提供される。

【0116】

【化27】



【0117】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される溶媒3は、ハロゲン化炭化水素、エーテル、ケトン、エステル、アルコール、トルエン、アセトニトリル、水、又はその組み合わせである。本明細書に開示される溶媒3は、ジクロロメタン、アセトニトリル、トルエン、メタノール、エタノール、イソプロパノール、1-プロパノール、n-ブタノール、テトラヒドロフラン、t-ブタノール、酢酸エチル、イソブタノール、イソペンタノール、n-プロピルアセテート、酢酸イソプロピル、4-メチル-2-ペンタノン、フタル酸ジメチル、メチルメタクリレート、1,4-ジオキサン、ギ酸エチル、キシレン、メチルtert-ブチルエーテル、N-メチルピロリドン、水、又はそれらのあらゆる組み合わせである。

【0118】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される塩化水素溶液は、水中の塩化水素の溶液、酢酸エチル中の塩化水素の溶液、若しくはイソプロパノール中の塩化水素の溶液、又はそれらのあらゆる組み合わせである。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される塩化水素溶液は、イソプロパノール中の塩化水素の30%溶液である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される塩化水素溶液は、水の塩化水素の溶液(すなわち塩酸)であり、及び水の塩化水素の溶液は、それに限定されるものではないが、濃塩酸(質量パーセントは約37%であり、モル濃度は約12mol/Lである)、又は特定の濃度を有する塩酸(約9.8mol/Lのモル濃度を有するか、若しくは約31%の質量パーセントを有する塩酸等)を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される塩化水素溶液は、工業用塩酸である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される塩化水素溶液は、約30%~33%の質量パーセントを有する塩酸である。

【0119】

いくつかの実施形態では、式(I)を有する化合物を調製するための、本明細書に開示される反応は、室温で、又は加熱することにより実施される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される加熱は、約80℃までの加熱を指し、すなわち、式(I)を有する化合物を調製するための、本明細書に開示される反応は、約80℃で実施される。いくつかの実施形態

10

20

30

40

50

では、式(I)を有する化合物を調製するための、本明細書に開示される反応は、加熱還流することにより実施される。本明細書に開示される加熱還流は、溶媒の沸騰温度までの加熱を指すことと理解するべきである。いくつかの実施形態では、式(I)を有する化合物を調製するための本明細書に開示される反応は、室温で実施される。

【0120】

好ましくは、加熱することにより、溶媒3中の塩化水素溶液と、式(II)を有する化合物を反応させて、式(I)を有する化合物を得る工程を含む、式(I)を有する化合物を調製するための方法が、本明細書に開示され、ここで、溶媒3は、それに限定されるものではないが、イソプロピルアルコール、酢酸エチル、ジクロロメタンメタノール、エタノール、tert-ブタノール、メチルtert-ブチルエーテル、又はN-メチルピロリドンを含み;塩化水素溶液は、それに限定されるものではないが、水中の塩化水素の溶液を含み;及び加熱は、加熱還流、又は約80 までの加熱を指す。

10

【0121】

好ましくは、室温で、溶媒3中の塩化水素溶液と、式(II)を有する化合物を反応させて、式(I)を有する化合物を得る工程を含む、式(I)を有する化合物を調製するための方法が、本明細書に開示され、ここで、溶媒3は、それに限定されるものではないが、ジクロロメタンを含み;塩化水素溶液は、それに限定されるものではないが、酢酸エチル中の塩化水素の溶液、又はイソプロパノール中の塩化水素の溶液を含む。

【0122】

いくつかの実施形態では、式(I)を有する化合物を調製するための方法の各工程の中間生成物は、精製されず次の工程で直接使用されるか、又は更に精製することなく単純に後処理(濾過、分割等等)されて、次の工程で使用される。精製されない、又は更に精製されない中間体により、全収率が少々低くなることもあり、全体的に見て小さな影響しかない。例えば、原材料として式(V)を有する化合物を使用する式(I)を有する化合物の調製における各中間体は、精製されない、又は更に精製されないが、4工程反応の全収率は、60%以上に到達できる。中間体を精製せずに次の反応で直接使用することは、工業的生産にとってより適切である。

20

【0123】

定義及び一般的術語

本明細書に記載される場合、「室温」は、約10 から約40 までの温度を指す。いくつかの実施形態では、「室温」は、約20 から約30 までの温度を指し;他の実施形態では、「室温」は、約20 、約22.5 、約25 、又は約27.5 等の温度を指す。

30

【0124】

本発明の「室温で、又は加熱することにより」は、特定の温度で実施される反応を指し、特定の温度は、室温、又は加熱することにより達する所定温度である。例えば、記載「式(IV)を有する化合物から、式(III)を有する化合物を調製するための反応は、室温で、又は加熱することにより実施される」は、反応が特定の温度で実施されることを表し、特定の温度は、室温、又は加熱することにより達する所定温度であり;例えば、反応は、室温(20 ~ 30 等)で、又は30 ~ 65 まで加熱することにより実施され、すなわち、反応は、20 ~ 65 で実施される。

40

【0125】

本発明の文脈では、本明細書に開示されるすべての数は、近似値である。各数の値は、1%、2%、5%、7%、8%、又は10%だけ変動することがあり得る。したがって、値Nを有する数が開示される場合は常に、値N+/-1%、N+/-2%、N+/-3%、N+/-5%、N+/-7%、N+/-8%、又はN+/-10%を有するあらゆる数が具体的に開示され、ここで、「+/-」は、プラス又はマイナスを指す。下限、DL、及び上限、DUを含む数の範囲が開示される場合は常に、範囲に属するあらゆる数が具体的に開示される。

【0126】

本発明中の「生成物含有量」又は「生成物の割合」は、反応の完了後に、HPLCにより検出された反応系中の生成物の含有量を指す。

50

【0127】

各工程の反応が、本発明のある程度まで進行した後、例えば、原材料が、モニタリングすることにより、70%よりも多く、80%よりも多く、90%よりも多く、95%よりも多いか、又は完全に消費された後、反応混合物は、冷却、採取、抽出、濾過、分離、精製、又はその組み合わせ等で後処理される。反応は、薄層クロマトグラフィー(TLC)、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)、ガスクロマトグラフィー(GC)等などの従来の方法によりモニタリングできる。反応混合物は、従来の方法、例えば、粗生成物を、真空蒸着又は従来の蒸留によって反応混合物を濃縮することにより採取でき、次の反応で直接使用する;又は粗生成物を、反応混合物を濾過することにより得ることができ、次の操作で直接使用する;又は粗生成物を、しばらく立たせた後に反応混合物の上澄み液体を注ぎ出すことにより得ることができ、次の操作で直接使用する;又は粗生成物を、適切な有機溶媒若しくは溶媒の組み合わせ中の反応混合物の抽出、反応混合物の蒸留、結晶化、カラムクロマトグラフィー、すすぎ、又はトリチュレーション等により精製できる方法により後処理できる。

10

【0128】

本発明中の用語「約」は、上下10%の範囲であってもよい値を記載するために使用される。いくつかの実施形態では、本発明中の用語「約」は、上下5%の範囲であってもよい値を記載するために使用される。いくつかの実施形態では、本発明中の用語「約」は、上下3%、2%、又は1%の範囲であってもよい値を記載するために使用される。「約」により修正される数値誤差範囲が、記載する現実的又は合理的な誤差範囲の値に基づくことが理解されるであろう。

20

【0129】

本発明に記載される反応の各工程では、原材料又は他の試薬が、反応系に滴下されてもよい。反応の各滴下及び各工程は、ある温度で実施され、各滴下又は各工程に適切なあらゆる温度も、本発明の範囲内にある。加えて、当技術分野における多くの同様な修正若しくは同等な代替案、又は本明細書に記載されるものと同等な温度及び温度範囲は、すべて本発明の範囲内にあると見なされる。本発明は、各滴下のための好ましい温度又は温度範囲、及び各反応のための好ましい温度又は温度範囲を提供する。

【0130】

本発明における記載「溶媒1」、「溶媒2」、「塩基1」、又は「塩基2」等は、各工程で使用される溶媒又は塩基をよりよく判別するためだけに、「溶媒」又は「塩基」の後ろにアラビア数字1、2、及び3を使用し、アラビア数字は、具体的な意味を持たない。例えば、溶媒1は、それに限定されるものではないが、ジクロロメタン、アセトニトリル、トルエン、イソプロパノール、1-プロパノール、n-ブタノール、テトラヒドロフラン、t-ブタノール、酢酸エチル、イソブタノール、イソペンタノール、n-プロピルアセテート、酢酸イソプロピル、4-メチル-2-ペンタノン、フタル酸ジメチル、メチルメタクリレート、1,4-ジオキサン、ギ酸エチル、キシレン、水、又はそれらのあらゆる組み合わせを含む、式(II)を有する化合物の、p-トルエンスルホン酸又はその水和物との反応に適切なすべての溶媒を含む。

30

【0131】

本発明の各反応工程で使用される溶媒は、特に制限されず、あらゆる溶媒も、ある程度まで原材料を溶解させることができ、且つ反応を阻害しない限り、本発明の範囲内にある。加えて、当技術分野における多くの同様な修正若しくは同等な代替案、又はあらゆる溶媒、溶媒のあらゆる組み合わせ、及び本明細書に記載されるものと同等な異なる割合の溶媒の組み合わせは、すべて本発明の範囲内にあると見なされる。好ましい溶媒は、各反応工程に対して本明細書で提供される。

40

【0132】

本発明に記載される各反応工程の生成物は、適切な条件下で再結晶化することにより精製できる。再結晶化のために使用される溶媒は、特に制限されず、あらゆる溶媒も、ある程度まで粗生成物を溶解させることができ、且つ結晶生成物が特定の条件下で沈殿する可能性がある限り、本発明の範囲内にある。加えて、当技術分野における多くの同様な修正

50

若しくは同等な代替案、又はあらゆる溶媒、溶媒のあらゆる組み合わせ、及び本明細書に記載されるものと同等な異なる割合の溶媒の組み合わせは、すべて本発明の範囲内にあると見なされる。ここで、溶媒は、アルコール、エーテル、アルカン、ハロゲン化炭化水素、エステル、ケトン、芳香族炭化水素、アセトニトリル、酢酸、水、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、又はそれらの組み合わせである可能性がある。水、酢酸、メタノール、エタノール、n-プロパノール、i-プロパノール、n-ブタノール、i-ブタノール、tert-ブタノール、石油エーテル、n-ペンタン、n-ヘキサン、n-ヘプタン、シクロヘキサン、DMF、テトラヒドロフラン、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、ジオキサン、メチル第三級ブチルエーテル、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、トリエチレングリコールジメチルエーテル、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、テトラクロロメタン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、アセトン、ブタノン、ベンゼン、トルエン、キシレン、又はその組み合わせ等である。

10

【0133】

溶媒中の水の含有量は、特に制限されず、すなわち、溶媒中の水の含有量は、本発明の反応の発生に影響を及ぼすことがない。特定の量の水を含有する溶媒が、本明細書に開示される反応で使用できる限り、それは本発明の範囲内にあると見なされる。溶媒中の水の含有量は、およそ0.05%未満、0.1%未満、0.2%未満、0.5%未満、5%未満、10%未満、25%未満、30%未満、又は0%である。いくつかの実施形態では、特定の範囲内の溶媒中の水の含有量は、反応をより促し;例えば、反応溶媒としてエタノールを使用する工程では、無水エタノールが、反応にとってより都合がよい。いくつかの実施形態では、特定の範囲を超えた溶媒中の水の含有量は、反応の進行に影響を及ぼす(例えば、反応の収率に影響を及ぼす)こともあるが、反応の発生に影響を及ぼすことはない。

20

【0134】

一般的な合成手順

本発明では、化合物の化学名が対応する構造に一致しない場合、化合物は対応する構造により優先的に特徴づけられる。

【0135】

以下に記載される実施例では、別途指示がない限り、すべての温度は、セルシウス度(°C)で記載される。試薬は、Aladdin Reagents(上海)株式会社、LinkChem株式会社、Shanghai Demo Medical Tech株式会社、Beijing Ouhe Technology株式会社等の商業供給業者から購入し、別途指示がない限り、更に精製することなく使用した。共通溶媒は、Chengdu Kelong Chemical Reagent Factory社、Zhejiang Huabang Medical & Chemical株式会社、Sichuan Weibo Technology Development株式会社、及びZhejiang Bulk Chemical株式会社等の、商業供給業者から購入した。

30

【0136】

¹H NMR分解能質量スペクトルを、溶媒としてCDCl₃、d₆-DMSO、CD₃OD、D₂O、又はd₆-アセトン(ppmで報告)を使用し、且つ標準試料としてTMS(0ppm)又はクロロホルム(7.25ppm)を使用して、Bruker Avance 400MHz分光計又はBruker Avance III HD 600分光計により記録した。ピークの多重度を報告する場合、以下の略語を使用する:s(一重線)、d(二重線)、t(三重線)、m(多重線)、br(幅広線)、dd(二重線の二重線)、dt(三重線の二重線)、td(二重線の三重線)、ddd(二重線の二重線の二重線)、ddt(三重線の二重線の二重線)、dddd(二重線の二重線の二重線の二重線)。結合定数は、与えられる場合、ヘルツ(Hz)単位のJで報告した。

40

【0137】

低分解能質量スペクトル(MS)データは、G1312Aクォータナリポンプ及びG1316A TCCを備えた、Agilent 6320シリーズLC-MS分光計で測定した(カラムは30°で操作した)。G1329Aオートサンプラー及びG1315B DAD検出器を分析に適用し、ESI源を、LC-MS分光計に使用した。

【0138】

低分解能質量スペクトル(MS)データは、G1311Aクォータナリポンプ及びG1316A TC

50

C(カラムは30 で操作した)を備えた、Agilent 6120シリーズLC-MS分光計で測定した。G1329Aオートサンプラー及びG1315D DAD検出器を分析に適用し、ESI源を、LC-MS分光計に使用した。

【 0 1 3 9 】

両方のLC-MS分光計には、Agilent Zorbax SB-C18、2.1×30mm、5µmカラムを備えた。試料濃度は、注入量により決定した。流量は、0.6mL/分であった。HPLCピークは、210nm及び254nmのUV-Vis波長で記録した。移動相は、アセトニトリル中の0.1%ギ酸(相A)、及び超純水中の0.1%ギ酸(相B)であった。グラジエント溶離条件を、Table 1(表1)に示した。

【 0 1 4 0 】

【表 1】

Table 1:低分解能質量スペクトル分析での移動相のグラジエント条件

時間(分)	A (CH ₃ CN, 0.1% HCOOH)	B (H ₂ O, 0.1% HCOOH)
0 - 3	5 - 100	95 - 0
3 - 6	100	0
6 - 6.1	100 - 5	0 - 95
6.1 - 8	5	95

【 0 1 4 1 】

化合物の純度を、Agilent 1260高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により評価した。ここで、HPLC器機には、G1311Bクォータナリポンプ、G1329Bオートサンプラー、G1316A TCC(カラム温度は35 で維持した)、及びG1315D DAD検出器を備えた。カラムは、Agilent Zorbax Extend C18(サイズ4.6×150mm、5µm)であり;流量は、1.0mL/分であり;検出波長は、250nmであり;移動相及びグラジエント溶離条件を、Tables 2～5(表2～5)に示した。

【 0 1 4 2 】

【表 2】

Table 2: HPLC 分析での移動相及びグラジエント条件 1

時間(分)	A(アセトニトリル)	B (H ₂ O)
0 - 10	30-90	70-10
10-25	90	10
25-26	10	90
26-31	90	10

【 0 1 4 3 】

【表 3】

Table 3: HPLC 分析での移動相及びグラジエント条件 2

時間(分)	A (アセトニトリル)	B (H ₂ O)
0 - 10	10-30	90-70
10-15	30-90	70-10
15-20	90	10
20-21	10	90
21-26	10	90

10

【 0 1 4 4 】

【表 4】

Table 4: HPLC 分析での移動相及びグラジエント条件 3

時間(分)	A (アセトニトリル)	B (H ₂ O)
0 - 15	10-90	90-10
15-25	90	10
25-26	10	90
26-31	10	90

20

30

【 0 1 4 5 】

【表 5】

Table 5: HPLC 分析での移動相及びグラジエント条件 4

時間(分)	A (アセトニトリル)	B (0.05%水酸化アンモニウム(pH8.0))
0 - 8	10-25	90-75
8-15	25-75	75-25
15-20	75	25
20-21	10	90
21-26	10	90

40

50

【 0 1 4 6 】

以下の略語を、明細書全体にわたって使用する：

【 0 1 4 7 】

【表 6】

CDC1 ₃	重水素化クロロホルム	K ₂ CO ₃	炭酸カリウム	
D ₂ O	重水	K ₃ PO ₄	リン酸カリウム	
DMSO	ジメチルスルホキシド	KOH	水酸化カリウム	10
DMSO- <i>d</i> ₆	重水素化ジメチルスルホキシド	LiOH · H ₂ O	水酸化リチウム一水和物	
CuI	ヨウ化第一銅	THF	テトラヒドロフラン	
HCl	塩化水素	DCM	ジクロロメタン	
Me ₃ SiCl	トリメチルクロロシラン	kg	キログラム	20
PTSA	<i>p</i> -トルエンスルホン酸	g	グラム	
MeC(OEt) ₃	オルト酢酸トリエチル	mg	ミリグラム	
DIPEA	<i>N,N</i> -ジイソプロピルエチルアミン	mol	モル	
DMF	<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	mmol	ミリモル	
IPA	イソプロパノール	L	リットル	
MeCN	アセトニトリル	mL	ミリリットル	30
TLC	薄層クロマトグラフィー			
HPLC	高速液体クロマトグラフィー			
equiv	当量、化学当量の略語			

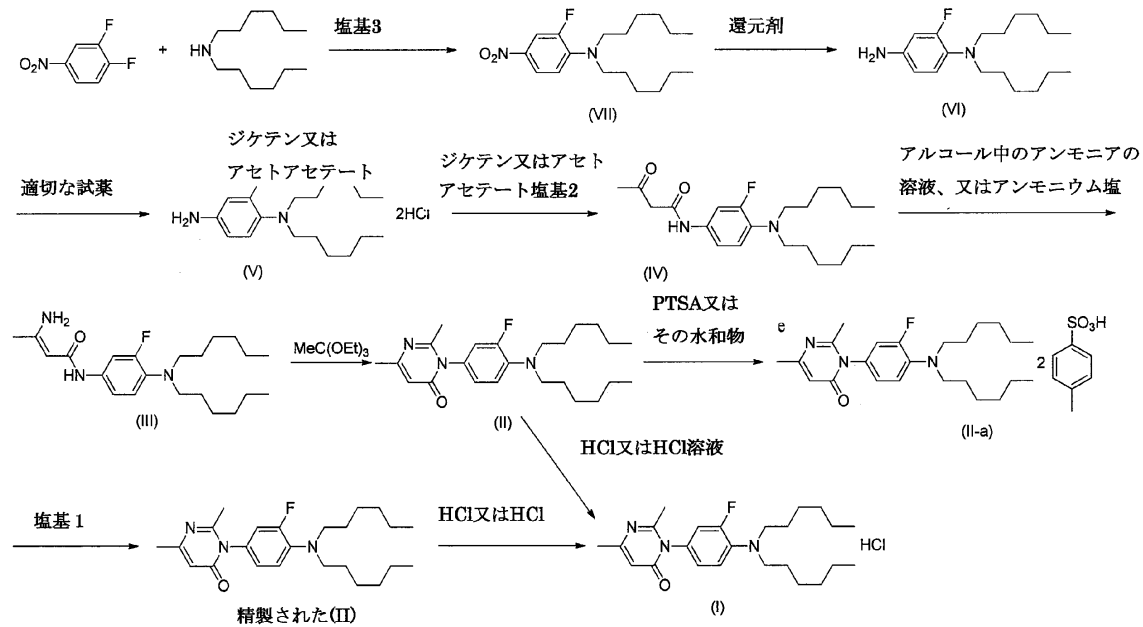
【 0 1 4 8 】

以下のスキームは、式(I)又は(II)を有する化合物を調製するための方法を記載する。

【 0 1 4 9 】

40

【化 2 8】



10

20

【 0 1 5 0】

式(I)又は(II)を有する化合物は、3,4-ジフルオロニトロベンゼンが、塩基3(水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、ピリジン等)の存在下でジヘキシルアミンと反応して、式(VII)を有する4-置換ニトロベンゼン化合物を与えることができ、その後、式(VII)を有する化合物が、還元剤(金属触媒及び酸性試薬の組み合わせ(Zn/NH₄Cl、Fe/HCl等)、又は硫黄(Na₂S₂若しくはその水和物、Na₂S若しくはその水和物、又はNa₂S(若しくはその水和物)とSとの混合物等)を含む還元剤等の存在下で反応して、式(VI)を有するアニリン化合物を与えることができ、その後、式(VI)を有する化合物が、適切な試薬(HCl若しくはその溶液、Me₃SiCl、又はSOCl₂等)と反応して、式(V)を有する化合物を与えることができる、上の方法により調製

式(V)を有する化合物は、塩基2(例えば、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、メチルモルホリン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等、又はそれらのあらゆる組み合わせ)の存在下で、ジケテン又はアセトアセテートと反応して、式(IV)を有する化合物を与えることができ、式(IV)を有する化合物は、最初に、アルコール中のアンモニアの溶液、又はアンモニウム塩と反応して、式(III)を有する化合物を与えることができ、その後、式(III)を有する化合物は、オルト酢酸トリエチルと反応して、式(II)を有するピリミジノン化合物を与えることができる。式(II)を有する化合物は、HCl若しくはその溶液と直接反応して、式(I)を有する塩酸塩化合物を与えることができるか、又は順序通り、酸性化(例えば、p-トルエンスルホン酸又はその水和物と反応することによる等)、及びアルカリ化(水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、又は水酸化リチウム等を添加することによる等)によって精製され、その後、HCl又はその溶液と反応して、式(I)を有する塩酸塩を与えることができる。

30

40

【発明を実施するための形態】

【 0 1 5 1】

本発明の実施例は、式(I)又は(II)を有するピリミジノン化合物を調製するための方法を開示する。当業者は、調製を実行するためのプロセスパラメーターを適切に改善することを、この項目から習得できる。すべての同様な置き換え及び修正が、当業者に明白であり、それらが、本発明に含まれていると見なされることを、特に留意されたい。本発明の方法は、好ましい実施例により記載されている。並びに、当業者は、本開示の趣旨、原理

50

、及び範囲から逸脱することなく、本発明の方法に、いくつかの変更、適切な改変、又は組み合わせを加えることにより、本明細書に開示される技術を、明白に達成及び適用できる。

【0152】

本発明がよりよく理解されるようにするために、本発明を、実施例を介して以下に詳述する。

【実施例】

【0153】

(実施例1)

2-フルオロ-N,N-ジヘキシル-4-ニトロフェニルアミン

10

方法1:

実施形態1~4:

溶媒(50mL)に、3,4-ジフルオロニトロベンゼン(4.77g、30mmol)、ジ-n-ヘキサン(5.84g、31.5mmol)、塩基(60mmol)、及びヨウ化第一銅(0.285g、1.5mmol)を添加した。混合物を、加熱し、終夜撹拌した。反応を完了させた後、反応混合物の試料を採り、HPLCにより検出し、反応混合物を、室温まで冷却し、濾過し、蒸発させて、黄色の液体を得た。実施形態1~4で使用される反応温度、溶媒、及び塩基を、table A(表7)に示した。

【0154】

【表7】

20

Table A

実施形態	溶媒	反応温度	塩基	生成物の含有量
実施形態1	アセトニトリル	82 °C	炭酸カリウム	92.63%
実施形態2	アセトニトリル	82 °C	リン酸カリウム	92.80%
実施形態3	アセトニトリル	90 °C	水酸化リチウム 一水和物	97.48%
実施形態4	N,N-ジメチルホルムアミド	90 °C	リン酸カリウム	92.73%
実施形態5	アセトニトリル	90 °C	水酸化カリウム	72.65%
実施形態6	N,N-ジメチルホルムアミド	90 °C	水酸化カリウム	55.60%

30

40

【0155】

方法2:

1000mL一口フラスコに、水酸化リチウム一水和物(28.00g、667.3mmol)、3,4-ジフルオロニトロベンゼン(50.00g、314.3mmol)、ジ-n-ヘキシルアミン(70.00g、377.7mmol)、及びアセトニトリル(400.0g)を添加した。混合物を、80 °Cまで加熱し、窒素保護

50

下で還流した。反応を完了させた後、反応混合物を、約25℃まで冷却し、この温度で2時間攪拌し、その後、吸引濾過した。濾液を、減圧下で蒸留し、濃縮した残留物を、均一に攪拌することにより、酢酸エチル(400.0g)に溶解させ、その後、混合物を、飽和塩化アンモニウム水溶液(400mL)及び水(400mL×2)を用いて洗浄した。有機層を、減圧下で蒸留して、黄色の液体を得て、これを、更に処理することなく次の反応で直接使用した。

【0156】

(実施例2)

2-フルオロ-N¹,N¹-ジヘキシルベンゼン-1,4-ジアミン

方法1:

実施形態1~3:

100mL丸底フラスコに、水(10mL)及び濃塩酸(2.0mL)を添加し、その後、鉄粉(3.35g、60.0mmol)を、1回添加した。混合物を攪拌し、65℃まで加熱して、鉄粉を50分間活性化させ、その後、水性層を、流して廃棄した。2-フルオロ-N,N-ジヘキシル-4-ニトロフェニルアミン(3.24g、10.0mmol)を、溶媒に溶解させ、得られた溶液を、鉄粉へと添加した。生じた混合物を、塩酸でpH2に調節し、その後、終夜加熱した。反応を完了させた後、混合物を、室温まで冷却し、トリエチルアミンで塩基性に調節した。混合物を濾過し、真空で濃縮して溶媒を除去した。残留物に、水(50mL)を添加し、混合物を、酢酸エチル(100mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、飽和ブライン(80mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮して溶媒を除去し、且つ茶色の液体を得た。実施形態1~3の、鉄粉の活性化条件、反応溶媒、反応温度、及び実験結果を、Table B(表8)に示した。

【0157】

【表8】

Table B

実施形態	鉄粉の活性化条件	反応溶媒	反応温度	収率
実施形態1	65℃まで加熱し、50分間活性化させる	メタノール(10mL)及びピテトラヒドロフラン(20mL)	65℃	93.4%
実施形態2	70℃まで加熱し、1時間活性化させる	メタノール(30mL)	70℃	90.1%
実施形態3	70℃まで加熱し、1時間活性化させる	エタノール(30mL)	70℃	98.0%

【0158】

方法2:

100mL丸底フラスコに、水(10mL)及び濃塩酸(2.0mL)を添加し、その後、鉄粉(1.96g、35.0mmol)を、1回添加した。混合物を攪拌し、100℃まで加熱して、鉄粉を1時間活性化させ、その後、水性層を、流して廃棄した。エタノール(30mL)中の2-フルオロ-N,N-ジヘキシル-4-ニトロフェニルアミン(3.24g、10.0mmol)の溶液、及び塩化アンモニウム

(5.35g、100mmol)を、鉄粉へと添加した。生じた混合物を、塩酸でpH2に調節し、その後、100 まで加熱し、終夜撹拌した。反応を完了させた後、混合物を濾過し、濾液を真空で蒸発させて、溶媒を除去した。残留物に、水(50mL)を添加し、混合物を、酢酸エチル(100mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、飽和ブライン(80mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮して溶媒を除去し、且つ茶色の液体(2.80g、95.2%)を得た。

【0159】

方法3:

100mL丸底フラスコに、2-フルオロ-N,N-ジヘキシル-4-ニトロフェニルアミン(3.24g、10.0mmol)及びエタノール(30mL)を添加した。混合物を、室温で撹拌し、その後、塩化第一スズ二水和物(9.026g、40.0mmol)を、小分けに添加した。添加後、混合物を、85 まで加熱し、4.5時間撹拌した。反応を完了させた後、混合物を、室温まで冷却し、真空で蒸発させて溶媒を除去した。残留物に、水(50mL)及び酢酸エチル(50mL)を添加し、混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpH7に調節した。混合物を濾過し、濾液を、酢酸エチル(100mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、飽和ブライン(60mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮して溶媒を除去し、且つ茶色の液体(2.74g、93.2%)を得た。

【0160】

方法4:

100mL丸底フラスコに、2-フルオロ-N,N-ジヘキシル-4-ニトロフェニルアミン(3.24g、10.0mmol)及び酢酸エチル(30mL)を添加した。混合物を、室温で撹拌し、その後、塩化第一スズ二水和物(9.026g、40.0mmol)を、小分けに添加した。添加後、混合物に、濃塩酸(2.5mL、30mmol)を滴下し、その後、混合物を、75 まで加熱し、終夜撹拌した。反応を完了させた後、混合物を、室温まで冷却し、混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpH7に調節した。混合物を濾過し、濾液を、酢酸エチル(100mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、飽和ブライン(60mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮して溶媒を除去し、且つ茶色の液体(2.83g、96.3%)を得た。

【0161】

方法5:

100mL丸底フラスコに、2-フルオロ-N,N-ジヘキシル-4-ニトロフェニルアミン(3.24g、10.0mmol)及びエタノール(25mL)を添加した。混合物を、室温で撹拌し、水(20mL)中の硫化ナトリウム九水和物(3.60g、15.0mmol)の溶液を添加した。添加後、混合物を100 まで加熱し、13時間撹拌した。反応を完了させた後、混合物を、室温まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpH7に調節した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して溶媒を除去した。残留物に、水(50ml)及び酢酸エチル(50ml)を添加した。混合物を、酢酸エチル(100mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、飽和ブライン(60mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して溶媒を除去し、且つ茶色の液体(2.88g、98.0%)を得た。

【0162】

方法6:

実施形態1:

100mL一口フラスコに、硫化ナトリウム九水和物(18.5g、77.0mmol)、硫黄(2.48g、77.4mmol)、及びH₂O(10mL)を添加した。混合物を、80 まで加熱し、固体が完全に溶解するまで撹拌し、その後、40 まで冷却した。反応混合物に、エタノール(30mL)中の2-フルオロ-N,N-ジヘキシル-4-ニトロフェニルアミン(5.00g、15.0mmol)の溶液を添加した。混合物を、80 まで加熱し、5時間撹拌した。混合物を、室温まで冷却し、減圧下で蒸発させて、有機溶媒を除去した。残留物に、酢酸エチル(20mL)を添加し、その後、混合物を、10分間撹拌し、その後、分割するために立てた。有機層を、水(20mL)で洗浄し、その後、減圧下で蒸発させて、溶媒を除去し、且つ黄色の油状物(4.25g、93.73%)を得た。

10

20

30

40

50

【 0 1 6 3 】

実施形態2:

2000mL一口フラスコに、水(204g)、硫化ナトリウム九水和物(377.00g、1550mmol)、及び硫黄粉体(51.00g、1590.5mmol)を添加し、その後、混合物を、80℃まで加熱し、固体が完全に溶解するまで攪拌した。混合物を、45℃に冷却し、脱気し且つ窒素で満たし、その後、窒素保護下で維持した。反応混合物に、実施例1の方法2から調製された、エタノール(360g)中の2-フルオロ-N,N-ジヘキシル-4-ニトロフェニルアミン(102.0g、314.4mmol)の溶液を添加した。添加後、混合物を80℃まで加熱し、攪拌した。反応を、HPLCによりモニタリングすることで完了させ、混合物を、室温まで冷却し、減圧下で蒸発させて、エタノールを除去した。濃縮した残留物に、酢酸エチル(500g)を添加し、混合物を、残留物が完全に溶解するまで攪拌した。混合物を立て、その後、水性層を分割した。有機層を、水(500mL×2)及び飽和塩化ナトリウム水溶液溶液(500mL)で洗浄し、得られた溶液を、次の工程で直接使用した。

10

【 0 1 6 4 】

方法7:

実施形態1～2:

100mL丸底フラスコに、2-フルオロ-N,N-ジヘキシル-4-ニトロフェニルアミン(3.00g、9.25mmol)及び溶媒(25mL)を添加し、混合物を、室温で攪拌し、その後、亜鉛粉末(6.05g、92.4mmol)及び塩化アンモニウム(4.95g、92.4mmol)を添加した。生じた混合物を、室温で攪拌し、反応を、TLCによりモニタリングすることで完了させた。後処理後、茶色の液体を得た。実施形態1～2の、反応溶媒、反応時間、反応の後処理方法を、table C(表9)に示した。

20

【 0 1 6 5 】

30

40

50

【表 9】

Table C

実施形態	溶剤	反応時間	後処理方法	収率
実施形態 1	酢酸エチル	17 時間	反応混合物を濾過し、濾液を、水(50mL)及び飽和ブライン(50mL)で洗浄し、その後、減圧下で蒸発させて、溶媒を除去した。	95.2%
実施形態 2	エタノール	5.5 時間	反応混合物を濾過し、減圧下で濾液を蒸発させて、溶媒を除去した。残留物を、酢酸エチル(50mL)に溶解させ、生じた混合物を、水(50mL×2)及び飽和ブライン(50mL)で洗浄し、その後、減圧下で蒸発させて、溶媒を除去した。	95.2%

10

20

30

【 0 1 6 6 】

(実施例 3)

2-フルオロ-N¹,N¹-ジヘキシルベンゼン-1,4-ジアミン塩酸塩

方法 1:

100mL丸底フラスコに、2-フルオロ-N¹,N¹-ジヘキシルベンゼン-1,4-ジアミン(2.72g、9.24mmol)及び酢酸エチル(20mL)を添加した。混合物を攪拌し、メタノール(1.5mL、37mmol)を、混合物へと添加し、その後、トリメチルクロロシラン(3.1g、28mmol)を、混合物へと滴下した。添加後、混合物を、室温で終夜攪拌し、その後、濾過して、灰白色の固体(2.74g、80.7%)を得た。

【 0 1 6 7 】

方法 2:

100mL丸底フラスコに、2-フルオロ-N¹,N¹-ジヘキシルベンゼン-1,4-ジアミン(5.00g、17.0mmol)及び酢酸エチル(40g)を添加した。混合物を攪拌し、塩酸(3.91mL、39.1mmol)を、混合物へと滴下した。混合物を、室温で、5時間攪拌し、濾過した。濾過ケーキを、酢酸エチル(25g)でトリチュレーションし、その後、混合物を吸引濾過した。濾過ケーキを、オープン中で、50 で乾燥させて、灰白色の固体(4.92g、79.0%)を得た。

【 0 1 6 8 】

方法 3:

1000mL一口フラスコに入れた、実施例 2 の方法 6 の実施形態 2 から調製した、酢酸エチル中の 2-フルオロ-N¹,N¹-ジヘキシルベンゼン-1,4-ジアミンの溶液に、無水エタノール(3

40

50

6.1g、784mmol)を添加した。混合物を、脱気し且つ窒素で満たし、その後、窒素雰囲気下で保護した。反応混合物に、トリメチルクロロシラン(85.7g、781mmol)を滴下した。添加後、混合物を、室温で攪拌し、反応材料が見えなくなるまでTLCによりモニタリングし、その後、反応を止めた。混合物を濾過し、濾過ケーキ(filer cake)を、酢酸エチル(200g)で洗浄した。その後、濾過ケーキを、酢酸エチル(200g)で5時間トリチュレーションし、混合物を濾過した。濾過ケーキを、酢酸エチル(200g)で洗浄し、60℃で8時間乾燥させて、淡黄色の固体(115.5g、92.6%)を得た。

【0169】

(実施例4)

N-(4-(ジヘキシルアミノ)-3-フルオロフェニル)-3-オキソブタンアミド

10

方法1:

ジクロロメタン(10mL)に、2-フルオロ-N¹,N¹-ジヘキシルベンゼン-1,4-ジアミン塩酸塩(1.5g、5.1mmol)及びジケテン(640mg、7.6mmol)を添加した。混合物を、室温で攪拌し、トリエチルアミン(1.10g、11mmol)を、混合物へと滴下した。添加後、混合物を42℃まで加熱し、12時間還流した。反応を完了させ、水(30mL)でクエンチした。水性層を分割し、有機層を蒸発させて、減圧下で乾燥させ、且つ黒い油状物(1.80g、93.4%)を得た。

【0170】

方法2:

ジクロロメタン(200mL)に、2-フルオロ-N¹,N¹-ジヘキシルベンゼン-1,4-ジアミン塩酸塩(30.00g、81.65mmol)及びジケテン(6.87g、81.7mmol)を添加した。混合物を、氷浴中で冷却し、その後、トリエチルアミン(26mL、187.8mmol)を、5℃以下の温度で滴下した。混合物を、氷浴条件下で1.5時間攪拌し、その後、水(200mL×2)及び飽和ブライン(200mL)で洗浄した。有機層を、減圧下で蒸発乾固させ、黒い油状物(30.00g、97.1%)を得た。

20

【0171】

方法3:

実施形態1~4:

2-フルオロ-N¹,N¹-ジヘキシルベンゼン-1,4-ジアミン塩酸塩を、溶媒へと添加し、その後、混合物を、室温で攪拌し、塩基を、混合物へと添加した。混合物に、ジケテンを滴下し、反応混合物の温度を、使用した溶媒の沸騰温度以下で制御した。添加後、反応混合物を攪拌し、自然に加熱還流し、その後、自然に室温まで冷却し、室温で攪拌した。反応を完了させ、反応混合物の試料を採り、HPLCにより検出した。反応を、水(30mL)でクエンチした。水性層を分割し、有機層を蒸発させて、減圧下で乾燥させ、且つ黒い油状物を得た。実施形態1~4の、特異的反応条件及び結果は、table D(表10)に示されている通りであった。

30

【0172】

40

50

【表 1 0】

Table D

実施形態	塩酸塩	ジケテン	塩基/量	溶媒/量	室温での反応時間	生成物の含有量
実施形態 1	30 g	1.0 当量	トリエチルアミン/23mL	DCM/200 mL	0	93.06%
実施形態 2	1.5 g	1.2 当量	飽和炭酸水素ナトリウム水溶液/20mL	THF/20 mL	3 時間	94.21%
実施形態 3	1.5 g	1.2 当量	飽和炭酸水素ナトリウム水溶液/20mL	アセトン/8mL	5 時間	93.86%
実施形態 4	30 g	2.0 当量	飽和炭酸水素ナトリウム水溶液/60mL	アセトン/150mL	1 時間	95.86%

【 0 1 7 3】

方法4:

2-フルオロ-N¹,N¹-ジヘキシルベンゼン-1,4-ジアミン塩酸塩(2.03g、5.53mmol)を、トルエン(20g)へと添加し、その後、混合物を、室温で攪拌し、水(15.0g)中の炭酸ナトリウム(1.33g、12.5mmol)の溶液を、混合物へと添加した。混合物を、固体が完全に溶解するまで、室温で攪拌し、その後、分割するために立たせた。水性層を分割し、有機層を、水(50mL×2)で洗浄した。有機層に、アセト酢酸メチル(1.00g、8.61mmol)及びDIP EA(0.20g、1.5mmol)を添加した。混合物を、105 で、24時間窒素保護下で攪拌した。反応混合物を、室温まで冷却し、水(50mL)で洗浄し、その後、減圧下で蒸発させて、茶色の油状物(1.97g、94.2%)を得た。

【 0 1 7 4】

方法5:

2-フルオロ-N¹,N¹-ジヘキシルベンゼン-1,4-ジアミン塩酸塩(3.00g、8.17mmol)を、トルエン(30g)へと添加し、その後、混合物を、室温で攪拌し、水(20.0g)中の炭酸ナトリウム(1.95g、18.4mmol)の溶液を、混合物へと添加した。混合物を、固体が完全に溶解するまで、室温で攪拌し、その後、分割するために立たせた。水性層を分割し、有機層を、水(50mL×2)で洗浄した。有機層に、アセト酢酸tert-ブチル(3.97g、24.6mmol)及びDIPEA(0.32g、2.5mmol)を添加した。混合物を、105 で、16時間窒素保護下で攪拌

した。反応混合物を、室温まで冷却し、水(50mL)で洗浄し、その後、減圧下で蒸発させて、茶色の油状物(3.06g、99.0%)を得た。

【0175】

方法6:

実施形態1~7:

2-フルオロ-N¹,N¹-ジヘキシルベンゼン-1,4-ジアミン塩酸塩を、トルエン(10g/g)へと添加し、その後、混合物を、室温で攪拌し、水(6.5g/g)中の炭酸ナトリウム(0.65g/g)の溶液を、混合物へと添加した。混合物を、固体が完全に溶解するまで、室温で攪拌し、その後、分割するために立たせた。水性層を分割し、有機層を、水(20g/g×2)で洗浄した。有機層に、アセト酢酸tert-ブチル(1.30g/g)及び塩基(0.10g/g)を添加した。混合物を、特定の温度まで加熱し、窒素保護下で攪拌した。反応を完了させ、反応混合物を、水(20g/g)で洗浄し、その後、減圧下で蒸発させて、茶色の油状物を得た。実施形態1~7に記載されている各試薬の量は、試薬の量の、2-フルオロ-N¹,N¹-ジヘキシルベンゼン-1,4-ジアミン塩酸塩に対する比率に基づき、すなわち、2-フルオロ-N¹,N¹-ジヘキシルベンゼン-1,4-ジアミン塩酸塩の量は、各試薬の量を算出した場合のベンチマークであった。実施形態1~7で使用される反応温度、反応時間、及び塩基は、table E(表11)に示されている通りであった。

【0176】

【表11】

Table E

実施形態	塩基	反応温度	反応時間	収率
実施形態 1	トリエチルアミン	105 °C	4 時間	96.96%
実施形態 2	ピリジン	105 °C	4 時間	96.98%
実施形態 3	DIPEA	105 °C	4 時間	97.63%
実施形態 4	メチルモルホリン	105 °C	4 時間	96.72%
実施形態 5	N/A* ¹	105 °C	4 時間	99.3%
実施形態 6* ²	N/A	110 °C	1 時間	98.5%
実施形態 7* ²	N/A	105 °C	2 時間	97.1%

注:*1. 「N/A」は、塩基を、実施形態において添加しなかったことを示す;*2. 実施形態 6 及び実施形態 7 において使用されるアセト酢酸 tert-ブチルの量の、2-フルオロ-N¹,N¹-ジヘキシルベンゼン-1,4-ジアミン塩酸塩の量に対する比率は、独立して、1.75g/g 及び 0.66g/g である。

【0177】

実施形態 8:

1000mL一口フラスコに、トルエン(500g)、及び実施例3の方法3から調製した2-フルオロ-N¹,N¹-ジヘキシルベンゼン-1,4-ジアミン塩酸塩(50.00g、136.1mmol)を添加した。混合物を、15分間攪拌し、その後、炭酸ナトリウム水溶液(30.0g)を、混合物へと添加した。添加後、混合物を、固体が完全に溶解するまで攪拌し、その後、分割するために立たせた。水性層を分割し、有機層を、水(500mL×2)で洗浄した。有機層に、アセト酢酸tert-ブチル(32.5g)を添加した。反応混合物を、窒素雰囲気下で30分間攪拌し、その後、105℃まで加熱し、還流した。反応を、HPLCによりモニタリングすることで完了させ、その後、室温まで冷却し、水(500mL×2)で洗浄し、減圧下で蒸発させて薄茶色の液体を得、これを、更に精製をすることなく次の工程で直接使用した。

【0178】

(実施例5)

(Z)-3-アミノ-N-(4-(ジヘキシルアミノ)-3-フルオロフェニル)ブタ-2-エンアミド

方法1:

実施形態1~5:

N-(4-(ジヘキシルアミノ)-3-フルオロフェニル)-3-オキソブタンアミド(500mg、1.39mmol)を、メタノール(10mL)に溶解し、その後、メタノール(7mol/L)中のアンモニアの溶液を、混合物へと添加した。生じた混合物を、特定の温度で攪拌した。反応を完了させた後、反応混合物の試料を、HPLC検出のために採った。反応混合物を、真空で濃縮して、黒褐色の液体を得た。実施形態1~5の、反応温度、反応時間、メタノール中のアンモニアの溶液の量、及び結果を、table F(表12)に示した。

【0179】

【表12】

Table F

実施形態	メタノール中のアンモニアの溶液	反応温度	反応時間	生成物の割合
実施形態1	2.0当量	20℃	21時間	91.4%
実施形態2	3.0当量	20℃	21時間	92.5%
実施形態3	4.0当量	20℃	21時間	94.9%
実施形態4	4.0当量	40℃	6時間	94.2%
実施形態5	4.0当量	65℃	6時間	93.6%

【0180】

方法2:

実施形態1~2:

100mL一口フラスコに、エタノール、N-(4-(ジヘキシルアミノ)-3-フルオロフェニル)-3-オキソブタンアミド(4.99g、13.2mmol)、酢酸アンモニウム(8.16g、106mmol)、及び炭酸ナトリウムを添加した。混合物を、25℃で攪拌した。反応を、HPLCによりモニタリングすることで完了させ、反応混合物を濃縮した。残留物を、ジクロロメタン(100ml)に溶解し、混合物を、水(100ml×3)及び飽和ブライン(100ml)で洗浄した。有機層を、真空で濃縮して溶媒を除去し、且つ茶色の油状物を得た。実施形態1~2の、エタノール及

び炭酸ナトリウムの量、反応時間、及び結果は、table G(表13)に示されている通りであった。

【 0 1 8 1 】

【表 1 3】

Table G

実施形態	エタノール	炭酸ナトリウム	反応時間	収率
実施形態 1	20 g	N/A	24 時間	95.0%
実施形態 2	25 g	8.88 g	20 時間	96.2%

10

注:N/A は、炭酸ナトリウムを、実施形態の反応混合物へと添加しなかったことを示す。

【 0 1 8 2 】

20

方法3:

実施形態 1 ~ 2:

100mL-口フラスコに、エタノール(15g)、N-(4-(ジヘキシルアミノ)-3-フルオロフェニル)-3-オキソブタンアミド(3.00g、7.93mmol)、及び炭酸水素アンモニウム(0.96g、12.0mmol)を添加した。混合物を、特定の温度で撹拌した。反応を、HPLCによりモニタリングすることで完了させ、その後濾過した。濾液を、減圧下で蒸発させて、溶媒を除去し、且つ黒い油状物を得た。実施形態 1 ~ 2 の、反応温度、反応時間、及び結果は、table H(表14)に示されている通りであった。

【 0 1 8 3 】

【表 1 4】

30

Table H

実施形態	反応温度	反応時間	収率
実施形態 1	25 °C	13 時間	100%
実施形態 2	40 °C	3 時間	98.6%

40

【 0 1 8 4 】

実施形態 3:

1000mL-口フラスコに入れられた、実施例4の方法6の実施形態8から調製した、N-(4-(ジヘキシルアミノ)-3-フルオロフェニル)-3-オキソブタンアミド(51.5g、136mmol)に、無水エタノール(300.0g)を添加した。混合物を撹拌して、透き通った溶液にした。反応混合物に、炭酸水素アンモニウム(22.0g、276mmol)を添加し、混合物を、脱気し且つ窒素で満たした。その後、混合物を、40 °C で、窒素雰囲気下で撹拌した。反応を、HPLCによりモニタリングすることで完了させ、その後、反応混合物を、室温まで冷却し、濾過した。濾液を、減圧下で蒸発させて、薄茶色の液体を得、これを、更に精製をすることなく

50

次の工程で直接使用した。

【 0 1 8 5 】

(実施例6)

3-(4-(ジヘキシルアミノ)-3-フルオロフェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オン
6-1)表題の化合物の調製

実施形態1～7:

(Z)-3-アミノ-N-(4-(ジヘキシルアミノ)-3-フルオロフェニル)ブタ-2-エンアミドを、特定の量のオルト酢酸トリエチルへと添加した。混合物を加熱し、特定の温度で撹拌した。反応を完了させた後、反応混合物の試料を、HPLC検出のために採った。反応混合物を、減圧下で蒸発させて、溶媒を除去し、且つ黒色の液体を得た。実施形態1～7の特異的反応条件及び結果を、table I(表15)に示した。

10

【 0 1 8 6 】

【表 1 5】

Table I

実施形態	オルト酢酸トリ エチル	温度	反応時間	生成物の割合
実施形態 1	2.0 当量	120 °C	24 時間	95.63%
実施形態 2	3.0 当量	120 °C	24 時間	95.21%
実施形態 3	4.0 当量	120 °C	24 時間	95.38%
実施形態 4	3.0 当量	80 °C	4 時間	52.80%
実施形態 5	3.0 当量	100 °C	4 時間	59.20%
実施形態 6	3.0 当量	120 °C	4 時間	63.29%
実施形態 7	3.0 当量	140 °C	4 時間	52.27%

20

30

【 0 1 8 7 】

実施形態8:

1000mL一口フラスコに入れられた、実施例5の方法3の実施形態3から調製した(Z)-3-アミノ-N-(4-(ジヘキシルアミノ)-3-フルオロフェニル)ブタ-2-エンアミド(51.4g、136mmol)に、オルト酢酸トリエチル(66.3g、409mmol)を添加した。混合物を、脱気し且つ窒素で満たし、120 で、窒素保護下で撹拌し、その後、蒸留して、低沸点の副産物を除去した。反応を、HPLCによりモニタリングすることで完了させ、その後、反応混合物を、減圧下で蒸発させて、溶媒を除去し、且つ黒い液体を得、これを、更に精製をすることなく次の工程で直接使用した。

40

【 0 1 8 8 】

6-2)表題の化合物のさらなる精製

工程1: 3-(4-(ジヘキシルアミノ)-3-フルオロフェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オン
ントシレート

50

実施形態1-1～1-16:

6-1)の方法から調製した3-(4-(ジヘキシルアミノ)-3-フルオロフェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オン(0.80g、2.0mmol)を、特定の溶媒(5mL)に溶解した。p-トルエンスルホン酸一水和物(0.76g、4.0mmol)を、混合物へと添加し、生じた混合物を、24時間攪拌し、その後、濾過して黄色の固体を得た。実施形態1-1～1-16で使用される溶媒、及び結果は、table J(表16)に示されている通りであった。

【0189】

【表16】

Table J

実施形態	溶剤	収率	生成物の純度
実施形態 1-1	トルエン	80.43%	97.93%
実施形態 1-2	1-プロパノール	75.03%	98.81%
実施形態 1-3	<i>n</i> -ブタノール	71.10%	98.25%
実施形態 1-4	<i>t</i> -ブタノール	83.57%	96.85%
実施形態 1-5	酢酸エチル	87.14%	97.87%
実施形態 1-6	プロパノール	86.44%	98.99%
実施形態 1-7	イソブタノール	80.95%	98.39%
実施形態 1-8	イソペンタノール	74.94%	98.20%
実施形態 1-9	酢酸 <i>n</i> -プロピル	84.87%	98.57%
実施形態 1-10	酢酸イソプロピル	86.62%	95.97%
実施形態 1-11	4-メチルペンタン-2-オン	79.56%	97.79%
実施形態 1-12	フタル酸ジメチル	76.16%	95.31%
実施形態 1-13	メチルメタクリレート	84.35%	97.27%
実施形態 1-14	1,4-ジオキサン	82.78%	96.92%
実施形態 1-15	ギ酸エチル	84.00%	98.47%
実施形態 1-16	キシレン	82.17%	93.42%

【0190】

実施形態2:

10

20

30

40

50

6-1)の方法から調製した3-(4-(ジヘキシルアミノ)-3-フルオロフェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オン(660g、1.45mol)を、イソプロパノール(4.4L)に溶解した。イソプロパノール(2.2L)中のp-トルエンスルホン酸一水和物(558g、2.93mol)の溶液を、混合物へと滴下した。添加後、生じた混合物を、82 °Cで、10時間攪拌し、吸引濾過した。濾過ケーキを、イソプロパノール(660mL)及び酢酸エチル(660mL)の混合溶媒で洗浄して、淡黄色の固体(808g、74.6%)を得、純度は、98.96%であった。

【0191】

工程2:3-(4-(ジヘキシルアミノ)-3-フルオロフェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オン
ントシレートの加水分解

実施形態1:

3-(4-(ジヘキシルアミノ)-3-フルオロフェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オン
ントシレート(5.02kg、6.72mol)、及び炭酸カリウム(3.00kg、21.71mol)を、アセトニトリル(20L)へと添加した。混合物を、82 °Cまで加熱し、24時間還流し、その後、30 °Cまで冷却し、濾過した。濾過ケーキを、酢酸エチル(5L)で洗浄し、濾液を、減圧下で濃縮して、精製された3-(4-(ジヘキシルアミノ)-3-フルオロフェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オンを、淡黄色の液体として得、HPLCにより検出された純度は、98.82%であった。

【0192】

実施形態2:

3-(4-(ジヘキシルアミノ)-3-フルオロフェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オン
ントシレート(3.30kg、4.12mol)、及び炭酸カリウム(1.20kg、8.68mol)を、エタノール(16L)へと添加した。混合物を、室温で5.5時間攪拌し、その後濾過した。濾過ケーキを、ジクロロメタン(3L)で洗浄し、濾液を、減圧下で濃縮して、精製された3-(4-(ジヘキシルアミノ)-3-フルオロフェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オンを、淡黄色の液体として得、HPLCにより検出された純度は、99.43%であった。

【0193】

実施形態3:

3-(4-(ジヘキシルアミノ)-3-フルオロフェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オン
ントシレート(2.17kg、2.90mol)及び炭酸ナトリウム(0.71kg、5.14mol)を、エタノール(17L)へと添加した。混合物を、77 °Cまで加熱し、4時間還流し、その後、30 °Cまで冷却し、濾過した。濾過ケーキを、ジクロロメタン(5L)で洗浄し、濾液を、減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン(10L)に溶解し、混合物を、水(10L)及び飽和ブライン(5L)で洗浄し、減圧下で濃縮して、精製された3-(4-(ジヘキシルアミノ)-3-フルオロフェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オンを、淡黄色の液体として得、HPLCにより検出された純度は、99.49%であった。

【0194】

(実施例7)

3-(4-(ジヘキシルアミノ)-3-フルオロフェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オン塩酸塩

方法1:

3-(4-(ジヘキシルアミノ)-3-フルオロフェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オン(5.00g、12.3mmol、純度:98.63%)を、イソプロパノール(25mL)に溶解した。混合物を、室温で攪拌し、塩酸(1.50g、13.0mmol)を滴下した。混合物を、室温で4時間攪拌し、その後、加熱還流し、終夜濾過した。混合物を、室温で更に3時間攪拌し、その後、吸引濾過し、濾過ケーキを、真空下で、オーブンで、60 °Cで乾燥させて、灰白色の固体(5.02g、93.3%、純度:97.12%)を得た。

【0195】

方法2:

250mL一口フラスコに入れられた、実施例6の6-1)の実施形態8から調製した、3-(4-(ジヘキシルアミノ)-3-フルオロフェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オン(54.70g、

10

20

30

40

50

98.30mmol)に、酢酸エチル(100.0g)を添加した。混合物を攪拌して、透き通った溶液にし、その後、窒素雰囲気下で実行した。濃塩酸(11.9g)を、室温で滴下した。添加後、混合物を、80℃まで加熱し、水を留去しながら5時間還流した。反応混合物を、約20℃まで冷却し、この温度で12時間攪拌し、その後濾過した。濾過ケーキを、酢酸エチル(35.0g)で洗浄し、60℃で乾燥させて、灰白色の固体(43.06g、61.5%、純度:99.0%)を得た。

【0196】

方法3:

実施形態1~3:

3-(4-(ジヘキシルアミノ)-3-フルオロフェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オンを、溶媒に溶解した。混合物を、室温で攪拌し、その後、混合物に、塩酸又は塩酸溶液を滴下した。混合物を、特定の温度で攪拌し、その後濾過し、濾過ケーキを、真空で乾燥させて、灰白色の固体を得た。実施形態1~3の特異的反応条件及び結果を、table K(表17)に示した。

【0197】

10

20

30

40

50

【表 17】

Table K

実施形態	オン	溶媒/量	塩酸又は塩酸溶液	反応温度及び/又は反応時間	生成量/収率	生成物の純度
実施形態 1	5.00g (純度:98.63%)	酢酸エチル/50mL	9.8mol/L の塩酸(1.9mL、19mmol)	混合物を 80°C まで加熱し、終夜攪拌し、その後、室温まで冷却し、6 時間攪拌した。	5.02 g, 93.3%	98.63%
実施形態 2	24.61g (純度:99.24%)	DCM/100 mL	酢酸エチル中の塩酸溶液(30mL、30.0mmol)	混合物を、室温で 2 時間攪拌した。	22.73 g, 85.3%	99.97%
実施形態 3	5.24g (純度:≧99%)	イソプロパノール/40mL	イソプロパノール中の塩酸溶液 (1.9g、15.6mmol)	混合物を、室温で終夜攪拌した。	5.29 g, 92.6%	99.5%

10

20

30

40

【0198】

「実施形態」、「いくつかの実施形態」、「一実施形態」、「別の実施例」、「実施例」、「特定の実施例」、又は「いくつかの実施例」に対する、本明細書の全体にわたる言及は、実施形態又は実施例と共に記載された特定の特徵、構造、材料、又は特性が、本開示の少なくとも1つの実施形態又は実施例に含まれていることを意味する。したがって、本明細書の全体にわたる様々な場所における、「いくつかの実施形態では」、「一実施形態では」、「実施形態では」、「別の実施例では」、「実施例では」、「特定の実施例では」、又は「いくつかの実施例では」等の句の出現は、本開示の同じ実施形態又は実施例に、必ずしも言及しているわけではない。更に、特定の特徵、構造、材料、又は特性は、1つ又は複数の実施形態又は実施例において、あらゆる適切な様式で組み合わせてもよい

50

。加えて、当業者は、本明細書の異なる実施形態若しくは実施例、又はそれらの特徴を、それらが互いに矛盾していない限り、統合及び組み合わせることができる。

【 0 1 9 9 】

説明的な実施形態が示され、記載されてきたが、上の実施形態が本開示を限定すると解釈することができず、及び変更、代替案、及び修正形態が、本開示の趣旨、原理、及び範囲から逸脱することなく、実施形態において行なうことができるということが当業者によって理解される。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

C 0 7 C 231/02 (2006.01)
C 0 7 C 209/36 (2006.01)

F I

C 0 7 C 231/02
C 0 7 C 209/36

(74)代理人

100110364

弁理士 実広 信哉

(74)代理人

100133400

弁理士 阿部 達彦

(72)発明者

ルンフェン・リン

中華人民共和国・5 2 3 8 7 1・グアンドン・ドングアン・チャン・アン・タウン・ハン・シャ・ゼン・アン・ロード・ナンバー・3 6 8・ドンヤングアン・ハイ・テク・パーク

(72)発明者

シャオジュン・ワン

中華人民共和国・5 2 3 8 7 1・グアンドン・ドングアン・チャン・アン・タウン・ハン・シャ・ゼン・アン・ロード・ナンバー・3 6 8・ドンヤングアン・ハイ・テク・パーク

(72)発明者

ジフワ・リン

中華人民共和国・5 2 3 8 7 1・グアンドン・ドングアン・チャン・アン・タウン・ハン・シャ・ゼン・アン・ロード・ナンバー・3 6 8・ドンヤングアン・ハイ・テク・パーク

(72)発明者

リアン・チェン

中華人民共和国・5 2 3 8 7 1・グアンドン・ドングアン・チャン・アン・タウン・ハン・シャ・ゼン・アン・ロード・ナンバー・3 6 8・ドンヤングアン・ハイ・テク・パーク

(72)発明者

インジュン・ジャン

中華人民共和国・5 2 3 8 7 1・グアンドン・ドングアン・チャン・アン・タウン・ハン・シャ・ゼン・アン・ロード・ナンバー・3 6 8・ドンヤングアン・ハイ・テク・パーク

(72)発明者

ジエンクン・ジャン

中華人民共和国・5 2 3 8 7 1・グアンドン・ドングアン・チャン・アン・タウン・ハン・シャ・ゼン・アン・ロード・ナンバー・3 6 8・ドンヤングアン・ハイ・テク・パーク

審査官 土橋 敬介

(56)参考文献

特表2015-526411(JP,A)

特表2016-540800(JP,A)

国際公開第2018/019166(WO,A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

C 0 7 C

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)