

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5021141号
(P5021141)

(45) 発行日 平成24年9月5日(2012.9.5)

(24) 登録日 平成24年6月22日(2012.6.22)

(51) Int. Cl.		F I	
C O 7 D 239/10	(2006.01)	C O 7 D 239/10	
C O 7 D 403/06	(2006.01)	C O 7 D 403/06	C S P
C O 7 B 53/00	(2006.01)	C O 7 B 53/00	C

請求項の数 13 (全 14 頁)

(21) 出願番号	特願2002-523467 (P2002-523467)	(73) 特許権者	391008788
(86) (22) 出願日	平成13年8月29日 (2001. 8. 29)		アボット・ラボラトリーズ
(65) 公表番号	特表2004-507528 (P2004-507528A)		ABBOTT LABORATORIES
(43) 公表日	平成16年3月11日 (2004. 3. 11)		アメリカ合衆国 イリノイ州 アボット
(86) 国際出願番号	PCT/US2001/026898		パーク アボット パーク ロード 10
(87) 国際公開番号	W02002/018349		0
(87) 国際公開日	平成14年3月7日 (2002. 3. 7)	(74) 代理人	100062007
審査請求日	平成20年8月21日 (2008. 8. 21)		弁理士 川口 義雄
(31) 優先権主張番号	09/651, 919	(74) 代理人	100105131
(32) 優先日	平成12年8月31日 (2000. 8. 31)		弁理士 井上 満
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100113332
			弁理士 一入 章夫
		(74) 代理人	100114188
			弁理士 小野 誠

最終頁に続く

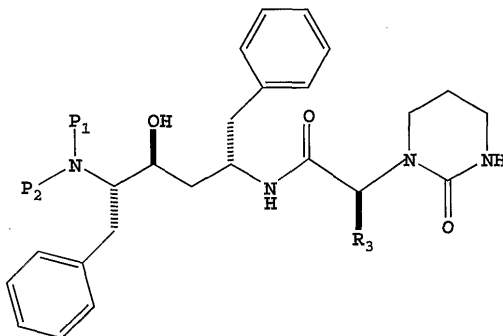
(54) 【発明の名称】 レトロウイルスプロテアーゼ阻害薬を調製するための方法および中間体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

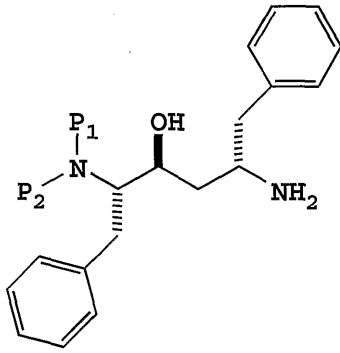
次式の化合物

【化1】



[式中、R₃ は、低級アルキル、ヒドロキシアルキル、またはシクロアルキルアルキルであり、P₁ および P₂ は、独立に、水素および N 保護基から選択される] を調製する方法であって、不活性溶媒中で次式の化合物

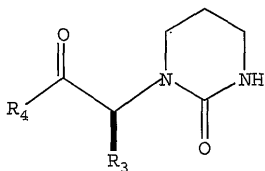
【化2】



10

[式中、 P_1 および P_2 は上記で定義したとおりである] を次式の化合物

【化3】



20

[式中、 R_3 は上記で定義したとおりであり、 R_4 は、環上窒素原子を介してカルボニル基に結合した含窒素複素環であり、その複素環は、イミダゾリル、ピロリル、ピラゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、インドリル、ベンズイミダゾリル、および、ベンゾトリアゾリルからなる群から選択される] と反応させることを含む方法。

【請求項2】

R_4 がイミダゾリルである請求項1に記載の方法。

【請求項3】

P_1 および P_2 がそれぞれベンジルであり、 R_3 が低級アルキルであり、 R_4 がイミダゾリルである、請求項1に記載の方法。

30

【請求項4】

P_1 および P_2 がそれぞれベンジルであり、 R_3 がイソプロピルであり、 R_4 がイミダゾリルである、請求項1に記載の方法。

【請求項5】

さらに水を含む請求項1に記載の方法。

【請求項6】

反応混合物の体積に対する水の重量の割合で 1% ~ 3% (重量/体積) の量の水が存在する、請求項5に記載の方法。

【請求項7】

(2S, 3S, 5S) - 2 - N, N - ジベンジルアミノ - 3 - ヒドロキシ - 5 - (2S - (1 - テトラヒドロ - ピリミド - 2 - オニル) - 3 - メチルプタノイル) アミノ - 1, 6 - ジフェニルヘキサン、および、(2S, 3S, 5S) - 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 5 - (2S - (1 - テトラヒドロ - ピリミド - 2 - オニル) - 3 - メチルプタノイル) アミノ - 1, 6 - ジフェニルヘキサンからなる群より選沢された化合物を調製する方法であって、不活性溶媒中で (2S, 3S, 5S) - 2 - N, N - ジベンジルアミノ - 3 - ヒドロキシ - 5 - アミノ - 1, 6 - ジフェニルヘキサンを、N - (2S - (1 - テトラヒドロ - ピリミド - 2 - オニル) - 3 - メチルプタノイル) イミダゾールと反応させることを含む方法。

40

【請求項8】

50

さらに水を含む請求項 7 に記載の方法。

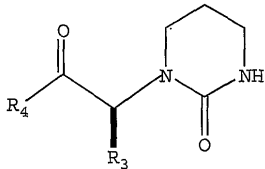
【請求項 9】

反応混合物の体積に対する水の重量の割合で 1 % ~ 3 % (重量 / 体積) の量の水が存在する請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

次式の化合物。

【化 4】



10

[式中、 R_3 は、低級アルキル、ヒドロキシアルキル、またはシクロアルキルアルキルであり、 R_4 は、イミダゾリル、ピロリル、ピラゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、テトラゾリル、インドリル、ベンズイミダゾリル、およびベンゾトリアゾリルからなる群から選択された、環上窒素原子を介してカルボニル基に結合している含窒素複素環である。]

【請求項 11】

R_3 が低級アルキルであり、 R_4 がイミダゾリルである請求項 10 に記載の化合物。

20

【請求項 12】

R_3 がイソプロピルであり、 R_4 がイミダゾリルである請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 13】

N - (2S - (1 - テトラヒドロ - ピリミド - 2 - オニル) - 3 - メチルブタノイル) イミダゾールである化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

技術分野

本発明は、HIVプロテアーゼ阻害薬の合成に使用する方法および中間体に関する。

30

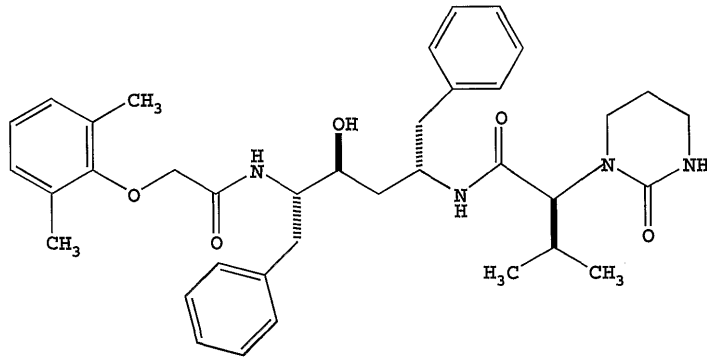
【0002】

発明の背景

ヒト免疫不全ウイルス (HIV) のプロテアーゼ阻害薬である化合物は、*in vitro* および *in vivo* での HIV プロテアーゼの阻害に有用であり、さらに HIV 感染の抑制に有用である。 HIV プロテアーゼ阻害薬の例には、次式 I の化合物が含まれ、

【0003】

【化 5】



10

I

またこれは、((2 S , 3 S , 5 S) - 2 - (2 , 6 - ジメチルフェノキシアセチル) - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 5 - (2 S - (1 - テトラヒドロピリミド - 2 - オニル) - 3 - メチル - ブタノイル) アミノ - 1 , 6 - ジフェニルヘキササンまたはロピナビルとして知られている。式 I の化合物およびその類似体を調製する方法は、1999年6月22日発行の米国特許第 5 , 9 1 4 , 3 3 2 号で提唱されているが、これを参照により本明細書に組み込む。

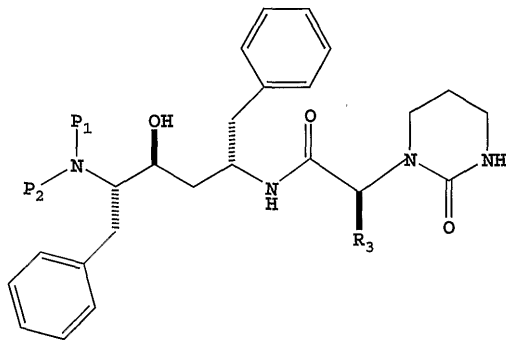
20

【 0 0 0 4 】

式 I の化合物およびその類似体の調製に有用な中間体は、次式 I I の化合物である。

【 0 0 0 5 】

【 化 6 】



30

II

[式中、R₃ は、低級アルキル、ヒドロキシアルキル、またはシクロアルキルアルキルであり、P₁ および P₂ は、独立に、水素および N 保護基から選択される。] 好ましい式 I I の化合物は、R₃ が低級アルキルであり、P₁ および P₂ が水素であるか、または P₁ および P₂ がベンジルである。より好ましい式 I I の化合物は、R₃ がイソプロピルであり、P₁ および P₂ が水素であるか、あるいは R₃ がイソプロピルであり、P₁ および P₂ がベンジルである。

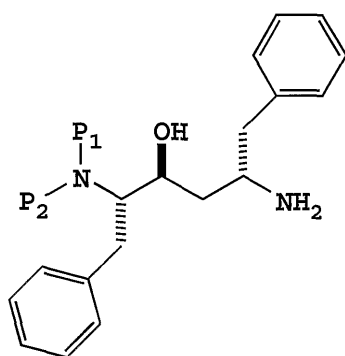
40

【 0 0 0 6 】

式 I I の化合物の調製方法は、米国特許第 5 , 9 1 4 , 3 3 2 号で開示されている。その方法は、次式 I I I の化合物

【 0 0 0 7 】

【 化 7 】



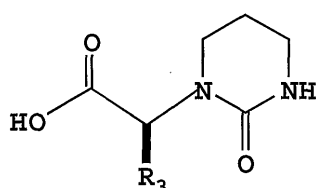
III

10

[式中、 P_1 は水素または N 保護基であり、 P_2 は N 保護基である] と、次式 IV の化合物

【 0 0 0 8 】

【 化 8 】



IV

20

[式中、 R_3 は、低級アルキル、ヒドロキシアルキル、またはシクロアルキルアルキルである]、その塩、またはその活性化エステルとの反応を含む。

【 0 0 0 9 】

好ましい式 III の化合物は、 P_1 および P_2 が N 保護基である。最も好ましい式 III の化合物は、 P_1 および P_2 がどちらもベンジルである。最高に好ましいものは、(2S, 3S, 5S) - 2 - N, N - ジベンジルアミノ - 3 - ヒドロキシ - 5 - アミノ - 1, 6 - ジフェニルヘキサンである式 III の化合物である。

30

【 0 0 1 0 】

好ましい式 IV の化合物は、 R_3 が低級アルキルである。最も好ましい式 IV の化合物は、 R_3 がイソプロピルである。同様に好ましいものは、式 IV の化合物の酸塩化物誘導体である。最高に好ましいものは、2S - (1 - テトラヒドロ - ピリミド - 2 - オニル) - 3 - メチル酪酸である式 IV の化合物および 2S - (1 - テトラヒドロ - ピリミド - 2 - オニル) - 3 - メチルプタノイルクロリドである式 IV の化合物である。

【 0 0 1 1 】

開示されている方法では、適切な溶媒 (酢酸エチルまたは酢酸エチル / DMF) 中で、塩基としてイミダゾールを用い、(2S, 3S, 5S) - 2 - N, N - ジベンジルアミノ - 3 - ヒドロキシ - 5 - アミノ - 1, 6 - ジフェニルヘキサンを 2S - (1 - テトラヒドロ - ピリミド - 2 - オニル) - 3 - メチルプタノイルクロリドと反応させる。しかし、この方法は、中間体の不安定さ、収率の低さ、および触媒被毒を含む数多くの理由のために大規模生産に適さない。特に、この酸塩化物が比較的不安定であり、酸塩化物の調製に塩化チオニルを使用すると、後の反応で使用する触媒を被毒させる不純物がもたらされる。さらに、利用された反応条件下では、アミノ酸側鎖のある程度のラセミ化が起こる。

40

【 0 0 1 2 】

したがって、上文で定義した式 I の化合物を含む HIV プロテアーゼ阻害薬の合成に使用する中間体を調製するための改良された方法が今なお求められている。

【 0 0 1 3 】

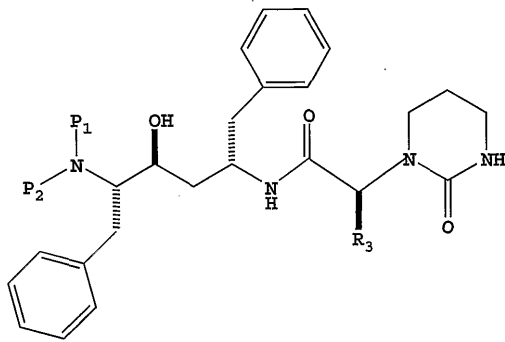
50

発明の開示

本発明は、次式 I I の化合物

【 0 0 1 4 】

【 化 9 】

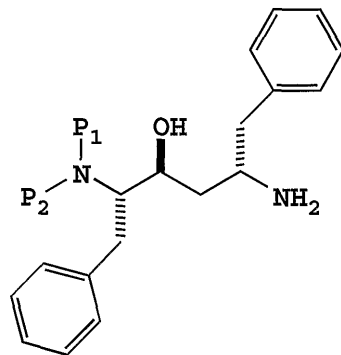


II

[式中、 R_3 は、低級アルキル、ヒドロキシアリル、またはシクロアルキルアルキルであり、 P_1 および P_2 は、独立に、水素および N 保護基から選択される] を調製するための方法および中間体であって、次式 I I I の化合物

【 0 0 1 5 】

【 化 1 0 】

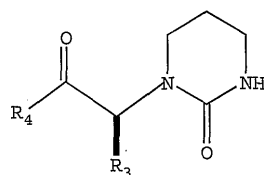


III

[式中、 P_1 は水素または N 保護基であり、 P_2 は N 保護基である] を次式 V の化合物

【 0 0 1 6 】

【 化 1 1 】



V

[式中、 R_3 は低級アルキル、ヒドロキシアリル、またはシクロアルキルアルキルであり、 R_4 は、イミダゾリル、ピロリル、ピラゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、テトラゾリル、インドリル、ベンズイミダゾリル、および、ベンゾトリアゾリルからなる群から選択された、環上窒素原子を介してカルボニル基に結合している含窒素複素環である] と反応させることを含む方法および中間体に関する。

【 0 0 1 7 】

10

20

30

40

50

本発明の好ましい方法では、 P_1 および P_2 は N 保護基であり、 R_3 は低級アルキルであり、 R_4 はイミダゾリルである。本発明の最も好ましい方法では、 P_1 および P_2 はどちらもベンジルであり、 R_3 はイソプロピルであり、 R_4 はイミダゾリルである。

【0018】

本発明の方法では、式 III の化合物約 1.0 モルから式 V の化合物約 1.3 モルのモル比で、式 III の化合物と式 V の化合物を反応させる。好ましい比は、約 1.0 ~ 約 1.2 である。最も好ましい比は、約 1.0 から約 1.15 である。

【0019】

本発明の方法に適する溶媒は、酢酸イソプロピル、酢酸エチル、テトラヒドロフラン (THF)、メチル t - ブチルエーテルなど、不活性溶媒である。本発明の方法に好ましい溶媒は、酢酸エチルである。

10

【0020】

本発明の方法は、約 15 ~ 約 100 の温度で実施できる。本発明の方法に好ましい温度は、溶媒の還流温度付近である。本発明の方法に最も好ましい温度は、約 75 から約 80 である。

【0021】

本発明の方法は、水が存在すると加速される。反応混合物中に存在する水の好ましい量は、反応混合物の総体積 (mL) に対する水の量 (グラム) の割合で約 1% ~ 約 3% (重量 / 体積) である。

【0022】

式 V の化合物は、酢酸イソプロピル、酢酸エチル、テトラヒドロフラン (THF)、メチル t - ブチルエーテルなど、不活性な非プロトン性溶媒中、約 15 ~ 約 50 の温度で、カルボン酸 IV (約 1.00 モル) とカルボニルジイミダゾール (約 1.05 モル) を反応させることによって調製する。酢酸エチル中約 15 で、カルボン酸 IV と、 $R_4 - C(O) - R_4$ 、 $R_4 - C(S) - R_4$ 、または $R_4 - S(O) - R_4$ [式中、 R_4 は上記で定義したとおりである] (好ましくはカルボニルジイミダゾール) を反応させることが好ましい。

20

【0023】

式 V の化合物は単離することもできるが、これを調製し、次いでワンポットプロセスで、式 III の化合物と (単離および精製をせずに) 反応させることが好ましい。

30

【0024】

次いで、 P_1 および P_2 がそれぞれベンジルである式 II の化合物を脱ベンジル化することができ、さらに、得られた、 P_1 および P_2 がそれぞれ水素である ((S) - ピログルタミン酸塩としての) 式 II の化合物を、(米国特許第 5,914,332 号で開示されているような) 2,6 - ジメチルフェノキシアセチルクロリドと反応させて、ロピナビルを得ることができる。

【0025】

本明細書では、用語「低級アルキル」は、1 ~ 6 個の炭素原子を含む直鎖または分枝鎖の炭化水素基を指す。低級アルキル基の代表例には、たとえば、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、s - ブチル、t - ブチル n - ペンチル、1 - メチル - ブチル、2,2 - ジメチルブチル、2 - メチルペンチル、2,2 - ジメチルプロピル、n - ヘキシルなどの基が含まれる。

40

【0026】

本明細書では、用語「シクロアルキル」は、3 ~ 10 個の炭素原子および 1 または 2 個の環を有する脂肪族環系を指す。代表的なシクロアルキル基には、たとえば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ノルボルナン、ピシクロ [2.2.2] オクタンなどが含まれる。

【0027】

本明細書では、用語「(シクロアルキル)アルキル」は、低級アルキル基に結合したシクロアルキル基を指す。(シクロアルキル)アルキル基の代表例には、たとえば、シクロヘ

50

キシルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルエチル、シクロペンチルエチルなどの基が含まれる。

【0028】

本明細書では、用語「N保護基」または「N保護した」は、アミノ酸またはペプチドのN末端を保護する、あるいは合成手順中の望ましくない反応からアミノ基を保護することを意図した基を指す。一般に使用されているN保護基は、T. H. GreeneおよびP. G. M. Wutsの「Protective Groups in Organic Synthesis」、第2版、ニューヨーク、John Wiley & Sons社刊、(1991年)で開示されている。N保護基は、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル、t-ブチルアセチル、2-クロロアセチル、2-ブロモアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、フタリル、o-ニトロフェノキシアセチル、-クロロブチリル、ベンゾイル、4-クロロベンゾイル、4-ブロモベンゾイル、4-ニトロベンゾイルなど、アシル基；ベンゼンスルホニル、p-トルエンシルホニルなど、スルホニル基；フェニルスルフェニル(フェニル-S-)、トリフェニルメチルスルフェニル(トリチル-S-)など、スルフェニル基；p-メチルフェニルスルフィニル(p-メチルフェニル-S(O)-)、t-ブチルスルフィニル(t-Bu-S(O)-)など、スルフィニル基；ベンジルオキシカルボニル、p-クロロベンジルオキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、p-ブロモベンジルオキシカルボニル、3,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、3,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロ-4,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、3,4,5-トリメトキシベンジルオキシカルボニル、1-(p-ピフェニルイル)-1-メチルエトキシカルボニル、-ジメチル-3,5-ジメトキシベンジルオキシ-カルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニル、t-ブチルオキシカルボニル、ジイソプロピルメトキシ-カルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、エトキシカルボニル、メトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、フェノキシカルボニル、4-ニトロ-フェノキシカルボニル、フルオレニル-9-メトキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、アダマンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、フェニルチオカルボニルなど、カルバメート形成基；ベンジル、p-メトキシベンジル、トリフェニルメチル、ベンジルオキシメチルなど、アルキル基；p-メトキシフェニルなど；およびトリメチルシリルなど、シリル基を含む。好ましいN保護基には、ベンジルなどがある。

【0029】

以下に実施例を示して本発明をさらに説明する。

【0030】

実施例1

(2S, 3S, 5S) - 2 - N, N - ジベンジルアミノ - 3 - ヒドロキシ - 5 - (2S - (1 - テトラヒドロピリミド - 2 - オニル) - 3 - メチルプタノイル) アミノ - 1, 6 - ジフェニルヘキサン

A. (2S, 3S, 5S) - 2 - N, N - ジベンジルアミノ - 3 - ヒドロキシ - 5 - アミノ - 1, 6 - ジフェニルヘキサン

水素化ホウ素ナトリウム11.5グラムをエチレングリコールジメチルエーテル(DME)292グラム中に懸濁させ、-5以上で冷却した。別のフラスコで、温度を35以下に保ったエチレングリコールジメチルエーテル28.0グラムにメタンシルホン酸(MSA)70.4グラムをゆっくりと加えた。このMSA溶液を25以下で冷却し、温度を5以下に保った水素化ホウ素ナトリウム懸濁液に移した。別のフラスコで、エチレングリコールジメチルエーテル91.7グラムとイソプロピルアルコール50.0グラムの混合物中に2-アミノ-5S-ジベンジルアミノ-4-オキソ-1,6-ジフェニルヘキサン(米国特許第5,491,253号)50gmを溶解させた。この溶液を、温度を2

10

20

30

40

50

5 以下に保った水素化ホウ素ナトリウム / M S A 溶液に移した。フラスコの内容物を 15 ~ 25 で 1 時間以上攪拌した。次いで、内容物を - 3 以下に冷却し、温度を 5 以下に保ちながらトリエタノールアミン 53 . 0 グラムを加えた。この混合物を 15 分以上攪拌し、温度を 10 以下に保ちながら、水素化ホウ素ナトリウム 7 . 1 グラムをジメチルアセトアミド 79 . 4 グラムに溶かした溶液を加えた。次いで、蒸留水 240 . 2 グラムを加え、内容物を 10 ~ 30 で 30 分間以上混合した。メチル t - ブチルエーテル 121 . 2 グラムを加え、混合物を 30 分間以上攪拌した。各層に分離させ、水層を捨てた。有機層を、水酸化ナトリウム 16 . 5 グラムと蒸留水 150 . 2 グラムから調製した水酸化ナトリウム溶液で洗浄した。各層に分離させ、水層を捨てた。有機層を、塩化ナトリウム 16 . 5 グラムと蒸留水 109 . 7 グラムから調製した塩化ナトリウム溶液で洗浄した。各層に分離させ、水層を捨てた。有機層を、75 以下の真空中 (50 ~ 100 mm Hg) で蒸留した。残渣を酢酸エチル 196 . 5 グラムに溶解させた。蒸留水 5 . 0 グラムを加えた。

【 0031 】

B . N - (2 S - (1 - テトラヒドロ - ピリミド - 2 - オニル) - 3 - メチルブタノイル) イミダゾール

酢酸エチル 147 . 5 グラム中に 2 S - (1 - テトラヒドロ - ピリミド - 2 - オニル) - 3 - メチル酪酸 (米国特許第 5 , 914 , 332 号) 24 . 8 グラムおよびカルボニルジイミダゾール 21 . 0 グラムを含む混合物を、15 ~ 25 で 1 時間以上攪拌した。

【 0032 】

C . (2 S , 3 S , 5 S) - 2 - N , N - ジベンジルアミノ - 3 - ヒドロキシ - 5 - (2 S - (1 - テトラヒドロ - ピリミド - 2 - オニル) - 3 - メチルブタノイル) アミノ - 1 , 6 - ジフェニルヘキサン

実施例 1 ステップ B から得られた溶液に蒸留水 0 . 6 グラムを加え、内容物を 15 分間以上攪拌した。実施例 1 ステップ A から得られた溶液を、還流するまで加熱した。この実施例 1 ステップ A から得られた還流溶液を含んだフラスコに、実施例 1 ステップ B から得られた溶液を移し、還流しながら 1 時間以上攪拌した。反応物を室温に冷却し、蒸留水 246 . 2 グラムを加えた。この溶液を 15 分間以上攪拌し、水層を分離し、廃棄した。洗浄の度に 246 . 2 グラムの蒸留水を使用して、有機層をさらに 3 回洗浄した。次いで、75 以下の真空中 (50 ~ 100 mm Hg) で有機層を蒸留すると、所望の生成物が得られた。

【 0033 】

実施例 2

((2 S , 3 S , 5 S) - 2 - (2 , 6 - ジメチルフェノキシアセチル) - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 5 - (2 S - (1 - テトラヒドロピリミド - 2 - オニル) - 3 - メチル - ブタノイル) アミノ - 1 , 6 - ジフェニルヘキサン

A . (2 S , 3 S , 5 S) - 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 5 - (2 S - (1 - テトラヒドロ - ピリミド - 2 - オニル) - 3 - メチルブタノイル) アミノ - 1 , 6 - ジフェニルヘキサン

必要なら 55 に加熱しながら、実施例 1 ステップ C の生成物をメタノール 307 . 5 グラムに溶解させた。この溶液に、ギ酸アンモニウム 21 . 8 グラムおよびパラジウム担持炭素 6 . 9 グラムを加えた後、反応物を 50 ~ 60 で 2 時間以上攪拌した。内容物を、濾過助剤パッドを通して濾過した。フラスコおよび濾紙をメタノール 85 . 6 グラムで濯いだ。濾液を合わせて、75 以下の真空中 (50 ~ 100 mm Hg) で蒸留した。必要なら 50 に加熱しながら、残渣を酢酸エチル 171 . 3 グラムに溶解させ、75 以下の真空中 (50 ~ 100 mm Hg) で濃縮した。必要なら 50 に加熱しながら、残渣を酢酸エチル 262 . 1 グラムに溶解させた。試料の水分を分析して、0 . 2 % の限界点に達するようにし、その限界点に達していなければ、蒸留および酢酸エチルの添加を繰り返した。溶媒を蒸留して、所望の化合物を得た。

【 0034 】

10

20

30

40

50

B. (2S, 3S, 5S) - 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 5 - (2S - (1 - テトラヒドロ - ピリミド - 2 - オニル) - 3 - メチルブタノイル) アミノ - 1, 6 - ジフェニルヘキサン (S - ピログルタミン酸塩)

必要なら 50 に加熱しながら、実施例 2 ステップ A の生成物を酢酸エチル 262.1 グラムに溶解させた。ジメチルホルムアミド 79.6 グラムを加え、溶液を 52 に加熱した。温度を 52 に保ちながら、S - ピログルタミン酸 14.6 グラムをジメチルホルムアミド 30.0 グラムに溶かした溶液を加えた。ピログルタミン酸塩が沈殿するまで、混合物を 52 で攪拌した。沈殿し始めない場合、(2S, 3S, 5S) - 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 5 - (2S - (1 - テトラヒドロ - ピリミド - 2 - オニル) - 3 - メチルブタノイル) アミノ - 1, 6 - ジフェニルヘキサン (S - ピログルタミン酸塩) 種晶 (米 10
国特許第 5, 914, 332 号) 0.05 グラムを使用して、バッチに添加してよい。沈殿し始めたら、バッチを 52 で 1 時間以上攪拌し、次いで、20 に冷却し、5 時間以上攪拌した。沈殿を濾過によって収集し、酢酸エチル 128.5 グラムで洗浄した。真空炉中、65 以下の真空中 (50 ~ 100 mmHg) で固体を乾燥すると、所望の化合物 55.6 グラムが得られた。

【0035】

C. ((2S, 3S, 5S) - 2 - (2, 6 - ジメチルフェノキシアセチル) - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 5 - (2S - (1 - テトラヒドロピリミド - 2 - オニル) - 3 - メチル - 20
ブタノイル) アミノ - 1, 6 - ジフェニルヘキサン

米国特許第 5, 914, 332 号に記載の方法に従って、実施例 2 ステップ B の生成物と 2, 6 - ジメチルフェノキシアセチルクロリドを反応させて、所望の生成物を得た。

【0036】

実施例 3

(2S, 3S, 5S) - 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 5 - (2S - (1 - テトラヒドロ - ピリミド - 2 - オニル) - 3 - メチルブタノイル) アミノ - 1, 6 - ジフェニルヘキサン

A. (2S, 3S, 5S) - 2 - N, N - ジベンジルアミノ - 3 - ヒドロキシ - 5 - アミノ - 1, 6 - ジフェニルヘキサン

反応器 A (1, 000 L、ガラスライニング製) にエチレングリコールジメチルエーテル 560 L を投入した。攪拌する間、反応器の内容物を 5 以下に冷却した。反応器 B (1 30
0, 000 L、ステンレス鋼製) に水素化ホウ素ナトリウム 104 kg を投入した。水素化ホウ素ナトリウムの塊は、砕いてから反応器に投入した。水素化ホウ素ナトリウムが入っている反応器 B にエチレングリコールジメチルエーテル 2400 L を投入した。攪拌する間、反応器 B の内容物を -10 以下に冷却した。添加する間、内部温度を 30 以下に保ちながら、反応器 A にメタンスルホン酸 624 kg を投入した。

【0037】

窒素雰囲気下、反応器 C (3, 500 L、ステンレス鋼製) に 2 - アミノ - 5 - S - ジベンジルアミノ - 4 - オキソ - 1, 6 - ジフェニルヘキサ - 2 - エン 400 kg を投入した。これにエチレングリコールジメチルエーテル 850 L を投入した。これにイソプロピルアルコール 510 L も投入した。この反応器 C の内容物を、固体が溶解するまで混合した 40
。

【0038】

反応器 B の温度を 5 以下に保ちながら、反応器 A の内容物を反応器 B に移した。反応器 B の温度を 25 以下に保ちながら、反応器 C の内容物を反応器 B に移した。加え終えてから、反応器 B の内容物の温度を調節して 20 ± 5 とした。

【0039】

反応器 C にエチレングリコールジメチルエーテル 250 L を投入し、次いで、反応器 C の内容物を反応器 B に移した。反応器 B の内容物を 20 ± 5 で 6 時間以上攪拌した。次に反応器 B の内容物を -3 以下に冷却した。

【0040】

窒素雰囲気中で、反応器Cに水素化ホウ素ナトリウム57kgを投入した。水素化ホウ素ナトリウムの塊は、砕いてから反応器に投入した。ポンプを使用して、反応器Cに、攪拌しながらジメチルアセトアミド635kgを投入した。反応器Bの内容物の温度を5以下に保ちながら、ポンプを使用して、反応器Bにトリエタノールアミン424kgを投入した。加え終えてから、反応器Bの内容物を-3以下に冷却した。

【0041】

反応器Bの内容物の温度を10以下に保ちながら、反応器Cの内容物を反応器Bに移した。加え終えてから、反応器Bの内容物の温度を調節して15±5とし、15±5で1時間以上攪拌した。

【0042】

窒素雰囲気中で、反応器D(12,000L、ステンレス鋼製)に水1920Lを投入し、反応器ジャケットを5±5に冷却した。反応器Dの内容物を攪拌しながら、反応器Bの内容物を反応器Dに移し、その間、反応器Dの内容物の温度は30以下に保った。反応器Bにエチレングリコールジメチルエーテル100Lを投入し、次いで反応器Bの内容物を反応器Dに移した。

【0043】

反応器Dの内容物を20±5で30分間以上攪拌した。次いで攪拌を止め、反応器Dの内容物を1時間以上かけて沈降させた。反応器Dの下層を反応器E(1,000L、ステンレス鋼製)中に分離した。反応器Eにメチルtert-ブチルエーテル1310Lを投入し、反応器Eの内容物を20±5で15分間以上攪拌した。攪拌した後、反応器Eの内容物を1時間以上かけて沈降させた。反応器E内の下層を分離し、除去した。

【0044】

反応器Eの内容物を反応器Dに移した。反応器Dの内容物を15分間以上攪拌した。攪拌し終えてから、反応器Dの内容物を15分間以上かけて沈降させた。反応器D内の下層を分離し、除去した。

【0045】

反応器Eに水1200Lを投入した。反応器Eに水酸化ナトリウムペレット132kgを投入した。固体がすべて溶解するまで反応器Eの内容物を攪拌した。

【0046】

反応器Eの内容物を反応器Dに移し、反応器Dの内容物を15分間以上攪拌した。次いで、反応器Dの内容物を15分間以上かけて沈降させた。反応器Dの下方の水層を分離し、除去した。

【0047】

反応器Eに水880Lを投入した。反応器Eに塩化ナトリウム132kgを投入してから、固体がすべて溶解するまで攪拌した。次いで、反応器Eの内容物を反応器Dに移した。反応器Dの内容物を15分間以上攪拌し、次いで30分間以上かけて沈降させた。反応器D内の下層を分離し、除去した。

【0048】

真空中(50~100mmHg)、75の最高ジャケット温度で、それ以上蒸留できなくなるまで反応器Dの内容物を蒸留した。反応器Dに酢酸エチル1740Lを投入し、固体がすべて溶解するまで50以下で攪拌した。固体がすべて溶解したとき、反応器Dの内容物を20±5に冷却した。

【0049】

B・N-(2S-(1-テトラヒドロ-ピリミド-2-オニル)-3-メチルブタノイル)イミダゾール

窒素雰囲気中で、反応器G(6,000L、ガラスライニング製)に、N-(2S-(1-テトラヒドロ-ピリミド-2-オニル)-3-メチルブタン酸(米国特許第5,914,332)199kgを投入した。これにカルボニルイミダゾール175kgを投入した。これに酢酸エチル1320Lも投入し、その内容物を20±5で1時間以上攪拌した。

10

20

30

40

50

【0050】

C. (2S, 3S, 5S) - 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 5 - (2S - (1 - テトラヒドロ - ピリミド - 2 - オニル) - 3 - メチルブタノイル) アミノ - 1, 6 - ジフェニルヘキサン

反応器Dに水30kgを投入し、この内容物を10分間以上攪拌した。次いで、反応器Dの温度を調節して、還流するようにした(およそ75~77)。反応器Dの内容物が還流ようになってから、反応器Gに水4.6kgを投入し、その内容物を15分間以上攪拌した。次いで、反応器Gの内容物を反応器Dに移した。反応器Gに酢酸エチル430Lを投入し、次いで反応器Gの内容物を反応器Dに移した。次に、反応器Dの温度を、内容物が還流するように再度調節した。反応器Dの内容物を、還流させながら1時間以上攪拌した。

10

【0051】

反応器Dに水1970Lを投入した。反応器Dの内容物が40 ± 5 の温度範囲まで冷えるのを待ち、この内容物を15分間以上攪拌し続けた。次いで、この内容物を30分間以上かけて沈降させた。反応器D内の下層を分離し、除去した。

【0052】

反応器Dに水1970Lを投入した。反応器Dの内容物が40 ± 5 の温度範囲まで冷えるのを待ち、この内容物を15分間以上攪拌し続けた。次いで、この内容物を30分間以上かけて沈降させた。反応器D内の下層を分離し、除去した。

【0053】

反応器Dに水1970Lを投入した。反応器Dの内容物が40 ± 5 の温度範囲まで冷えるのを待ち、この内容物を15分間以上攪拌し続けた。次いで、この内容物を30分間以上かけて沈降させた。反応器D内の下層を分離し、除去した。

20

【0054】

最高ジャケット温度が75、かつ内部温度が50以下の真空中(50~100mmHg)で、それ以上蒸留できなくなるまで反応器Dの内容物を蒸留すると、(2S, 3S, 5S) - 2 - N, N - ジベンジルアミノ - 3 - ヒドロキシ - 5 - (2S - (1 - テトラヒドロ - ピリミド - 2 - オニル) - 3 - メチルブタノイル) アミノ - 1, 6 - ジフェニルヘキサンが得られた。

【0055】

反応器Dにメタノール3110Lを投入し、固体がすべて溶解するまで55 ± 5 で攪拌した。これにギ酸アンモニウム174kgを投入し、固体がすべて溶解するまで55 ± 5 で攪拌した。

30

【0056】

窒素雰囲気中で、反応器H(8,000L、グラスライニング製)にパラジウム担持炭素(水分50%の5%Pd/C)55kgを投入した。次いで反応器Hを2度排気し、それに窒素を充填した。窒素雰囲気を維持しながら、反応器Dの内容物を反応器Hに移した。反応器Dにメタノール220Lを投入し、次いで反応器Dの内容物を反応器Hに移した。反応器Hの内容物を55 ± 5 に加熱し、55 ± 5 で2時間以上攪拌した。次いで、反応器Hのジャケット温度を調節して45 ± 5 とした。

40

【0057】

反応器Hの内容物を、マルチプレートフィルタ(珪藻土)を通して反応器I中へ熱濾過した。真空中(50~100mmHg)(ジャケット温度75以下かつ内部温度50以下)で、反応器Iの内容物をそれ以上蒸留できなくなるまで還流させた。

【0058】

次いで、反応器Iに酢酸エチル1520Lを投入し、固体がすべて溶解するまで内容物を45 ± 5 で攪拌し、真空中(50~100mmHg)(ジャケット温度75以下かつ内部温度50以下)で、それ以上蒸留できなくなるまでこの内容物を還流させて、標題の化合物を得た。

【0059】

50

前述の事項は、単に本発明の例に過ぎず、本発明を、開示した諸実施形態に限定するものではない。当分野の技術者に明らかなバリエーションおよび変更は、添付の特許請求の範囲で定義する本発明の範囲の内にあるものとする。

フロントページの続き

(74)代理人 100103920

弁理士 大崎 勝真

(72)発明者 チェムバーカー, サンジエイ・アール

アメリカ合衆国、イリノイ・60031、ガーニー、プレスコット・レイン・509

(72)発明者 パテル, ケタン・エム

アメリカ合衆国、イリノイ・60090、ウーリング、ブライアウッド・ドライブ・698

(72)発明者 スピウエーク, ハリー・オー

アメリカ合衆国、ウイスコンシン・53142、ケノーシャ、シックスティサード・ストリート・
3730

審査官 植原 克典

(56)参考文献 特表2000-502085(JP, A)

特表平05-506643(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 239/10

C07D 403/06

CA/REGISTRY(STN)