

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5054877号
(P5054877)

(45) 発行日 平成24年10月24日(2012.10.24)

(24) 登録日 平成24年8月3日(2012.8.3)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 255/02	(2006.01)	C07D 255/02
C07D 487/04	(2006.01)	C07D 487/04 149
C07D 259/00	(2006.01)	C07D 259/00
C07D 487/14	(2006.01)	C07D 487/14
C07D 487/22	(2006.01)	C07D 487/22

請求項の数 2 (全 63 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-510461 (P2002-510461)
(86) (22) 出願日	平成13年6月13日 (2001.6.13)
(65) 公表番号	特表2004-503546 (P2004-503546A)
(43) 公表日	平成16年2月5日 (2004.2.5)
(86) 国際出願番号	PCT/FR2001/001837
(87) 国際公開番号	W02001/096318
(87) 国際公開日	平成13年12月20日 (2001.12.20)
審査請求日	平成20年5月26日 (2008.5.26)
(31) 優先権主張番号	00/07507
(32) 優先日	平成12年6月13日 (2000.6.13)
(33) 優先権主張国	フランス (FR)

前置審査

(73) 特許権者	595040744 サントル・ナショナル・ドゥ・ラ・ルシェ ルシュ・シャンティフィク CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENT IFIQUE フランス国、75794 パリ・セック ス 16、リュ・ミシェル・アンジュ 3
(73) 特許権者	507311991 イミュファルマ・フランス・エスティー Immupharma France SA フランス国、エフー68060 ミュール ーズ・セデックス、ペペ・2118、リュ ・マルク・スガン 40、テクノポール 最終頁に続く

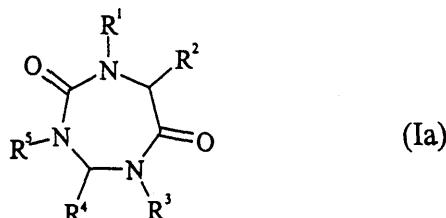
(54) 【発明の名称】環式尿素化合物及びその調製方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(Ia)

【化 1】



10

(式中、R¹、R²、R³、R⁴及びR⁵基は、互いに独立して、

- a) - 水素、
- b) - ハロゲン、

c) - 天然又は非天然アミノ酸から選択されるアミノ酸の保護された又は保護されていない側鎖、

d) - 非置換であるか、-COOR_a、-CONHR_a、-OR_a、-NHR_a、-NH(CO)R_a、-NHC(O)R_a、環構造が炭素原子5~20個、ハロゲン原子1個及びRCO-基(R基は炭素原子1~10個を含む)1個を含むアリールもしくはヘテロアリール基、ニトリル、グアニジノ又はニトロ基を含む一以上の置換基によって置換されて

20

いる、直鎖状又は分岐鎖状のアルキル(C 1 ~ C 2 0)基、
e) - 環構造が炭素原子 5 ~ 2 0 個を含み、非置換であるか、上記置換基及びシアノ又は
アミジン基によって置換されている 1 個のアリール基、

f) - アルケニル又はアルキニル基(C 1 ~ C 6)

g) - スルホニル基(R_cS O₂)

h) - アシル基(R_cC O)

i) - O R_b基

j) - N H₂基

k) - C O O R_b

l) - C O N H R_b

m) - C H₂C O N H₂

を表すことができ、

R_a及びR_bは、互いに独立して、水素、アリル、ベンジル、tert-ブチル、フルオレニルメチル、ベンジルオキシメチル、tert-ブチルジメチルシリル、2-エトキシエチル、メトキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、テトラヒドロピラン-2-イル、トリメチルシリル、トリエチルシリル、2-(トリメチルシリル)エチル、トリチル、2,2,2-トリクロロエチル、トリル、オルト(又はパラ)-ニトロフェニルスルホニル、炭素原子 1 ~ 2 0 個のアルキル基又は環構造が炭素原子 5 ~ 2 0 個を含むアリール基を表し、

R_cは、炭素原子 1 ~ 2 0 個のアルキル基又は環構造が炭素原子 5 ~ 2 0 個を含むアリール基又はヘテロアリール、アリールアルキルもしくはヘテロアリールアルキル基を表し

、 R¹、 R²、 R³及びR⁴基はまた、以下のピロリジン又はインドリン基への環化：

1 / R¹とR²との間の環化、及び / 又は

2 / R³とR⁴との間の環化

を形成することができる)

で示され、

式(I a)中に一以上の不斉炭素原子が存在する場合、独立して、R配置(右回り)又はS配置(左回り)のいずれかであり得る環式尿素化合物。

【請求項 2】

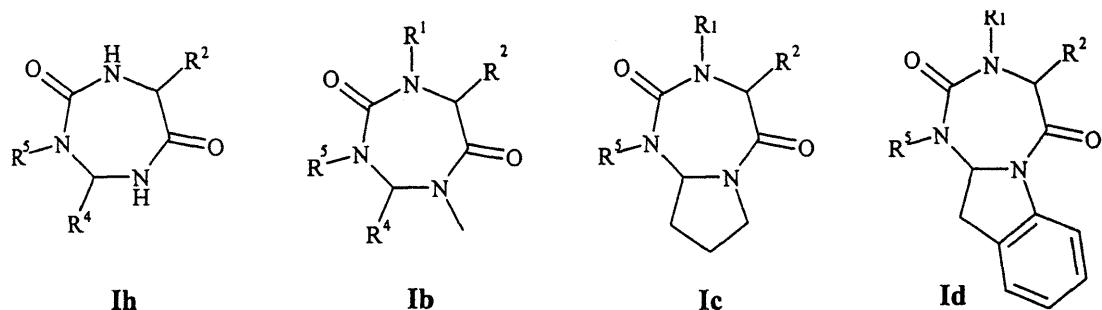
式(I b)、(I c)、(I d)、(I e)、(I f)、(I g)、(I h)

10

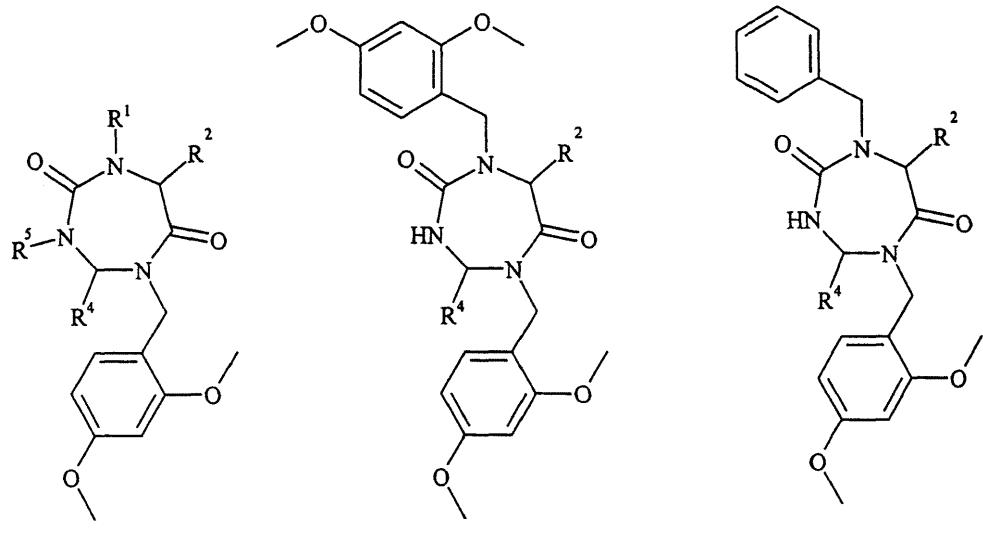
20

30

【化2】



10



20

(式中、

R¹及びR²基はまた、ピロリジン又はインドリン基への環化を形成することができる)に対応し、式(Ib)~(Ih)中に一以上の不斉炭素原子が存在する場合、独立して、R配置(右回り)又はS配置(左回り)のいずれかであり得る、請求項1記載の環式尿素化合物。

30

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、環式尿素化合物を調製する新規な方法及び新規な環式尿素化合物に関する。

【0002】

過去数年、置換尿素の合成及び使用の急速な発展を見た。特に、環式尿素は、製薬産業で現在開発中の多数の活性成分、たとえばHIVプロテアーゼ阻害剤又は第Xa因子(fXa)阻害剤の中に存在する。文献(WO 93/07128、WO 96/29329、WO 97/08150、WO 98/20009)に記載された環式尿素は一般に、原子5、6、7又は8個の環を有する。これらの環は、さらなるヘテロ原子、たとえば窒素原子を尿素官能基に隣接して含むこともある(Sham et al., Journal of Medicinal Chemistry, 1996, 39, 392-397)。文献に記載されている生物学的に活性な環式尿素の尿素環は、HIVプロテアーゼによる認識のために使用されるpharmacophoric基が配置される制限立体配座プラットフォームとして使用される。したがって、pharmacophoric基のレベル及び環におけるこれらの基の配置のレベルで分子多様性の導入を容易に可能にするのに十分な融通さを有する合成方法を有することが重要である。文献に記載されている環式尿素は一般に、対応するジアミンから、カルボニル化剤、たとえばカルボニルジイミダゾールを使用する前記ジアミンの分子内環化によって調製される。また、環式尿素の調製のための二ハロゲン化アルキルによるN,N'-二置換尿素のアルキル化が記載されている(WO 96/00708及びWO 93/07128)。

40

50

【0003】

免疫変調活性をもつ新規な化合物を開発することを目的とした研究の枠組みの範囲で、本出願人会社は、以前、N保護されたアミノ酸誘導体から新規で安定な活性化カルバミン酸誘導体を調製するための、三つの工程

- a) N保護アミノ酸(、及びアミノ酸)の-COOH基を-COON₃基に転換してアジ化アシルを得る工程と、
- b) アジ化アシルの-COON₃基を-NCO基に転換してイソシアネートを得る工程と、
- c) イソシアネートを処理して前記安定なカルバミン酸誘導体を得る工程と
を含む、簡単で効果的な方法を開発した。

【0004】

10

「アミノ酸誘導体」とは、当業者によって理解される広い意味で解釈されなければならない。特に、ペプチド、ポリペプチド、タンパク質、偽ペプチド又はオリゴ尿素誘導体をいう。

【0005】

カルバミン酸誘導体は、アミンと反応して置換尿素を形成する安定な結晶質中間体である。カルバミン酸誘導体はまた、尿素モチーフを含有するペプチドを調製することを可能にする(Guichard et al., J. Org. Chem. 1999, 64, 8702-8705及びGuichard et al., Tetrahedron Letter, 2000, 41, 1553-1557)。

【0006】

20

本発明の態様の一つは、環式尿素化合物を調製するための新規な方法を提案することである。

【0007】

本発明のもう一つの態様は、環式尿素化合物を調製するための新規な方法を提案して、環式尿素化合物の相当な分子多様性を非常に少ない工程で容易に得ることを可能にすることである。

【0008】

本発明のもう一つの態様は、新規な環式尿素化合物を提案することである。

【0009】

30

一般に、本発明の主題は、保護されていない第一級又は第二級アミン官能基を含有する少なくとも一つの活性化カルバミン酸誘導体から環式尿素化合物を調製する方法であって、第一級又は第二級アミン官能基と、前記カルバミン酸誘導体のカルバミン酸官能基との間の反応による環化工程を含む方法である。

【0010】

「活性化カルバミン酸誘導体」とは、有機溶媒中、塩基の存在又は非存在で第一級又は第二級アミンと反応することができる第一級又は第二級アミン官能基を含有するカルバミン酸誘導体、特にカルバメートをいう。

【0011】

40

「保護されていない」第一級又は第二級アミン官能基とは、遊離第一級又は第二級アミン官能基、すなわち別の化学官能基、特にカルバミン酸官能基と反応することができる第一級又は第二級アミン官能基をいう。「保護されていない」第一級又は第二級官能基はまた、「解放された」、「遊離」又は「脱保護された」第一級又は第二級アミン官能基とも呼ばれる。

【0012】

以下、「保護されていない第一級又は第二級アミン官能基を含有する活性化カルバミン酸誘導体」はまた、

- 以下「活性化ホモオリゴマーカルバミン酸誘導体」又は「ホモオリゴマー誘導体」又は「活性化ヘテロオリゴマーカルバミン酸誘導体」又は「ヘテロオリゴマー誘導体」とも呼ばれるオリゴマーカルバミン酸誘導体、又は
- 活性化非ホモオリゴマーカルバミン酸又は活性化非ヘテロオリゴマーカルバミン酸誘導体に対応するモノマーカルバミン酸誘導体

50

をいうものと理解される。

【0013】

ホモオリゴマー及び／又はヘテロオリゴマーカルバミン酸誘導体は、少なくとも一つの活性化モノマーカルバミン酸誘導体の一以上のホモオリゴマー化及び／又はヘテロオリゴマー化反応の最後に得られる。ホモオリゴマー化又はヘテロオリゴマー化反応は、以下、「分子間反応」とも呼ぶことができる。

【0014】

「環化工程」とは、分子内環化工程又は分子間環化工程をいうものと理解されなければならない。

【0015】

分子内環化は、活性化カルバミン酸誘導体の保護されていない第一級又は第二級アミン官能基と、そのカルバミン酸官能基との間の反応によって起こる。

10

【0016】

分子内環化は、

- 活性化カルバミン酸誘導体（誘導体1と呼ぶ）の保護されていない第一級又は第二級アミン官能基と、別の活性化カルバミン酸誘導体（誘導体2と呼ぶ）のカルバミン酸官能基との間、及び

- 前記カルバミン酸誘導体2の保護されていない第一級又は第二級アミン官能基と、前記カルバミン酸誘導体1のカルバミン酸官能基との間
の反応によって起こる。

20

【0017】

有利な実施態様によると、本発明は、環式尿素化合物を調製する方法であって、

- 保護基によって保護されたアミン官能基を含有する少なくとも一つの安定な活性化カルバミン酸誘導体から、前記保護基の開裂又は転換により、前記安定な活性化カルバミン酸誘導体から前記保護されたアミン官能基を選択的に解放することにより、保護されていない第一級又は第二級アミン官能基を含有する少なくとも一つの活性化カルバミン酸誘導体を得る工程と、

- 選択的解放工程の最後に得られた少なくとも一つの活性化誘導体の保護されていない第一級又は第二級アミン官能基と、誘導体のカルバミン酸官能基との間の反応による環化工程と

30

を含む方法に関する。

【0018】

本発明の方法の有利な実施態様によると、環化工程は、選択的解放工程の最後に得られた活性化誘導体の保護されていない第一級又は第二級アミン官能基と、そのカルバミン酸官能基との間の分子内環化である。

【0019】

「保護基」とは、活性化カルバミン酸誘導体のアミン官能基を前記誘導体の合成中に保護して、特にそれが他の化学官能基と反応することを防ぐ基をいう。

【0020】

「安定な活性化カルバミン酸誘導体」とは、単離することができ、精製することができ、認められる劣化なしに少なくとも3ヶ月間貯蔵（好ましくは4で）することができるカルバミン酸誘導体をいう。安定性は、たとえば、以下の試験、高速液クロマトグラフィー（HPLC）、薄層クロマトグラフィー（TLC）、核磁気共鳴（NMR）又は赤外線（IR）によって計測することができる。

40

【0021】

保護されたアミン官能基の「選択的解放」とは、安定な活性化カルバミン酸誘導体の保護されたアミン官能基だけを解放することができ、前記誘導体のカルバミン酸官能基を変更することのない解放をいう。以下「選択的解放」工程を「選択的脱保護」とも呼ぶ。

【0022】

保護基によって保護されたアミン官能基の選択的解放又は脱保護工程は、

50

- アミン官能基を保護するために使用される保護基、及び
 - アミン官能基の脱保護又は解放の間に使用される試薬
- に依存する。

【 0 0 2 3 】

保護基の開裂又は保護基の転換によるアミン官能基の解放は、文献に記載されている標準的方法にしたがって実施される。

【 0 0 2 4 】

本発明の方法の有利な実施態様によると、保護基によって保護されたアミン官能基を含有する安定な活性化カルバミン酸誘導体は、アミノ酸が保護されているアミノ酸誘導体から、以下の三つの工程

10

- N保護されたアミノ酸誘導体の-COOH基をCON₃基に転換してアジ化アシルを得る工程と、
- アジ化アシルの-CON₃基を-NCO基に転換してイソシアネートを得る工程と、
- - NCOイソシアネートを処理して前記安定なカルバミン酸誘導体を得る工程とを含む方法、たとえば以下に記す方法によって得られる。

【 0 0 2 5 】

本発明の調製方法の有利な実施態様によると、活性化カルバミン酸誘導体の保護されていない第一級又は第二級アミン官能基は、

- (1) 遊離形態、及び／又は
- (2) プロトン化形態、特に塩形態

20

で存在する。

【 0 0 2 6 】

プロトン化形態、特に塩形態の第一級又は第二級アミンを含有する活性化カルバミン酸誘導体の例として、特に、酢酸塩、塩酸塩又はトリフルオロ酢酸塩を挙げることができる。

【 0 0 2 7 】

プロトン化形態の保護されていない第一級又は第二級アミン官能基を含有する活性化カルバミン酸誘導体は単離することができるが、遊離形態の保護されていない第一級又は第二級アミン官能基を含有する活性化カルバミン酸誘導体は単離することができない。後者の場合、環化工程は、保護されていない第一級又は第二級アミン官能基を含有する少なくとも一つの活性化カルバミン酸誘導体が得られた直後に起こる。

30

【 0 0 2 8 】

本発明の有利な実施態様によると、環式尿素化合物を調製する方法は、選択的解放工程の間又は最後に

- 活性化カルバミン酸誘導体の分子の保護されていない第一級又は第二級アミン官能基と、前記活性化カルバミン酸誘導体の別の分子のカルバミン酸官能基との間、及び／又は
 - 活性化カルバミン酸誘導体の分子の保護されていない第一級又は第二級アミン官能基と、別の活性化カルバミン酸誘導体の分子のカルバミン酸官能基との間
- でホモオリゴマー化及び／又はヘテロオリゴマー化させて、保護されていない第一級又は第二級アミン官能基を含有するカルバミン酸の少なくとも一つのホモオリゴマー及び／又はヘテロオリゴマー誘導体を得る工程を含む。

40

【 0 0 2 9 】

したがって、有利な実施態様によると、本発明の調製方法は、選択的解放工程の間又は最後に

- 活性化カルバミン酸誘導体の分子の保護されていない第一級又は第二級アミン官能基と、前記活性化カルバミン酸誘導体の別の分子のカルバミン酸官能基との間でホモオリゴマー化させて、保護されていない第一級又は第二級アミン官能基を含有する少なくとも一つのホモオリゴマーカルバミン酸誘導体を得る工程、又は
- 保護されていない第一級又は第二級アミン官能基を含有する少なくとも一つのホモオリゴマーカルバミン酸誘導体及び少なくとも一つのヘテロオリゴマーカルバミン酸誘導体を得るため、活性化カルバミン酸誘導体の分子の保護されていない第一級又は第二級アミン

50

官能基と、前記活性化カルバミン酸誘導体の別の分子のカルバミン酸官能基との間の少なくとも一つのホモオリゴマー化工程ならびに一つの活性化カルバミン酸誘導体の分子の保護されていない第一級又は第二級アミン官能基と、別の活性化カルバミン酸誘導体の分子のカルバミン酸官能基との間の少なくとも一つのヘテロオリゴマー化工程を含む。

【0030】

したがって、保護されたアミン官能基の選択的解放の間又は最後に得られる二官能性非環式前駆体、すなわち遊離又はプロトン化形態の第一級又は第二級アミン官能基を含有するモノマー活性化カルバミン酸誘導体は、分子内環化工程の前に、分子間ホモ及び／又はヘテロオリゴマー化反応を受けて、ホモオリゴマー及び／又はヘテロオリゴマーニ官能性非環式前駆体を形成することができる。そして、このようにして得られた非環式ホモオリゴマー及び／又はヘテロオリゴマーカルバミン酸誘導体は、非環式非ホモオリゴマー及び／又は非ヘテロオリゴマーカルバミン酸誘導体と同様に、保護されていない第一級又は第二級アミン官能基とそれらのカルバミン酸官能基との反応によって分子内環化（又は大環化）を受けて、ホモオリゴマー及び／又はヘテロオリゴマー環式尿素を得る。10

【0031】

しかし、分子間ホモオリゴマー化及び／又はヘテロオリゴマー化反応ならびに分子内環化反応が起こるために、活性化カルバミン酸誘導体の解放された第一級又は第二級アミン官能基が、プロトン化形態ではなく、遊離形態になければならない。実質的に、遊離形態の第一級又は第二級アミン官能基は、分子間ホモオリゴマー化もしくはヘテロオリゴマー化反応又は分子内環化によって反応することができる。20

【0032】

したがって、選択的解放工程の最後に得られる活性化カルバミン酸誘導体が、遊離形態の保護されていない第一級又は第二級アミン官能基を含有する場合、ホモ及び／又はヘテロオリゴマー化ならびに分子内環化反応は、遊離形態の保護されていない第一級又は第二級アミン官能基を含有する活性化カルバミン酸誘導体の形成の直後に起こることができる。理由は、遊離形態の前記アミン官能基は活性化カルバミン酸基と反応することができるからである。

【0033】

選択的解放工程の最後に得られる活性化カルバミン酸誘導体がプロトン化形態の第一級又は第二級アミン官能基を含有する場合、予め、前記プロトン化形態のアミンを遊離形態に中和して、分子間ホモオリゴマー化及び／又はヘテロオリゴマー化反応ならびに分子内環化反応が起こることができるようとする必要がある。30

【0034】

環式尿素化合物の調製方法の有利な実施態様によると、活性化カルバミン酸誘導体がプロトン化形態の第一級又は第二級アミン官能基を含有する場合、ホモオリゴマー化及び／又はヘテロオリゴマー化工程は、プロトン化形態の第一級又は第二級アミン官能基を遊離形態の第一級又は第二級アミン官能基に中和して、遊離形態の保護されていない第一級又は第二級アミン官能基を含有する少なくとも一つのホモオリゴマー及び／又はヘテロオリゴマー誘導体を得ることによって実施される。40

【0035】

環式尿素化合物の調製方法のもう一つの有利な実施態様によると、活性化カルバミン酸誘導体がプロトン化形態の第一級又は第二級アミン官能基を含有する場合、環化工程は、プロトン化形態の第一級又は第二級アミン官能基を遊離形態の第一級又は第二級アミン官能基に中和することによって実施される。

【0036】

前記プロトン化アミン官能基の遊離形態への中和は、特に、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ルチジン、ピリジン、2，4，6-コリジン、N-メチルモルホリン、2，6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジン又はそれらの混合物からなる群より選択される塩基を使用して実施される。50

【0037】

さらには、第一級又は第二級アミン官能基を含有する活性化オリゴマー又はモノマーカルバミン酸誘導体の分子内環化の工程を実施するためには、特に、アセトニトリル(MeCN)、トルエン、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、テトラヒドロフラン(THF)、クロロホルム、ジクロロメタン、N-メチルピロリドン(NMP)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、酢酸エチル、メタノール、エタノール又はそれらの混合物からなる群より選択される溶媒を使用することが可能である。

【0038】

環化工程を実施するために使用される溶媒を以下「反応溶媒」又は「環化溶媒」と呼ぶ。

【0039】

したがって、プロトン化形態の保護されていない第一級又は第二級アミン官能基を含有する活性化カルバミン酸誘導体の分子内環化の工程は、

- アミンのプロトン化形態を遊離形態に中和するための塩基、及び
- 分子内環化のための反応溶媒

の存在で実施されるが、遊離形態の保護されていない第一級又は第二級アミン官能基を含有する活性化カルバミン酸誘導体の分子内環化の工程は、分子内環化のための反応溶媒を使用して直接実施される。

【0040】

本発明の方法の有利な実施態様によると、保護されていない第一級又は第二級アミン官能基を含有する活性化カルバミン酸誘導体の分子内環化の工程は、約-40～約40、特に約-20～約40、好ましくは約0～約20で実施される。

【0041】

本発明の方法のもう一つの有利な実施態様によると、分子内環化のための反応溶媒を含有する溶液中の、遊離形態の保護されていない第一級又は第二級アミン官能基を含有する活性化カルバミン酸誘導体の濃度は、約 10^{-6} M～約10M、特に約 10^{-5} M～約1M、好ましくは約 10^{-4} M～約1Mである。

【0042】

本発明の方法のもう一つの有利な実施態様によると、分子内環化のための反応溶媒及び塩基を含有する溶媒中の、プロトン化形態の保護されていない第一級又は第二級アミン官能基を含有する活性化カルバミン酸誘導体の濃度は、約 10^{-6} M～約10M、特に約 10^{-5} M～約1M、好ましくは約 10^{-4} M～約1Mである。

【0043】

分子内環化のための反応溶媒中の塩基の濃度は、約 10^{-6} M～約10M、特に約 10^{-5} M～約1M、好ましくは約 10^{-4} M～約1Mである。

【0044】

環式尿素化合物の調製方法の有利な実施態様によると、保護されたアミン官能基を含有する活性化カルバミン酸誘導体は、固体支持体上で合成され、(a)そのアミン官能基又は(b)そのカルバミン酸官能基又は(c)前記活性化カルバミン酸誘導体中に存在する他の官能基によって前記固体に化学結合する。

【0045】

「固体支持体」とは、化学反応が実施されるところのマトリックスをいうものと理解されなければならない。これは一般に、ろ過又は遠心分離、ひいては試薬及び樹脂上に形成した生成物の分離を可能にする不溶性固形ポリマーである。固体支持体の例として、ポリスチレン樹脂、ポリアクリルアミド、ポリエチレングリコール、セルロース、ガラス及びシリカを挙げることができる。

【0046】

本発明の調製方法の有利な実施態様によると、保護されたアミン官能基を含有する活性化カルバミン酸誘導体が固体支持体に化学結合している場合、

- そのアミン官能基により、選択的解放工程は、支持体に対する前記誘導体のアミン官能基の開裂を含み、

10

20

30

40

50

- そのカルバミン酸官能基により、環化工程は、支持体に対する前記誘導体のカルバミン酸官能基の開裂を含み、
- アミン又はカルバミン酸官能基以外の官能基、たとえばヒドロキシル官能基、アミド官能基又はカルボキシル官能基により、支持体に対する前記官能基の開裂は、選択的解放又は環化工程のいずれか一方の間又は最後に起こることができる。

【0047】

本発明の調製方法のもう一つの有利な実施態様によると、活性化カルバミン酸誘導体のアミン官能基は、

- カルバメート ($\text{ROCO}-$) 基 (式中、R は、tert - ブチル、9 - フルオレニルメチル、ベンジル、アリル、tert - ブチルジメチルシリル、エチル、2 , 2 , 2 - トリクロロエチル、2 - (トリメチルシリル) エチル基である)、
- 保護されるアミン官能基が第二級アミンである場合、式 $\text{R}-\text{N}^<$ の第三級アミン基又は、保護されるアミン官能基が第一級アミンである場合、式 $\text{R}-\text{R}-\text{N}^-$ の第三級アミン基 (R 及び R' は、それぞれ、ベンジル、4 - メトキシベンジル、2 , 4 - ジメトキシベンジル、ジフェニルメチル、パラメトキシフェニル、3 , 4 - ジメトキシベンジル又は 9 - フェニル - 9 - フルオレニルからなる群より選択される保護基を表す)、
- アミド基、
- ニトロ基、
- アジド基、
- トリチル基、
- オルト (又はパラ) - ニトロフェニルスルホニル基、
- トシリル基、
- フタルイミド基、又は
- シアノ基

の形態で保護される。

【0048】

保護基の開裂によるアミン官能基の解放は、文献に記載された標準的方法にしたがって実施される。これに関して、アミン官能基の保護基及びそれらの脱保護方法を網羅した「Protecting groups」と題する P. J. Kocienski による著作 (Thieme 版) を参照することができる。

【0049】

例として、特に、

- トリフルオロ酢酸塩又は塩酸塩形態の対応するアミンの取得に至る、酸性条件 (3 ~ 4 M 有機溶媒中のトリフルオロ酢酸又は塩酸溶液) 中での tert - ブトキシカルボニル基 ($\text{R}-\text{OCO}-$ 、R = tert - ブチル基) (Boc 基とも呼ばれる) の脱保護、
- 解放された第一級又は第二級をプロトン化する、又はプロトン化しないために酸を添加する、又は添加しない、Pd / C の存在における接触水素化による、1 又は 2 個のベンジル基を含有するベンジルオキシカルボニル基 ($\text{R}-\text{OCO}-$ 、R = ベンジル基) (Z 基とも呼ばれる) 又は第三級アミン (式 $\text{R}-\text{N}^<$ 又は $\text{R}-\text{R}-\text{N}^-$) の脱保護

を参照することができる。

【0050】

隠れた形態のアミンとして働く化学基、たとえばニトロ、シアノ、アミド又はアジド基の転換によるアミン官能基の解放を特に以下の例で記載する。しかし、以下に記す転換を達成することができる方法が数多くあるため ("Textbook of Practical Organic Chemistry" de Vogel, (5th edition), 1989)、これらの例は限定的ではない。

【0051】

アミン官能基の解放は、たとえば、Pd / C 及び PtO₂ の存在における接触水素化による、ニトロ又はシアノ基のアミンへの還元によって実施することができる。

【0052】

アミド基のアミン基への転換は、ホフマン転位によって、たとえばアミドを水 / アセトニ

10

20

30

40

50

トリル混合物中でヨードベンジルビストリフルオロアセテートで処理することによって実施することができる。

【0053】

アジド基のアミン基への還元は、種々の方法によって、たとえば接触水素化又は水素化リチウムアルミニウムによる処理によって実施することができる。

【0054】

本発明はまた、少なくとも7個の原子、特に7～50個の原子、好ましくは7～20個の原子の環を含み、前記環が、少なくとも1個のアミド官能基及び少なくとも1個の尿素官能基を含み、各アミド又は尿素官能基が、もっとも近くの隣接するアミド又は尿素官能基から少なくとも1個の炭素原子、特に1～4個の炭素原子によって分けられている環式尿素化合物に関する。 10

【0055】

特に、本発明は、少なくとも7個の原子、特に7～50個の原子、好ましくは7～10個の原子の環を含み、前記環が、少なくとも1個の炭素原子、特に1～4個の炭素原子によつて互いに分けられている1個のアミド官能基及び1個の尿素官能基を含む環式尿素化合物に関する。

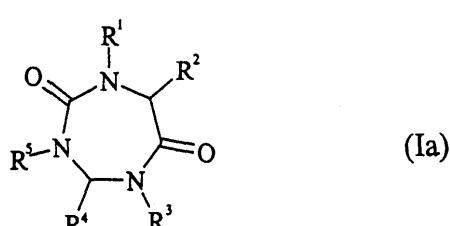
【0056】

これに関して、本発明は、式(Ia)

【0057】

【化22】

20



【0058】

(式中、R¹、R²、R³、R⁴及びR⁵基は、互いに独立して、

a) - 水素、

30

b) - ハロゲン、

c) - 天然又は非天然アミノ酸から選択されるアミノ酸の保護された又は保護されていない側鎖、

d) - 非置換であるか、-COOR_a、-CONHR_a、-OR_a、-NHR_a、-NH(CO)R_a、-NHC(O)R_a、環構造が炭素原子5～20個、ハロゲン原子1個及びR_bCO-基(R_bは炭素原子1～10個を含む)を含むアリールもしくはヘテロアリール基、ニトリル、グアニジノ又はニトロ基を含む一以上の置換基によって置換されている直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基(C1～C20)、

e) - 環構造が炭素原子5～20個を含む、非置換であるか、上記置換基及びシアノ又はアミジン基によって置換されているアリール基、

40

f) - アルケニル又はアルキニル基(C1～C6)

g) - スルホニル基(R_cSO₂)

h) - アシリル基(R_cCO)

i) - OR_b基

j) - NH₂基

k) - COOR_b

l) - CONHR_b

m) - CH₂CONH₂

を表すことができ、

R_a及びR_bは、互いに独立して、水素、アリル、ベンジル、tert-ブチル、フルオレニル

50

メチル、ベンジルオキシメチル、tert - ブチルジメチルシリル、2 - エトキシエチル、メトキシメチル、2 - メトキシエトキシメチル、テトラヒドロピラン - 2 - イル、トリメチルシリル、トリエチルシリル、2 - (トリメチルシリル)エチル、トリチル、2, 2, 2 - トリクロロエチル、トシリル、オルト(又はパラ) - ニトロフェニルスルホニル又は炭素原子1 ~ 20個のアルキル基又は環構造が炭素原子5 ~ 20個を含むアリール基を表し、R_cは、炭素原子1 ~ 20個のアルキル基又は環構造が炭素原子5 ~ 20個を含むアリール基又はヘテロアリール、アリールアルキルもしくはヘテロアリールアルキル基を表し、R¹、R²、R³及びR⁴基はまた、以下の分子内環化

1 / R¹とR²との間の環化、及び / 又は

2 / R³とR⁴との間の環化

を形成することができる)

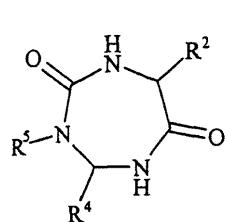
で示される環式尿素化合物であって、式(Ia)中に一以上の不斉炭素原子が存在する場合、独立して、R配置(右回り)又はS配置(左回り)のいずれかであることができる環式尿素化合物に関する。

【0059】

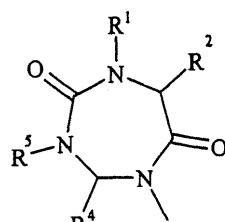
一般式(Ia)に対応する環式尿素化合物の有利な群は、より具体的には式(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)

【0060】

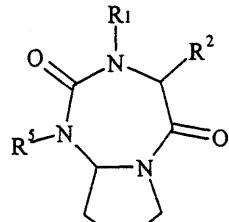
【化23】



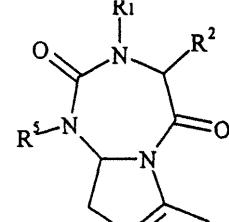
Ia



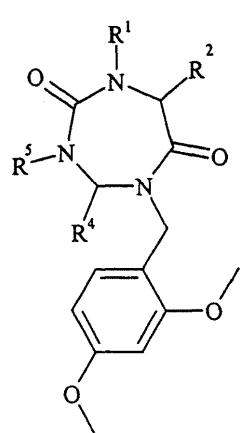
Ib



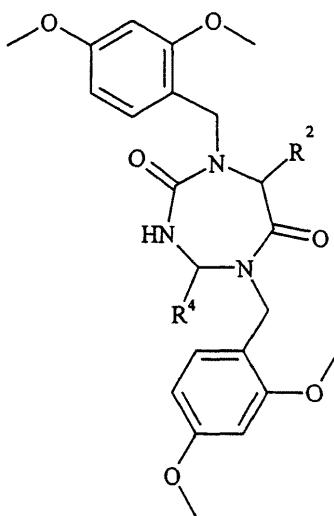
Ic



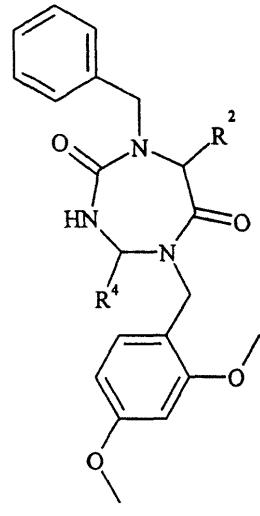
Id



Ie



If



Ig

【0061】

(式中、R¹、R²、R⁴及びR⁵基は、上記意味を有し、

R¹及びR²基はまた、分子内環化を形成することができる)

に対応する環式尿素化合物であって、式(Ib) ~ (Ih)中に一以上の不斉炭素原子が存在する場合、独立して、R配置(右回り)又はS配置(左回り)のいずれかであることができる環式尿素化合物によって構成される。

10

20

30

40

50

【0062】

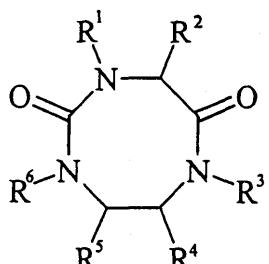
上及び下で表す化合物中、結合<<->>は、メチル基を表し、<<-C H₃>>と表すこともできる。

【0063】

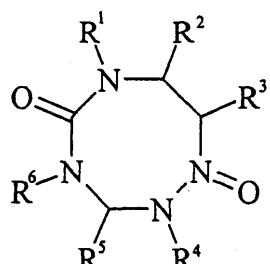
本発明はまた、式(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)

【0064】

【化24】

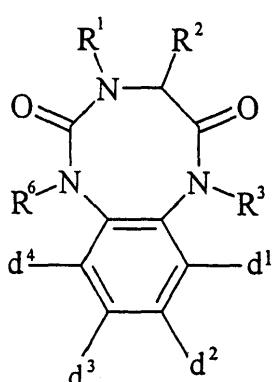


IIa

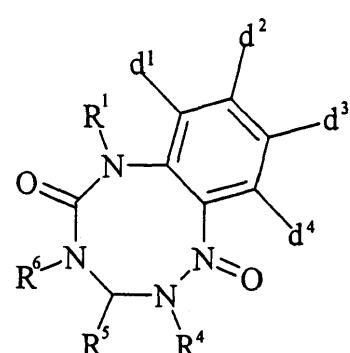


IIb

10



IIc



IId

20

30

【0065】

(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵及びR⁶基は、R¹～R⁵基に関して上記した意味を有し、

R¹、R²、R³、R⁴基及びR⁵はまた、以下の分子内環化

1 / R¹とR²との間の環化、又は

2 / R²とR³との間の環化、及び/又は

3 / R⁴とR⁵との間の環化、又は

4 / R⁵とR⁶との間の環化

を形成することができ、

d¹、d²、d³及びd⁴基は、互いに独立して、ニトロ、炭素原子1～4個のアルキル基、特にメチル、炭素原子1～7個のアルコキシ基、特にメトキシ、炭素原子5～10個のアリールオキシ基、特にベンジルオキシ、ハロゲン基、たとえばフルオロ、ブロモ、クロロもしくはヨード、CN、グアニジノ、NHR_a、NHCOOR_a、COOR_a又はOR_a基を表すことができ、

R_aは、上記意味を有する)

で示される環式尿素化合物であって、式(IIa)～(IId)中に一以上の不斉炭素原子が存在する場合、独立して、R配置(右回り)又はS配置(左回り)のいずれかであることができる環式尿素化合物に関する。

【0066】

40

50

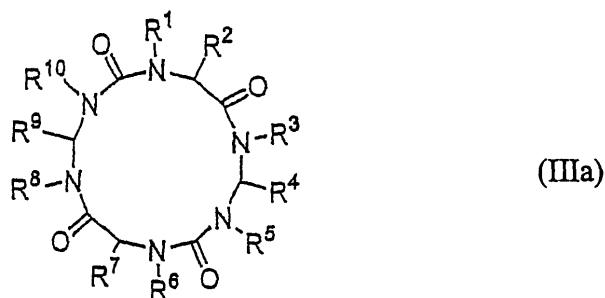
本発明はまた、少なくとも 14 個の原子、特に 14 ~ 30 個の原子、好ましくは 14 ~ 20 個の原子の環を含み、前記環が、2 個のアミド官能基及び 2 個の尿素官能基を含み、各アミド又は尿素官能基が、もっとも近くの隣接するアミド又は尿素官能基から少なくとも 1 個の炭素原子、特に 1 ~ 4 個の炭素原子によって分けられている環式尿素化合物に関する。

(0 0 6 7)

これに関して、本発明は、式(IIIa)

〔 0 0 6 8 〕

【化 2 5】



【 0 0 6 9 】

(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹及びR¹⁰基は、R¹～R⁵基に関して上記した意味を有し、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 基はまた、以下の分子内環化
 $1 / R^1$ と R^2 との間の環化、及び / 又は

2 / R^3 と R^4 との間の環化、及び / 又は

3 / R⁶とR⁷との間の環化、及び / 又は

4 / R⁸とR⁹との間の環化

を形成することができる)

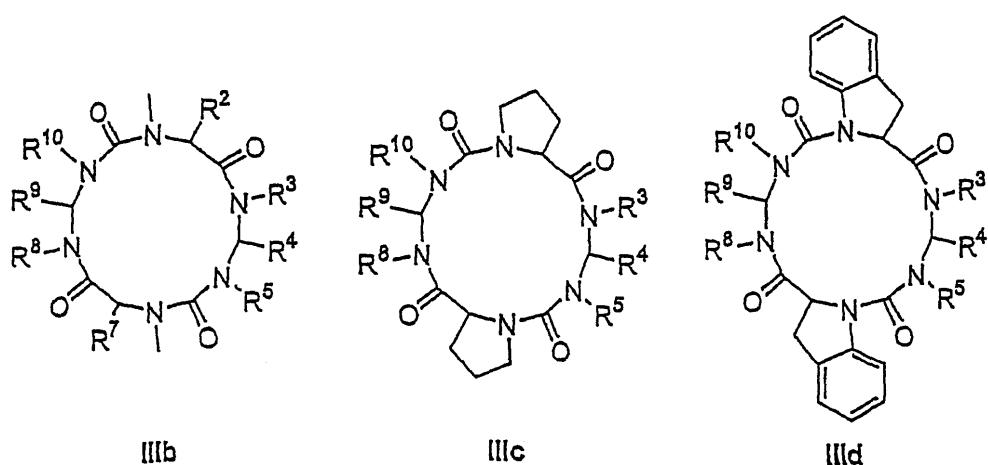
で示される環式尿素化合物であって、式(IIIa)中に一以上の不斉炭素が存在する場合、独立して、R配置(右回り)又はS配置(左回り)のいずれかであることができる環式尿素化合物に関する。

[0 0 7 0]

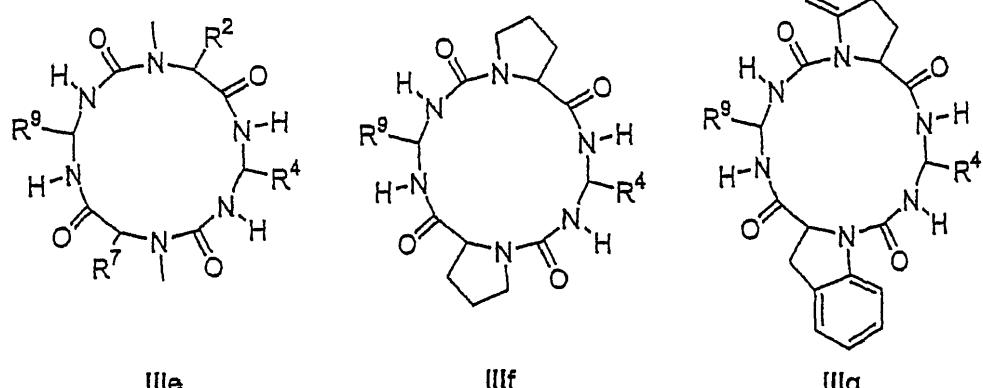
一般式 (IIIa) に対応する環式尿素化合物の有利な群は、より具体的には式 (IIIb)、(IIIf)、(IIId)、(IIIf)、(IIIf) 及び (IIIf)

【 0 0 7 1 】

【化 2 6】



10



20

【0072】

(式中、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁷、R⁸、R⁹及びR¹⁰基は、R¹～R⁵基に関して上記した意味を有し、

30

R³、R⁴、R⁷、R⁸及びR⁹基はまた、一般式(IIIa)の化合物のR¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸及びR⁹基に関して上記で定義した分子内環化を形成することができる。)

に対応する環式尿素化合物であって、式(IIIb)～(IIIfg)中に一以上の不斉炭素原子が存在する場合、独立して、R配置(右回り)又はS配置(左回り)のいずれかであることができる環式尿素化合物によって構成される。

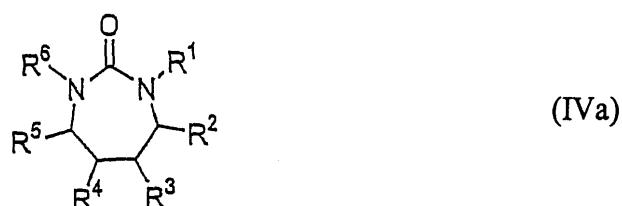
【0073】

本発明はまた、7個の原子を有する環からなり、尿素官能基を含み、式(IVa)

【0074】

【化27】

40



(IVa)

【0075】

(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵及びR⁶は、R¹～R⁵基に関して上述した意味を有し、ただし、R³＝R⁴＝OHであるならば、R²はR⁵とは異ならなければならず、

50

R¹、R²、R³、R⁴及びR⁵基はまた、以下の分子内環化
 1 / R¹とR²との間の環化、及び／又は
 2 / R²とR³との間の環化、及び／又は
 3 / R³とR⁴との間の環化、及び／又は
 4 / R⁴とR⁵との間の環化
 を形成することができる)

で示される環式尿素化合物であって、式(IVa)中に一以上の不斉炭素が存在する場合、独立して、R配置(右回り)又はS配置(左回り)のいずれかであることができる環式尿素化合物に関する。

【0076】

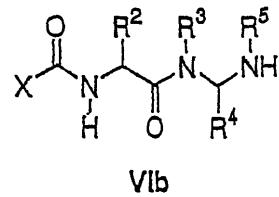
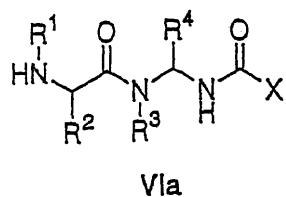
10

有利な実施態様によると、本発明の調製方法に伴う保護されていない第一級又は第二級アミン官能基を含有する活性化カルバミン酸誘導体は、

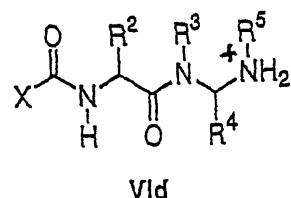
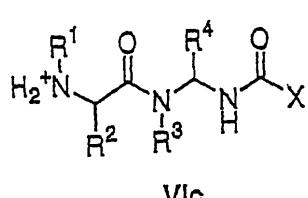
- 以下の式(VIa)、(VIb)、(VIc)又は(VId)

【0077】

【化28】



20



30

【0078】

(式中、X基は、活性化カルバミン酸誘導体構造を誘導体に与える基を表し、前記X基は、場合によっては少なくとも1個のニトロ基又は少なくとも1個のハロゲンによって置換されたフェノール類又は固体支持体にグラフトされたヒドロキシリルアミン誘導体もしくはベンジルアルコール誘導体から特に選択される、より具体的には以下の化合物、N-ヒドロキシスクシンイミド、フェノール、ペンタフルオロフェノール、ペンタクロロフェノール、p-ニトロフェノール、2,4-ジニトロフェノール、2,4,5-トリクロロフェノール、2,4-ジクロロ-6-ニトロフェノール、ヒドロキシ-1,2,3-ベンゾトリアゾール、1-オキソ-2-ヒドロキシジヒドロベンゾトリアゾン(HODhbtt)、7-アザ-1-ヒドロキシ-ベンゾトリアゾール(HOAt)、4-アザ-1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(4-HOAt)、イミダゾール、テトラゾール及びWANG樹脂から選択される化合物から製造され、

R¹、R²、R³、R⁴及びR⁵基は、R¹～R⁵基に関して上述した意味を有する)

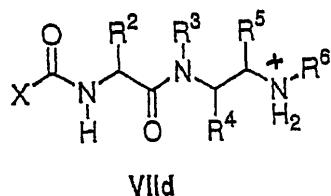
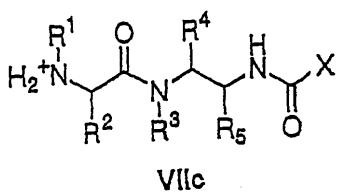
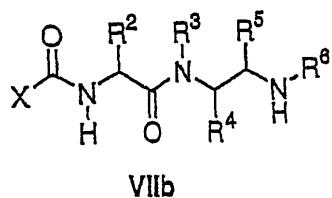
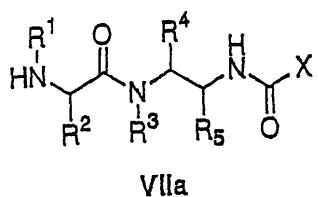
の一つに対応するか(上記で定義した式(Ia)～(Ih)の化合物を得るため)、

- 以下の式(VIIa)、(VIIb)、(VIIc)又は(VIId)

【0079】

【化29】

40



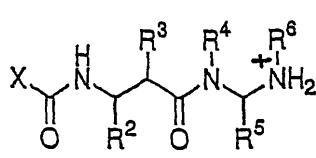
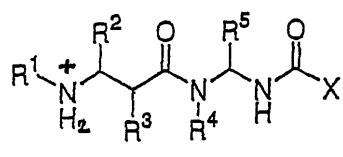
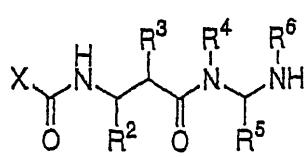
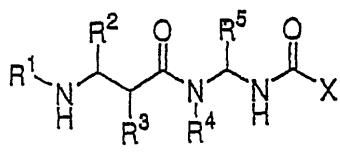
10

【0080】

(式中、Xは、上記で定義したとおりであり、
 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 基は、 R^1 ～ R^5 基に関して上述した意味を有する)
 の一つに対応するか(上記で定義した式(IIa)の化合物を得るため)、
 -以下の式(VIIa)、(VIIb)、(VIIc)又は(VIId)

【0081】

【化30】



20

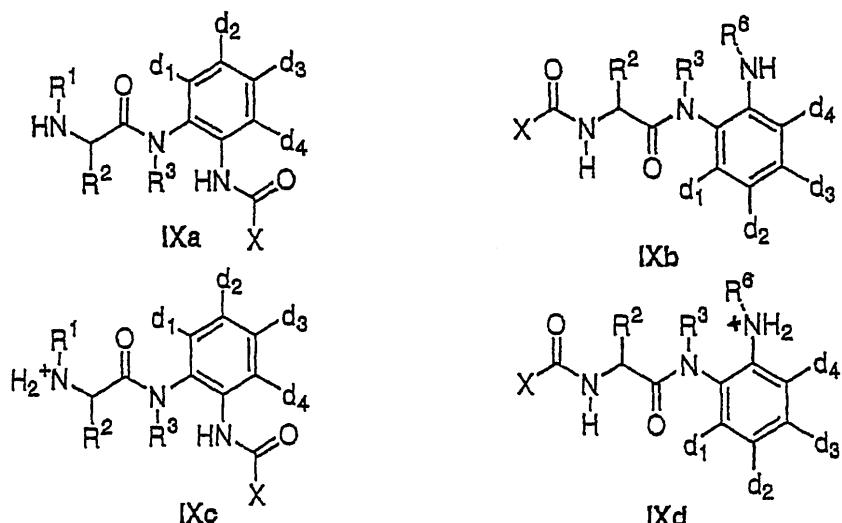
【0082】

(式中、Xは、上記で定義したとおりであり、
 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 基は、 R^1 ～ R^5 基に関して上述した意味を有する)
 の一つに対応するか(上記で定義した式(IIb)の化合物を得るため)、
 -以下の式(IXa)、(IXb)、(IXc)又は(IXd)

【0083】

【化31】

30

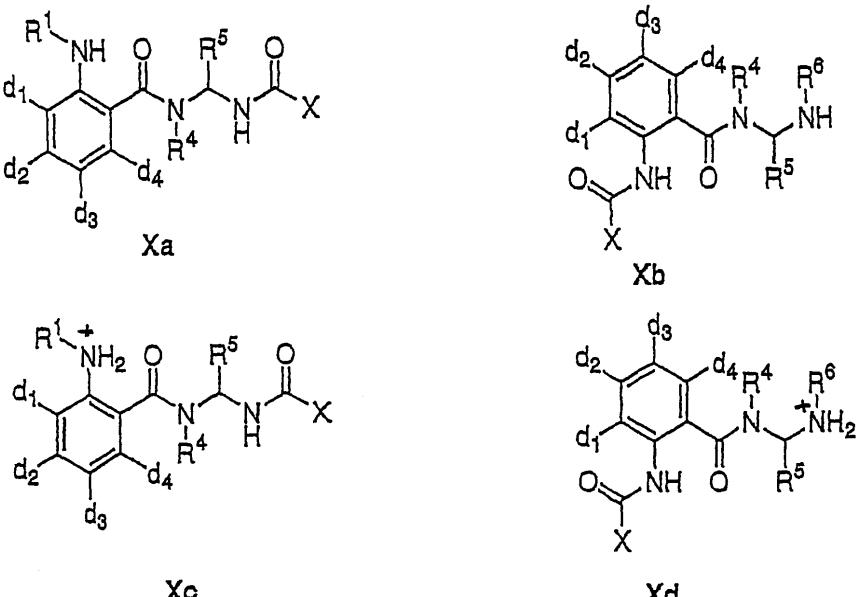


【0084】

(式中、Xは、上記で定義したとおりであり、
R¹、R²、R³及びR⁶基は、R¹～R⁵基に関して上述した意味を有し、
d¹、d²、d³及びd⁴基は、上述した意味を有する)
の一つに対応するか(上記で定義した式(IId)の化合物を得るため)、
-以下の式(Xa)、(Xb)、(Xc)又は(Xd)

【0085】

【化32】



【0086】

(式中、Xは、上記で定義したとおりであり、
R¹、R⁴、R⁵及びR⁶基は、R¹～R⁵基に関して上述した意味を有し、
d¹、d²、d³及びd⁴基は、上述した意味を有する)
の一つに対応するか(上記で定義した式(IId)の化合物を得るため)、
-以下の式(XIa)、(XIb)、(XIc)、(XIc)

【0087】

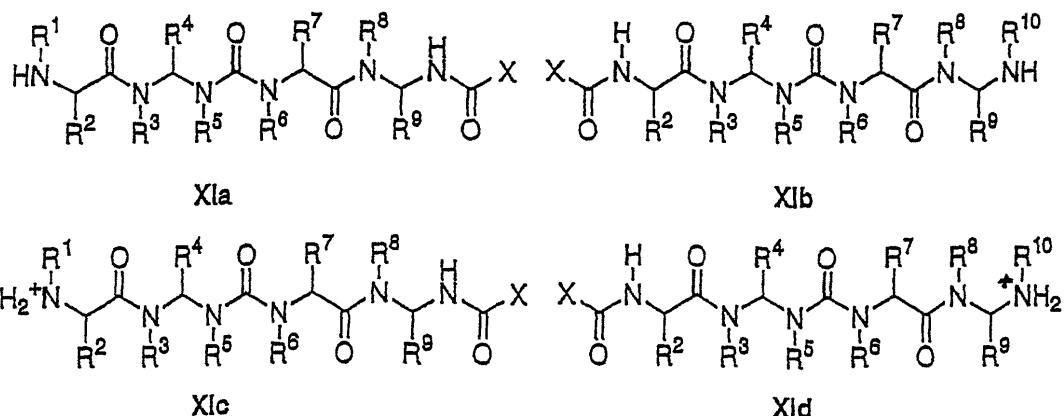
【化33】

10

20

30

40



10

【0088】

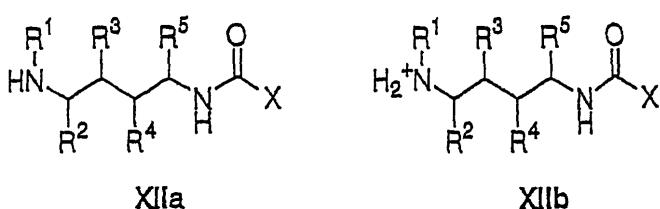
(式中、Xは、上記で定義したとおりであり、
R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹及びR¹⁰基は、R¹～R⁵基に関して上述した意味を有する)

の一つに対応するか(上記で定義した式(IIIa)～(IIIg)の化合物を得るため)、
-以下の式(XIIa)又は(XIIb)

【0089】

【化34】

20



【0090】

(式中、Xは、上記で定義したとおりであり、
R¹、R²、R³、R⁴及びR⁵基は、R¹～R⁵基に関して上述した意味を有する)

30

の一つに対応する(上記で定義した式(IVa)の化合物を得るため)。

【0091】

本発明の有利な実施態様によると、式(VIa)、(VIb)、(VIC)、(VID)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIc)、(VIIId)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)、(VIIIId)、(IXa)、(IXb)、(IXc)、(IXd)、(Xa)、(Xb)、(Xc)、(Xd)、(XIa)、(XIb)、(XIc)、(XIId)、(XIIa)、(XIIb)の保護されていない第一級又は第二級アミン官能基を含有する活性化カルバミン酸誘導体は、以下に記す条件の下で、対応する安定な活性化カルバミン酸誘導体の保護されたアミン官能基の選択的解放によって得られる。

【0092】

40

化合物(VIIa)、(VIIb)、(VIIc)、(VIIId)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)、(VIIIId)、(IXa)、(IXb)、(IXc)、(IXd)、(Xa)、(Xb)、(Xc)、(Xd)、(XIa)、(XIb)、(XIc)、(XIId)、(XIIa)及び(XIIb)を得るために使用される保護基及び脱保護溶媒の例を以下に記す。

【0093】

安定な活性化カルバミン酸誘導体のアミン官能基は、有利には、オキシカルボニル基(たとえばtert-ブトキシカルボニル(Boc)基又はベンジルオキシカルボニル(Z)基)又はベンジル基によって保護されるか、ニトロ、シアノ又はアジド基の形態で隠蔽される。二つの脱保護方法が本発明の方法にしたがって有利に使用される。

【0094】

50

Boc基は、約0～約40で、酸加水分解（たとえば、トリフルオロ酢酸（TFA）又はTFA/ジクロロメタン混合物又は有機溶媒（ジオキサン、エーテルなど）中の塩酸（HCl）溶液を使用する）によって脱保護されて、プロトン化第一級又は第二級アミン官能基を含有するカルバミン酸誘導体がトリフルオロ酢酸塩又は塩酸塩形態で得られる。

【0095】

水素化は、Z及びベンジル基の開裂ならびにニトロ、シアノ又はアジド基の還元に使用される。水素化は、溶媒、たとえばエタノール、メタノール、ジメチルホルムアミド（DMF）、酢酸エチル、テトラヒドロフラン（THF）、クロロホルム又は前記溶媒の混合物中、PtO₂、Pd/Cタイプの触媒を使用して、約0～約40及び約1バールから約100バールで実施することができる。水素化中に加えられる酸（HCl又は酢酸）の非存在では、脱保護は、排他的に、遊離形態の第一級又は第二級アミン官能基を含有するカルバミン酸誘導体に至る。HCl又は酢酸当量の添加は、プロトン化第一級又は第二級アミン官能基を含有するカルバミン酸誘導体を酢酸塩又は塩酸塩形態で得ることを可能にする。

【0096】

式

- (VIa)、(VIb)、(VIc)、(VId)、
- (VIIa)、(VIIb)、(VIIc)、(VIIId)、
- (VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIf)、(VIIId)、
- (IXa)、(IXb)、(IXc)、(IXd)、
- (Xa)、(Xb)、(Xc)、(Xd)、
- (XIa)、(XIb)、(XIc)、(XIId)、
- (XIIa)、(XIIb)

のプロトン化形態の保護されていない第一級又は第二級アミン官能基を含有する活性化カルバミン酸誘導体を環化させて式

- (Ia)～(Ih)、
- (IIa)、
- (IIb)、
- (IIc)、
- (IId)、
- (IIIa)～(IIIf)、
- (IVa)

を含有する活性化カルバミン酸誘導体を得る環化は、以下に記す条件で実施される。

【0097】

プロトン化形態の第一級又は第二級アミン官能基を含有するカルバミン酸誘導体、すなわち式(VIc)、(VId)、(VIIc)、(VIIId)、(VIIIf)、(VIIId)、(IXc)、(IXd)、(Xc)、(Xd)、(XIc)、(XIId)又は(XIIb)の誘導体は、
- アセトニトリル（MeCN）、トルエン、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、テトラヒドロフラン（THF）、クロロホルム、ジクロロメタン、N-メチルピロリドン（NMP）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、酢酸エチル、メタノール、エタノール又はそれらの混合物からなる群より特に選択される環化溶媒中に可溶性にされたのち、

- 塩基を含有する溶液、特に、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ルチジン、ピリジン、2,4,6-コリジン、N-メチルモルホリン、2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジン又はそれらの混合物からなる群より選択される溶液及び上記で定義した反応溶媒に約-20～約20、特に約0～20で滴下される。

【0098】

プロトン化形態の第一級又は第二級アミノ酸官能基を含有するカルバミン酸誘導体の環化溶媒中の濃度は、約10⁻⁴M～約1M、特に約10⁻³M～約1Mである。

【0099】

10

20

30

40

50

環化溶媒中の塩基の濃度は、約 10^{-6} M～約10M、特に約 10^{-5} M～約1M、好ましくは約 10^{-4} M～約1Mである。

【0100】

遊離形態の第一級又は第二級アミン官能基を含有するカルバミン酸誘導体、すなわち式(VIa)、(VIb)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIIa)、(VIIIb)、(IXa)、(IXb)、(Xa)、(Xb)、(XIa)、(XIb)又は(XIIa)の誘導体の環化条件は、塩基の存在で作用させる必要がない点でだけが、プロトン化形態の第一級又は第二級アミン官能基を含有するカルバミン酸誘導体に関して上述した条件と異なる。

【0101】

もう一つの有利な実施態様によると、本発明は、上記で定義した式(IIIa)～(IIIg)¹⁰の環式尿素化合物を調製するための上記で定義した方法であって、ホモオリゴマー化又はヘテロオリゴマー化反応の最後に、上記に定義した式(VIa)、(VIb)、(VIc)又は(VId)の少なくとも一つに対応する、第一級又は第二級アミン官能基を含有する少なくとも一つの活性化カルバミン酸誘導体から前記化合物(IIIa)～(IIIg)を得ることを特徴とする方法に関する。

【0102】

このようにして得られたホモ又はヘテロオリゴマーの式(IIIa)～(IIIg)の環式尿素化合物への環化だけでなく、式(VIa)、(VIb)、(VIc)又は(VId)²⁰の第一級又は第二級アミン官能基を含有する活性化カルバミン酸誘導体のホモオリゴマー化又はヘテロオリゴマー化反応は、-CO-NR³結合が大部分はトランス配置をとる式(VIa)、(VIb)、(VIc)又は(VId)のカルバミン酸誘導体に関して推奨される。

【0103】

ホモオリゴマー化又はヘテロオリゴマー化反応は、有利には、環化溶媒中の式(VIa)、(VIb)、(VIc)又は(VId)²¹の活性化カルバミン酸誘導体の低い濃度、すなわち、約 10^{-3} M～約 10^{-5} Mの場合に、約0～約20で実施される。

【0104】

有利な実施態様によると、本発明の調製方法は、

保護されていない第一級又は第二級アミン官能基を含有する活性化カルバミン酸誘導体を環化させて、式-NH-CO-N<又は-NH-CO-NH-の尿素官能基を環中に含む環式尿素化合物に至る工程と、³⁰

上記環化工程の最後に得られる環式尿素化合物の尿素官能基に含まれる-NH-基の水素をアルキル化する工程と
を含むことを特徴とする。

【0105】

環化工程の最後に得られる環式尿素化合物の尿素官能基に含まれる-NH-基の水素をアルキル化する工程は、適した塩基の存在で環式尿素のNH官能基に対してアルキル化剤を反応させることからなる。

【0106】

アルキル化剤の例として、ハロゲン化誘導体を特に挙げることができ、このときハロゲン基は一般に塩素、臭素又はヨウ素である。⁴⁰

【0107】

塩基の例として、非プロトン性溶媒、たとえばテトラヒドロフラン(THF)、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N-メチルピロリドン、ジメトキシエタン(DME)中、又は炭酸カリウム(K₂CO₃)、炭酸ナトリウム(Na₂CO₃)又はカリ(KOH)での相転移条件下、

- 金属水素化物、たとえば水素化ナトリウム(NaH)、
- 金属アルコラート、たとえばナトリウムメタノラート又はカリウムtert-ブタノラート、
- ナトリウム、リチウム又はカリウムビス(トリメチルシリル)アミド、
- フッ化カリウム担持アルミナ(KF/Al₂O₃)

からなる群より選択される塩基を特に挙げることができる。

【0108】

有利な実施態様によると、上記式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、
(If)、(Ig)及び(Ih)の環式尿素化合物の調製方法は、より具体的には、

- 式(VIa)又は(VIc)の保護されていない第一級又は第二級アミン官能基を含有する活性化カルバミン酸誘導体、又は

- 式(VIb)又は(VId)の保護されていない第一級又は第二級アミン官能基を含有する活性化カルバミン酸誘導体

を環化させて、それぞれ、

- 式-NH-CO-NR¹-の尿素官能基を環中に含む尿素化合物、又は

- 式-R⁵N-CO-NH-の尿素官能基を環中に含む環式尿素化合物

に至る工程と、

- R⁵基を含むアルキル化剤を使用する環化工程の最後に得られる式-NH-CO-NR¹-の尿素官能基の水素、又は

- R¹基を含むアルキル化剤を使用する環化工程の最後に得られる式-R⁵N-CO-NH-の尿素官能基の水素

をそれぞれアルキル化して、上記尿素官能基-(R⁵N-CO-NR¹)-、R¹及びR⁵基を環中に含む式(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)及び(Ih)の環式尿素化合物を得る工程と

からなることを特徴とする。

【0109】

有利な実施態様によると、式(IIa)の環式尿素化合物の調製方法は、より具体的には、

- 式(VIIa)又は(VIIc)の保護されていない第一級又は第二級アミン官能基を含有する活性化カルバミン酸誘導体、又は

- 式(VIId)又は(VIIb)の保護されていない第一級又は第二級アミン官能基を含有する活性化カルバミン酸誘導体

を環化させて、それぞれ、

- 式-NH-CO-NR¹-の尿素官能基を環中に含む尿素化合物、又は

- 式-R⁶N-CO-NH-の尿素官能基を環中に含む環式尿素化合物

に至る工程と、

- R⁶基を含むアルキル化剤を使用する環化工程の最後に得られる式-NH-CO-NR¹-の尿素官能基の水素、又は

- R¹基を含むアルキル化剤を使用する環化工程の最後に得られる式-R⁶N-CO-NH-の尿素官能基の水素

をそれぞれアルキル化して、上記尿素官能基-(R⁶N-CO-NR¹)-、R¹及びR⁶基を環中に含む式(IIa)の環式尿素化合物を得る工程と

からなることを特徴とする。

【0110】

有利な実施態様によると、式(IIb)の環式尿素化合物の調製方法は、より具体的には、

- 式(VIIIa)又は(VIIIc)の保護されていない第一級又は第二級アミン官能基を含有する活性化カルバミン酸誘導体、又は

- 式(VIIId)又は(VIIIb)の保護されていない第一級又は第二級アミン官能基を含有する活性化カルバミン酸誘導体

を環化させて、それぞれ、

- 式-NH-CO-NR¹-の尿素官能基を環中に含む尿素化合物、又は

- 式-R⁶N-CO-NH-の尿素官能基を環中に含む環式尿素化合物

に至る工程と、

- R⁶基を含むアルキル化剤を使用する環化工程の最後に得られる式-NH-CO-NR¹-の尿素官能基の水素、又は

- R¹基を含むアルキル化剤を使用する環化工程の最後に得られる式-R⁶N-CO-NH-

10

20

30

40

50

- の尿素官能基の水素

をそれぞれアルキル化して、尿素官能基 - (R⁶N - CO - NR¹) - を環中に含む式(II b)の環式尿素化合物を得る工程と
からなることを特徴とする。

【0111】

有利な実施態様によると、式(IIc)の環式尿素化合物の調製方法は、より具体的には、
 - 式(IXa)又は(IXc)の保護されていない第一級又は第二級アミン官能基を含有する活性化カルバミン酸誘導体、又は
 - 式(IXb)又は(IXd)の保護されていない第一級又は第二級アミン官能基を含有する活性化カルバミン酸誘導体
 を環化させて、それぞれ、
 - 式-NH-CO-NR¹-の尿素官能基を環中に含む尿素化合物、又は
 - 式-R⁶N-CO-NH-の尿素官能基を環中に含む環式尿素化合物
 に至る工程と、

- R⁶基を含むアルキル化剤を使用する環化工程の最後に得られる式-NH-CO-NR¹-の尿素官能基の水素、又は
 - R¹基を含むアルキル化剤を使用する環化工程の最後に得られる式-R⁶N-CO-NH-の尿素官能基の水素

をそれぞれアルキル化して、尿素官能基 - (R⁶N - CO - NR¹) - を環中に含む式(II c)の環式尿素化合物を得る工程と
からなることを特徴とする。

【0112】

有利な実施態様によると、式(IId)の環式尿素化合物の調製方法は、より具体的には、
 - 式(Xa)又は(Xc)の保護されていない第一級又は第二級アミン官能基を含有する活性化カルバミン酸誘導体、又は
 - 式(Xb)又は(Xd)の保護されていない第一級又は第二級アミン官能基を含有する活性化カルバミン酸誘導体
 を環化させて、それぞれ、

- 式-NH-CO-NR¹-の尿素官能基を環中に含む環式尿素化合物、又は
 - 式-R⁶N-CO-NH-の尿素官能基を環中に含む環式尿素化合物
 に至る工程と、

- R⁶基を含むアルキル化剤を使用する環化工程の最後に得られる式-NH-CO-NR¹-の尿素官能基の水素、又は
 - R¹基を含むアルキル化剤を使用する環化工程の最後に得られる式-R⁶N-CO-NH-の尿素官能基の水素

をそれぞれアルキル化して、尿素官能基 - (R⁶N - CO - NR¹) - を環中に含む式(II d)の環式尿素化合物を得る工程と
からなることを特徴とする。

【0113】

有利な実施態様によると、式(IIIf)、(IIIf)、(IIIf)、(IIId)、(IIIf)、(IIIf)
 及び(IIIf)及び(IIIf)の環式尿素化合物の調製方法は、より具体的には、
 - 式(XIa)又は(XIc)の保護されていない第一級又は第二級アミン官能基を含有する活性化カルバミン酸誘導体、又は
 - 式(XIb)又は(XId)の保護されていない第一級又は第二級アミン官能基を含有する活性化カルバミン酸誘導体
 を環化させて、それぞれ、

- 式-NH-CO-NR¹-の尿素官能基を環中に含む環式尿素化合物、又は
 - 式-R¹⁰N-CO-NH-の尿素官能基を環中に含む環式尿素化合物
 に至る工程と、

- R¹⁰基を含むアルキル化剤を使用する環化工程の最後に得られる式-NH-CO-N

10

20

30

40

50

R^1 - の尿素官能基の水素、又は

- R^1 基を含むアルキル化剤を使用する環化工程の最後に得られる式 - $R^{10}N - CO - NH$ - の尿素官能基の水素

をそれぞれアルキル化して、上記尿素官能基 - ($R^{10}N - CO - NR^1$) - 、 R^1 及び R^{10} を環中に含む式 (IIIa) 、 (IIIb) 、 (IIIC) 、 (IIId) 、 (IIIE) 、 (IIIf) 及び (II Ig) の環式尿素化合物を得る工程とからなることを特徴とする。

【0114】

有利な実施態様によると、式 (IVa) の環式尿素化合物の調製方法は、より具体的には、式 (XIIa) 又は (XIIb) の保護されていない第一級又は第二級アミン官能基を含有する活性化カルバミン酸誘導体を環化させて、式 - $NH - CO - NR^1$ - の尿素官能基を環中に含む環式尿素化合物に至る工程と、

R^6 基を含むアルキル化剤を使用する環化工程の最後に得られる式 - $NH - CO - NR^1$ - の尿素官能基の水素をアルキル化して、尿素官能基 - ($R^6N - CO - NR^1$) - を環中に含む式 (IVa) の環式尿素化合物を得る工程とからなることを特徴とする。

【0115】

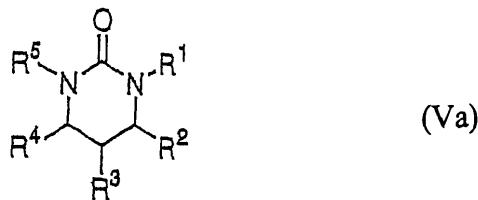
上記環式尿素化合物の調製方法のアルキル化工程は、特に、以下に記す特定の条件の下で実施することができる。THF (10ml) 中、環式尿素化合物 (10mmol) の溶液を、THF 中 NaH (1個のNHをアルキル化するのならば1~1.2当量、2個のNHをアルキル化するのならば2~2.4当量) の懸濁液に滴下する (アルゴン下、0度)。反応媒体を0度で60分間攪拌したのち、THF に溶解したアルキル化剤 (1個のNHをアルキル化するのならば1~1.5当量、2個のNHをアルキル化するのならば2~3当量) を0度で加える。反応物を12時間放置したのち、反応媒体を酢酸エチル及び NH_4Cl 飽和溶液で希釈する。有機相を飽和 $KHSO_4$ 1N H_2O 溶液、 $NaHCO_3$ 飽和溶液及び H_2O で洗浄する。有機相を $MgSO_4$ で乾燥させ、溶媒を回転蒸発によって濃縮する。

【0116】

本発明はまた、6原子環を含み、尿素官能基を含み、式 (Va)

【0117】

【化35】



【0118】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 基は、互いに独立して、

a) - 水素、

b) - ハロゲン、

c) - 天然又は非天然アミノ酸から選択されるアミノ酸の保護された又は保護されていない側鎖、

d) - 非置換であるか、 $-COOR_a$ 、 $-CONHR_a$ 、 $-OR_a$ 、 $-NHR_a$ 、 $-NH(CO)R_a$ 、 $-NHCOOR_a$ 、環構造が炭素原子5~20個、ハロゲン原子及び $R-CO$ - 基 (R は炭素原子1~10個を含む) を含むアリールもしくはヘテロアリール基、ニトリル、グアニジノ又はニトロ基を含む一以上の置換基によって置換されている直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基 (C1~C20) 、

e) - 環構造が炭素原子5~20個を含む、非置換であるか、上記置換基及びシアノ又はアミジン基によって置換されているアリール基、

f) - アルケニル又はアルキニル基 (C1~C6)

10

20

30

40

50

g) - スルホニル基 (R_cSO_2)

h) - アシリル基 (R_cCO)

i) - OR_b 基

j) - NH_2 基

k) - $COOR_b$

l) - $C(=O)NH R_b$

m) - $CH_2C(=O)NH_2$

を表すことができ、

R_a 及び R_b は、互いに独立して、水素、アリル、ベンジル、tert-ブチル、フルオレニルメチル、ベンジルオキシメチル、tert-ブチルジメチルシリル、2-エトキシエチル、メトキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、テトラヒドロピラン-2-イル、トリメチルシリル、トリエチルシリル、2-(トリメチルシリル)エチル、トリチル、2,2,2-トリクロロエチル、トシリル、オルト(又はパラ)-ニトロフェニルスルホニル、炭素原子1~20個のアルキル基又は環構造が炭素原子5~20個を含むアリール基を表し、 R_c は、炭素原子1~20個のアルキル基又は環構造が炭素原子5~20個を含むアリール基又はヘテロアリール、アリールアルキルもしくはヘテロアリールアルキル基を表し、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 基はまた、以下の分子内環化

1/ R^1 と R^2 との間の環化、及び/又は

2/ R^3 と R^4 との間の環化

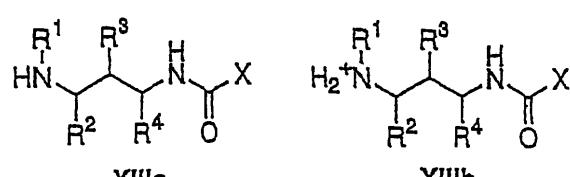
を形成することができる)

で示される環式尿素化合物であって、式(Va)中に一以上の不斉炭素が存在する場合、独立して、R配置(右回り)又はS配置(左回り)のいずれかであることができる環式尿素化合物を、

以下の式(XIIIa)又は(XIIIb)

【0119】

【化36】



【0120】

(式中、X基は、活性化カルバミン酸誘導体構造を誘導体に与える基を表し、前記X基は、場合によっては少なくとも1個のニトロ基又は少なくとも1個のハロゲンによって置換されたフェノール類又は固体支持体にグラフトされたヒドロキシルアミン誘導体もしくはベンジルアルコール誘導体から特に選択される、より具体的には以下の化合物、N-ヒドロキシスクシンイミド、フェノール、ペンタフルオロフェノール、ペンタクロロフェノール、p-ニトロフェノール、2,4-ジニトロフェノール、2,4,5-トリクロロフェノール、2,4-ジクロロ-6-ニトロフェノール、ヒドロキシ-1,2,3-ベンゾトリアゾール、1-オキソ-2-ヒドロキシヒドロベンゾトリアゾン(HODhb t)、7-アザ-1-ヒドロキシ-ベンゾトリアゾール(HOAt)、4-アザ-1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(4-HOAt)、イミダゾール、テトラゾール及びWANG樹脂から選択される化合物から製造され、

R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 基は、上記で定義したとおりである)

の一つに対応する第一級又は第二級アミン官能基を含有する活性化カルバミン酸誘導体から出発して調製する、上記で定義した方法に関する。

【0121】

本発明はまた、少なくとも8個の原子を有する環を含み、前記環が、少なくとも1個の炭素原子、特に1~4個の炭素原子によって互いに分けられている少なくとも2個の尿素官

10

20

30

40

50

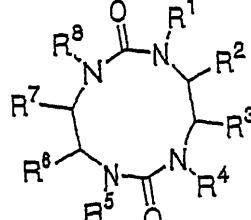
能基を含む環式尿素化合物を調製する、上記で定義した方法に関する。

【0122】

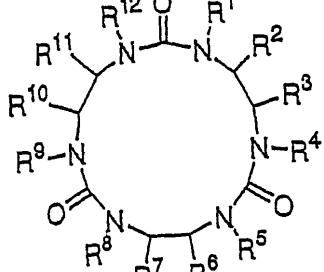
これについて、本発明はまた、少なくとも8個の原子を有する環を含み、2個の炭素原子によって互いに分けられている少なくとも2個の尿素官能基を含み、式(XIV)、(XV)及び(XVIa)

【0123】

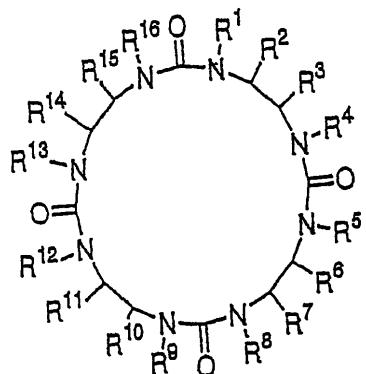
【化37】



XIV



XV



XVIa

【0124】

(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵及びR¹⁶基は、R¹～R⁵基に関して上述した意味を有し、

R¹、R²、R⁵、R⁶、R⁹、R¹⁰、R¹³及びR¹⁴基はまた、以下の分子内環化1/R¹とR²との間の環化、及び/又は

2/R⁵とR⁶との間の環化、及び/又は

3/R⁹とR¹⁰との間の環化、及び/又は

4/R¹³とR¹⁴との間の環化

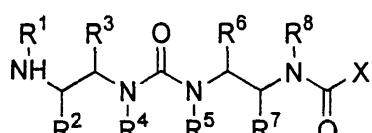
を形成することができる)

に対応する環式尿素化合物を、

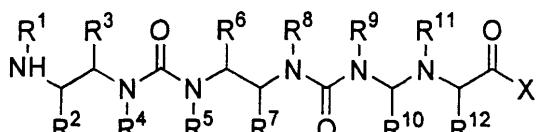
第一級又は第二級アミン官能基を含有し、以下の式(XXIII)、(XXIV)及び(XXV)

【0125】

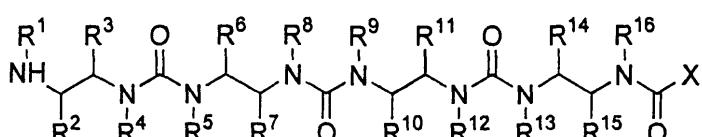
【化38】



XXIII



XXIV



XXV

10

20

30

40

50

【0126】

(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵及びR¹⁶基は、上記で定義したとおりであり、X基は、上記で定義したとおりである)

に対応する、プロトン化形態であることもできる活性化カルバミン酸誘導体から出発して調製する、上記で定義した方法に関する。

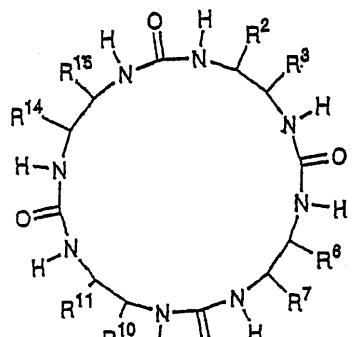
【0127】

また、本発明の主題は、式

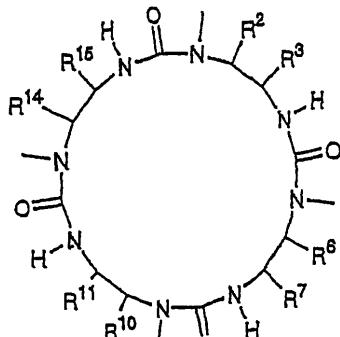
【0128】

【化39】

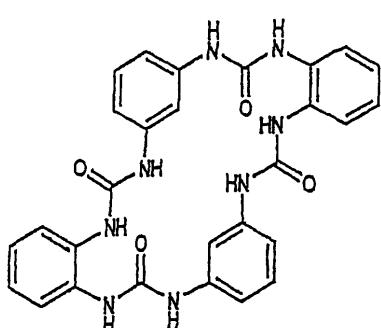
10



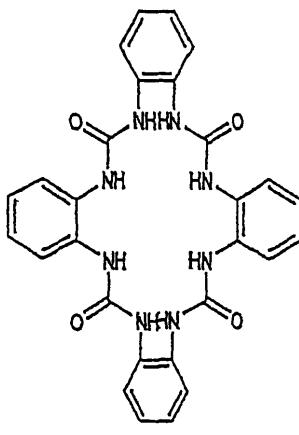
XVIb



XVIc



XVIId



XVIIe

20

30

【0129】

(式中、R²、R³、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹⁴及びR¹⁵基は、R¹～R⁵基について上述した意味を有する)

で示される、少なくとも4個の尿素官能基を含む環式尿素化合物を調製する、上記で定義した方法である。

40

【0130】

本発明はまた、式(XVIb)

(式中、

- 置換基R²、R⁶、R¹⁰及びR¹⁴は、

*水素原子、

*非置換であるか、

i)保護された又は保護されていないアミン官能基、

ii)保護された又は保護されていない酸官能基、

iii)保護された又は保護されていないアルコール官能基、

iv)アリール又はヘテロアリール基

50

によって置換されている直鎖状又は分岐鎖状の C 1 ~ C 6 アルキル鎖、

* 天然又は非天然アミノ酸から選択されるアミノ酸の保護された又は保護されていない側鎖

から選択され、

- 置換基 R³、R⁷、R¹¹及びR¹⁵は、水素原子を表す)

の化合物を、

上述した式 (XXV)

(式中、

i) - 置換基 R²、R⁶、R¹⁰及びR¹⁴が上記と同じ定義を有し、置換基 R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁷、R⁸、R⁹、R¹¹、R¹²、R⁶、R¹⁵及びR¹⁶が水素原子を表すか、又は

10

- 置換基 R³、R⁷、R¹¹及びR¹⁵が、R²、R⁶、R¹⁰及びR¹⁴に関して先に述べた意味を有し、置換基 R¹、R²、R⁴、R⁵、R⁶、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹²、R¹⁴及びR¹⁶が水素原子を表し、

ii) R¹³基は、固体支持体に結合していることができるアリールアルキル又はヘテロアリールアルキル基である)

の活性化カルバミン酸誘導体から出発し、

上述した式 (XVI a) (式中、種々の置換基 R¹ ~ R¹⁶は、式 (XXV) の化合物に関して上述した同じ意味を有する) を有する合成中間体の形成を最終的な脱保護工程の前に可能にして調製する、上記に定義した方法である。

【0131】

20

本発明はまた、式 (XV)

(式中、

- 置換基 R²、R⁶及びR¹⁰は、

* 水素原子、

* 非置換であるか、

a) 保護された又は保護されていないアミン官能基、

ii) 保護された又は保護されていない酸官能基、

iii) 保護された又は保護されていないアルコール官能基、

iv) アリール又はヘテロアリール基

によって置換されている直鎖状又は分岐鎖状の C 1 ~ C 7 アルキル鎖、

30

* 天然又は非天然アミノ酸から選択されるアミノ酸の保護された又は保護されていない側鎖

から選択され、

- 置換基 R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁷、R⁸、R⁹、R¹¹及びR¹²は、水素原子を表す)

の化合物を、

上述した式 (XXIV)

(式中、

i) - 置換基 R²、R⁶及びR¹⁰が、上述した意味を有し、置換基 R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁷、R⁸、R¹¹及びR¹²が水素原子を表すか、又は

- 置換基 R³、R⁷、及びR¹¹が、R²、R⁶及びR¹⁰に関して先に述べた意味を有し、置換基 R¹、R²、R⁴、R⁵、R⁶、R⁸、R¹⁰及びR¹²が水素原子を表し、

40

ii) R⁹基は、固体支持体に結合していることができるアリールアルキル又はヘテロアリールアルキル基である)

の活性化カルバミン酸誘導体から出発し、

上述した式 (XV) (式中、種々の置換基 R¹ ~ R¹²は、式 (XXIV) の化合物に関して上述した同じ意味を有する) を有する合成中間体の形成を最終的な脱保護工程の前に可能にして調製する、上記で定義した方法に関する。

【0132】

本発明はまた、置換基 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵及びR¹⁶が

50

- 水素原子、又は
- 天然又は非天然アミノ酸から選択されるアミノ酸の保護された又は保護されていない側鎖

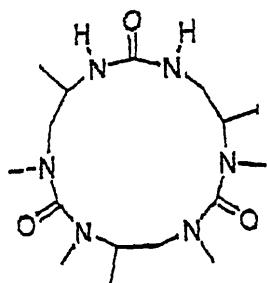
を表す、特に、

* R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁷、R⁸、R⁹、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁵及びR¹⁶が水素原子を表し、

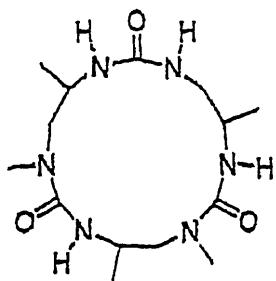
* R²、R⁶、R¹⁰及びR¹⁴が、メチル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、ベンジル、アルキル及びヒドロキシベンジルアセテート（オルト、メタ又はパラ）基から選択される基を表す、上述した式(XV)又は(XVIa)の化合物（ただし、式(XV)又は(XVIa)の化合物は、以下の式(VIIIビス/1)、(VIIIビス/2)、(VIIIビス/3)及び(VIIIビス/4)）

【0133】

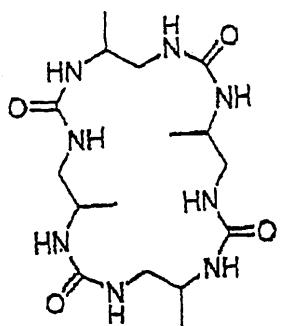
【化40】



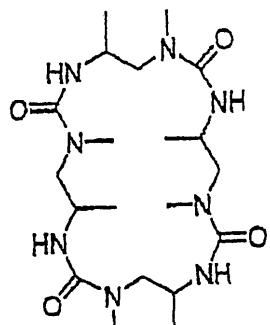
(VIII ビス/1)



(VIII ビス/2)



(VIII ビス/3)



(VIII ビス/4)

【0134】

の化合物とは異なる）に関する。

【0135】

本発明はまた、以下の式に対応する、上記で定義した化合物に関する。

【0136】

【化41】

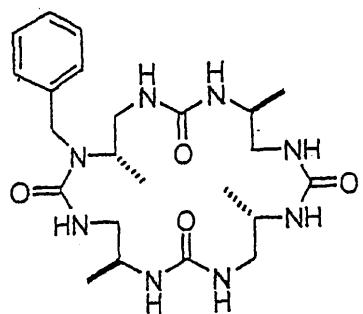
10

20

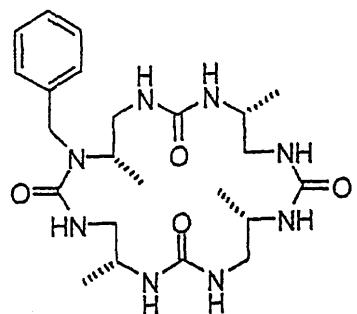
30

40

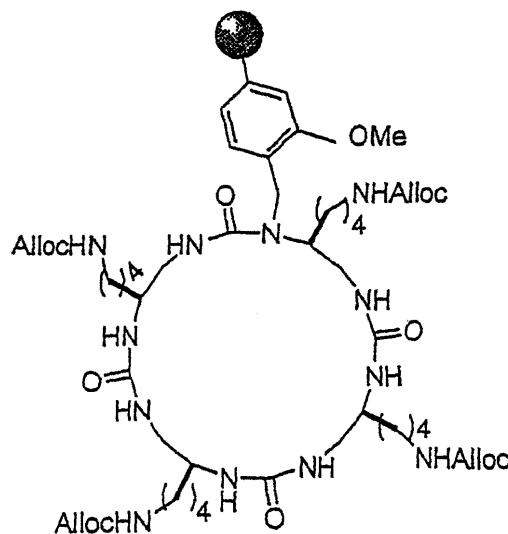
(XVIa-1)



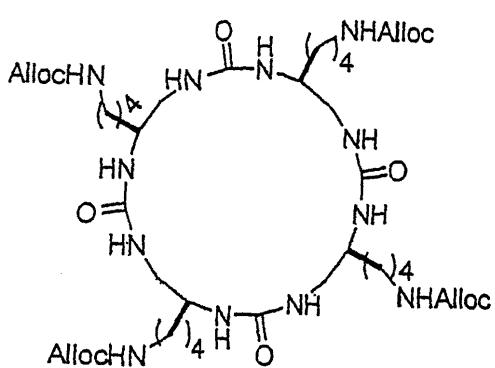
(XVIa-3)



(XVIa-5)

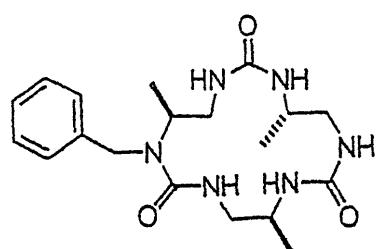


(XVIa-6)

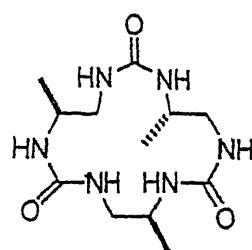


10

(XV-1)

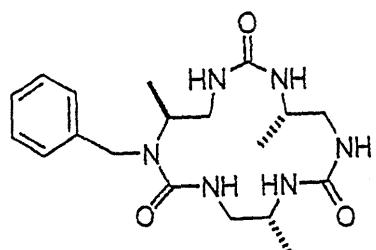


(XV-2)

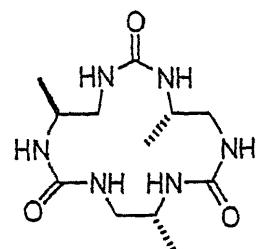


30

(XV-3)

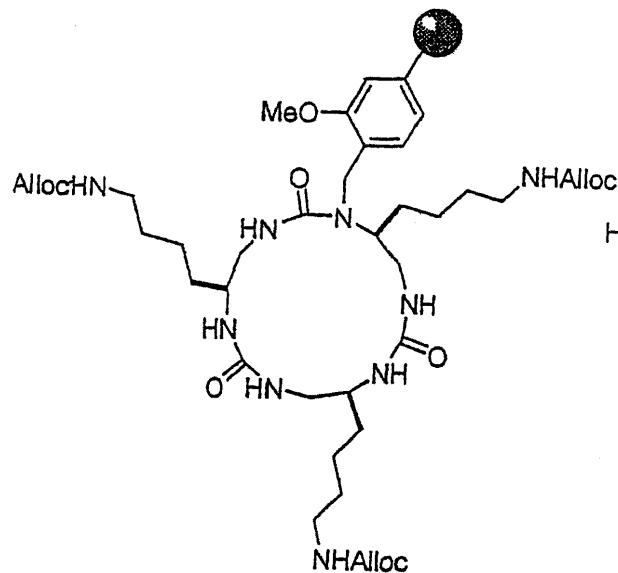


(XV-4)

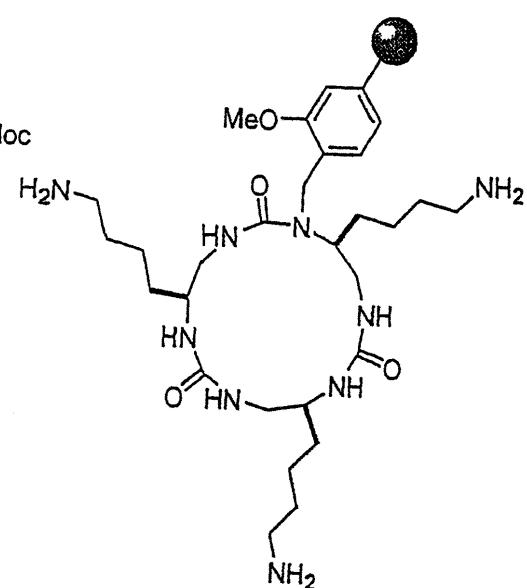


40

(XV-5)



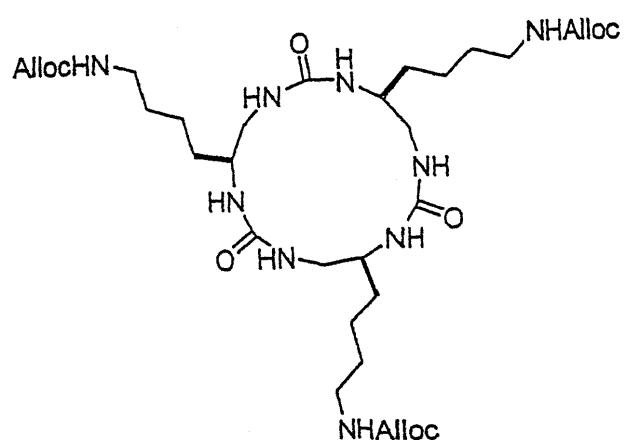
(XV-6)



10

20

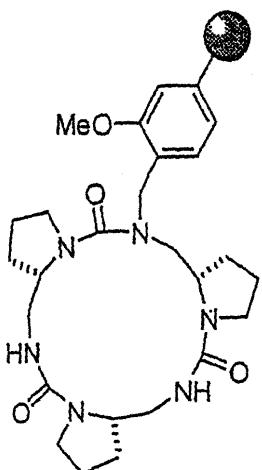
(XV-7)



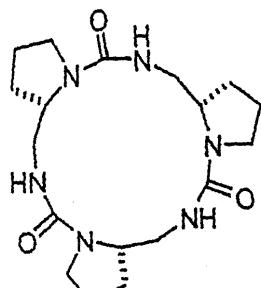
30

40

(XV-8)



(XV-9)



10

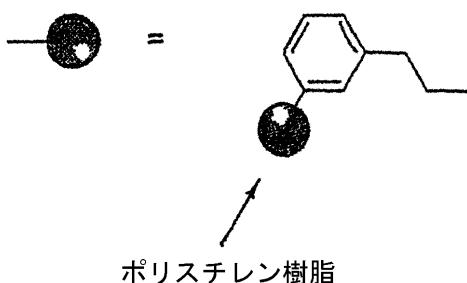
【0137】

式中、Allocは、アリルオキシカルボニル基を表し、

【0138】

【化42】

20



【0139】

30

である。

【0140】

有利な実施態様によると、本発明の調製方法は、特に、一般にはジアミンの調製を要する従来技術の調製方法を使用して得ることは困難であった新規な環式尿素化合物を得ることを可能にする。本発明の調製方法は、N保護アミノ酸誘導体(、及びアミノ酸)から得られるカルバミン酸誘導体の環化を可能にし、それにより、使用される側鎖に対して相当な分子多様性を非常に少ない工程で容易に得ることを可能にする。本発明の方法はまた、非常に簡単な分子、たとえばN保護ジペプチドから三つの工程、すなわち、

a) N保護アミノ酸誘導体(、及びアミノ酸)の-COOH基を-COON₃基に転換してアジ化アシリルを得る工程、

40

b) アジ化アシリルの-COON₃基を-CNO基に転換してイソシアネートを得る工程、

c) イソシアネートを処理して前記安定なカルバミン酸誘導体を得る工程

だけで得られるカルバミン酸誘導体の環化に適用されて、きわめて官能化された不斉環式尿素分子を与える。

【0141】

「アミノ酸誘導体」とは、当業者によって理解される広い意味で解釈されなければならず、特に、ペプチド、ポリペプチド、タンパク質、偽ペプチド又はオリゴ尿素誘導体をいうということが思い出されるべきである。

【0142】

図1A及び1Bは、式(Ij)の化合物の二次元構造を表す。図1Aは、尿素環を上から

50

見た図に相当する。

【 0 1 4 3 】

図 1 B は、 C (1) 及び C (4) と指定する C 炭素によって形成される軸に沿って見た図に相当する。

【 0 1 4 4 】

より明確に示すため、原子に番号を付けてある。以下の表は、分子間距離（ 単位 ）及び角度値を示す。

【 0 1 4 5 】

式 (I j) の化合物における結合の長さ

【 0 1 4 6 】

【表 1 】

10

結合	長さ (Å)
N(1) – C(3)	1.32
N(2) – C(12)	1.32
C(12) – N(3)	1.38

【 0 1 4 7 】

20

式 (I j) の化合物における角度の値

【 0 1 4 8 】

【表 2 】

30

角度	値 (°)
C(3) – N(1) – C(1)	120
N(1) – C(3) – C(4)	119
C(12) – N(2) – C(4)	132
N(2) – C(12) – N(3)	119
C(12) – N(3) – C(1)	126

【 0 1 4 9 】

式 (I j) の化合物における角度の値

【 0 1 5 0 】

【表 3 】

40

角度	値 (°)
N(3) - C(12) - N(2) - C(4)	0.47
C(1) – N(3) – C(12) – N(2)	-3.43
C(4) – C(3) – N(1) – C(1)	-1.07

【 0 1 5 1 】

以下の例が本発明を例示する。以下の例は本発明をいかなるふうにも限定しない。

【 0 1 5 2 】

例 1

環式尿素化合物の調製中に起こることができる分子間及び分子内反応

ホモオリゴマー及び / 又はヘテロオリゴマー二官能性非環式前駆体 (第一級又は第二級ア

50

ミン官能基を含有する活性化カルバミン酸誘導体)からの大環化の工程は、サイズ分布が反応媒体の希釈及び種々の直鎖状前駆体の有効モル濃度に依存するホモオリゴマー及び/又はヘテロオリゴマー環式尿素化合物の取得に至ることができる。分子間反応工程と分子内反応工程との間に存在する競合こそが、多少なりとも複雑になることができる反応混合物の取得に至る。

【0153】

1) 安定な活性化カルバミン酸誘導体の使用

プロトン化形態の第一級又は第二級アミン官能基(前駆体)を含有するカルバミン酸誘導体を塩基の存在で反応させると、異なるサイズのホモオリゴマー環式尿素を異なる割合で得ることが可能である。

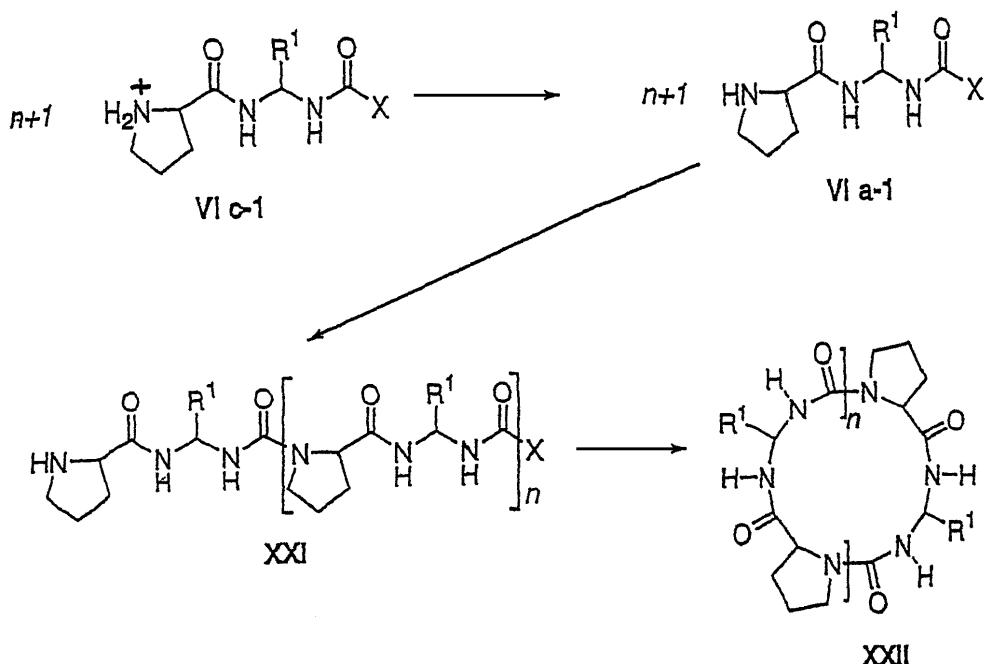
10

【0154】

以下のダイヤグラム1は、分子間及び分子内反応の最後に得られるホモオリゴマー環式尿素化合物を表す。

【0155】

【化43】



【0156】

このダイヤグラムでは、活性化カルバミン酸誘導体(二官能性非環式前駆体)の第二級アミン官能基がプロトン化形態(VI c - 1)及び遊離形態(VI a - 1)で示されている。

【0157】

初期化合物が、解放工程の最後に得られる二官能性非環式前駆体(VI a - 1)(遊離形態の第二級アミン官能基を含有する活性化カルバミン酸誘導体)であるとき、分子間ホモオリゴマー化反応は、前記解放工程の直後に、塩基の添加なしで起こることができる。

40

【0158】

初期化合物が二官能性非環式前駆体(VI c - 1)(プロトン化形態の第二級アミン官能基を含有する活性化カルバミン酸誘導体)であるとき、分子間ホモオリゴマー化反応が塩基の存在で起こって、プロトン化第二級アミン官能基を遊離形態の第二級アミン官能基(VI a - 1)に中和する。分子間ホモオリゴマー化反応の最後に、遊離形態の第二級アミン官能基を含有する二官能性ホモオリゴマー非環式前駆体(XXI)が得られ、これが分子内環化を受けてホモオリゴマー環式尿素(XXII)を形成する。したがって、前駆体が分子(VI c - 1)もしくは(VI a - 1)又はホモオリゴマー(XXI)である場合、反応媒体の質量分析法が、整数n(n=0~7の整数)によって表される、モノマーからオクタマーまでの種々のサイズの環式尿素(XXII)を検出することを可能にする。nが0に等しいとき、

50

ホモオリゴマーは形成されず、分子内環化工程 b) は化合物 (VI a - 1) の形成の直後に起ころ。

【 0 1 5 9 】

一般に、この種の前駆体の場合、反応媒体中に存在する環式尿素のうち、環式ダイマー (n = 1) が主生成物である。

【 0 1 6 0 】

したがって、一つの前駆体（遊離形態又はプロトン化形態の第一級又は第二級アミン官能基を含有する安定な活性化カルバミン酸誘導体）から種々のサイズの環を有するホモオリゴマー環式尿素の混合物を得ることが可能である。このようにして得られる環式尿素は、質量分析法によって特性決定し、クロマトグラフィーによって精製することができる。 10

【 0 1 6 1 】

2) 2 種の安定な活性化カルバミン酸誘導体の使用

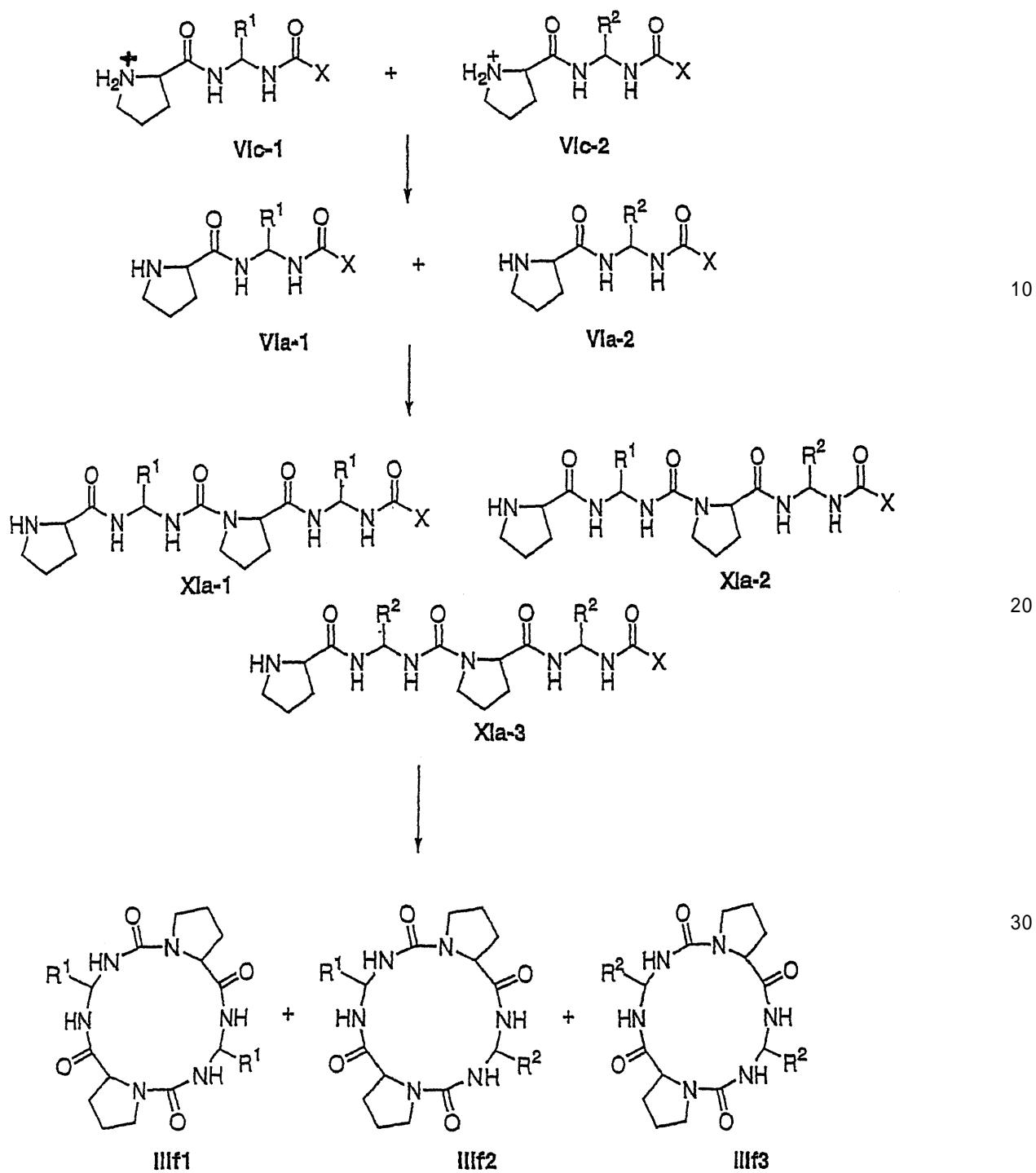
また、同種の前駆体いくつかの混合物から、種々の環サイズに関してヘテロオリゴマー及びホモオリゴマー環式尿素の統計的分布を得ることが可能である。

【 0 1 6 2 】

以下のダイヤグラム 2 は、分子間及び分子内反応の最後に得られるホモダイマー環式尿素化合物 (III f 1) 及び (III f 3) ならびにヘテロダイマー環式尿素化合物 (III f 2) を示す。

【 0 1 6 3 】

【 化 4 4 】



【0164】

二官能性非環式前駆体の第二級アミン官能基がプロトン化形態 (**Vlc-1**) 及び (**Vlc-2**) ならびに遊離形態 (**Vla-1**) 及び (**Vla-2**) で示されている。

【0165】

2種の二官能性非環式前駆体 (**Vlc-1**) 及び (**Vlc-2**) (プロトン化形態の第二級アミン官能基を含有する活性化カルバミン酸誘導体) それぞれは、塩基の存在でホモダイマー化を受けて、遊離形態の第二級アミン官能基を含有する2種のホモダイマー二官能性非環式前駆体 (**Xla-1**) 及び (**Xla-3**) をそれぞれ形成し、また、ヘテロダイマー化を受けて、遊離形態の第二級アミン官能基を含有するダイマー二官能性前駆体 (**Xla-2**) を形成する。

【0166】

このようにして得られた前記ホモダイマー誘導体 (**Xla-1**)、(**Xla-3**) 及びヘテロ

ダイマー誘導体(XIa-2)は、分子内環化を受けてホモダイマー環式尿素(III f 1)及び(III f 3)ならびに一つのヘテロダイマー環式尿素(III f 2)をそれぞれ形成する。

【0167】

反応が2種の前駆体(VIc-1)、(VIc-2)又は、環式ダイマーの場合には、(VIa-1)、(VIa-2)の混合物に対して実施されるならば、ヘテロダイマー(III f 2)ならびに2種のホモダイマー(III f 1)及び(III f 3)が統計的に形成されなければならない。

【0168】

例3

10

保護されたアミン官能基を含有する活性化カルバミン酸誘導体の、固体支持体に対する開裂

以下のダイヤグラム3は、式

B - A - N H - C O - X

(式中、

Xは、活性化カルバミン酸官能基を前記誘導体に与える基を表し、

Bは、保護されたアミン官能基を表し、

Aは、活性化カルバミン酸官能基と保護されたアミン官能基とを分ける分子の一部を表す
)

の活性化カルバミン酸の、固体支持体(樹脂)に対する開裂を示す。

20

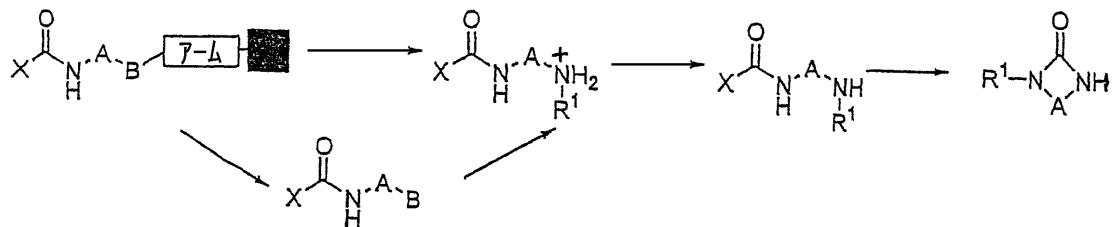
【0169】

は、固体支持体(樹脂)を表す。

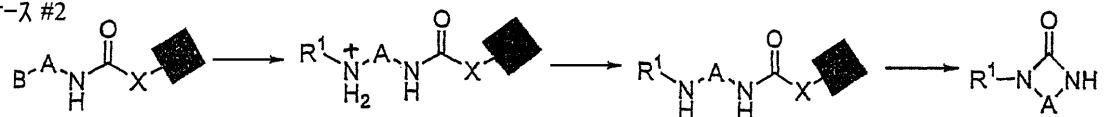
【0170】

【化45】

ケース #1

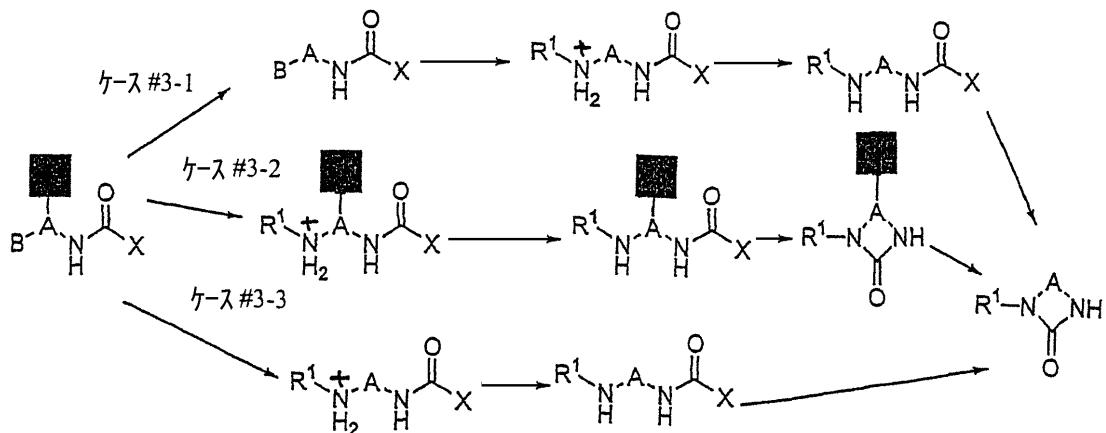


ケース #2



10

ケース #3



20

【0171】

活性化カルバミン酸誘導体は、(1)そのアミン官能基により(樹脂及び樹脂アームが保護基として働く)〔ケース#1〕、又は(2)その活性化カルバミン酸官能基により〔ケース#2〕、又は(3)前記活性化カルバミン酸誘導体中に存在する別の官能基により〔ケース#3〕、樹脂に化学結合する。

30

【0172】

活性化カルバミン酸誘導体を樹脂に付ける方法に基づき、開裂は、分子内環化工程の前に実施することができるか(そして、開裂後、溶液中で環化工程を実施する)〔ケース#1、ケース#2、ケース#3-1及びケース#3-3〕、環化工程の後で実施することができる(したがって、環化工程は固体支持体上で起こる〔ケース#3-2〕)。

【0173】

例4

N-Boc保護されたカルバミン酸誘導体(XVII)及び(XIX)からの環式尿素化合物の調製方法

40

アミン官能基の脱保護の選択性は、アミンのために使用される保護基のタイプ及び活性化カルバミン酸基に依存する。このような直交性(すなわち、活性化カルバミン酸誘導体のカルバミン酸官能基を変化させないためのアミン官能基の選択的解放)の例を、O-スクシンイミジルカルバメート(XVII)及び(XIX)の結着性を変化させないBoc(ter-ブトキシカルボニル)基の選択的脱保護によって以下に示す。事実上、O-スクシンイミジルカルバメートは、有機溶媒中、トリフルオロ酢酸又は塩酸の存在では分解されない。したがって、アミン官能基の解放工程(Boc基の脱保護による)は完全に選択的である。

【0174】

この例は決して限定的ではない。他のタイプの直交性、たとえばO-スクシンイミジルカ

50

ルバメートとのベンジルオキシカルボニル基の使用を想像することが可能である。

【0175】

1) 安定な活性化カルバミン酸誘導体(XVII)及び(XIX)の保護されたアミン官能基を解放又は脱保護して、それぞれプロトン化形態(XVIIIa)及び(VIc-3)又は遊離形態(XVIIIfb)もしくは(VIa-3)の第一級又は第二級アミン官能基を含有するカルバミン酸誘導体に至る工程

【0176】

研究が、N-ヒドロキシスクシンイミドカルバメートが酸性媒体中(たとえばトリフルオロ酢酸(TFA)による処理)で安定であることを証明した。以下のダイヤグラム4に示すN-ヒドロキシスクシンイミドのカルバミン酸誘導体(XVII)及び(XIX)は、先に記載したように、すなわち、

10

- 対応するN保護されたアミノ酸誘導体の-COOH基を-CO₂N₃基に転換してアジ化アシルを得る工程、
 - アジ化アシルの対応する-CO₂N₃基を-NCO基に転換してイソシアネートを得る工程、
 - 対応するイソシアネートを処理して式(XVII)又は(XIX)のN-ヒドロキシスクシンイミドのカルバミン酸誘導体を得る工程
- によって合成されている。

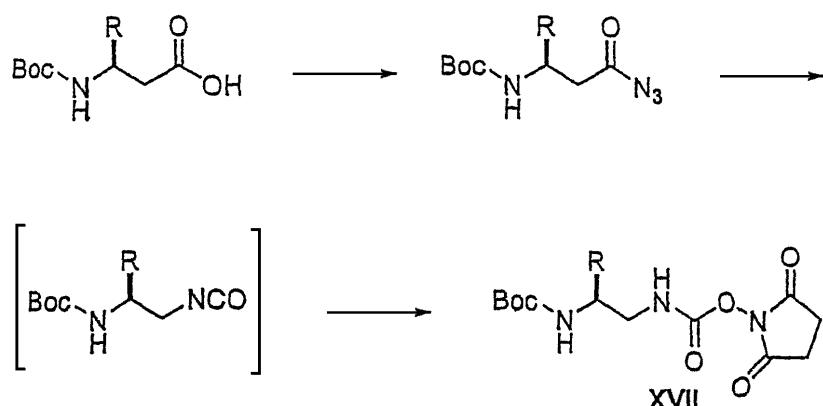
【0177】

N-ヒドロスクシンイミド(XVII)及び(XIX)の活性化カルバミン酸誘導体の合成のダイヤグラムをそれぞれ以下に示す。

20

【0178】

【化46】



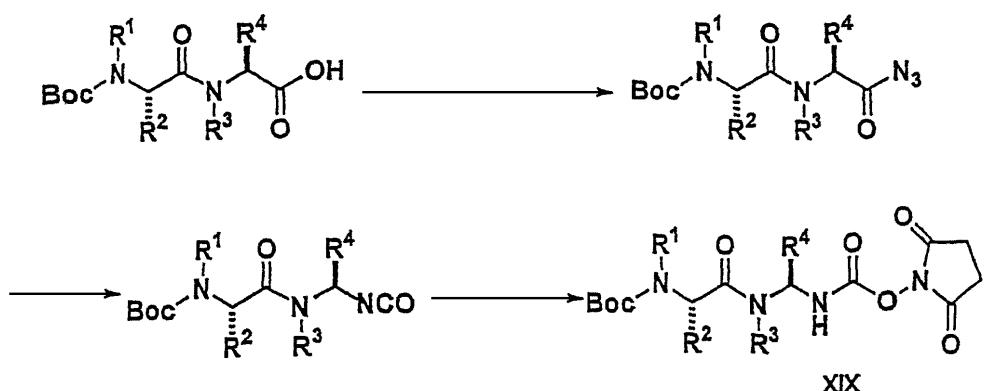
【0179】

カルバミン酸誘導体(XVII)を得る際の種々の工程の実験条件は、Guichardらの出版物「J. Org. Chem., 1999, 64, 8702-8705」に記載されている。

【0180】

【化47】

40



【0181】

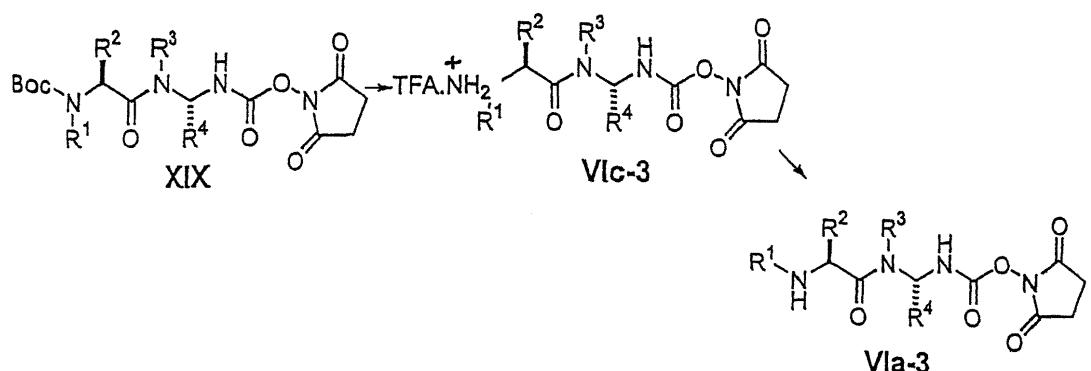
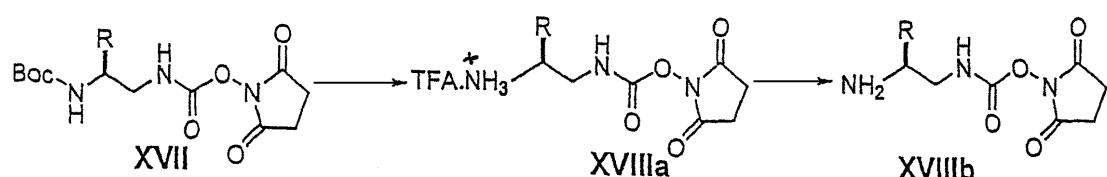
カルバミン酸誘導体(XIX)を得る際の種々の工程の実験条件は、化合物(XVII)に関して記載した条件と同一である。

【0182】

以下のダイヤグラム4は、N保護されたカルバミン酸(XVII)及び(XIX)ならびにスクシニイミジル誘導体のBoc基の、トリフルオロ酢酸(TFA)による選択的脱保護を表す。

【0183】

【化48】



【0184】

TFAによるN-Boc保護されたカルバメート(XVII)及び(XIX)の処理は、環式尿素化合物の合成にとって興味深い前駆体を表す中間体化合物(XVIIIa)及び(Vlc-3)(単離することができないトリフルオロ酢酸塩)又は(XVIIIb)及び(Vla-3)(単離することができない)を得ることを可能にする。

【0185】

N-Boc保護されたカルバミン酸誘導体(XVII)及び(XIX)それぞれを、塩化メチレン(CH_2Cl_2) (たとえば50/50v/v)を含有するトリフルオロ酢酸(CF_3COOH 又はTFA)の溶液(脱保護溶媒)又は純粋なTFAの溶液に溶解した。30分後、TFAを蒸発させるか、エーテル(Et_2O)又はヘキサンの存在で共蒸発させた。いくつかの場合、エーテル又はヘキサンの添加が沈殿物に至り、それをろ過し、真空下で乾燥させた。他のやり方では、TFAの蒸発後の残渣油を真空下で乾燥させた。

【0186】

40

50

2) 前駆体化合物 (XVIII b) 及び (VI a - 3) の分子内環化の工程

先に単離しておいた TFA 塩 (XVIII a) 及び (VI c - 3) それを、約 0.0001 M ~ 約 0.1 M の範囲の希釈を達成するための量の溶媒 (たとえばアセトニトリル (MeCN)) (環化溶媒) に溶解又は懸濁させた。第三級塩基 (少なくとも、脱保護工程中に形成するアミン塩を中和する 1 当量)、たとえばジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン (Et₃N)、ルチジン又はコリジン (純粋又は有機溶媒、たとえば MeCN 中で希釈) を、24 時間に達してもよい期間をかけてトリフルオロ酢酸塩溶液に加えた (滴下又は直接)。

【0187】

このようにして得られた化合物 (XVIII b) 及び (VI a - 3) は、分子内的に反応して、種々の環サイズを有する対応する環式尿素化合物を与えた。

【0188】

反応ののち高速液クロマトグラフィー (HPLC) を実施した。さらなる反応がなくなつたところで、溶媒を蒸発させ、残渣を逆相 HPLC 又はシリカ上でのフラッシュクロマトグラフィー又は適切な溶媒中での再結晶によって精製して、目的の環式尿素化合物を得た。

【0189】

以下のダイヤグラム 5 ~ 11 は、それぞれ、

- 一般式 (XVII) 又は (XIX) に対応する安定な活性化カルバミン酸誘導体の保護されたアミン官能基を解放する工程、及び
- このようにして得られた、遊離形態のアミン官能基を含有するカルバミン酸誘導体からの分子内環化の工程

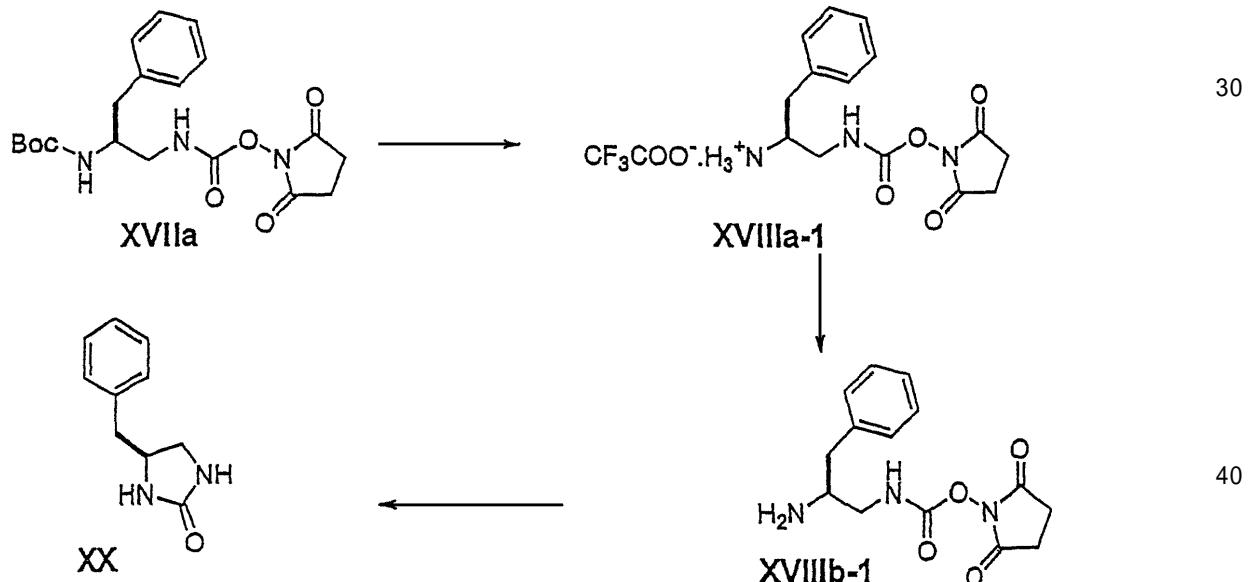
を表す。

【0190】

ダイヤグラム 5 : 環式尿素化合物 (XX) の調製

【0191】

【化49】



【0192】

1) 化合物 (XVII a) (323 mg, 0.8 mmol) を TFA / CH₂Cl₂ (50 / 50 v/v) 混合物 10 ml に溶解し、溶液を周囲温度で 30 分間攪拌した。次に、溶媒を濃縮し、ヘキサンの添加によって TFA 塩 (XVIII a - 1) を沈殿させた。この沈殿物をろ過し、ペーンポンプを使用して 12 時間乾燥させて白色固体 (XVIII a - 1) を得た (300 mg, 93 %)。

【0193】

10

20

40

50

2) 化合物(XVIIIa-1)(300mg、0.72mmol)をMeCN(10ml)に溶解し、ジイソプロピルエチルアミンの溶液(130μl、0.73mmol)を加えた。反応混合物を60分間攪拌した。次に、MeCNを蒸発させ、残渣を酢酸エチルで再び溶解した。有機相をNaCl飽和溶液で洗浄して化合物(XX)を得た(110mg、87%)。

【0194】

カルバミン酸誘導体(XVIIa)(アミノ酸誘導体)の場合、Boc基の脱保護及び分子内環化ののち得られた環式化合物(XX)は、5原子環を含むものであった。この化合物はすでに文献に記載されている。

【0195】

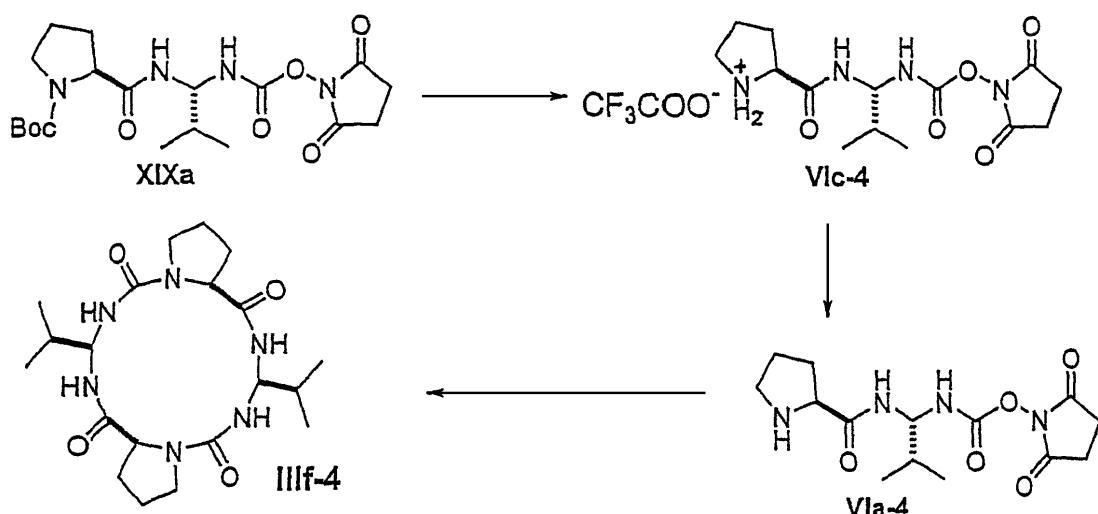
この例は、本発明の調製方法が、すでに文献に記載されている環式尿素化合物を得ることを可能にすることを示すために記載した。 10

【0196】

ダイヤグラム6：環式尿素化合物(III f - 4)の調製

【0197】

【化50】



【0198】

1) 化合物(XIXa)(500mg、1.17mmol)をTFA/CH₂Cl₂(50/50v/v)混合物10mlに溶解し、溶液を周囲温度で30分間攪拌した。次に、溶媒を濃縮し、エーテルの添加によってTFA塩(VIc-4)を沈殿させた。この沈殿物をろ過し、ベンポンプを使用して12時間乾燥させて白色固体(VIc-4)を得た(450mg、87%)。

【0199】

2) 化合物(VIc-4)(430mg、0.97mmol)をMeCN80mlに溶解し、この溶液をMeCN(500ml)中ジイソプロピルエチルアミン(421μl、2.4mmol)の溶液に1時間かけて滴下した。反応混合物を5時間攪拌した。MeCNを蒸発させ、残渣をCH₂Cl₂にとった。有機相を1N KHSO₄で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をC18カラムを使用する逆相クロマトグラフィーによって精製して化合物(III f - 4)を得た(140mg、70%)。 40

【0200】

カルバミン酸誘導体(XIXa)、すなわちアミド結合がシス配置にないジペプチド誘導体の場合、14原子環式ダイマー(III f - 4)が70%の収率で主に得られた(ダイヤグラム6)。

【0201】

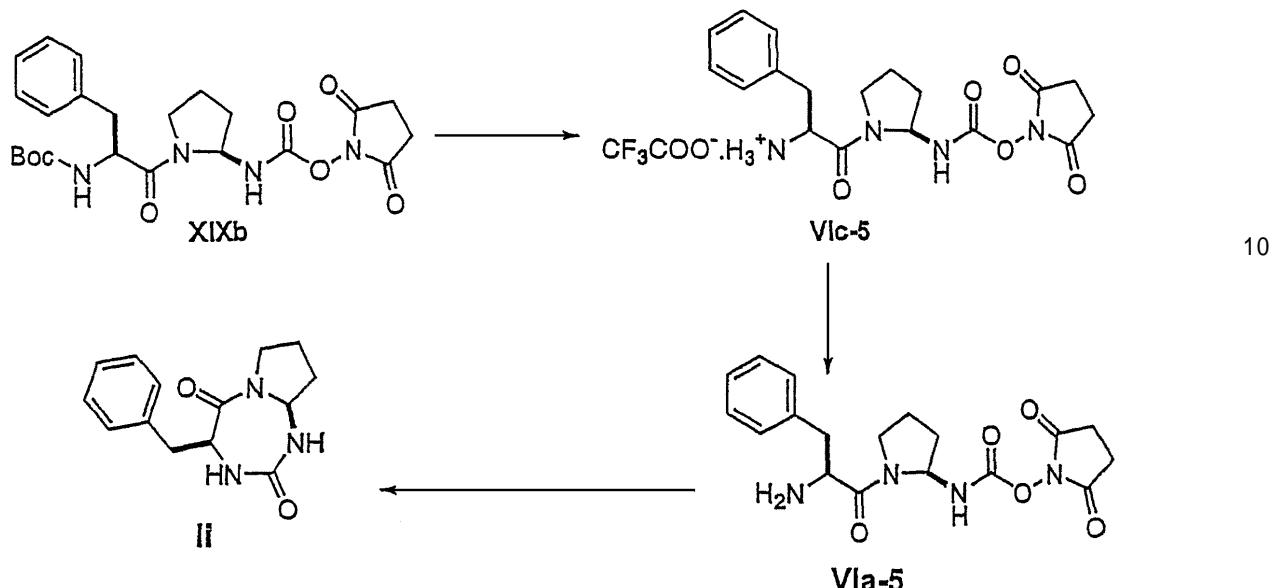
化合物(III f - 4)は新規である。

【0202】

ダイヤグラム 7：化合物（I i）の調製

【0203】

【化51】



【0204】

20

アミド結合がシス配置をとるカルバミン酸誘導体（XIXb）の場合、対応する7原子環式モノマー（Ii）が70%を超える収率で得られた（ダイヤグラム7）。

【0205】

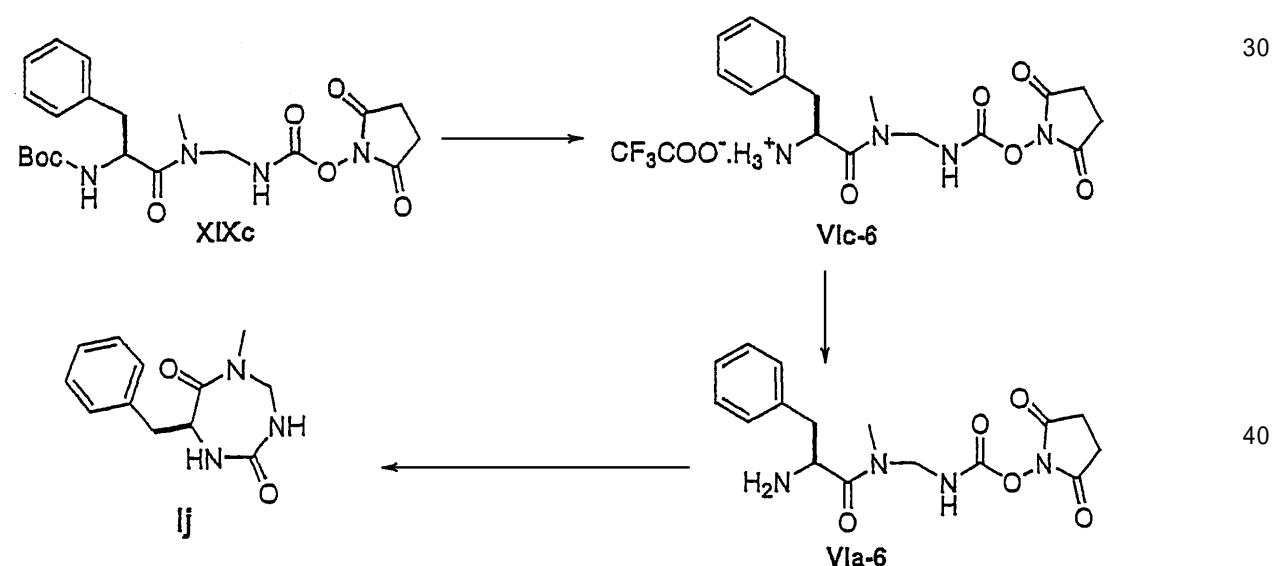
化合物（Ii）は新規である。

【0206】

ダイヤグラム8：化合物（Ij）の調製

【0207】

【化52】



【0208】

1) 化合物（XIXc）（3g、6.91mmol）をTFA / CH₂Cl₂（50/50v/v）混合物20mlに溶解し、この溶液を周囲温度で30分間攪拌した。次に、溶媒を濃縮し、ペーンポンプを使用してTFA塩（VIc-6）を12時間乾燥させて固体の泡状物（VIc-6）を得た（3.23g、100%）。

【0209】

50

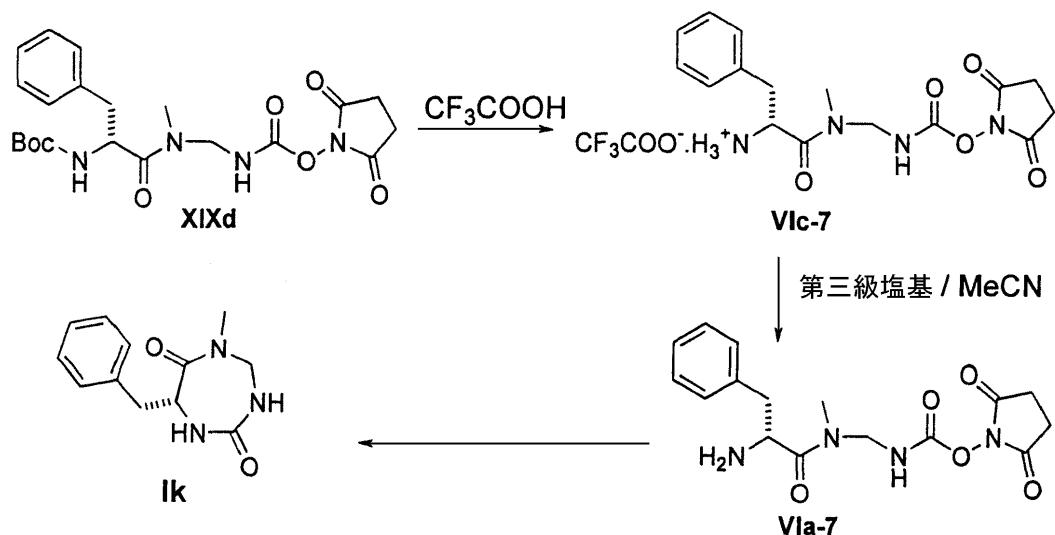
2) 化合物 (VIc-6) (400mg、0.89mmol) を MeCN (30ml) に溶解し、その溶液を MeCN (40ml) 中ジイソプロピルエチルアミン (353ml、2.0mmol) の溶液に -20°で1時間かけて滴下した。反応混合物を3時間攪拌した。MeCNを蒸発させ、残渣を CH₂Cl₂ / ジイソプロピルエーテル混合物中で再結晶させて (Ij)を得た (135mg、70%)。

【0210】

ダイヤグラム9：化合物 (Ik) の調製

【0211】

【化53】



【0212】

1) 化合物 (XIXd) (2.02g、4.49mmol) をトリフルオロ酢酸 (v = 10ml) に30分かけて溶解した。ジエチルエーテルの添加によって形成した沈殿物をフリットで収集し、エーテルで洗浄し、ペーンポンプで12時間乾燥させて白色固体 (VIc-7)を得た。1.98g、95%

【0213】

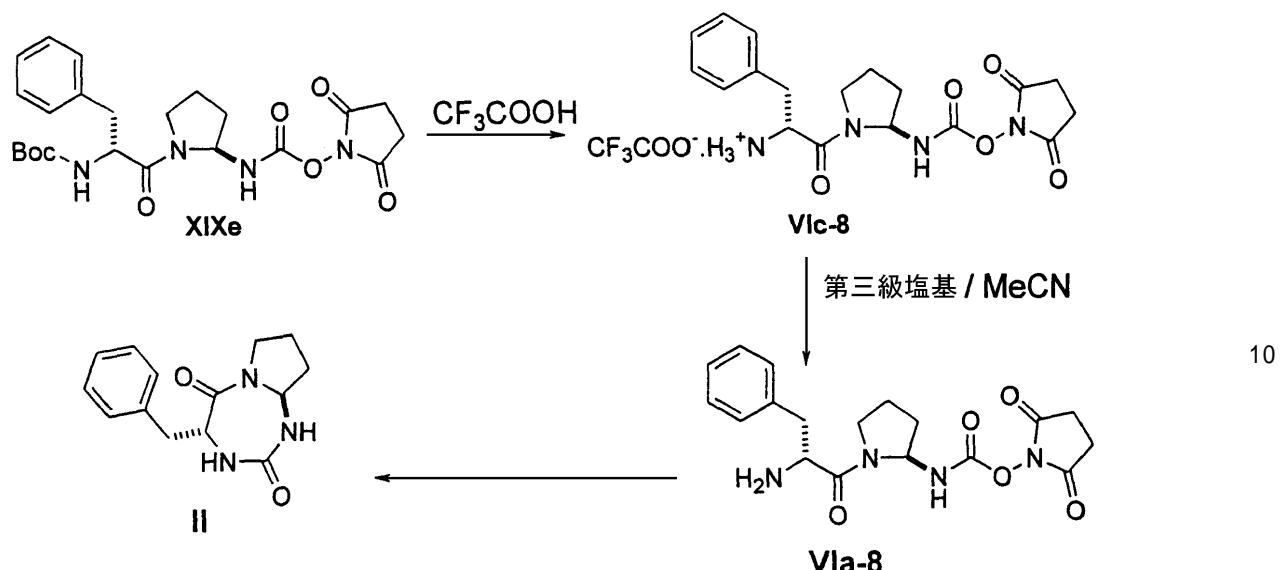
2) 化合物 (VIc-7) (1.94g、4.17mmol) を MeCN (90ml) に溶解し、その溶液を MeCN (50ml) 中ジイソプロピルエチルアミン (1.78ml、10.42mmol) の溶液に周囲温度で4時間かけて滴下した。MeCNを蒸発させ、残渣を CH₂Cl₂ / ジイソプロピルエーテル混合物中で再結晶させて (Ik) を得た (586mg、60%)。

【0214】

ダイヤグラム10：化合物 (Il) の調製

【0215】

【化54】



1) 化合物 (XIe) (1.21g、2.55mmol) をトリフルオロ酢酸 ($v = 10\text{ ml}$) に 30 分かけて溶解した。ジエチルエーテルの添加によって形成した沈殿物をフリットで収集し、エーテルで洗浄し、ベーンポンプで 12 時間乾燥させて白色固体 (VIc-8) を得た (816mg、65%)。

【 0 2 1 7 】

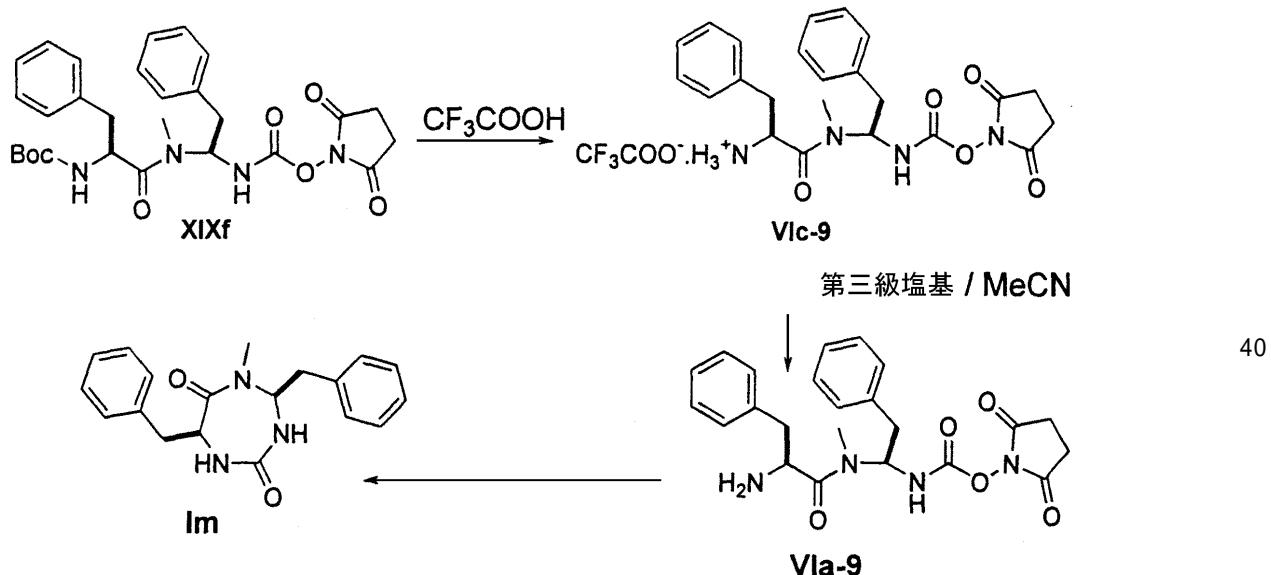
2) 化合物 (VIc-8) (200mg、0.41mmol) を MeCN (20ml) に溶解し、その溶液を MeCN (100ml) 中ジイソプロピルエチルアミン (0.21ml、1.23mmol) の溶液に周囲温度で 4 時間かけて滴下した。MeCN を蒸発させ、残渣を分取 HPLC によって精製して、凍結乾燥後 (I1) を得た (70mg、66%)。

【 0 2 1 8 】

ダイヤグラム 11 : 化合物 (I1) の調製

【 0 2 1 9 】

【 化 5 5 】



1) 化合物 (XIIf) (1.05g、1.95mmol) をトリフルオロ酢酸 ($v = 10\text{ ml}$) に 30 分かけて溶解した。ジエチルエーテルの添加によって形成した沈殿物をフリットで収集し、エーテルで洗浄し、ベーンポンプで 12 時間乾燥させて白色固体 (VIc-9) を得

50

た(1, 0.45mg、97%)。

【0221】

2) 化合物(VIc-9)(200mg、0.36mmol)をMeCN(20ml)に溶解し、その溶液をMeCN(100ml)中ジイソプロピルエチルアミン(0.19ml、1.08mmol)の溶液に周囲温度で4時間かけて滴下した。MeCNを蒸発させ、CH₂Cl₂(1.5ml)を加えた。そして、環式尿素誘導体を「スカベンジャ」樹脂(トリス-(2-アミノエチル)-アミンポリスチレン)を用いる処理によって精製して(Im)を得た(11.6mg、99%)。

【0222】

表1：安定な活性化カルバミン酸誘導体(XVIIa)、(XIXa)、(XIXb)、(XIXc)¹⁰、(XIXd)、(XIXd)、(XIXe)及び(XIXf)からそれぞれ得られた環式尿素化合物(XX)、(IIIIf-4)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)及び(Im)

^a環式尿素化合物(XX)、(IIIIf-4)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)及び(Im)の収率

^bA(TFAを0.1%含有する水溶液)及びB(TFAを0.08%含有するアセトニトリル溶液)の線形勾配

^c5~65% B、20分(20分間でB 5%~65%まで通過)

^d0~100% B、20分

HPLC：高速液クロマトグラフィー

MALDI-MS：質量分析法

【0223】

【表4】

カルバメート (XVII) 又は (XIX)	環式尿素	収率 (%) ^a	HPLC Rt(min) ^b	MALDI- MS
(XVIIa)	(XX)	90	11.2 ^c	177.2 [M+H] ⁺
(XIXa)	(IIIIf-4)	70	10.00 ^d	367.4 [M+H] ⁺
(XIXb)	(Ii)	70	10.03 ^d	260.3 [M+H] ⁺
(XIXc)	(Ij)	70	9.39 ^d	234.5 [M+H] ⁺
(XIXd)	(Ik)	60	9.22 ^d	234.3 [M+H] ⁺
(XIXe)	(Il)	66	9.55 ^d	260.4 [M+H] ⁺
(XIXf)	(Im)	99	7.88 ^d	324.2 [M+H] ⁺

【0224】

化合物(IIIIf-4)、(Ii)、(Ij)及び(Ik)の物理化学的データを以下に記す。

【0225】

10

20

30

40

50

(III f - 4) : 収率 70 % 白色固体 ; HPLC t_r 10.0 分 (線形勾配、0 ~ 100 % B、20 分)

【0226】

【表5】

^1H NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 200 MHz): $\delta = 0.86$ (d, $J = 6.8$ Hz, 6H, Me), 0.86 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H, Me), 1.59-1.70 (m, 2H, $\text{CH}(\text{Me})_2$), 1.76-2.11 (m, 1H, CHCH_2CH_2), 3.14-3.26 (m, 1H, CH_2N), 3.49-3.60 (m, 1H, CH_2N), 4.80 (m, 1H, NHCHNH), 5.58 (d, $J = 8.9$ Hz, NCONH), 6.48 (d, $J = 6.5$ Hz, CH_2CONH). 10

【0227】

(I i) : 収率 70 % 白色固体 ; HPLC t_r 10.0 分 (線形勾配、0 ~ 100 % B、20 分)

【0228】

【表6】

^1H NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 200 MHz): $\delta = 1.89$ -2.29 (m, 4H, CHCH_2CH_2), 2.78 (dd, $J = 8.7, 14.5$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.37 (dd, $J = 5.4, 14.4$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.45-3.55 (m, 1H, CH_2N), 3.75-3.86 (m, 1H, CH_2N), 4.59 (hept, $J = 2.7, 5.6, 8.5$), 4.84 (s, 1H, NH), 5.46 (br q, $J = 3.3$ Hz, 1H, NCHNH), 6.4 (s, 1H, NH), 7.20-7.35 (m, 5 arom. H). 20

【0229】

(I j) : 収率 80 % 白色固体 ; HPLC t_r 9.39 分 (線形勾配、0 ~ 100 % B、20 分)

【0230】

【表7】

^1H NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 400 MHz): $\delta = 6.18$ (s, H, NHPhe, 1H), 5.17 (d, $^{\alpha}\text{CH- } gem\text{-Sar}$, 1H), 4.77 (m, $^{\alpha}\text{CH Phe}$, 1H), 4.10 (dd, $^{\alpha}\text{CH- } gem\text{-Sar}$, 1H). 30

【0231】

(I k) : 収率 90 % 白色固体 ; HPLC t_r 9.22 分 (線形勾配、0 ~ 100 % B、20 分)

【0232】

【表8】

^1H NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 400 MHz): $\delta = 6.18$ (s, H, NHPhe, 1H), 5.17 (d, $^{\alpha}\text{CH- } gem\text{-Sar}$, 1H), 4.77 (m, $^{\alpha}\text{CH Phe}$, 1H), 4.10 (dd, $^{\alpha}\text{CH- } gem\text{-Sar}$, 1H). 40

【0233】

例 5

環式尿素化合物 (I j) のモノ又はジアルキル化による環式尿素化合物の調製

1) (I j) のジアルキル化による化合物 (I n)、(I o)、(I p) 及び (I q) の調製

一般的方法

蒸留 THF 中 (I j) (1当量) の溶液に NaH (5当量)、次いで求電子体 (RX、3当量) を加えた。反応混合物を 3 ~ 48 時間攪拌した。反応ののち、C18 カラムを使用して RP-HPLC を実施した。反応の最後に酢酸エチルを加え、有機相を NH_4Cl で

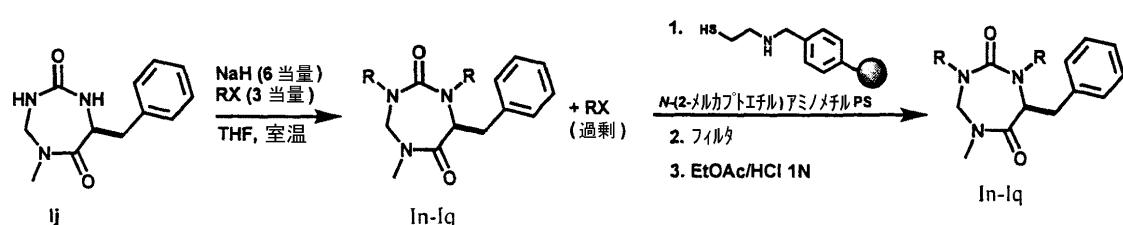
洗浄した。過剰な求電子体を除去するため、これが揮発性ではなく、シリカでの精製が望ましくないならば、「スカベンジャ」樹脂、たとえば(メルカプトエチル)アミノエチルポリスチレン樹脂を使用することができる。この場合、「スカベンジャ」樹脂(約10当量)を反応媒体に加え、混合物を48時間攪拌した。この処理の最後に、ろ過によって樹脂を除去し、有機相をNH₄Clで洗浄し、乾燥させ、濃縮して、ダイヤグラム12に示す所望の精製された生成物を得た。

【0234】

【化56】

ダイヤグラム12

10



【0235】

化合物(I n)、(I o)、(I p)及び(I q)の場合、R基は、メチル(Me)基、-CH₂COOtBu基、Bn(-CH₂-)基及びBnOBn基をそれぞれ表す。

【0236】

20

【表9】

表2

生成物	RX	「スカベンジャ」樹脂	純度(%)	収率(%)	HPLC t _R (min) ^a
I n	MeI	no	95	99	10.66 ^b
I o	BrCH ₂ COOtBu	yes	94	95	15.82 ^b
I p	BnBr	yes	94	90	16.30 ^b
I q	BnOBnBr + NaI	yes	86	96	16.44 ^c

30

【0237】

^a A(H₂O中0.1%TFA)及びB(TFAを0.08%含有するMeCN)の勾配

^b 0~100% B、20分

^b 30~100% B、20分

【0238】

2)(I j)のモノアルキル化による化合物(I r)、(I s)及び(I t)の調製
一般的方法

蒸留無水溶媒(THF、MeCN又はCH₂Cl₂)中(I j)(1当量)の溶液にフッ化カリウム担持アルミナ(40w/w)(10当量)を加えたのち、求電子体(RX、1~20当量)を加えた。反応混合物を20~72時間攪拌した。反応ののち、C18カラムを使用してRP-HPLCを実施した。反応の最後にろ過によってフッ化カリウム担持アルミナを除去した。過剰な求電子体を除去するため、これが揮発性ではなく、シリカでの精製が望ましくないならば、「スカベンジャ」樹脂、たとえば(メルカプトエチル)アミノエチルポリスチレン樹脂を使用することができる。この場合、「スカベンジャ」樹脂(約10当量)を反応媒体に加え、混合物を48時間攪拌した。この処理の最後に、ろ過によって樹脂を除去し、有機相を濃縮して、ダイヤグラム13及び表3に示す所望の精製された生成物を得た。最良の条件(約1RX当量、反応時間48時間、表3を参照)の下、93:7のオーダーの、モノアルキル化生成物対ジアルキル化生成物の選択性を得ることが

40

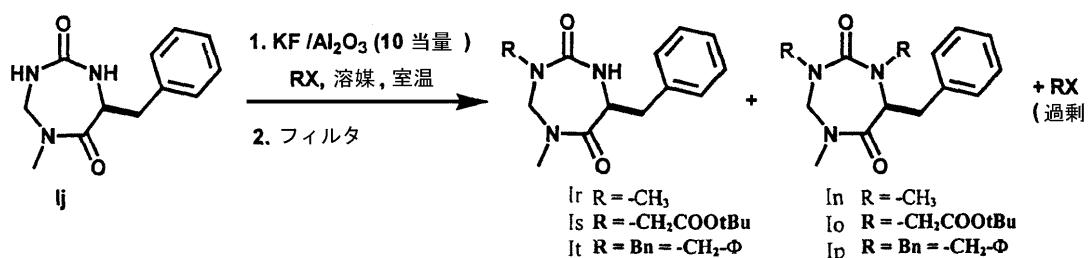
50

可能であった。

【0239】

【化57】

ダイヤグラム13:



【0240】

【表10】

表3

RX	当量	溶媒	時間 (hours)	モノアルキル化： ジアルキル化	全純度 (モ/ + ジ)	HPLC t _R (モ/ + ジ)(min) ^d
MeI	1.05	THF	48h	93:7	70 ^c	10.08/10.65
MeI	20	MeCN	72h	10:90	92	
BrCH ₂ COOtBu	1.0	THF	48	93:7	87 ^{a,d}	12.73/15.79
BrCH ₂ COOtBu	1.5	THF	48	93:7	93 ^a	
BrCH ₂ COOtBu	10	MeCN	20	89:11	67 ^a	
BnBr	2	DMF	20	反応困難	-	13.18/16.17
BnBr	2	THF	72	72:28	96 ^a	
BnBr	1.05	THF	48	87:13	87 ^a	
BnBr	1.05	MeCN	72	83:17	87 ^a	
BnBr	1	CH ₂ Cl ₂	48	94:6	74 ^{a,b}	

【0241】

^a N - (2 - メルカプトエチル) アミノメチルポリスチレン樹脂による処理ののち

^b 初期生成物 Ij 6 % が存在

^c 初期生成物 Ij 20 % が存在

^d 初期生成物 Ij 10 % が存在

^e A (H₂O 中 0 . 1 % TFA) 及び B (TFA を 0 . 08 % 含有する MeCN) の勾配。

0 ~ 100 % B、20 分

【0242】

例 6

環式尿素化合物 (I) の構造的性質

環式尿素化合物 (I) は、X線回折又はNMRに基づいて十分に画定される、きわめて限定された構造を有する。この構造の知識は、薬理的に興味深い新規な化合物の設計及び発見のために化合物 (I) に基づく複素環式プラットフォームの使用にとってきわめて有用である。(Ij) の構造 (図1A 及び 1B を参照) は、X線回折によって得られたものであり、化合物 (I) の構造を表す。この構造は、二次元NMR及びモデリングによって同じ化合物に関して得られた構造と合致している。1,3,5 - トリアゼピン - 2,6 - ジオン環は、強くたたみ込まれた配置を有する。2個のアミド及び尿素基の平面が、g e m

10

20

30

40

50

- サルコシン残基 (- N (C H₃) - C H₂ - N H - のアルファ炭素とフェニルアラニンのアルファ炭素とをつなぐ線に沿って 120° の二面角で突き合う。比較のため、大部分のたたみ込みジケトピペラジンの場合、アミド平面によって画定される二面角は 140 ~ 160° のオーダである。そのうえ、g e m - サルコシン残基のアルファ炭素に対して軸方向位置にある水素原子とフェニルアラニンのアルファ炭素に対して軸方向位置にある水素原子とは空間的にきわめて近い。2.03 オングストロームしか離れていない。比較のため、たたみ込みジケトピペラジン中のアルファ炭素に位置するプロトン間の距離は、2.7 ~ 2.8 オングストロームのオーダである。

【 0243 】

例 7

10

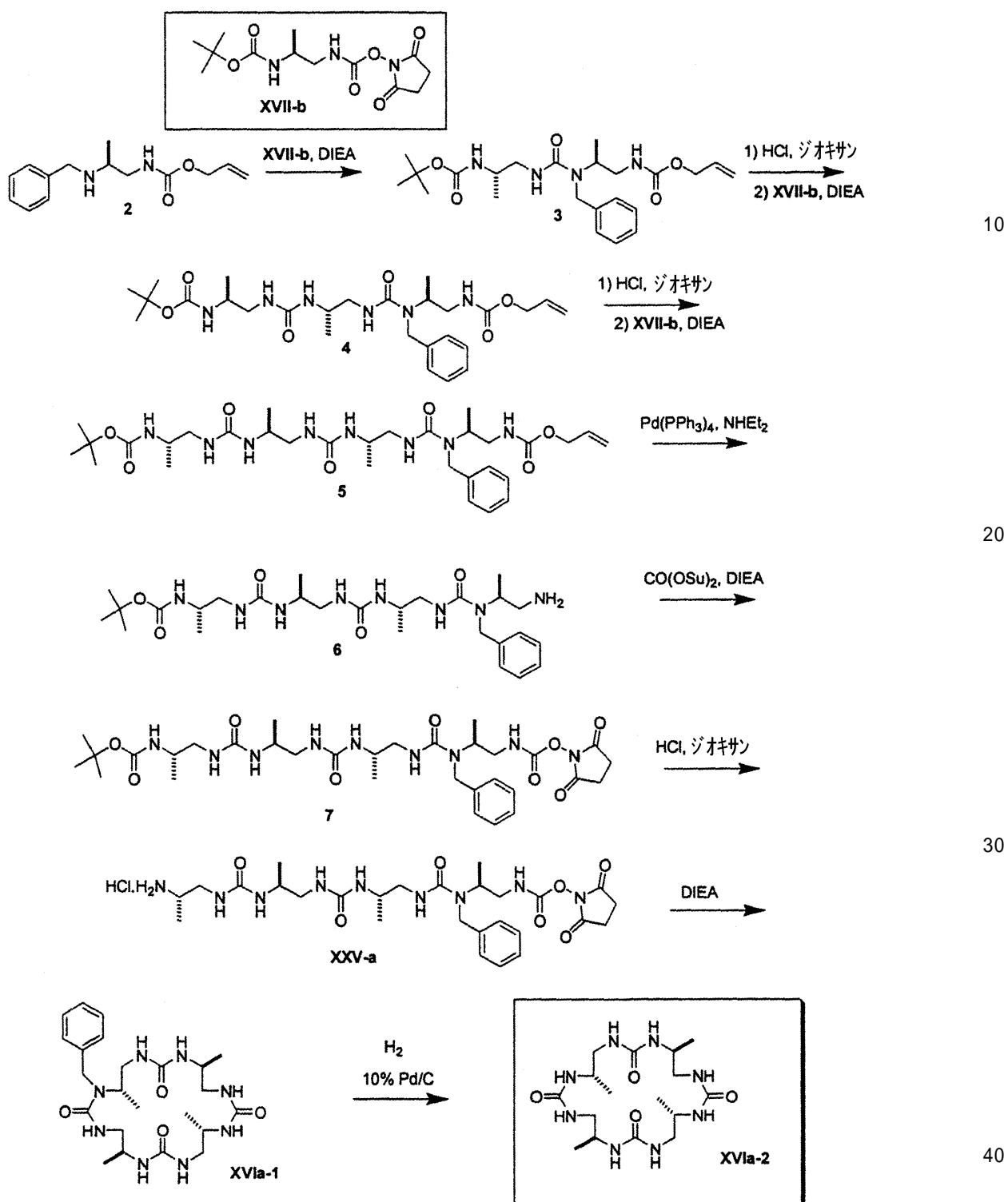
ダイヤグラム 14 ~ 20 の化合物 (XV) 及び (XVIa) の調製

化合物 (XVIa - 2) の取得に至る反応シーケンスをダイヤグラム 14 に示し、詳細な手順を以下に記す。

【 0244 】

【 化 58 】

ダイヤグラム14



収率 74% (1.26g)。半透明な油状物。HPLC t_R 14.89分(線形勾配、20~80B、20分)

【0246】

トリフルオロ酢酸(3ml)を攪拌しながら加えることによって化合物3(650mg、1.45·10⁻³mol)を脱保護した。ヘキサンを使用する連続的な共蒸発によってトリフルオロ酢酸を除去して残渣を得たのち、この残渣を乾燥させた。このようにして得られた生成物をアセトニトリル(5ml)中に可溶性にした。DIEA(246μl、1.45·10⁻³mol)を加えた。反応ののちTLCを実施した。30分後、アセトニトリルを蒸発させ、残渣を酢酸エチルにとり、1N KHSO₄、飽和NaHCO₃及び最後にNaCl飽和溶液で順に洗浄した。このようにして得られた有機相を乾燥させ(Na₂SO₄)、蒸発させて化合物4を得た。収率87%(700mg)。HPLC t_R 13.72分(線形勾配、20~80B、20分)、MS(MALDI-TOF) m/z 548.46 [M+H]⁺、571.31 [M+Na]⁺、587.81 [M+K]⁺

【0247】

トリフルオロ酢酸(3ml)を攪拌しながら加えることによって化合物4(640mg、1.17·10⁻³mol)を脱保護した。ヘキサンを使用する連続的な共蒸発によってトリフルオロ酢酸を除去して残渣を得たのち、この残渣を乾燥させた。このようにして得られた生成物をアセトニトリル(5ml)中に可溶性にした。DIEA(199μl、1.17·10⁻³mol)を加え、次に化合物(XVII-b)(368mg、1.17·10⁻³mol)を加えた。反応ののちTLCを実施した。30分後、アセトニトリルを蒸発させ、残渣を酢酸エチルにとり、1N KHSO₄、飽和NaHCO₃及び最後にNaCl飽和溶液で順に洗浄した。このようにして得られた有機相を乾燥させ(Na₂SO₄)、蒸発させて化合物5を得た。収率70%(530mg)。HPLC t_R 13.62分(線形勾配、20~80B、20分)、MS(MALDI-TOF) m/z 671.17 [M+Na]⁺、687.68 [M+K]⁺

【0248】

ジクロロメタン(5ml)中、化合物5(460mg、7.09·10⁻⁴mol)の溶液に1%mol Pd(PPh₃)₄(8.2mg、7.09·10⁻⁶mol)を加えたのち、NHEt₂(600μl、4.25·10⁻³mol)を加えた。反応ののちTLCを実施した。30分後、ジクロロメタンを蒸発させた。残渣を1%酢酸とともに水(50ml)に入れ、AcOEtで二回洗浄したのち、凍結乾燥させて化合物6を得た。定量収率(446mg)。HPLC t_R 7.40分(線形勾配、20~100B、20分)、MS(MALDI-TOF) m/z 565.68 [M+H]⁺、587.38 [M+Na]⁺

【0249】

アセトニトリル(400μl)中、化合物6(75.5mg、1.34·10⁻³mol)の溶液を調製した。平行して、アセトニトリル2.69ml中、炭酸スクシンイミジル(69mg、2.68·10⁻³mol)の溶液を調製した。6の溶液中、炭酸スクシンイミジル溶液50mlを8回加えたのち、DIEA約6μlを加えた。最後の添加ののち、混合物を1時間攪拌したのち、蒸発させた。そして、化合物7を得た。HPLC t_R 11.32分(線形勾配、20~80B、20分)、MS(MALDI-TOF) m/z 729.03 [M+Na]⁺、745.31 [M+K]⁺

【0250】

第一の段階で、ジオキサン中HClを使用して化合物7を脱保護して(XXV-a)を得た。混合物を数回共蒸発させ、残渣を乾燥させた。次に、アセトニトリル100ml中DIEA(442μl、2.68·10⁻³mol)の溶液にアセトニトリル10ml中、先に得た生成物(XXV-a)の溶液を1時間かけて滴下した。混合物を蒸発させ、分取HPLC(線形勾配0~80)によって精製して(XVIa-1)を得た。HPLC t_R 7.56分(線形勾配、20~80B、20分)、MS(MALDI-TOF) m/z 491.02 [M+H]⁺、513.46 [M+Na]⁺、529.66 [M+K]⁺

10

20

30

40

50

【0251】

エタノール(10ml)中(XVIa-1)(4.2mg、 $8.57 \cdot 10^{-3}$ mol)の溶液にパラジウム担持炭を加えた。1気圧のH₂下で2時間反応させたのち、Celite(登録商標)に通してろ過を実施し、続いて蒸発させた。凝集塊を、部分的に可溶性になるまでTFA 1mlに入れ、その後、水約20mlを加えた。全体を遠心分離し、上澄み液を凍結乾燥させた。そして、化合物(XVIa-2)を得た。収率(73%、25mg)。白色粉末。HPLC t_R 9.34分(線形勾配、0~100B、20分)、MS(MALDI-TOF)m/z 401.19 [M+H]⁺、¹H NMR(500MHz、CDCl₃+TFA、333K) 1.22(d, 12H)、3.07(br s, 4H)、3.39(br d, 4H)、3.91(br s, 4H)

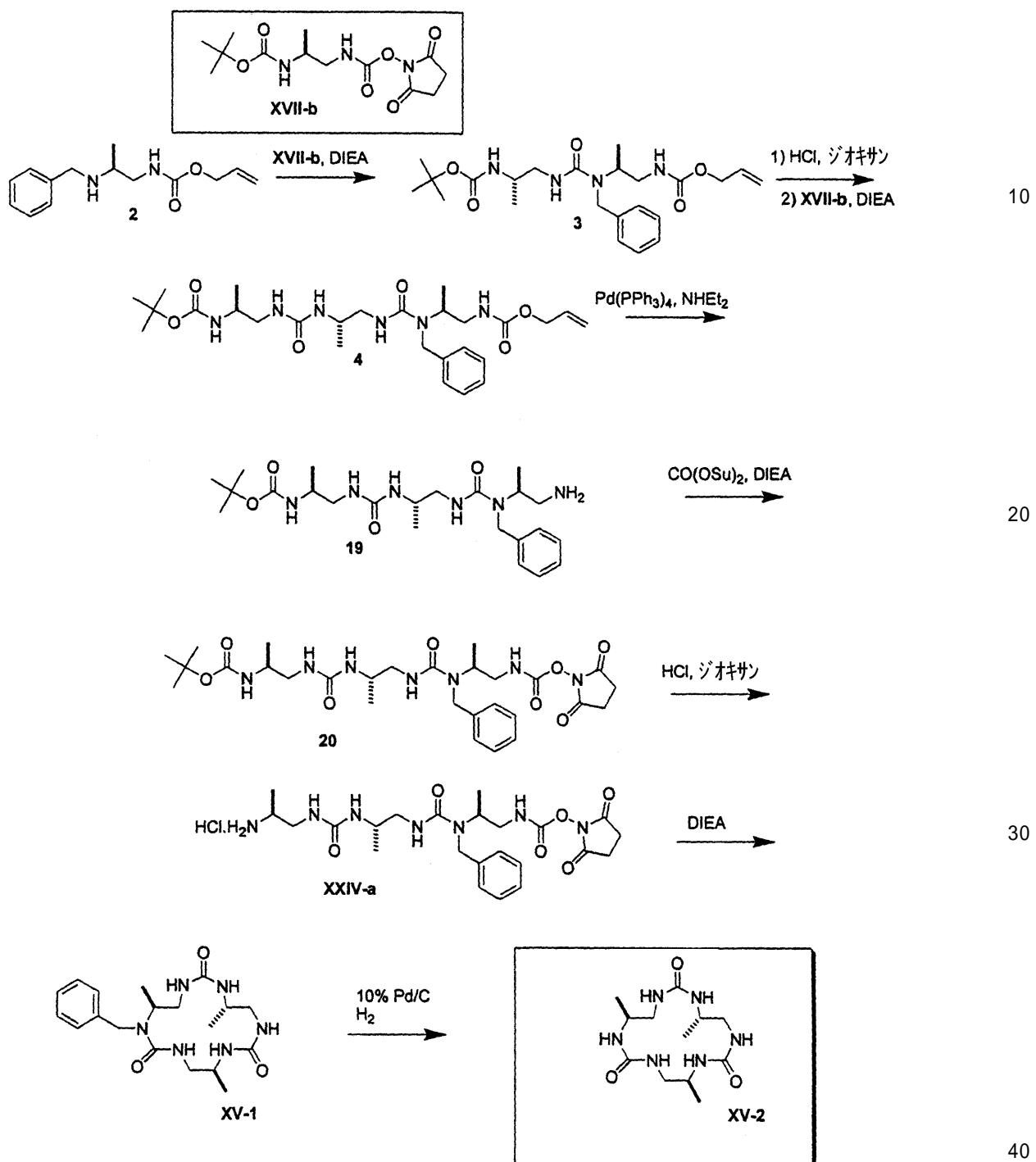
10

【0252】

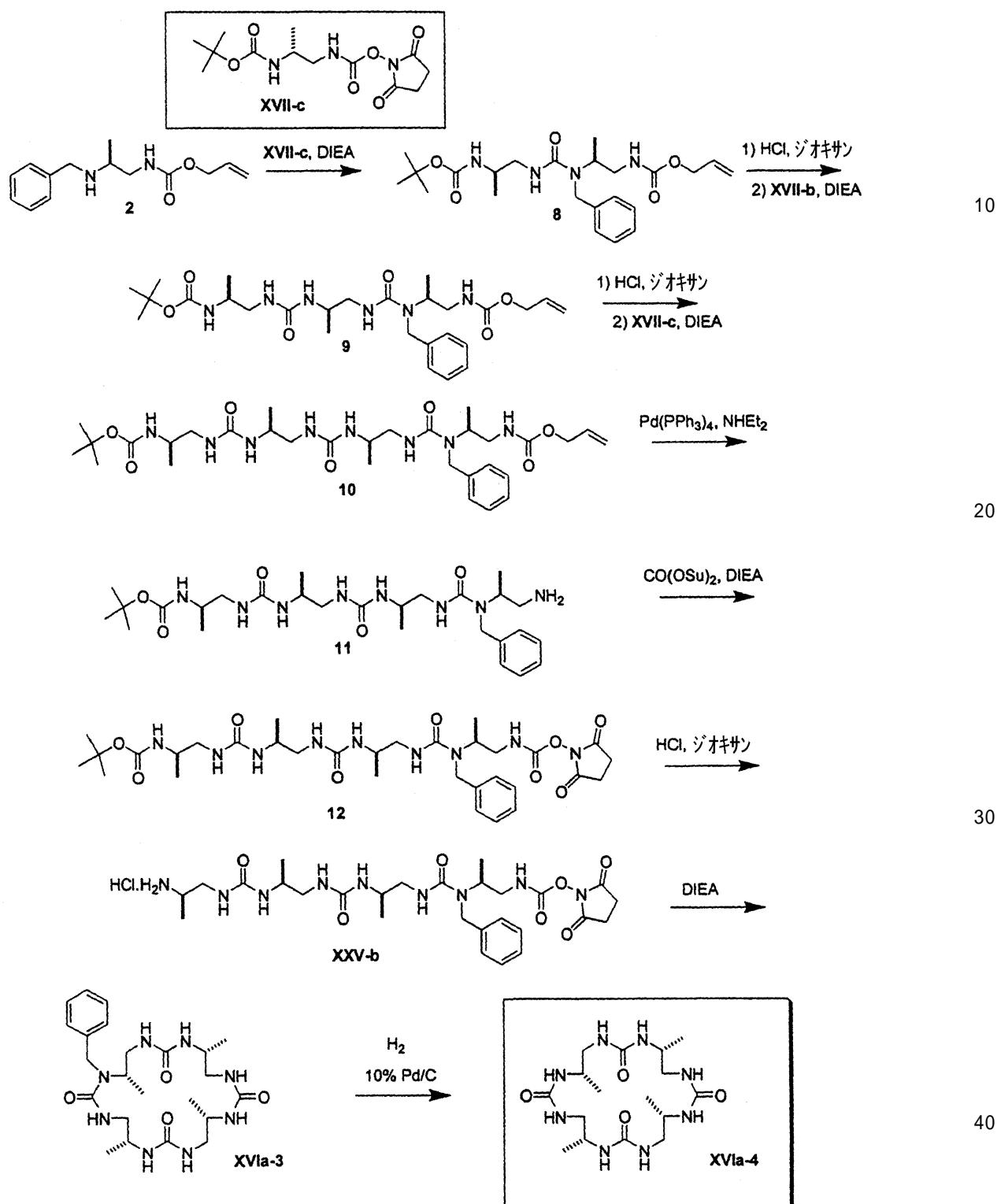
同様にして、化合物(XV-1)及び(XV-2)、(XVIa-3)及び(XVIa-4)、(XVIa-5)及び(XVIa-6)、(XV-3)及び(XV-4)、(XV-5)、(XV-6)及び(XV-7)、(XV-8)及び(XV-9)を、それぞれ図15~20に示すようにして合成した。

【0253】**【化59】**

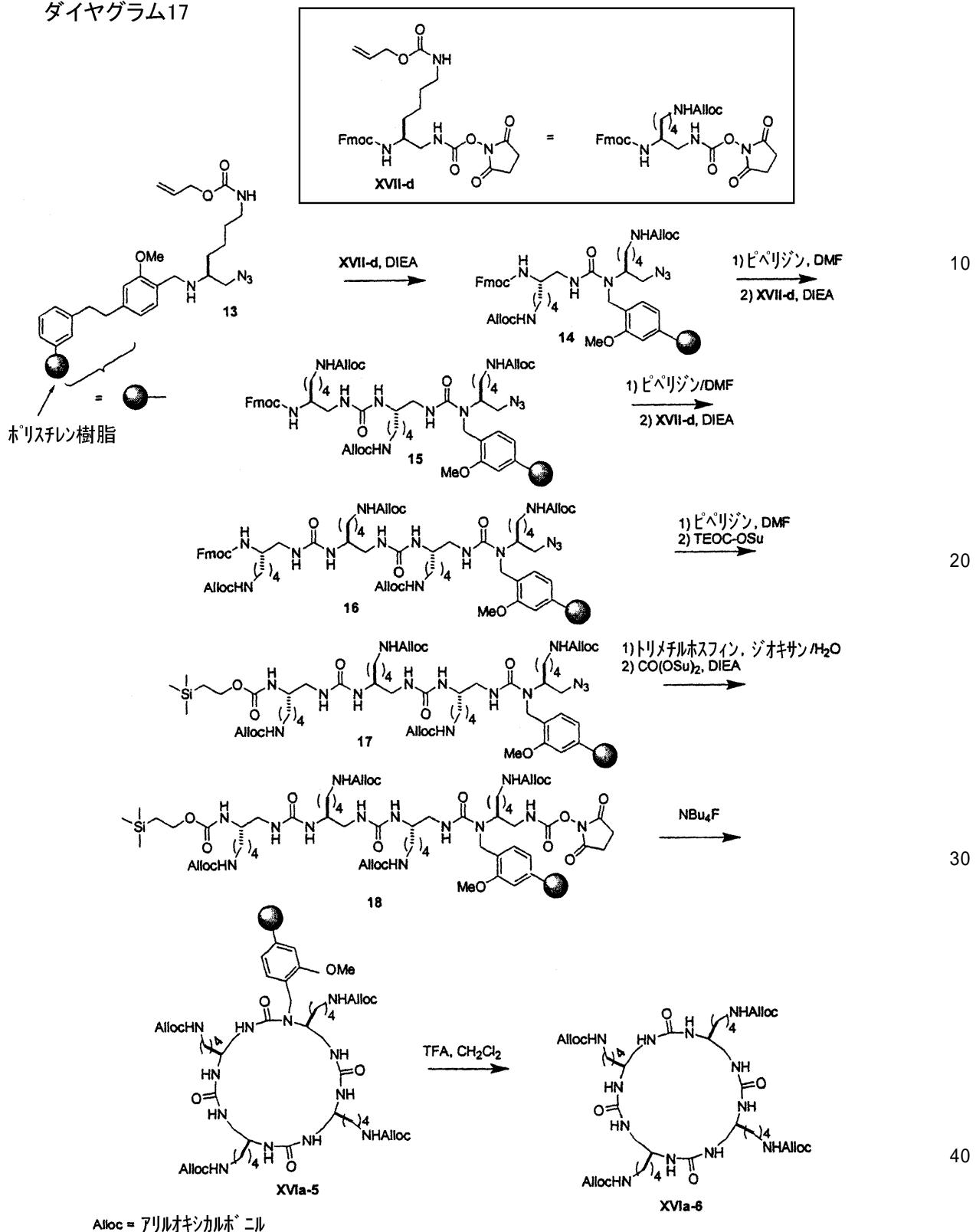
ダイヤグラム15



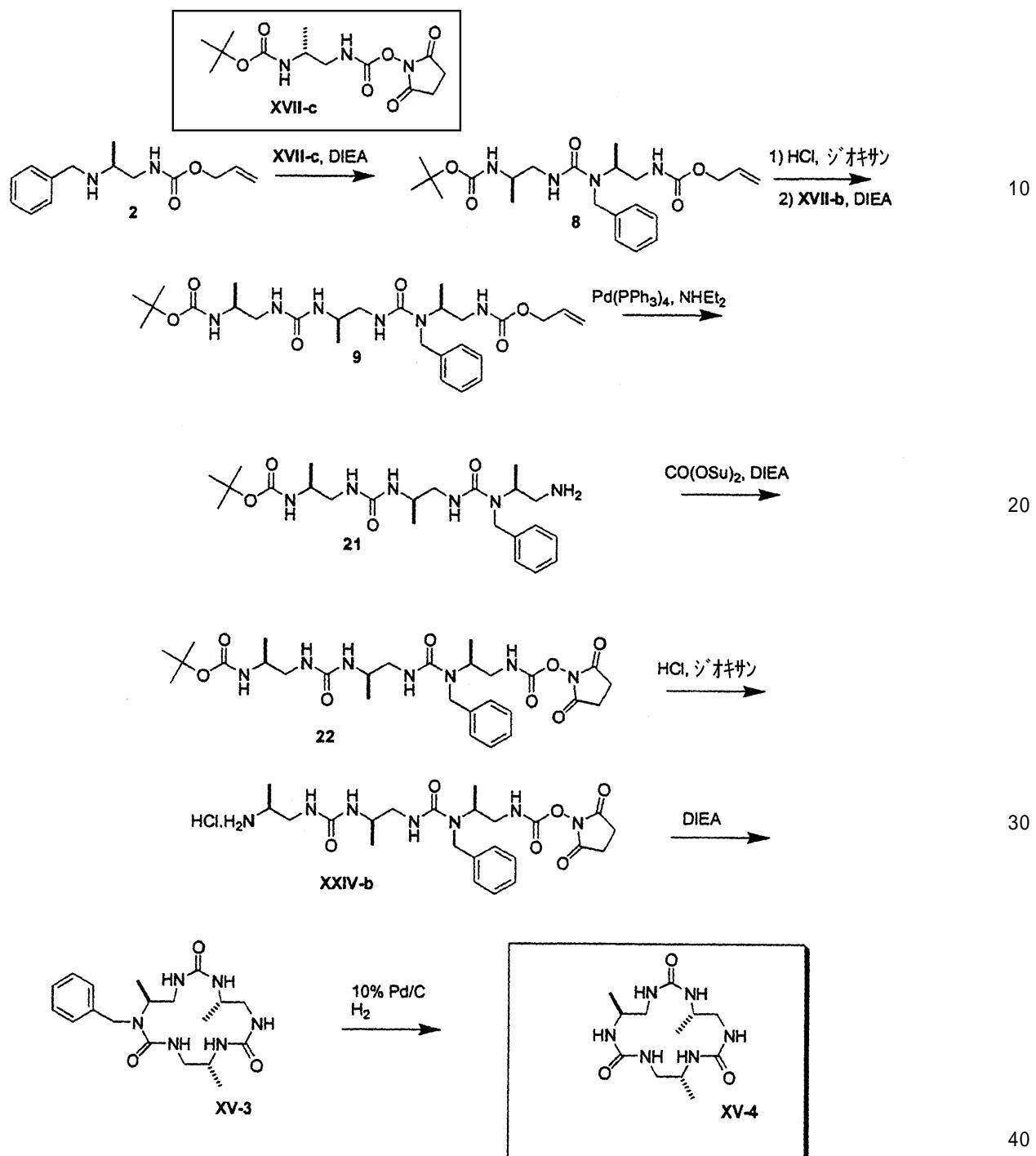
ダイヤグラム16:



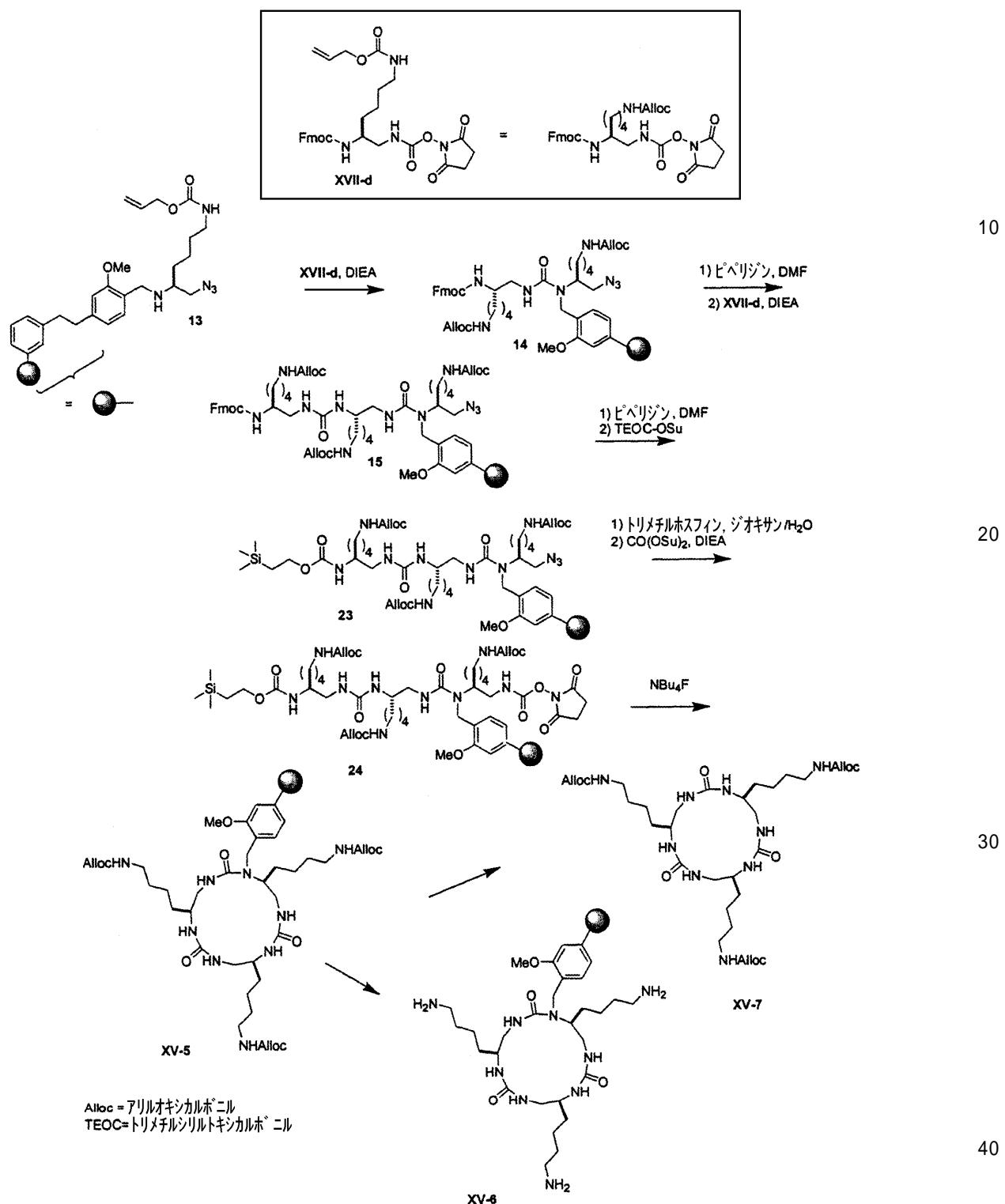
ダイヤグラム17



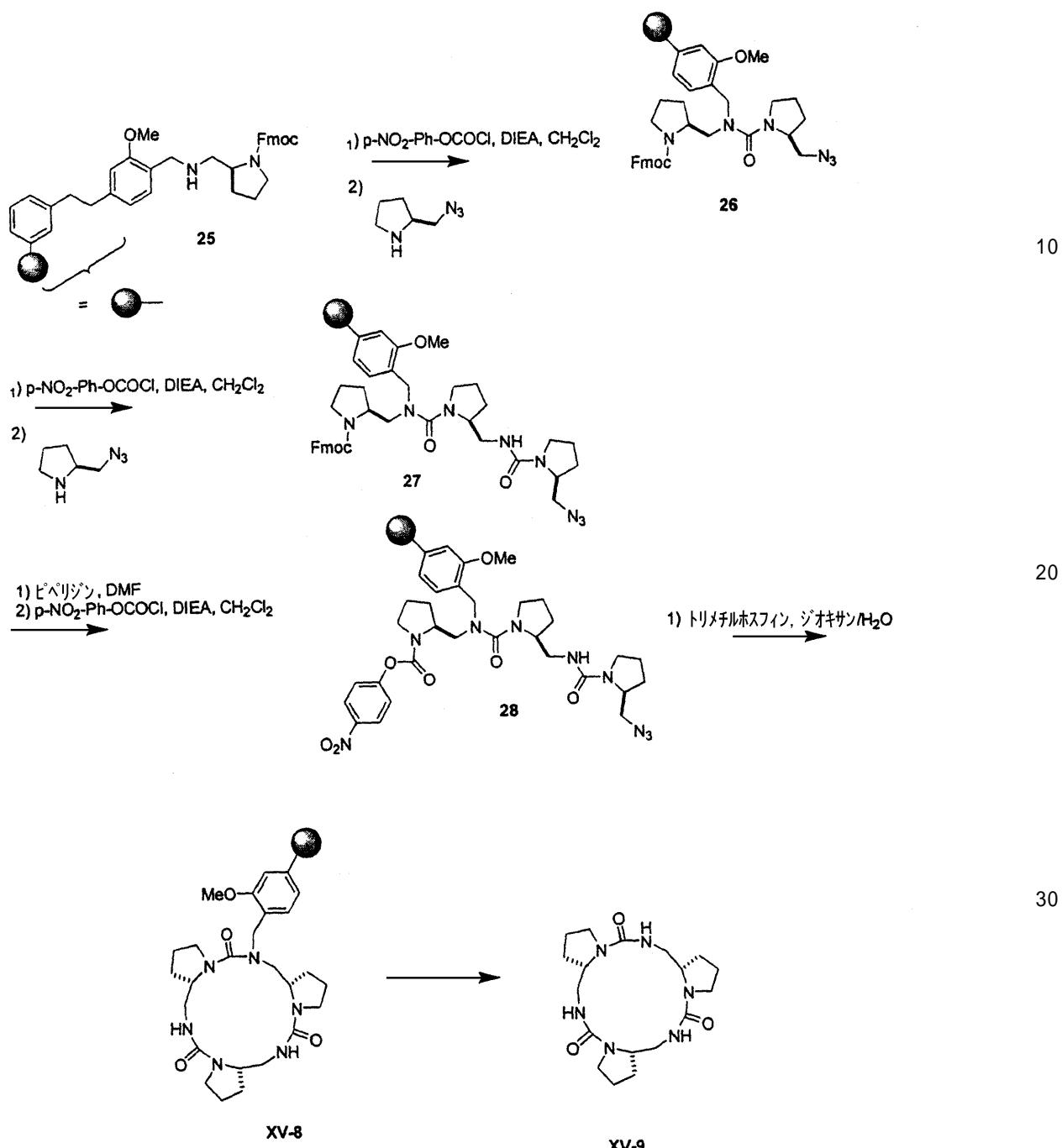
ダイヤグラム18



ダイヤグラム19



ダイヤグラム20



【0254】

例 8

分子内環化反応

1. 式 (VI c) のカルバミン酸誘導体のペプチドアミド結合の幾何学形状の重要性

タイプ (VI c) ($X = \text{スクシンイミド}$) のカルバミン酸誘導体を使用して本発明のフレームワーク内で実施された環化実験は、アミド結合 - $\text{C O - N R}^3 -$ (ペプチド結合) の幾何学形状が、得られる生成物の性質、より正確には得られる環のサイズに重要な役割を演じるということを示した。ペプチド結合は、結晶学的データ及び NMR を使用して確立されたその幾何学形状を特徴とする。ペプチド結合 - $\text{C O - N R}^3 -$ は、トランス配置又はシス配置のいずれかであることができる (ダイヤグラム 21 を参照)。一般に、平衡は、トランス配置に向けて強くシフトする。プロリンの存在では、又は N 置換の場合には、シス形は、トランス形と同等に重要になることもある。

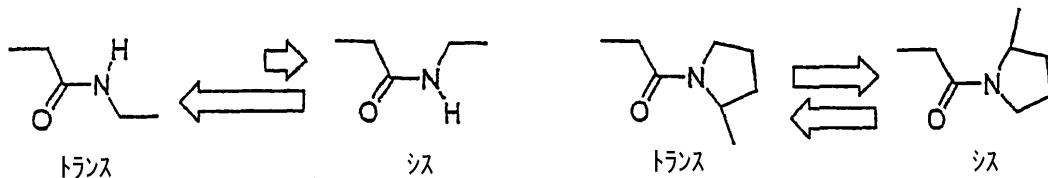
40

50

【0255】

【化60】

ダイヤグラム21:



【0256】

10

R^3 が水素ではない化合物(VI c)、たとえば R^3 がメチルである化合物(図8の化合物(VI c - 6)を参照)又は R^3 が R^4 とで5原子プロリン環を形成する化合物(ダイヤグラム7の化合物(VI c - 5)を参照)は、好ましくは、環化前の分子間反応なしに環化して、タイプ(I a)の対応する7原子環(環式モノマー)のみを与える。これは、確かに、このタイプの化合物におけるアミド結合のシス優先によるものである。実質的に、非常に制約された環では、アミド結合は、シス形状であり、この形状は、7原子環の形成を可能にするためには大多数でなければならない。

【0257】

20

R^3 が水素である化合物(VI c)の環化は、環式モノマーの取得には至らない。これは、このタイプの前駆体におけるアミド結合-C O - N R³-のトランス優先によって説明される。環化は、一以上の分子内カップリング反応のち起こり、それが異なるサイズの環式オリゴマーの取得に至る。たとえば、化合物(XIX a)(ダイヤグラム6)の環化は、優先的に、環式ダイマー(III f - 4)の取得に至る(70%)。しかし、質量分析法による反応原料の研究が、ガウス分布に従う大きめの大環状分子(トリマー、テトラマー、ペンタマー)を同定することを可能にする。

【0258】

2. タイプ(VI c)のスクシンイミジルカルバメート誘導体の場合の好ましい環化条件誘導体(XIX a)、(XIX b)及び(XIX c)(ダイヤグラム6、7及び8を参照)の環化の間に多数のパラメータ(試薬の添加順序、希釀度、温度)の重要性を評価した。

【0259】

30

- ・試薬添加の順序

一般に、反応溶媒(環化を実施するために使用される溶媒)(たとえばMeCN)に可溶性になる保護されていないアミン官能基を含有するカルバミン酸誘導体((VI c - 4)、(VI c - 5)又は(VI c - 6))を、塩基及び反応溶媒(たとえばMeCN)を含有する溶液に滴下する。

【0260】

塩基及び反応溶媒を含有する溶液を、環化する誘導体((VI c - 4)、(VI c - 5)又は(VI c - 6))及び反応溶媒を含有する溶液に滴下することにより、この順序を逆にすることも可能である。

【0261】

40

したがって、環式尿素化合物(III f - 4)、(I i)及び(I j)を含有する反応混合物が得られる。

【0262】

- ・希釀条件

希釀について、保護されていないアミン官能基を含有するカルバミン酸誘導体((VI c - 4)、(VI c - 5)又は(VI c - 6))の反応溶媒(環化に使用される溶媒)中の濃度は、誘導体(XIX b)及び(XIX c)の環化に対して影響を及ぼさない。これらの例では、使用される濃度は、約1M~約10⁻³Mである。

【0263】

対照的に、化合物(XIX a)の環化の場合、希釀は、得られる環式化合物の性質に影響を

50

及ぼす。反応を、濃度が約 10^{-5} M～約 10^{-3} Mで異なる希釈溶液（保護されていないアミン官能基を含有するカルバミン酸誘導体（VI c - 4）、（VI c - 5）又は（VI c - 6）を反応溶媒中に含有）中で実施する場合、得られる主生成物は環式ダイマー（III f - 4）である（70%）。環式トリマーは15%未満を占め、環式テトラマーは5%未満を占める。対照的に、反応を高めの濃度（ 10^{-3} Mを超える）で実施する場合、分子間反応が明らかに奨励され、大きめのサイズの環（環式ペントマーまで）が、環式ダイマーを損ないながら、より高い割合で得られる。

【0264】

・温度条件

温度は、生成物（XIX b）及び（XIX c）の環化に対してわずかな影響しか及ぼさない。
したがって、誘導体（XIX b）及び（XIX c）の環化反応は、反応が20℃で起ころうと0℃で起ころうと-10℃で起ころうと、同様な収率で誘導体（I i）及び（I j）に至る。

10

【0265】

対照的に、化合物（III f - 4）に至る、化合物（XIX a）の環化からの収率は、温度に対してより感受性であると思われ、反応を0℃～20℃の間で実施した場合に最良の収率が得られた。40℃を超える温度の場合、反応は、サイズが大きめである環の形成の相当な増大（オリゴマー化反応の増大）に至るが、-20℃では、（XIX a）の反応性は非常に低く、化合物（III f - 4）の取得には至らない。

【図面の簡単な説明】

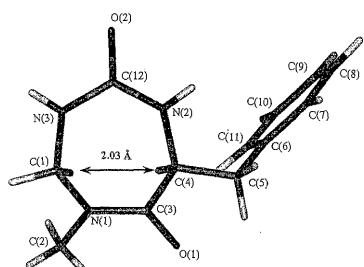
【図1A】 式（I j）の化合物の二次元構造を表す。

20

【図1B】 式（I j）の化合物の二次元構造を表す。

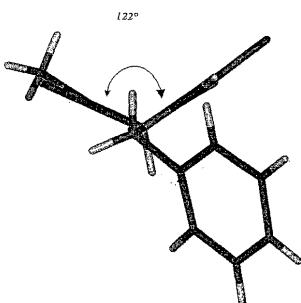
【図1A】

FIGURE 1A



【図1B】

FIGURE 1B



フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
C 07 D 243/04	(2006.01) C 07 D 243/04
C 07 D 239/10	(2006.01) C 07 D 239/10

(74)代理人 100078662
弁理士 津国 肇

(74)代理人 100131808
弁理士 柳橋 泰雄

(74)代理人 100149412
弁理士 安藤 雅俊

(74)代理人 100116919
弁理士 斎藤 房幸

(74)復代理人 100119079
弁理士 伊藤 佐保子

(74)復代理人 100151828
弁理士 杉本 将市

(72)発明者 ギシャール, ジル
フランス国、エフ - 6 7 2 0 2 ヴォルフィシム、リュ・デュ・ミリュ、ラ・ルヴィエール 5

(72)発明者 ロドリゲス, マール
フランス国、エフ - 6 7 0 0 0 ストラスブル、リュ・デュ・グジョン 2 0

(72)発明者 プロー, セルジュ
フランス国、エフ - 6 7 5 0 0 マリエンタール、リュ・デュ・プリユール・オッフェル 2 6

(72)発明者 スムティ, ヴァンサン
フランス国、エフ - 6 7 0 0 0 ストラスブル、リュ・ジ・アシュ・シュニツレ 8、ステュディオ・ノンブル 1 2 0

(72)発明者 シャフナー, アルノー - ピエール
フランス国、エフ - 6 7 1 1 5 プロブスハイム、リュ・ドゥ・ラ・チュイルリ 3 0

(72)発明者 ブリアン, ジャン - ポール
フランス国、エフ - 6 7 0 0 0 ストラスブル、リュ・デ・バレユール 2 2

審査官 井上 典之

(56)参考文献 西獨国特許出願公開第0 2 8 4 7 7 6 0 (D E , A)
特表平0 7 - 5 0 0 3 2 4 (J P , A)
国際公開第8 6 / 0 2 9 3 2 9 (WO , A 1)
特表平0 8 - 5 0 9 7 0 0 (J P , A)
GUHA, P. C., et al., "Attempts to synthesize uric acid from nine-membered cycloids", JOURNAL OF THE INDIAN CHEMICAL SOCIETY, 1934年, vol.11, pp.811-822
GUICHARD, G., et al., "Solid phase synthesis of oligoureas using O-succinimidyl-(9H-fluoren- 9-ylmethoxycarbonylamino)ethylcarbamate derivatives as activated monomers", TETRAHEDRON LETTERS, 2000年 3月, vol.41, no.10, pp.1553-1557
GUICHARD, G., et al., "Effective preparation of O-Succinimidyl-2-(tert-butoxycarbonylaminoo)ethylcarbamate derivatives from beta-amino acids", JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, 1999年11月12日, vol.64, no.23, pp.8702-8705

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B名)

C07D 255/
C07D 487/

(63)

JP 5054877 B2 2012.10.24

CA/REGISTRY(STN)