

(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2009-539766
(P2009-539766A)

(43) 公表日 平成21年11月19日(2009.11.19)

(51) Int.Cl.

C07C 231/06	(2006.01)	F 1
C07C 233/13	(2006.01)	C07C 233/13
C07C 209/62	(2006.01)	C07C 209/62
C07C 211/29	(2006.01)	C07C 211/29
C07C 231/12	(2006.01)	C07C 231/12

テーマコード(参考)

4 C 2 O 6
4 H O O 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 58 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-513267 (P2009-513267)
(86) (22) 出願日	平成19年5月31日 (2007.5.31)
(85) 翻訳文提出日	平成21年1月26日 (2009.1.26)
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/012814
(87) 国際公開番号	W02007/143014
(87) 国際公開日	平成19年12月13日 (2007.12.13)
(31) 優先権主張番号	60/810,292
(32) 優先日	平成18年6月2日 (2006.6.2)
(33) 優先権主張国	米国(US)

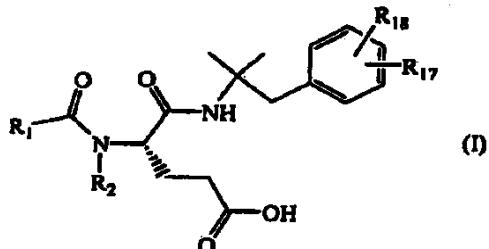
(71) 出願人	591011502 ワイス W y e t h アメリカ合衆国 ニュージャージー州 マジソン、ファイブ ジラルダ フームズ (番地なし)
(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(74) 代理人	100062409 弁理士 安村 高明
(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】グルタミン酸誘導体およびこれらの中間体の調製のための方法

(57) 【要約】

本発明は、式(I)のグルタミン酸誘導体およびこれらの中間体の新規調製方法、およびこれらの新規方法によって調製されたこのような化合物に関する。別の態様において本発明は、このような新規方法によって調製されたグルタミン酸誘導体およびこれらの中間体、または製薬的に許容しうるこれらの塩を提供する。本発明の化合物、または本発明の化合物の製薬的に許容しうる塩は、不斉炭素原子を含有してもよく、本発明の化合物、および本発明の化合物の製薬的に許容しうる塩のいくつかは、1より多くの不斉中心を含有してもよく、不斉中心を含有しなくてもよく、このようにして、光学異性体、ジアステレオマー、およびラセミ混合物を生じうる。

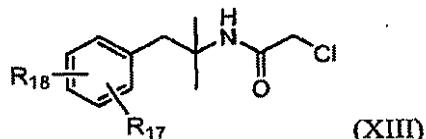


【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(XIII)：

【化87】

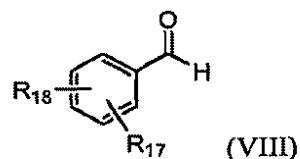


10

の化合物の調製方法であって、

(a) 式(VIII)：

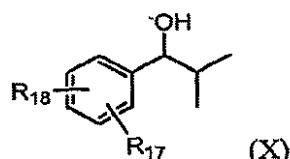
【化88】



20

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89】



30

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、

R₁₇ および R₁₈ は、各々独立して水素、ハロゲン、-CN、-OCF₃、-CF₃、-NO₂、(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、-(CH₂)_nR₁₁、または-O-(C₁-C₆)-アルキルであり；

R₁₁ 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。

40

【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】

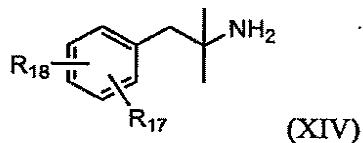
前記少なくとも1つの酸が硫酸を含んでいる、請求項1または2に記載の方法。

【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】



の化合物をもたらす生じる工程；および

(b) 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
10
も含み、

式中、R₁₇ および R₁₈ は、請求項 1 におけるように規定されている、
請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5】

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 6】

さらに、

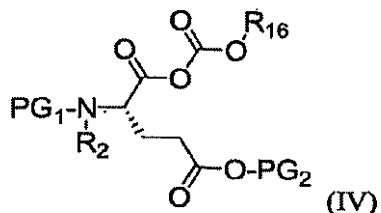
(a) 式(XIV)の化合物またはその製薬的に許容しうる塩を、

(i) 式(IV)：

【化91】

10

20

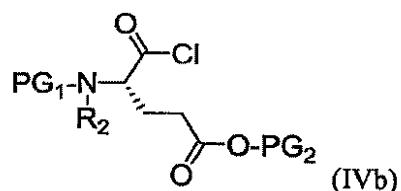


の化合物、

(ii) 式(IVb)：

30

【化92】

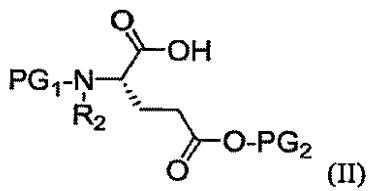


の化合物、および

(iii) 式(II)：

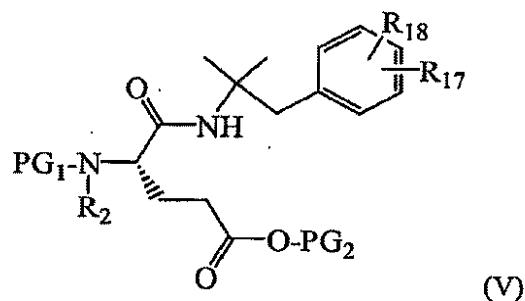
40

【化93】



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94】

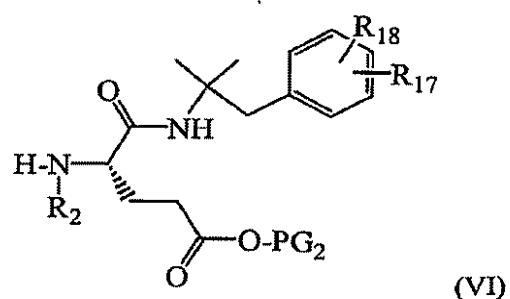


10

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(VI)：

【化95】

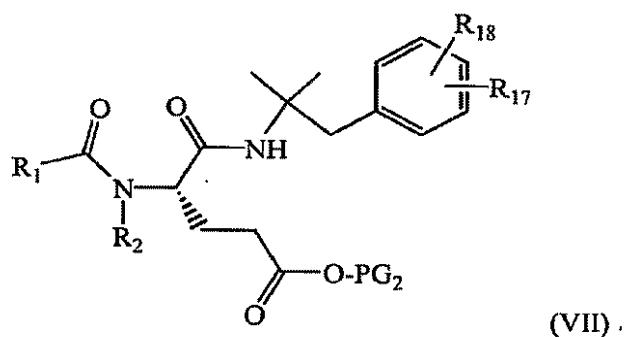


20

の化合物を生じる工程；

(c) 式(VI)の化合物を、式R1C(=O)Clを有する酸塩化物で、塩基の存在下に処理して、式(VII)：

【化96】



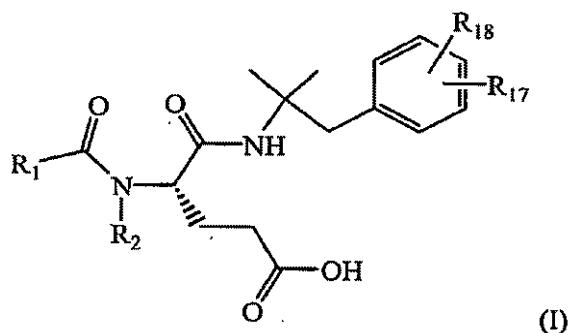
30

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)：

40

【化97】



10

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)_nR₁₁、-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、-NHSO₂-(C₁ - C₆) アルキル、-NH₂SO₂-アリール、-NH₂SO₂-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いてもよく；

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-(C₁ - C₆) アルキル、ア

30

40

50

リール、ヘテロアリール、 $- (C_2H_2)_n$ -アリール、 $- (C_2H_2)_n$ -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、 $- (C_2H_2)_n$ -アリール、または $- (C_2H_2)_n$ -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になって、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_{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、 $- (C_2H_2)_n$ -アリール、または $- (C_2H_2)_n$ -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、請求項1において規定されているとおりであり；

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

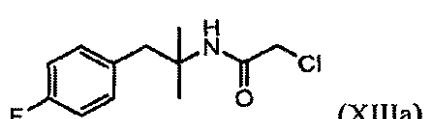
nは、0、1、2、3、または4である、

請求項4または5に記載の方法。

【請求項7】

式(XIIIa)：

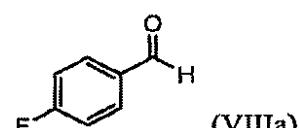
【化98】



の化合物の調製方法であって、

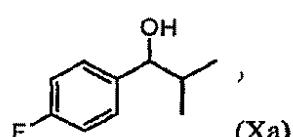
(a) 式(VIIIa)：

【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100】



10

20

30

40

50

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。

【請求項8】

前記少なくとも1つの酸が硫酸を含んでいる、請求項7に記載の方法。

【請求項9】

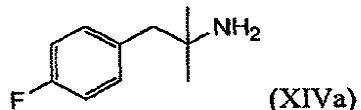
前記少なくとも1つの酸が氷酢酸および硫酸を含んでいる、請求項7に記載の方法。

【請求項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7～9のいずれか1項に記載の方法。

【請求項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、請求項10に記載の方法。

【請求項12】

前記製薬的に許容しうる塩が塩酸である、請求項10または11に記載の方法。

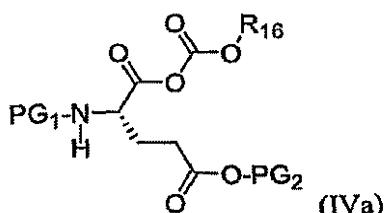
【請求項13】

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)：

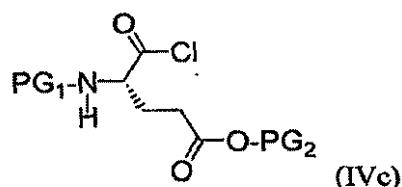
【化102】



の化合物、

(ii) 式(IVc)：

【化103】



10

20

30

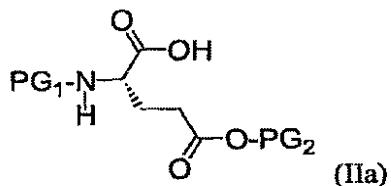
40

50

の化合物、および

(i i i) 式 (I I a) :

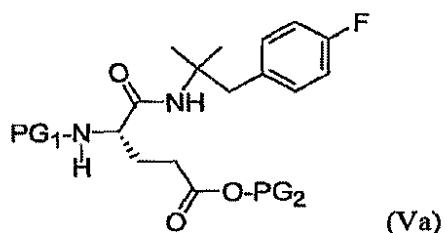
【化 1 0 4】



10

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】

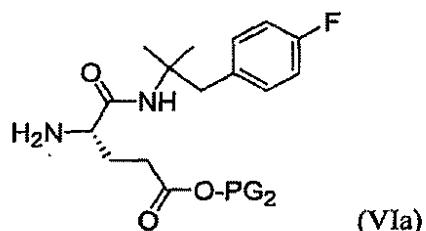


20

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】

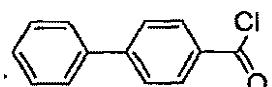


30

の化合物を生じる工程；

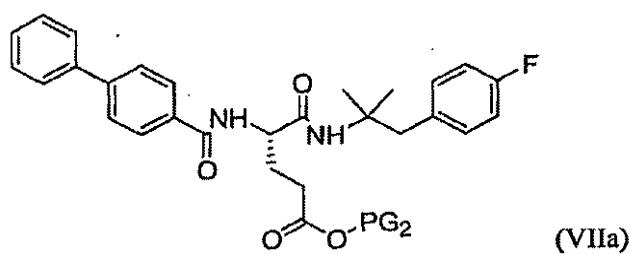
(c) 式 (V I a) の化合物を、

【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】

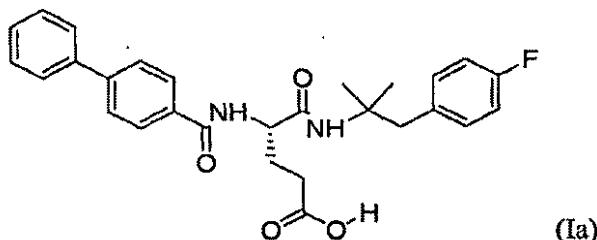


40

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109】



10

の化合物を生じる工程

も含み、

式中、

P G₁ は、アミン保護基であり；

P G₂ は、カルボン酸保護基であり；そして

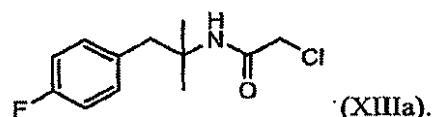
R_{1~6} は、(C_{1~6})アルキルである、

請求項10~12のいずれか1項に記載の方法。

【請求項14】

式(XIIIa)：

【化110】



20

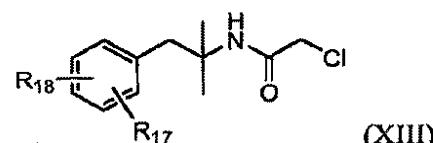
の化合物。

【請求項15】

請求項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、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】



30

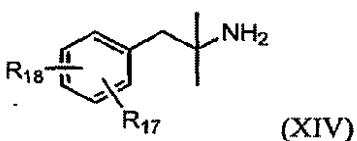
の化合物。

【請求項16】

請求項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_{1~7}およびR_{1~8}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112】



40

の化合物、または製薬的に許容しうるこれの塩。

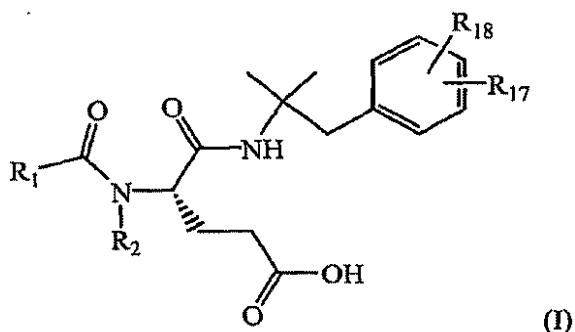
50

【請求項 17】

請求項 6 に記載の方法によって調製され、式中、R₁ および R₂ は、請求項 7 において規定されているとおりであり；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 (I) :

【化 113】



10

20

30

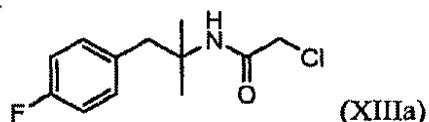
の化合物。

【請求項 18】

請求項 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 (XIIIfa) :

【化 114】



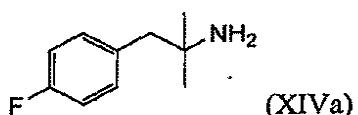
の化合物。

【請求項 19】

請求項 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れの塩。

【請求項 20】

前記製薬的に許容しうる塩が塩酸塩である、請求項 19 に記載の化合物。

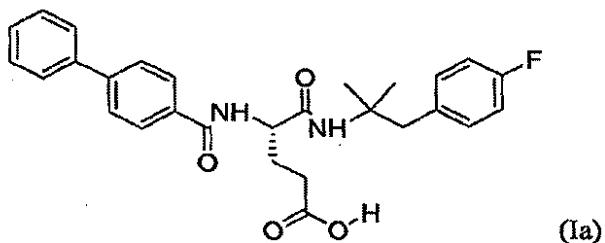
【請求項 21】

請求項 13 に記載の方法によって調製された、

式 (Ia) :

40

【化116】



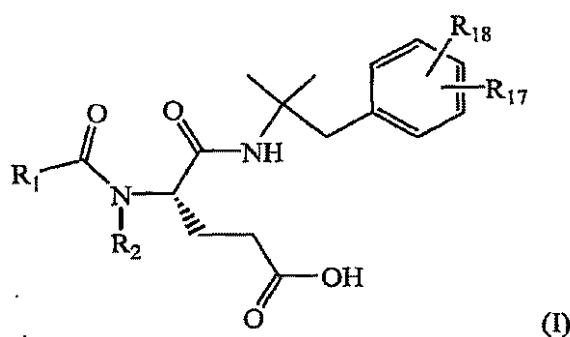
10

の化合物。

【請求項22】

式(I)の化合物または製薬的に許容しうるこれの塩

【化117】

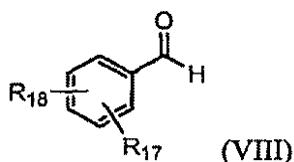


20

の調製方法であって、

(a) 式(VIII)：

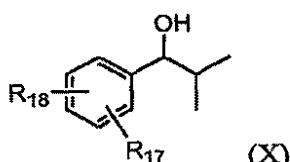
【化118】



30

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119】

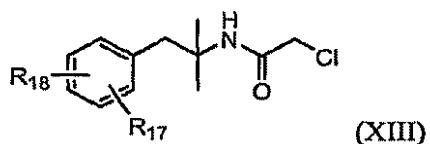


40

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】

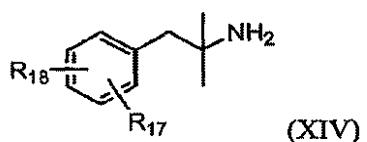


の化合物を生じる工程；

(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)：

10

【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；

20

(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の塩に転化する工程を含み、

式中、

R_1 は、各々が場合により R_5 または R_6 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、 R_1 が R_5 または R_6 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；

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、- $(CH_2)_nR_{11}$ 、-OH、または-O-($C_1 - C_6$)アルキルであり；

30

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、-SO₂-($C_1 - C_6$)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、-NHSO₂-($C_1 - C_6$)アルキル、-NHSO₂-アリール、-NHSO₂-ヘテロアリール、-NHCO(=O)-アリール、-NHCO(=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、-NHCO(=O)-($C_1 - C_6$)アルキル、-C(=O)NH-($C_1 - C_6$)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いてもよく；

40

R_6 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-($C_1 - C_6$)アルキル、-SO₂-アリール、-SO₂-ヘテロアリール、-SO₂R₇、-NR₇SO₂R₈、-SO₂N

50

R₇ R₈; (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-(C₁ - C₆) アルキル、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、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、R₆ 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てもよく；

R₇ および R₈ は、各々独立して水素、(C₁ - C₆) アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₂ - C₆) アルケニル、(C₂ - C₆) アルキニル、シクロアルキル、-(CH₂)_n-アリール、または-(CH₂)_n-ヘテロアリールであるか；または R₇ および R₈ 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_{1~3} は、ハロゲン、-O-(C₁ - C₆) アルキル、-CO₂H、-OH、-CF₃、水素、(C₁ - C₆) アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₂ - C₆) アルケニル、(C₂ - C₆) 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、-NH₂ で置換されているアリール、-O-(C₁ - C₆) アルキルで置換されているアリール、-(CH₂)_n-アリール、または-(CH₂)_n-ヘテロアリールである；

R_{1~7} および R_{1~8} は、各々独立して水素、ハロゲン、-CN、-OCF₃、-CF₃、-NO₂、(C₁ - C₆) アルキル、(C₂ - C₆) アルケニル、(C₂ - C₆) アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、-(CH₂)_nR_{1~1}、または-O-(C₁ - C₆) -アルキルであり；

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；そして

n は、0、1、2、3、または 4 である方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願を通して、様々な出版物が引用される。これらの出版物の開示は、本発明が記載された、および添付の特許請求の範囲が主張された日における、当業者に公知である技術水準をより完全に記載するために、その全体を本願中に参考として援用される。

【0002】

関連出願への相互参照

本願は、米国特許法 § 119(e) の下、2006年6月2日に出願された米国仮特許出願第 60/810,292 号の優先権の利益を主張し、この出願はその全体を本明細書中に参考として援用される。

【0003】

発明の分野

本発明は、グルタミン酸誘導体およびこれらの中間体の調製のための新規方法に関する。グルタミン酸誘導体は、メタロプロテイナーゼ阻害剤として有用である。

【背景技術】

【0004】

発明の背景

マトリックスメタロプロテイナーゼおよびアグレカナーゼを包含するメタロプロテイナ

10

20

30

40

50

ーゼは、連結組織の故障においてある役割を有することが知られている。マトリックスメタロプロテイナーゼ（「MMP」）は、細胞運動を制限する細胞外マトリックスおよび基底膜のほぼすべての成分を分解することができ、かつ遺伝学的に関連しているタンパク質分解酵素の上科を構成する。アグレカナーゼは、タンパク質のADAMTS（トロンボスポンジンモチーフを有するジスインテグリンおよびメタロプロテイナーゼ）族の構成員である。アグレカナーゼ-1およびアグレカナーゼ-2は、それぞれADAMTS-4およびADAMTS-5と呼ばれている（非特許文献1）。

【0005】

ADAMTS族は、アグレカン、すなわち大きい凝集性コンドロイチン硫酸エートプロテオグリカンとしても公知の軟骨成分の切断（非特許文献2）、プロコラーゲンプロセシング（非特許文献3）、脈管形成（非特許文献4）、炎症（非特許文献5）、および腫瘍侵入（非特許文献6）に関与している。MMPも同様にアグレカンを切断することが証明されている。10

【0006】

アグレカンの喪失は、関節病の関節軟骨の劣化に関わっている。例えば変形性関節症は、少なくとも3千万人のアメリカ人を冒している、体を衰弱させる病気である。関節軟骨の劣化、およびその結果として生じる慢性痛は、生活の質をひどく低下させことがある。変形性関節症プロセスの初期の重要な特徴は、細胞外マトリックスからのアグレカンの喪失であり、その結果、軟骨の生物機械的特徴における欠乏を生じる。同様に、MMPおよびアグレカナーゼは、細胞外たんぱく質分解または破壊が発生する多くの障害、例えば癌、喘息、慢性閉塞性肺疾患（「COPD」）、アテローム性動脈硬化症、年齢関連黄斑変性症、心筋梗塞、角膜潰瘍形成およびほかの眼の表面の病気、肝炎、大動脈瘤、腱炎、中枢神経系病、異常な創傷治癒、脈管形成、再発狭窄症、肝硬変、多発性硬化症、糸状体腎炎、移植片対宿主病、糖尿病、炎症性腸疾患、ショック、椎間ディスク変性、脳卒中、骨減少症、および歯周病においてある役割を果たすことが知られている。20

【0007】

グルタミン酸誘導体およびこれらの調製は、同一出願人による、2005年7月11日に出願された米国特許出願第60/697,590号および2005年10月13日に出願された米国特許出願第60/726,441号、および特許文献1および特許文献2に開示されている。30

【0008】

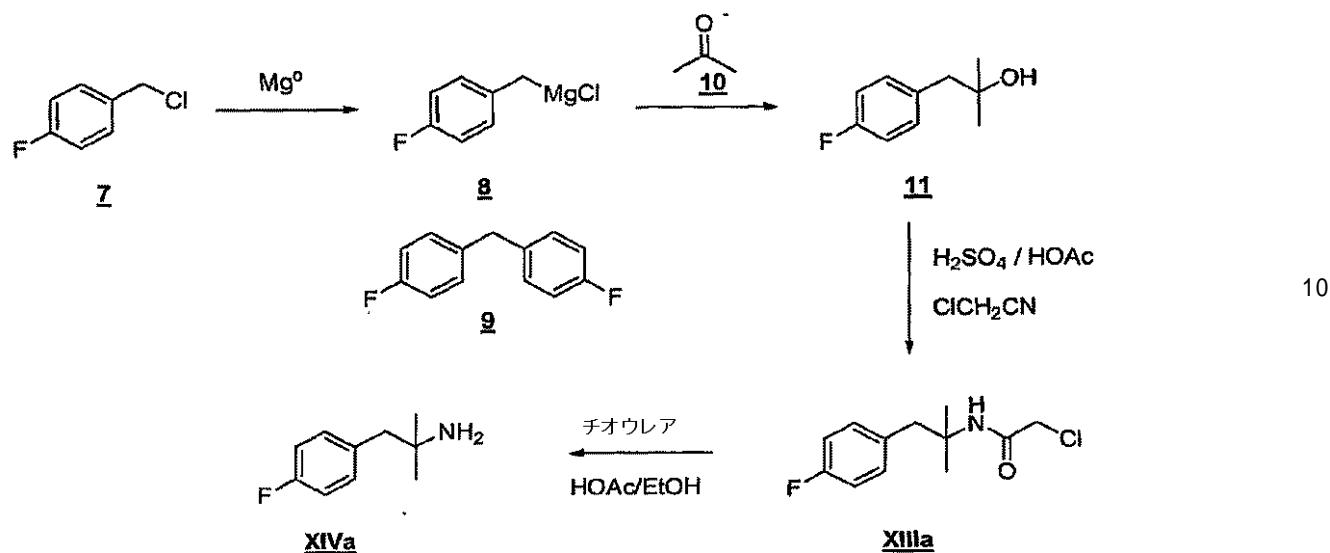
図式1によるキー中間体XIVaを合成する試みにおいて、グリニヤール工程は制御が難しいことが発見された。例えばグリニヤール試薬8の形成は、信頼性がないことがあった。これに加えて、ホモカップリング生成物9の形成を防ぐか、または制限することも難しかった。このようにして、グルタミン酸誘導体およびこれらの中間体の商業的製造に適しうる、より効率的な方法を発見する必要が依然として存在する。

【0009】

図式1

【0010】

【化1】



【先行技術文献】

【特許文献】

20

【0011】

【特許文献1】国際公開第2007/008994号パンフレット

【特許文献2】国際公開第2007/044100号パンフレット

【非特許文献】

【0012】

【非特許文献1】Tang B. L.、Int. J. Biochem Cell Bio 1、2001、33、33-44

【非特許文献2】Abbaszade I.ら、J. Biol. Chem. 1999、274、23443-23450

【非特許文献3】Colligee A.ら、Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1997、94、2374-2379

【非特許文献4】Vazquez F.ら、J. Biol. Chem. 1999、274、23349-23357

【非特許文献5】Kuno K.ら、J. Biol. Chem. 1997、272、556-562

【非特許文献6】Masui T.ら、J. Biol. Chem. 1997、272、556-562

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0013】

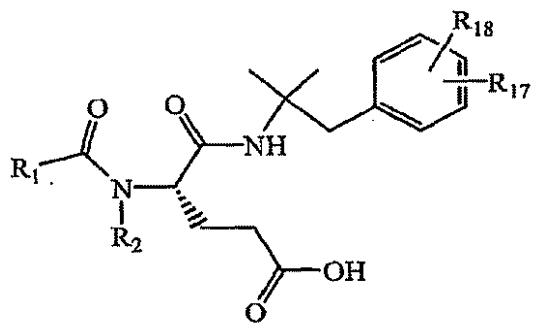
40

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：

【0014】

【化2】



10

(式中、

R_1 は、各々が場合により R_5 または R_6 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、 R_1 が R_5 または R_6 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；

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、 $- SO_2 NH -$ アリール、 $- SO_2 NH -$ 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、 $- NH C(=O) -$ 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、 $(C_1 - C_6)$ 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、 $- NH C(=O) - (C_1 - C_6)$ 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、 $- NH C(=O) - (C_1 - C_6)$ 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てもよく；

R_6 は、水素、ハロゲン、 $- CN$ 、 $- OC F_3$ 、 $- CF_3$ 、 $- NO_2$ 、 $- OH$ 、 $- SH$ 、 $- NR_7 R_8$ 、 $- C(=O) NR_7 R_8$ 、 $- NR_8 C(=O) R_7$ 、 $- NR_8 CO_2 R_7$ 、 $- CO_2 R_7$ 、 $- C(=O) R_7$ 、 $- SO_2 - (C_1 - C_6)$ アルキル、 $- SO_2 -$ アリール、 $- SO_2 -$ ヘテロアリール、 $- SO_2 R_7$ 、 $- NR_7 SO_2 R_8$ 、 $- SO_2 N R_7 R_8$ ； $(C_1 - C_6)$ 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、 $- NH C(=O) - (C_1 - C_6)$ 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、 $- NH C(=O) - (C_1 - C_6)$ 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-

30

40

50

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てもよい；

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になって、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い；

R_{1-3} は、ハロゲン、-O-(C_1-C_6)アルキル、-CO₂H、-OH、-CF₃、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、-NH₂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；

R_{1-7} および R_{1-8} は、各々独立して水素、ハロゲン、-CN、-OCF₃、-CF₃、-NO₂、(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)_nR₁₋₁、または-O-(C_1-C_6)アルキルであり；

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；そしてnは、0、1、2、3、または4である)。

【0015】

別の態様において本発明は、このような新規方法によって調製されたグルタミン酸誘導体およびこれらの中間体、または製薬的に許容しうるこれらの塩を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0016】

定義

基、例えばアルキルのすべての引用は、この明細書の目的のためには、置換および非置換形態の両方を包含すると理解される。

【0017】

本明細書において用いられているような「アルキル」という用語は、単独で用いられても、または別の基の一部として用いられても、置換または非置換飽和脂肪族炭化水素鎖のことを言い、明白にほかに特定されていなければ、1～12炭素原子、またはいくつかの場合、1～6炭素原子を含有する直鎖または分岐鎖を含むが、これらに限定されるわけではない。例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、i-ブチル、およびt-ブチルは、「アルキル」という用語に包含される。 (C_1-C_6) -アルキルは、1～6炭素を有する直鎖および分岐鎖脂肪族基を含む。「アルキル」の定義の中に特別に含まれるのは、場合によって置換されている脂肪族炭化水素鎖である。1つの実施形態において、アルキルは、次の基の1またはそれ以上で場合により置換されている：-V-ハロゲン、-V-(C_1-C_6)-アルキル、-V-(C_2-C_6)-アルケニル、-V-(C_2-C_6)-アルキニル、-V-N(R')₂、メチレンジオキソ、エチレンジオキソ、-V-NHSO₂R'、-V-NR'C(=O)R'、-V-NHCO₂R'、-V-NO₂、-V-SO₂N(R')₂、-V-SO₂R'、-V-OR'、-V-C(=O)R'、-V-CO₂R'、-V-C(=O)N(R')₂、または-V-CN(ここで、各R'は独立して、水素、非置換(C_1-C_6)-アルキル、または非置換アリールであり、各Vは独立して、1つの結合または(C_1-C_6)-アルキルである)。任意置換基としての役目を果たすこのような各基は、12までの炭素原子、好ましくは6までの炭素原子を含有してもよい。

【0018】

10

20

30

40

50

本明細書における定義において用いられているような炭素原子の数は、炭素主鎖および炭素分岐のことを言うが、置換基、例えばアルコキシ置換などの炭素原子は含まない。

【0019】

本明細書において用いられているような「アルケニル」という用語は、単独で用いられても、または別の基の一部として用いられても、置換または非置換のエチレン性不飽和炭化水素鎖のことを言い、2～8炭素原子を有し、かつ少なくとも1つの二重結合を有する直鎖および分岐鎖を含むが、これらに限定されるわけではない。1つの実施形態において、アルケニル部分は、1または2二重結合を有する。このようなアルケニル部分は、EまたはZコンフォメーションにおいて存在してもよく、この発明の化合物は両方のコンフォメーションを含む。 $(C_2 - C_6)$ アルケニルは、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する2～6炭素直鎖または分岐鎖を含む。「アルケニル」の定義の中に特別に含まれるのは、場によって置換されている脂肪族炭化水素鎖である。1つの実施形態において、アルケニルへ結合されたヘテロ原子、例えばO、S、またはNは、二重結合へ結合された炭素原子へ結合されない。1つの実施形態において、アルケニルは、次の基の1またはそれ以上で場合により置換されている：-V-ハロゲン、-V-($C_1 - C_6$)-アルキル、-V-($C_2 - C_6$)-アルケニル、-V-($C_2 - C_6$)-アルキニル、-V-N(R')₂、メチレンジオキソ、エチレンジオキソ、-V-NHSO₂R'、-V-NR' COR' 、-V-NHCO₂R'、-V-NO₂、-V-SO₂N(R')₂、-V-SO₂R'、-V-OR'、-V-C(=O)R'、-V-CO₂R'、-V-C(=O)N(R')₂、または-V-CN(ここで、各R'は独立して、水素、非置換($C_1 - C_6$)-アルキル、または非置換アリールであり、各Vは独立して、1つの結合または($C_1 - C_6$)-アルキルである)。任意置換基としての役目を果たすこのような各基は、12までの炭素原子、好ましくは6までの炭素原子を含有してもよい。

10

20

30

40

50

【0020】

本明細書において用いられているような「アルキニル」という用語は、単独で用いられても、または別の基の一部として用いられても、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有する炭化水素部分のことを言う。 $(C_2 - C_6)$ アルキニルは、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有する2～6炭素直鎖または分岐鎖を含む。1つの実施形態において、アルキニルは、次の基の1またはそれ以上で場合により置換されている：-V-ハロゲン、-V-($C_1 - C_6$)-アルキル、-V-($C_2 - C_6$)-アルケニル、-V-($C_2 - C_6$)-アルキニル、-V-N(R')₂、メチレンジオキソ、エチレンジオキソ、-V-NHSO₂R'、-V-NR' $C(=O)R'$ 、-V-NHCO₂R'、-V-NO₂、-V-SO₂N(R')₂、-V-SO₂R'、-V-OR'、-V-C(=O)R'、-V-CO₂R'、-V-C(=O)N(R')₂、または-V-CN(ここで、各R'は独立して、水素、非置換($C_1 - C_6$)-アルキル、または非置換アリールであり、各Vは独立して、1つの結合または($C_1 - C_6$)-アルキルである)。任意置換基としての役目を果たすこのような各基は、12までの炭素原子、好ましくは6までの炭素原子を含有してもよい。

【0021】

「シクロアルキル」という用語は、炭素原子が例えば3～15炭素原子の環系の内側または外側に位置している、単環式、二環式、三環式、縮合、架橋、またはスピロ-価飽和炭化水素環系のことを言う。シクロアルキル部分のいずれかの適切な環位置は、規定された化学構造へ共有連結されていてもよい。シクロアルキル部分の例は、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、シクロヘキシリルメチル、シクロヘキシリルエチル、シクロヘプチル、ノルボルニル、アダマンチル、スピロ[4,5]デカニル、および同族体、異性体などを含むが、これらに限定されるわけではない。 $C_3 - C_6$ シクロアルキルは、3～6炭素の単環式飽和環を含む。1つの実施形態において、シクロアルキルは、次の基の1またはそれ以上で場合により置換されている：-V-ハロゲン、-V-($C_1 - C_6$)-アルキル、-V-($C_2 - C_6$)-アルケニル、-V-($C_2 - C_6$)-アルキニル、-V-N(R')₂、メチレンジオキソ、エチ

レンジオキソ、-V-NHSO₂R'、-V-NR'C(=O)R'、-V-NHCO₂R'、-V-NO₂、-V-SO₂N(R')₂、-V-SO₂R'、-V-OR'、-V-C(=O)R'、-V-CO₂R'、-V-C(=O)N(R')₂、または-V-CN(ここで、各R'は独立して、水素、非置換(C₁-C₆)-アルキル、または非置換アリールであり、各Vは独立して、1つの結合または(C₁-C₆)-アルキルである)。任意置換基としての役目を果たすこのような各基は、12までの炭素原子、好ましくは6までの炭素原子を含有してもよい。

【0022】

「ヘテロアリール」とは、酸素、窒素、および硫黄原子からなる群から選択された1~4ヘテロ原子をその環中に含有し、かついずれかの可能な位置において、炭素環式またはヘテロ環式環と縮合されていてもよい(例えば各々が5~8環原子を有する1またはそれ以上の炭素環式またはヘテロ環式環へ縮合され、この縮合ヘテロ環式環は、酸素、窒素、および硫黄原子からなる群から選択された1~4ヘテロ原子をその環中に含有する)、5~6員芳香族ヘテロ環式環のことを言う。例示的ヘテロアリール基は、フラニル、フラザニル、ホモピペラジニル、イミダゾリニル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピリミジニル、フェナントリジニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾリル、ピリドイミダゾリル、ピリドチアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリニル、チアジアジニル、チアジアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニル、およびトリアゾリルを含むが、これらに限定されるわけではない。1つの実施形態において、ヘテロアリールは、次の基の1またはそれ以上で場合により置換されている:-V-ハロゲン、-V-(C₁-C₆)-アルキル、-V-(C₂-C₆)-アルケニル、-V-(C₂-C₆)-アルキニル、-V-N(R')₂、メチレンジオキソ、エチレンジオキソ、-V-NHSO₂R'、-V-NR'C(=O)R'、-V-NHCO₂R'、-V-NO₂、-V-SO₂N(R')₂、-V-SO₂R'、-V-OR'、-V-C(=O)R'、-V-CO₂R'、-V-C(=O)N(R')₂、または-V-CN(ここで、各R'は独立して、水素、非置換(C₁-C₆)-アルキル、または非置換アリールであり、各Vは独立して、1つの結合または(C₁-C₆)-アルキルである)。任意置換基としての役目を果たすこのような各基は、12までの炭素原子、好ましくは6までの炭素原子を含有してもよい。

【0023】

「ヘテロシクロアルキル」とは、N、O、およびSから選択された1~4ヘテロ原子、および炭素原子を含有する飽和環または環系であって、この環または環系が5~7員であるもののことを言う。例示的ヘテロシクロアルキル基は、アゼパニル、アゼチジニル、アジリジニル、イミダゾリジニル、モルホリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ピベリジニル、ピラゾリジニル、ピロリジニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、およびチオモルホリニルを含むが、これらに限定されるわけではない。1つの実施形態において、ヘテロシクロアルキルは、次の基の1またはそれ以上で場合により置換されている:-V-ハロゲン、-V-(C₁-C₆)-アルキル、-V-(C₂-C₆)-アルケニル、-V-(C₂-C₆)-アルキニル、-V-N(R')₂、メチレンジオキソ、エチレンジオキソ、-V-NHSO₂R'、-V-NR'C(=O)R'、-V-NHCO₂R'、-V-NO₂、-V-SO₂N(R')₂、-V-SO₂R'、-V-OR'、-V-C(=O)R'、-V-CO₂R'、-V-C(=O)N(R')₂、または-V-CN(ここで、各R'は独立して、水素、非置換(C₁-C₆)-アルキル、または非置換アリールであり、各Vは独立して、1つの結合または(C₁-C₆)-アルキルである)。任意置換基としての役目を果たすこのような各基は、12までの炭素原子、好ましくは6までの炭素原子を含有してもよい。

【0024】

1つの基または基の一部として本明細書において用いられているような「アリール」という用語は、場合により置換されていてもよい、例えば6~14炭素原子の芳香族炭素環

10

20

30

40

50

式環系、例えばフェニルのことを言う。アリール基は、いずれかの可能な位置において、炭素環式またはヘテロ環式環と縮合されていてもよい(例えば各々が5~8環原子を有する1またはそれ以上の炭素環式またはヘテロ環式環へ縮合されており、この縮合ヘテロ環式環は、酸素、窒素、および硫黄原子からなる群から選択された1~4ヘテロ原子をその環中に含有する)。本明細書において用いられているような「フェニル」は、単独で用いられても、または別の基の一部として用いられても、置換または非置換フェニル基のことを言う。1つの実施形態において、アリール基例えばフェニルは、次の基の1またはそれ以上で場合により置換されている: -V-ハロゲン、-V-(C₁-C₆)-アルキル、-V-(C₂-C₆)-アルケニル、-V-(C₂-C₆)-アルキニル、-V-N(R')₂、メチレンジオキソ、エチレンジオキソ、-V-NHSO₂R'、-V-NR'C(=O)R'、-V-NHC(=O)R'、-V-SO₂R'、-V-NO₂、-V-SO₂N(R')₂、-V-SO₂R'、-V-OR'、-V-C(=O)R'、-V-CO₂R'、-V-C(=O)N(R')₂、または-V-CN(ここで、各R'は独立して、水素、非置換(C₁-C₆)-アルキル、または非置換アリールであり、各Vは独立して、1つの結合または(C₁-C₆)-アルキルである)。任意置換基としての役目を果たすこのような各基は、12までの炭素原子、好ましくは6までの炭素原子を含有してもよい。

【0025】

本明細書において用いられているような「ビフェニル」という用語は、各環上の1つの炭素位置において連結された2つのフェニル基のことを言う。1つの実施形態において、1または両方のフェニル基は独立して、次の基の1またはそれ以上で場合により置換されている: -V-ハロゲン、-V-(C₁-C₆)-アルキル、-V-(C₂-C₆)-アルケニル、-V-(C₂-C₆)-アルキニル、-V-N(R')₂、メチレンジオキソ、エチレンジオキソ、-V-NHSO₂R'、-V-NR'C(=O)R'、-V-NHC(=O)R'、-V-SO₂R'、-V-NO₂、-V-SO₂N(R')₂、-V-SO₂R'、-V-OR'、-V-C(=O)R'、-V-CO₂R'、-V-C(=O)N(R')₂、または-V-CN(ここで、各R'は独立して、水素、非置換(C₁-C₆)-アルキル、または非置換アリールであり、各Vは独立して、1つの結合または(C₁-C₆)-アルキルである)。任意置換基としての役目を果たすこのような各基は、12までの炭素原子、好ましくは6までの炭素原子を含有してもよい。

【0026】

本明細書において用いられているような「ビアリール」という用語は、各環上の1つの炭素位置において連結された2つのアリール基のことを言う。1つの実施形態において、1または両方のアリール基は独立して、次の基の1またはそれ以上で場合により置換されている: -V-ハロゲン、-V-(C₁-C₆)-アルキル、-V-(C₂-C₆)-アルケニル、-V-(C₂-C₆)-アルキニル、-V-N(R')₂、メチレンジオキソ、エチレンジオキソ、-V-NHSO₂R'、-V-NR'C(=O)R'、-V-NHC(=O)R'、-V-NO₂、-V-SO₂N(R')₂、-V-SO₂R'、-V-OR'、-V-C(=O)R'、-V-CO₂R'、-V-C(=O)N(R')₂、または-V-CN(ここで、各R'は独立して、水素、非置換(C₁-C₆)-アルキル、または非置換アリールであり、各Vは独立して、1つの結合または(C₁-C₆)-アルキルである)。任意置換基としての役目を果たすこのような各基は、12までの炭素原子、好ましくは6までの炭素原子を含有してもよい。

【0027】

本明細書において用いられているような「二環式アリール」という用語は、炭素環式基の1方または両方が芳香族である二縮合炭素環式基のことを言う。例えば二環式アリールは、8~12環原子を含有してもよい。1つの実施形態において、二環式アリールの1方または両方の炭素環式基は独立して、次の基の1またはそれ以上で場合により置換されている: -V-ハロゲン、-V-(C₁-C₆)-アルキル、-V-(C₂-C₆)-アルケニル、-V-(C₂-C₆)-アルキニル、-V-N(R')₂、メチレンジオキソ、エチレンジオキソ、-V-NHSO₂R'、-V-NR'C(=O)R'、-V-NHC(=O)R'、-V-NO₂、-V-SO₂N(R')₂、-V-SO₂R'、-V-OR'、-V-C(=O)R'、-V-CO₂R'、-V-C(=O)N(R')₂、または-V-CN(ここで、各R'は独立して、水素、非置換(C₁-C₆)-アルキル、または非置換アリールであり、各Vは独立して、1つの結合または(C₁-C₆)-アルキルである)。

10

20

30

40

50

O_2R' 、 $-V-NO_2$ 、 $-V-SO_2N(R')_2$ 、 $-V-SO_2R'$ 、 $-V-OR'$ 、 $-V-C(=O)R'$ 、 $-V-CO_2R'$ 、 $-V-C(=O)N(R')_2$ 、または $-V-CN$ (ここで、各 R' は独立して、水素、非置換(C_1-C_6) - アルキル、または非置換アリールであり、各 V は独立して、1つの結合または(C_1-C_6) - アルキルである)。任意置換基としての役目を果たすこのような各基は、12までの炭素原子、好ましくは6までの炭素原子を含有してもよい。

【0028】

本明細書において用いられているような「三環式アリール」という用語は、炭素環式基の2または3が芳香族である三縮合炭素環式基のことを言う。例えば三環式アリールは、13~18環原子を含有してもよい。1つの実施形態において、三環式アリールの炭素環式基の1またはそれ以上は独立して、次の基の1またはそれ以上で場合により置換されている: $-V$ -ハロゲン、 $-V-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-V-(C_2-C_6)$ -アルケニル、 $-V-(C_2-C_6)$ -アルキニル、 $-V-N(R')_2$ 、メチレンジオキソ、エチレンジオキソ、 $-V-NHSO_2R'$ 、 $-V-NR'C(=O)R'$ 、 $-V-NHC$ O_2R' 、 $-V-NO_2$ 、 $-V-SO_2N(R')_2$ 、 $-V-SO_2R'$ 、 $-V-OR'$ 、 $-V-C(=O)R'$ 、 $-V-CO_2R'$ 、 $-V-C(=O)N(R')_2$ 、または $-V-CN$ (ここで、各 R' は独立して、水素、非置換(C_1-C_6) - アルキル、または非置換アリールであり、各 V は独立して、1つの結合または(C_1-C_6) - アルキルである)。任意置換基としての役目を果たすこのような各基は、12までの炭素原子、好ましくは6までの炭素原子を含有してもよい。

10

20

30

【0029】

本明細書において用いられているような「二環式ヘテロアリール」という用語は、環式基の1方または両方が芳香族であり、かつO、S、およびNから選択された1~4ヘテロ原子を含有する二縮合環式基のことを言う。例えば二環式ヘテロアリールは、8~12環原子、およびO、N、およびSから選択された1~3ヘテロ原子を各環中に含有してもよい。1つの実施形態において、1方または両方の環式基は独立して、次の基の1またはそれ以上で場合により置換されている: $-V$ -ハロゲン、 $-V-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-V-(C_2-C_6)$ -アルケニル、 $-V-(C_2-C_6)$ -アルキニル、 $-V-N(R')_2$ 、メチレンジオキソ、エチレンジオキソ、 $-V-NHSO_2R'$ 、 $-V-NR'C(=O)R'$ 、 $-V-NHO_2R'$ 、 $-V-NO_2$ 、 $-V-SO_2N(R')_2$ 、 $-V-SO_2R'$ 、 $-V-OR'$ 、 $-V-C(=O)R'$ 、 $-V-CO_2R'$ 、 $-V-C(=O)N(R')_2$ 、または $-V-CN$ (ここで、各 R' は独立して、水素、非置換(C_1-C_6) - アルキル、または非置換アリールであり、各 V は独立して、1つの結合または(C_1-C_6) - アルキルである)。任意置換基としての役目を果たすこのような各基は、12までの炭素原子、好ましくは6までの炭素原子を含有してもよい。

40

【0030】

本明細書において用いられているような「三環式ヘテロアリール」という用語は、環式基の2またはそれ以上が芳香族であり、少なくとも1つの芳香族基が、O、S、およびNから選択された1~4ヘテロ原子を含有する三縮合環式基のことを言う。例えば三環式アリールは、13~18環原子、およびO、N、およびSから選択された1~3ヘテロ原子を各環中に含有してもよい。1つの実施形態において、これらの環式基は独立して、次の基の1またはそれ以上で場合により置換されている: $-V$ -ハロゲン、 $-V-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-V-(C_2-C_6)$ -アルケニル、 $-V-(C_2-C_6)$ -アルキニル、 $-V-N(R')_2$ 、メチレンジオキソ、エチレンジオキソ、 $-V-NHSO_2R'$ 、 $-V-NR'C(=O)R'$ 、 $-V-NHO_2R'$ 、 $-V-NO_2$ 、 $-V-SO_2N(R')_2$ 、 $-V-SO_2R'$ 、 $-V-OR'$ 、 $-V-C(=O)R'$ 、 $-V-CO_2R'$ 、 $-V-C(=O)N(R')_2$ 、または $-V-CN$ (ここで、各 R' は独立して、水素、非置換(C_1-C_6) - アルキル、または非置換アリールであり、各 V は独立して、1つの結合または(C_1-C_6) - アルキルである)。任意置換基としての役目を果たすこのような各基は、12までの炭素原子、好ましくは6までの炭素原子を含有してもよい

50

。

【0031】

場合により置換された部分は、1またはそれ以上の置換基で置換されていてもよく、これらの例は、本明細書において例証されているとおりである。1つの実施形態において、「場合により置換された」部分は、次の基の1またはそれ以上で場合により置換されている：-V-ハロゲン、-V-(C₁-C₆)-アルキル、-V-(C₂-C₆)-アルケニル、-V-(C₂-C₆)-アルキニル、-V-N(R')₂、メチレンジオキソ、エチレンジオキソ、-V-NHSO₂R'、-V-NR'C(=O)R'、-V-NHCO₂R'、-V-NO₂、-V-SO₂N(R')₂、-V-SO₂R'、-V-OR'、-V-C(=O)R'、-V-CO₂R'、-V-C(=O)N(R')₂、または-V-CN（ここで、各R'は独立して、水素、非置換(C₁-C₆)-アルキル、または非置換アリールであり、各Vは独立して、1つの結合または(C₁-C₆)-アルキルである）。任意置換基としての役目を果たすこのような各基は、12までの炭素原子、好ましくは6までの炭素原子を含有してもよい。

【0032】

このような部分が置換されている時、例えばこれらは典型的には、一、二、三、または過置換さいてもよい。ハロゲン置換基の例は、1-プロモビニル、1-フルオロビニル、1,2-ジフルオロビニル、2,2-ジフルオロビニル、1,2,2-トリフルオロビニル、1,2-ジブロモエタン、1,2-ジフルオロエタン、1-フルオロ-2-ブロモエタン、CF₂F₃、CF₂CF₂CF₃などを含む。

10

20

30

40

【0033】

ハロゲンという用語は、臭素、塩素、フッ素、およびヨウ素を含む。

【0034】

単純化のために、連結点（「-」）は記載されていない。1つの原子または化合物が1つの変数を規定するために記載されている時、この原子または化合物の原子価を満たすようにしてこの変数を置き換えるものとすると理解される。例えば「X^{*}」がC(R^{*})=C(R^{*})であるならば、両方の炭素原子は、これらのそれぞれの原子価を満たすために、この環の一部を形成する。同様に、二価置換基が提示されている時、これらは列挙された順序に限定されないと理解され、例えばこの明細書において用いられているように、「OCH₂」は、CH₂OおよびOCH₂を包含する。

【0035】

本明細書において用いられているような「アミン保護基」という用語は、化合物中のアミン反応性部位を一時的に遮断する部分のことを言う。一般的にこれは、化学反応が多官能性化合物中の別の反応性部位において実施されうるように、あるいはまたこのアミンを安定化するために行なわれる。1つの実施形態において、アミン保護基は、化学反応によって選択的に除去しうる。例示的アミン保護基は、9-フルオレニルメトキシカルボニル保護基である。別の例示的アミン保護基は、オルガノキシカルボニル基、すなわちアミンがカルバメートとして保護されている基である。カルバメートは非限定的に、t-ブチルカルバメート、メチルカルバメート、エチルカルバメート、2,2,2-トリクロロエチルカルバメート、2-(トリメチルシリル)エチルカルバメート、1,1-ジメチル-2,2,2-トリクロロエチルカルバメート、ベンジルカルバメート、p-メトキシベンジルカルバメート、p-ニトロベンジルカルバメート、p-ブロモベンジルカルバメート、p-クロロベンジルカルバメート、および2,4-ジクロロベンジルカルバメートを含む。例えばGreeneおよびWuts、「有機合成における保護基（Protecting Groups in Organic Synthesis）」、第三版、John Wiley & Sons (1999) 参照。

【0036】

本明細書において用いられているような「カルボン酸保護基」という用語は、化合物中のカルボン酸反応性部位を一時的に遮断する部分のことを言う。一般的にこれは、化学反応が多官能性化合物中の別の反応性部位において実施されうるように、あるいはまたこの

50

カルボン酸を安定化するために行なわれる。1つの実施形態において、カルボン酸保護基は、化学反応によって選択的に除去しうる。例示的カルボン酸保護基は、アルキルエステル保護基、例えば第三ブチルエステルである。例えばGreeneおよびWuts、「有機合成における保護基（Protecting Groups in Organic Synthesis）」、第三版、John Wiley & Sons (1999) 参照。

【0037】

本明細書において用いられているような「メタロプロテイナーゼ関連障害」という用語は、メタロプロテイナーゼの活性を調節することが有利であろうような状態のことを言う。例示的メタロプロテイナーゼ関連障害は非限定的に、関節障害、変形性関節症、癌、リウマチ様関節炎、喘息、慢性閉塞性肺疾患、アテローム性動脈硬化症、年齢関連黄斑変性症、心筋梗塞、角膜潰瘍形成およびほかの眼の表面の病気、肝炎、大動脈瘤、腱炎、中枢神経系病、異常な創傷治癒、脈管形成、再発狭窄症、肝硬変、多発性硬化症、糸状体腎炎、移植片対宿主病、糖尿病、炎症性腸疾患、ショック、椎間ディスク変性、脳卒中、骨減少症、および歯周病を含む。10

【0038】

「メタロプロテイナーゼ調節剤」という用語は、メタロプロテイナーゼの発現を調節しうる化合物のことを言う。例えばメタロプロテイナーゼ調節剤は、メタロプロテイナーゼ発現を強化しうる。メタロプロテイナーゼ調節剤はまた、メタロプロテイナーゼの阻害剤でもありうる。20

【0039】

本明細書において用いられているような「単離され、精製された」という用語は、反応混合物または天然源のほかの成分から分離している単離体のことを言う。あるいくつかの実施形態において、この単離体は、この単離体の重量で、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、または少なくとも約98%の化合物またはこの化合物の製薬的に許容しうる塩を含有する。

【0040】

本明細書において用いられているように、本発明の化合物は、製薬的に許容しうるこれの塩を含む。本明細書において用いられているような「製薬的に許容しうる塩」という用語は、本発明の化合物の酸性および塩基性窒素原子の塩のことを言う。例示的な塩は、スルフェート、シトレート、アセテート、オキサレート、クロライド、ハイドロクロライド、プロマイド、ハイドロプロマイド、ヨーダイド、ニトレート、ビスルフェート、ホスフェート、酸ホスフェート、イソニコチネート、ラクテート、サリチレート、酸シトレート、タルトレート、オレエート、タンネート、パントテネート、ビタルトレート、アスコルベート、スクシネート、マレエート、ゲンチシネート、スマレート、グルコネート、グルカロネート、サッカレート、ホルメート、ベンゾエート、グルタメート、メタンスルホネート、エタンスルホネート、ベンゼンスルホネート、p-トルエンスルホネート、カンファースルホネート、ナフタレンスルホネート、プロピオネート、スクシネート、スマレート、マレエート、マロネート、マンデレート、マレート、フタレート、およびパモエートを含むが、これらに限定されるわけではない。本明細書において用いられているような「製薬的に許容しうる塩」という用語はまた、酸性官能基、例えばカルボン酸官能基、および塩基を有する本発明の化合物の塩のことも言う。例示的な塩基は、ナトリウム、カリウム、およびリチウムを含むアルカリ金属の水酸化物；アルカリ土類金属、例えばカルシウムおよびマグネシウムの水酸化物；ほかの金属、例えばアルミニウムおよび亜鉛の水酸化物；アンモニア、有機アミン、例えば非置換またはヒドロキシリ置換モノ-、ジ-、またはトリ-アルキルアミン、ジシクロヘキシリアミン；トリブチルアミン；ピリジン；N-メチル、N-エチルアミン；ジエチルアミン；トリエチルアミン；モノ-、ビス-、またはトリス-（2-OH-（C₁-C₆）-アルキルアミン）、例えばN,N-ジメチル-304050

N - (2 - ヒドロキシエチル) アミンまたはトリ - (2 - ヒドロキシエチル) アミン；N - メチル - D - グルカミン；モルホリン；チオモルホリン；ピペリジン；ピロリジン；およびアミノ酸、例えばアルギニン、リシンなどを含むが、これらに限定されるわけではない。「製薬的に許容しうる塩」という用語はまた、本発明の化合物のハイドレートも含む。

【0041】

本明細書において用いられているような「その対応する反対の鏡像異性体を実質的に含まない」という用語は、この化合物が、その対応する反対の鏡像異性体を約10重量%以下しか含有しないことを意味する。ほかの実施形態において、その対応する反対の鏡像異性体を実質的に含まない化合物は、その対応する反対の鏡像異性体を約5重量%以下、約1重量%以下、約0.5重量%以下、または約0.1重量%以下しか含有しない。その対応する反対の鏡像異性体を実質的に含まない鏡像異性体は、その対応する反対の鏡像異性体を実質的に含まずに単離され、精製されたか、または調製された化合物を含む。

10

【0042】

本明細書において用いられているような「互変異性体」という用語は、1つの分子の1つの原子のプロトンが、別の原子へシフトする現象によって生成された化合物のことを言う。「先進的有機化学：反応、メカニズム、および構造（Jerry March, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structures）」、Fourth Edition, John Wiley & Sons, ページ69-74(1992)参照。

20

【0043】

本明細書において用いられているような次の省略形は、次のことを意味する：

A c は、アセテートであり；

A C N は、アセトニトリルであり；

B o c は、t - ブチルカルバメートであり；

B u は、ブチルであり；

D M F は、ジメチルホルムアミドであり；

D M S O は、ジメチルスルホキシドであり；

E t は、エチルであり；

H P L C は、高圧液体クロマトグラフィーであり；

30

I P A は、イソプロピルアルコールであり；

M e は、メチルであり；

N M M は、N - メチルモルホリンであり；

N M R は、核磁気共鳴であり；

T B M E は、t - ブチルメチルエーテルであり；

T F A は、トリフルオロ酢酸であり；そして

T H F は、テトラヒドロフランである。

【0044】

本発明の化合物、および本発明の化合物の製薬的に許容しうる塩

本発明の化合物、または本発明の化合物の製薬的に許容しうる塩は、不斉炭素原子を含有してもよく、本発明の化合物、および本発明の化合物の製薬的に許容しうる塩のいくつかは、1より多くの不斉中心を含有してもよく、不斉中心を含有しなくてもよく、このようにして、光学異性体、ジアステレオマー、およびラセミ混合物を生じうる。本発明は、本発明の化合物、および本発明の化合物の製薬的に許容しうる塩における特別な不斉中心に関して、または関することなく記載されているが、本発明は、このような光学異性体およびジアステレオマー、ならびにラセミ化および分解された、鏡像異性体的に純粋なRおよびS立体異性体を含み、同様にRおよびS立体異性体のほかの混合物、および製薬的に許容しうるこれらの塩も含む。立体異性体が提供される場合、これはいくつかの実施形態において、その対応する反対の鏡像異性体を実質的に含まずに提供されてもよい。

40

【0045】

50

これに加えて、本発明の化合物、および本発明の化合物の製薬的に許容しうる塩は、互変異性体としても存在しうる。このような互変異性体は、過渡的なものであってもよく、または安定生成物として単離可能である。これらの互変異性体は、本発明の範囲内にある。

【0046】

これらの化合物、または化合物の製薬的に許容しうる塩のプロドラッグもまた、本発明の範囲内にある。

【0047】

本発明のさらなる例証

式(I)～(XIV)の化合物、およびこれらの調製において用いられたすべての試薬について、および明細書全体において、これらの記号は、ほかの記載がなければ次のように規定される：

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)_nR₁₁、-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、-NHSO₂-(C₁-C₆)アルキル、-NHSO₂-アリール、-NHSO₂-ヘテロアリール、-NHCO-(=O)-アリール、-NHCO-(=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、-NHCO-(=O)-(C₁-C₆)アルキル、-C(=O)NH-(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、-NHCO-(=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いてもよく；

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、-NHCO-(=O)-(C₁-C₆)アルキル、-C(=O)NH-(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、-NHCO-(=O)-(C₁-C₆)シクロアルキル、-C(=O)NH-(C₁-C₆)シクロアルキル、-C(=O)NR₇-(C₁-C₆)アルキル、(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-(C₁-C₆)アルキル、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、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

10

20

30

40

50

ール、アルケニル、またはアルキニルは、 $R_{1\sim 3}$ 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 $R_{1\sim 3}$ 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てもよく；

R_7 および R_8 は、各々独立して水素、($C_1\sim C_6$) アルキル、アリール、ヘテロアリール、($C_2\sim C_6$) アルケニル、($C_2\sim C_6$) アルキニル、シクロアルキル、- ($C H_2$)_n - アリール、または - ($C H_2$)_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になって、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；

$R_{1\sim 1}$ 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；

$R_{1\sim 3}$ は、ハロゲン、- O - ($C_1\sim C_6$) アルキル、- CO₂H、- OH、- CF₃、水素、($C_1\sim C_6$) アルキル、アリール、ヘテロアリール、($C_2\sim C_6$) アルケニル、($C_2\sim C_6$) 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、- NH₂ で置換されているアリール、- O - ($C_1\sim C_6$) アルキルで置換されているアリール、- ($C H_2$)_n - アリール、または - ($C H_2$)_n - ヘテロアリールであり；

$R_{1\sim 6}$ は、($C_1\sim C_6$) アルキルであり；

$R_{1\sim 7}$ および $R_{1\sim 8}$ は、各々独立して水素、ハロゲン、- CN、- OC₂F₃、- CF₃、- NO₂、($C_1\sim C_6$) アルキル、($C_2\sim C_6$) アルケニル、($C_2\sim C_6$) アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、- ($C H_2$)_n R₁₁、または - O - ($C_1\sim C_6$) - アルキルであり；

P G₁ は、アミン保護基であり；

P G₂ 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

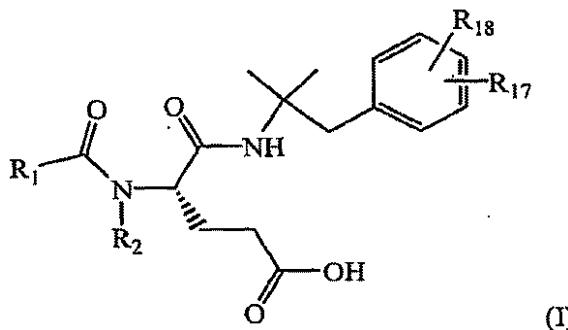
式 (I) ~ (X IV) の化合物は、鏡像異性体的に純粋な化合物、および / またはあるいくつかの反応条件に対して不安定なことがある感受性の高い保護基を含む。有利には本発明は、保護基が必要とされる時にこのような基を害することなく、これらの対応する反対の鏡像異性体を実質的に含まずにこのような化合物を調製する方法を提供する。

【 0 0 4 8 】

1 つの実施形態において、本発明は、式 (I) :

【 0 0 4 9 】

【 化 3 】



の化合物の調製方法であって、

(a) 式 (V III I) :

【 0 0 5 0 】

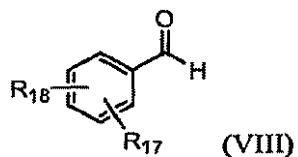
10

20

30

40

【化4】

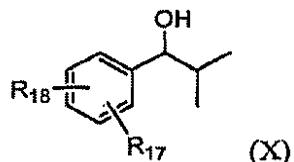


の化合物を、イソプロピルマグネシウムハライド、イソプロピルリチウム、ジイソプロピル亜鉛、およびイソプロピル亜鉛ハライドからなる群から選択された有機金属化合物、好ましくはイソプロピルマグネシウムクロライドで処理して、式(X)：

10

【0051】

【化5】



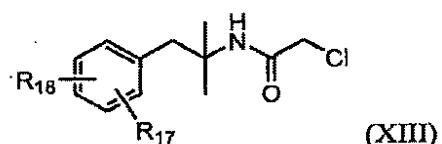
の化合物をもたらす工程；

(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(Ritter)反応を実施するための条件下に処理して(前記酸およびクロロアセトニトリルの、特別な順序をともなわない順次投与および同時投与の両方が考えられる)、式(XIII)：

20

【0052】

【化6】



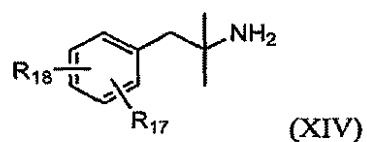
30

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、好ましくはチオウレアで処理して、式(XIV)：

【0053】

【化7】



40

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の塩に転化する工程であって、場合によりさらに次の工程を含む工程(e)；

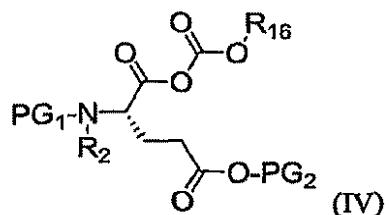
(f) 式(XIV)の化合物またはその製薬的に許容しうる塩を、

(g) 式(IV)；

50

【0054】

【化8】



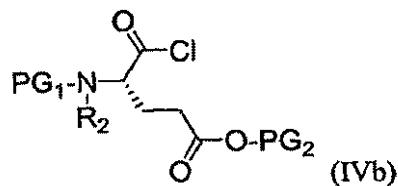
の化合物、

10

(i i) 式 (IVb) :

【0055】

【化9】



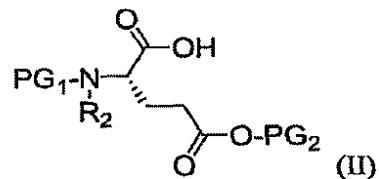
の化合物、および

20

(i i i) 式 (II) :

【0056】

【化10】



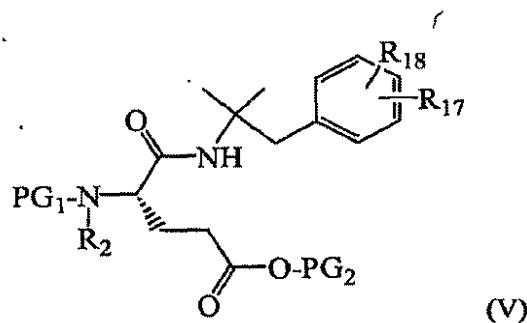
30

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) :

【0057】

【化11】



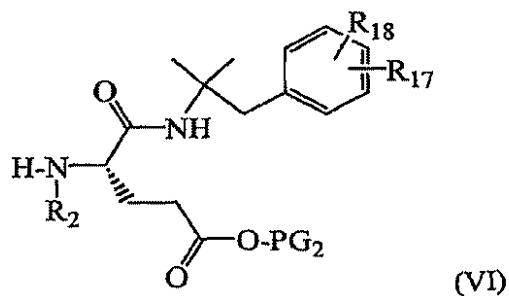
40

の化合物を生じる工程；

(g) 式(V)の化合物のアミン保護基を除去して、式(VI) :

【0058】

【化12】



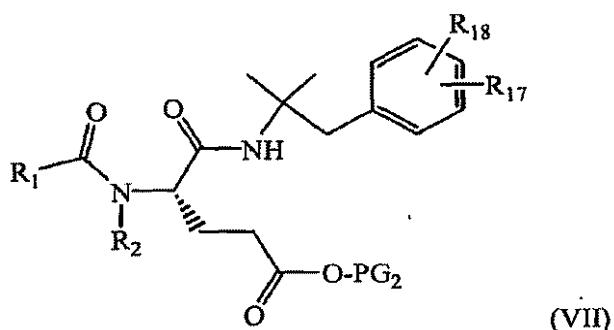
10

の化合物を生じる工程；

(h) 式(VI)の化合物を、式R₁C(=O)Clを有する酸塩化物で、塩基の存在下に処理して、式(VII)：

【0059】

【化13】



20

の化合物を生じる工程；および

(i) 式(VII)の化合物のカルボン酸保護基を除去して、式(I)：の化合物を生じる工程

を含む方法を目的とする。

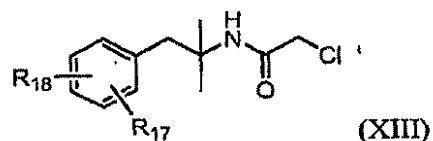
【0060】

30

別の実施形態において、本発明は、式(XIII)：

【0061】

【化14】



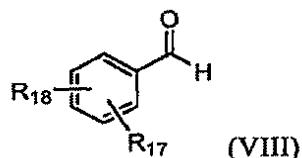
の化合物の調製方法であって、

40

(a) 式(VIII)：

【0062】

【化15】



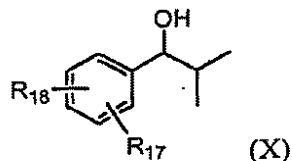
の化合物を、イソプロピルマグネシウムハライド、イソプロピルリチウム、ジイソプロピ

50

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)：

【0063】

【化16】



10

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（前記酸およびクロロアセトニトリルの、特別な順序をともなわない順次投与および同時投与の両方が考えられる）を含む方法を目的とする。

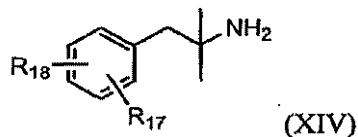
【0064】

さらに別の実施形態において、本発明は、式(XIV)の化合物または製薬的に許容しうるこれの塩：

【0065】

【化17】

20



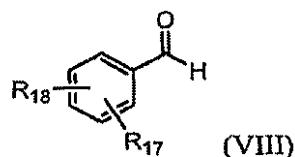
の調製方法であって、

(a) 式(VIII)：

【0066】

30

【化18】

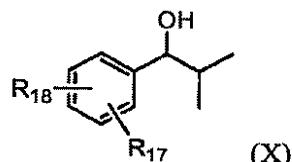


の化合物を、イソプロピルマグネシウムハライド、イソプロピルリチウム、ジイソプロピル亜鉛、およびイソプロピル亜鉛ハライドからなる群から選択された有機金属化合物、好ましくはイソプロピルマグネシウムクロライドで処理して、式(X)：

【0067】

【化19】

40



50

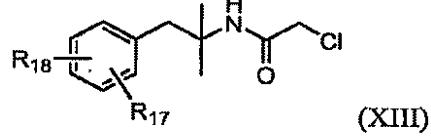
の化合物をもたらす工程；および

(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して(前記酸およびクロロアセトニトリルの、特別な順序をともなわない順次投与および同時投与の両方が考えられる)、式(XIII)

：

【0068】

【化20】



10

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、好ましくはチオウレアで処理して、式(XIV)の化合物を生じる工程；および

(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(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を含む方法を目的とする。

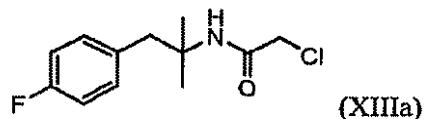
【0069】

さらなる実施形態において、本発明は、式(XIIa)：

20

【0070】

【化21】



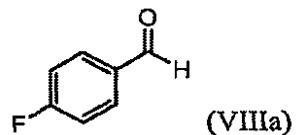
30

の化合物の調製方法であって、

(a) 式(VIIIa)：

【0071】

【化22】

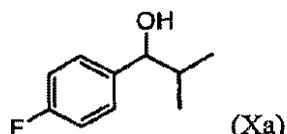


40

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(Xa)：

【0072】

【化23】



50

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(前記酸およびクロロアセトニトリルの、特別な順序をともなわない順次投与および同時投与の両方が考えられる)を含む方法を目的とする。

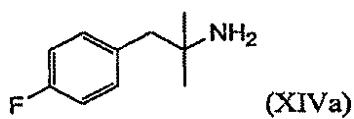
【0073】

別の実施形態において、本発明は、式(XIVa)の化合物、または製薬的に許容しうるこれの塩：

【0074】

【化24】

10



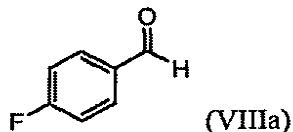
の調製方法であって、

(a) 式(VIIIa)：

【0075】

【化25】

20

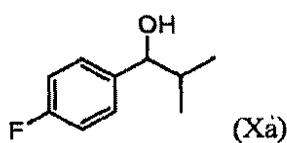


の化合物を、イソプロピルマグネシウムハライド、イソプロピルリチウム、ジイソプロピル亜鉛、およびイソプロピル亜鉛ハライドからなる群から選択された有機金属化合物、好ましくはイソプロピルマグネシウムクロライドで処理して、式(Xa)：

【0076】

【化26】

30



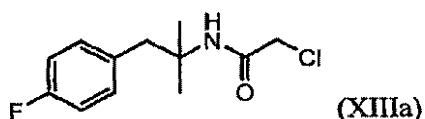
の化合物をもたらす工程；

(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して(前記酸およびクロロアセトニトリルの、特別な順序をともなわない順次投与および同時投与の両方が考えられる)、式(XIIIa)：

【0077】

【化27】

40



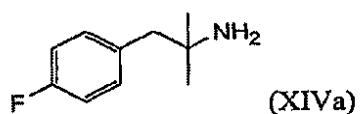
の化合物を生じる工程；

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

50

【0078】

【化28】



の化合物を生じる工程；および

(d) 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を含む方法を目的とする。

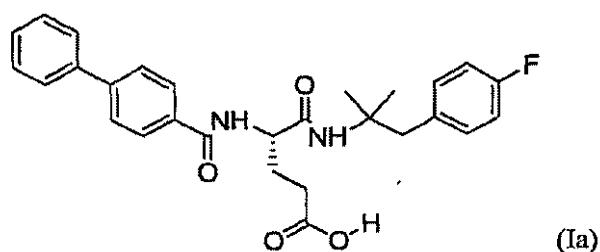
10

【0079】

さらに別の実施形態において、本発明は、式(Ia)：

【0080】

【化29】



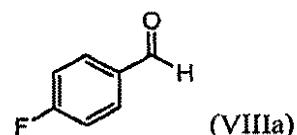
20

の化合物の調製方法であって、

(a) 式(VIIIa)：

【0081】

【化30】

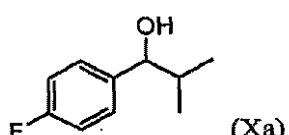


30

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(Xa)：

【0082】

【化31】



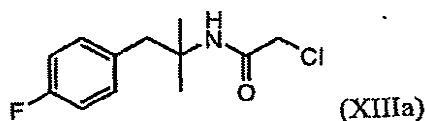
40

の化合物をもたらす工程；

(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して（前記酸およびクロロアセトニトリルの、特別な順序をともなわない順次投与および同時投与の両方が考えられる）、式(XIIIa)：

【0083】

【化32】

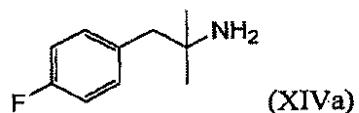


の化合物を生じる工程；

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

【0084】

【化33】



の化合物を生じる工程；

(d) 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；

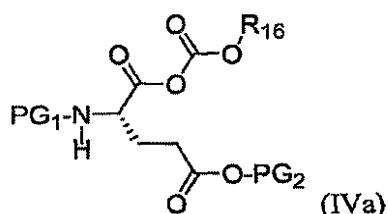
(e) 式(XIVa)を有する化合物、またはその製薬的に許容しうる塩を、式(Ia)の化合物、または製薬的に許容しうるこれの塩に転化する工程であって、場合によりさらに次の工程を含む工程(e)：

(f) 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)：

【0085】

【化34】

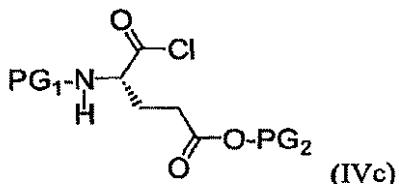


の化合物、

(ii) 式(IVc)：

【0086】

【化35】



の化合物、および

(iii) 式(IIa)：

【0087】

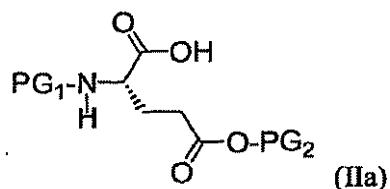
10

20

30

40

【化36】



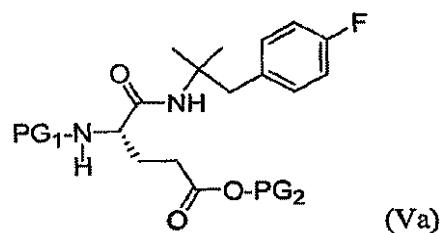
の化合物

からなる群から選択された化合物で処理して、式(Va)：

10

【0088】

【化37】



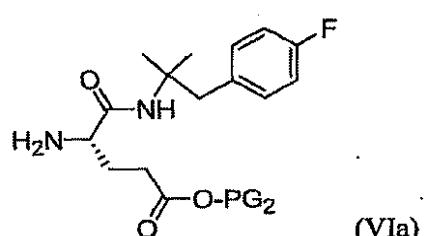
20

の化合物を生じる工程；

(g) 式(Va)の化合物のアミン保護基を除去して、式(VIa)：

【0089】

【化38】



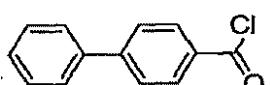
30

の化合物を生じる工程；

(h) 式(VIa)の化合物を、

【0090】

【化39】

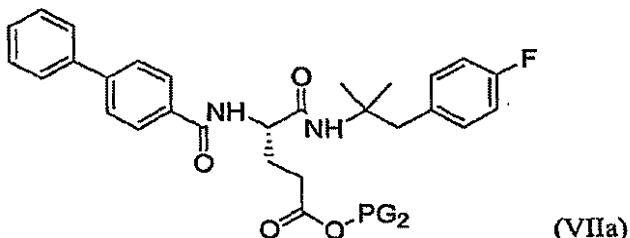


の式を有する酸塩化物で、塩基の存在下に処理して、式(VIIa)：

40

【0091】

【化40】



10

の化合物を生じる工程；および

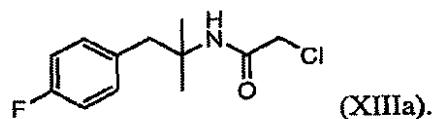
(i) 式(VIIIa)の化合物のカルボン酸保護基を除去して、式(Ia)：
の化合物を生じる工程
を含む方法を目的とする。

【0092】

さらなる実施形態において、本発明は、式(XIIIa)：

【0093】

【化41】



20

の化合物も目的とする。

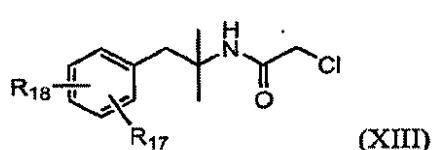
【0094】

さらに別の実施形態において、本発明は、式(XIII)：

【0095】

【化42】

30



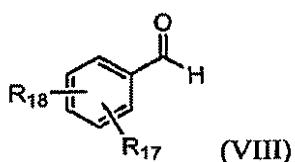
の化合物であって、

(a) 式(VIII)：

【0096】

【化43】

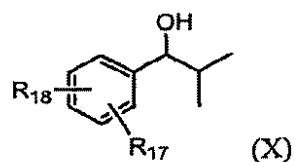
40



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)：

【0097】

【化44】



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（前記酸およびクロロアセトニトリルの、特別な順序をともなわない順次投与および同時投与の両方が考えられる）
を含む方法によって調製された化合物も目的とする。

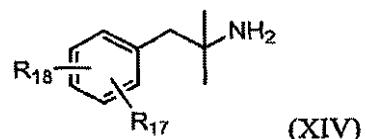
10

【0098】

さらに別の実施形態において、本発明は、式(XIV)：

【0099】

【化45】



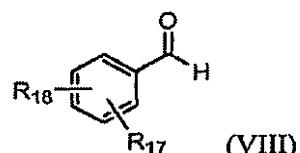
20

の化合物、または製薬的に許容しうるこれの塩であって、

(a) 式(VIII)：

【0100】

【化46】

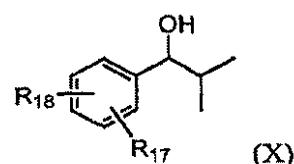


30

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)：

【0101】

【化47】



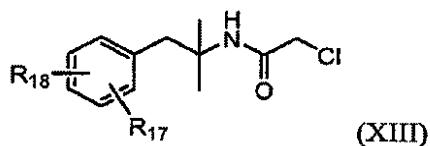
40

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（前記酸およびクロロアセトニトリルの、特別な順序をともなわない順次投与および同時投与の両方が考えられる）、式(XIII)：
：

【0102】

【化48】



の化合物を生じる工程；

(c) 式(XIIII)の化合物を、塩基および／またはチオウレア、好ましくはチオウレアで処理して、式(XIV)の化合物を生じる工程；および

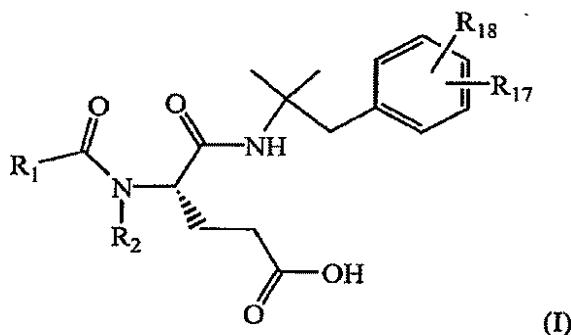
(b) 場合により、式(XIV)の化合物を製薬的に許容しうる酸で処理して、式(XIV)の化合物の対応する製薬的に許容しうる塩をもたらす工程を含む方法によって調製された化合物も目的とする。

【0103】

さらに別の実施形態において、本発明は、式(I)：

【0104】

【化49】



20

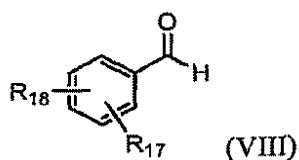
の化合物であって、

(a) 式(VIIII)：

【0105】

【化50】

30

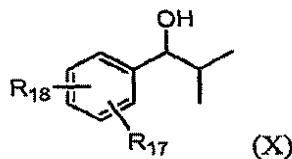


の化合物を、イソプロピルマグネシウムハライド、イソプロピルリチウム、ジイソプロピル亜鉛、およびイソプロピル亜鉛ハライドからなる群から選択された有機金属化合物、好ましくはイソプロピルマグネシウムクロライドで処理して、式(X)：

【0106】

【化51】

40



の化合物をもたらす工程；

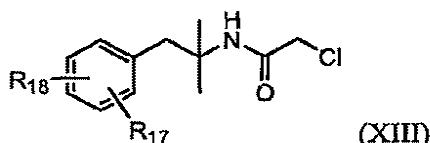
(b) 式(X)の化合物を、少なくとも1つの酸およびクロロアセトニトリルで、リッター反応を実施するための条件下に処理して(前記酸およびクロロアセトニトリルの、特

50

別な順序をともなわない順次投与および同時投与の両方が考えられる)、式(XIII)：

【0107】

【化52】



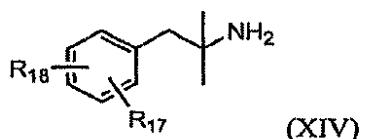
10

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、好ましくはチオウレアで処理して、式(XIV)：

【0108】

【化53】



20

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の塩に転化する工程であって、場合によりさらに次の工程を含む工程(e)：

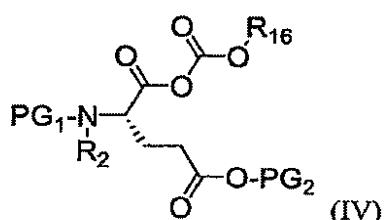
(f) 式(XIV)の化合物またはその製薬的に許容しうる塩を、

(i) 式(IV)：

【0109】

【化54】

30



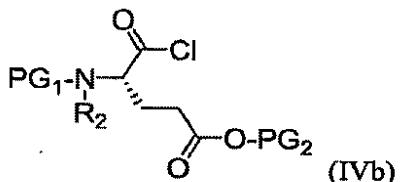
の化合物、

(ii) 式(IVb)：

40

【0110】

【化55】



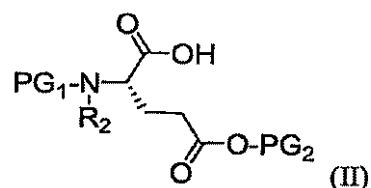
の化合物、および

(iii) 式(II)：

50

【0 1 1 1】

【化 5 6】



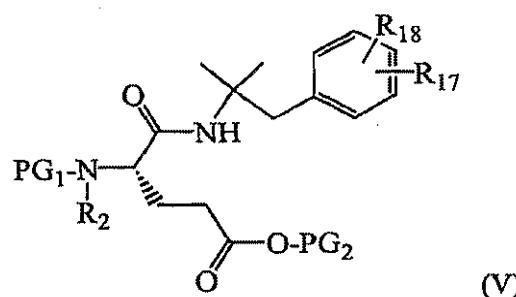
の化合物

からなる群から選択された化合物で処理して、式(V)：

10

【0 1 1 2】

【化 5 7】



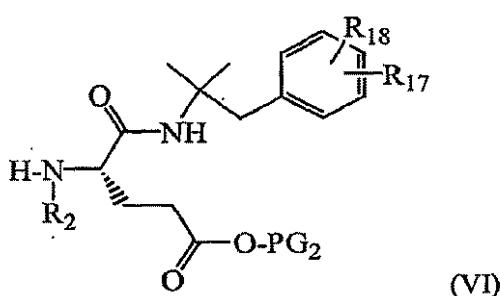
20

の化合物を生じる工程；

(g) 式(V)の化合物のアミン保護基を除去して、式(VI)：

【0 1 1 3】

【化 5 8】



30

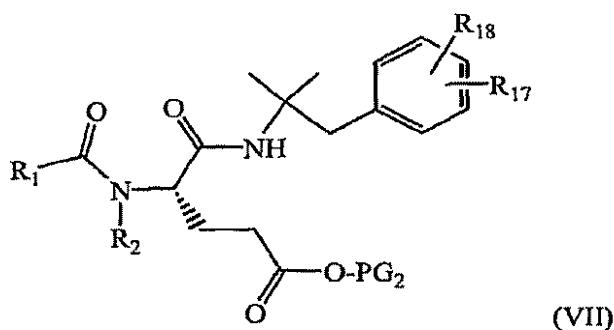
の化合物を生じる工程；

(h) 式(VI)の化合物を、R1-C(=O)-Clの式を有する酸塩化物で、塩基の存在下に処理して、式(VII)：

【0 1 1 4】

【化 5 9】

40



50

の化合物を生じる工程；および

(i) 式(VIII)の化合物のカルボン酸保護基を除去して、式(I)の化合物を生じる工程

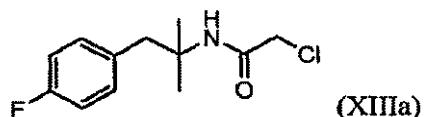
を含む方法によって調製された化合物を目的とする。

【0115】

さらに別の実施形態において、本発明は、式(XIIIA)：

【0116】

【化60】

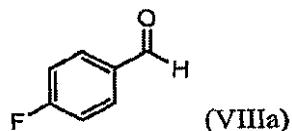


の化合物であって、

(a) 式(VIIIa)：

【0117】

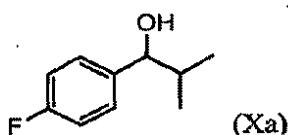
【化61】



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(Xa)：

【0118】

【化62】



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（前記酸およびクロロアセトニトリルの、特別な順序をともなわない順次投与および同時投与の両方が考えられる）

を含む方法によって調製された化合物も目的とする。

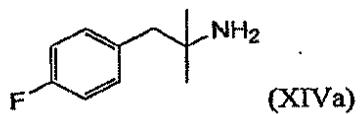
【0119】

さらに別の実施形態において、本発明は、式(XIVa)

の化合物、または製薬的に許容しうるこれの塩であって、

【0120】

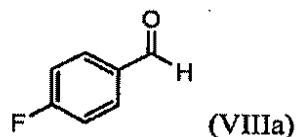
【化63】



(a) 式(VIIIa)：

【0121】

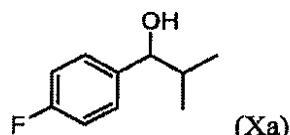
【化64】



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(Xa)：

【0122】

【化65】

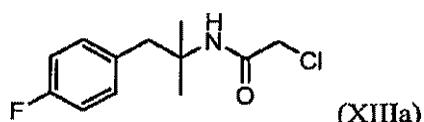


の化合物をもたらす工程；

(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して(前記酸およびクロロアセトニトリルの、特別な順序をともなわない順次投与および同時投与の両方が考えられる)、式(XIIIa)：

【0123】

【化66】

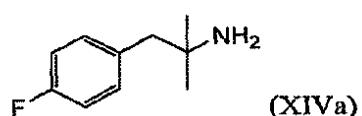


の化合物を生じる工程；

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

【0124】

【化67】



の化合物を生じる工程；および

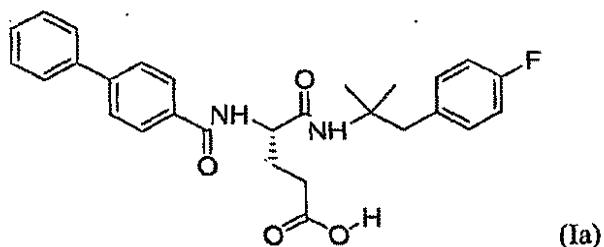
(d) 場合により、式(XIVa)の化合物を製薬的に許容しうる酸で処理して、式(XIVa)の化合物の対応する製薬的に許容しうる塩をもたらす工程を含む方法によって調製されたものも目的とする。

【0125】

さらに別の実施形態において、本発明は、式(Ia)：

【0126】

【化68】



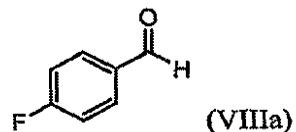
の化合物であって、

10

(a) 式(VIIIa)：

【0127】

【化69】

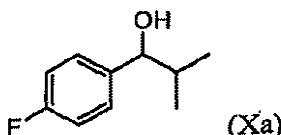


の化合物を、イソプロピルマグネシウムハライド、イソプロピルリチウム、ジイソプロピル亜鉛、およびイソプロピル亜鉛ハライドからなる群から選択された有機金属化合物、好ましくはイソプロピルマグネシウムクロライドで処理して、式(Xa)：

20

【0128】

【化70】



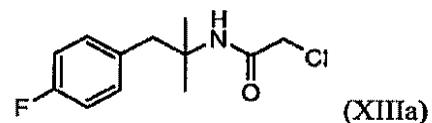
の化合物をもたらす工程；

30

(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して（前記酸およびクロロアセトニトリルの、特別な順序をともなわない順次投与および同時投与の両方が考えられる）、式(XIIIa)：

【0129】

【化71】



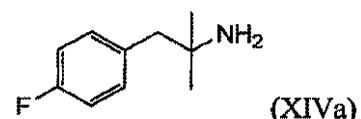
40

の化合物を生じる工程；

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

【0130】

【化72】



の化合物を生じる工程；

50

(d) 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；

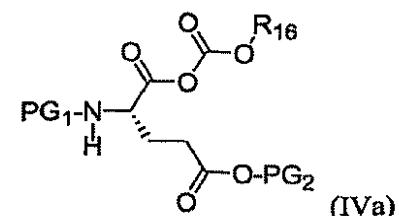
(e) 式(XIVa)を有する化合物、またはその製薬的に許容しうる塩を、式(Ia)の化合物、または製薬的に許容しうるこれの塩に転化する工程であって、場合によりさらに次の工程を含む工程(e)：

(f) 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)：

【0131】

【化73】



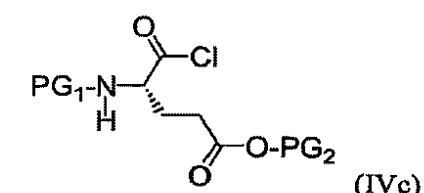
10

の化合物、

(ii) 式(IVc)：

【0132】

【化74】



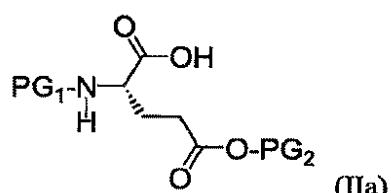
20

の化合物、および

(iii) 式(IIa)：

【0133】

【化75】



30

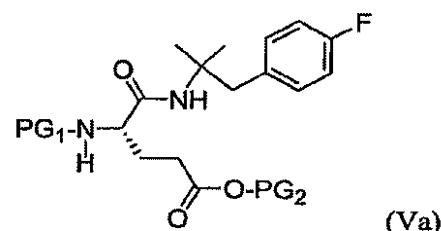
の化合物

からなる群から選択された化合物で処理して、式(Va)：

【0134】

【化76】

40



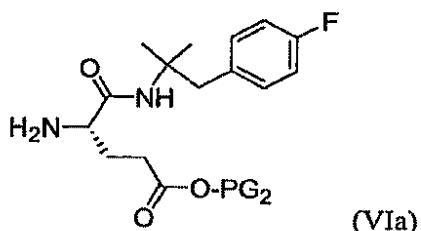
50

の化合物を生じる工程；

(g) 式(Va)の化合物のアミン保護基を除去して、式(VIa)：

【0135】

【化77】



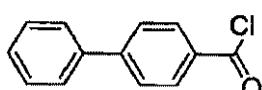
10

の化合物を生じる工程；

(h) 式(VIa)の化合物を、

【0136】

【化78】

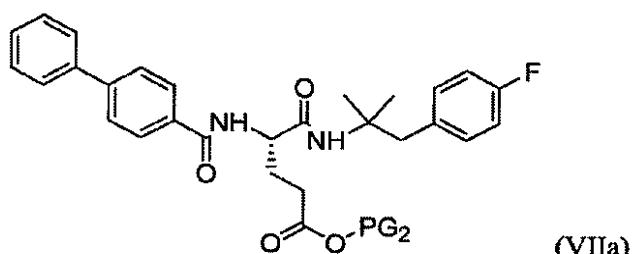


20

の式を有する酸塩化物で、塩基の存在下に処理し、式(VIIa)：

【0137】

【化79】



30

の化合物を生じる工程；および

(i) 式(VIIa)の化合物のカルボン酸保護基を除去して、式(Ia)の化合物を生じる工程

を含む方法によって調製された化合物を目的とする。

【0138】

調製方法

本発明の化合物、および本発明の化合物の製薬的に許容しうる塩は、商業的に入手しうる化合物、公知化合物、または公知方法によって調製された化合物から出発して、多様な方法を用いて調製することができる。本発明の化合物の多くの一般的な合成経路が、次の図式に含まれる。これらの図式において示されていない保護および脱保護工程が、これらの合成に必要とされることがあること、および工程の順序が、標的分子中の官能基を収容するために変更されてもよいことは、当業者によって理解される。

40

【0139】

図式2は、式(VIII)の化合物からの式(XIV)の化合物の合成を示している。式(VIII)の化合物は、商業的に入手可能であるか、または当業者によって調製される。式(VIII)の化合物は、有機金属化合物、例えば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、好ましくはイソプロピルマグネシウムクロライドと反応して、式(X)の化合物を生じ

50

うる。前記有機金属化合物に好ましいハライドは、プロマイドおよびクロライドである。リッター反応を実施するための条件下に、少なくとも1つの酸（例えば硫酸、または冰酢酸および硫酸）およびクロロアセトニトリルでの式(X)の化合物の処理は、式(XII)の化合物をもたらす。前記酸およびクロロアセトニトリルは、特別な順序をともなわずに順次投与されてもよく、または同時投与されてもよい。おそらくは、式(X)のベンジルアルコールの酸処理は、式(XI)のカルボカチオンを生じ、これは式(XII)のカルボカチオンへ再配列する。場合により、式(X)のベンジルアルコールは、少なくとも1つの酸で処理した時、式(XII)のカルボカチオンを形成する前に、対応スチレン誘導体（すなわちヒドロキシ基の排除生成物）へ転化されうる。

【0140】

10

式(XII)のカルボカチオンはさらに、クロロアセトニトリルと反応して、式(XIV)のクロロアセトアミドを生じうる。これは、塩基および／またはチオウレア、好ましくは単にチオウレアとの反応によって、式(XIV)の第三アミンへ転化されうる。前記塩基は、好ましくは水性塩基、例えば水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムである。場合により、式(XIV)の第三アミンはさらに、製薬的に許容しうる酸、例えば塩酸との反応によって、製薬的に許容しうる塩へ転化されうる。

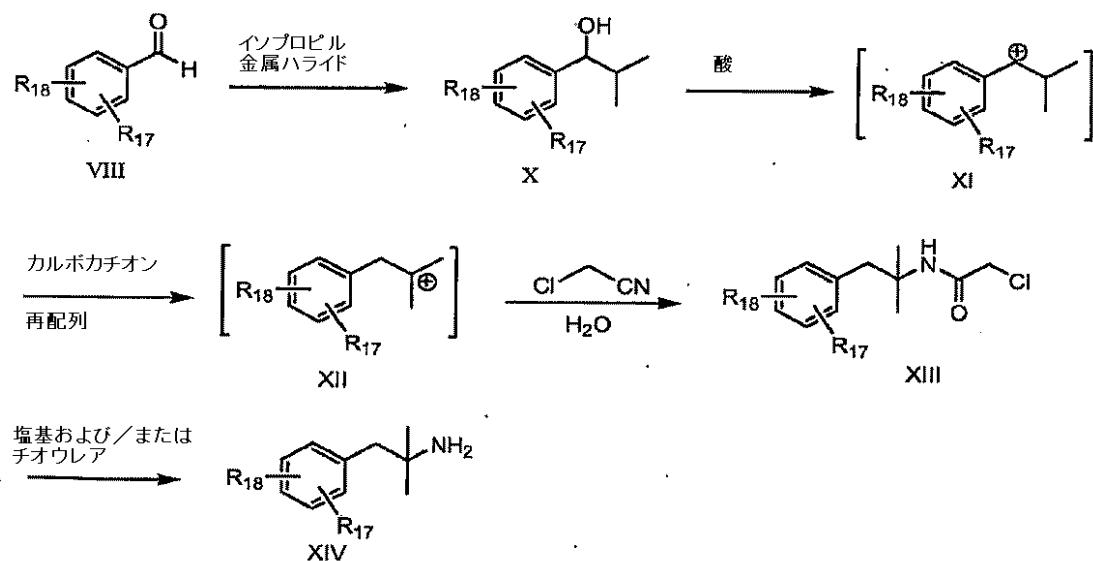
【0141】

図式2

【0142】

【化80】

20



30

【0143】

図式3は、式(XIV)の化合物、または製薬的に許容しうるこれの塩からの式(I)の化合物の合成を記載している。式(XIV)のアミンは、(i)式(IV)の化合物；または(ii)式(IVb)の化合物、または(iii)式(II)の化合物と、塩基および／またはペプチドカップリング試薬の存在下にカップリングされて、式(V)の化合物を生じうる。ペプチドカップリング試薬の非限定例は、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド[DCC]、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドハイドロクロライド[EDCI]、およびBodanskyおよびBodansky、「ペプチド合成の実施(Practice of Peptide Synthesis)」、2nd ed., Springer-Verlag, Berlin (1994)に引用されているものを含む。この開示は、その全体が参照して本明細書に組み込まれる。式(V)の化合物のアミン塩基での処理は、PG₁のアミン保護基を切断して、式(VI)の化合物をもたらしうる。例えばジエチルアミン、ピペリジン、モルホリン、ジシ

40

50

クロヘキシルアミン、p-ジメチルアミノピリジン、またはジイソプロピルエチルアミンを含む多様なアミン塩基を、溶媒、例えばアセトニトリルまたはD M F 中で用いることができる。

【0144】

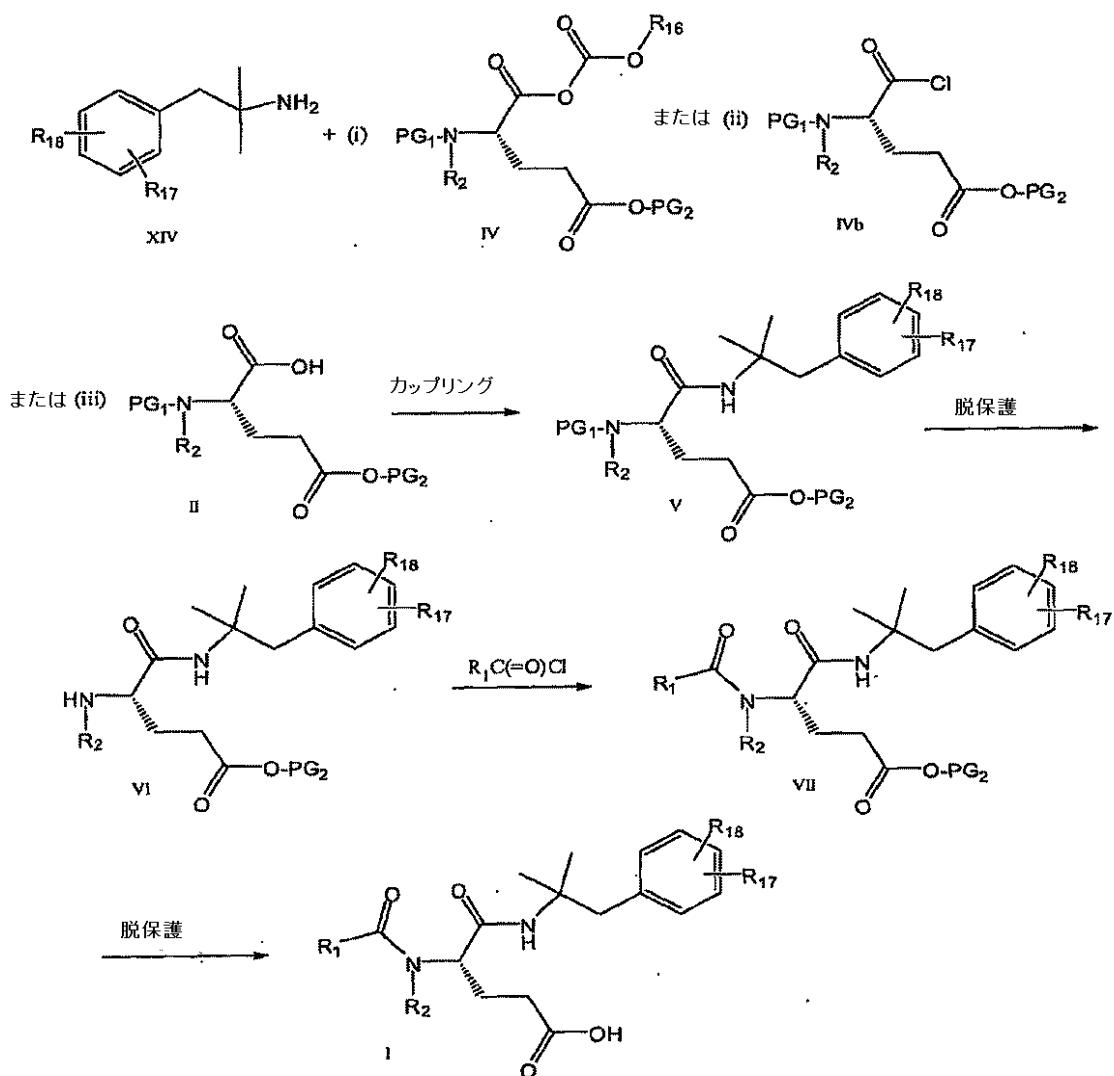
式(VI)の化合物と式R₁COC₁の酸との、塩基の存在下におけるカップリングは、式(VII)の化合物を生じる。式(VII)の化合物のカルボン酸保護基は、切斷されて式(I)の化合物を生じうる。切斷工程は、TFA、NaOH、LiOH、炭酸カリウムなどを用いて実施することができる。

【0145】

図式3

【0146】

【化81】



【0147】

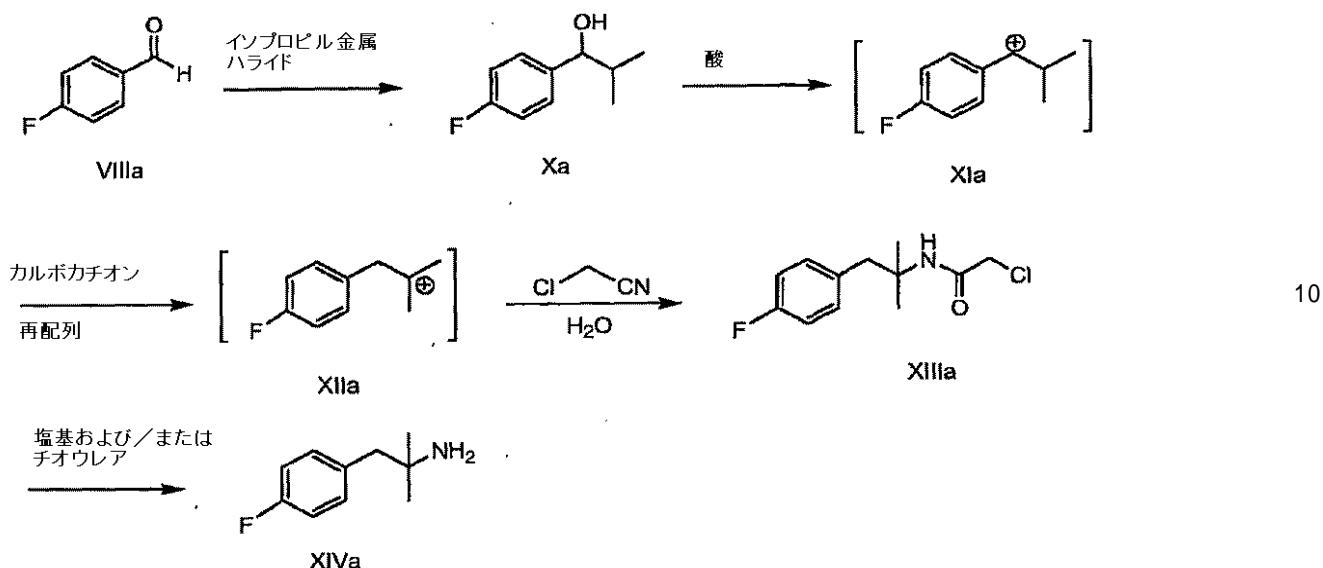
図式4はさらに、図式2に記載されている方法と類似の方法を用いて、式(VIIa)の化合物からの(XIVa)の化合物または製薬的に許容しうるこれの塩の合成を示している。

【0148】

図式4

【0149】

【化 8 2】



【0150】

図式5はさらに、図式3に記載されている方法と類似の方法を用いて、式(XIVa)の化合物または製薬的に許容しうるこれの塩からの式(Ia)の化合物の合成を示している。式(VIIIA)の化合物のカルボン酸保護基は、切断されて式(Ia)の化合物を生じうる。切断工程は、TFAを用いて実施することができる。あるいはまた切断工程は、塩基、例えばNaOH、LiOH、炭酸カリウムなどを用いることによって、加水分解を介して実施することができる。出願者は、この脱保護工程が実施されるどのメカニズムによっても縛られたいわけではない。

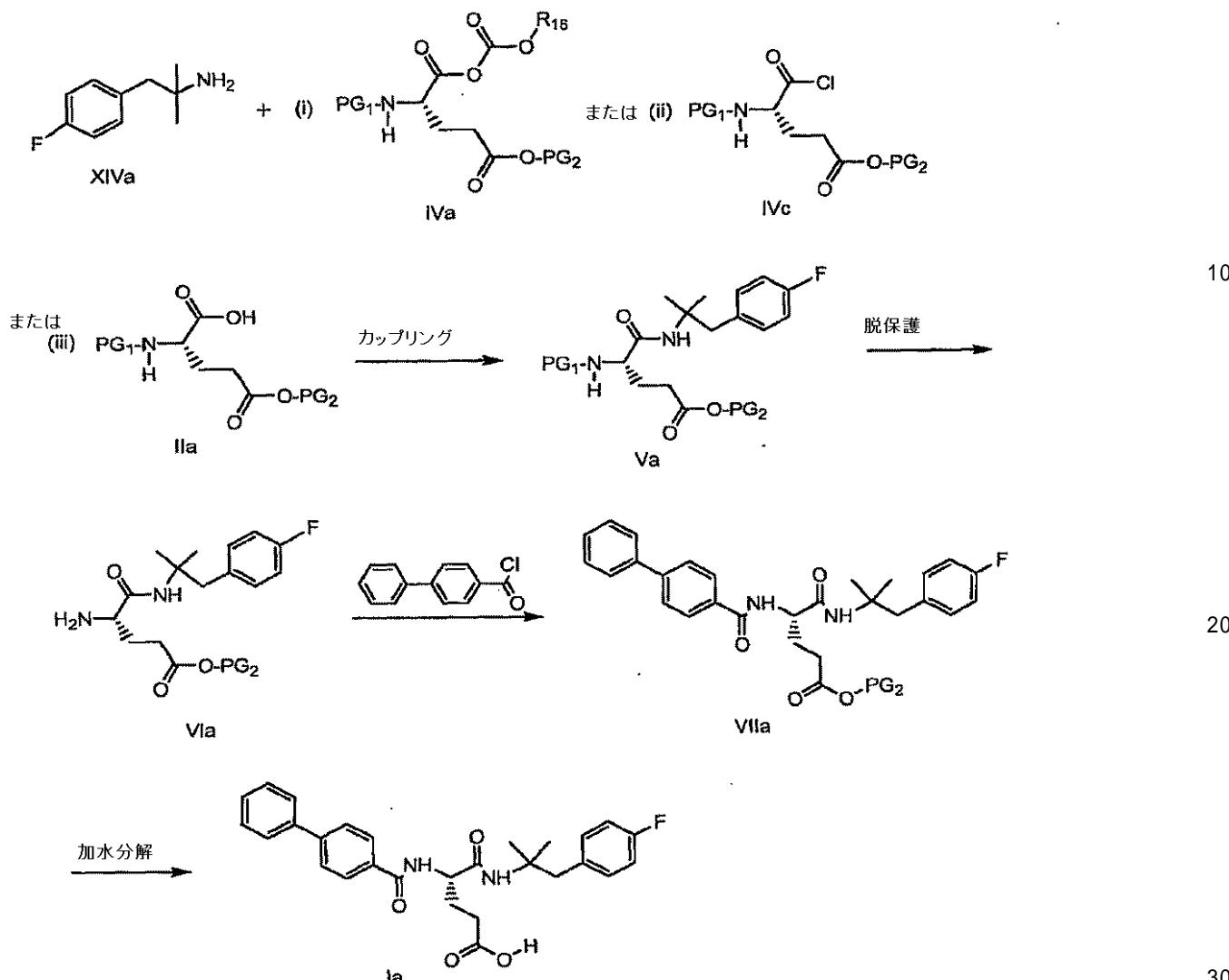
【0151】

図式5

【0152】

20

【化 8 3】



当業者なら、図式 2 ~ 5 は、本発明によるほかの化合物、および本発明による化合物の製薬的に許容しうる塩を生成するために適応させうることを理解するであろう。

【実施例】

【0 1 5 3】

ほかの記載がなければ、例えば下に示されている次の H P L C 条件が用いられた：

サンプル調製：最終生成物：2 mL のアセトニトリル中に 2 ~ 3 mg の固体を溶解する。

【0 1 5 4】

製造過程のサンプル：1 ~ 2 滴の酢酸を含有する 50 : 50 アセトニトリル : 水 2 mL 中に 1 ~ 2 滴の反応混合物を溶解する。

【0 1 5 5】

カラム：A g i l e n t E c l i p s e X D B - C 8 、 5 μ 、 4 . 6 \times 150 mm
温度 = 25

流量 : 1 . 5 mL / 分

移動相 : 溶媒 A = 95 % アセトニトリル / 5 % H₂O / 0 . 05 % TFA
溶媒 B = 95 % H₂O / 5 % アセトニトリル / 0 . 05 % TFA

タイムテーブル : 時間 溶媒 A 溶媒 B

0 . 0 0	1 0 . 0 %	9 0 . 0 %
1 5 . 0 0 分	1 0 0 . 0 %	0 . 0 0 %

停止時間 = 20 . 0 分

40

50

後時間 = 5 . 0 分

検出器 : シグナル = 2 2 0 n m 、 B w = 4 ; 対照 = 3 6 0 n m 、 B w = 1 0 0

ピーク幅 > 0 . 1 分

スリット = 4 n m

注入 = 5 μ l。

【 0 1 5 6 】

(実施例 1)

1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 1 - プロパノールの調製

4 - フルオロベンズアルデヒド (1 8 6 . 0 グラム、 1 . 5 0 モル) が、 約 0 ~ 1 0 に維持されたテトラヒドロフラン (2 . 0 M 、 7 8 7 . 8 グラム、 1 . 6 2 モル) 中の塩化イソプロピルマグネシウムの溶液へ一滴ずつ添加された。添加の終了後、反応混合物は、約 2 時間 0 ~ 1 0 で攪拌するままにされた。
10

【 0 1 5 7 】

反応混合物は、約 7 0 分間にわたって、約 5 ~ 1 5 に維持された水 (1 . 0 6 L) 中の氷酢酸 (1 2 6 m l) の溶液が入っている 3 リットル 4 つ口丸底フラスコ (機械的攪拌機、 温度プローブ、 および窒素流入口を備えている) 中に移された。フラスコおよび急冷容器中への移送ラインは、 T H F で灌ぎ洗いされた。結果として生じる 2 相混合物は、約 5 ~ 1 5 で約 1 5 分間攪拌するままにされ、ついでこれらの相が分離された。有機相は、ついで 5 % N a C 1 溶液で洗浄された。
20

【 0 1 5 8 】

有機相は、減圧下に濃縮された。氷酢酸 (2 5 3 グラム、 2 4 2 m l) が濃縮物へ添加され、これはついでさらに減圧下に濃縮されると、酢酸 (3 5 9 グラム、 3 3 8 m l) 中の溶液として 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 1 - プロパノールを生じた。この溶液は、さらなる精製を行なわずに、次の合成工程において用いられた。 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 1 - プロパノールの H P L C 保持時間 = 9 . 6 5 分。
20

【 0 1 5 9 】

(実施例 2)

クロロ - N - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 1 - ジメチルエチル] アセトアミドの調製

5 0 0 m l の 4 つ口丸底フラスコに、機械的攪拌機、温度プローブ、窒素流入口、および 1 2 5 - m l 液体添加漏斗を備えさせた。このフラスコに、第一工程において調製された、酢酸 (1 3 5 グラム、 1 2 7 m L) 中の 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 1 - プロパノールの溶液を装入した。ついで氷酢酸 (9 0 グラム、 8 5 . 8 m l) が、フラスコへ装入された。結果として生じた混合物は、約 0 ~ 5 へ冷却された。 1 2 5 - m l 液体添加漏斗に、 3 2 % 硫酸 (8 3 . 7 グラム) が装入された。硫酸は、反応混合物へ一滴ずつ添加された。この添加の間、反応温度は約 0 ~ 1 0 に維持された。添加の完了後、反応混合物は、約 4 0 分にわたって約 2 0 ~ 2 5 に加温するままにされ、ついで 2 0 時間にわたって約 2 0 ~ 2 5 で攪拌された。反応混合物はついで、約 5 5 分間にわたって、クロロアセトニトリル (6 3 . 0 グラム) が入っている 5 0 0 - m l 丸底フラスコ中に移された。この添加の間、反応温度は約 2 0 ~ 3 0 に維持された。添加の完了後、結果として生じた混合物は、約 3 時間、約 2 0 ~ 3 0 で攪拌するままにされた。反応の完了は、 H P L C によって評価された。
30
40

【 0 1 6 0 】

反応が完了した時、混合物は、 2 0 分間にわたって、約 0 ~ 5 で、水 (4 7 0 m l) 、トルエン (6 2 m l) 、およびヘプタン (6 2 m l) の混合物が入っている 3 リットル丸底フラスコ中に移された。移送の間、抜き出された混合物は、約 0 ~ 1 0 に維持された。移送が完了した後、結果として生じた 2 相混合物は、約 5 分間攪拌され、ついで相分離するままにされた。下部水相が取り出され、ついで有機相が、 5 % 塩化ナトリウム溶液、ついで水で連続的に洗浄された。ヘプタン (1 7 8 グラム) が有機相へ添加され、ついで混合物が減圧下に蒸留され、約 5 3 m l の蒸留物が取り出された。バッヂは、約 2 0 ~
50

25 でゆっくりと冷却するままにされた。混合物が約29に達した時、生成物は結晶化を開始した。混合物は、約20～25で約16時間攪拌するままにされ、ついで約0～5へ冷却された。混合物が濾過され、生成物がヘプタンで洗浄された。生成物が乾燥されると、クロロ-N-[2-(4-フルオロフェニル)-1,1-ジメチルエチル]アセトアミドを白色固体として生じた(60.11グラム、96.4%HPLC面積)。HPLC保持時間=10.32分。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.26 (s, 1H), 7.13-7.06 (m, 2H), 7.01-6.95 (m, 2H), 6.17 (br s, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.03 (s, 2H), 1.36 (s, 6H)。

10

【0161】

(実施例3)

2-(4-フルオロフェニル)-1,1-ジメチルエチルアミンハイドロクロライドの調製

エタノール(125ml)および酢酸(55ml)中のクロロ-N-[2-(4-フルオロフェニル)-1,1-ジメチルエチル]アセトアミド(71.4g、0.293モル)の溶液が、約78～86でエタノール(125ml)中のチオウレア(26.7g、0.351モル)の攪拌懸濁液へ一滴ずつ添加された。結果として生じた混合物は、約80～86で4時間攪拌するままにされた。反応は、HPLCによって、完了について監視された。

20

【0162】

反応が完了した時、混合物は約20～25へ冷却され、ついで濾過された。反応フラスコおよびフィルター-ケーキがエタノールで濯ぎ洗いされ、ついで濾過物は、真空下に濃縮された。水(約200ml)およびトルエン(約200ml)が添加され、これらの層は完全に混合された。これらの相が分離され、上部有機相が廃棄された。トルエン(約400ml)が下部水相へ添加され、結果として生じた混合物が、約5～10へ冷却された。水酸化ナトリウム溶液(50%w/w、約50ml)が一滴ずつ添加され、水相のpHを約13～14へ調節した。これらの相が分離され、ついで上部有機相が水で洗浄された。塩酸溶液(37%、53g、44ml、0.44モル)が有機溶液へ添加され、ついで混合物が、真空下に約500ml容積へ濃縮された。濃縮の間、水が除去され、生成物が沈殿を開始した。生成物混合物が約15へ冷却され、ついで濾過された。生成物ケーキが、トルエンで濯ぎ洗いされ、ついで乾燥されると、2-(4-フルオロフェニル)-1,1-ジメチルエチルアミンハイドロクロライドを生じた(43.6グラム、87%HPLC面積)。HPLC保持時間=4.6分。

30

¹H NMR: (DMSO-d₆, 2滴のD₂Oを有する, 300 MHz): 7.31-7.16 (m, 4H), 2.86 (s, 2H), 1.20 (s, 6H)。

30

【0163】

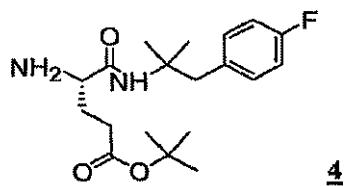
(実施例4)

4(S)-アミノ-4-[2-(4-フルオロ-フェニル)-1,1-ジメチル-エチルカルバモイル]-酪酸第三ブチルエステル(化合物4)の調製

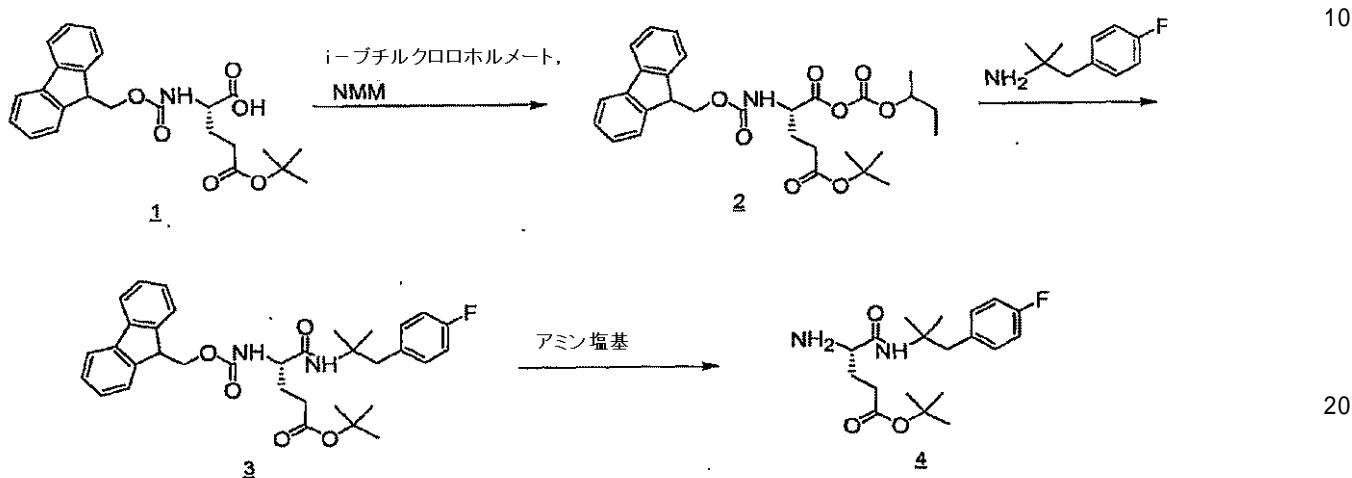
40

【0164】

【化 8 4】



図式 6



化合物 1 [2 (S) - (9 H - フルオレン - 9 - イルメトキシカルボニルアミノ) - ペンタンジオン酸 5 - 第三 - プチルエステル] (161 g) が、トルエン (1 L) 中に懸濁された。イソブチルクロロホルム (59.5 g) 、 N - メチルモルホリン (91.7 g) 、および 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミン (ハイドロクロライド塩としての 88.7 g) が、 5 ~ 15 ℃ で順次添加された。反応が約 1 時間後に完了した後、トルエン溶液が水で洗浄され、ジエチルアミン (66.2 g) で処理され、脱保護が完了するまで (2 ~ 12 時間) 周囲温度で攪拌された。生成物が、 2 N 塩酸で抽出され、副生物がヘプタンでの抽出によって除去された。結果として生じた水溶液は、炭酸カリウムで処理され、 t - ブチルメチルエーテル (T B M E) で抽出されると、化合物 4 を T B M E 中の溶液として生じた。

【0165】

化合物 4 の代替合成 : 化合物 1 [2 (S) - (9 H - フルオレン - 9 - イルメトキシカルボニルアミノ) - ペンタンジオン酸 5 - 第三 - プチルエステル] (1 g 、 2.3 ミリモル) が、 T H F (5 mL) および 1 滴の D M F と組み合わされ、 0 ℃ へ冷却された。塩化オキサリル (0.328 g 、 2.5 ミリモル) が添加され、この溶液は、濃縮されてフォームを形成する前、約 30 分間攪拌された。結果として生じたフォームは、 T H F 中に溶解され、 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミン (0.864 g 、 4.6 ミリモル) が添加された。反応が、 H P L C によって決定されたように完了した後、化合物 4 は、通常の水性後処理後に単離された。

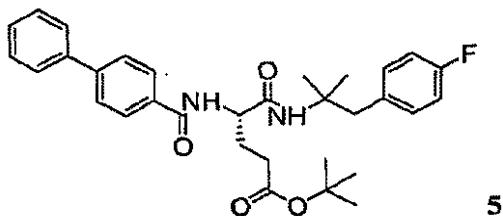
【0166】

(実施例 5)

4 (S) - [(ビフェニル - 4 - カルボニル) - アミノ] - 4 - [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 , 1 - ジメチル - エチルカルバモイル] - 酪酸第三ブチルエステル (化合物 5) の調製

【0167】

【化 8 5】



化合物 4 (561 g、強度 20%) の T B M E 溶液へ、15~35 でトリエチルアミン (64.6 g) およびビフェニルカルボニルクロライド (T H F 中に溶解された 58.9 g) が添加された。反応が完了した後 (1~18 時間) 、反応混合物は、希釈 H C l 溶液、重炭酸ナトリウム溶液、および水で洗浄され、濃縮され、化合物 5 が、I P A / 水混合物から白色結晶として沈殿した (131 g、77% 収率)。

N M R データ： 1.35 - s , 6 H , C H₃ ; 1.40 - s , 9 H , C H₃ ; 2.10 - m , 2 H , C H₂ ; 2.20 - 2.30 - m , 2 H , C H₂ , 2.90 - 3.10 - m , 2 H , C H₂ ; 4.50 - m , 1 H , C H ; 6.80 - 7.80 - m , 13 H , Ph ; 7.90 - d , 1 H , N H 。

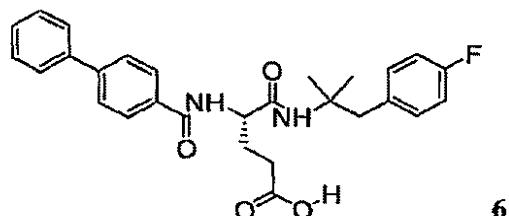
【0168】

(実施例 6)

4 (S) - [(ビフェニル - 4 - カルボニル) - アミノ] - 4 - [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1,1 - ジメチル - エチルカルバモイル] - 酪酸 (化合物 6) の調製

【0169】

【化 8 6】



トルエン (325 ml) 中の化合物 5 (100 g) の懸濁液へ、5~20 でトリフルオロ酢酸 (T F A 、 313 g) が添加された。結果として生じた溶液は、反応が完了するまで (4~6 時間) 周囲温度で攪拌された。T F A が真空蒸留によって除去され、溶液が酢酸エチルで希釈され、水性酢酸カリウムで洗浄され、結晶化は、ヘプタンを添加することによって達成され、化合物 6 が白色固体として生じた (82.7 g 、収率 92% ；純度 - 99.8% (H P L C 面積 %) ；強度 - 98.0% ；e e - 99.0%)。

N M R データ： 1.37 , 1.45 - s , 6 H , C H₃ ; 2.10 - m , 2 H , C H₂ ; 2.35 - 2.60 - m , 2 H , C H₂ ; 2.80 - 3.10 - d , 2 H , C H₂ ; 4.80 - q , 1 H , C H ; 6.80 - 7.80 - m , 13 H , Ph ; 7.90 - s , 2 H , N H 。

【0170】

本発明の特別な実施形態が例証され、記載されているが、様々なほかの変更および修正を、本発明の精神および範囲から逸脱することなく行なうことができる事が、当業者には明白であろう。したがって、この発明の範囲内にあるすべてのこのような変更および修正を、添付の特許請求の範囲においてカバーするものとする。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/012814

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07C233/05 C07C233/10 C07C233/43 C07C311/16 A61K31/16

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 A61K

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, 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	WO 2006/051373 A (PFIZER LTD [GB]; PFIZER [US]; GLOSSOP PAUL ALAN [GB]; LANE CHARLOTTE A) 18 May 2006 (2006-05-18) page 39, line 8 - page 39, line 31 the whole document	1-22
Y	JIRGENSONS A. ET AL: "A Practical Synthesis of tert-Alkylamines via the Ritter Reaction with Chloroacetonitrile" SYNTHESIS, vol. 12, 2000, - 2000 pages 1709-1712, XP002457261 example 3d; table 1	1-22
	-/-	

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

2 November 2007

15/11/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Timmermans, Michel

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2007/012814

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2007/044100 A (WYETH CORP [US]; MICHALAK RONALD S [US]; ZELDIS JOSEPH [US]; JENNINGS) 19 April 2007 (2007-04-19) cited in the application claims 15,17	1-22
P,X	WO 2007/008994 A (WYETH CORP [US]; SUM PHAIK-ENG [US]; HOW DAVID BRIAN [US]; SABATINI JO) 18 January 2007 (2007-01-18) cited in the application page 209; example 32	1-22
Y	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; Reaction ID 600012 GRIGNARD: XP002457398 Ref. 1110678, 551019 abstract	1-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2007/012814

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006051373 A	18-05-2006	NONE	
WO 2007044100 A	19-04-2007	NONE	
WO 2007008994 A	18-01-2007	AR 054631 A1	04-07-2007

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 C 237/06	(2006.01)	C 0 7 C 237/06
C 0 7 C 231/02	(2006.01)	C 0 7 C 231/02
C 0 7 C 237/22	(2006.01)	C 0 7 C 237/22
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 1/16	(2006.01)	A 6 1 P 1/16
A 6 1 P 1/02	(2006.01)	A 6 1 P 1/02
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 19/10	(2006.01)	A 6 1 P 19/10
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00 1 0 1
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 37/06
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 19/00	(2006.01)	A 6 1 P 19/00
A 6 1 K 31/197	(2006.01)	A 6 1 K 31/197

(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,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,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,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72) 発明者 ブルーム, デイビッド エム.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 07458, アッパー サドル リバー, サドル ホーン ドライブ 3

(72) 発明者 ドイル, ティモシー

アメリカ合衆国 ニュージャージー 07960, モリスタウン, ドラド ドライブ 91

(72) 発明者 ゼルディス, ジェセフ

アメリカ合衆国 ニューヨーク 10956, ニュー シティ, ロング クローブ ロード 195

(72) 発明者 ミカラク, ロナルド エス.

アメリカ合衆国 ニューヨーク 10920, コンガース, コーナーズ ロード 28

(72) 発明者 ジェニングス, メル

アメリカ合衆国 ニューヨーク 10928, ハイランド フォールズ, オニール コート 3

F ターム(参考) 4C206 AA01 AA04 FA45 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA33 ZA36 ZA45
 ZA59 ZA67 ZA68 ZA75 ZA81 ZA89 ZA94 ZA97 ZB08 ZB26
 ZC20 ZC35
 4H006 AA02 AC52 AC53 BE03 BE90 BJ50 BM10 BM30 BM71 BM72
 BS10 BT12 BU32 BV22 BV72

