

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5247970号
(P5247970)

(45) 発行日 平成25年7月24日 (2013. 7. 24)

(24) 登録日 平成25年4月19日 (2013. 4. 19)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 211/60 (2006. 01)

C O 7 D 211/60

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C O 7 D 295/20 (2006. 01)

C O 7 D 295/20 A

A 6 1 K 31/495 (2006. 01)

A 6 1 K 31/495

C O 7 B 53/00 (2006. 01)

C O 7 B 53/00 G

請求項の数 4 (全 9 頁)

(21) 出願番号 特願2003-571265 (P2003-571265)
 (86) (22) 出願日 平成15年2月28日 (2003. 2. 28)
 (65) 公表番号 特表2005-532270 (P2005-532270A)
 (43) 公表日 平成17年10月27日 (2005. 10. 27)
 (86) 国際出願番号 PCT/CH2003/000147
 (87) 国際公開番号 W02003/072559
 (87) 国際公開日 平成15年9月4日 (2003. 9. 4)
 審査請求日 平成17年10月19日 (2005. 10. 19)
 審判番号 不服2010-14775 (P2010-14775/J1)
 審判請求日 平成22年7月2日 (2010. 7. 2)
 (31) 優先権主張番号 347/02
 (32) 優先日 平成14年2月28日 (2002. 2. 28)
 (33) 優先権主張国 スイス (CH)

(73) 特許権者 501022343
 ヴィレックス アクチエンゲゼルシャフト
 Willex AG
 ドイツ連邦共和国 ミュンヘン グリルパ
 ルツァー シュトラッセ 10
 Grillparzer Strasse
 10, D-81675 Muench
 en, Germany
 (74) 代理人 100078662
 弁理士 津国 肇
 (74) 代理人 100116919
 弁理士 齋藤 房幸
 (74) 代理人 100135873
 弁理士 小澤 圭子

最終頁に続く

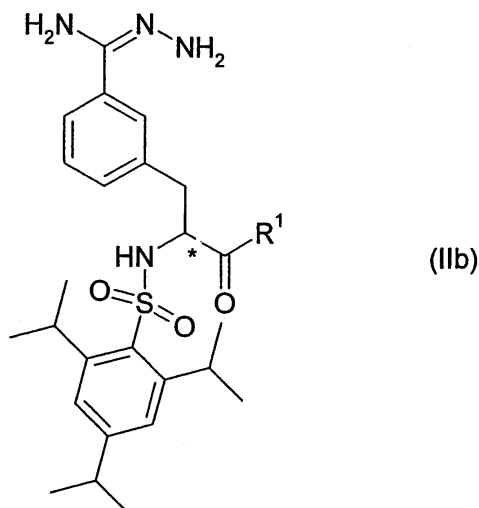
(54) 【発明の名称】 3-アミジノフェニルアラニン誘導体を合成するための方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I I b)

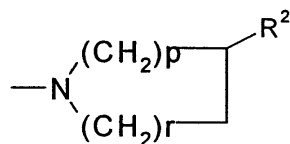
【化 5】



の 3 - アミドラゾノ - フェニルアラニン誘導体を合成する方法

{ここで、一般式 (I I b) の誘導体は、- L - 又は D - エナンチオマーとして、(E) - 又は (Z) - 異性体又は (E / Z) - 混合物として、遊離塩基として、又は酸を用いて形成されるそれらの塩として存在し、
式中、 R^1 は、

(a) 式
【化 2】

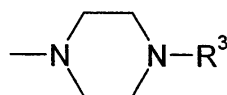


10

[式中、 $p = 1$ 及び $r = 2$ であり、 R^2 は、ベンジルオキシカルボニル、ベンジルアミノカルボニル又は 2 - チエニルヒドラジノカルボニルであるか、又は $p = 2$ 及び $r = 1$ であり、 R^2 は、エトキシカルボニル、2 - プロピルオキシカルボニル、2 - プロピルアミノカルボニル、メチルアミノカルボニル又はメチルであるかのいずれかである]
の基；又は

(b) 式
【化 3】

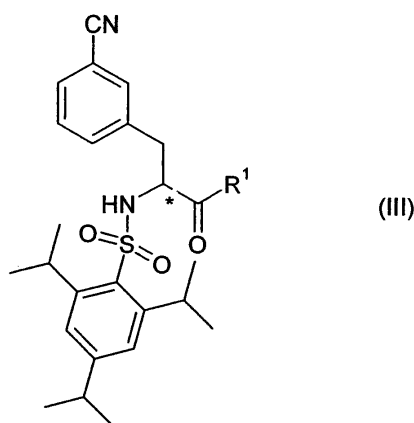
20



[式中、 R^3 は、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、アセチル又はプロピオニルである]
の基である } であって、

一般式 (I I I)
【化 4】

30



(III)

40

[式中、 R^1 は上述の意味を有する]
のニトリルを、過剰のヒドラジンと共に、アルコール性溶液中で還流する工程を含む方法。

【請求項 2】

エタノール性溶液中で 2 ~ 20 時間、還流する工程を含む、請求項 1 に記載の方法。

50

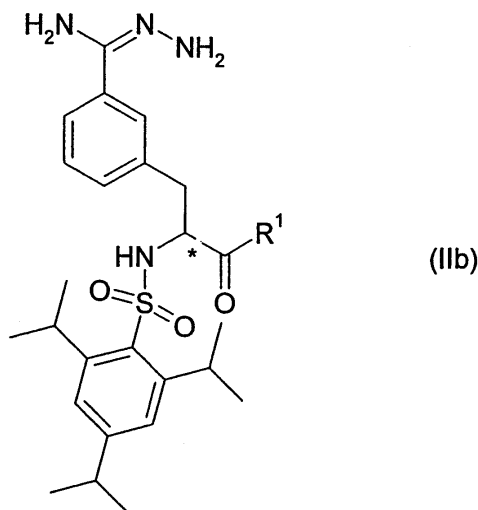
【請求項 3】

エタノール性溶液中で 4 ～ 10 時間、還流する工程を含む、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

(L) - 又は (D) - エナンチオマーとして、(E) - 又は (Z) - 異性体又は (E / Z) - 混合物として、遊離塩基として、又は酸を用いて形成されるそれらの塩としての、一般式 (IIb)

【化 8】



〔式中、 R^1 は請求項 1 に示される意味を有する〕
の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、全化学収率が改良され、エナンチオマー過剰率が高められた、3 - アミジノフェニルアラニン誘導体を合成するための方法に関する。これらの 3 - アミジノフェニルアラニン誘導体は、特に有効な種類のウロキナーゼインヒビターである (WO 00 / 1758)。

【0002】

ウロキナーゼインヒビターを調製するための WO 00 / 1758 に記載される合成方法は、置換 3 - シアノフェニルアラニン誘導体のシアノ官能基をアミジノ官能基に変換するための方法を含む。この方法の欠点は、ニトリル官能基のアミジノ官能基への複数工程の変換により製造される収率が不十分であること、硫化水素及びヨウ化メチルのような発癌性試薬の使用、並びに副生成物としてメチルメルカプタンが毒性の高いガスの形態で放出されることである。この方法は、かなりの量の装置及び追加の分離プロセスを必要とする。さらに、ラセミ化及びそれによるさらに低いエナンチオマー過剰率が考慮されなければならない。

【0003】

塩酸ヒドロキシシルアミン / トリエチルアミンを用い、その後、Pd 触媒による水素化 (10 bar / AcOH / 50) を用いたパラ位のニトリル基のアミジノ官能基への変換は、Tetrahedron 51、12047 ~ 68 (1995) (図 3) に記載されている。しかし、この反応条件は非常に厳しいため、この化学収率及び化学純度は満足できるものではない。エナンチオマー過剰率についての示唆はない。

【0004】

Tetrahedron Letters 40、7067 ~ 71 (1999) において、ニトリルから芳香族アミジンを調製するための新規で温和な方法は、他の全ての公知

の方法よりもさらに利点があるべきであることが記載されている。この反応は、約 60 の温度でアセチルシステイン及びアンモニアを用いて行なわれる。この方法の欠点は、妥当な収率が π 電子不足状態 (= π 電子吸引性) の芳香族を用いた状態でのみ得られ得るという事実である。

【0005】

驚くべきことに、ヒドロキシルアミンを用いた、一般式 (III) の置換フェニルアラニン誘導体の芳香族 3 - シアノ官能基の、一般式 (I) の対応する化合物の 3 - アミノ官能基への変換、及び、その後の Pd - C (10%) 上で水素を用いた一般式 (IIa) のオキシアミジンの還元、又は Pd - C (10%) 上で無水酢酸 (acetic anhydride) とギ酸アンモニウムとを用いた系中で生成する対応するアセチルオキシアミジンの還元が、穏やかな反応条件下で起こり得ることがわかった (以下の図 1 を参照)。ここでは、高い化学収率及び純度を有する反応生成物が、少ない装置を用いて得ることができ、ラセミ化は起こらない。

10

【0006】

さらに、EP 0739886 A2 は、対応するニトリルから 4 - アミドラゾノ - フェニルアラニン誘導体を合成するための方法を記載する。ここで、このニトリルは、最初に、ヒドラジンと反応してヒドラゾノアミド (アミドラゾン) を形成する様式で、対応するチオアミドに変換され、これがチオイミドエステル誘導体を介して活性化される。

【0007】

ニトリル基のアミドラゾンへの直接変換は、J. Heterocyclic Chem. 26, 1623 (1989) に記載されている。ここで、シアノで置換された π 電子不足のヘテロ芳香族 (すなわち、シアノ基は求核攻撃を受けやすい) は、所定の時間、ヒドラジンとともに加熱され、これによりアミドラゾンが、中程度の収率で得られた。

20

【0008】

さらに、驚くべきことに、電子吸引基に結合していない活性化されていないニトリルはまた、同様の条件下でヒドラジンに変換可能であることがわかっている。従って、式 (III) の化合物は、良好な収率で、式 (IIb) のアミドラゾンに変換可能である (図 1 を参照)。

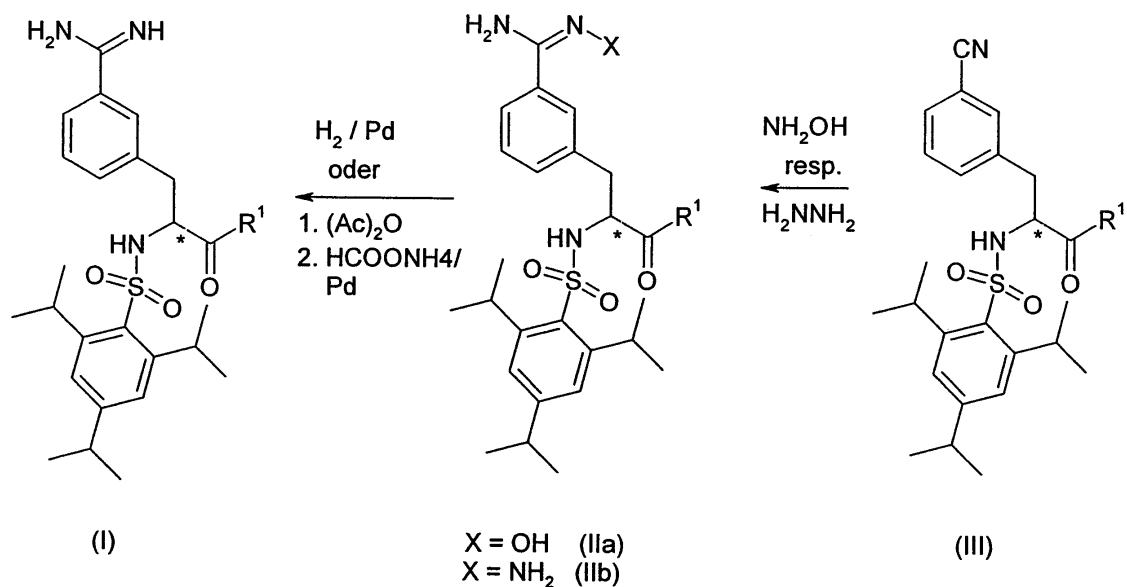
【0009】

驚くべきことに、これらのアミドラゾン (式 (IIa) のアミドオキシムと同様に) は、式 (I) のアミジンに還元可能であることもわかっている (図 1 を参照)。すなわち、置換されていないアミドラゾンを置換されていないアミジンへ直接変換する反応は、これまではアリアルアミドラゾンとアリアルジアゾニウム塩とのアザ転移反応の場合において (Vestn. Slov. Kem. Drus. (1980), 27 (3), 251 ~ 64)、記載されているのみである。

30

【0010】

【化 1 0】



10

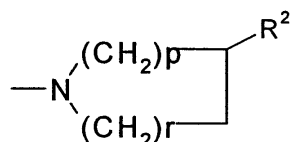
【 0 0 1 1】

従って、本発明の目的は、高い化学収率及び純度で、並びにラセミ化を起こさずに、できるだけ少ない装置を用いて、一般式 (I I I) の 3 - シアノフェニルアラニン誘導体を、一般式 I の 3 - アミジノ誘導体、又は酸を用いて形成されるそれらの塩に変換するための方法であり、ここで、上記の 3 - アミジノ誘導体又はそれらの塩は、L - 又は D - 立体配置の化合物として存在し、式中、 R^1 は、

20

(a) 式

【化 1 1】



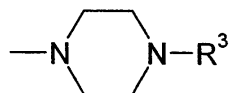
30

〔式中、 $p = 1$ 及び $r = 2$ であり、 R^2 は、ベンジルオキシカルボニル、ベンジルアミノカルボニル又は 2 - チエニルヒドラジノカルボニルであるか、又は $p = 2$ 及び $r = 1$ であり、 R^2 は、エトキシカルボニル、2 - プロピルオキシカルボニル、2 - プロピルアミノカルボニル、メチルアミノカルボニル又はメチルであるかのいずれかである〕

の基；又は

(b) 式

【化 1 2】



40

〔式中、 R^3 は、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、アセチル又はプロピオニルである〕
 の基である。

【 0 0 1 2】

本発明の方法の第 1 の実施形態において、ニトリル基をアミジノ官能基へ変換する反応

50

は、還流温度で、アルコール性水溶液中炭酸ナトリウムの存在下、塩酸ヒドロキシルアミンを用いて、有利には、式(III)の化合物を1~5倍過剰の塩酸ヒドロキシルアミン/0.5~0.6当量の炭酸ナトリウムと共に、アルコール性-水溶液、好ましくはエタノール性-水溶液中、2~20時間、好ましくは4~10時間沸騰させることによって、一般式(IIa)のアミドオキシム中間体を経て起こる。しかし、塩酸ヒドロキシルアミンを用いたニトリル(III)の変換はまた、アルコール性溶液中、トリエチルアミンの存在下で、さらなる有機溶媒(例えば塩化メチレン)の存在下又は非存在下で、室温で行なうことが可能である。

【0013】

アミドオキシム官能基のその後に続く還元は、水素ガス又はギ酸アンモニウム of のいずれかを用いて(有利には、少なくとも4倍過剰量で適用される)、置換されていないアミドオキシムから直接出発することによって、又は塩酸の存在下で無水酢酸を用いて系中で製造されるアセチル化アミドオキシムを介してのいずれかで、有利には20~60で、有利には1:1~20:1、好ましくは3:1~10:1、理想的には5:1の比の、アルコール性-水溶液、好ましくはエタノール性-水溶液中で、Pd/Cの存在下、有利には1~50%、好ましくは5~30%のPd/C(約10%)の存在下で、有利には常圧及び10~50、好ましくは20~30、理想的には室温で行なわれる。しかし、還元はまた、アルコール性、酢酸-含有溶液中、Pd/C存在下で、約1~3barの圧力での水素化によって行なうことができる。

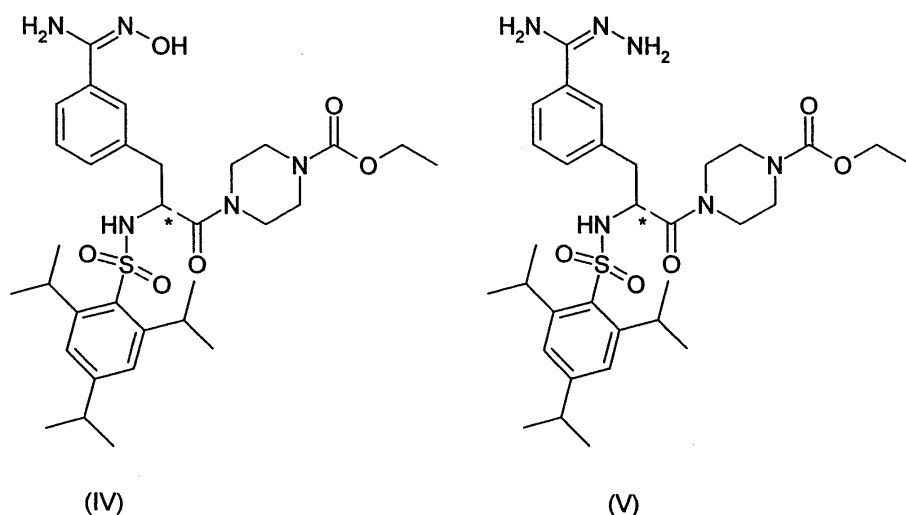
【0014】

本発明の方法の第2の実施形態において、一般式(III)の3-シアノフェニルアライン誘導体を一般式Iの3-アミジノ誘導体へ変換する反応は、有利には2~20時間、好ましくは4~10時間、式(III)の化合物を、アルコール性溶液、好ましくはエタノール性溶液中の過剰のヒドラジンと沸騰させることによって、一般式(IIb)のアミドラゾン中間体を介して行なう。アミドラゾン中間体(IIb)を対応するアミジン(I)へ還元する反応は、アミドオキシム(IIa)から出発する化合物と同じ条件下で行なう。

【0015】

本発明のさらなる目的は、図1に示されるような一般式(II)の化合物であり、特に、(L)-又は(D)-エナンチオマーとして、(E)-又は(Z)-異性体又は(E/Z)-混合物として、遊離塩基として、又は酸を用いて形成されるそれらの塩としての、以下の式(IV)及び(V)

【化13】



10

20

30

40

50

の化合物である。

【0016】

以下の実施例は、本発明を制限することなく、本発明の改良された合成法及び新規な中間体の合成法をさらに説明するものである。

【0017】

実施例に従って得られる溶出物及び生成物の分析を、 ^1H -NMR、HPLCエレクトロスプレーMS又は元素分析を用いて行なった。エナンチオマー過剰率を、HPLC及びキラル分析カラムを用いた公知の方法によって決定した。一般式(III)の出発化合物及びそれらの製造は、公知である(例えば、WO00/17158)。

【0018】

実施例1:

(A) N- α -2, 4, 6-トリイソプロピルフェニルスルホニル-3-オキサミジノ-(L)-フェニルアラニン-4-エトキシカルボニルピペラジド

N- α -2, 4, 6-トリイソプロピルフェニルスルホニル-3-シアノ-(L)-フェニルアラニン-4-エトキシカルボニルピペラジド 75.4 g (0.126 mol) を、エタノール 1.5 L に溶解し、この溶液を、塩酸ヒドロキシルアミン 32.5 g (0.47 mol) 及び Na_2CO_3 25.4 g (0.24 mol) を水 0.5 L に含む溶液と混合し、6時間還流させた(80)。溶媒を蒸発させた後に得られた粗生成物を酢酸エチル 1.5 L 中にとり、水(3×0.5 L)で抽出し、飽和 NaCl で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、溶媒を蒸発させた。収率: 71.3 g (90%)。

【0019】

(B) N- α -2, 4, 6-トリイソプロピルフェニルスルホニル-3-アミジノ-(L)-フェニルアラニン-4-エトキシカルボニルピペラジド塩酸塩

(A) で得られた N- α -2, 4, 6-トリイソプロピルフェニルスルホニル-3-オキサミジノ-(L)-フェニルアラニン-4-エトキシカルボニルピペラジド 71.3 g (0.113 mol) を、エタノール 0.71 L に溶解し、その溶液を、10%パラジウム炭素 14.2 g を水 140 mL に含む懸濁物と混合した。飽和するまで水素を注入し、常圧で完全に変換するまで水素化した(約5時間)。懸濁物をセライト上でろ過し、エタノール/水(9:1)で洗浄し、溶媒を蒸発させた。得られた粗生成物を、シリカゲル 60 (酢酸エチル/2-プロパノール、8:2) 上で精製し、最終的に、Amberlite IRA-400 (Cl⁻型) 上、2-プロパノール/水(8:2) 中で対応する塩酸塩に変換した。収率: 65.4 g (89%)、エナンチオマー過剰率: (L) 体 99.9%。

【0020】

(C) N- α -2, 4, 6-トリイソプロピルフェニルスルホニル-3-アミジノ-(L)-フェニルアラニン-4-エトキシカルボニルピペラジド塩酸塩

N- α -2, 4, 6-トリイソプロピルフェニルスルホニル-3-オキサミジノ-(L)-フェニルアラニン-4-エトキシカルボニルピペラジド 71.3 g (0.113 mol) を、エタノール 0.71 L に溶解し、この溶液を、無水酢酸 45.6 g (0.46 mol) と混合し、室温で10分間攪拌した。その後、1NのHCl 0.46 L を添加し、暖かくなった溶液をさらに10分間攪拌した。室温まで冷却した後、ギ酸アンモニウム 29 g (0.46 mol) を添加し、混合物を5分間攪拌した。10% Pd/C 14.2 g を水 140 mL に含む懸濁物を添加した後、混合物を室温で24時間攪拌した。反応終了をHPLCで確認した後、懸濁物をセライト上でろ過し、水/エタノールの1:9混合物で洗浄し、溶媒を蒸発させた。粗生成物を EtOAc 1.5 L にとり、1NのHCl 0.5 L で3回、水及び飽和 NaCl で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。酢酸エチル/2-プロパノール(8:2)を用いたシリカゲル 60 によるクロマトグラフィー精製、対応する塩酸塩へ変換するための2-プロパノール/水(8:2)中のAmberlite IRA-400 (Cl⁻型) 上のイオン交換クロマトグラフィーの後、生成物 62.5 g (85%) を得た。エナンチオマー過剰率: (L) 体 99.9%。

【0021】

10

20

30

40

50

実施例 2 :

(A) N - α - 2, 4, 6 - トリイソプロピルフェニルスルホニル - (L) - 3 - オキサミジノ - フェニルアラニル - ニペコチン酸ベンジルアミド

N - α - 2, 4, 6 - トリイソプロピルフェニルスルホニル - (L) - 3 - シアノフェニルアラニル - ニペコチン酸ベンジルアミド 2.3 g (3.6 mmol) をエタノール 45 mL に溶解し、この溶液を塩酸ヒドロキシルアミン 0.94 g (13.6 mmol) と混合した後、 Na_2CO_3 0.74 g (7 mmol) を水 15 mL に含む溶液と混合し、6 時間還流させた (80)。溶媒を蒸発させた後に得られた粗生成物を酢酸エチル 100 mL にとり、水 (3 × 30 mL) で抽出し、飽和 NaCl で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、溶媒を蒸発させた。収率: 2.1 g (87%)。

10

【0022】

(B) N - α - 2, 4, 6 - トリイソプロピルフェニルスルホニル - (L) - 3 - アミジノ - フェニルアラニル - ニペコチン酸ベンジルアミド塩酸塩

(A) で得られた N - α - 2, 4, 6 - トリイソプロピルフェニルスルホニル - (L) - 3 - オキサミジノ - フェニルアラニル - ニペコチン酸ベンジルアミド 2.1 g (3.1 mmol) を、エタノール 20 mL に溶解し、この溶液を、10% パラジウム炭素 0.4 g を水 5 mL に含む懸濁物と混合した。飽和するまで水素を注入し、常圧で完全に変換するまで水素化した (約 4 時間)。懸濁物をセライト上でろ過し、エタノール/水 (9:1) で洗浄し、溶媒を蒸発させた。得られた粗生成物を、シリカゲル 60 (酢酸エチル/2 - プロパノール、8:2) 上で精製し、Amberlite IRA - 400 (Cl⁻型) 上、2 - プロパノール/水 (8:2) 中で最終的に対応する塩酸塩に変換した。収率: 1.74 g (85%)、エナンチオマー過剰率: (L) 体 99.7%。

20

【0023】

実施例 3 :

(A) N - α - 2, 4, 6 - トリイソプロピルフェニルスルホニル - 3 - アミドラゾノ - (L) - フェニルアラニン - 4 - エトキシ - カルボニルピペラジド

N - α - 2, 4, 6 - トリイソプロピルフェニルスルホニル - 3 - シアノ - (L) - フェニルアラニン - 4 - エトキシカルボニルピペラジド 75.4 g (0.126 mol) を、エタノール 1.5 L に溶解し、この溶液を 100% ヒドラジン水和物溶液 18.1 g (0.47 mol) と混合し、6 時間還流させた (8 時間)。溶媒を蒸発させた後に得られた粗生成物を酢酸エチル 1.5 L にとり、水 (3 × 0.5 L) で抽出し、飽和 NaCl で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、溶媒を蒸発させた。収率: 65.7 g (83%)。

30

【0024】

(B) N - α - 2, 4, 6 - トリイソプロピルフェニルスルホニル - 3 - アミジノ - (L) - フェニルアラニン - 4 - エトキシカルボニルピペラジド塩酸塩

(A) で得られた N - α - 2, 4, 6 - トリイソプロピルフェニルスルホニル - 3 - アミドラゾノ - (L) - フェニルアラニン - 4 - エトキシカルボニルピペラジド 65.5 g (0.104 mol) を、エタノール 0.66 L に溶解し、この溶液を、10% パラジウム炭素 13.1 g を水 130 mL に含む懸濁物と混合した。飽和するまで水素を注入し、常圧で完全に変換するまで水素化した (約 5 時間)。懸濁物をセライト上でろ過し、エタノール/水 (9:1) で洗浄し、溶媒を蒸発させた。得られた粗生成物を、シリカゲル 60 (酢酸エチル/2 - プロパノール、8:2) 上で精製し、Amberlite IRA - 400 (Cl⁻型) 上、2 - プロパノール/水 (8:2) 中で最終的に対応する塩酸塩に変換した。収率: 54.1 g (80%)、エナンチオマー過剰率: (L) 体 99.8%。

40

フロントページの続き

- (72)発明者 ジーグラー, ヒューゴ
スイス国、ツェーハー - 4 1 0 8 ヴィッテルスヴィル、イム・ボーンアッカー 1 5
(72)発明者 ヴィクストローム, ペーター
スイス国、ツェーハー - 5 0 7 3 ギブ - オーバーフリック、オーベレ・エッグ 3

合議体

審判長 井上 雅博

審判官 齋藤 恵

審判官 東 裕子

- (56)参考文献 国際公開第00/17158(WO, A1)
国際公開第98/54132(WO, A1)
国際公開第01/55175(WO, A1)
国際公開第01/53280(WO, A1)
特表平10-509727(JP, A)
スイス国特許出願公開第689611(CH, A3)
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1
999, Vol.9, p.3147-3152
Synthetic Communications, 1996, Vol.26, No.
23, p.4351-4367

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D211/00-211/98