

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2012-506909

(P2012-506909A)

(43) 公表日 平成24年3月22日(2012.3.22)

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
C O 7 C 269/06	(2006.01)	C O 7 C 269/06		4 H O O 6
C O 7 C 271/22	(2006.01)	C O 7 C 271/22		4 H O 3 9
C O 7 B 53/00	(2006.01)	C O 7 B 53/00	G	
C O 7 B 61/00	(2006.01)	C O 7 B 61/00	3 O O	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 32 頁)

(21) 出願番号	特願2011-534675 (P2011-534675)	(71) 出願人	390033008
(86) (22) 出願日	平成21年10月27日 (2009.10.27)		ジヤンセン・ファーマシューチカ・ナーム
(85) 翻訳文提出日	平成23年5月19日 (2011.5.19)		ローゼ・フエンノートシャツプ
(86) 国際出願番号	PCT/US2009/062191		J A N S S E N P H A R M A C E U T I
(87) 国際公開番号	W02010/062590		C A N A A M L O Z E V E N N O O T
(87) 国際公開日	平成22年6月3日 (2010.6.3)		S C H A P
(31) 優先権主張番号	61/108,649		ベルギー・ビー-2340-ビールセ・ト
(32) 優先日	平成20年10月27日 (2008.10.27)		ウルンハウトセベーク30
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	110000741
			特許業務法人小田島特許事務所
		(72) 発明者	アンザローン, ルイジ
			アメリカ合衆国ペンシルベニア州1938
			0ウエストチエスター・エアポートロード
			1096
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 保護L-アラニン誘導体の調製方法

(57) 【要約】

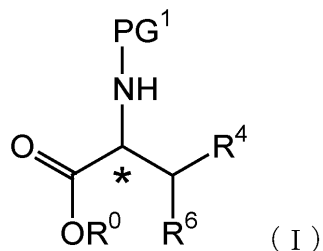
本発明は、 μ/δ オピオイドモジュレーターとして有用な化合物の合成における中間体として有用な、保護L-アラニン誘導体の新規調製プロセスに関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



10

式中、

PG¹は、窒素保護基であり、R⁰は、水素、C₁~₄アルキル及びベンジルからなる群より選択され、R⁶は、水素及びC₁~₆アルキルからなる群より選択され、

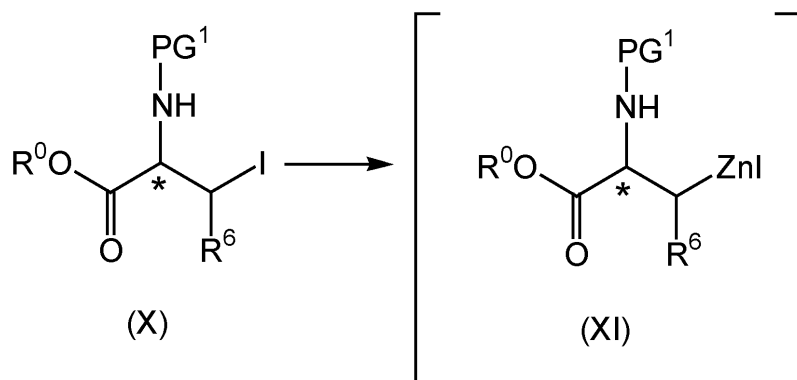
R⁴は、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、前記アリール又はヘテロアリールは、任意に、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、アリールC₁~₆アルコキシ、アリールC₁~₆アルキルカルボニルオキシ、ヘテロアリールC₁~₆アルキルカルボニルオキシ、ヘテロアリール、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノスルホニル、ホルミルアミノ、アミノカルボニル、C₁~₆アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁~₆アルキル)アミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、カルボキシ、及びシアノからなる群より独立して選択される1~5個の置換基で置換され、ここで、前記C₁~₆アルキルは、任意に、アミノ、C₁~₆アルキルアミノ、又は(C₁~₆アルキル)₂アミノで置換され、かつここで、前記アリールC₁~₆アルキルカルボニルオキシのアリール部分は、任意に、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ及びヒドロキシからなる群より独立して選択される1~4個の置換基で置換される、の化合物、

20

並びにその製薬学的に許容されるエナンチオマー、製薬学的に許容されるジアステレオマー、製薬学的に許容されるラセミ化合物及び製薬学的に許容されるそれらの塩の調製プロセスであって、

【化 2】

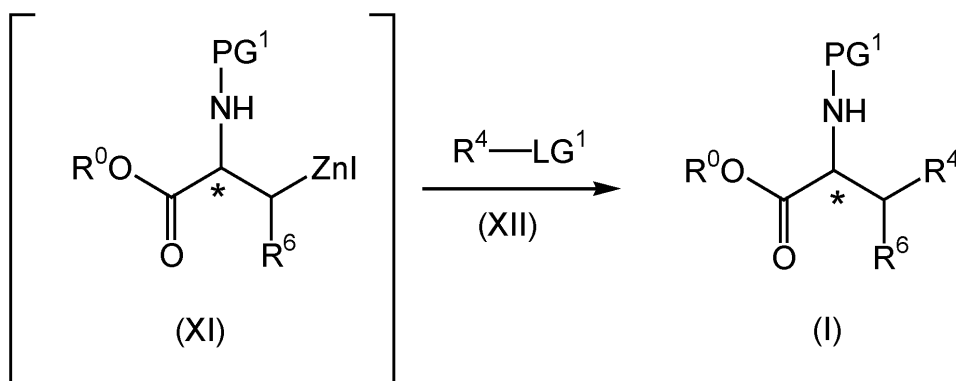
30



40

式 (X)、式中、PG¹は、窒素保護基である、の化合物を、第1の有機溶媒、又は有機溶媒の混合物中、ヨウ素源の存在下で亜鉛と反応させて、ここで、前記第1の有機溶媒は、前記ヨウ素源に対して非反応性である、対応する式 (XI) の化合物を生成し、

【化 3】



10

式 (X I) の化合物を、第 2 の有機溶媒又は有機溶媒の混合物中、パラジウム触媒及びホスフィン配位子系の存在下で式 (X I I)、式中、 LG^1 は、脱離基である、の化合物と反応させて、対応する式 (I) の化合物を生成する、ことを含む、プロセス。

【請求項 2】

PG^1 が、 Boc である、請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 3】

R^0 が、メチルである、請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 4】

前記亜鉛が、亜鉛粉末である、請求項 1 に記載のプロセス。

20

【請求項 5】

前記亜鉛粉末が、約 0.5 ～ 約 1 / 5 モル当量の範囲内の量で存在する、請求項 4 に記載のプロセス。

【請求項 6】

前記ヨウ素源が、ヨウ素である、請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 7】

前記ヨウ素が、約 0.1 ～ 約 0.5 モル当量の範囲内の量で存在する、請求項 6 に記載のプロセス。

【請求項 8】

前記第 1 の有機溶媒が、 DMAc である、請求項 1 に記載のプロセス。

30

【請求項 9】

式 (X) の化合物を、約 10 °C 未満の温度で前記亜鉛と反応させる、請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 10】

前記亜鉛とヨウ素源とが、前記式 (X) の化合物に添加される前に混合される、請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 11】

LG^1 が、プロモである、請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 12】

式 (X I I) の化合物が、約 0.25 ～ 約 1.0 モル当量の範囲内の量で存在する、請求項 1 に記載のプロセス。

40

【請求項 13】

前記パラジウム触媒及びホスフィン配位子系が、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ と $\text{P}(\text{ortho})_3$ との組み合わせである、請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 14】

前記第 2 の有機溶媒が、 DMAc である、請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 15】

前記式 (X) の化合物を、約 50 °C ～ 約 100 °C の範囲内の温度で前記式 (X I I) の化合物と反応させる、請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 16】

50

前記式 (X I) の化合物が、前記式 (X I I) の化合物、前記パラジウム触媒及びホスフィン配位子系の混合物に加えられる、請求項 1 に記載のプロセス。

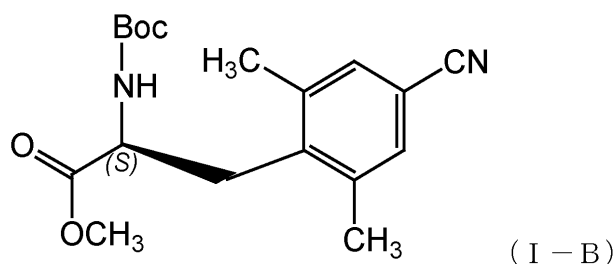
【請求項 17】

請求項 1 に記載のプロセスに従って調製される化合物。

【請求項 18】

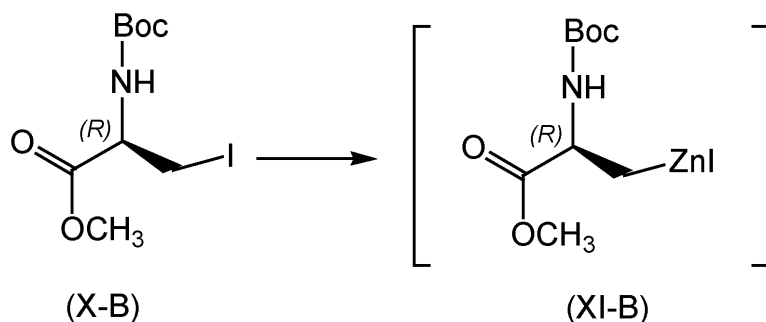
式 (I-B)

【化 4】



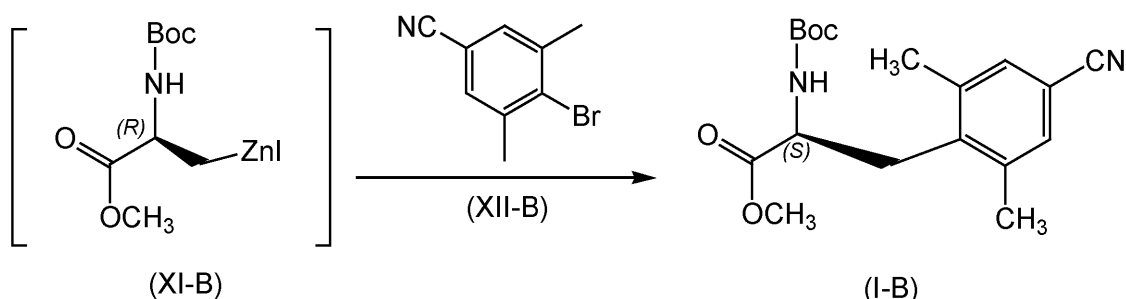
の化合物の調製プロセスであって、

【化 5】



式 (X-B) の化合物を、第 1 の有機溶媒又は有機溶媒の混合物中、ヨウ素源の存在下で亜鉛と反応させて、ここで、前記第 1 の有機溶媒は、前記ヨウ素源に対して非反応性である、対応する式 (X I-B) の化合物を生成し、

【化 6】



式 (X I-B) の化合物を、第 2 の有機溶媒又は有機溶媒の混合物中、パラジウム触媒及びホスフィン配位子系の存在下で式 (X I I-B) の化合物と反応させて、対応する式 (I-B) の化合物を生成する、ことを含む、プロセス。

40

【請求項 19】

前記亜鉛が、亜鉛粉末である、請求項 18 に記載のプロセス。

【請求項 20】

前記亜鉛粉末が、約 0.5 ～ 約 1.5 モル当量の範囲内の量で存在する、請求項 19 に記載のプロセス。

【請求項 21】

前記ヨウ素源が、ヨウ素である、請求項 18 に記載のプロセス。

【請求項 22】

前記ヨウ素が、約 0.1 ～ 約 0.5 モル当量の範囲内の量で存在する、請求項 21 に記載のプロセス。

50

【請求項 23】

前記第1の有機溶媒が、DMAcである、請求項18に記載のプロセス。

【請求項 24】

前記式(X-B)の化合物を、約10℃未満の温度で前記亜鉛と反応させる、請求項18に記載のプロセス。

【請求項 25】

前記亜鉛とヨウ素源とが、前記式(X-B)の化合物に添加される前に混合される、請求項18に記載のプロセス。

【請求項 26】

前記式(XII-B)の化合物が、約0.25～約1.0モル当量の範囲内の量で存在する、請求項18に記載のプロセス。 10

【請求項 27】

前記パラジウム触媒及びホスフィン配位子系が、Pd₂(dba)₃とP(o-tol)₃との組み合わせである、請求項18に記載のプロセス。

【請求項 28】

前記第2の有機溶媒が、DMAcである、請求項18に記載のプロセス。

【請求項 29】

前記式(X-B)の化合物を、約50℃～約100℃の範囲内の温度で前記式(XII-B)の化合物と反応させる、請求項18に記載のプロセス。

【請求項 30】

前記式(XI)の化合物が、前記式(XII)の化合物、前記パラジウム触媒及びホスフィン配位子系の混合物に加えられる、請求項18に記載のプロセス。 20

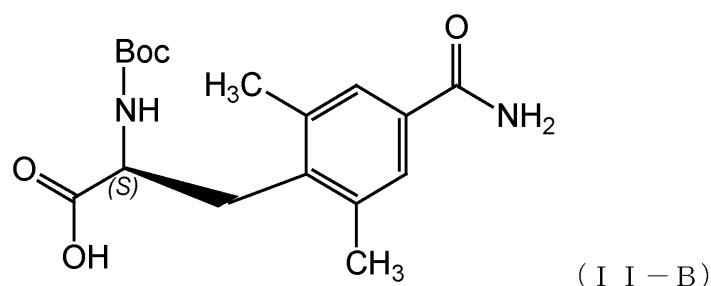
【請求項 31】

請求項18に記載のプロセスに従って調製される化合物。

【請求項 32】

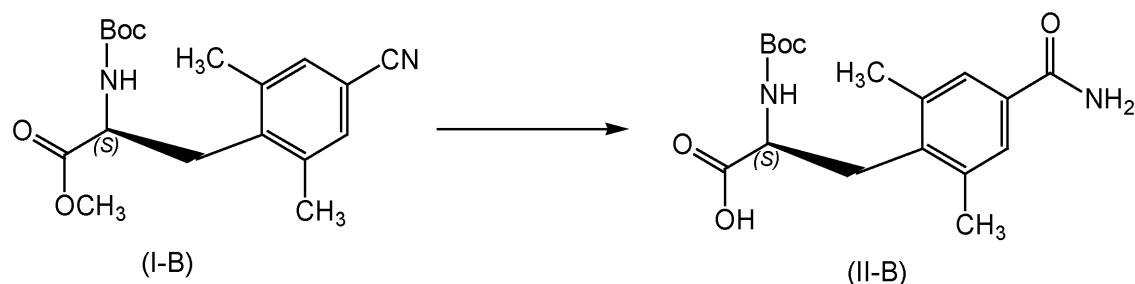
式(III-B)

【化7】



の化合物、又はその製薬学的に許容される塩の調製プロセスであって、

【化8】



式(I-B)の化合物を、第3の有機溶媒中、無機塩基の存在下で酸化剤と反応させて、対応する式(III-B)の化合物を生成する、ことを含む、プロセス。

【請求項 33】

前記酸化剤が、過酸化水素、LiOH及びLiOOHからなる群より選択される、請求項32に記載のプロセス。 50

【請求項 34】

前記酸化剤が、過酸化水素である、請求項 33 に記載のプロセス。

【請求項 35】

前記酸化剤が、30%過酸化水素であり、過剰量にて存在する、請求項 32 に記載のプロセス。

【請求項 36】

前記無機塩基が、炭酸カリウムである、請求項 32 に記載のプロセス。

【請求項 37】

前記無機塩基が、約 1.0～約 3.0 モル当量の範囲内の量で存在する、請求項 32 に記載のプロセス。

【請求項 38】

前記第 3 の有機溶媒が、DMSO である、請求項 32 に記載のプロセス。

【請求項 39】

前記式 (I-B) の化合物を、ほぼ室温～約 60℃の範囲内の温度で前記酸化剤と反応させる、請求項 32 に記載のプロセス。

【請求項 40】

請求項 32 に記載のプロセスに従って調製される化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、 μ/δ オピオイドモジュレーターとして有用な化合物の合成における中間体として有用な、保護 L-アラニン誘導体の新規な調製プロセスに関する。

【背景技術】

【0002】

オピオイド受容体は 1970 年代中期に同定され、受容体の 3 つのサブセット (μ 、 δ 及び κ) にまもなく分類された。より最近になって、受容体の元の 3 種は更にサブタイプに分割されている。また、オピオイド受容体のファミリーは、G-タンパク質共役受容体 (GPCR) スーパーファミリーのメンバーであることが公知である。より生理学的に関連した重要事項は、オピオイド受容体がヒトを含む多数の哺乳動物種の中樞及び末梢神経系全体に見出され、それぞれの受容体の調節が、望ましい及び望ましくない両方の異なる多数の生物学的効果を誘発し得るという確立した事実である (Principles of Medicinal Chemistry, 4th ed. の D. S. Fries, 「Analgesics」; W. O. Foye, T. L. Lemke, and D. A. Williams, Eds.; Williams 及び Wilkins: Baltimore, Md., 1995; pp. 247～269; J. V. Aldrich, 「Analgesics」, Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5th Edition, Volume 3: Therapeutic Agents, John Wiley & Sons, Inc., 1996, pp. 321～441)。最も最近の文献において、オピオイド受容体サブクラスのヘテロ二量体化の可能性が報告されているが、それぞれの生理学的応答は未だ決定されていない (Pierre J. M. Riviere 及び Jean-Louis Junien, 「Opioid receptors: Targets for new gastrointestinal drug development」, Drug Development 2000, pp. 203～238)。

【0003】

オピオイドモジュレーターに関して同定された生物学的効果は、多数の有用な薬剤をもたらしている。最も重要なものは、疼痛を和らげる鎮痛薬として市販されている多数の中樞性 μ オピオイド作動薬モジュレーター (例えば、モルヒネ)、及び運動を制御する末梢性 μ 作動薬 (例えば、ロペラミド) である。現在、選択的 δ 、 μ 及び κ モジュレーター、並びにサブタイプ調節の組み合わせを有する化合物の医薬的な有用性を評価する臨床的研

10

20

30

40

50

究が継続している。そのような探索によって、新しい効用を有する薬剤、又は現在入手可能な薬剤に関連した最小限の副作用を有する薬剤がもたらされ得ることが想定され得る（モルヒネに関する副作用の例には、便秘、呼吸困難、及び依存症の可能性が挙げられる）。選択的又は混合オピオイドモジュレーターが現在評価されているいくつかの新しいGI領域には、様々な下痢症候群、運動障害（術後イレウス、便秘）、及び内臓痛（術後疼痛、過敏性腸症候群、及び炎症性腸疾患）の処置の可能性が挙げられる（Pierre J. M. Riviere及びJean-Louis Junien, 「Opioid receptors: Targets for new gastrointestinal drug development」Drug Development, 2000, pp. 203～238）。

10

【0004】

ほぼ同時期にオピオイド受容体が同定され、エンケファリン類が一組の内因性オピオイドリガンドとして同定された（Principles of Medicinal Chemistry, 4th ed. のD. S. Fries, 「Analgesics」; W. O. Foye; T. L. Lemke, and D. A. Williams, Eds.; Williams及びWilkins: Baltimore, Md., 1995; pp. 247～269）。Schillerは、元のペンタペプチドエンケファリンを単純化ジペプチドに切断することにより、オピオイド活性を維持する一連の化合物が得られることを見出した（Schiller, P. 国際公開第96/06855号）。しかしながら、そのような化合物に言及される1つの可能な欠点は、それらの不安定性の可能性である（P. W. Schillerら、Int. J. Pept. Protein Res. 1993, 41（3）, pp. 313～316）。

20

【0005】

より最近になって、複素芳香族又は複素脂肪族核を含む一連のオピオイド疑似ペプチドが開示されたが、この一連のペプチドは、Schillerの研究に記載されているものとは異なる機能的プロファイルを示すことが報告されている（L. H. Lazarus et al., Peptides 2000, 21, pp. 1663～1671）

これに加えて、Wentlandらによりモルヒネ関連構造周辺の研究が報告され、カルボキサミドモルヒネ誘導体及びその類似体が調製された（M. P. Wentland et al., Bioorg. Med. Chem. Letters 2001, 11, pp. 1717～1721; M. P. Wentland et al., Bioorg. Med. Chem. Letters 2001, 11, pp. 623～626）。Wentlandは、モルヒネ関連構造のフェノール部分を第1級カルボキサミドで置換することにより、オピオイド受容体及びカルボキサミドに応じて、同一から40倍まで低下された活性のうちの任意の活性を生じることを見出した。カルボキサミド上の任意の更なるN-置換が所望の結合活性を有意に減少させることも明らかにされた。

30

【0006】

オピオイド受容体モジュレーター、作動薬又は拮抗薬は、様々な哺乳動物の疾病状態、例えば下痢症候群、術後イレウス及び便秘を含む運動障害、並びに術後疼痛、過敏性腸症候群及び炎症性腸疾患を含む内臓痛等の疼痛及び胃腸疾患の処置及び予防に有用である。

40

【0007】

Breslin, H. J. らは、その全体が参照により本明細書に明白に組み入れられる2005年9月15日公開の米国特許公開第2005/0203143 A1号において、オピオイド受容体モジュレーター、そのようなモジュレーターを含有する医薬組成物、及びそのようなモジュレーターを使用する処置方法を開示している。本発明は、米国特許公開第2005/0203143 A1号に記載されているオピオイド受容体モジュレーターの合成において有用な中間体の調製プロセスに関する。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

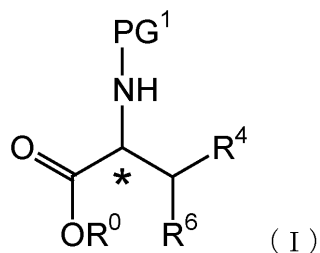
【0008】

50

本発明は、式 (I)

【0009】

【化1】



10

式中、

PG¹は、窒素保護基であり、

R⁰は、水素、C₁~₄アルキル及びベンジルからなる群より選択され、

R⁶は、水素及びC₁~₆アルキルからなる群より選択され、

R⁴は、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アリール又はヘテロアリールは、任意にC₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、アリールC₁~₆アルコキシ、アリールC₁~₆アルキルカルボニルオキシ、ヘテロアリールC₁~₆アルキルカルボニルオキシ、ヘテロアリール、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノスルホニル、ホルミルアミノ、アミノカルボニル、C₁~₆アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁~₆アルキル)アミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、カルボキシ、及びシアノからなる群より独立して選択される1~5個の置換基で置換され、ここで、C₁~₆アルキルは、任意にアミノ、C₁~₆アルキルアミノ、又は(C₁~₆アルキル)₂アミノで置換され、アリールC₁~₆アルキルカルボニルオキシのアリール部分は、任意にC₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ及びヒドロキシからなる群より独立して選択される1~4個の置換基で置換される、の化合物、

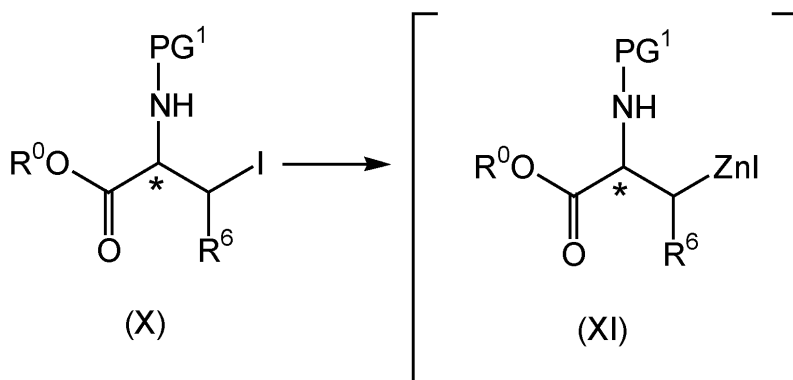
20

並びに製薬学的に許容されるエナンチオマー、製薬学的に許容されるジアステレオマー、製薬学的に許容されるラセミ化合物及び製薬学的に許容されるそれらの塩の調製プロセスに関し、プロセスは、

【0010】

【化2】

30

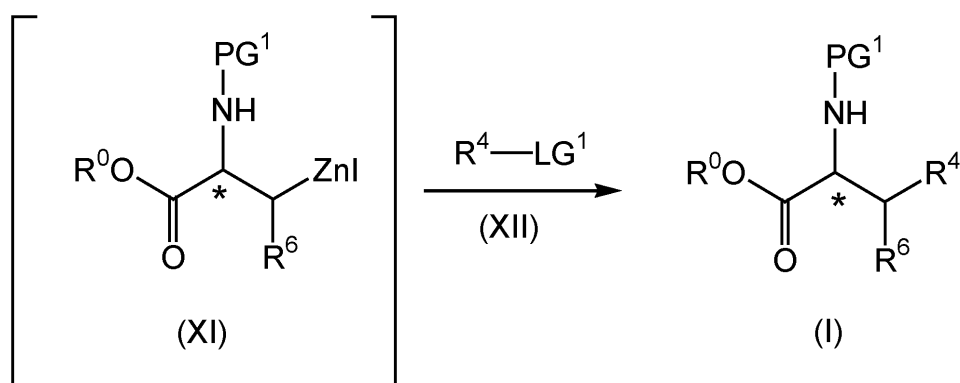


40

式 (X)、式中、PG¹は、窒素保護基である、の化合物を、第1の有機溶媒又は有機溶媒の混合物中、ヨウ素源の存在下で亜鉛と反応させて、ここで、第1の有機溶媒は、ヨウ素源に対して非反応性である、対応する式 (XI) の化合物を生成し、

【0011】

【化 3】



10

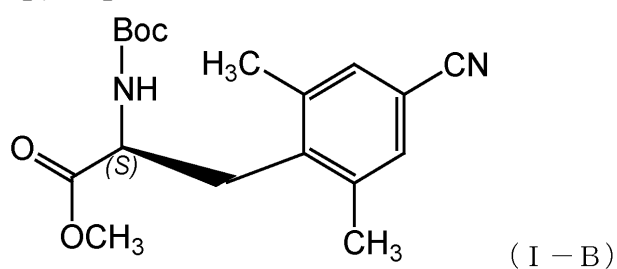
式 (X I) の化合物を、第 2 の有機溶媒又は有機溶媒の混合物中、パラジウム触媒及びホスフィン配位子系の存在下で式 (X I I)、式中、 LG^1 は、脱離基である、の化合物と反応させて、対応する式 (I) の化合物を生成すること、を含み、からなり、及び／又は、から本質的になる。

【0012】

本発明は更に、式 (I - B)

【0013】

【化 4】

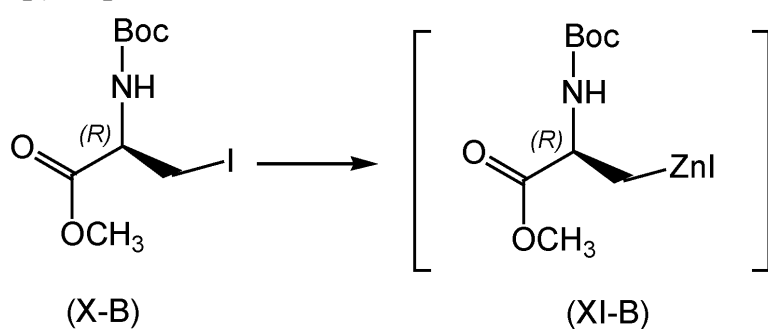


20

の化合物の調製プロセスに関し、プロセスは、

【0014】

【化 5】



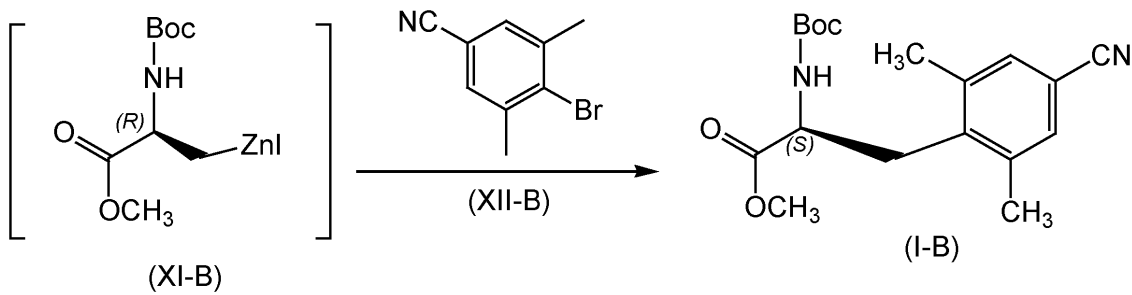
30

式 (X - B) の化合物を、第 1 の有機溶媒又は有機溶媒の混合物中、ヨウ素源の存在下で亜鉛と反応させて、ここで、第 1 の有機溶媒は、ヨウ素源に対して非反応性である、対応する式 (X I - B) の化合物を生成し、

40

【0015】

【化 6】



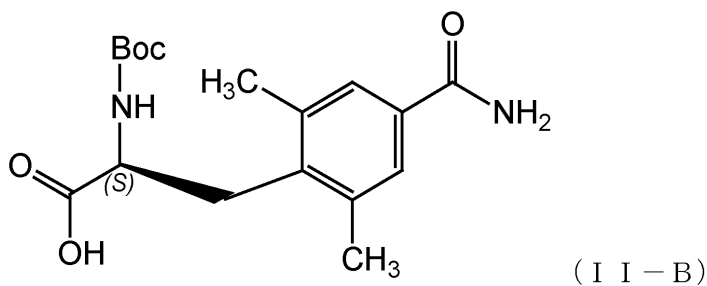
式 (X I - B) の化合物を、第 2 の有機溶媒又は有機溶媒の混合物中、パラジウム触媒及びホスフィン配位子系の存在下で式 (X I I - B) の化合物と反応させて、対応する式 (I - B) の化合物を生成すること、を含み、からなり、及び／又は、から本質的になる。

【0016】

本発明は更に、式 (I I - B)

【0017】

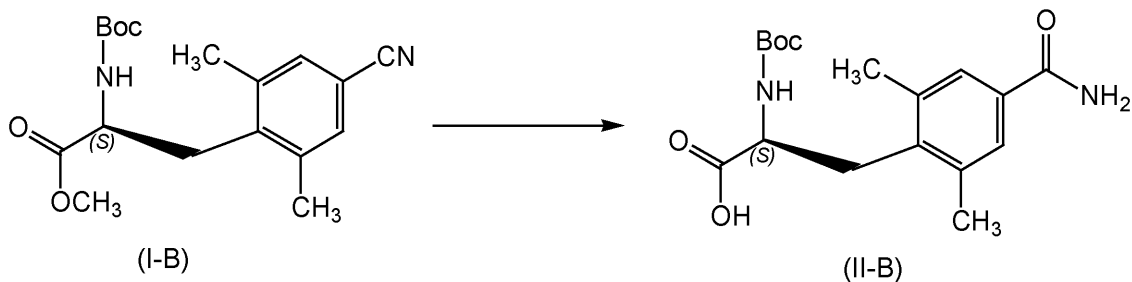
【化 7】



の化合物、又はその製薬学的に許容される塩の調製プロセスに関し、プロセスは、

【0018】

【化 8】



式 (I - B) の化合物を、第 3 の有機溶媒中、無機塩基の存在下で酸化剤と反応させて、対応する式 (I I - B) の化合物を生成すること、を含む、からなる、及び／又は、から本質的になる。

【0019】

本発明は更に、本明細書に記載のプロセスのいずれかに従って調製される製品に関する。本発明のプロセスに従って調製される化合物は、実質的に純粋であることが好ましい。

【発明を実施するための形態】

【0020】

本発明は、式 (I)

【0021】

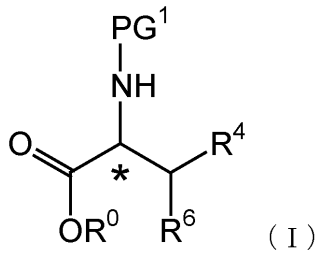
10

20

30

40

【化 9】



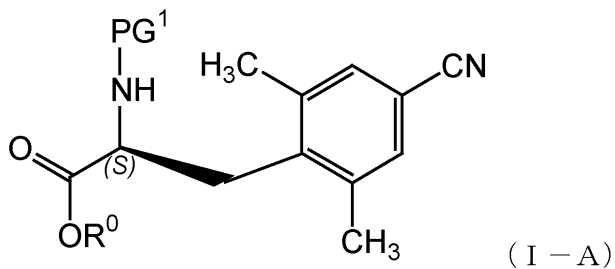
式中、PG¹、R⁰、R⁴及びR⁶は、本明細書に定義された通りである、の化合物、並びに製薬学的に許容されるエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ化合物及びそれらの塩の新規な調製プロセスに関する。式（I）の化合物は、その全体が参照により本明細書に組み入れられる2005年9月16日公開の米国特許公開第US2005/0203143 A1号に開示されているオピオイド受容体モジュレーターの調製における中間体として有用である。

【0022】

一実施形態において、本発明は、式（I-A）

【0023】

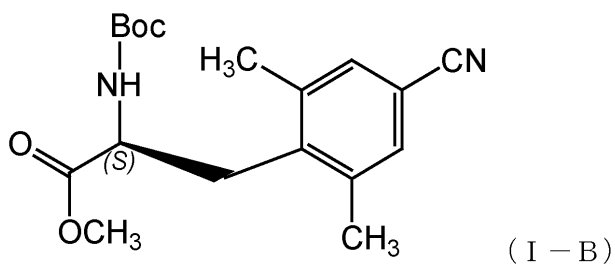
【化 10】



の化合物の調製プロセスに関し、更に式（I-B）

【0024】

【化 11】



の、（S）-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-（4-シアノ-2,6-ジメチルフェニル）-プロピオン酸メチルエステル）としても公知の化合物の調製プロセスに関する。

【0025】

本発明は更に、式（II-A）

【0026】

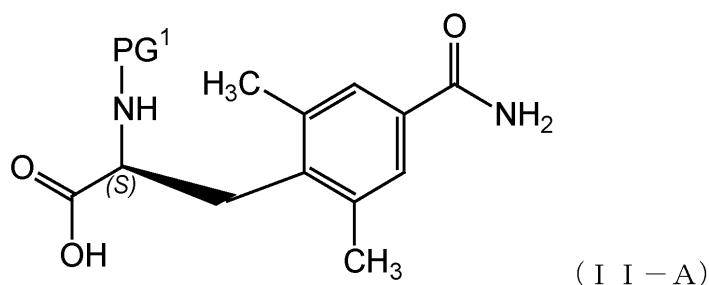
10

20

30

40

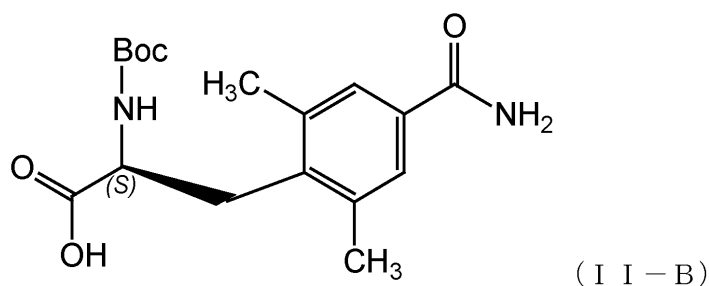
【化 1 2】



の化合物、又はその製薬学的に許容される塩の調製プロセスに関し、更に式 (I I - B) 10

【 0 0 2 7】

【化 1 3】



の、(S) - 2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - (4 - カルバモイル - 2 , 6 - ジメチルフエニル) - プロピオン酸としても公知の化合物、又はその製薬学的に許容される塩の調製プロセスに関する。

【 0 0 2 8】

本発明の一実施形態では、 PG^1 は、Boc及びCbzからなる群より選択される。本発明の別の実施形態では、 PG^1 は、Bocである。

【 0 0 2 9】

本発明の一実施形態では、 R^0 は、 $C_1 \sim 4$ アルキル及びベンジルからなる群より選択される。本発明の別の実施形態では、 R^0 は、メチル、エチル、イソプロピル、*t*-ブチル及びベンジルからなる群より選択される。本発明の別の実施形態では、 R^0 は、メチル又はベンジルである。本発明の別の実施形態では、 R^0 は、メチルである。本発明の別の実施形態では、 R^0 は、水素以外である。

【 0 0 3 0】

本発明の一実施形態では、 R^6 は、水素及びメチルからなる群より選択される。本発明の別の実施形態では、 R^6 は、水素である。

【 0 0 3 1】

本発明の一実施形態では、 R^4 は、 $C_6 \sim 10$ アリール及びヘテロアリールからなる群より選択され、ここで、ヘテロアリールは、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キノリジニル、キノリニル、イソキノリニル及びキナゾリニルからなる群より選択され、ここで、 R^4 は、任意に $C_1 \sim 6$ アルキル（ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、任意にアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、又はジ（ $C_1 \sim 6$ アルキル）アミノで置換される）、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、フェニル $C_1 \sim 6$ アルコキシ、フェニル $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルオキシ（ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキル部分は、任意にアミノで置換され、フェニル $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルオキシのフェニル部分は、任意に $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、又はヒドロキシで置換される）、非縮合5員ヘテロアリール $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルオキシ、非縮合5員ヘテロアリール、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノスルホニル、ホルミルアミノ、アミノカルボニル、 C_1

30

40

50

～₆アルキルアミノカルボニル（ここで、C₁～₆アルキル部分は、任意にアミノ、C₁～₆アルキルアミノ、又は（C₁～₆アルキル）₂アミノで置換される）、ジ（C₁～₆アルキル）アミノカルボニル（ここで、それぞれのC₁～₆アルキル部分は、任意にアミノ、C₁～₆アルキルアミノ、又は（C₁～₆アルキル）₂アミノで置換される）、ヘテロシクリルカルボニル（ここで、ヘテロシクリルは、5～7員の含窒素環であり、そのヘテロシクリルは、窒素原子を介してカルボニル炭素に結合している）、カルボキシ、及びシアノからなる群より独立して選択される1～3個の置換基で置換される。

【0032】

本発明の別の実施形態では、R⁴は、任意に（C₁～₃）アルキル、（C₁～₆）アルコキシ、フェニル（C₁～₆）アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、ホルミルアミノ、アミノカルボニル、C₁～₆アルキルアミノカルボニル、（C₁～₆アルキル）₂アミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ここで、ヘテロシクリルは、5～7員の含窒素環であり、そのヘテロシクリルは、窒素原子を介してカルボニル炭素に結合している、カルボキシ、及びシアノからなる群より独立して選択される1～3個の置換基で置換されたC₆～₁₀アリールであるが、但し、多くて1個の置換基がホルミルアミノ、アミノカルボニル、C₁～₆アルキルアミノカルボニル、（C₁～₆アルキル）₂アミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、カルボキシ、又はフェニル含有置換基である。

10

【0033】

本発明の別の実施形態では、R⁴は、（C₁～₃）アルキル、（C₁～₃）アルコキシ、フェニル（C₁～₃）アルコキシ、ヒドロキシ、C₁～₆アルキルアミノカルボニル、及びアミノカルボニルからなる群より独立して選択される1～3個の置換基で置換されたフェニルであるが、但し、多くて1個の置換基がアミノカルボニル、C₁～₆アルキルアミノカルボニル、ヒドロキシ、又はフェニル含有置換基である。

20

【0034】

本発明の別の実施形態では、R⁴は、4位においてヒドロキシ、C₁～₃アルキルアミノカルボニル、又はアミノカルボニルで置換され、更に任意にメチル、メトキシ、及びベンジルオキシからなる群より独立して選択される1～2個の置換基で置換されたフェニルである。本発明の別の実施形態では、R⁴は、4位においてヒドロキシ、C₁～₃アルキルアミノカルボニル、又はアミノカルボニルで置換され、更に任意に1～2個のメチル置換基で置換されたフェニルである。本発明の別の実施形態では、R⁴は、4位においてヒドロキシ、C₁～₃アルキルアミノカルボニル、又はアミノカルボニルで置換され、更に2位及び6位においてメチル置換基で置換されたフェニルである。

30

【0035】

一実施形態において、本発明は、式（I）、式中（「*」で示される立体中心は、（R）エナンチオマーのエナンチオマー過剰で存在する）の化合物の調製プロセスに関する。別の実施形態では、本発明は、式（I）（式中、「*」で示される立体中心は、（S）エナンチオマーのエナンチオマー過剰で存在する）の化合物の調製プロセスに関する。

【0036】

本明細書で使用されるとき、他に言及のない限り用語「アルキル」は、単独で又は置換基の一部として使用されるいずれの場合でも、1～8個又はこの範囲の終点の任意数の炭素原子を有する直鎖及び分岐の炭素鎖を指す。用語「アルコキシ」は、－Oアルキル置換基を指し、ここで、アルキルは、上記に定義されている。アルキル及びアルコキシ鎖は、単一の炭素原子上で置換されてよい。ジ（C₁～₆アルキル）アミノのような多数のアルキル基を有する置換基において、ジアルキルアミノの－C₁～₆アルキル基は同一でも異なってもよい。

40

【0037】

用語「ヘテロシクリル」は、5～7員の非芳香族環であり、そのうちの1～2個の構成原子は窒素であり、又は5～7員の非芳香族環であり、そのうちの0、1又は2個の構成原子は窒素であり、かつ最大2個の構成原子は酸素又は硫黄であり、ここで、環は任意に0～1個の不飽和結合を含み、6～7員環の場合には、任意に最大2個の不飽和結合を含

50

む。用語「ヘテロシクリル」には、ベンゼン環（ベンゾ縮合ヘテロシクリル）、5又は6員のヘテロアリール環（O、S又はNを1つ含み、任意に、窒素をもう1つ含む）、5～7員のシクロアルキル又はシクロアルケニル環、5～7員のヘテロシクリル環（上記と同じ定義だが、更に縮合した環の選択肢がないもの）に縮合した、又はシクロアルキル、シクロアルケニル若しくはヘテロシクリル環が結合した炭素と縮合してスピロ部分を形成した、5～7員の単環式複素環が挙げられる。本発明の化合物については、ヘテロシクリル環を形成する炭素原子環員は完全に飽和している。本発明の他の化合物は、部分的に飽和したヘテロシクリル環を有してよい。用語「ヘテロシクリル」としてはまた、架橋されることで二環式環を形成する5～7員の単環式複素環も挙げられる。このような化合物は完全に芳香族であるとは見なされず、ヘテロアリール化合物を指すものではない。ヘテロシクリル基の例には、ピロリニル（2H-ピロール、2-ピロリニル又は3-ピロリニル）、ピロリジニル、2-イミダゾリニル、イミダゾリジニル、2-ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、及びピペラジニルが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0038】

用語「アリール」は、6炭素員の不飽和芳香族単環、又は10～14炭素員の不飽和芳香族多環を指す。このようなアリール環の例としては、フェニル、ナフタレニル、又はアントラセニルが挙げられる。本発明の実施に好ましいアリール基は、フェニル及びナフタレニルである。

【0039】

20

用語「ヘテロアリール」は、5又は6員の芳香環で、その環が炭素原子を含み、ヘテロ原子員を少なくとも1つ有するものを指す。好適なヘテロ原子には、N、O、又はSが挙げられる。5員環の場合、ヘテロアリール環には、N、O、又はSが1員含まれ、これに加えて、最大3つの窒素が追加で含まれてよい。6員環の場合、ヘテロアリール環には、1～3個の窒素原子が含まれてよい。6員環が3個の窒素を有する場合、最大限で2個の窒素原子が隣接する。任意に、ヘテロアリール環は、ベンゼン環（ベンゾ縮合ヘテロアリール）、5若しくは6員のヘテロアリール環（O、S、又はNを1つ含み、任意に、窒素をもう1つ含む）、5～7員のシクロアルキル環、又は5～7員のヘテロシクリル環（上記と同じ定義だが、更に縮合した環の選択肢がないもの）に縮合される。ヘテロアリール基の例には、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル及びピラジニルが挙げられ、縮合ヘテロアリール基には、インドリル、イソインドリル、インドリニル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、キノリジニル、キノリニル、イソキノリニル及びキナゾリニルが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0040】

用語「アリールアルキル」は、アリール基で置換されたアルキル基を意味する（例えば、ベンジル及びフェネチル）。同様に、用語「アリールアルコキシ」は、アリール基で置換されたアルコキシ基を指す（例えば、ベンジルオキシ）。

40

【0041】

用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素を指す。複数のハロゲンで置換された置換基は、安定な化合物を提供するような方法で置換されている。

【0042】

用語「アルキル」若しくは「アリール」又はその接頭辞の語根のいずれかが、置換基（例えば、アリールアルキル、アルキルアミノ）の名称に現れる場合はいつでも、それは、「アルキル」及び「アリール」について上述したそれらの限定を含むものとして解釈すべきである。炭素原子（例えば、C₁～C₆）の指定した数は、独立して、アルキル部分、又はアルキルがその接頭辞の語根として現れる、より大きな置換基のアルキル部分の炭素原

50

子の数を指す。アルキル及びアルコキシ置換基については、炭素原子の指定した数は、個々に特定の範囲に含まれる独立な員の全て、及び特定の範囲内の組み合わせの全てを含む。例えば $C_1 \sim 6$ アルキルは、個別にメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル及びヘキシルを含むと同時に、それらの副次的結合（例えば、 $C_1 \sim 2$ 、 $C_1 \sim 3$ 、 $C_1 \sim 4$ 、 $C_1 \sim 5$ 、 $C_2 \sim 6$ 、 $C_3 \sim 6$ 、 $C_4 \sim 6$ 、 $C_5 \sim 6$ 、 $C_2 \sim 5$ 等）を含む。

【0043】

特定の基が「置換された」（例えば、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル等）場合、その基は、置換基のリストから独立して選択される1個又はそれ以上の置換基、好ましくは1～5個の置換基、より好ましくは1～3個の置換基、最も好ましくは1～2個の置換基を有してよい。

10

【0044】

置換基に関して、用語「独立して」とは、1超のそのような置換基が可能である場合、そのような置換基は互いに同じでも異なってもよいことを意味する。

【0045】

本明細書で使用する時、表記「*」は、立体中心の存在を示すものとする。本発明の化合物が少なくとも1つのキラル中心を有する場合、それらはしかるべくエナンチオマーとして存在することができる。化合物が2つ以上のキラル中心を有する場合、それらは更にジアステレオマーとして存在することができる。全てのそのような異性体及びその混合物が本発明の範囲に包含される。好ましくは、化合物がエナンチオマーとして存在する場合、エナンチオマーは、約80%以上のエナンチオマー過剰率で、より好ましくは約90%以上のエナンチオマー過剰率で、更により好ましくは約95%以上のエナンチオマー過剰率で、更により好ましくは約98%以上のエナンチオマー過剰率で、最も好ましくは約99%以上のエナンチオマー過剰率で存在する。同様に、化合物がジアステレオマーとして存在する場合、ジアステレオマーは、約80%以上のジアステレオマー過剰率で、より好ましくは約90%以上のジアステレオマー過剰率で、更により好ましくは約95%以上のジアステレオマー過剰率で、更により好ましくは約98%以上のジアステレオマー過剰率で、最も好ましくは約99%以上のジアステレオマー過剰率で存在する。

20

【0046】

更に、本発明の化合物のいくつかの結晶形態は多形体として存在することができ、そのようなものは、本発明に含まれることが意図される。加えて、本発明のいくつかの化合物は、水との溶媒和物（即ち、水和物）又は通常の有機溶媒との溶媒和物を形成することができ、そのような溶媒和物も、本発明の範囲内に包含されることが意図される。

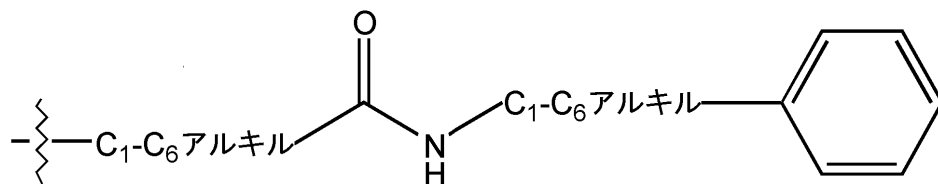
30

【0047】

本開示全体で使用される標準的な命名法の下では、指定される側鎖の末端部が最初に記載され、結合点に向かって隣接する官能基が続く。したがって、例えば、「フェニル $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノカルボニル $C_1 \sim C_6$ アルキル」置換基は、以下の式の基を指す。

【0048】

【化14】



40

【0049】

明細書、特にスキーム及び実施例で使用される略語は、以下の通りである。

【0050】

【表 1】

AcCN	=	アセトニトリル
Boc、又はBOC	=	tert-ブトキシカルボニル
Cbz	=	ベンジルオキシカルボニル
DMA又はDMAc	=	ジメチルアセトアミド
DMF	=	N, N-ジメチルホルムアミド
DMSO	=	ジメチルスルホキシド
EtOAc	=	酢酸エチル
HPLC	=	高圧液体クロマトグラフィー
MeOH	=	メタノール
2-Me-THF	=	2-メチル-テトラヒドロフラン
NMP	=	N-メチル-ピロリドン
Pd ₂ (dba) ₃	=	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)
Pd(PPh ₃) ₄	=	テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	=	ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド
P(o-tol) ₃	=	トリ-(o-トリル)ホスフィン
PPh ₃	=	トリフェニルホスフィン
THF	=	テトラヒドロフラン

10

20

【0051】

本明細書で使用する時、特に断りがない限り、用語「実質的に純粋な化合物」は、単離された化合物中の不純物のモルパーセントが、約5モルパーセント未満、好ましくは約2モルパーセント未満、より好ましくは約0.5モルパーセント未満、最も好ましくは約0.1モルパーセント未満であることを意味するものとする。本発明の一実施形態において、式(I)の化合物は、実質的に純粋な化合物として調製される。本発明の一実施形態において、式(I-A)の化合物は、実質的に純粋な化合物として調製される。本発明の別の実施形態において、式(I-B)の化合物は、実質的に純粋な化合物として調製される。本発明の一実施形態において、式(II-A)の化合物は、実質的に純粋な化合物として調製される。本発明の別の実施形態において、式(II-B)の化合物は、実質的に純粋な化合物として調製される。

30

【0052】

本明細書で使用する時、特に断りのない限り、用語「実質的に対応する塩形態を含まない」は、式(I)の化合物を説明するために用いるとき、単離した式(I)の塩基中の対応する塩形態のモルパーセントが、約5モルパーセント未満、好ましくは約2モルパーセント未満、より好ましくは約0.5モルパーセント未満、最も好ましくは約0.1モルパーセント未満であることを意味する。本発明の一実施形態において、式(I)の化合物は、実質的に対応する塩形態を含まない形態で調製される。本発明の一実施形態において、式(II-A)の化合物は、実質的に対応する塩形態を含まない形態で調製される。本発明の別の実施形態において、式(II-A)の化合物は、実質的に対応する塩形態を含まない形態で調製される。

40

【0053】

この明細書により広範囲に提供されるように、「反応」及び「反応した」等の用語は、(a)かかる化学的実体の実際に列挙される形態、及び(b)化合物が命名されたときの状態であると見なされる媒体中におけるかかる化学的実体の任意の形態、のいずれか1つの化学的実体を参照して本明細書で使用する。

【0054】

当業者は、特に指示がない限り、反応工程(1つ又は複数)は、適切な条件下で、公知の方法に従って行われて、所望の生成物を提供することを認識するであろう。当業者は、

50

更に、本明細書に提示された明細書及び特許請求の範囲において、試薬又は試薬の部類／種類（例えば、塩基、溶媒等）がプロセスの1つを超える工程に挙げられている場合、個々の試薬は、それぞれの反応工程に関して独立して選択され、同一であっても又は互いに異なっているとしてもよいことを認識するであろう。例えば、プロセスの2つの工程が、試薬として有機又は無機塩基を挙げている場合、第1工程に関して選択される有機又は無機塩基は、第2工程の有機又は無機塩基と同一でも異なっているとしてもよい。更に、当業者は、本発明の反応工程を、様々な溶媒又は溶媒系中で行うことができ、その反応工程はまた、適切な溶媒又は溶媒系の混合物中でも行うことができることを認識するであろう。当業者は、2つの連続反応又はプロセス工程が、中間生成物（即ち、2つの連続反応又はプロセス工程の最初の生成物）を単離することなしに実行される場合、第1及び第2の反応又はプロセス工程が、同じ溶媒又は溶媒系で実行され得る、又は溶媒交換後に異なる溶媒又は溶媒系で実行されてよく、これらは既知の方法に従って完了してよいことを更に理解する。

10

【0055】

より簡潔な説明を提供するために、本明細書に記載する量的表現の一部は、用語「約」で修飾しない。用語「約」が明確に用いられていようといまいと、本明細書に記載するすべての量は、その実際値を指すことを意味し、またこのような値の実験及び／又は測定条件による近似値を含む、当該技術分野における通常の技量に基づいて合理的に推測されるこのような値の近似値を指すことも意味することが理解される。

【0056】

より簡潔な説明を提供するために、本明細書の量的表現のいくつかは、約量X～約量Yの範囲として列挙される。範囲が列挙されていようといまいと、範囲は、列挙された上限及び下限に限定されるものではなく、約量X～約量Yの全範囲、又はその中の任意の範囲を含むと理解される。

20

【0057】

好適な溶媒、塩基、反応温度、並びに他の反応パラメータ及び成分の例は、本明細書で以下に詳細に説明される。当業者は、これらの例の列挙が、以後の特許請求の範囲に記載される発明を決して限定する意図はなく、そのように解釈すべきではないことを認識する。

【0058】

本明細書で使用する時、特に断りがない限り、用語「脱離基」は、置換又は変位反応中に離脱する帯電又は非帯電の原子又は基を意味するものとする。好適な例には、Cl、Br、I、メシラート、トシラート等が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0059】

本発明の化合物を調製するプロセスのいずれかを行っている間に、関係する分子のいずれかが有する感受性又は反応性基を保護する必要がある、及び／又はその方が望ましい場合がある。これは、「Protective Groups in Organic Chemistry」(ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; 並びに T. W. Greene & P. G. M. Wuts, 「Protective Groups in Organic Synthesis」(John Wiley & Sons, 1991) に記載されるもの等の、従来の保護基による手法により達成することができる。保護基は、続く都合のよい段階で、当技術分野にて公知の方法を用いて除去されてよい。

40

【0060】

本明細書で使用する時、特に指摘がない限り、用語「窒素保護基」は、窒素原子に結合してその窒素原子が反応に加わることから保護することができ、また反応後に容易に除去できる基を指す。好適な窒素保護基としては、カルバメート式 $-C(O)OR$ (式中、Rは、例えば、メチル、エチル、t-ブチル、ベンジル、フェニルエチル、 $CH_2=CH-CH_2-$ 等である) の基、アミド式 $-C(O)-R'$ (式中、R'は、例えばメチル、フェニル、トリフルオロメチル等である) の基、N-スルホニル誘導体式 $-SO_2-R''$ (式中、R''は、例えばトリル、フェニル、トリフルオロメチル、2, 2, 5, 7

50

、8-ペンタメチルクロマン-6-イル-2,3,6-トリメチル-4-メトキシベンゼン等である)の基が挙げられる。他の好適な窒素保護基は、T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991等の教科書に見出すことができる。

【0061】

当業者は、本発明の反応工程は様々な溶媒又は溶媒系中で行うことができ、その反応工程はまた、適切な溶媒又は溶媒系の混合物中에서도行うことができることを認識するであろう。

【0062】

本発明による化合物の調製プロセスにより立体異性体の混合物が生じる場合、これらの異性体は、分取クロマトグラフィーのような従来の技術により分離することができる。化合物はラセミ体で調製されてもよく、又は個々のエナンチオマーをエナンチオ選択的合成、又は分割のいずれかにより調製することができる。化合物は、例えば標準的な技術、例えば(−)-ジ-*p*-トルオイル-D-酒石酸及び／又は(+)-ジ-*p*-トルオイル-L-酒石酸等の光学的に活性な酸とともに塩を形成することによりジアステレオマー対を形成した後に、分別結晶化及び遊離塩基の再生を行い、その構成成分であるエナンチオマーへと分割することができる。化合物は、ジアステレオマーエステル又はアミドの形成と、その後のクロマトグラフ分離及びキラル補助基の除去により分割することもできる。あるいは、化合物は、キラルHPLCカラムを使用して分割されてよい。

【0063】

加えて、標準物質に対するキラルHPLCを用いて、鏡像体過剰率(%*ee*)を決定することができる。鏡像体過剰率は、以下のように算出することができる。

【0064】

$$[(R \text{ モル} - S \text{ モル}) / (R \text{ モル} + S \text{ モル})] \times 100\%$$

式中、Rモル及びSモルは、Rモル+Sモル=1となるような、混合物中のR及びSモル分率である。あるいは、鏡像体過剰率は、以下のように、所望の鏡像体及び調製された混合物の旋光度から算出することもできる。

【0065】

$$ee = ([\alpha - obs] / [\alpha - max]) \times 100$$

薬剤で使用するために、本発明の化合物の塩は非毒性の「薬剤として許容される塩」を指す。しかし、他の塩も本発明による化合物又はそれらの薬剤として許容される塩の調製に有用となり得る。化合物の好適な製薬学的に許容される塩としては、例えば、化合物の溶液を、製薬学的に許容される酸、例えば塩酸、硫酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酢酸、安息香酸、クエン酸、酒石酸、炭酸及びリン酸の溶液とともに混合することにより形成されてよい酸付加塩が挙げられる。更に、本発明の化合物が酸性部分を持つ場合、その適切な製薬学的に許容される塩には、アルカリ金属塩、例えば、ナトリウム及びカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えば、カルシウム及びマグネシウム塩、並びに適切な有機リガンドと形成される塩、例えば、四級アンモニウム塩を挙げることができる。したがって、代表的な製薬学的に許容される塩には、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、ホウ酸塩、臭化物塩、エデト酸カルシウム塩、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物塩、クラブラン酸塩、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストレート、エシラート、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニレート、ヘキシルレゾルシネート、ヒドロバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエート、ヨウ化物塩、イソチオネート、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシラート、メチル臭化物塩、メチル硝酸塩、メチル硫酸塩、ムチン酸塩、ナブシラート、硝酸塩、N-メチルグルカミンアンモニウム塩、オレイン酸塩、パモン酸塩(エンボネート)、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、硫酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、

酒石酸塩、テオクル酸塩、トシル酸塩、トリエチオジド、及び吉草酸塩が挙げられる。

【0066】

製薬学的に許容される塩の調製に使用してよい代表的な酸には、酢酸、2,2-ジクロロ酢酸、アシル化アミノ酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、L-アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、4-アセトアミド安息香酸、(+)-カンファール酸、カンファースルホン酸、(+)-(1S)-カンファール-10-スルホン酸、カプリン酸、カプロン酸、カプリル酸、ケイ皮酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデシルスルホン酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシーエタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトール酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸、D-グルコン酸、D-グルクロン酸、L-グルタミン酸、 α -オキソ-グルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、(+)-L-乳酸、(±)-DL-乳酸、ラクトビオン酸、マレイン酸、(-)-L-リンゴ酸、マロン酸、(±)-DL-マンデル酸、メタンスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、1-ヒドロキシー-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、オロト酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、リン酸、L-ピログルタミン酸、サリチル酸、4-アミノ-サリチル酸、セバイン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、(+)-L-酒石酸、チオシアン酸、p-トルエンスルホン酸、及びウンデシレン酸を包含する酸が挙げられる。

10

【0067】

製薬学的に許容される塩の調製に使用してよい代表的な塩基には、アンモニア、L-アルギニン、ベネタミン、ベンザチン、水酸化カルシウム、コリン、デアノール、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、2-(ジエチルアミノ)-エタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-メチル-グルカミン、ヒドラバミン、1H-イミダゾール、L-リシン、水酸化マグネシウム、4-(2-ヒドロキシエチル)-モルホリン、ピペラジン、水酸化カリウム、1-(2-ヒドロキシエチル)-ピロリジン、第2級アミン、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン、トロメタミン、及び水酸化亜鉛を含む塩基が挙げられる。

20

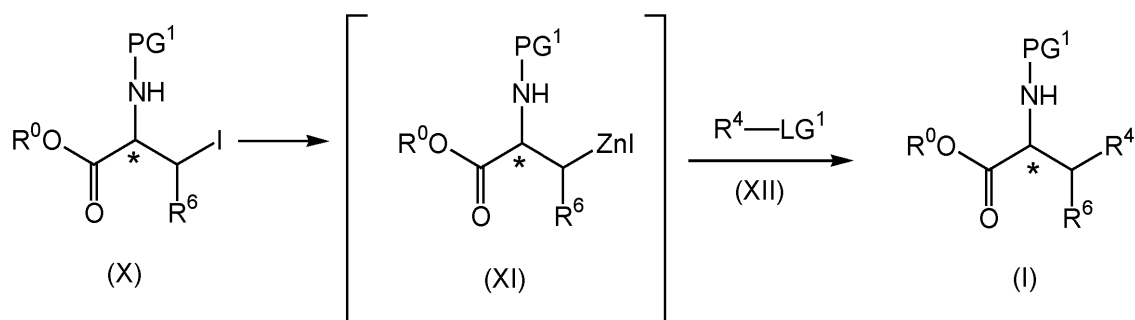
【0068】

本発明は、下記スキーム1に詳述される式(I)の化合物の調製プロセスに関する。

【0069】

【化15】

30



スキーム1

40

【0070】

したがって、適切に置換された公知の化合物、又は公知の方法で調製された化合物である式(X) (式中、PG¹は、適切に選択されたBoc、Cbz等の窒素保護基、好ましくはBoc)の化合物を、第1の有機溶媒又はその混合物(第1の有機溶媒は、ヨウ素源に対して非反応性であり、例えば、DMAc、DMAcと2-メチル-THF、THF、トルエン、DMF等との混合物、より好ましくはDMAc)中、ヨウ素源、好ましくはヨウ素(ヨウ素源は、好ましくは約0.1~約1.0モル当量の範囲内の量、より好ましくは約0.1~約0.5モル当量の範囲内の量、より好ましくは約0.3モル当量、より好ましくは亜鉛の活性化に十分な触媒量で存在する)の存在下、好ましくは約-20℃~約10℃の範囲内の温度、より好ましくは約10℃未満の温度、より好ましくは約-8℃で

50

亜鉛、好ましくは亜鉛粉末（亜鉛は、好ましくは約 0.5～約 3.0 モル当量の範囲内の量、より好ましくは約 0.5～約 1.5 モル当量の範囲内の量、より好ましくは約 1.1 モル当量で存在する）と反応させて、対応する式（X I）の化合物を生成する。式（X I）の化合物は、単離されないことが好ましい。亜鉛とヨウ素源とは、式（X）の化合物に添加される前に混合されて亜鉛を活性化させることが好ましい。

【0071】

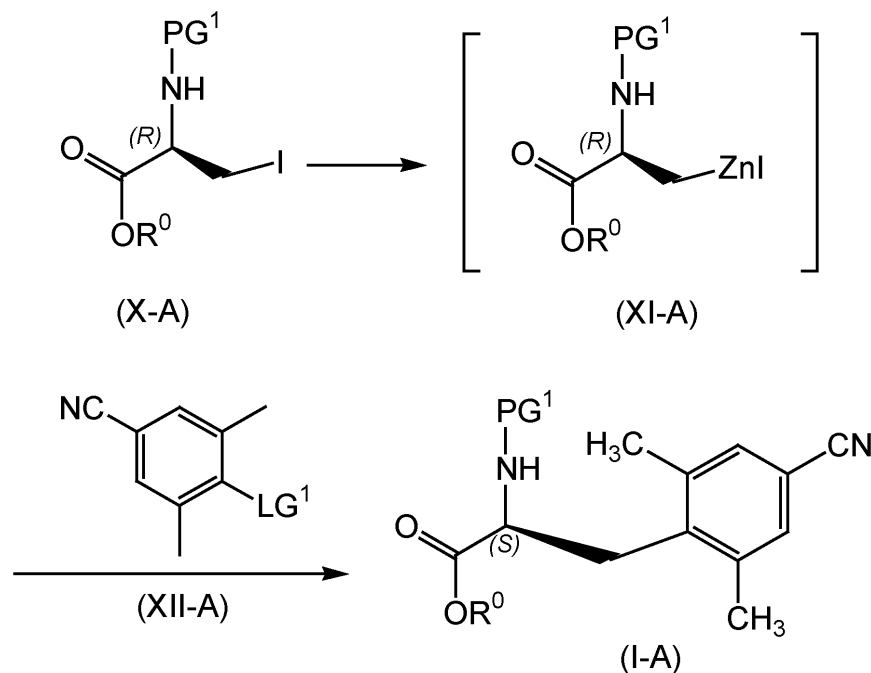
式（X I）の化合物を、適切に置換された式（X I I）（式中、 LG^1 は、Cl、Br、I 等の適切に選択された脱離基、好ましくは Br）の化合物（式（X I I）の化合物は、好ましくは約 0.1～約 3.0 モル当量の範囲内の量、より好ましくは約 0.25～約 1.0 モル当量の範囲内の量、より好ましくは約 0.5～約 1.1 モル当量の範囲内の量で存在する）と、DMAc、DMAc と 2-メチル-THF、THF、DMF、トルエン等との混合物のような第 2 の有機溶媒又はその混合物、より好ましくは DMAc 中、好ましくは前の工程で使用したものと同一の溶媒中、 $Pd_2(dba)_3$ と $P(o-tol)_3$ との組み合わせ、塩化パラジウムと PPh_3 、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 、 $Pd(PPh_3)_4$ 等との組み合わせ、より好ましくは $Pd_2(dba)_3$ と $P(o-tol)_3$ との組み合わせ等のパラジウム触媒及びホスフィン配位子系（パラジウム触媒及びホスフィン配位子系は、好ましくは触媒量にて存在する）の存在下、好ましくは約 50℃～約 100℃の範囲内、より好ましくは約 80℃の温度で反応させて、対応する式（I）の化合物を生成する。式（X I）の化合物は、式（X I I）の化合物、パラジウム触媒及びホスフィン剤の混合物に加えられることが好ましい。

【0072】

本発明は更に、下記スキーム 2 に詳述される式（I-A）の化合物の調製プロセスに関する。

【0073】

【化 16】



スキーム 2

【0074】

したがって、適切に置換された公知の化合物、又は公知の方法で調製された化合物である式（X-A）（式中、 PG^1 は、Boc、Cbz 等の適切に選択された窒素保護基、好ましくは Boc）の化合物を、第 1 の有機溶媒又はその混合物（第 1 の有機溶媒はヨウ素源に対して非反応性であり、例えば、DMAc、DMAc と 2-メチル-THF、THF

、トルエン、DMF等との混合物、より好ましくはDMAc)中、ヨウ素源、好ましくはヨウ素(ヨウ素源は、好ましくは約0.1~約1.0モル当量の範囲内の量、より好ましくは約0.1~約0.5モル当量の範囲内の量、より好ましくは約0.3モル当量、より好ましくは亜鉛の活性化に十分な触媒量で存在する)の存在下、好ましくは約-20℃~約10℃の範囲内の温度、より好ましくは約10℃未満の温度、より好ましくは約-8℃で亜鉛、好ましくは亜鉛粉末(亜鉛は、好ましくは約0.5~約3.0モル当量の範囲内の量、より好ましくは約0.5~約1.5モル当量の範囲内の量、より好ましくは約1.1モル当量存在する)と反応させて、対応する式(XI-A)の化合物を生成する。式(XI-A)の化合物は、単離されないことが好ましい。亜鉛とヨウ素源とは、式(V-A)の化合物に添加される前に混合されて亜鉛を活性化させることが好ましい。

10

【0075】

式(XI-A)の化合物を、適切に置換された式(XII-A)(LG¹は、Cl、Br、I等の適切に選択された脱離基、好ましくはBr)の化合物(式(XII-A)の化合物は、好ましくは約0.1~約3.0モル当量の範囲内の量、より好ましくは約0.25~約1.0モル当量の範囲内の量、より好ましくは約0.5~約1.1モル当量の範囲内の量で存在する)と、DMAc、DMAcと2-メチル-THF、THF、DMF、トルエン等との混合物のような第2の有機溶媒又はその混合物、より好ましくはDMAc中、好ましくは前の工程で使用したものと同一の溶媒中、Pd₂(dba)₃とP(o-tol)₃との組み合わせ、塩化パラジウムとPPh₃、Pd(PPh₃)₂Cl₂、Pd(PPh₃)₄等との組み合わせ、より好ましくはPd₂(dba)₃とP(o-tol)₃との組み合わせ等のパラジウム触媒及びホスフィン配位子系(パラジウム触媒及びホスフィン配位子系は、好ましくは触媒量にて存在する)の存在下、好ましくは約50℃~約100℃の範囲内、より好ましくは約80℃の温度で反応させて、対応する式(I-A)の化合物を生成する。式(XI-A)の化合物は、式(XII-A)の化合物、パラジウム触媒及びホスフィン剤の混合物に加えられることが好ましい。

20

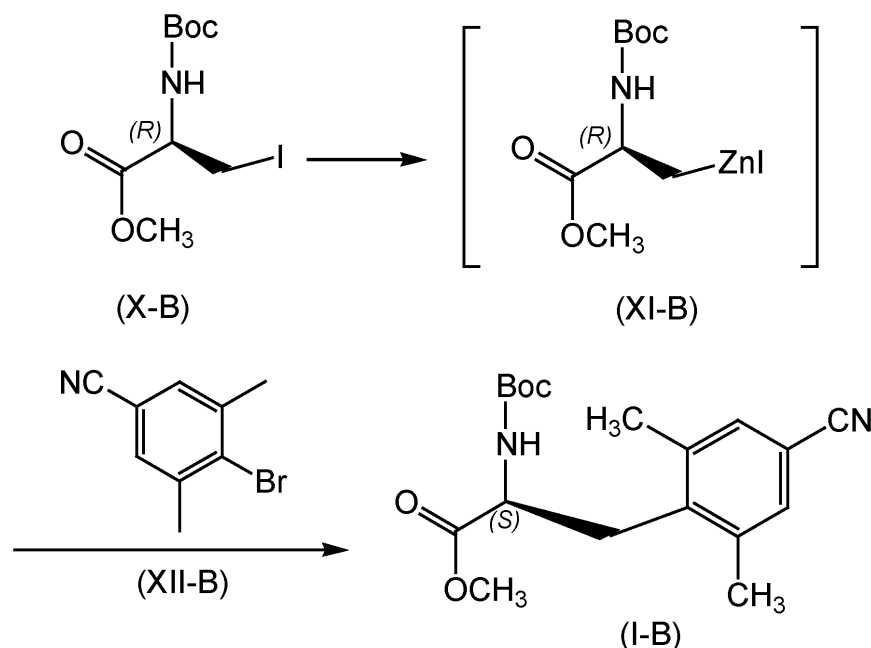
【0076】

本発明は更に、下記スキーム3に詳述される式(I-B)の化合物の調製プロセスに関する。

【0077】

【化17】

30



40

スキーム3

【0078】

50

したがって、適切に置換された公知の化合物、又は公知の方法で調製された化合物である式 (X-B) の化合物を、第 1 の有機溶媒又はその混合物 (第 1 の有機溶媒はヨウ素源に対して非反応性であり、例えば、DMAc、DMAc と 2-メチル-THF、THF、トルエン、DMF 等との混合物、より好ましくは DMAc) 中、ヨウ素源、好ましくはヨウ素 (ヨウ素源は、好ましくは約 0.1 ~ 約 1.0 モル当量の範囲内の量、より好ましくは約 0.1 ~ 約 0.5 モル当量の範囲内の量、より好ましくは約 0.3 モル当量、より好ましくは亜鉛の活性化に十分な触媒量で存在する) の存在下、好ましくは約 -20 °C ~ 約 10 °C の範囲内の温度、より好ましくは約 10 °C 未満の温度、より好ましくは約 -8 °C で亜鉛、好ましくは亜鉛粉末 (亜鉛は、好ましくは約 0.5 ~ 約 3.0 モル当量の範囲内の量、より好ましくは約 0.5 ~ 約 1.5 モル当量の範囲内の量、より好ましくは約 1.1

10

【0079】

式 (X I-B) の化合物を、適切に置換された式 (X I I-B) の化合物 (式 (X I I-B) の化合物は、好ましくは約 0.1 ~ 約 3.0 モル当量の範囲内の量、より好ましくは約 0.25 ~ 約 1.0 モル当量の範囲内の量、より好ましくは約 0.5 ~ 約 1.1 モル当量の範囲内の量で存在する) と、DMAc、DMAc と 2-メチル-THF、THF、DMF、トルエン等との混合物のような第 2 の有機溶媒又はその混合物、より好ましくは DMAc 中、好ましくは前の工程で使用したものと同一の溶媒中、Pd₂(dba)₃ と P(o-tol)₃ との組み合わせ、塩化パラジウムと PPh₃、Pd(PPh₃)₂Cl₂、Pd(PPh₃)₄ 等との組み合わせ、より好ましくは Pd₂(dba)₃ と P(o-tol)₃ との組み合わせ等のパラジウム触媒及びホスフィン配位子系 (パラジウム触媒及びホスフィン配位子系は、好ましくは触媒量にて存在する) の存在下、好ましくは約 50 °C ~ 約 100 °C の範囲内、より好ましくは約 80 °C の温度で反応させて、対応する式 (I-B) の化合物を生成する。式 (X I-B) の化合物は、式 (X I I-B) の化合物、パラジウム触媒及びホスフィン剤の混合物に加えられることが好ましい。

20

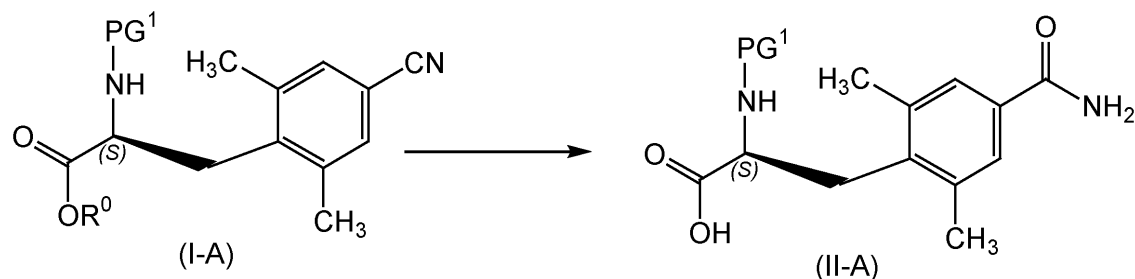
【0080】

本発明は更に、下記スキーム 4 に詳述される式 (I I-A) の化合物の調製プロセスに関する。

30

【0081】

【化 18】



スキーム 4

40

【0082】

したがって、適切に置換された式 (I-A) (式中、R⁰は、水素以外が好ましく、PG¹は、適切に選択された Boc、Cbz 等の窒素保護基、好ましくは PG¹は、Boc) の化合物を、DMSO、DMF、DMAc、NMP 等の第 3 の有機溶媒、好ましくは DMSO 中、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、過炭酸ナトリウム等の無機塩基、好ましくは炭酸カリウム (無機塩基は、好ましくは約 1.0 ~ 約 3.0 当量の範囲内の量、より好ましくは約 1.6 モル当量の量で存在する) の存在下、過酸化水素、LiOH、LiOOH 等の適切に選択された酸化剤、好ましくは 30% 過酸化水素 (酸化剤は、好ましくは過剰量で存在する) と、ほぼ室温 ~ 約 60 °C の範囲内、好ましくは約 45 °C の温度で反応させて

50

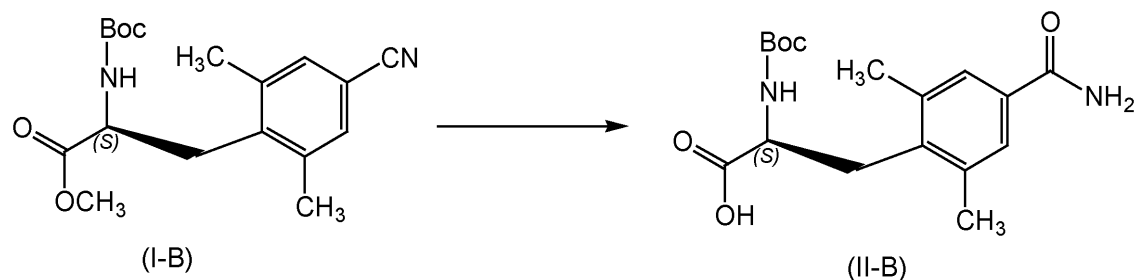
、対応する式（I I - A）の化合物を生成する。

【0083】

一実施形態において、本発明は、下記スキーム5に詳述される式（I I - B）の化合物の調製プロセスに関する。

【0084】

【化19】



10

スキーム5

【0085】

したがって、適切に置換された式（I - B）の化合物を、DMSO、DMF、DMAc、NMP等の第3の有機溶媒、好ましくはDMSO中、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、過炭酸ナトリウム等の無機塩基、好ましくは炭酸カリウム（無機塩基は、好ましくは約1.0～約3.0当量の範囲内の量、より好ましくは約1.6モル当量の量で存在する）の存在下、過酸化水素、LiOH、LiOOH等の適切に選択された酸化剤、好ましくは30%過酸化水素（酸化剤は、好ましくは過剰量で存在し、より好ましくは酸化剤は、過剰量の約30%過酸化水素である）と、ほぼ室温～約60℃の範囲内、好ましくは約45℃の温度で反応させて、対応する式（I I - B）の化合物を生成する。

20

【0086】

以下の実施例は本発明の理解を助ける目的で説明され、添付する特許請求の範囲で説明される本発明をどのようにも限定するものと解釈されるべきではない。

【0087】

以下の実施例において、いくつかの合成生成物は、残留物として単離されたものとして列挙されている。当業者は、用語「残留物」が、生成物が単離された物理的状态を限定するものではなく、例えば、固体、油、発泡体、ゴム、シロップ等を含んでよいことを理解するであろう。

30

【実施例】

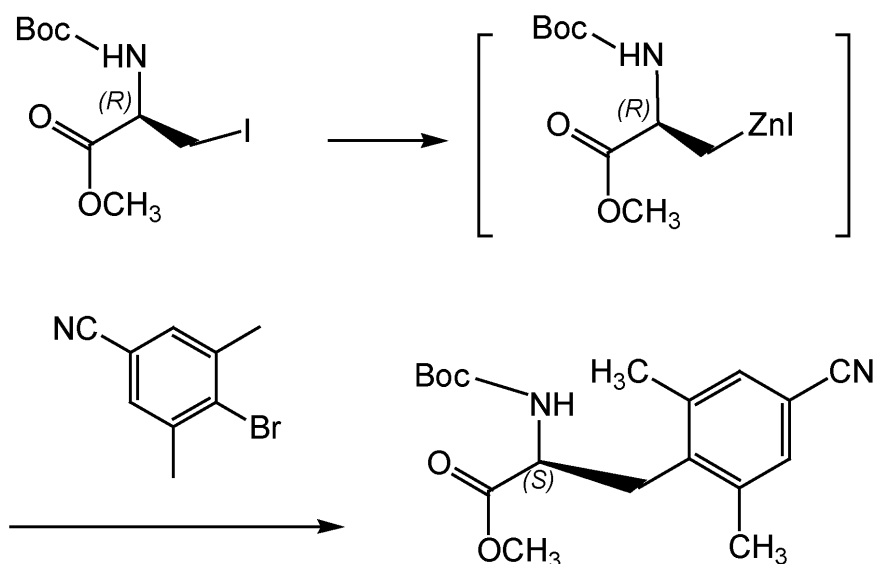
【0088】

（実施例1）

2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-（4-カルバモイル-2,6-ジメチルフェニル）-プロピオン酸メチルエステルの調製

【0089】

【化 20】



10

【0090】

工程 A :

乾燥 DMAc (300 mL)、2-Me-THF (150 mL)、 I_2 (25.4 g、0.10 mol) 及び亜鉛粉末 (294.3 g、4.5 mol) を、添加漏斗、機械的攪拌機、加熱マントル、冷却器及び熱電対を装備した 3 L の 4 口丸底フラスコに窒素下で加えた。得られたスラリーを、 I_2 の赤色が消失するまで攪拌した (約 2 分間)。添加中、温度の上昇が観察された (23℃ から 43℃ へ)。得られた混合物を、氷/NaCl 浴を使用して約 -5℃ ~ -2℃ に冷却した。この温度にある間、DMAc (250 mL) と 2-Me-THF (500 mL) との混合物中の Boc-β-ヨードアラニン-OMe (2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-ヨードプロピオン酸メチルエステルとしても公知、658.3 g、2.0 mol) を 2 時間かけてゆっくり加えた。得られた混合物の温度を 10℃ 未満に維持し、この混合物を氷浴内で約 1~2 時間熟成した後、約 15℃ に暖めて混合物を得た。得られた冷却混合物を更に操作することなく次の工程で使

20

30

【0091】

工程 B :

4-ヨード-3,5-ジメチルベンズアミド (275 g、1.0 mol)、2-Me-THF (500 mL) 及び DMAc (200 mL) を、機械的攪拌機、加熱マントル、冷却器、熱電対及び窒素注入口を装備した 5 L の 4 口丸底フラスコに加えた。この懸濁液に、 $\text{P}(\text{o-tol})_3$ (24.5 g、0.08 mol) 及び $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (36.6 g、0.04 mol) を加え、得られたスラリーを 45~50℃ に加熱した。この温度にある間、工程 A で調製した混合物を、カニュレを用いて約 1.5~2 時間かけて加えた。得られた混合物を周囲温度に冷却した。シリカ (275 g) を加え、スラリーを約 30 分間攪拌した。シリカパッドを 2-Me-THF (3×500 mL) 及び EtOAc (3×1 L) で洗浄した。得られた溶液を 2 L の 1.0 N 水性 HCl でクエンチし、層を分離させた。酸性層を EtOAc (2×1 L) で逆抽出した。有機層をロトエバポレーターで約 5.0 L に濃縮し、水 (3×1 L)、及び 50% ブライン (2.0 L) ですすいだ。溶媒をロトエバポレーターで除去して、灰白色固体を得た。

40

【0092】

表題の化合物を、以下のように EtOAc (2 L) 及びヘプタン (2 L) から結晶化させた。16 時間後、得られた混合物を氷浴内で 2 時間冷却し、更にヘプタン (500 mL) を加えて沈殿を完了させた。固体を濾過し、真空炉内にて 55℃ で 48 時間乾燥して、表題の化合物を白色固体として得た。

【0093】

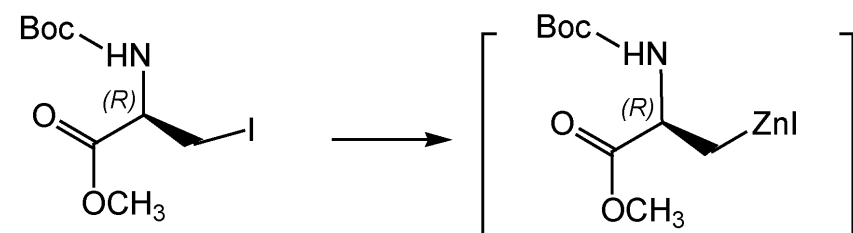
50

(実施例 2)

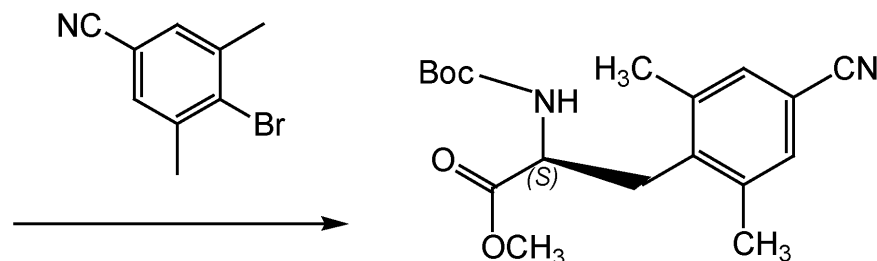
(S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-シアノ-2,6-ジメチルフェニル)-プロピオン酸メチルエステルの調製

【0094】

【化21】



10



20

【0095】

添加漏斗、マグネティックスターラー、加熱マントル及び熱電対を装備した50 mLの三口丸底フラスコに、窒素下で乾燥DMAc (2 mL)、 I_2 (38.1 mg、0.15 mmol) 及び活性化亜鉛粉末 (10% HClで洗浄し、 H_2O 及びアセトンですすいだ) (393 mg、6 mmol) を入れた。得られた混合物を23℃で I_2 の赤色が消失するまで、攪拌した (2分間)。Boc-β-ヨード-L-アラニンメチルエステル (1 g、3 mmol) のDMAc (2 mL) 溶液をゆっくり加え、(温度が21℃から29℃へ変化)、得られた混合物を80℃で0.5~1時間攪拌した後、35℃に冷却した。得られた混合物に、DMAc (6 mL) 中の4-ブロモ-3,5-ジメチルベンズニトリル (315 mg、1.5 mmol)、 $P(o-tol)_3$ (36.5 mg、0.12 mmol) 及び $Pd_2(dba)_3$ (55 mg、0.06 mmol) を連続して加えた。得られた混合物を1時間攪拌しながら70℃に加熱した後、周囲温度に冷却した。得られた混合物をEtOAc (15 mL) で希釈し、STAND SUPER-CEL 815520により濾過した。EtOAc溶液を1N HCl (40 mL) でクエンチし、酢酸エチル (20 mL) で抽出した。一緒にした有機相を H_2O (2×50 mL)、次いで50%ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、真空中で乾燥するまで蒸発させて茶色固体を得た。表題の化合物をEtOAc (5 mL) 及びヘプタン (40 mL) から結晶化させて白色固体を得た。

30

【0096】

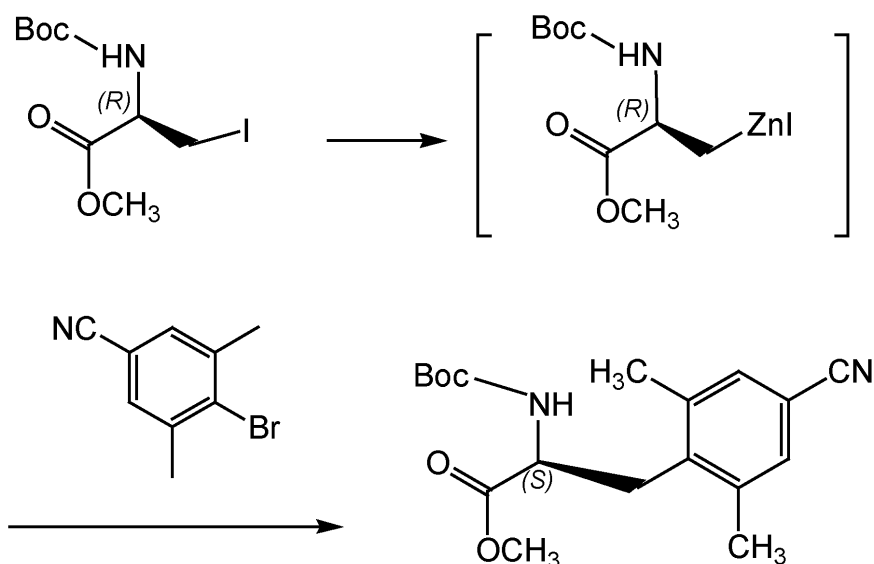
(実施例 3)

(S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-シアノ-2,6-ジメチルフェニル)-プロピオン酸メチルエステルの調製

【0097】

40

【化 2 2】



10

【0098】

工程 A : Boc-β-ヨードアラニンメチルエステル

機械的攪拌機、添加漏斗及び熱電対を装備した 2 L の 4 つ口丸底フラスコに無水 DMAc (500 mL) 及びヨウ素 (16.8 g、0.06 mol) を入れて、赤色溶液を得た。次いで、攪拌している溶液に亜鉛粉末 (143.9 g、2.2 mol) を加えた。得られた混合物の赤色は約 2 分後に消失したように観察され、発熱 (22 °C から約 36 °C) が観察された。得られた混合物を -8 °C に冷却した後、N-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヨード-L-アラニンメチルエステル (658 g、2.0 mol) の無水 DMAc (500 mL) 溶液を約 2 時間かけてゆっくり加え、混合物の温度を、攪拌することなく約 10 °C 未満に維持した。得られた冷却混合物を、更に操作することなく次の工程に使用した。

20

【0099】

工程 B : (S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-シアノ-2,6-ジメチルフェニル)-プロピオン酸メチルエステル

30

窒素注入口、機械的攪拌、添加漏斗及び熱電対を装備した 5 L の三口丸底フラスコに、4-ブロモ-3,5-ジメチルベンズニトリル (210 g、1.0 mol) 及び DMAc (750 mL) を入れた。得られた懸濁液を攪拌し、35 °C に加熱して固体を溶解した。次いで、得られた混合物に P(otol)₃ (6.0 g、0.02 mol)、Pd₂(dba)₃ (9.2 g、0.01 mol) を加え、得られた混合物を約 75 ~ 80 °C に加熱した。上記の工程 A で調製した冷却混合物を、カニューレを用いて、温度を約 75 ~ 80 °C に維持する速度で反応混合物に加えた (約 2 時間)。得られた懸濁液を周囲温度に冷却した後、穏やかに掻き混ぜながら一晚熟成した。次いで、得られた懸濁液を約 35 ~ 40 °C に加熱し、シリカ (540 g) で濾過した。シリカベッドを DMAc (400 mL × 2) で洗浄し、一緒にした DMAc 溶液を約 0 ~ 5 °C に冷却した後、氷と脱イオン水との混合物にゆっくり加えた。得られた混合物を 2 時間冷たい状態に維持し、その時間中、白色固体が沈殿するのが観察された。次いで、得られた混合物を周囲温度に暖め、一晚熟成した。固体沈殿物を、ブフネルロートを使用して真空濾過により冷却した。濾過ケーキを脱イオン水 (1 L × 3) ですすぎ、一晚風乾した後、真空炉内で一晚乾燥した。固体に MeOH (1 L) を加え、得られたスラリーを約 0 ~ 5 °C に冷却した後、この温度で攪拌しながら 1 時間熟成した。固体を濾過により収集し、冷メタノール (400 mL) で洗浄し、真空炉内にて 45 °C で乾燥して表題の化合物を灰白色固体として得た。

40

【0100】

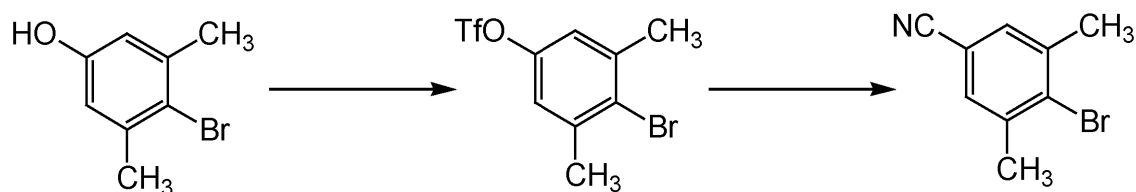
(実施例 4)

4-ブロモ-3,5-ジメチルベンズニトリルの調製

50

【0101】

【化23】



【0102】

添加漏斗、機械的攪拌機及び熱電対を装備した三口の2.0 L丸底フラスコに、4-ブ
 ロモ-3, 5-ジメチルフェノール (Aldrichより50.0 g、0.25 mol、
 99%) 及びピリジン (250 mL) を加えた。得られた溶液を0℃に冷却し、トリフル
 オロメタンスルホン酸無水物 (トリフリック無水物) (Aldrichより80.5 g、
 0.285 mol、99%) を2時間かけて滴加した。添加後、得られた混合物を0℃で
 15分間維持し、次いで室温で一晩放置した。16時間後、得られた混合物を氷浴内で冷
 却し、H₂O (1.7 L)、及びEtOAc (1.7 L) でクエンチした。得られた二相
 混合物の相を分離し、有機層をHCl 2N (2×1.0 L) で処理した後、水 (1.0
 L) で1回、50%ブラインで1回すすいだ。有機層をNa₂SO₄上で乾燥した後、ロー
 タバーバーにより乾燥するまで濃縮して、トリフルオロメタンスルホン酸4-ブ
 ロモ-3, 5-ジメチルフェニルエステルを高粘度油状物として得た。

10

20

【0103】

機械的攪拌機、窒素注入口アダプタ、加熱マントル及び熱電対を装備した三口の2.0
 L丸底フラスコに、トリフルオロメタンスルホン酸4-ブ
 ロモ-3, 5-ジメチルフェニルエステル (79.8 g、0.24 mol) 及びAcCN (500 mL) を加えた。
 次いで、得られた溶液にPd (PPh₃)₄ (27.7 g、0.024 mol)、CuI (9.2 g、0.048 mol) 及びZn (CN)₂ (79.8 g、0.24 mol) を加
 えた。得られた混合物を50℃で45分間攪拌し、DMAc (150 mL) を加え、温度
 を80~88℃に上昇させ、この温度で混合物を一晩熟成した。得られた混合物を周囲温
 度に冷却し、EtOAc (200 mL) で希釈し、STAND SUPER-CEL 8
 15520で濾過した。SUPER-CELケーキをEtOAc (200 mL×6) で
 すすいだ。EtOAc溶液を一緒にし、飽和NH₄Cl：濃NH₄OH：H₂O (240 mL
 ：60 mL：240 mL) の4：1：4混合物でクエンチした。層を分離し、有機層を水
 (500 mL) で1回、ブライン (500 mL) で1回洗浄した後、真空中で乾燥するま
 で濃縮して赤色の高粘度油状物を得た。表題の化合物をEtOAc (135 mL) 及びヘ
 プタン (500 mL) から結晶化させて、帯黄白色結晶を得た。

30

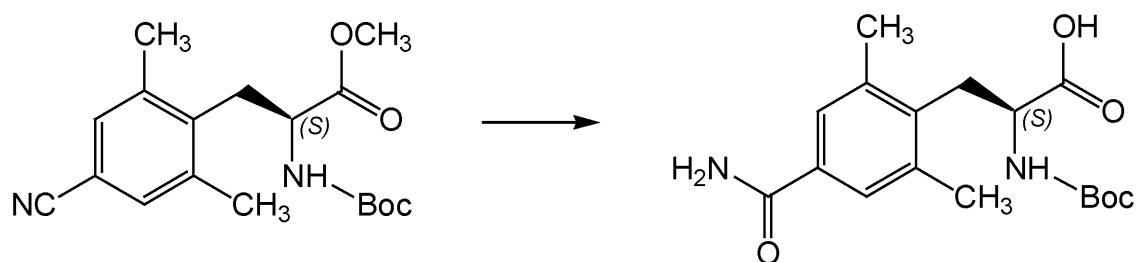
【0104】

(実施例5)

(S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-カルバモイル-2, 6-
 ジメチルフェニル)-プロピオン酸の調製

【0105】

【化24】



【0106】

マグネティックスターラー及び熱電対を装備した50 mLの三口丸底フラスコに、窒素

50

下で (S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-シアノ-2,6-ジメチルフェニル)-プロピオン酸メチルエステル (166.2 mg、0.5 mmol)、DMSO (5.0 mL)、及び K_2CO_3 (75 mg、0.5 mmol) を入れ、得られた混合物を氷浴内で冷却した。次いで、得られた混合物に 30% H_2O_2 (110 μ l) を注射器により滴加した。次いで、得られた混合物を周囲温度まで暖め、固体が溶解して透明溶液を得たことを観察した。45~50℃で2時間攪拌した後、水 (10 mL) を加え、冷却を適用し、沈殿した生成物を濾過により単離した。単離した白色固体を水 (2×25 mL) で洗浄した後、高真空ポンプ上で24時間乾燥して、表題の化合物を白色固体として得た。

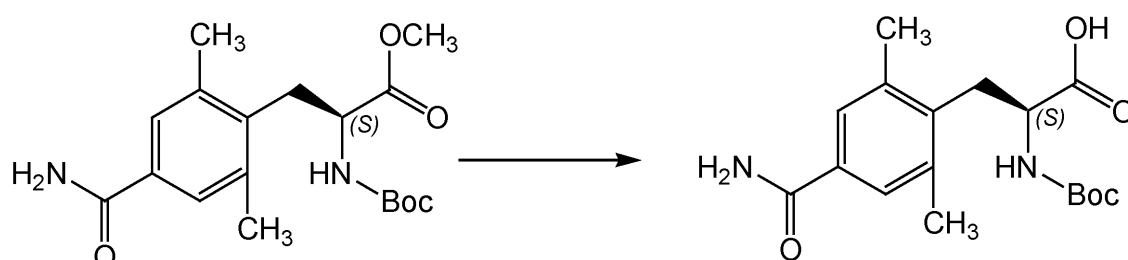
【0107】

(実施例6)

2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-カルバモイル-2,6-ジメチルフェニル)-プロピオン酸の調製

【0108】

【化25】



【0109】

2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-カルバモイル-2,6-ジメチルフェニル)-プロピオン酸メチルエステル (250 g、0.713 mol)、DMSO (750 mL) 及び 30% H_2O_2 (250 mL) を、添加漏斗、機械的攪拌機、加熱マントル、還流冷却器、熱電対及び窒素注入口を装備した5Lの三口丸底フラスコに加えた。炭酸カリウム (158 g、1.14 mol、1.6 eq) を水 (750 mL) に溶解し、30分間かけて滴加した。添加中、温度の上昇が観察された (23℃から34℃)。得られた混合物を約42~45℃まで暖め、反応の進行をHPLCにより監視した。3時間後、暖かい混合物に活性炭 (ECOSORB-941) (37.5 g、15重量%) を加えた。得られたスラリーを1時間還流させた後、CELITE (登録商標) を介して熱濾過した。CELITE (登録商標) パッドを H_2O (1.5 L) ですすいだ。得られた混合物を約10℃に冷却し、2.0N HCl (pH 2、1.22 L) でクエンチして、沈殿した白色固体を含む混合物を得た。混合物を氷浴内にて掻き混ぜ下で約4時間熟成した後、濾過し、真空炉内で48時間乾燥して、表題の化合物を白色結晶固体として得た。

【0110】

前述の明細書は、例示を目的として提供される実施例とともに、本発明の原理を教示するが、本発明の実践は、以下の特許請求の範囲及びそれらの等価物の範囲内に含まれる全ての通常の変形、改作及び／又は修正を包含することが理解されるであろう。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/062191

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07C229/12 C07C227/16 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07C		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SMYTH M S ET AL: "Enantioselective synthesis of N-boc and N-fmoc protected diethyl 4-phosphono(difluoromethyl)-L-phenylalanine; agents suitable for the solid-phase synthesis of peptides containing nonhydrolyzable analogues of O-phosphotyrosine" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL LNKD- DOI:10.1016/S0040-4039(00)75835-7, vol. 35, no. 4, 1 January 1994 (1994-01-01), pages 551-554, XP026646224 ISSN: 0040-4039 [retrieved on 1994-01-01]	1-8, 10-12, 14-17
Y	Scheme 1; page 552 ----- -/--	1-40
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
13 April 2010		25/05/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Butkowskyj-Walkiw, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2009/062191

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SCHMIDT B ET AL: "Preparation of N-Boc-(2,6-Bis-(ethoxycarbonyl)pyridin-4-yl)-L-alanines as Tridentate Ligands" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL LNKD-DOI:10.1016/S0040-4039(98)00711-4, vol. 39, no. 23, 4 June 1998 (1998-06-04), pages 3999-4002, XP004118795 ISSN: 0040-4039	1-8, 10-12, 14-17
Y	Scheme 2; page 4000	1-40
X	JACKSON R F W ET AL: "Concise Synthesis of Enantiomerically Pure Phenylalanine, Homophenylalanine, and Bishomophenylalanine Derivatives Using Organozinc Chemistry: NMR Studies of Amino Acid-Derived Organozinc Reagents" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON.; US LNKD-DOI:10.1021/J0981133U, vol. 63, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 7875-7884, XP002246452 ISSN: 0022-3263	1-8, 15-17
Y	Schemes 1,2,5; experimental section	1-40
X	US 2006/211861 A1 (CAI CHAOZHONG [US] ET AL) 21 September 2006 (2006-09-21) paragraphs [0268], [0278]	40
Y	T.CARILLO-MARQUEZ ET AL: "New routes to beta-cycloalylalanine derivatives using serine-derived organozinc reagents" ORG.BIOMOL.CHEM., vol. 3, 3 October 2005 (2005-10-03), pages 4117-4123, XP002577285 the whole document	1-40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/062191

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2006211861 A1	21-09-2006	AR 054745 A1	11-07-2007

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ファイブツシュ, ペニナ

アメリカ合衆国ペンシルベニア州19002アンブラー・シラドライブ1453

(72)発明者 ビラーニ, フランク・ジェイ

アメリカ合衆国ペンシルベニア州18944パーカシー・パインウツドレーン2

Fターム(参考) 4H006 AA02 AC24 AC46 AC53 AC81 BA25 BA48 BA69 BB11 BB14

BB17 BB20 BB25 BB31 BC10 BC31 BD70 BE32 RA06 RB34

4H039 CA41 CA65 CA71 CD20 CE20