

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成22年7月1日 (2010.7.1)

【公表番号】特表2009-539766(P2009-539766A)

【公表日】平成21年11月19日 (2009.11.19)

【年通号数】公開・登録公報2009-046

【出願番号】特願2009-513267(P2009-513267)

【国際特許分類】

C 0 7 C 231/06 (2006.01)

C 0 7 C 233/13 (2006.01)

C 0 7 C 209/62 (2006.01)

C 0 7 C 211/29 (2006.01)

C 0 7 C 231/12 (2006.01)

C 0 7 C 237/06 (2006.01)

C 0 7 C 231/02 (2006.01)

C 0 7 C 237/22 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 1/02 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/10 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 19/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/197 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 C 231/06

C 0 7 C 233/13

C 0 7 C 209/62

C 0 7 C 211/29

C 0 7 C 231/12

C 0 7 C 237/06

C 0 7 C 231/02

C 0 7 C 237/22

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 1/02

A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 19/10
 A 6 1 P 25/00 1 0 1
 A 6 1 P 37/06
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 19/00
 A 6 1 K 31/197

【手続補正書】

【提出日】平成22年5月14日(2010.5.14)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

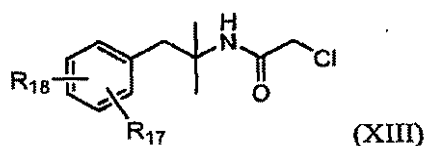
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (X I I I) :

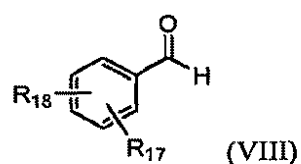
【化 8 7】



の化合物の調製方法であって、

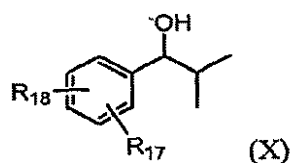
(a) 式 (V I I I) :

【化 8 8】



の化合物を、イソプロピルマグネシウムハライド、イソプロピルリチウム、ジイソプロピル亜鉛、およびイソプロピル亜鉛ハライドからなる群から選択された有機金属化合物で処理して、式 (X) :

【化 8 9】



の化合物をもたらす工程 ; および

(b) 式 (X) の化合物を、少なくとも 1 つの酸およびクロロアセトニトリルで、リッ

ター反応を実施するための条件下に処理する工程を含み、

式中、

R_{17} および R_{18} は、各々独立して水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、 $(C_2 - C_6)$ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、 $-(CH_2)_n R_{11}$ 、または $-O-(C_1 - C_6)-$ アルキルであり；

R_{11} は、アリール、ヘテロアリール、またはシクロアルキルであり；そして n は、0、1、2、3、または4である方法。

【請求項2】

前記有機金属化合物が、イソプロピルマグネシウムクロライドである、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

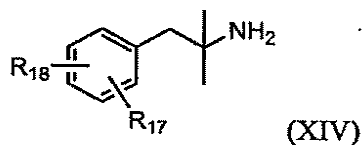
前記少なくとも1つの酸が硫酸を含んでいる、請求項1に記載の方法。

【請求項4】

さらに、

(a) 式(XIII)の化合物を、塩基および/またはチオウレアで処理して、式(XIV)：

【化90】



の化合物を生じる工程；および

(b) 場合により、式(XV)の化合物を製薬的に許容しうる酸で処理して、式(XV)の化合物の対応する製薬的に許容しうる塩をもたらす工程も含み、

式中、 R_{17} および R_{18} は、請求項1におけるように規定されている、請求項1に記載の方法。

【請求項5】

前記少なくとも1つの酸が硫酸を含んでいる、請求項4に記載の方法。

【請求項6】

前記製薬的に許容しうる酸が塩酸である、請求項4に記載の方法。

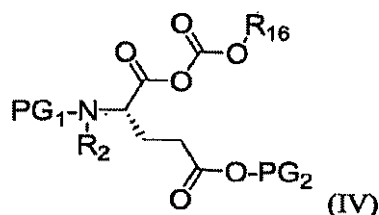
【請求項7】

さらに、

(a) 式(XV)の化合物またはその製薬的に許容しうる塩を、

(i) 式(I)：

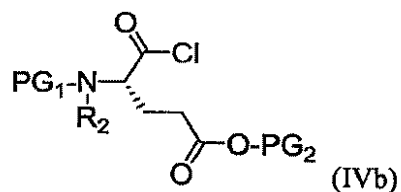
【化91】



の化合物、

(i i) 式 (I V b) :

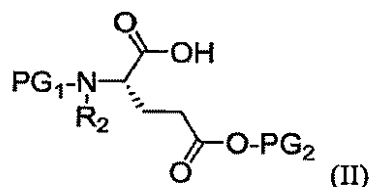
【化 9 2】



の化合物、および

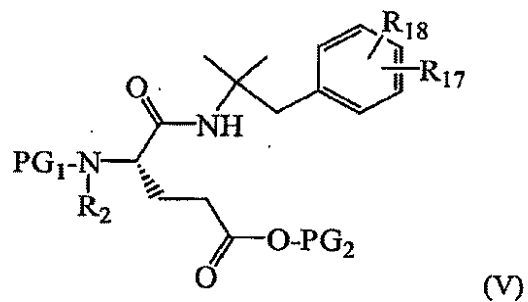
(i i i) 式 (I I) :

【化 9 3】



の化合物からなる群から選択された化合物で処理して、式 (V) :

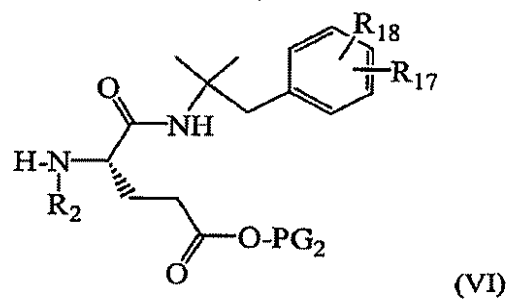
【化 9 4】



の化合物を生じる工程 ;

(b) 式 (V) の化合物のアミン保護基を除去して、式 (V I) :

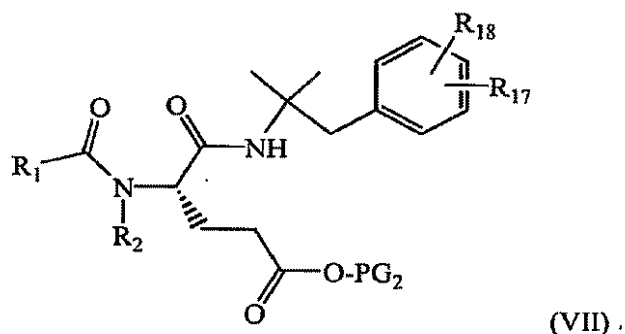
【化 9 5】



の化合物を生じる工程 ;

(c) 式 (V I) の化合物を、式 R₁ C (= O) C l を有する酸塩化物で、塩基の存在下に処理して、式 (V I I) :

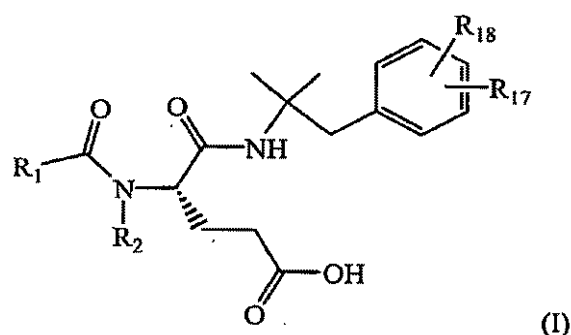
【化 9 6】



の化合物を生じる工程；および

(d) 式 (VII) の化合物のカルボン酸保護基を除去して、式 (I)：

【化 9 7】



の化合物を生じる工程

も含み、

式中、

R₁ は、各々が場合により R₅ または R₆ の 1 またはそれ以上で置換されているフェニル、ヘテロアリール、ビフェニル、二環式アリール、三環式アリール、二環式ヘテロアリール、または三環式ヘテロアリールであり、R₁ が R₅ または R₆ の 1 より多くで置換されている時、これらの置換基は、同一または異なっていてもよく；

R₂ は、水素、(C₁ - C₆) アルキル、(C₂ - C₆) アルケニル、(C₂ - C₆) アルキニル、-(CH₂)_n R₁₁、-OH、または-O-(C₁ - C₆)-アルキルであり；

R₅ は、アリール、ヘテロアリール、-(CH₂)_n-アリール、-(CH₂)_n-ヘテロアリール、-O-アリール、-O-ヘテロアリール、-S-アリール、-S-ヘテロアリール、-NH-アリール、-NH-ヘテロアリール、-C(=O)-(C₁ - C₆) アルキル、-C(=O)-アリール、-C(=O)-ヘテロアリール、-SO₂-(C₁ - C₆) アルキル、-SO₂-アリール、-SO₂-ヘテロアリール、-SO₂NH-アリール、-SO₂NH-ヘテロアリール、-NH-SO₂-(C₁ - C₆) アルキル、-NH-SO₂-アリール、-NH-SO₂-ヘテロアリール、-NH-C(=O)-アリール、-NH-C(=O)-ヘテロアリール、-C(=O)NH-アリール、-C(=O)NH-ヘテロアリール、(C₁ - C₆) アルキル、-O-(C₁ - C₆) アルキル、-S-(C₁ - C₆) アルキル、-NH-(C₁ - C₆) アルキル、-NH-C(=O)-(C₁ - C₆) アルキル、-C(=O)NH-(C₁ - C₆) アルキル、-O-(C₁ - C₆) シクロアルキル、-S-(C₁ - C₆) シクロアルキル、-NH-(C₁ - C₆) シクロアルキル

ル、 $-NHC(=O)-(C_1-C_6)$ シクロアルキル、または $-C(=O)NH-(C_1-C_6)$ シクロアルキルであり；各アルキル、アリール、シクロアルキル、またはヘテロアリールは、 R_6 の1またはそれ以上で場合により置換されており、 R_5 が1より多くの R_6 で置換されている時、これらの置換基は、同一または異なっているもよく；

R_6 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NR_7R_8$ 、 $-C(=O)NR_7R_8$ 、 $-NR_8C(=O)R_7$ 、 $-NR_8CO_2R_7$ 、 $-CO_2R_7$ 、 $-C(=O)R_7$ 、 $-SO_2-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-SO_2$ -アリール、 $-SO_2$ -ヘテロアリール、 $-SO_2R_7$ 、 $-NR_7SO_2R_8$ 、 $-SO_2NR_7R_8$ ； (C_1-C_6) アルキル、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-S-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-NH-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-NHC(=O)-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-C(=O)NH-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O-(C_1-C_6)$ シクロアルキル、 $-S-(C_1-C_6)$ シクロアルキル、 $-NH-(C_1-C_6)$ シクロアルキル、 $-NHC(=O)-(C_1-C_6)$ シクロアルキル、 $-C(=O)NH-(C_1-C_6)$ シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ アルキル- OR_7 、 (C_2-C_6) アルキニル、 (C_2-C_6) アルケニル、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキル-シクロアルキル、 $-O$ -アルケニル、アリールで置換された $-O-(C_1-C_6)$ アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(CH_2)_n$ -アリール、 $-(CH_2)_n$ -ヘテロアリール、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ヘテロアリール、 $-S$ -アリール、または $-S$ -ヘテロアリールであり；各アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、アルケニル、またはアルキニルは、 R_{13} の1またはそれ以上で場合により置換されており、 R_6 が1より多くの R_{13} で置換されている時、これらの置換基は、同一または異なっているもよく；

R_7 および R_8 は、各々独立して水素、 (C_1-C_6) アルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_2-C_6) アルケニル、 (C_2-C_6) アルキニル、シクロアルキル、 $-(CH_2)_n$ -アリール、または $-(CH_2)_n$ -ヘテロアリールであるか；または R_7 および R_8 は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、各々N、O、またはSから独立して選択された3までのヘテロ原子を含有する、5員～7員環式基を形成してもよく；

R_{11} は、アリール、ヘテロアリール、またはシクロアルキルであり；

R_{13} は、ハロゲン、 $-O-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-CO_2H$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、水素、 (C_1-C_6) アルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_2-C_6) アルケニル、 (C_2-C_6) アルキニル、シクロアルキル、 $-OH$ で置換されているシクロアルキル、 $-NH_2$ で置換されているアリール、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキルで置換されているアリール、 $-(CH_2)_n$ -アリール、または $-(CH_2)_n$ -ヘテロアリールであり；

R_{16} は、 (C_1-C_6) アルキルであり；

R_{17} および R_{18} は、請求項1において規定されているとおりであり；

PG_1 は、アミン保護基であり；

PG_2 は、カルボン酸保護基であり；そして

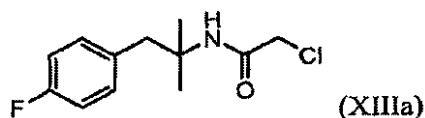
n は、0、1、2、3、または4である、

請求項4に記載の方法。

【請求項8】

式(XIIIa)：

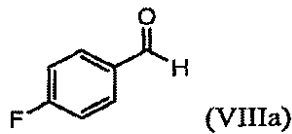
【化98】



の化合物の調製方法であって、

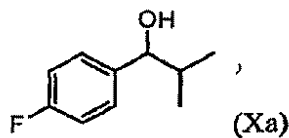
(a) 式(VIIIa) :

【化99】



の化合物を、イソプロピルマグネシウムクロライドで処理して、式(Xa) :

【化100】



の化合物をもたらす工程 ; および

(b) 式(Xa)の化合物を、少なくとも1つの酸およびクロロアセトニトリルで、リッター反応を実施するための条件下に処理する工程を含む方法。

【請求項9】

前記少なくとも1つの酸が硫酸を含んでいる、請求項8に記載の方法。

【請求項10】

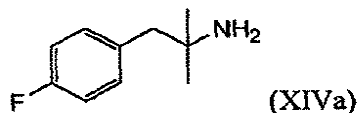
前記少なくとも1つの酸が氷酢酸および硫酸を含んでいる、請求項8に記載の方法。

【請求項11】

さらに、

(a) 式(XIIIa)の化合物を、塩基および/またはチオウレアで処理して、式(XIVa) :

【化101】



の化合物を生じる工程 ; および

(b) 場合により、式(XIVa)の化合物を製薬的に許容しうる酸で処理して、式(XIVa)の化合物の対応する製薬的に許容しうる塩をもたらす工程も含む、請求項8に記載の方法。

【請求項12】

工程(a)において、式(XIIIa)の化合物がチオウレアで処理されて、式(XIVa)の化合物を生じる、請求項11に記載の方法。

【請求項13】

前記少なくとも1つの酸が硫酸を含んでいる、請求項12に記載の方法。

【請求項14】

前記少なくとも1つの酸が氷酢酸および硫酸を含んでいる、請求項12に記載の方法。

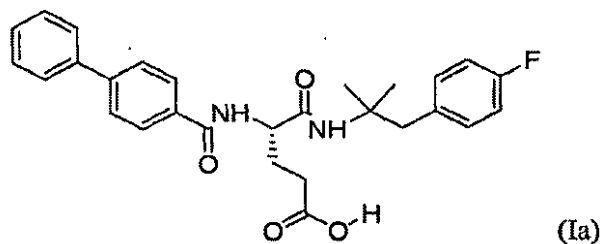
【請求項15】

前記製薬的に許容しうる酸が塩酸である、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 6】

さらに、式 (XIV a) を有する化合物、またはその製薬的に許容しうる塩を、式 (I a)

【化 1 0 1 a】



の化合物または製薬的に許容しうるこの塩に転化する工程も含む、請求項 1 1 に記載の方法。

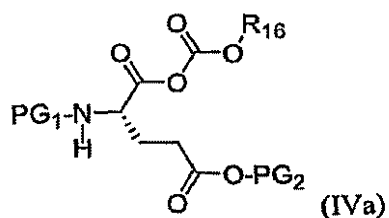
【請求項 1 7】

さらに、

(a) 式 (XIV a) の化合物またはその製薬的に許容しうる塩を、

(i) 式 (IV a) :

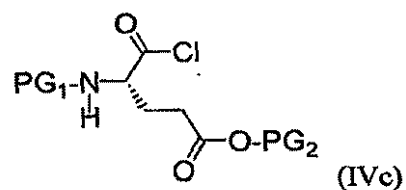
【化 1 0 2】



の化合物、

(ii) 式 (IV c) :

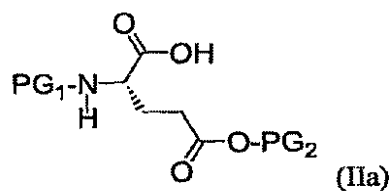
【化 1 0 3】



の化合物、および

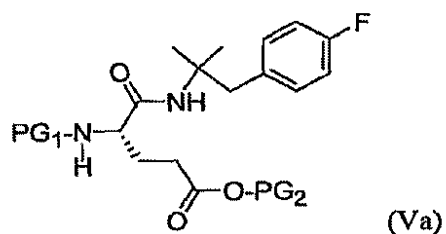
(iii) 式 (II a) :

【化 1 0 4】



の化合物からなる群から選択された化合物で処理して、式 (V a) :

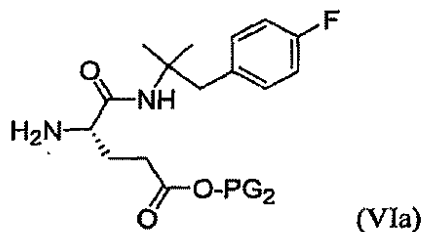
【化 1 0 5】



の化合物を生じる工程 ;

(b) 式 (V a) の化合物のアミン保護基を除去して、式 (V I a) :

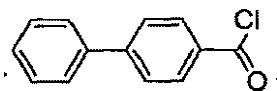
【化 1 0 6】



の化合物を生じる工程 ;

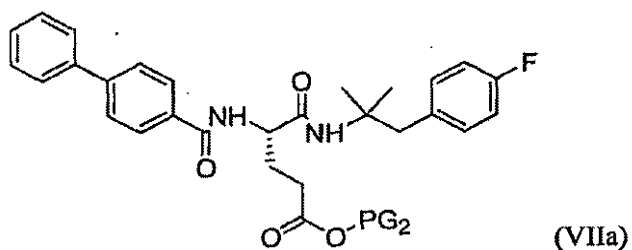
(c) 式 (V I a) の化合物を、

【化 1 0 7】



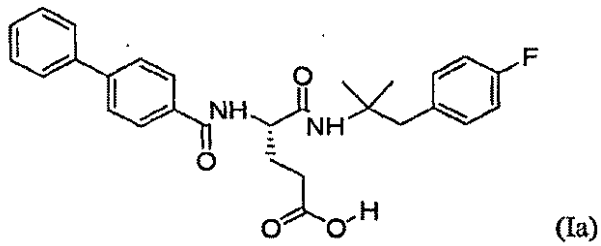
の式を有する酸塩化物で、塩基の存在下に処理して、式 (V I I a) :

【化 1 0 8】



の化合物を生じる工程 ; および

(d) 式(VIIa)の化合物のカルボン酸保護基を除去して、式(Ia) :
【化109】



の化合物を生じる工程

も含み、

式中、

PG₁ は、アミン保護基であり；

PG₂ は、カルボン酸保護基であり；そして

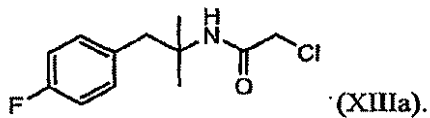
R₁₆ は、(C₁ - C₆) アルキルである、

請求項11に記載の方法。

【請求項18】

式(XIIIa)：

【化110】



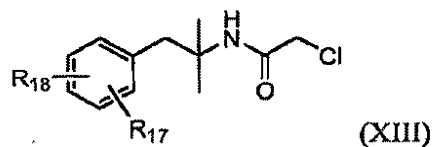
の化合物。

【請求項19】

請求項1に記載の方法によって調製され、式中、R₁₇ および R₁₈ は、請求項1において規定されているとおりである、

式(XIII)：

【化111】



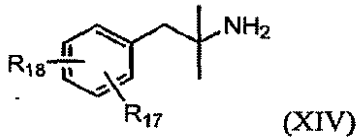
の化合物。

【請求項20】

請求項4に記載の方法によって調製され、式中、R₁₇ および R₁₈ は、請求項1において規定されているとおりである、

式(XIV)：

【化 1 1 2】



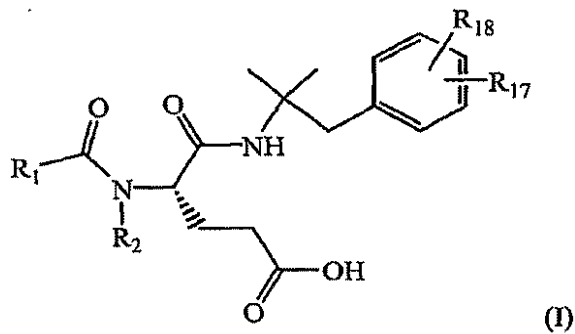
の化合物、または製薬的に許容しうるこれの塩。

【請求項 2 1】

請求項 7 に記載の方法によって調製され、式中、 R_1 および R_2 は、請求項 7 において規定されているとおりであり； R_{17} および R_{18} は、請求項 1 において規定されているとおりである、

式 (I) :

【化 1 1 3】



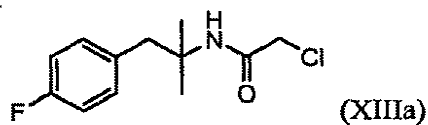
の化合物。

【請求項 2 2】

請求項 8 に記載の方法によって調製された、

式 (XIIIa) :

【化 1 1 4】



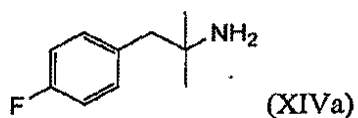
の化合物。

【請求項 2 3】

請求項 1 1 に記載の方法によって調製された、

式 (XIVa) :

【化 1 1 5】



の化合物、または製薬的に許容しうるこれの塩。

【請求項 2 4】

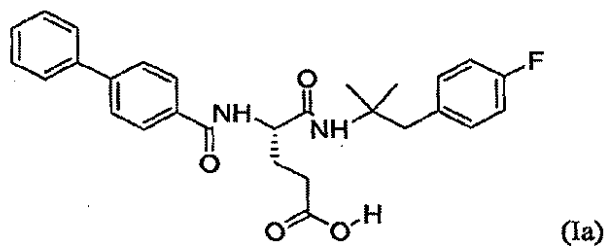
前記製薬的に許容しうる塩が塩酸塩である、請求項 2 3 に記載の化合物。

【請求項 2 5】

請求項 1 6 に記載の方法によって調製された、

式 (I a) :

【化 1 1 6】

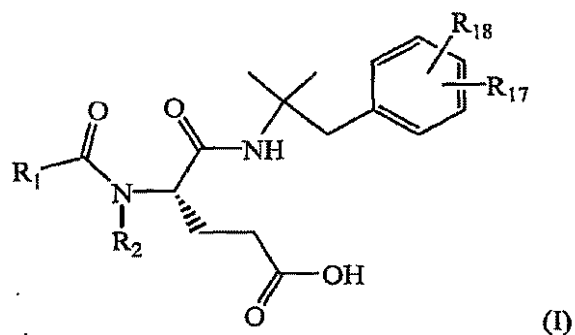


の化合物。

【請求項 2 6】

式 (I) の化合物または製薬的に許容しうるこの塩

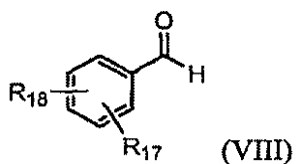
【化 1 1 7】



の調製方法であって、

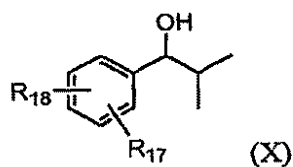
(a) 式 (V I I I) :

【化 1 1 8】



の化合物を、イソプロピルマグネシウムハライド、イソプロピルリチウム、ジイソプロピル亜鉛、およびイソプロピル亜鉛ハライドからなる群から選択された有機金属化合物、好ましくはイソプロピルマグネシウムクロライドで処理して、式 (X) :

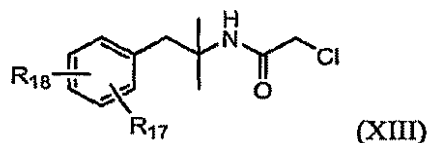
【化 1 1 9】



の化合物をもたらす工程；

(b) 式(X)の化合物を、少なくとも1つの酸およびクロロアセトニトリルで、リッター反応を実施するための条件下に処理して、式(XIII)：

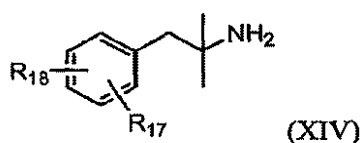
【化120】



の化合物を生じる工程；

(c) 式(XIII)の化合物を、塩基および/またはチオウレアで処理して、式(XIV)：

【化121】



の化合物を生じる工程；

(d) 場合により、式(XIV)の化合物を製薬的に許容しうる酸で処理して、式(XIV)の化合物の対応する製薬的に許容しうる塩をもたらす工程；

(e) 式(XIV)を有する化合物、またはその製薬的に許容しうる塩を、式(I)の化合物または製薬的に許容しうるこれらの塩に転化する工程を含み、

式中、

R₁ は、各々が場合により R₅ または R₆ の1またはそれ以上で置換されているフェニル、ヘテロアリール、ビフェニル、二環式アリール、三環式アリール、二環式ヘテロアリール、または三環式ヘテロアリールであり、R₁ が R₅ または R₆ の1より多くで置換されている時、これらの置換基は、同一または異なっていてもよく；

R₂ は、水素、(C₁ - C₆) アルキル、(C₂ - C₆) アルケニル、(C₂ - C₆) アルキニル、-(CH₂)_n R₁₁、-OH、または-O-(C₁ - C₆) アルキルであり；

R₅ は、アリール、ヘテロアリール、-(CH₂)_n-アリール、-(CH₂)_n-ヘテロアリール、-O-アリール、-O-ヘテロアリール、-S-アリール、-S-ヘテロアリール、-NH-アリール、-NH-ヘテロアリール、-C(=O)-(C₁ - C₆) アルキル、-C(=O)-アリール、-C(=O)-ヘテロアリール、-SO₂-(C₁ - C₆) アルキル、-SO₂-アリール、-SO₂-ヘテロアリール、-SO₂NH-アリール、-SO₂NH-ヘテロアリール、-NH-SO₂-(C₁ - C₆) アルキル、-NH-SO₂-アリール、-NH-SO₂-ヘテロアリール、-NHC(=O)-アリール、-NHC(=O)-ヘテロアリール、-C(=O)NH-アリール、-C(=O)NH-ヘテロアリール、(C₁ - C₆) アルキル、-O-(C₁ - C₆) アルキル、-S-(C₁ - C₆) アルキル、-NH-(C₁ - C₆) アルキル、-NHC(=O)-(C₁ - C₆) アルキル、-C(=O)NH-(C₁ - C₆) アルキル、-O-(C₁ - C₆) シクロアルキル、-S-(C₁ - C₆) シクロアルキル、-NH-(C₁ - C₆) シクロアルキル、-NHC(=O)-(C₁ - C₆) シクロアルキル、または-C(=O)NH-(C₁ - C₆) シクロアルキルであり；各アルキル、アリール、シクロアルキル、またはヘテ

ロアリールは、 R_6 の 1 またはそれ以上で場合により置換されており、 R_5 が 1 より多くの R_6 で置換されている時、これらの置換基は、同一または異なってもよく；

R_6 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NR_7R_8$ 、 $-C(=O)NR_7R_8$ 、 $-NR_8C(=O)R_7$ 、 $-NR_8CO_2R_7$ 、 $-CO_2R_7$ 、 $-C(=O)R_7$ 、 $-SO_2-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-SO_2$ - アリール、 $-SO_2$ - ヘテロアリール、 $-SO_2R_7$ 、 $-NR_7SO_2R_8$ 、 $-SO_2NR_7R_8$ ； (C_1-C_6) アルキル、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-S-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-NH-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-NHC(=O)-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-C(=O)NH-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O-(C_1-C_6)$ シクロアルキル、 $-S-(C_1-C_6)$ シクロアルキル、 $-NH-(C_1-C_6)$ シクロアルキル、 $-NHC(=O)-(C_1-C_6)$ シクロアルキル、 $-C(=O)NH-(C_1-C_6)$ シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ アルキル- OR_7 、 (C_2-C_6) アルキニル、 (C_2-C_6) アルケニル、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキル-シクロアルキル、 $-O$ -アルケニル、アリールで置換された $-O-(C_1-C_6)$ アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(CH_2)_n$ - アリール、 $-(CH_2)_n$ - ヘテロアリール、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ヘテロアリール、 $-S$ -アリール、または $-S$ -ヘテロアリールであり；各アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、アルケニル、またはアルキニルは、 R_{13} の 1 またはそれ以上で場合により置換されており、 R_6 が 1 より多くの R_{13} で置換されている時、これらの置換基は、同一または異なってもよく；

R_7 および R_8 は、各々独立して水素、 (C_1-C_6) アルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_2-C_6) アルケニル、 (C_2-C_6) アルキニル、シクロアルキル、 $-(CH_2)_n$ - アリール、または $-(CH_2)_n$ - ヘテロアリールであるか；または R_7 および R_8 は、一緒になって、N、O、または S から選択された 3 までのヘテロ原子を含有する、5 員～7 員環式基を形成してもよく；

R_{13} は、ハロゲン、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-CO_2H$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、水素、 (C_1-C_6) アルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_2-C_6) アルケニル、 (C_2-C_6) アルキニル、シクロアルキル、 $-OH$ で置換されているシクロアルキル、 $-NH_2$ で置換されているアリール、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキルで置換されているアリール、 $-(CH_2)_n$ - アリール、または $-(CH_2)_n$ - ヘテロアリールであり；

R_{17} および R_{18} は、各々独立して水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_2-C_6) アルケニル、 (C_2-C_6) アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、 $-(CH_2)_nR_{11}$ 、または $-O-(C_1-C_6)$ - アルキルであり；

R_{11} は、アリール、ヘテロアリール、またはシクロアルキルであり；そして

n は、0、1、2、3、または 4 である方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0013

【補正方法】変更

【補正の内容】

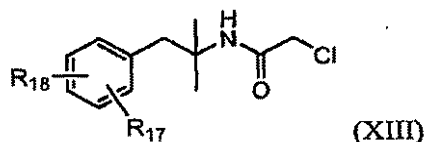
【0013】

本発明は、例えば、以下を提供する：

(項目 1)

式 (XIII)：

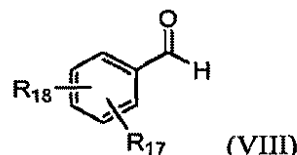
【化 8 7】



の化合物の調製方法であって、

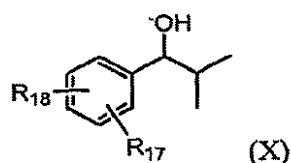
(a) 式 (V I I I) :

【化 8 8】



の化合物を、イソプロピルマグネシウムハライド、イソプロピルリチウム、ジイソプロピル亜鉛、およびイソプロピル亜鉛ハライドからなる群から選択された有機金属化合物で処理して、式 (X) :

【化 8 9】



の化合物をもたらす工程；および

(b) 式 (X) の化合物を、少なくとも 1 つの酸およびクロロアセトニトリルで、リッター反応を実施するための条件下に処理する工程

を含み、

式中、

R_{17} および R_{18} は、各々独立して水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、 $(C_2 - C_6)$ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、 $-(CH_2)_n R_{11}$ 、または $-O-(C_1 - C_6)-$ アルキルであり；

R_{11} は、アリール、ヘテロアリール、またはシクロアルキルであり；そして

n は、0、1、2、3、または 4 である方法。

(項目 2)

上記有機金属化合物が、イソプロピルマグネシウムクロライドである、項目 1 に記載の方法。

(項目 3)

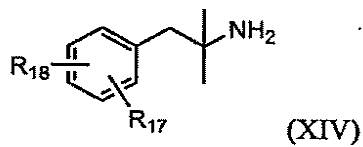
上記少なくとも 1 つの酸が硫酸を含んでいる、項目 1 または 2 に記載の方法。

(項目 4)

さらに、

(a) 式 (X I I I) の化合物を、塩基および / またはチオウレアで処理して、式 (X I V) :

【化 9 0】



の化合物をもたらす生じる工程；および

(b) 場合により、式 (X I V) の化合物を製薬的に許容しうる酸で処理して、式 (X I V) の化合物の対応する製薬的に許容しうる塩をもたらす工程
も含み、

式中、 R_{17} および R_{18} は、項目 1 におけるように規定されている、
項目 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 5)

上記製薬的に許容しうる酸が塩酸である、項目 4 に記載の方法。

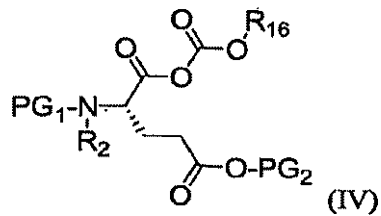
(項目 6)

さらに、

(a) 式 (X I V) の化合物またはその製薬的に許容しうる塩を、

(i) 式 (I V) :

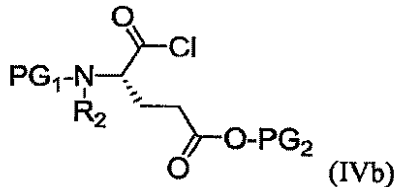
【化 9 1】



の化合物、

(ii) 式 (I V b) :

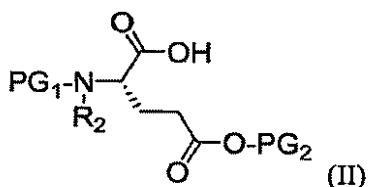
【化 9 2】



の化合物、および

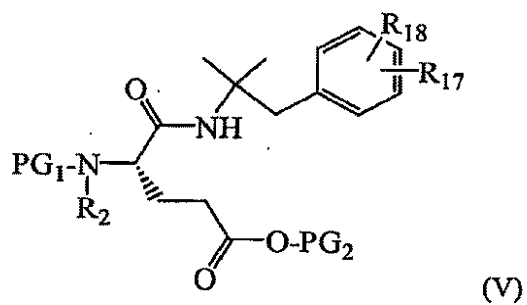
(iii) 式 (I I) :

【化 9 3】



の化合物からなる群から選択された化合物で処理して、式 (V) :

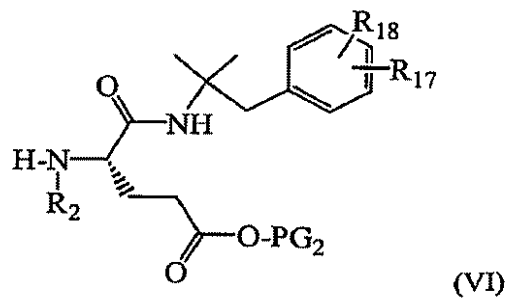
【化 9 4】



の化合物を生じる工程 ;

(b) 式 (V) の化合物のアミン保護基を除去して、式 (V I) :

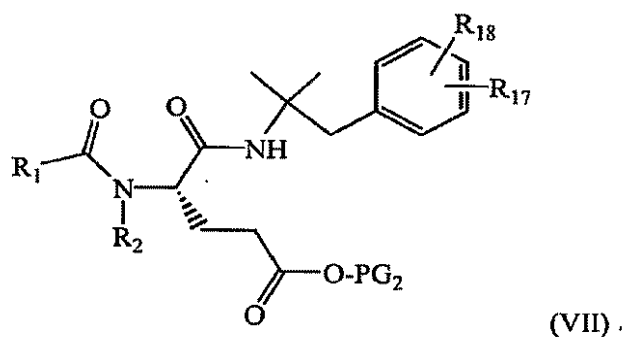
【化 9 5】



の化合物を生じる工程 ;

(c) 式 (V I) の化合物を、式 R₁ C (= O) C l を有する酸塩化物で、塩基の存在下に処理して、式 (V I I) :

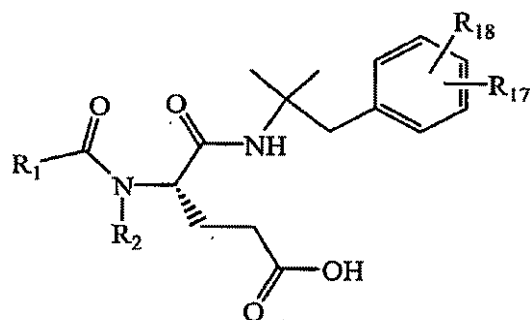
【化 9 6】



の化合物を生じる工程 ; および

(d) 式 (V I I) の化合物のカルボン酸保護基を除去して、式 (I) :

【化 9 7】



(I)

の化合物を生じる工程

も含み、

式中、

R₁ は、各々が場合により R₅ または R₆ の 1 またはそれ以上で置換されているフェニル、ヘテロアリール、ビフェニル、二環式アリール、三環式アリール、二環式ヘテロアリール、または三環式ヘテロアリールであり、R₁ が R₅ または R₆ の 1 より多くで置換されている時、これらの置換基は、同一または異なってもよく；

R₂ は、水素、(C₁ - C₆) アルキル、(C₂ - C₆) アルケニル、(C₂ - C₆) アルキニル、-(CH₂)_n R₁₁、-OH、または-O-(C₁ - C₆)-アルキルであり；

R₅ は、アリール、ヘテロアリール、-(CH₂)_n-アリール、-(CH₂)_n-ヘテロアリール、-O-アリール、-O-ヘテロアリール、-S-アリール、-S-ヘテロアリール、-NH-アリール、-NH-ヘテロアリール、-C(=O)-(C₁ - C₆) アルキル、-C(=O)-アリール、-C(=O)-ヘテロアリール、-SO₂-(C₁ - C₆) アルキル、-SO₂-アリール、-SO₂-ヘテロアリール、-SO₂NH-アリール、-SO₂NH-ヘテロアリール、-NH-SO₂-(C₁ - C₆) アルキル、-NH-SO₂-アリール、-NH-SO₂-ヘテロアリール、-NHC(=O)-アリール、-NHC(=O)-ヘテロアリール、-C(=O)NH-アリール、-C(=O)NH-ヘテロアリール、(C₁ - C₆) アルキル、-O-(C₁ - C₆) アルキル、-S-(C₁ - C₆) アルキル、-NH-(C₁ - C₆) アルキル、-NHC(=O)-(C₁ - C₆) アルキル、-C(=O)NH-(C₁ - C₆) アルキル、-O-(C₁ - C₆) シクロアルキル、-S-(C₁ - C₆) シクロアルキル、-NH-(C₁ - C₆) シクロアルキル、-NHC(=O)-(C₁ - C₆) シクロアルキル、または-C(=O)NH-(C₁ - C₆) シクロアルキルであり；各アルキル、アリール、シクロアルキル、またはヘテロアリールは、R₆ の 1 またはそれ以上で場合により置換されており、R₅ が 1 より多くの R₆ で置換されている時、これらの置換基は、同一または異なってもよく；

R₆ は、水素、ハロゲン、-CN、-OCF₃、-CF₃、-NO₂、-OH、-SH、-NR₇R₈、-C(=O)NR₇R₈、-NR₈C(=O)R₇、-NR₈CO₂R₇、-CO₂R₇、-C(=O)R₇、-SO₂-(C₁ - C₆) アルキル、-SO₂-アリール、-SO₂-ヘテロアリール、-SO₂R₇、-NR₇SO₂R₈、-SO₂NR₇R₈；(C₁ - C₆) アルキル、-O-(C₁ - C₆) アルキル、-S-(C₁ - C₆) アルキル、-NH-(C₁ - C₆) アルキル、-NHC(=O)-(C₁ - C₆) アルキル、-C(=O)NH-(C₁ - C₆) アルキル、-O-(C₁ - C₆) シクロアルキル、-S-(C₁ - C₆) シクロアルキル、-NH-(C₁ - C₆) シクロアルキル、-NHC(=O)-(C₁ - C₆) シクロアルキル、-C(=O)NH-(C₁ - C₆) シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、-(C₁ - C₆) アルキル-OR₇、(C₂ - C₆) アルキニル、(C₂ - C₆) アルケニル、-O-(C₁ - C₆) アルキル-シクロ

アルキル、 $-O-$ アルケニル、アリールで置換された $-O-(C_1-C_6)$ アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(CH_2)_n$ -アリール、 $-(CH_2)_n$ -ヘテロアリール、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ヘテロアリール、 $-S$ -アリール、または $-S$ -ヘテロアリールであり；各アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、アルケニル、またはアルキニルは、 R_{1-3} の1またはそれ以上で場合により置換されており、 R_6 が1より多くの R_{1-3} で置換されている時、これらの置換基は、同一または異なっているもよく；

R_7 および R_8 は、各々独立して水素、 (C_1-C_6) アルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_2-C_6) アルケニル、 (C_2-C_6) アルキニル、シクロアルキル、 $-(CH_2)_n$ -アリール、または $-(CH_2)_n$ -ヘテロアリールであるか；または R_7 および R_8 は、これらが結合している窒素原子と一緒に、各々N、O、またはSから独立して選択された3までのヘテロ原子を含有する、5員～7員環式基を形成してもよく；

R_{1-1} は、アリール、ヘテロアリール、またはシクロアルキルであり；

R_{1-3} は、ハロゲン、 $-O-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-CO_2H$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、水素、 (C_1-C_6) アルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_2-C_6) アルケニル、 (C_2-C_6) アルキニル、シクロアルキル、 $-OH$ で置換されているシクロアルキル、 $-NH_2$ で置換されているアリール、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキルで置換されているアリール、 $-(CH_2)_n$ -アリール、または $-(CH_2)_n$ -ヘテロアリールであり；

R_{1-6} は、 (C_1-C_6) アルキルであり；

R_{1-7} および R_{1-8} は、項目1において規定されているとおりであり；

PG_1 は、アミン保護基であり；

PG_2 は、カルボン酸保護基であり；そして

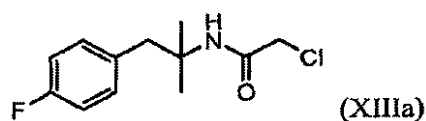
n は、0、1、2、3、または4である、

項目4または5に記載の方法。

(項目7)

式(XIIIa)：

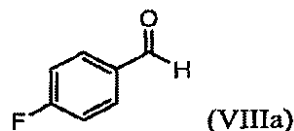
【化98】



の化合物の調製方法であって、

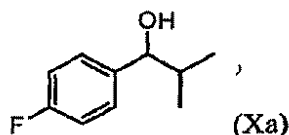
(a)式(VIIIa)：

【化99】



の化合物を、イソプロピルマグネシウムクロライドで処理して、式(Xa)：

【化 1 0 0】



の化合物をもたらす工程；および

(b) 式 (Xa) の化合物を、少なくとも 1 つの酸、ついでクロロアセトニトリルで処理する工程を含む方法。

(項目 8)

上記少なくとも 1 つの酸が硫酸を含んでいる、項目 7 に記載の方法。

(項目 9)

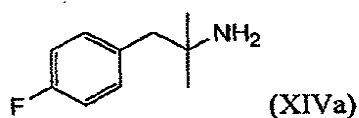
上記少なくとも 1 つの酸が氷酢酸および硫酸を含んでいる、項目 7 に記載の方法。

(項目 10)

さらに、

(a) 式 (XIIIa) の化合物を、塩基および / またはチオウレアで処理して、式 (XIVa) :

【化 1 0 1】



の化合物を生じる工程；および

(b) 場合により、式 (XIVa) の化合物を製薬的に許容しうる酸で処理して、式 (XIVa) の化合物の対応する製薬的に許容しうる塩をもたらす工程も含む、項目 7 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 11)

工程 (a) において、式 (XIIIa) の化合物がチオウレアで処理されて、式 (XIVa) の化合物を生じる、項目 10 に記載の方法。

(項目 12)

上記製薬的に許容しうる酸が塩酸である、項目 10 または 11 に記載の方法。

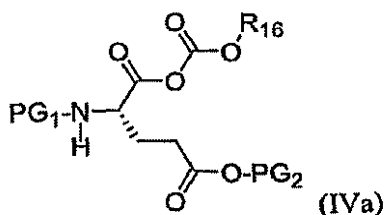
(項目 13)

さらに、

(a) 式 (XIVa) の化合物またはその製薬的に許容しうる塩を、

(i) 式 (IVa) :

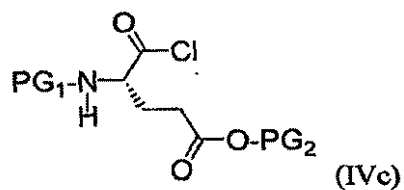
【化 1 0 2】



の化合物、

(i i) 式 (I V c) :

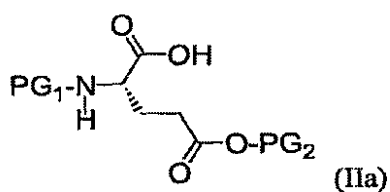
【化 1 0 3】



の化合物、および

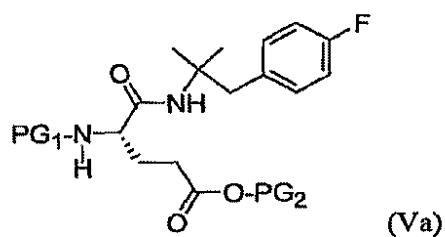
(i i i) 式 (I I a) :

【化 1 0 4】



の化合物からなる群から選択された化合物で処理して、式 (V a) :

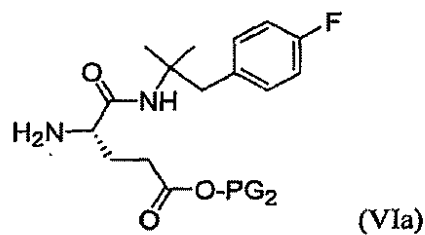
【化 1 0 5】



の化合物を生じる工程 ;

(b) 式 (V a) の化合物のアミン保護基を除去して、式 (V I a) :

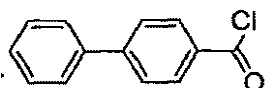
【化 1 0 6】



の化合物を生じる工程 ;

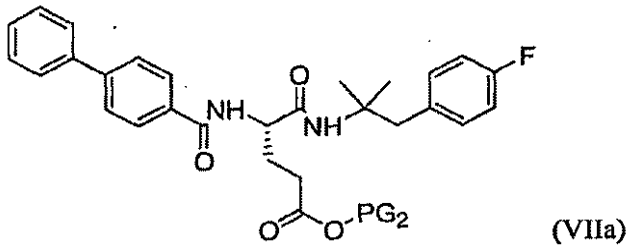
(c) 式 (V I a) の化合物を、

【化 1 0 7】



の式を有する酸塩化物で、塩基の存在下に処理して、式 (V I I a) :

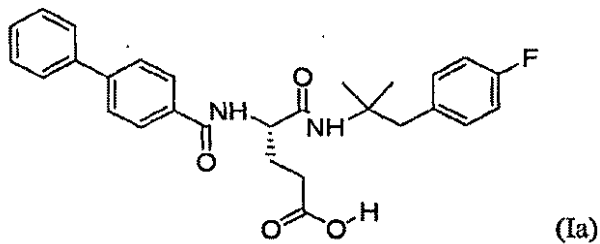
【化 1 0 8】



の化合物を生じる工程 ; および

(d) 式 (V I I a) の化合物のカルボン酸保護基を除去して、式 (I a) :

【化 1 0 9】



の化合物を生じる工程

も含み、

式中、

P G ₁ は、アミン保護基であり ;

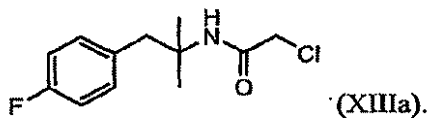
P G ₂ は、カルボン酸保護基であり ; そして

R _{1 6} は、(C ₁ - C ₆) アルキルである、
項目 1 0 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 4)

式 (X I I I a) :

【化 1 1 0】



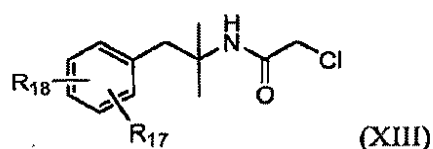
の化合物。

(項目 1 5)

項目 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法によって調製され、式中、R _{1 7} および R _{1 8} は、
項目 1 において規定されているとおりである、

式 (X I I I) :

【化 1 1 1】



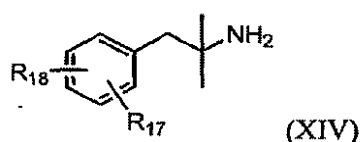
の化合物。

(項 目 1 6)

項目 4 または 5 のいずれかに記載の方法によって調製され、式中、 R_{17} および R_{18} は、項目 1 において規定されているとおりである、

式 (X I V) :

【化 1 1 2】



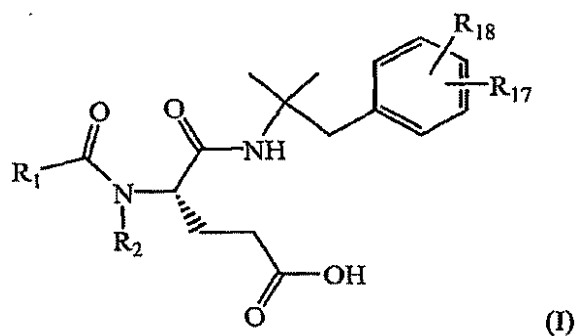
の化合物、または製薬的に許容しうるこれの塩。

(項 目 1 7)

項目 6 に記載の方法によって調製され、式中、 R_1 および R_2 は、項目 7 において規定されているとおりであり； R_{17} および R_{18} は、項目 1 において規定されているとおりである、

式 (I) :

【化 1 1 3】



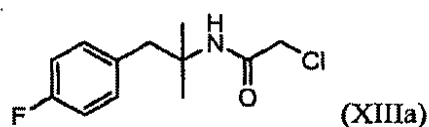
の化合物。

(項 目 1 8)

項目 7 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法によって調製された、

式 (X I I I a) :

【化 1 1 4】



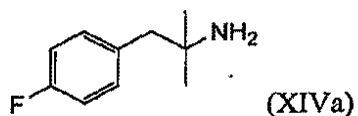
の化合物。

(項目 19)

項目 10 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の方法によって調製された、

式 (XIVa) :

【化 115】



の化合物、または製薬的に許容しうるこの塩。

(項目 20)

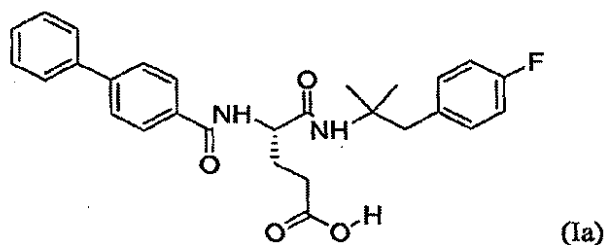
上記製薬的に許容しうる塩が塩酸塩である、項目 19 に記載の化合物。

(項目 21)

項目 13 に記載の方法によって調製された、

式 (Ia) :

【化 116】

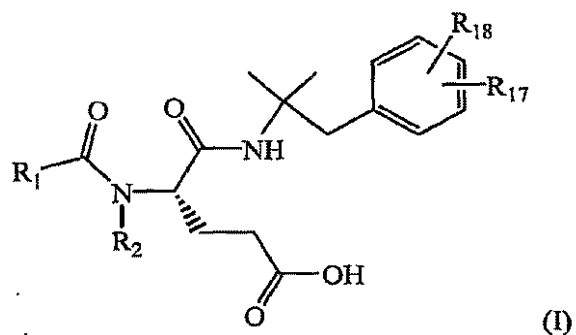


の化合物。

(項目 22)

式 (I) の化合物または製薬的に許容しうるこの塩

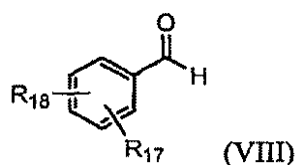
【化 117】



の調製方法であって、

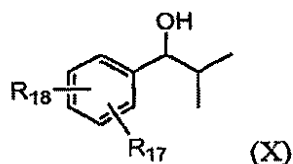
(a) 式 (VII) :

【化 1 1 8】



の化合物を、イソプロピルマグネシウムハライド、イソプロピルリチウム、ジイソプロピル亜鉛、およびイソプロピル亜鉛ハライドからなる群から選択された有機金属化合物、好ましくはイソプロピルマグネシウムクロライドで処理して、式 (X) :

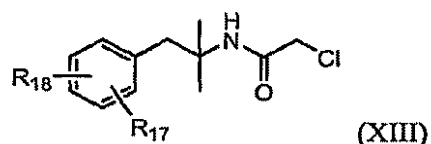
【化 1 1 9】



の化合物をもたらす工程 ;

(b) 式 (X) の化合物を、少なくとも 1 つの酸およびクロロアセトニトリルで、リッター反応を実施するための条件下に処理して、式 (X I I I) :

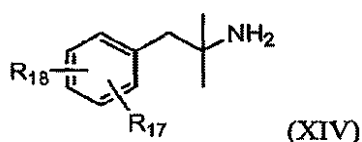
【化 1 2 0】



の化合物を生じる工程 ;

(c) 式 (X I I I) の化合物を、塩基および / またはチオウレアで処理して、式 (X I V) :

【化 1 2 1】



の化合物を生じる工程 ;

(d) 場合により、式 (X I V) の化合物を製薬的に許容しうる酸で処理して、式 (X I V) の化合物の対応する製薬的に許容しうる塩をもたらす工程 ;

(e) 式 (X I V) を有する化合物、またはその製薬的に許容しうる塩を、式 (I) の化合物または製薬的に許容しうるこれの塩に転化する工程を含み、
式中、

R₁ は、各々が場合により R₅ または R₆ の 1 またはそれ以上で置換されているフェニル、ヘテロアリール、ビフェニル、二環式アリール、三環式アリール、二環式ヘテロアリール、または三環式ヘテロアリールであり、R₁ が R₅ または R₆ の 1 より多くで置換されている時、これらの置換基は、同一または異なってもよく ;

R_2 は、水素、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、 $(C_2 - C_6)$ アルキニル、 $-(CH_2)_n R_{11}$ 、 $-OH$ 、または $-O-(C_1 - C_6)$ アルキルであり；

R_5 は、アリール、ヘテロアリール、 $-(CH_2)_n$ - アリール、 $-(CH_2)_n$ - ヘテロアリール、 $-O$ - アリール、 $-O$ - ヘテロアリール、 $-S$ - アリール、 $-S$ - ヘテロアリール、 $-NH$ - アリール、 $-NH$ - ヘテロアリール、 $-C(=O)-(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-C(=O)$ - アリール、 $-C(=O)$ - ヘテロアリール、 $-SO_2-(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-SO_2$ - アリール、 $-SO_2$ - ヘテロアリール、 $-SO_2NH$ - アリール、 $-SO_2NH$ - ヘテロアリール、 $-NH SO_2-(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-NH SO_2$ - アリール、 $-NH SO_2$ - ヘテロアリール、 $-NHC(=O)$ - アリール、 $-NHC(=O)$ - ヘテロアリール、 $-C(=O)NH$ - アリール、 $-C(=O)NH$ - ヘテロアリール、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O-(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-S-(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-NH-(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-NHC(=O)-(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-C(=O)NH-(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O-(C_1 - C_6)$ シクロアルキル、 $-S-(C_1 - C_6)$ シクロアルキル、 $-NH-(C_1 - C_6)$ シクロアルキル、 $-NHC(=O)-(C_1 - C_6)$ シクロアルキル、または $-C(=O)NH-(C_1 - C_6)$ シクロアルキルであり；各アルキル、アリール、シクロアルキル、またはヘテロアリールは、 R_6 の 1 またはそれ以上で場合により置換されており、 R_5 が 1 より多くの R_6 で置換されている時、これらの置換基は、同一または異なってもよく；

R_6 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NR_7 R_8$ 、 $-C(=O)NR_7 R_8$ 、 $-NR_8 C(=O)R_7$ 、 $-NR_8 CO_2 R_7$ 、 $-CO_2 R_7$ 、 $-C(=O)R_7$ 、 $-SO_2-(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-SO_2$ - アリール、 $-SO_2$ - ヘテロアリール、 $-SO_2 R_7$ 、 $-NR_7 SO_2 R_8$ 、 $-SO_2 NR_7 R_8$ ； $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O-(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-S-(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-NH-(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-NHC(=O)-(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-C(=O)NH-(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O-(C_1 - C_6)$ シクロアルキル、 $-S-(C_1 - C_6)$ シクロアルキル、 $-NH-(C_1 - C_6)$ シクロアルキル、 $-NHC(=O)-(C_1 - C_6)$ シクロアルキル、 $-C(=O)NH-(C_1 - C_6)$ シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 $-(C_1 - C_6)$ アルキル - OR_7 、 $(C_2 - C_6)$ アルキニル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、 $-O-(C_1 - C_6)$ アルキル - シクロアルキル、 $-O$ - アルケニル、アリールで置換された $-O-(C_1 - C_6)$ アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(CH_2)_n$ - アリール、 $-(CH_2)_n$ - ヘテロアリール、 $-O$ - アリール、 $-O$ - ヘテロアリール、 $-S$ - アリール、または $-S$ - ヘテロアリールであり；各アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、アルケニル、またはアルキニルは、 R_{13} の 1 またはそれ以上で場合により置換されており、 R_6 が 1 より多くの R_{13} で置換されている時、これらの置換基は、同一または異なってもよく；

R_7 および R_8 は、各々独立して水素、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、 $(C_2 - C_6)$ アルキニル、シクロアルキル、 $-(CH_2)_n$ - アリール、または $-(CH_2)_n$ - ヘテロアリールであるか；または R_7 および R_8 は、一緒になって、N、O、または S から選択された 3 までのヘテロ原子を含有する、5 員～7 員環式基を形成してもよく；

R_{13} は、ハロゲン、 $-O-(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-CO_2 H$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、水素、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、 $(C_2 - C_6)$ アルキニル、シクロアルキル、 $-OH$ で置換されているシクロアルキル、 $-NH_2$ で置換されているアリール、 $-O-(C_1 - C_6)$ アルキルで置換されているアリール、 $-(CH_2)_n$ - アリール、または $-(CH_2)_n$ - ヘテロアリールであり；

R_{17} および R_{18} は、各々独立して水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、 $(C_2 - C_6)$ アル

キニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、 $-(CH_2)_nR_{11}$ 、または
 $O-(C_1-C_6)$ -アルキルであり；

R_{11} は、アリール、ヘテロアリール、またはシクロアルキルであり；そして

n は、0、1、2、3、または4である方法。

発明の要旨

1つの態様において、本発明は、式(I)の化合物およびこれの中間体、または製薬的に許容しうるこれの塩の調製のための、添付の特許請求の範囲に記載されているような新規方法を提供する：