

【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 19 年 7 月 26 日 (2007.7.26)

【公開番号】特開 2006-225406 (P2006-225406A)

【公開日】平成 18 年 8 月 31 日 (2006.8.31)

【年通号数】公開・登録公報 2006-034

【出願番号】特願 2006-152810 (P2006-152810)

【国際特許分類】

C 0 7 D 413/06 (2006.01)

A 6 1 K 31/422 (2006.01)

A 6 1 P 25/06 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 413/06

A 6 1 K 31/422

A 6 1 P 25/06

A 6 1 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成 19 年 6 月 7 日 (2007.6.7)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

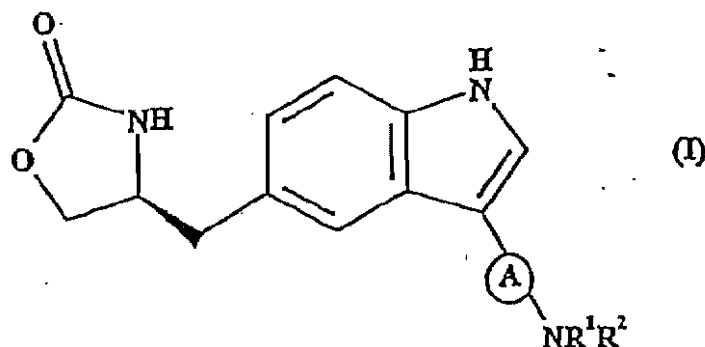
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物

【化 1】



の調製のための方法であって、式 (I) において、

R¹ および R² は、各々独立して、水素または C₁ ~ 4 アルキルであるか、あるいは R¹ および R² は、結合して、アゼチジン環を形成し；そして

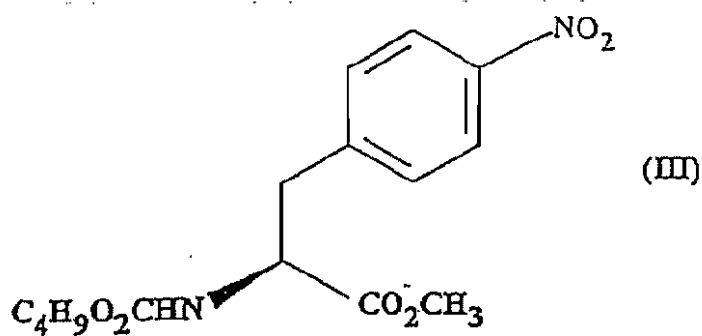
A は、C₃ ~ 6 シクロアルキル、C₁ ~ 3 アルキル - C₃ ~ 6 シクロアルキルまたは C₂ アルキルであり；

ただし、R¹ と R² との両方がメチルである場合、A は、C₂ アルキルではなく；

該方法は、以下の工程：

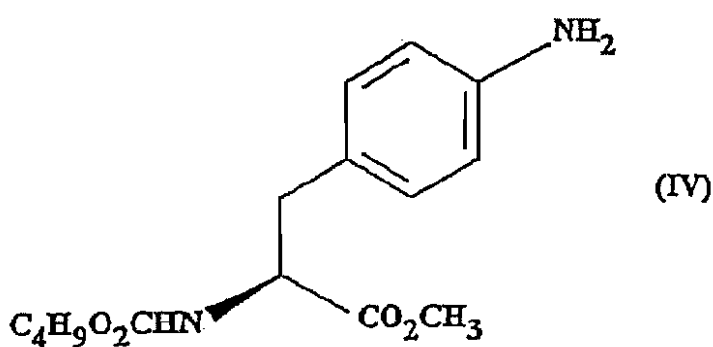
(a) 式 (I I I) の化合物

【化 2】



を還元して、式 (IV) によって表されるメチル (S) - N - ブトキシカルボニル - 4 - アミノフェニルアラニネート

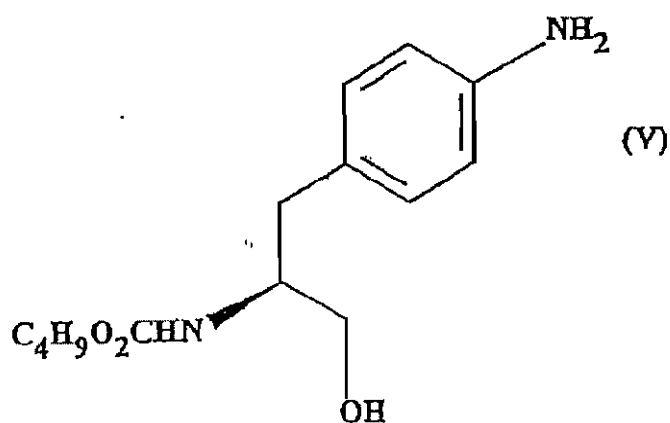
【化 3】



を得る工程；

(b) 該式 (IV) の化合物中のメチルエステル基 - CO₂CH₃ を還元して、式 (V) によって表される (S) - N - ブトキシカルボニル - 4 - アミノフェニルアラニノール

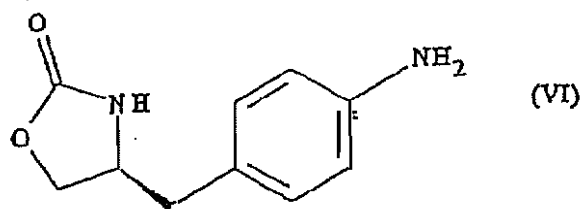
【化 4】



を得る工程；

(c) 該式 (V) の化合物を閉環して、式 (VI) によって表される (S) - 4 - (4 - アミノベンジル) - 2 - オキサゾリジノン

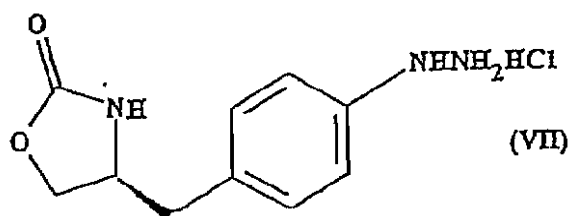
【化 5】



を得る工程；

(d) 該式 (V I) の化合物のジアゾニウム塩を調製し、次いで還元して、式 (V I I) によって表されるヒドラジン (S) - 4 - (4 - ヒドラジノベンジル) - 2 - オキサゾリジノンヒドロクロリド

【化 6】



を得る工程；および

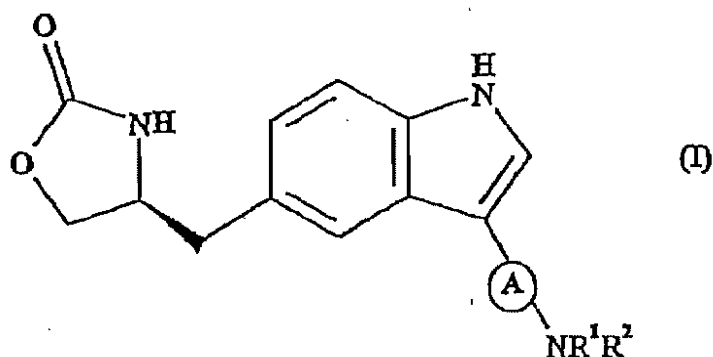
(e) 該式 (V I I) の化合物のフィッシャー反応を行い、式 (I) の化合物を得る工程、

を包含し、工程 (a) ~ (c) は、ワンポット手順により実施され、引き続いて、式 (V I) の化合物の単離が実施され、そして工程 (d) および工程 (e) についての第二のワンポット手順が実施され、工程 (b) の還元は、水素化ホウ素ナトリウムを使用して行われ、工程 (c) の閉環は、メタノール中 30 % のナトリウムメトキシドの溶液を使用して、50 ~ 120 の範囲の温度で実施される、方法。

【請求項 2】

式 (I) の化合物

【化 7】



の調製のための方法であって、式 (I) において、

R^1 および R^2 は、各々独立して、水素または $C_1 \sim 4$ アルキルであるか、あるいは R^1 および R^2 は、結合して、アゼチジン環を形成し；そして

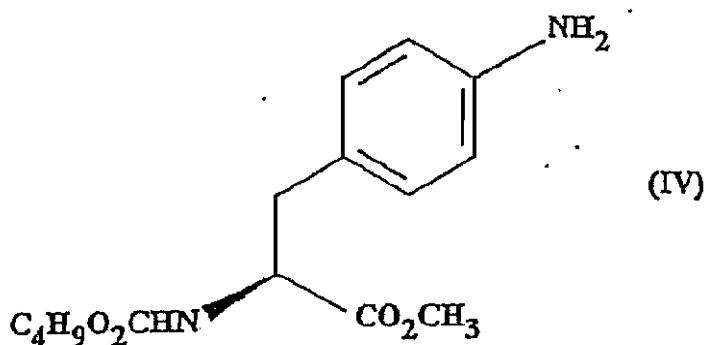
A は、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 3$ アルキル - $C_3 \sim 6$ シクロアルキルまたは C_2 アルキルであり；

ただし、 R^1 と R^2 との両方がメチルである場合、A は、 C_2 アルキルではなく；

該方法は、以下の工程：

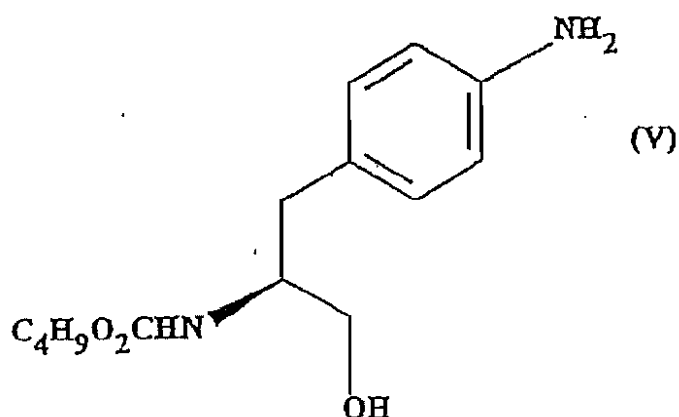
(a) 式 (I V) の化合物

【化 8】



中のメチルエステル基 - CO_2CH_3 を還元して、式 (V) によって表される (S) - N - ブトキシカルボニル - 4 - アミノフェニルアラニノール

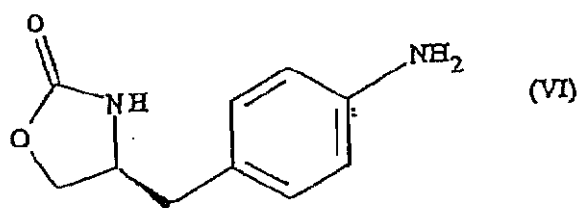
【化 9】



を得る工程；

(b) 該式 (V) の化合物を閉環して、式 (VI) によって表される (S) - 4 - (4 - アミノベンジル) - 2 - オキサゾリジノン

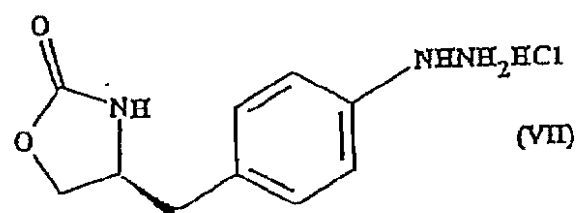
【化 10】



を得る工程；

(c) 該式 (VI) の化合物のジアゾニウム塩を調製し、次いで還元して、式 (VII) によって表されるヒドラジン (S) - 4 - (4 - ヒドラジノベンジル) - 2 - オキサゾリジノンヒドロクロリド

【化 11】



を得る工程；および

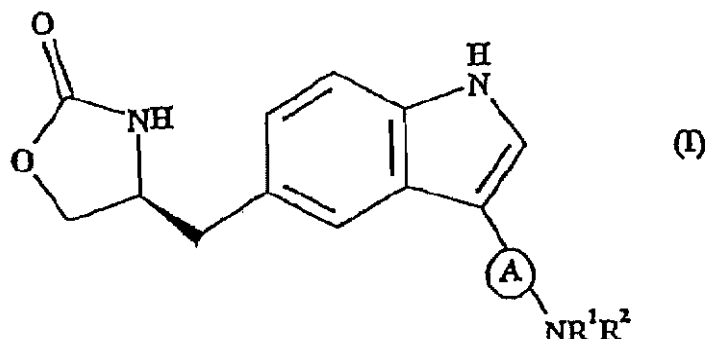
(d) 該式(VII)の化合物のフィッシャー反応を行い、式(I)の化合物を得る工程、

を包含し、工程(a)～(b)は、ワンポット手順により実施され、引き続いて、式(VI)の化合物の単離が実施され、そして工程(c)および工程(d)についての第二のワンポット手順が実施され、工程(a)の還元は、水素化ホウ素ナトリウムを使用して行われ、工程(b)の閉環は、メタノール中30%のナトリウムメトキシドの溶液を使用して、50～120の範囲の温度で実施される、方法。

【請求項3】

式(I)の化合物

【化12】



の調製のための方法であって、式(I)において、

R^1 および R^2 は、各々独立して、水素または $C_1 \sim 4$ アルキルであるか、あるいは R^1 および R^2 は、結合して、アゼチジン環を形成し；そして

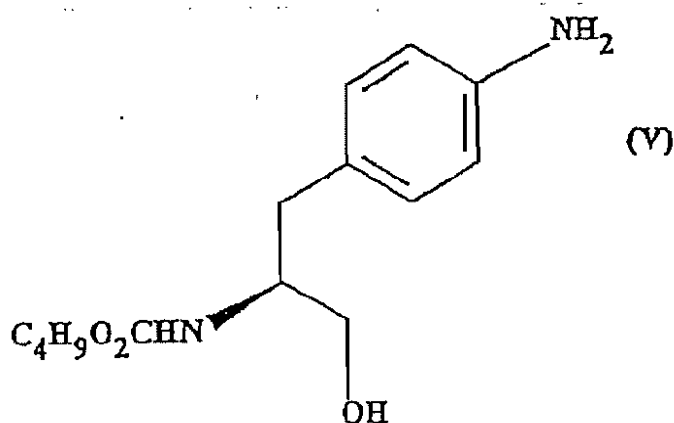
Aは、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 3$ アルキル - $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、または C_2 アルキルであり；

ただし、 R^1 と R^2 との両方がメチルである場合、Aは、 C_2 アルキルではなく；

該方法は、以下の工程：

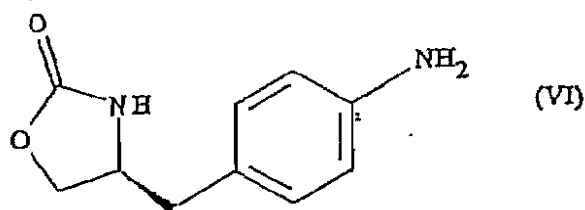
(a) 式(V)の化合物

【化13】



を閉環して、式(VI)によって表される(S)-4-(4-アミノベンジル)-2-オキサゾリジノン

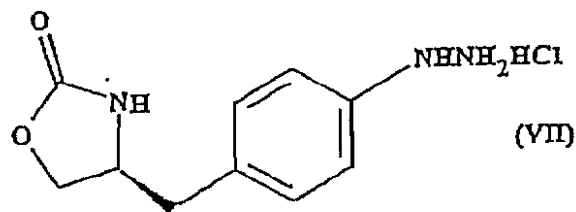
【化14】



を得る工程；

(b) 該式(VI)の化合物のジアゾニウム塩を調製し、次いで還元して、式(VII)によって表されるヒドラジン(S)-4-(4-ヒドラジノベンジル)-2-オキサゾリジノンヒドロクロリド

【化15】



を得る工程；および

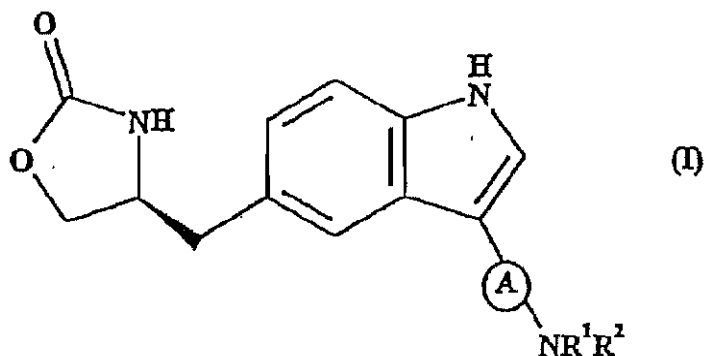
(c) 該式(VII)の化合物のフィッシャー反応を行い、式(I)の化合物を得る工程、

を包含し、工程(a)は、ワンポット手順により実施され、引き続いて、式(VI)の化合物の単離が実施され、そして工程(b)および工程(c)についての第二のワンポット手順が実施され、工程(a)における閉環は、メタノール中30%のナトリウムメトキシドの溶液を使用して、50 ~ 120 の範囲の温度で実施される、方法。

【請求項4】

式(I)の化合物

【化16】



の調製のための方法であって、式(I)において、

R^1 および R^2 は、各々独立して、水素または $C_1 \sim 4$ アルキルであるか、あるいは R^1 および R^2 は、結合して、アゼチジン環を形成し；そして

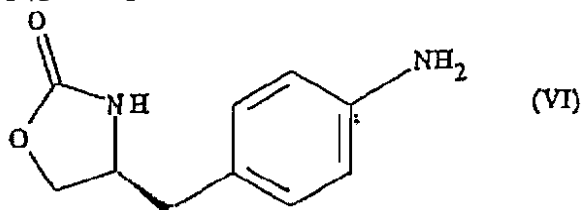
A は、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 3$ アルキル- $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、または C_2 アルキルであり；

ただし、 R^1 と R^2 との両方がメチルである場合、A は、 C_2 アルキルではなく；

該方法は、以下の工程；

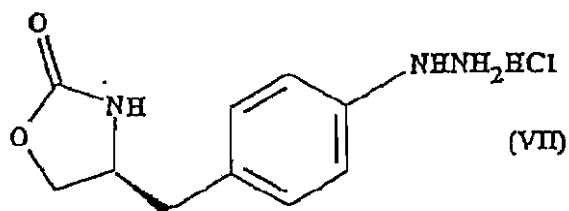
(a) 式(VI)の化合物

【化17】



のジアゾニウム塩を調製し、次いで還元して、式(VII)によって表されるヒドラジン(S)-4-(4-ヒドラジノベンジル)-2-オキサゾリジノンヒドロクロリド

【化 18】



を得る工程；および

(b) 該式 (VII) の化合物のフィッシャー反応を行って、式 (I) の化合物を得る工程、

を包含し、工程 (a) および工程 (b) は、ワンポット手順によって実施される、方法。

【請求項 5】

A がシクロブチルである式 (I) の化合物の調製のための、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6】

4 - [3 - (3 - (トランス - 3 - ジメチルアミノシクロブチル) - 1 H - インドール - 5 - イルメチル] - (4 S) オキサゾリジン - 2 - オンの調製のための、請求項 5 に記載の方法。