

(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2007-533741

(P2007-533741A)

(43) 公表日 平成19年11月22日(2007. 11. 22)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 207/09 (2006. 01)	C O 7 D 207/09	4 C O 6 3
C O 7 D 401/12 (2006. 01)	C O 7 D 401/12 C S P	4 C O 6 9
C O 7 D 207/12 (2006. 01)	C O 7 D 207/12	4 C O 8 6
C O 7 D 207/10 (2006. 01)	C O 7 D 207/10	4 C 2 O 4
C O 7 D 241/08 (2006. 01)	C O 7 D 241/08	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 154 頁) 最終頁に続く		

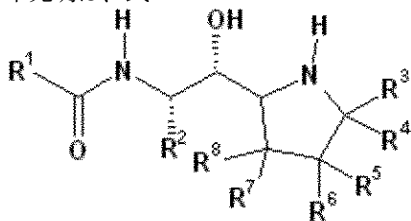
(21) 出願番号	特願2007-509508 (P2007-509508)	(71) 出願人	594197872
(86) (22) 出願日	平成17年4月8日 (2005. 4. 8)		イーライ リリー アンド カンパニー
(85) 翻訳文提出日	平成18年12月11日 (2006. 12. 11)		アメリカ合衆国 インディアナ州 4 6 2
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/012191		8 5 インディアナポリス リリー コー
(87) 国際公開番号	W02005/108358		ポレイト センター (番地なし)
(87) 国際公開日	平成17年11月17日 (2005. 11. 17)	(74) 代理人	100068526
(31) 優先権主張番号	60/564, 538		弁理士 田村 恭生
(32) 優先日	平成16年4月22日 (2004. 4. 22)	(74) 代理人	100100158
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 鯨島 睦
		(74) 代理人	100087114
			弁理士 齋藤 みの里
		(74) 代理人	100126778
			弁理士 品川 永敏

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 B A C E 阻害剤

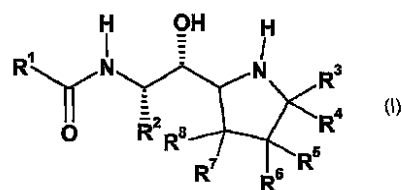
(57) 【要約】

本発明は、式 I :



I

の B A C E 阻害剤、その使用方法及び調整方法、並びに、その調整のための中間体を提供する。

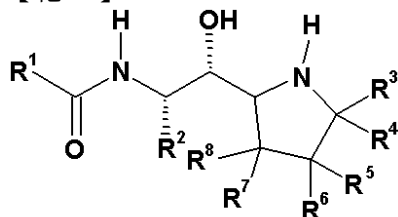


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物又はその薬理学的に許容できる塩。

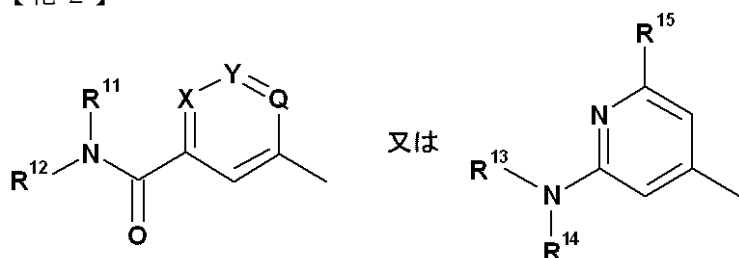
【化 1】



I

(式中、 R^1 は、ハロ、ヒドロキシ、チオール、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_3 - C_7$ シクロアルコキシ、オキソ及び NR^9 、 R^{10} から独立して選択される 3 つ以下の基によって各々任意で置換される ($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $_{0-1}$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $_{0-1}$ ($C_2 - C_6$ アルケニル)、($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $_{0-1}$ ($C_2 - C_6$ アルキニル) 又は $C_3 - C_7$ シクロアルキル、水素、ハロによって置換されたビフェニル、

【化 2】



又は

であり、

X は、 CH 、 N 、又は $N^+ - O^-$ であり；

Y は、 CR^{16} 、 N 、又は $N^+ - O^-$ であり；

Q は、 CR^{17} 、 N 、又は $N^+ - O^-$ であり；

R^2 は、 $C_1 - C_3$ アルキル、ハロ、 $C_3 - C_7$ シクロアルキルによってアルキル鎖で任意に置換される $C_1 - C_6$ アルコキシ、及び $C_3 - C_7$ シクロアルキルによってアルキル鎖で任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルチオからなる群から選択される置換基によってフェニル環で任意に一置換されるベンジル、又は、ハロから独立して選択される第 1 置換基と、ハロ、 $C_3 - C_7$ シクロアルキルによってアルキル鎖で任意に置換される $C_1 - C_6$ アルコキシ、及び $C_3 - C_7$ シクロアルキルによってアルキル鎖で任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルチオから独立して選択される第 2 置換基とによってフェニル環で任意に二置換されるベンジルであり；

R^3 は、水素又は $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^4 は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、又はフェニルであり；

R^3 及び R^4 は、それらが付着する炭素とともに、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル環を形成し；

R^5 は、水素、フルオロ、トリフルオロメチル、 R^{32} 、又は、 $C_1 - C_6$ アルキル若しくは $C_1 - C_6$ アルコキシによって任意に一置換されるフェニルであり；

R^6 は、フルオロ、ヒドロキシ、 p -トルエンスルホニルオキシ、 R^{34} 、 $-CH_2C(O)R^{35}$ 、又は $-OC(O)NHR^{36}$ である；又は、 R^5 及び R^6 は共働して $=CHC(O)(C_1 - C_4$ アルコキシ) を形成し；

R^7 は、水素又はフルオロである；又は、 R^6 及び R^7 が共働して結合を形成し；

R^8 は、水素又はフルオロであり；

R^9 は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、又はフェニルであり；

R^{10} は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、フェニル、 $-C(O)(C_1 - C_6$ アルキル)

、又は $-\text{SO}_2$ ($\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル) であり；

R^{11} 及び R^{12} は、独立して、メチル、エチル及びプロピルからなる群から選択され；

R^{13} は、水素又は $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルであり；

R^{14} は、 $\text{C}_3 - \text{C}_5$ シクロアルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、又は $-\text{CH}_2 \text{R}^{18}$ であり；

R^{15} は、 $-\text{CF}_2 \text{R}^{19}$ 、 $-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{CH}_2 \text{C}(\text{O}) \text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{1-2}$ R^{21} 、 $-\text{NR}^{22} \text{SO}_2 \text{R}^{23}$ 、($\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルコキシ) -カルボニル、ハロ、1, 3-ジオキソラン-2-イル、1, 3-ジオキサ-2-イル、1, 1-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロイソチアゾール-2-イルによって任意に置換されるフェニル 10

、又は $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキルによって任意に置換されるテトラゾール-5-イルであり；

R^{16} は、水素、クロロ、イソブチル、 $\text{CH}_2 \text{R}^{24}$ ； $\text{CF}_2 \text{R}^{25}$ 、1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシエト-2-イル、1又は2個のフッ素原子によって任意に置換される $\text{C}_2 - \text{C}_4$ アルケニル、 OR^{26} 、 $\text{C}(\text{O}) \text{R}^{27}$ 、 $\text{N}(\text{メチル})$ (メチルスルホニル)、 $\text{N}(\text{メチル})$ (アセチル)、ピロリジン-2-オン-1-イル、メチルスルホニル、 N 、 N -ジメチルアミノスルホニル、ヒドロキシメチル、メトキシ、フルオロ及びメチルスルホニルからなる群から選択される1又は2個の置換基によって任意に置換されるフェニル、1, 3-ジオキソラン-2-イル、1, 3-ジオキサ-2-イル、1, 3-ジオキサチオラン-2-イル、1, 3-ジオキサ-2-イル、1, 3-ジオキア-2-イル、ピリジニル、チアゾリル、オキサゾリル、又はメチルによって任意に置換される1 20

、2, 4-オキサジアゾリルであり；

R^{17} は、水素又はフルオロであり；

R^{18} は、エチニル又はシクロプロピルであり；

R^{19} は、水素又はメチルであり；

R^{20} は、ジフルオロメチル又はメタンスルホニルであり；

R^{21} は、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルキル、フェニル、又は $-\text{NR}^3$ R^{31} であり；

R^{22} は、水素、3個以下のフッ素原子によって任意に置換される $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキル、又は $\text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルキルであり；

R^{23} は、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキル、又は $\text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルキルであり； 30

R^{24} は、フルオロ、ヒドロキシ、又は $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルコキシであり；

R^{25} は、水素、フェニル、又はフリルであり；

R^{26} は、1又は2個のフッ素原子によって任意に置換される $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキルであり；

R^{27} は、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_5$ シクロアルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_3$ アルケニル、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルコキシ、 $\text{NR}^{28} \text{R}^{29}$ 、メチル又は1若しくは2個のフッ素原子によって任意に置換されるピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、フェニル、ピリジニル又はフリルであり；

R^{28} は、水素又はメチルであり；

R^{29} は、メチル、エチル、又はプロピルであり； 40

R^{30} は、水素又はメチルであり；

R^{31} は、メチルであり；又は

R^{30} 及び R^{31} が、それらが付着する窒素原子とともに、ピロリジン又はピペリジン環を形成し；

R^{32} は、1-6個のフッ素原子、オキソ又は1若しくは2個のヒドロキシル基によって任意に置換される $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_6$ アルケニル、又は $-(\text{CH}_2)_0 - 3 - \text{R}^{33}$ であり；

R^{33} は、各々が、ハロ、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、及びトリフルオロメトキシからなる群から独立して選択される1又は2個の置換基によって任意に置換される $\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキル、又はフェニルであ 50

り、又は、 $R^{3\ 3}$ は、アダマンチルであり；

$R^{3\ 4}$ は、水素、 $R^{3\ 2}$ 、又は $-(CH_2)_{0-2}-OR^{3\ 2}$ であり；

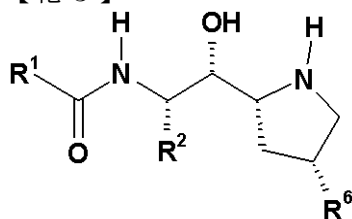
$R^{3\ 5}$ は、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルコキシ、又は $NR^{3\ 7}R^{3\ 8}$ であり、ここで $R^{3\ 7}$ 及び $R^{3\ 8}$ は、独立して、水素又は C_1-C_6 アルキルであり、又は、 $R^{3\ 7}$ 及び $R^{3\ 8}$ は、それらが付着する窒素とともに、 C_1-C_6 アルキル、ホモピペリジン環、モルホリン環、又は $(C_1-C_6$ アルコキシ)メチルによって任意に置換されるピロリジン環によって任意に置換されるピペリジン環を形成し；

$R^{3\ 6}$ は、 C_1-C_6 アルキル又はアダマンチルである。但し、a) X、Y 及び Q の 1 つのみは、N 又は N^+-O^- であってもよく、かつ b) X が CH であるとき、Y が $CR^{1\ 6}$ でありかつ Q が $CR^{1\ 7}$ であり、その場合、 $R^{1\ 6}$ 及び $R^{1\ 7}$ の一方が、水素以外である。) 10

【請求項 2】

式 I (a) の化合物又はその薬理学的に許容できる塩。

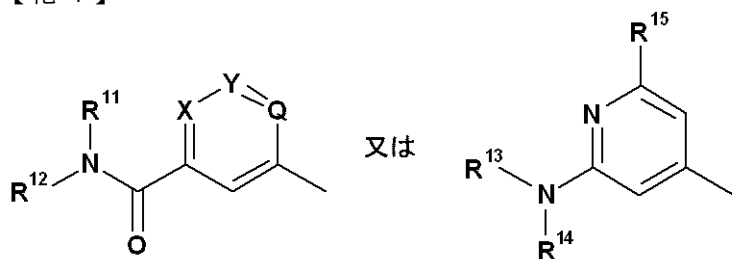
【化 3】



I (a)

(式中、 R^1 は、ハロ、ヒドロキシ、チオール、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_3-C_7 シクロアルコキシ、オキソ及び NR^9 、 $R^{1\ 0}$ から独立して選択される 3 つ以下の基によって各々任意で置換される $(C_3-C_7$ シクロアルキル) $_{0-1}$ (C_1-C_6 アルキル)、 $(C_3-C_7$ シクロアルキル) $_{0-1}$ (C_2-C_6 アルケニル)、 $(C_3-C_7$ シクロアルキル) $_{0-1}$ (C_2-C_6 アルキニル) 又は C_3-C_7 シクロアルキル、水素、ハロによって置換されたビフェニル、

【化 4】



であり、

X は、CH、N、又は N^+-O^- であり；

Y は、 $CR^{1\ 6}$ 、N、又は N^+-O^- であり；

Q は、 $CR^{1\ 7}$ 、N、又は N^+-O^- であり；

R^2 は、 C_1-C_3 アルキル、ハロ、 C_3-C_7 シクロアルキルによってアルキル鎖で任意に置換される C_1-C_6 アルコキシ、及び C_3-C_7 シクロアルキルによってアルキル鎖で任意に置換される C_1-C_6 アルキルチオからなる群から選択される置換基によってフェニル環で任意に一置換されるベンジル、又は、ハロから独立して選択される第 1 置換基と、ハロ、 C_3-C_7 シクロアルキルによってアルキル鎖で任意に置換される C_1-C_6 アルコキシ、及び C_3-C_7 シクロアルキルによってアルキル鎖で任意に置換される C_1-C_6 アルキルチオから独立して選択される第 2 置換基とによってフェニル環で任意に二置換されるベンジルであり； 40

R^6 は、フルオロ、ヒドロキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、 $R^{3\ 4}$ 、 $-CH_2C(O)R^{3\ 5}$ 、又は $-OC(O)NHR^{3\ 6}$ である；又は、 R^5 及び R^6 は共働して $=CHC(O)(C_1-C_4$ アルコキシ)を形成し； 30

R^9 は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、又はフェニルであり；

R^{10} は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、フェニル、 $-C(O)(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、又は $-SO_2(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ であり；

R^{11} 及び R^{12} は、独立して、メチル、エチル及びプロピルからなる群から選択され；

R^{13} は、水素又は $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^{14} は、 $C_3 - C_5$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、又は $-CH_2 R^{18}$ であり；

R^{15} は、 $-CF_2 R^{19}$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-CH_2 C(O)CH_3$ 、 $-S(O)_{1-2}$
 R^{21} 、 $-NR^{22} SO_2 R^{23}$ 、 $(C_1 - C_3 \text{ アルコキシ})$ -カルボニル、ハロ、1,
 3-ジオキソラン-2-イル、1, 3-ジオキサ-2-イル、1, 1-ジオキソ-2,
 3, 4, 5-テトラヒドロイソチアゾール-2-イルによって任意に置換されるフェニル
 、又は $C_1 - C_3$ アルキルによって任意に置換されるテトラゾール-5-イルであり；

R^{16} は、水素、クロロ、イソブチル、 $CH_2 R^{24}$ ； $CF_2 R^{25}$ 、1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシエト-2-イル、1又は2個のフッ素原子によって任意に置換される $C_2 - C_4$ アルケニル、 OR^{26} 、 $C(O)R^{27}$ 、N(メチル)(メチルスルホニル)、N(メチル)(アセチル)、ピロリジン-2-オン-1-イル、メチルスルホニル、N, N-ジメチルアミノスルホニル、ヒドロキシメチル、メトキシ、フルオロ及びメチルスルホニルからなる群から選択される1又は2個の置換基によって任意に置換されるフェニル、1, 3-ジオキソラン-2-イル、1, 3-ジオキソ-2-イル、1, 3-ジオキサチオラン-2-イル、1, 3-ジオキサン-2-イル、1, 3-ジオキサン-2-イル、ピリジニル、チアゾリル、オキサゾリル、又はメチルによって任意に置換される1, 2, 4-オキサジアゾリルであり；

R^{17} は、水素又はフルオロであり；

R^{18} は、エチニル又はシクロプロピルであり；

R^{19} は、水素又はメチルであり；

R^{20} は、ジフルオロメチル又はメタンスルホニルであり；

R^{21} は、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、フェニル、又は $-NR^3$
 R^{31} であり；

R^{22} は、水素、3個以下のフッ素原子によって任意に置換される $C_1 - C_3$ アルキル
 、又は $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり；

R^{23} は、 $C_1 - C_3$ アルキル、又は $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり；

R^{24} は、フルオロ、ヒドロキシ、又は $C_1 - C_3$ アルコキシであり；

R^{25} は、水素、フェニル、又はフリルであり；

R^{26} は、1又は2個のフッ素原子によって任意に置換される $C_1 - C_3$ アルキルであり；

R^{27} は、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_3 - C_5$ シクロアルキル、 $C_2 - C_3$ アルケニル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $NR^{28} R^{29}$ 、メチル又は1若しくは2個のフッ素原子によって任意に置換されるピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、フェニル、ピリジニル又はフリルであり；

R^{28} は、水素又はメチルであり；

R^{29} は、メチル、エチル、又はプロピルであり；

R^{30} は、水素又はメチルであり；

R^{31} は、メチルであり；又は

R^{30} 及び R^{31} が、それらが付着する窒素原子とともに、ピロリジン又はピペリジン環を形成し；

R^{32} は、1-6個のフッ素原子、オキソ又は1若しくは2個のヒドロキシル基によって任意に置換される $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、又は $-(CH_2)_0 - 3 - R^{33}$ であり；

R^{33} は、各々が、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ヒドロキシ、

トリフルオロメチル、及びトリフルオロメトキシからなる群から独立して選択される 1 又は 2 個の置換基によって任意に置換される $C_3 - C_7$ シクロアルキル、又はフェニルであり、又は、 $R^{3\ 3}$ は、アダマンチルであり；

$R^{3\ 4}$ は、水素、 $R^{3\ 2}$ 、又は $-(CH_2)_{0-2}-OR^{3\ 2}$ であり；

$R^{3\ 5}$ は、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、又は $NR^{3\ 7}R^{3\ 8}$ であり、ここで $R^{3\ 7}$ 及び $R^{3\ 8}$ は、独立して、水素又は $C_1 - C_6$ アルキルであり、又は、 $R^{3\ 7}$ 及び $R^{3\ 8}$ は、それらが付着する窒素とともに、 $C_1 - C_6$ アルキル、ホモピペリジン環、モルホリン環、又は $(C_1 - C_6$ アルコキシ)メチルによって任意に置換されるピロリジン環によって任意に置換されるピペリジン環を形成し；

$R^{3\ 6}$ は、 $C_1 - C_6$ アルキル又はアダマンチルである。但し、a) X、Y 及び Q の 1 つのみは、N 又は $N^+ - O^-$ であってもよく、かつ b) X が CH であるとき、Y が $CR^{1\ 6}$ でありかつ Q が $CR^{1\ 7}$ であり、その場合、 $R^{1\ 6}$ 及び $R^{1\ 7}$ の一方が、水素以外である。) 10

【請求項 3】

アルツハイマー病を治療するための医薬品の製造における、請求項 1 又は 2 記載の化合物の使用。

【請求項 4】

軽度の認知障害がアルツハイマー病へ進行するのを予防するための医薬品の製造における、請求項 1 又は 2 記載の化合物の使用。

【請求項 5】

BACE を阻害するための医薬品の製造における、請求項 1 又は 2 記載の化合物の使用。

20

【請求項 6】

BACE の阻害によって改善又は予防できる疾病又は症状を治療するための医薬品の製造における、請求項 1 又は 2 記載の化合物の使用。

【請求項 7】

薬理学的に許容できる賦形剤、担体、又は希釈剤と組み合わせて請求項 1 又は 2 記載の化合物を含有する、 $A - \beta$ ペプチドの過剰レベルに起因する症状の治療に適合された医薬製剤。

【請求項 8】

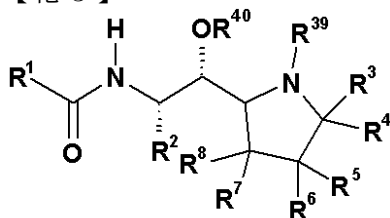
薬理学的に許容できる担体、希釈剤、又は賦形剤と組み合わせて請求項 1 又は 2 記載の化合物を含有する医薬製剤。

30

【請求項 9】

式 I I I の化合物又はその酸付加塩。

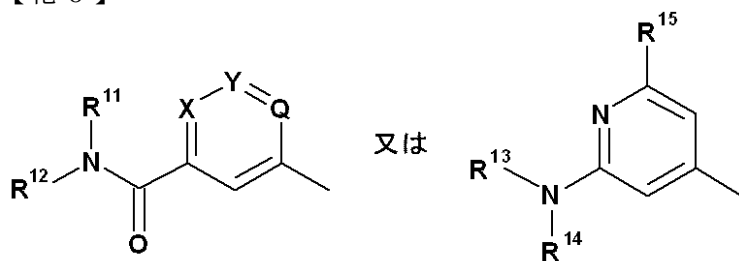
【化 5】



I I I

(式中、 R^1 は、ハロ、ヒドロキシ、チオール、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_3 - C_7$ シクロアルコキシ、オキソ及び NR^9 から独立して選択される 3 個以下の基によって各々任意で置換される $(C_3 - C_7$ シクロアルキル) $_{0-1}$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $(C_3 - C_7$ シクロアルキル) $_{0-1}$ ($C_2 - C_6$ アルケニル)、 $(C_3 - C_7$ シクロアルキル) $_{0-1}$ ($C_2 - C_6$ アルキニル)、又は $C_3 - C_7$ シクロアルキル、水素、ハロによって置換されるビフェニル、 40

【化 6】



であり、

Xは、CH、N、又は $N^+ - O^-$ であり；

Yは、 CR^{16} 、N、又は $N^+ - O^-$ であり；

Qは、 CR^{17} 、N、又は $N^+ - O^-$ であり；

R^2 は、 $C_1 - C_3$ アルキル、ハロ、 $C_3 - C_7$ シクロアルキルによってアルキル鎖で任意に置換される $C_1 - C_6$ アルコキシ、及び $C_3 - C_7$ シクロアルキルによってアルキル鎖で任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルチオからなる群から選択される置換基によってフェニル環で任意に一置換されるベンジル、又はハロから独立して選択される第1置換基及びハロ、 $C_3 - C_7$ シクロアルキルによってアルキル鎖で任意に置換される $C_1 - C_6$ アルコキシ、及び $C_3 - C_7$ シクロアルキルによってアルキル鎖で任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルチオから独立して選択される第2置換基によってフェニル環で任意に二置換されるベンジルであり；

R^3 は、水素又は $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^4 は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、又はフェニルであり；

R^3 及び R^4 は、それらが付着する炭素とともに、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル環を形成し；

R^5 は、水素、フルオロ、トリフルオロメチル、 R^{32} 、又は $C_1 - C_6$ アルキル若しくは $C_1 - C_6$ アルコキシによって任意に一置換されるフェニルであり；

R^6 は、フルオロ、ヒドロキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、 R^{34} 、 $-CH_2C(O)R^{35}$ 、又は $-OC(O)NHR^{36}$ であり；又は R^5 及び R^6 は共働して $=CHC(O)(C_1 - C_4アルコキシ)$ を形成し；

R^7 は、水素又はフルオロであり；又は R^6 及び R^7 は共働して結合を形成し；

R^8 は、水素又はフルオロであり；

R^9 は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、又はフェニルであり；

R^{10} は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、フェニル、 $-C(O)(C_1 - C_6アルキル)$ 、又は $-SO_2(C_1 - C_6アルキル)$ であり；

R^{11} 及び R^{12} は、独立して、メチル、エチル、及びプロピルからなる群から選択され；

R^{13} は、水素又は $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^{14} は、 $C_3 - C_5$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、又は $-CH_2R^{18}$ であり；

R^{15} は、 $-CF_2R^{19}$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-CH_2C(O)CH_3$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{21}$ 、 $-NR^{22}SO_2R^{23}$ 、 $(C_1 - C_3アルコキシ)-カルボニル$ 、ハロ、1, 3-ジオキサラン-2-イル、1, 3-ジオキササン-2-イル、1, 1-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロイソチアゾール-2-イルによって任意に置換されたフェニル、又は $C_1 - C_3$ アルキルによって任意に置換されたテトラゾール-5-イルであり；

R^{16} は、水素、クロロ、イソブチル、 CH_2R^{24} ； CF_2R^{25} 、1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシエト-2-イル、1又は2個のフッ素原子によって任意に置換される $C_2 - C_4$ アルケニル、 OR^{26} 、 $C(O)R^{27}$ 、N(メチル)(メチルスルホニル)、N(メチル)(アセチル)、ピロリジン-2-オン-1-イル、メチルスルホニル、N, N-ジメチルアミノスルホニル、ヒドロキシメチル、メトキシ、フルオロ及びメチルスルホニルからなる群から選択される1、2個の置換基によって任意に置換される

10

20

30

40

50

フェニル、1, 3-ジオキソラン-2-イル、1, 3-ジチオラン-2-イル、1, 3-オキサチオラン-2-イル、1, 3-ジオキサ-2-イル、1, 3-ジチア-2-イル、ピリジニル、チアゾリル、オキサゾリル、又はメチルによって任意に置換される1, 2, 4-オキサジアゾリルであり；

R^{17} は、水素又はフルオロであり；

R^{18} は、エチニル又はシクロプロピルであり；

R^{19} は、水素又はメチルであり；

R^{20} は、ジフルオロメチル又はメタンスルホニルであり；

R^{21} は、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、フェニル又は $-NR^{30}$ 10

R^{22} は、水素、3個以下のフッ素原子によって任意に置換される $C_1 - C_3$ アルキル、又は $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり；

R^{23} は、 $C_1 - C_3$ アルキル、又は $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり；

R^{24} は、フルオロ、ヒドロキシ、又は $C_1 - C_3$ アルコキシであり；

R^{25} は、水素、フェニル、又はフリルであり；

R^{26} は、1又は2個のフッ素原子によって任意に置換される $C_1 - C_3$ アルキルであり；

R^{27} は、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_3 - C_5$ シクロアルキル、 $C_2 - C_3$ アルケニル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $NR^{28}R^{29}$ 、メチル又は1若しくは2個のフッ素原子によって任意に置換されるピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、フェニル、ピリジニル又はフリルであり； 20

R^{28} は、水素又はメチルであり；

R^{29} は、メチル、エチル、又はプロピルであり；

R^{30} は、水素又はメチルであり；

R^{31} は、メチルであり；又は

R^{30} 及び R^{31} は、それらが付着する窒素原子と共働して、ピロリジン又はピペリジン環を形成し；

R^{32} は、1-6個のフッ素原子、オキソ又は1若しくは2個のヒドロキシル基によって任意に置換される $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、又は $-(CH_2)_0 - 3 - R^{33}$ であり； 30

R^{33} は、各々が、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、及びトリフルオロメトキシからなる群から独立して選択される1又は2個の置換基によって任意に置換される $C_3 - C_7$ シクロアルキル、又はフェニルであり、又は、 R^{33} は、アダマンチルであり；

R^{34} は、水素、 R^{32} 、又は $-(CH_2)_0 - 2 - OR^{32}$ であり；

R^{35} は、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、又は $NR^{37}R^{38}$ であり、ここで R^{37} 及び R^{38} は、独立して、水素又は $C_1 - C_6$ アルキルであり、又は、 R^{37} 及び R^{38} は、それらが付着する窒素と共働して、 $C_1 - C_6$ アルキル、ホモピペリジン環、モルホリン環、又は $(C_1 - C_6$ アルコキシ)メチルによって任意に置換されるピロリジン環によって任意に置換されるピペリジン環を形成し； 40

R^{36} は、 $C_1 - C_6$ アルキル又はアダマンチルであり；

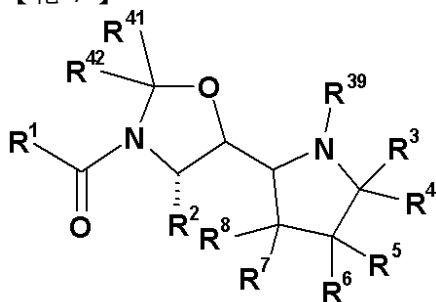
R^{39} は、水素又は窒素保護基であり；

R^{40} は、水素又は酸素保護基である。但し a) X、Y 及び Q の1つのみが、N 又は $N^+ - O^-$ であってもよく、b) X が CH であるとき、Y が CR^{16} でありかつ Q が CR^{17} であり、その場合 R^{16} 及び R^{17} の一方が水素以外であり、c) R^{39} 及び R^{40} の少なくとも一方が水素以外である。)

【請求項10】

式 I V の化合物又はその酸付加塩。

【化 7】

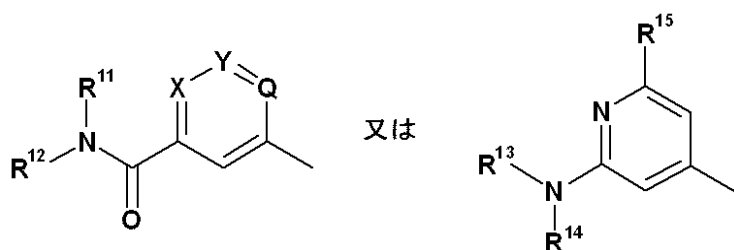


I V

10

(式中、 R^1 は、ハロ、ヒドロキシ、チオール、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_3 - C_7$ シクロアルコキシ、オキソ及び NR^9 、 R^{10} から独立して選択される 3 個以下の基によって各々任意で置換される ($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $_0 - 1$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $_0 - 1$ ($C_2 - C_6$ アルケニル)、($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $_0 - 1$ ($C_2 - C_6$ アルキニル)、又は $C_3 - C_7$ シクロアルキル、水素、ハロによって置換されるビフェニル、

【化 8】



20

であり、

X は、 CH 、 N 、又は $N^+ - O^-$ であり；

Y は、 CR^{16} 、 N 、又は $N^+ - O^-$ であり；

Q は、 CR^{17} 、 N 、又は $N^+ - O^-$ であり；

R^2 は、 $C_1 - C_3$ アルキル、ハロ、 $C_3 - C_7$ シクロアルキルによってアルキル鎖で任意に置換される $C_1 - C_6$ アルコキシ、及び $C_3 - C_7$ シクロアルキルによってアルキル鎖で任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルチオからなる群から選択される置換基によってフェニル環で任意に一置換されるベンジル、又はハロから独立して選択される第 1 置換基と、ハロ、 $C_3 - C_7$ シクロアルキルによってアルキル鎖で任意に置換される $C_1 - C_6$ アルコキシ、及び $C_3 - C_7$ シクロアルキルによってアルキル鎖で任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルチオから独立して選択される第 2 置換基とによってフェニル環で任意に二置換されるベンジルであり；

R^3 は、水素又は $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^4 は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、又はフェニルであり；

R^3 及び R^4 は、それらが付着する炭素とともに、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル環を形成し；

R^5 は、水素、フルオロ、トリフルオロメチル、 R^{32} 、又は $C_1 - C_6$ アルキル若しくは $C_1 - C_6$ アルコキシによって任意に一置換されるフェニルであり；

R^6 は、フルオロ、ヒドロキシ、 p -トルエンスルホニルオキシ、 R^{34} 、 $-CH_2C(O)R^{35}$ 、又は $-OC(O)NHR^{36}$ であり；又は R^5 及び R^6 は共働して $=CHC(O)(C_1 - C_4 \text{ アルコキシ})$ 又はオキソを形成し；

R^7 は、水素又はフルオロであり；又は R^6 及び R^7 は共働して結合を形成し；

R^8 は、水素又はフルオロであり；

R^9 は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、又はフェニルであり；

R^{10} は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、フェニル、 $-C(O)(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$

50

、又は $-\text{SO}_2$ ($\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル) であり；

R^{11} 及び R^{12} は、独立して、メチル、エチル及びプロピルからなる群から選択され；

R^{13} は、水素又は $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルであり；

R^{14} は、 $\text{C}_3 - \text{C}_5$ シクロアルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、又は $-\text{CH}_2 \text{R}^{18}$ であり；

R^{15} は、 $-\text{CF}_2 \text{R}^{19}$ 、 $-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{CH}_2 \text{C}(\text{O}) \text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{1-2}$ R^{21} 、 $-\text{NR}^{22} \text{SO}_2 \text{R}^{23}$ 、($\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルコキシ) -カルボニル、ハロ、1, 3-ジオキソラン-2-イル、1, 3-ジオキサ-2-イル、1, 1-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロイソチアゾール-2-イルによって任意に置換されたフェニル、又は $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキルによって任意に置換されたテトラゾール-5-イルであり；

R^{16} は、水素、クロロ、イソブチル、 $\text{CH}_2 \text{R}^{24}$ ； $\text{CF}_2 \text{R}^{25}$ 、1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシエト-2-イル、1又は2個のフッ素原子によって任意に置換される $\text{C}_2 - \text{C}_4$ アルケニル、 OR^{26} 、 $\text{C}(\text{O}) \text{R}^{27}$ 、N(メチル)(メチルスルホニル)、N(メチル)(アセチル)、ピロリジン-2-オン-1-イル、メチルスルホニル、N, N-ジメチルアミノスルホニル、ヒドロキシメチル、メトキシ、フルオロ及びメチルスルホニルからなる群から選択される1又は2個の置換基によって任意に置換されるフェニル、1, 3-ジオキソラン-2-イル、1, 3-ジオキサ-2-イル、1, 3-ジオキサチオラン-2-イル、1, 3-ジオキサ-2-イル、1, 3-ジオキア-2-イル、ピリジニル、チアゾリル、オキサゾリル、又はメチルによって任意に置換される1, 2, 4-オキサジアゾリルであり；

R^{17} は、水素又はフルオロであり；

R^{18} は、エチニル又はシクロプロピルであり；

R^{19} は、水素又はメチルであり；

R^{20} は、ジフルオロメチル又はメタンスルホニルであり；

R^{21} は、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルキル、フェニル、又は $-\text{NR}^3$ R^{31} であり；

R^{22} は、水素、3個以下のフッ素原子によって任意に置換される $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキル、又は $\text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルキルであり；

R^{23} は、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキル、又は $\text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルキルであり；

R^{24} は、フルオロ、ヒドロキシ、又は $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルコキシであり；

R^{25} は、水素、フェニル又はフリルであり；

R^{26} は、1又は2個のフッ素原子によって任意に置換される $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキルであり；

R^{27} は、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_5$ シクロアルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_3$ アルケニル、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルコキシ、 $\text{NR}^{28} \text{R}^{29}$ 、メチル又は1若しくは2個のフッ素原子によって任意に置換されるピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、フェニル、ピリジニル又はフリルであり；

R^{28} は、水素又はメチルであり；

R^{29} は、メチル、エチル、又はプロピルであり；

R^{30} は、水素又はメチルであり；

R^{31} は、メチルであり；又は

R^{30} 及び R^{31} は、それらが付着する窒素原子共働して、ピロリジン又はピペリジン環を形成し；

R^{32} は、1-6個のフッ素原子、オキソ又は1若しくは2個のヒドロキシル基によって任意に置換される $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_6$ アルケニル、又は $-(\text{CH}_2)_0 - 3 - \text{R}^{33}$ であり；

R^{33} は、各々が、ハロ、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、及びトリフルオロメトキシからなる群から独立して選択される1又は2個の置換基によって任意に置換される $\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキル、又はフェニルであ

り、又は、 $R^{3\ 3}$ はアダマンチルであり；

$R^{3\ 4}$ は、水素、 $R^{3\ 2}$ 、又は $-(CH_2)_{0-2}-OR^{3\ 2}$ であり；

$R^{3\ 5}$ は、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルコキシ、又は $NR^{3\ 7}R^{3\ 8}$ であり、ここで $R^{3\ 7}$ 及び $R^{3\ 8}$ は、独立して水素又は C_1-C_6 アルキルであり、又は $R^{3\ 7}$ 及び $R^{3\ 8}$ は、それらが付着する窒素と共働して、 C_1-C_6 アルキル、ホモピペリジン環、モルホリン環、又は $(C_1-C_6$ アルコキシ) メチルによって任意に置換されるピロリジン環によって任意に置換されるピペリジン環を形成し；

$R^{3\ 6}$ は、 C_1-C_6 アルキル又はアダマンチルであり；

$R^{3\ 9}$ は、水素又は窒素保護基であり；

$R^{4\ 1}$ 及び $R^{4\ 2}$ は、メチル、エチル及びプロピルから独立して選択される。但し X、Y 及び Q の 1 つのみが、N 又は N^+-O^- であってもよい。) 10

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

アルツハイマー病は、その後期において認知および行動の悪化によって特徴づけられ、かなりの社会的および金銭的懸念として持ち上がってきた。有病率は、60歳以上の集団の5.5%に近づいてきており、アルツハイマー病患者の看護のための費用は、毎年100,000,000,000ドルを上回ると推定された。コリンエステラーゼ阻害剤は、特に疾患がその初期においてあるときに、アルツハイマー病の症候を減少させるのにいくぶん有効であるが、これらは、疾患の進行を遅らせ、または止めることには全く有効ではない。 20

【0002】

アルツハイマー病で苦しめられている者の記憶および認識と関連する脳領域には、一般に神経原線維変化および神経突起プラークが見いだされる。これらのプラークは、ダウン症候群、オランダ型の遺伝性脳溢血およびその他の神経変性障害である個体の脳においても見いだされる。神経突起プラークは、主に神経毒性かつ高度に凝集性のアミロイド前駆体タンパク質 (APP) のペプチドセグメントであるアミロイドβペプチド (Aβ) で構成されている。Aβペプチドは、βセクレターゼ (BACE) によるAPPのタンパク分解切断、続く少なくとも1回のその後のγセクレターゼによるC末端の切断によって形成される。したがって、BACEの阻害は、アルツハイマー病、並びに病理学的にアミロイドプラークによって特徴づけられるその他の疾患の治療または予防のための魅力的な標的である。 30

【0003】

BACEは、哺乳類アスパルチルプロテアーゼのペプシンサブファミリーのメンバーであり、その基質APPのように、I型膜貫通タンパク質である。BACEは、文献に開示されており、また「β部位APP-切断酵素」、「ペプシンファミリーの膜アスパラギン酸プロテアーゼ」、「Asp-2」、「β-セクレターゼ」、「膜結合型アスパラギン酸プロテアーゼ」および「Memapsin 2」とも呼ばれている (参照: Ghosh, et al., Current Medicinal Chemistry, 9 (11), 1135-1144 (2002))。BACEの2つのアイソフォームがヒトにおいて同定されており、BACE1およびBACE2と命名された。BACE1阻害活性は、アミロイドβ (Aβ) ペプチドの阻害にとって最も重要であると考えられる (Roggo, Current Topics in Medicinal Chemistry, 2, 359-370 (2002))。現在、記述されているBACE阻害剤は、ペプチド擬態性の遷移状態類似体であり、典型的にはヒドロキシエチル部分を含む。これらの化合物の多くが、BACEの強力な阻害剤であるが、これらは、高分子量で、かつ低い膜透過性であることにより、これらは候補薬には不十分となってしまう。(参照: Park and Lee, Journal of the American Chemical Society, 125 (52), 16416-16422 (2003))。BACE阻害剤として記述されたさらなる化合物は、国際公開公報第03/040 40

096号、国際公開公報第04/024081号、国際公開公報第04/0039034号、および国際公開公報第04/043916号に開示されている。アルツハイマー病などのA-βペプチドを媒介した障害のための治療を提供するために、さらなるBACE阻害剤が必要である。本発明は、BACEの新規阻害剤を提供する。

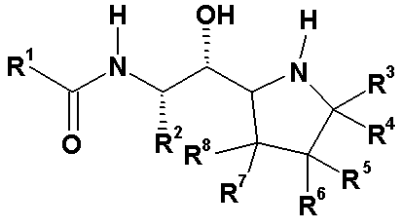
【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0004】

本発明は、式Iの化合物

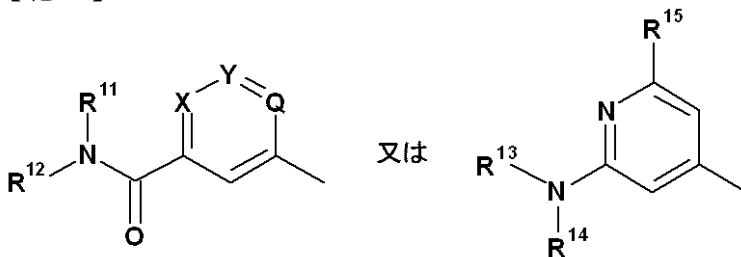
【化1】



I

(式中、 R^1 は、ハロ、ヒドロキシ、チオール、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_3-C_7 シクロアルコキシ、オキソ及び NR^9 、 R^{10} から独立して選択される3つ以下の基によって各々任意で置換される (C_3-C_7 シクロアルキル) $_{0-1}$ (C_1-C_6 アルキル)、(C_3-C_7 シクロアルキル) $_{0-1}$ (C_2-C_6 アルケニル)、(C_3-C_7 シクロアルキル) $_{0-1}$ (C_2-C_6 アルキニル) 又は C_3-C_7 シクロアルキル、水素、ハロによって置換されたビフェニル、

【化2】



であり、

Xは、CH、N、又は N^+-O^- であり；

Yは、 CR^{16} 、N、又は N^+-O^- であり；

Qは、 CR^{17} 、N、又は N^+-O^- であり；

R^2 は、 C_1-C_3 アルキル、ハロ、 C_3-C_7 シクロアルキルによってアルキル鎖で任意に置換される C_1-C_6 アルコキシ、及び C_3-C_7 シクロアルキルによってアルキル鎖で任意に置換される C_1-C_6 アルキルチオからなる群から選択される置換基によってフェニル環で任意に一置換されるベンジル、又は、ハロから独立して選択される第1置換基と、ハロ、 C_3-C_7 シクロアルキルによってアルキル鎖で任意に置換される C_1-C_6 アルコキシ、及び C_3-C_7 シクロアルキルによってアルキル鎖で任意に置換される C_1-C_6 アルキルチオから独立して選択される第2置換基とによってフェニル環で任意に二置換されるベンジルであり；

R^3 は、水素又は C_1-C_6 アルキルであり；

R^4 は、水素、 C_1-C_6 アルキル、又はフェニルであり；

R^3 及び R^4 は、それらが付着する炭素とともに、 C_3-C_6 シクロアルキル環を形成し；

R^5 は、水素、フルオロ、トリフルオロメチル、 R^{32} 、又は、 C_1-C_6 アルキル若しくは C_1-C_6 アルコキシによって任意に一置換されるフェニルであり；

R^6 は、フルオロ、ヒドロキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、 R^{34} 、 $-CH_2C(O)R^{35}$ 、又は $-OC(O)NHR^{36}$ である；又は、 R^5 及び R^6 は共働して $=C$

10

20

30

40

50

H C (O) (C₁ - C₄ アルコキシ) を形成し ;

R⁷ は、水素又はフルオロである ; 又は、R⁶ 及び R⁷ が共働して結合を形成し ;

R⁸ は、水素又はフルオロであり ;

R⁹ は、水素、C₁ - C₆ アルキル、又はフェニルであり ;

R¹⁰ は、水素、C₁ - C₆ アルキル、フェニル、-C (O) (C₁ - C₆ アルキル)、
、又は -SO₂ (C₁ - C₆ アルキル) であり ;

R¹¹ 及び R¹² は、独立して、メチル、エチル及びプロピルからなる群から選択され ;

R¹³ は、水素又は C₁ - C₆ アルキルであり ;

R¹⁴ は、C₃ - C₅ シクロアルキル、C₁ - C₆ アルキル、又は -CH₂ R¹⁸ であり ; 10

R¹⁵ は、-CF₂ R¹⁹、-OR²⁰、-CH₂ C (O) CH₃、-S (O)₁₋₂ R²¹、-NR²² SO₂ R²³、(C₁ - C₃ アルコキシ) -カルボニル、ハロ、1, 3-ジオキソラン-2-イル、1, 3-ジオキサ-2-イル、1, 1-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロイソチアゾール-2-イルによって任意に置換されるフェニル、
、又は C₁ - C₃ アルキルによって任意に置換されるテトラゾール-5-イルであり ;

R¹⁶ は、水素、クロロ、イソブチル、CH₂ R²⁴ ; CF₂ R²⁵、1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシエト-2-イル、1 又は 2 個のフッ素原子によって任意に置換される C₂ - C₄ アルケニル、OR²⁶、C (O) R²⁷、N (メチル) (メチルスルホニル)、N (メチル) (アセチル)、ピロリジン-2-オン-1-イル、メチルスルホニル、N, N-ジメチルアミノスルホニル、ヒドロキシメチル、メトキシ、フルオロ及び
メチルスルホニルからなる群から選択される 1 又は 2 個の置換基によって任意に置換されるフェニル、1, 3-ジオキソラン-2-イル、1, 3-ジオキサ-2-イル、1, 3-ジオキサチオラン-2-イル、1, 3-ジオキサ-2-イル、1, 3-ジオキア-2-イル、ピリジニル、チアゾリル、オキサゾリル、又はメチルによって任意に置換される 1, 2, 4-オキサジアゾリルであり ; 20

R¹⁷ は、水素又はフルオロであり ;

R¹⁸ は、エチニル又はシクロプロピルであり ;

R¹⁹ は、水素又はメチルであり ;

R²⁰ は、ジフルオロメチル又はメタンスルホニルであり ; 30

R²¹ は、C₁ - C₄ アルキル、C₃ - C₆ シクロアルキル、フェニル、又は -NR³ R³¹ であり ;

R²² は、水素、3 個以下のフッ素原子によって任意に置換される C₁ - C₃ アルキル、
、又は C₃ - C₆ シクロアルキルであり ;

R²³ は、C₁ - C₃ アルキル、又は C₃ - C₆ シクロアルキルであり ;

R²⁴ は、フルオロ、ヒドロキシ、又は C₁ - C₃ アルコキシであり ;

R²⁵ は、水素、フェニル、又はフリルであり ;

R²⁶ は、1 又は 2 個のフッ素原子によって任意に置換される C₁ - C₃ アルキルであり ;

R²⁷ は、C₁ - C₃ アルキル、C₃ - C₅ シクロアルキル、C₂ - C₃ アルケニル、
C₁ - C₃ アルコキシ、NR²⁸ R²⁹、メチル又は 1 若しくは 2 個のフッ素原子によって任意に置換されるピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、フェニル、ピリジニル又はフリルであり ; 40

R²⁸ は、水素又はメチルであり ;

R²⁹ は、メチル、エチル、又はプロピルであり ;

R³⁰ は、水素又はメチルであり ;

R³¹ は、メチルであり ; 又は

R³⁰ 及び R³¹ が、それらが付着する窒素原子とともに、ピロリジン又はピペリジン環を形成し ;

R³² は、1 - 6 個のフッ素原子、オキソ又は 1 若しくは 2 個のヒドロキシル基によっ 50

て任意に置換される $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、又は $-(CH_2)_0 - 3 - R^{3,3}$ であり；

$R^{3,3}$ は、各々が、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、及びトリフルオロメトキシからなる群から独立して選択される 1 又は 2 個の置換基によって任意に置換される $C_3 - C_7$ シクロアルキル、又はフェニルであり、又は、 $R^{3,3}$ は、アダマンチルであり；

$R^{3,4}$ は、水素、 $R^{3,2}$ 、又は $-(CH_2)_0 - 2 - OR^{3,2}$ であり；

$R^{3,5}$ は、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、又は $NR^{3,7}R^{3,8}$ であり、ここで $R^{3,7}$ 及び $R^{3,8}$ は、独立して、水素又は $C_1 - C_6$ アルキルであり、又は、 $R^{3,7}$ 及び $R^{3,8}$ は、それらが付着する窒素とともに、 $C_1 - C_6$ アルキル、ホモピペリジン環、モルホリン環、又は $(C_1 - C_6$ アルコキシ)メチルによって任意に置換されるピロリジン環によって任意に置換されるピペリジン環を形成し；

$R^{3,6}$ は、 $C_1 - C_6$ アルキル又はアダマンチルである)

又はその薬理学的に許容できる塩を提供する。但し、a) X、Y 及び Q の 1 つのみは、N 又は $N^+ - O^-$ であってもよく、かつ b) X が CH であるとき、Y が $CR^{1,6}$ でありかつ Q が $CR^{1,7}$ であり、その場合、 $R^{1,6}$ 及び $R^{1,7}$ の一方が、水素以外である。

【0005】

また、本発明は、哺乳類のアルツハイマー病を治療する方法であって、このような治療を必要とする哺乳類に対して、式 I の化合物の有効な量を投与することを含む方法を提供する。

【0006】

本発明は、哺乳類の軽度の認知障害のアルツハイマー病への進行を予防する方法であって、このような治療を必要とする哺乳類に対して、式 I の化合物の有効な量を投与することを含む方法をさらに提供する。

【0007】

また、本発明は、哺乳類の BACE を阻害する方法であって、このような治療を必要とする哺乳類に対して式 I の化合物の有効な量を投与することを含む方法を提供する。

【0008】

また、本発明は、アミロイド前駆体タンパク質の β セクレターゼを媒介した切断を阻害するための方法であって、このような治療を必要とする哺乳類に対して、式 I の化合物の有効な量を投与することを含む方法を提供する。

【0009】

本発明は、 $A - \beta$ ペプチドの産生を阻害するための方法であって、このような治療を必要とする哺乳類に対して、式 I の化合物の有効な量を投与することを含む方法をさらに提供する。

【0010】

また、本発明は、薬理学的に許容できるキャリア、希釈剤、または賦形剤と組み合わせて式 I の化合物を含む医薬製剤を提供する。

【0011】

さらにまた、本発明は、アルツハイマー病の治療のための医薬の製造のための、式 I の化合物の使用を提供する。また、本発明は、軽度認知障害のアルツハイマー病への進行を予防するための医薬の製造のための、式 I の化合物の使用を提供する。また、本発明は、BACE の阻害のための医薬の製造のための、式 I の化合物の使用を提供する。また、本発明は、 β セクレターゼを媒介したアミロイド前駆体タンパク質の切断を阻害するための医薬の製造のための、式 I の化合物の使用を提供する。さらに、本発明は、 $A - \beta$ ペプチドの産生の阻害のための医薬の製造のための、式 I の化合物の使用を提供する。

【0012】

加えて、本発明は、アルツハイマー病の治療のために適応される医薬製剤を提供する。さらにまた、本発明は、軽度認知障害のアルツハイマー病への進行の予防のために適応される医薬製剤を提供する。また、本発明は、BACE の阻害のために適応される医薬製剤

10

20

30

40

50

を提供する。

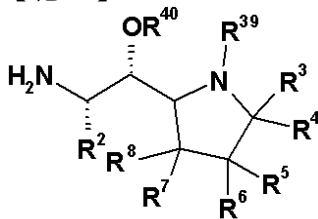
【0013】

さらに、本発明は、 β セクレターゼを媒介したアミロイド前駆体タンパク質の切断を阻害するために適応される医薬製剤を提供する。本発明は、1種以上の薬理学的に許容できる賦形剤、担体または希釈剤と組み合わせた、式 I の化合物又はその薬理学的に許容できる塩を含む、A- β ペプチドの生成過剰及び／又は除去減少から生じる状況の治療に適した医薬配合物も提供する。

【0014】

本発明は、式 I I の中間体

【化 3】



I I

(式中、 R^2 は、 $C_1 - C_3$ アルキル、ハロ、 $C_3 - C_7$ シクロアルキルによってアルキル鎖で任意に置換される $C_1 - C_6$ アルコキシ、及び $C_3 - C_7$ シクロアルキルによってアルキル鎖で任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルチオからなる群から選択される置換基によってフェニル環で任意に一置換されるベンジル、又はハロから独立して選択される第 1 置換基と、ハロ、 $C_3 - C_7$ シクロアルキルによってアルキル鎖で任意に置換される $C_1 - C_6$ アルコキシ、及び $C_3 - C_7$ シクロアルキルによってアルキル鎖で任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルチオから独立して選択される第 2 置換基とによってフェニル環で任意に二置換されるベンジルであり；

R^3 は、水素又は $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^4 は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、又はフェニルであり；

R^3 及び R^4 は、それらが付着する炭素とともに、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル環を形成し；

R^5 は、水素、フルオロ、トリフルオロメチル、 $R^{3,2}$ 、又は $C_1 - C_6$ アルキル若しくは $C_1 - C_6$ アルコキシによって任意に一置換されるフェニルであり；

R^6 は、フルオロ、ヒドロキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、 $R^{3,4}$ 、 $-CH_2C(O)R^{3,5}$ 、又は $-OC(O)NHR^{3,6}$ であり；又は R^5 及び R^6 は、共働して $=CHC(O)(C_1 - C_4 \text{ アルコキシ})$ を形成し；

R^7 は、水素又はフルオロであり；

R^8 は、水素又はフルオロであり；

$R^{3,2}$ は、1-6 個のフッ素原子、オキソ又は 1 若しくは 2 個のヒドロキシル基によって任意に置換される $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、又は $-(CH_2)_0 - 3 - R^{3,3}$ であり；

$R^{3,3}$ は、各々が、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、及びトリフルオロメトキシからなる群から独立して選択される 1 又は 2 個の置換基によって任意に置換される $C_3 - C_7$ シクロアルキル、又はフェニルであり、又は、 $R^{3,3}$ はアダマンチルであり；

$R^{3,4}$ は、水素、 $R^{3,2}$ 、又は $-(CH_2)_0 - 2 - OR^{3,2}$ であり；

$R^{3,5}$ は、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、又は $NR^{3,7}R^{3,8}$ であり、ここで $R^{3,7}$ 及び $R^{3,8}$ は、独立して、水素又は $C_1 - C_6$ アルキルであり、又は、 $R^{3,7}$ 及び $R^{3,8}$ は、それらが付着する窒素と共働して、 $C_1 - C_6$ アルキル、ホモピペリジン環、モルホリン環、又は $(C_1 - C_6 \text{ アルコキシ})$ メチルによって任意に置換されるピロリジン環によって任意に置換されるピペリジン環を形成し；

$R^{3,6}$ は、 $C_1 - C_6$ アルキル又はアダマンチルであり；

10

20

30

40

50

R^{39} は、水素又は窒素保護基であり；

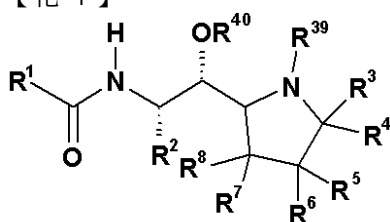
R^{40} は、水素又は酸素保護基であり）

又はその酸付加塩を提供する。但し、 R^2 がベンジルでありかつ R^5 、 R^6 、 R^7 、及び R^8 は全て水素であるとき、 R^3 及び R^4 は両方が水素以外でなければならない。

【0015】

本発明は、式 I I I の中間体

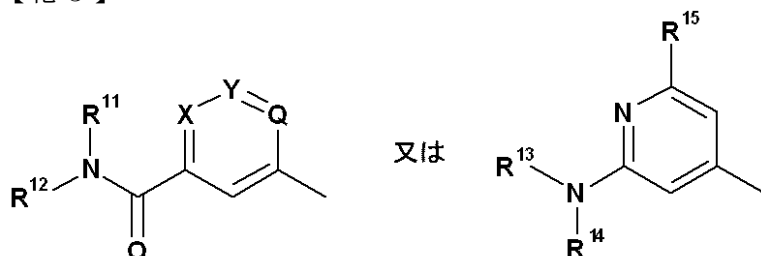
【化4】



I I I

（式中、 R^1 は、ハロ、ヒドロキシ、チオール、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_3 - C_7$ シクロアルコキシ、オキソ及び NR^9 から独立して選択される3個以下の基によって各々任意で置換される（ $C_3 - C_7$ シクロアルキル） $_{0-1}$ （ $C_1 - C_6$ アルキル）、（ $C_3 - C_7$ シクロアルキル） $_{0-1}$ （ $C_2 - C_6$ アルケニル）、（ $C_3 - C_7$ シクロアルキル） $_{0-1}$ （ $C_2 - C_6$ アルキニル）、又は $C_3 - C_7$ シクロアルキル、水素、ハロによって置換されるビフェニル、

【化5】



であり、

X は、 CH 、 N 、又は $N^+ - O^-$ であり；

Y は、 CR^{16} 、 N 、又は $N^+ - O^-$ であり；

Q は、 CR^{17} 、 N 、又は $N^+ - O^-$ であり；

R^2 は、 $C_1 - C_3$ アルキル、ハロ、 $C_3 - C_7$ シクロアルキルによってアルキル鎖で任意に置換される $C_1 - C_6$ アルコキシ、及び $C_3 - C_7$ シクロアルキルによってアルキル鎖で任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルチオからなる群から選択される置換基によってフェニル環で任意に一置換されるベンジル、又はハロから独立して選択される第1置換基及びハロ、 $C_3 - C_7$ シクロアルキルによってアルキル鎖で任意に置換される $C_1 - C_6$ アルコキシ、及び $C_3 - C_7$ シクロアルキルによってアルキル鎖で任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルチオから独立して選択される第2置換基によってフェニル環で任意に二置換されるベンジルであり；

R^3 は、水素又は $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^4 は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、又はフェニルであり；

R^3 及び R^4 は、それらが付着する炭素とともに、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル環を形成し；

R^5 は、水素、フルオロ、トリフルオロメチル、 R^{32} 、又は $C_1 - C_6$ アルキル若しくは $C_1 - C_6$ アルコキシによって任意に一置換されるフェニルであり；

R^6 は、フルオロ、ヒドロキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、 R^{34} 、 $-CH_2C(O)R^{35}$ 、又は $-OC(O)NHR^{36}$ であり；又は R^5 及び R^6 は共働して $=CHC(O)(C_1 - C_4 \text{ アルコキシ})$ を形成し；

R^7 は、水素又はフルオロであり；又は R^6 及び R^7 は共働して結合を形成し；

10

20

30

40

50

R^8 は、水素又はフルオロであり；

R^9 は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、又はフェニルであり；

R^{10} は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、フェニル、 $-C(O)(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、又は $-SO_2(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ であり；

R^{11} 及び R^{12} は、独立して、メチル、エチル、及びプロピルからなる群から選択され；

R^{13} は、水素又は $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^{14} は、 $C_3 - C_5$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、又は $-CH_2 R^{18}$ であり；

R^{15} は、 $-CF_2 R^{19}$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-CH_2 C(O)CH_3$ 、 $-S(O)_{1-2}$ 、 R^{21} 、 $-NR^{22} SO_2 R^{23}$ 、 $(C_1 - C_3 \text{ アルコキシ}) - \text{カルボニル}$ 、ハロ、1, 3-ジオキソラン-2-イル、1, 3-ジオキサラン-2-イル、1, 1-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロイソチアゾール-2-イルによって任意に置換されたフェニル、又は $C_1 - C_3$ アルキルによって任意に置換されたテトラゾール-5-イルであり；

R^{16} は、水素、クロロ、イソブチル、 $CH_2 R^{24}$ ； $CF_2 R^{25}$ 、1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシエト-2-イル、1又は2個のフッ素原子によって任意に置換される $C_2 - C_4$ アルケニル、 OR^{26} 、 $C(O)R^{27}$ 、N(メチル)(メチルスルホニル)、N(メチル)(アセチル)、ピロリジン-2-オン-1-イル、メチルスルホニル、N, N-ジメチルアミノスルホニル、ヒドロキシメチル、メトキシ、フルオロ及びメチルスルホニルからなる群から選択される1、2個の置換基によって任意に置換されるフェニル、1, 3-ジオキソラン-2-イル、1, 3-ジオキサラン-2-イル、1, 3-オキサチオラン-2-イル、1, 3-ジオキサラン-2-イル、1, 3-ジオキアラン-2-イル、ピリジニル、チアゾリル、オキサゾリル、又はメチルによって任意に置換される1, 2, 4-オキサジアゾリルであり；

R^{17} は、水素又はフルオロであり；

R^{18} は、エチニル又はシクロプロピルであり；

R^{19} は、水素又はメチルであり；

R^{20} は、ジフルオロメチル又はメタンスルホニルであり；

R^{21} は、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、フェニル又は $-NR^{30}$ 、 R^{31} であり；

R^{22} は、水素、3個以下のフッ素原子によって任意に置換される $C_1 - C_3$ アルキル、又は $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり；

R^{23} は、 $C_1 - C_3$ アルキル、又は $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり；

R^{24} は、フルオロ、ヒドロキシ、又は $C_1 - C_3$ アルコキシであり；

R^{25} は、水素、フェニル、又はフリルであり；

R^{26} は、1又は2個のフッ素原子によって任意に置換される $C_1 - C_3$ アルキルであり；

R^{27} は、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_3 - C_5$ シクロアルキル、 $C_2 - C_3$ アルケニル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $NR^{28} R^{29}$ 、メチル又は1若しくは2個のフッ素原子によって任意に置換されるピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、フェニル、ピリジニル又はフリルであり；

R^{28} は、水素又はメチルであり；

R^{29} は、メチル、エチル、又はプロピルであり；

R^{30} は、水素又はメチルであり；

R^{31} は、メチルであり；又は

R^{30} 及び R^{31} は、それらが付着する窒素原子と共働して、ピロリジン又はピペリジン環を形成し；

R^{32} は、1-6個のフッ素原子、オキソ又は1若しくは2個のヒドロキシル基によって任意に置換される $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、又は $-(CH_2)_0 - 3 - R^{33}$ であり；

$R^{3\ 3}$ は、各々が、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、及びトリフルオロメトキシからなる群から独立して選択される 1 又は 2 個の置換基によって任意に置換される $C_3 - C_7$ シクロアルキル、又はフェニルであり、又は、 $R^{3\ 3}$ は、アダマンチルであり；

$R^{3\ 4}$ は、水素、 $R^{3\ 2}$ 、又は $-(CH_2)_{0-2}-OR^{3\ 2}$ であり；

$R^{3\ 5}$ は、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、又は $NR^{3\ 7}R^{3\ 8}$ であり、ここで $R^{3\ 7}$ 及び $R^{3\ 8}$ は、独立して、水素又は $C_1 - C_6$ アルキルであり、又は、 $R^{3\ 7}$ 及び $R^{3\ 8}$ は、それらが付着する窒素と共働して、 $C_1 - C_6$ アルキル、ホモピペリジン環、モルホリン環、又は $(C_1 - C_6$ アルコキシ) メチルによって任意に置換されるピロリジン環によって任意に置換されるピペリジン環を形成し；

10

$R^{3\ 6}$ は、 $C_1 - C_6$ アルキル又はアダマンチルであり；

$R^{3\ 9}$ は、水素又は窒素保護基であり；

$R^{4\ 0}$ は、水素又は酸素保護基である）

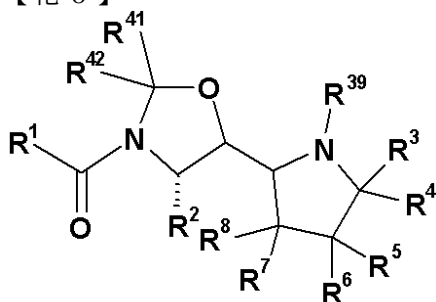
又はその酸付加塩を更に提供する。但し a) X、Y 及び Q の 1 つのみが、 N 又は $N^+ - O^-$ であってもよく、b) X が CH であるとき、Y が $CR^{1\ 6}$ であり、かつ Q が $CR^{1\ 7}$ であり、その場合 $R^{1\ 6}$ 及び $R^{1\ 7}$ の一方が水素以外であり、c) $R^{3\ 9}$ 及び $R^{4\ 0}$ の少なくとも一方が水素以外である。

【0016】

本発明は、式 I V の中間体

【化 6】

20

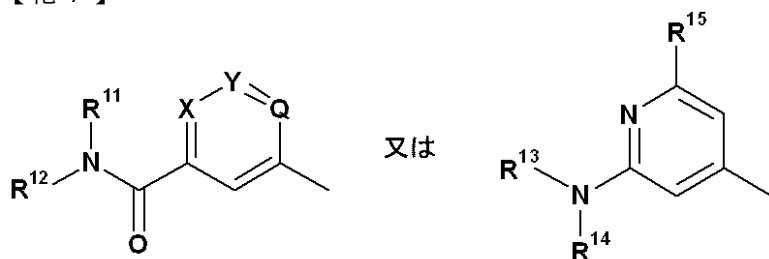


I V

(式中、 R^1 は、ハロ、ヒドロキシ、チオール、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_3 - C_7$ シクロアルコキシ、オキソ及び NR^9 $R^{1\ 0}$ から独立して選択される 3 個以下の基によって各々任意で置換される $(C_3 - C_7$ シクロアルキル) $_{0-1}$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $(C_3 - C_7$ シクロアルキル) $_{0-1}$ ($C_2 - C_6$ アルケニル)、 $(C_3 - C_7$ シクロアルキル) $_{0-1}$ ($C_2 - C_6$ アルキニル)、又は $C_3 - C_7$ シクロアルキル、水素、ハロによって置換されるビフェニル、

30

【化 7】



40

であり、

X は、CH、N、又は $N^+ - O^-$ であり；

Y は、 $CR^{1\ 6}$ 、N、又は $N^+ - O^-$ であり；

Q は、 $CR^{1\ 7}$ 、N、又は $N^+ - O^-$ であり；

R^2 は、 $C_1 - C_3$ アルキル、ハロ、 $C_3 - C_7$ シクロアルキルによってアルキル鎖で任意に置換される $C_1 - C_6$ アルコキシ、及び $C_3 - C_7$ シクロアルキルによってアルキル鎖で任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルチオからなる群から選択される置換基によっ

50

てフェニル環で任意に一置換されるベンジル、又はハロから独立して選択される第1置換基と、ハロ、 $C_3 - C_7$ シクロアルキルによってアルキル鎖で任意に置換される $C_1 - C_6$ アルコキシ、及び $C_3 - C_7$ シクロアルキルによってアルキル鎖で任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルチオから独立して選択される第2置換基とによってフェニル環で任意に二置換されるベンジルであり；

R^3 は、水素又は $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^4 は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、又はフェニルであり；

R^3 及び R^4 は、それらが付着する炭素とともに、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル環を形成し；

R^5 は、水素、フルオロ、トリフルオロメチル、 $R^{3,2}$ 、又は $C_1 - C_6$ アルキル若しくは $C_1 - C_6$ アルコキシによって任意に一置換されるフェニルであり； 10

R^6 は、フルオロ、ヒドロキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、 $R^{3,4}$ 、 $-CH_2C(O)R^{3,5}$ 、又は $-OC(O)NHR^{3,6}$ であり；又は R^5 及び R^6 は共働して $=CHC(O)(C_1 - C_4$ アルコキシ) 又はオキソを形成し；

R^7 は、水素又はフルオロであり；又は R^6 及び R^7 は共働して結合を形成し；

R^8 は、水素又はフルオロであり；

R^9 は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、又はフェニルであり；

$R^{1,0}$ は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、フェニル、 $-C(O)(C_1 - C_6$ アルキル)、又は $-SO_2(C_1 - C_6$ アルキル) であり；

$R^{1,1}$ 及び $R^{1,2}$ は、独立して、メチル、エチル及びプロピルからなる群から選択され 20

；
 $R^{1,3}$ は、水素又は $C_1 - C_6$ アルキルであり；

$R^{1,4}$ は、 $C_3 - C_5$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、又は $-CH_2R^{1,8}$ であり；

$R^{1,5}$ は、 $-CF_2R^{1,9}$ 、 $-OR^{2,0}$ 、 $-CH_2C(O)CH_3$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{2,1}$ 、 $-NR^{2,2}SO_2R^{2,3}$ 、 $(C_1 - C_3$ アルコキシ) -カルボニル、ハロ、1, 3-ジオキサラン-2-イル、1, 3-ジオキササン-2-イル、1, 1-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロイソチアゾール-2-イルによって任意に置換されたフェニル、又は $C_1 - C_3$ アルキルによって任意に置換されたテトラゾール-5-イルであり；

$R^{1,6}$ は、水素、クロロ、イソブチル、 $CH_2R^{2,4}$ ； $CF_2R^{2,5}$ 、1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシエト-2-イル、1又は2個のフッ素原子によって任意に置換される $C_2 - C_4$ アルケニル、 $OR^{2,6}$ 、 $C(O)R^{2,7}$ 、N(メチル)(メチルスルホニル)、N(メチル)(アセチル)、ピロリジン-2-オン-1-イル、メチルスルホニル、N, N-ジメチルアミノスルホニル、ヒドロキシメチル、メトキシ、フルオロ及びメチルスルホニルからなる群から選択される1又は2個の置換基によって任意に置換されるフェニル、1, 3-ジオキサラン-2-イル、1, 3-ジチオラン-2-イル、1, 3-オキサチオラン-2-イル、1, 3-ジオキササン-2-イル、1, 3-ジチアン-2-イル、ピリジニル、チアゾリル、オキサゾリル、又はメチルによって任意に置換される 1, 2, 4-オキサジアゾリルであり； 30

$R^{1,7}$ は、水素又はフルオロであり； 40

$R^{1,8}$ は、エチニル又はシクロプロピルであり；

$R^{1,9}$ は、水素又はメチルであり；

$R^{2,0}$ は、ジフルオロメチル又はメタンスルホニルであり；

$R^{2,1}$ は、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、フェニル、又は $-NR^{3,0}$ $R^{3,1}$ であり；

$R^{2,2}$ は、水素、3個以下のフッ素原子によって任意に置換される $C_1 - C_3$ アルキル、又は $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり；

$R^{2,3}$ は、 $C_1 - C_3$ アルキル、又は $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり；

$R^{2,4}$ は、フルオロ、ヒドロキシ、又は $C_1 - C_3$ アルコキシであり；

$R^{2,5}$ は、水素、フェニル又はフリルであり； 50

$R^{2\ 6}$ は、1 又は 2 個のフッ素原子によって任意に置換される $C_1 - C_3$ アルキルであり；

$R^{2\ 7}$ は、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_3 - C_5$ シクロアルキル、 $C_2 - C_3$ アルケニル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $NR^{2\ 8} R^{2\ 9}$ 、メチル又は 1 若しくは 2 個のフッ素原子によって任意に置換されるピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、フェニル、ピリジニル又はフリルであり；

$R^{2\ 8}$ は、水素又はメチルであり；

$R^{2\ 9}$ は、メチル、エチル、又はプロピルであり；

$R^{3\ 0}$ は、水素又はメチルであり；

$R^{3\ 1}$ は、メチルであり；又は

$R^{3\ 0}$ 及び $R^{3\ 1}$ は、それらが付着する窒素原子共働して、ピロリジン又はピペリジン環を形成し；

$R^{3\ 2}$ は、1 - 6 個のフッ素原子、オキソ又は 1 若しくは 2 個のヒドロキシル基によって任意に置換される $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、又は $-(CH_2)_0 - 3 - R^{3\ 3}$ であり；

$R^{3\ 3}$ は、各々が、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、及びトリフルオロメトキシからなる群から独立して選択される 1 又は 2 個の置換基によって任意に置換される $C_3 - C_7$ シクロアルキル、又はフェニルであり、又は、 $R^{3\ 3}$ はアダマンチルであり；

$R^{3\ 4}$ は、水素、 $R^{3\ 2}$ 、又は $-(CH_2)_0 - 2 - OR^{3\ 2}$ であり；

$R^{3\ 5}$ は、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、又は $NR^{3\ 7} R^{3\ 8}$ であり、ここで $R^{3\ 7}$ 及び $R^{3\ 8}$ は、独立して水素又は $C_1 - C_6$ アルキルであり、又は $R^{3\ 7}$ 及び $R^{3\ 8}$ は、それらが付着する窒素と共働して、 $C_1 - C_6$ アルキル、ホモピペリジン環、モルホリン環、又は $(C_1 - C_6$ アルコキシ) メチルによって任意に置換されるピロリジン環によって任意に置換されるピペリジン環を形成し；

$R^{3\ 6}$ は、 $C_1 - C_6$ アルキル又はアダマンチルであり；

$R^{3\ 9}$ は、水素又は窒素保護基であり；

$R^{4\ 1}$ 及び $R^{4\ 2}$ は、メチル、エチル及びプロピルから独立して選択される)

又はその酸付加塩も提供する。但し X、Y 及び Q の 1 つのみが、N 又は $N^+ - O^-$ であってもよい。

【発明を実施するための最良の形態】

【0017】

発明の詳細な記載

上記式に使用される一般的な化学用語は、これらの通常の意味を有する。たとえば、「 $C_1 - C_3$ アルキル」という用語は、メチル、エチル、プロピルおよびイソプロピルを含み、「 $C_1 - C_6$ アルキル」および「 $C_1 - C_{10}$ アルキル」という用語は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチルおよびヘキシル部分を含む。

【0018】

「 $C_3 - C_5$ シクロアルキル」という用語は、シクロプロピル、シクロブチルおよびシクロペンチル部分を含み、同様に、「 $C_3 - C_6$ シクロアルキル」という用語は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルを含み、「 $C_3 - C_7$ シクロアルキル」という用語は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチル部分を含む。

【0019】

「 $C_2 - C_3$ アルケニル」という用語は、エテニル、プロプ-1-エン-3-イル、プロプ-1-エン-2-イル等を含む。「 $C_2 - C_6$ アルケニル」および「 $C_2 - C_{10}$ アルケニル」という用語は、エテニル、プロプ-1-エン-3-イル、プロプ-1-エン-2-イル、2-メチルプロプ-1-エン-1-イル等を含む。

【0020】

10

20

30

40

50

「 $C_2 - C_6$ アルキニル」および「 $C_2 - C_{10}$ アルキニル」という用語は、エチニル、プロプ-1-イン-3-イル、プロプ-1-イン-1-イル、4-メチルペント-2-イン-1-イル等を含む。

【0021】

「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを含む。

【0022】

「 $C_1 - C_3$ アルコキシ」および「 $C_1 - C_6$ アルコキシ」という用語は、それぞれ酸素原子に結合された $C_1 - C_3$ アルキル基または $C_1 - C_6$ アルキル基であり、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、tert-ブトキシ等を含む。同様に、「 $C_3 - C_5$ シクロアルコキシ」および「 $C_3 - C_7$ シクロアルコキシ」という用語は、それぞれ酸素原子を介して結合された $C_3 - C_5$ シクロアルキル基または $C_3 - C_7$ シクロアルキル基であり、シクロプロポキシ、シクロブトキシ、シクロペントキシ等を含む。

10

【0023】

「($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $_{0-1}$ ($C_1 - C_6$ アルキル)」という用語は、 $C_1 - C_6$ アルキル部分が $C_1 - C_6$ アルキル部分の任意の利用可能な炭素原子にて、1つの $C_3 - C_7$ シクロアルキル部分で任意に置換されたことを意味するために採用する。同様に、「($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $_{0-1}$ ($C_2 - C_6$ アルケニル)」および「($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $_{0-1}$ ($C_2 - C_6$ アルキニル)」は、 $C_2 - C_6$ アルケニルまたは $C_2 - C_6$ アルキニル部分の任意の利用可能な炭素原子にて、任意に置換された $C_2 - C_6$ アルケニルまたは $C_2 - C_6$ アルキニル部分を意味するために採用される。

20

【0024】

「任意にアルキル鎖が、 $C_3 - C_7$ アルキルで置換された $C_1 - C_6$ アルコキシ」という用語は、 $C_1 - C_6$ アルコキシ部分が $C_1 - C_6$ アルコキシ部分の任意の利用可能な炭素原子にて、1つの $C_3 - C_7$ シクロアルキル部分で任意に置換されたことを意味するために採用される。同様に、「任意にアルキル鎖が $C_3 - C_7$ アルキルで置換された $C_1 - C_6$ アルキルチオ」という用語は、 $C_1 - C_6$ アルキルチオ部分の任意の利用可能な炭素原子にて、1つの $C_3 - C_7$ シクロアルキル部分で任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルチオ部分を意味するために採用される。

【0025】

「窒素保護基」という用語は、投入される反応条件に対して安定で、かつ再生されたアミンと融和性の試薬および反応条件によって選択的に除去され得る部分を意味するために採用される。このような基は、当業者によって周知であり、および文献に記述される。(たとえば、Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Chapter 7, John Wiley and Sons Inc., (1999)を参照されたい)。想定される窒素保護基には、以下を含む。

30

【0026】

a) 以下ものなどの適切なカルバメート、

1) メチル、エチル、tert-ブチル、tert-アミル、ジイソプロピルメチルカルバメート、等を含む $C_1 - C_7$ アルキルカルバメート、

40

2) 2, 2, 2-トリクロロエチル、2-トリメチルシリルエチル、2-フェニルエチル、1, 1-ジメチル-2-ハロエチル、1, 1-ジメチル-2, 2-ジブromoエチル、1, 1-ジメチル-2, 2, 2-トリクロロエチル、2-(ピリジン-2-イル)エチル、2-(ピリジン-4-イル)エチル、2-メチルチオエチル、2-メチルスルホニルエチル、2-(p-トルエンスルホニル)エチル、2-ホスホニオエチル、1, 1-ジメチル-2-シアノエチル、2-ヨードエチルカルバミン酸などの置換されたエチルカルバメート、

3) 1-アダマンチルカルバメート、

4) ビニルカルバメート、

5) アリルカルバメート、

50

- 6) 1-イソプロピルアリルカルバミン酸、
 7) シンナミルカルバミン酸、4-ニトロシンナミルなどのシンナミルカルバメート、
 8) 8-キノリニルカルバメート、
 9) N-ヒドロキシピペリジニルカルバメート、
 10) C₁-C₄ アルキルジチオカルバメート、
 11) ベンジル、4-メトキシベンジル、4-ニトロベンジル、4-ハロベンジル、
 4-シアノベンジル、4-デシルオキシベンジル、2, 4-ジクロロベンジル、3, 5-
 ジメトキシベンジル、2-ニトロベンジル、3, 4-ジメトキシ-6-ニトロベンジル、
 フェニル(2-ニトロフェニル)メチル、4-メチルスルフィニルベンジル、9-アンス
 リルメチル、ジフェニルメチル、3-クロロ-4-(C₂-C₆ アシルオキシ)ベンジル
 、4-(ジヒドロキシボリル)ベンジルカルバメートなどのベンジルカルバメート、
 12) 2-(1, 3-ジチアニル)メチルカルバメート、
 13) フェニル、ニコチニル、4-(メチルチオ)フェニル、2, 4-ジ(メチルチ
 オ)フェニル、3-ニトロフェニルカルバメートなどのアリールカルバメート、
 14) 2-トリフェニルホスホニオイソプロピルカルバメート、
 15) 5-ベンズイソキサゾリルメチルカルバメート、
 16) 2-(トリフルオロメチル)-6-クロモニルメチルカルバメート、
 17) S-ベンジルチオカルバメート、および、
 18) シクロブチル、シクロペンチル、1-メチルシクロヘキシル、シクロプロピル
 メチルカルバメートなどのC₃-C₇ シクロアルキルカルバメート、
 b) 以下ものなどの適切な尿素、
 1) フェノチアジニル-(10)-カルボニル、
 2) N'-(p-トルエンスルホニルアミノカルボニル)、および
 3) N'-フェニルアミノチオカルボニル、
 c) 以下ものなどの適切なホルミルおよびアシル基、
 1) ホルミル、および、
 2) アセチル、クロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチル、4-
 クロロブタノイル、フェニルアセチル、3-フェニルプロパノイル、N-ベンゾイルフェ
 ニルアラニル、2-ニトロフェニルアセチル、2-ニトロフェノキシアセチル、アセトア
 セチルなどのアセチル基、
 d) 以下ものなどの適切なアロイル基、
 1) ピコリノイル、
 2) 3-ピリジニルカルボニル、
 3) ベンゾイル、
 4) 4-フェニルベンゾイル、
 5) 2-ニトロベンゾイル、および、
 6) 2-ニトロシンナモイルなど、
 e) 以下ものなどの適切な環状イミド基、
 1) N-フタルイミド、
 2) N-ジチアスクシンイミド、
 3) N-2, 3-ジフェニルマレイミド、および、
 4) N-2, 5-ジメチルピロールなど、
 f) アリル、
 g) 3-アセトキシプロピル、
 h) ベンジル、2-メチルベンジル、 α -メチルベンジルなどの適切なベンジル基、
 i) トリフェニルメチル、および、
 j) 以下ものなどの適切なイミン部分、
 1) 1, 1-ジメチルチオメチレンイミン、
 2) ベンジリデンイミン、および、

10

20

30

40

50

3) ジフェニルメチレンイミンなど。

【0027】

「酸素保護基」という用語は、投入される反応条件に対して安定で、かつ再生されたアルコールと融和性の試薬および反応条件によって選択的に除去され得る部分を意味するために採用される。このような基は、当業者に周知であり、および文献に記述されている。

(たとえば、Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Chapter 7, John Wiley and Sons Inc., (1999)を参照されたい)。想定される酸素保護基には、以下を含む。

【0028】

a) メトキシメチル、メチルチオメチル、(フェニルジメチルシリル)メトキシメチル、ベンジルオキシメチル、p-メトキシベンジルオキシメチル、p-ニトロベンジルオキシメチル、o-ニトロベンジルオキシメチル、(4-メトキシフェノキシ)メチル、ギアイアコールメチル、tert-ブトキシメチル、4-ペンテニルオキシメチル、シロキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル、2-キノリニルメチル、1-ピレニルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチルなどのメチルおよび置換されたメチル基、

b) 3-プロモテトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1-メトキシシクロヘキシル、4-メトキシテトラヒドロピラニル、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル、4-メトキシテトラヒドロピラニル-S, S-ジオキシドなどのテトラヒドロピラニルおよび置換されたテトラヒドロピラニル基、

c) テトラヒドロチオフラニルなどのテトラヒドロフラニルおよび置換されたテトラヒドロフラニル基、

d) 1-エトキシエチル、1-(2-クロロエトキシ)-エチル、1-[(2-トリメチルシリル)エトキシ]エチル、1-メチル-1-メトキシエチル、1-メチル-1-ベンジルオキシエチル、1-メチル-1-ベンジルオキシ-2-フルオロエチル、1-メチル-1-フェノキシエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、1, 1-ジアニル-2, 2, 2-トリクロロエチル、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-フェニルイソプロピル、2-トリメチルシリルエチル、2-(ベンジルチオ)エチル、2-(フェニルセレニル)エチル、tert-ブチルなどのエチルおよび置換されたエチル基、

e) アリル、

f) プロパルギル、

g) p-クロロフェニル、p-ニトロフェニル、2, 4-ジニトロフェニル、2, 3, 5, 6-テトラフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニルなどの置換されたフェニル基、

h) p-メトキシベンジル、3, 4-ジメトキシベンジル、o-ニトロベンジル、p-ニトロベンジル、p-ハロベンジル、2, 6-ジクロロベンジル、p-シアノベンジル、p-フェニルベンジル、2, 6-ジフルオロベンジル、p-アシルアミノベンジル、p-アジドベンジル、4-アジド-3-クロロベンジル、2-トリフルオロメチルベンジル、p-(メチルスルフィニル)ベンジル、などのベンジルおよび置換されたベンジル基、

i) トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、ジメチルイソプロピルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、ジメチルt-ヘキシルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、トリベンジルシリル、トリ-p-キシリルシリル、トリフェニルシリル、ジフェニルメチルシリル、ジ-tert-ブチルメチルシリル、トリス(トリメチルシリル)シリル、(2-ヒドロキシスチリル)ジメチルシリル、(2-ヒドロキシスチリル)ジイソプロピルシリル、tert-ブチルメトキシフェニルシリル、tert-ブトキシジフェニルシリル、などのシリル基、

10

20

30

40

50

- j) ホルミルおよびベンゾイルホルミル基、
- k) クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチル、メトキシアセチル、トリフェニルメトキシアセチル、フェノキシアセチル、p-クロロフェノキシアセチル、フェニルアセチル、クロロジフェニルアセチルなどのアセチルおよび置換されたアセチル基、
- l) ピバロイル、
- m) クロトニル、
- n) p-フェニルベンゾイル、2-クロロベンゾイル、4-ブロモベンゾイル、2, 4, 6-トリメチルベンゾイルなどのベンゾイルおよび置換されたベンゾイル基、
- o) メトキシメトキシカルボニル、9-フルレニルメトキシカルボニルなどのメトキシカルボニルおよび置換されたメトキシカルボニル基、
- p) 2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、1, 1-ジメチル-2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニル、2-ダンシルエトキシカルボニル、2-(4-ニトロフェニル)-エトキシカルボニル、2-(2, 4-ジニトロフェニル)エトキシカルボニル、2-シアノー-1-フェニル-エトキシカルボニルなどのエトキシカルボニルおよび置換されたエトキシカルボニル基、
- q) イソブトキシカルボニル、
- r) ビニルオキシカルボニル、
- s) アリルオキシカルボニル、
- t) p-ニトロフェノキシカルボニル、2-ヨードフェノキシカルボニル、2-クロロフェノキシカルボニル、4-ブロモフェノキシカルボニル、4-ニトロフェノキシカルボニル、o-(ジブロモメチル)フェノキシカルボニルなどの置換されたフェノキシカルボニル基、
- u) p-メトキシ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、o-ニトロベンジル-オキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニルなどのベンジルオキシカルボニルおよび置換されたベンジルオキシカルボニル基、および、
- v) メタンスルホニル、ベンジルスルホニル、p-トルエンスルホニル、2-[(4-ニトロフェニル) エチル] スルホニルなどのメタンスルホニル。

【0029】

「A-βペプチドの産生の阻害」という用語は、哺乳類におけるA-βペプチドの過剰なインビボレベルを正常またはやや正常レベルに減少させることを意味するために採用される。

【0030】

「式Iの化合物の有効な量」という用語は、哺乳類におけるA-βペプチドのインビボレベルを正常またはやや正常なレベルに減少させるために十分な程度にBACEを阻害するために必要とされる式Iの化合物の用量を意味するために採用される。

【0031】

「治療」という用語は、患者に存在する1つまたは複数の疾患症候を治療すること、並びに疾患の進行を遅らせ、止め、または逆転させることを含む。

【0032】

「BACE」という用語は、BACE1およびBACE2を含む。

【0033】

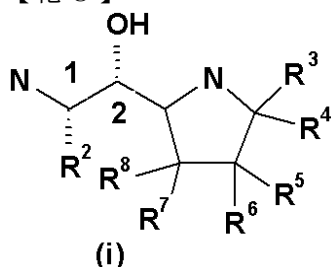
軽度認知障害は、臨床症状に基づいて、および時間とともに軽度認知障害を示す患者のアルツハイマー痴呆症への進行に基づいて、アルツハイマー病と関連する痴呆の潜在的な前微期として定義されてきた。(Morris, et al., Arch. Neurol., 58, 397-405 (2001); Petersen, et al., Arch. Neurol., 56, 303-308 (1999))。「軽度認知障害のアルツハイマー病への進行の予防」という用語は、患者における軽度認知障害がアルツハイマー病に進行するのを遅らせ、止め、または逆転させることを含む。

【0034】

当業者であれば、式 I、II および III の化合物は、2つのキラル中心を含む 1-アミノ-2-ヒドロキシエチルコアで構成されていることを認識するであろう。

【0035】

【化8】



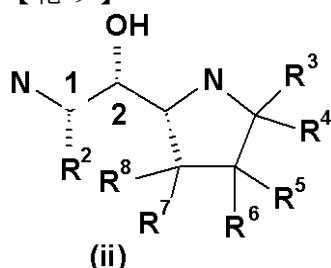
10

【0036】

本発明は、全ての個々の鏡像異性体またはジアステレオマー、並びにラセミ体を含む前記化合物の鏡像異性体およびジアステレオマーの混合物を想定するが、図 (i) に図示したように 1 および 2 として標識した原子の絶対配置をもつ化合物は、式 I、II および III の好ましい化合物である。また、当業者であれば、式 IV の化合物が、図 (i) において 1 および 2 として標識した原子に対応するキラル中心を含むオキサゾリジニル環を含むことを認識するであろう。式 IV の化合物の全ての個々の鏡像異性体またはジアステレオマー、並びにラセミ体を含む鏡像異性体およびジアステレオマーの混合物が本発明によって想定されるが、図 (i) において 1 および 2 として標識した原子の絶対配置をもつ式 IV の化合物が、式 IV の好ましい化合物である。また、当業者であれば、1-アミノ-2-ヒドロキシエチル核へのピロリドン環の付着の位置が、本発明の化合物に第3のキラル中心を導入することが認識されるであろう。本発明は、全ての個々の鏡像異性体またはジアステレオマー、並びにラセミ体を含む前記化合物の鏡像異性体およびジアステレオマーの混合物を想定するが、本発明の化合物は、図 (ii) に図示した絶対配置で存在することが好ましい。

20

【化9】



30

【0037】

加えて、当業者であれば、一定の可変要素を選択することによって、本発明の化合物にさらなるキラル中心を作製してもよいことを認識するであろう。本発明は、全ての個々の鏡像異性体またはジアステレオマー、並びにラセミ体を含む前記化合物の鏡像異性体およびジアステレオマーの混合物を想定する。また、当業者であれば、全てのキラル中心のための Cahn-Ingold-Prelog (R) または (S) 名は、特定の化合物の置換パターンによって変化するであろうことを認識するであろう。単一の鏡像異性体またはジアステレオマーは、キラル試薬で、または立体選択的もしくは立体特異的合成技術によって開始して、調製してもよい。あるいは、単一の鏡像異性体またはジアステレオマーは、本発明の化合物の合成の任意の便利な位置にて、標準的なキラルクロマトグラフィーまたは結晶化技術によって、混合物から単離してもよい。本発明の化合物の単一の鏡像異性体およびジアステレオマーは、本発明の好ましい態様である。

40

【0038】

50

式 I、II、III および IV の化合物のいくつか、または全部が、塩を形成できることが、当業者には理解されるであろう。全ての場合において、化合物の全ての酸付加又は薬理的に許容できる塩は、これらの名称に含まれる。本発明の化合物は、アミンであり、したがって、任意の多数の無機および有機酸と反応して、薬理的に許容できる酸付加塩を形成する。好ましい薬理的に許容できる塩は、塩酸およびトリフルオロ酢酸で形成されたものである。

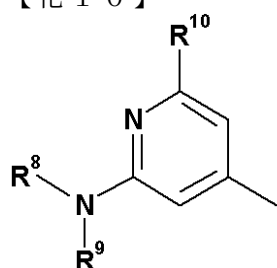
【0039】

式 I の化合物の全てが、BACE の有用な阻害剤であるが、化合物の一定のクラスが好ましい。以下のパラグラフは、このような好ましいクラスを記述する。

- a) R^1 は、水素であり、
- b) R^1 は、 $C_1 - C_6$ アルキルであり、
- c) R^1 は、 $C_1 - C_4$ アルキルであり、
- d) R^1 は、 $C_1 - C_2$ アルキルであり、
- e) R^1 は、クロロまたはフルオロで任意に置換されたメチルであり、
- f) R^1 は、メチルであり、
- g) R^1 は、

10

【化10】



20

であり、

- h) R^2 は、任意にフェニル環が一フッ化または二フッ化されたベンジルであり、
- i) R^2 は、ベンジルであり、
- j) R^2 は、3-フルオロベンジルであり、
- k) R^2 は、3, 5-ジフルオロベンジルであり、
- l) 式 I の化合物は、遊離塩基であり、
- m) 式 I の化合物は、薬理的に許容できる塩であり、
- n) 式 I の化合物は、ヒドロクロリドである。

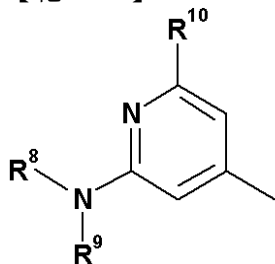
30

【0040】

本発明の好ましい態様は、パラグラフ a) ~ r) の全ての組み合わせを含む。その他の好ましい式 I の化合物は、 R^1 が、それぞれ任意に独立して、ハロ、ヒドロキシ、チオール、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 - C_7$ アルコキシ、 $C_3 - C_7$ シクロアルコキシ、オキソおよび $NR^4 R^5$ から選択される 3 つ以下の基で置換された $(C_3 - C_7$ シクロアルキル) $_0 - 1$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $(C_3 - C_7$ シクロアルキル) $_0 - 1$ ($C_2 - C_6$ アルケニル)、 $(C_3 - C_7$ シクロアルキル) $_0 - 1$ ($C_2 - C_6$ アルキニル) または $C_3 - C_7$ シクロアルキル、ハロで任意に置換されたビフェニル、水素、又は

40

【化 1 1】

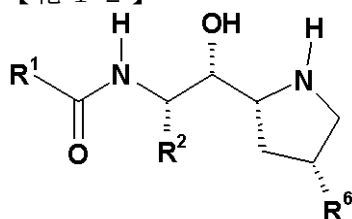


であるものである。式 I の特に好ましい化合物は、 R^1 が $C_1 - C_6$ アルキルであり、かつ R^2 が、ベンジル、3-フルオロベンジル、又は 3, 5-ジフルオロベンジルである化合物である。

【0041】

式 I の化合物の好ましい垂属は、式 I (a) :

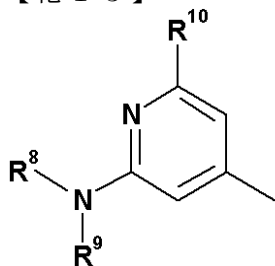
【化 1 2】



I (a)

(式中、 R^1 、 R^2 及び R^6 は、上記で定義したとおりである) の化合物、又はその薬理的に許容できる塩である。他の好ましい式 I (a) の化合物は、 R^1 が、それぞれ任意に独立して、ハロ、ヒドロキシ、チオール、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 - C_7$ アルコキシ、 $C_3 - C_7$ シクロアルコキシ、オキソおよび $NR^4 R^5$ から選択される 3 つ以下の基で置換された ($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $_0 - 1$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $_0 - 1$ ($C_2 - C_6$ アルケニル)、($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $_0 - 1$ ($C_2 - C_6$ アルキニル) または $C_3 - C_7$ シクロアルキル、ハロで任意に置換されたビフェニル、水素、又は

【化 1 3】



であるものである。 R^6 が $-(CH_2)_{0-2}OR^{3,2}$ 又は $-CH_2C(O)R^{3,5}$ であり、ここで $R^{3,2}$ 及び $R^{3,5}$ が、上記に定義したとおりである式 I (a) の化合物は、好ましい。 R^1 が $C_1 - C_6$ アルキルであり、かつ R^2 が、ベンジル、3-フルオロベンジル、又は 3, 5-ジフルオロベンジルであり、かつ $R^{3,7}$ が、 $-CH_2C(O)NR^{3,7}$ $R^{3,8}$ であり、ここで $R^{3,7}$ 及び $R^{3,8}$ が、上記に定義したとおりである式 I (a) の化合物は、非常に好ましい。

【0042】

式 I I の化合物全部が、BACE 阻害剤の調製に有用な中間体であるが、化合物の幾つかが、好ましい：

o) R^2 は、フェニル環で任意にモノー又はジフッ化されたベンジルである；

p) R^2 は、ベンジルである；

10

20

30

40

50

- q) R^2 は、3-フルオロベンジルである；
 r) R^2 は、3, 5-ジフルオロベンジルである；
 s) $R^{3\ 9}$ は、カルバミン酸保護基である；
 t) $R^{3\ 9}$ は、tert-ブトキシカルボニルである；
 u) $R^{3\ 9}$ は、 α -メチルベンジルである；
 v) $R^{4\ 0}$ は、ベンジルである；
 w) $R^{4\ 0}$ は、2-メチルベンジルである；
 x) $R^{4\ 0}$ は、水素である；
 y) $R^{4\ 0}$ は、水素であり、かつ $R^{3\ 9}$ は、tert-ブトキシカルボニル又は α -メチルベンジルである；
 z) $R^{4\ 0}$ は、水素であり、かつ $R^{3\ 9}$ は、tert-ブトキシカルボニルである；
 aa) 式 I I の化合物は、遊離塩基である；
 bb) 式 I I の化合物は、酸付加塩である。

10

式 I I の化合物の好ましい実施態様には、o) - b b) 項の全ての組み合わせを含む。

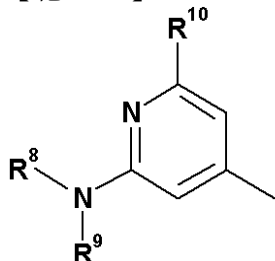
【0043】

式 I I I の化合物全部が、B A C E 阻害剤の調製に有用な中間体であるが、化合物の幾つかが、好ましい：

- cc) R^1 は、水素である；
 dd) R^1 は、 $C_1 - C_6$ アルキルである；
 ee) R^1 は、 $C_1 - C_4$ アルキルである；
 ff) R^1 は、 $C_1 - C_2$ アルキルである；
 gg) R^1 は、クロロ又はフルオロによって任意に置換されたメチルである；
 hh) R^1 は、メチルである；
 ii) R^1 は、

20

【化14】



30

である；

- jj) R^2 は、フェニル環で任意にモノー又はジフッ化されたベンジルである；
 kk) R^2 は、ベンジルである；
 ll) R^2 は、3-フルオロベンジルである；
 mm) R^2 は、3, 5-ジフルオロベンジルである；
 nn) $R^{3\ 9}$ は、カルバミン酸保護基である；
 oo) $R^{3\ 9}$ は、tert-ブトキシカルボニルである；
 pp) $R^{3\ 9}$ は、ベンジルである；
 qq) $R^{3\ 9}$ は、 α -メチルベンジルである；
 rr) $R^{4\ 0}$ は、水素である；
 ss) 式 I I I の化合物は、遊離塩基である；
 tt) 式 I I I の化合物は、酸付加塩である。

40

式 I I I の化合物の好ましい実施態様には、cc) - tt) 項の全ての組み合わせを含む。式 I I I の特に好ましい化合物は、 R^1 が $C_1 - C_6$ アルキルであり、 R^2 が、ベンジル、3-フルオロベンジル、又は3, 5-ジフルオロベンジルであり、 $R^{4\ 0}$ が、水素であり、かつ $R^{3\ 9}$ が、tert-ブトキシカルボニル、又は α -メチルベンジルである化合物である。式 I I I の非常に好ましい化合物は、 R^1 がメチルであり、 R^2 が、ベンジ

50

ル、3-フルオロベンジル、又は3, 5-ジフルオロベンジルであり、 R^{40} が、水素であり、かつ R^{39} が、tert-ブトキシカルボニル、又は α -メチルベンジルである化合物である。

【0044】

式IVの化合物全部が、BACE阻害剤の調製に有用な中間体であるが、化合物の幾つかが、好ましい：

uu) R^1 は、水素である；

vv) R^1 は、 $C_1 - C_6$ アルキルである；

ww) R^1 は、 $C_1 - C_4$ アルキルである；

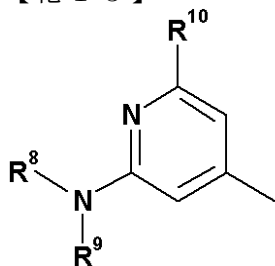
xx) R^1 は、 $C_1 - C_2$ アルキルである；

yy) R^1 は、クロロ又はフルオロによって任意に置換されたメチルである；

zz) R^1 は、メチルである；

aaa) R^1 は、

【化15】



である；

bbb) R^2 は、フェニル環で任意にモノー又はジフッ化されたベンジルである；

ccc) R^2 は、ベンジルである；

ddd) R^2 は、3-フルオロベンジルである；

eee) R^2 は、3, 5-ジフルオロベンジルである；

fff) R^{41} 及び R^{42} は、両方ともメチルである；

ggg) R^{39} は、tert-ブトキシカルボニルである；

hhh) R^{39} は、ベンジルである；

iii) R^{39} は、 α -メチルベンジルである；

jjj) 式IVの化合物は、遊離塩基である；

kkk) 式IVの化合物は、酸付加塩である。

式IVの化合物の好ましい実施態様には、uuu) - kkk) 項の全ての組み合わせを含む。式IVの特に好ましい化合物は、 R^1 が $C_1 - C_6$ アルキルであり、 R^2 が、ベンジル、3-フルオロベンジル、又は3, 5-ジフルオロベンジルであり、かつ R^{39} が、tert-ブトキシカルボニル、又は α -メチルベンジルである化合物である。式IVの非常に好ましい化合物は、 R^1 がメチルであり、 R^2 が、ベンジル、3-フルオロベンジル、又は3, 5-ジフルオロベンジルであり、かつ R^{39} が、tert-ブトキシカルボニル、又は α -メチルベンジルである化合物である。

【0045】

式Iの化合物は、BACEの阻害剤である。式Iの化合物は、BACE2と比較して選択的にBACE1を阻害することが好ましい。したがって、本発明は、また、哺乳類においてBACEを阻害する方法であって、前記治療を必要とする哺乳類に対して式Iの化合物のBACEを阻害する量を投与することを含む方法を提供する。式Iの化合物の投与によって治療される哺乳類は、ヒトであることが好ましい。

【0046】

BACEの阻害剤として、本発明の化合物は、 $A - \beta$ ペプチドの産生を抑制するために、したがって、 $A - \beta$ ペプチドの過剰産生および／またはクリアランスの減少による過剰な $A - \beta$ ペプチドレベルによって生じる障害の治療のために有用である。本発明のさらな

10

20

30

40

50

る態様は、B A C Eの阻害によって改善されるか、または予防することができる疾患または状態を治療するための医薬の製造のための、式 I の化合物の使用である。したがって、式 I の化合物は、以下などを治療し、または防止する際に有用であると考えられる。アルツハイマー病、軽度認知障害、ダウン症候群、オランダ型の遺伝性脳溢血、大脳アミロイド血管障害、血管および退行性起源の混合型などのその他の退行性痴呆、パーキンソン病に関連した痴呆、進行性核上性麻痺に関連した痴呆、大脳皮質基底核変性症関連痴呆およびびまん性アルツハイマー病のレビ小体型。

【0047】

本発明の化合物は、種々の手順によって調製してもよく、そのいくつかを下記のスキームに図示してある。式 I の化合物を提供するために、以下のスキームにおける個々の工程に変更を加えていてもよいことが当業者によって認識されるであろう。式 I の化合物を製造するために必要とされる工程の特定の順序は、合成される特定の化合物、出発化合物および置換される部分の相対的な不安定性に依存する。いくつかの立体化学中心が特定されており、明確にするために、一定の置換基を以下のスキームでは除去されており、またいかなる形であれスキームの教示を限定することは企図されない。さらにまた、個々の異性体、鏡像異性体またはジアステレオマーは、式 I の化合物の合成の任意の便利な位置にて分離してもよい。加えて、以下のスキームに記述した中間体は、多くの窒素および酸素保護基 (Pg) を含む。可変の「Pg」は、実施される特定の反応条件および特定の変換に応じて、それぞれの存在が同じであっても、または異なってもよい。

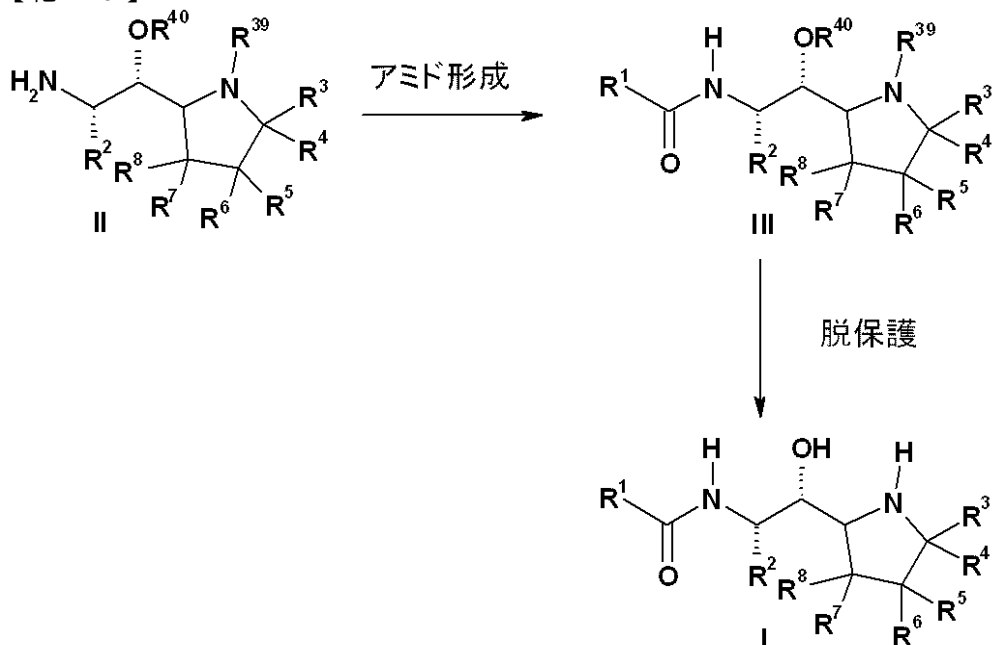
【0048】

式 I の化合物は、スキーム I に記載したように調製してもよい (可変要素 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{39} および R^{40} は、以前に定義したとおりである)。

【0049】

スキーム I

【化16】



【0050】

式 I I のアミンを当業者に周知の標準的なアミド形成条件下で反応させて、式 I I I の化合物を形成させる (たとえば、国際公開公報第 03/040096 号および国際公開公報第 04/024081 号を参照されたい)。ナトリウムまたは好ましくはカリウムカルボン酸塩などの式 $R^1 - COOH$ またはこれらの同等物の適切なカルボン酸を、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド (DMF) またはテトラヒドロフラン (THF) などの適切な溶媒中で、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) または n - プロピルホスホニック無水物などのペプチドカップリング薬および N - メチルモルホリンまたはトリエチルアミンなどの適切なアミンと反応させて、式 I I I の化合物を形成させる。必要に応じて、または要望に応じて、反応を容易にするために、4 - (ジメチルアミノ)ピリジンおよび/または 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾールまたはこれらの同等物などの添加物を反応混合物に添加してもよい。適切なアシルイミダゾールなどのアシル化剤もしくはギ酸無水物などの混合無水物を含むその他のカルボン酸同等物、または適切な酸ハロゲン化物を式 I I のアミンと直接反応させて所望のアミドを形成させてもよい。必要なカルボン酸、カルボン酸塩、アシル化剤および混合無水物は、市販されており、または当業者に周知の方法によって市販の材料から調製してもよい。(たとえば、Comprehensive Organic Transformations, Larock, Wiley-VCH Publishers, Inc., New York, (1999); Advanced Organic Chemistry, March, Wiley Interscience, New York, Third Edition, (1985) を参照されたい)。

10

【0051】

式 I の化合物を形成させるための式 I I I の化合物の脱保護のための条件は、可変要素 $R^{3'9}$ 及び $R^{4'0}$ の性質に依存する。脱保護条件は、当業者に周知であり、文献に記述されている。(たとえば、Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Chapter 2 and 7, John Wiley and Sons Inc., (1999) を参照されたい)。可変要素 $R^{3'9}$ 及び $R^{4'0}$ の性質に応じて、これらは全て、単一反応で、たとえば酸で処置することによって、もしくは水素付加条件下で除去してもよく、または必要もしくは要望に応じて、連続して除去してもよい。当業者は、 $R^{4'0}$ が、水素である場合、式 I の化合物を提供するためには、窒素脱保護のみが必要であることを認めるであろう。その上、 $R^{3'9}$ 及び $R^{4'0}$ が両方とも水素である場合、当業者は、脱保護ステップが必要でないことを認めるであろう。さらに、本発明の化合物の塩が望まれる場合、式 I の化合物の薬理学的に許容できる塩を提供するためには、式 I の適切な遊離塩基を単に適切な薬理学的に許容できる酸と標準条件下で適切な溶媒中において反応させる。当業者であれば、可変要素 $R^{3'9}$ 及び $R^{4'0}$ の性質に応じて、脱保護および塩形成する工程を同時に生じさせて、一工程で式 I の化合物の薬理学的に許容できる塩を形成させてもよいことを認識するであろう。

20

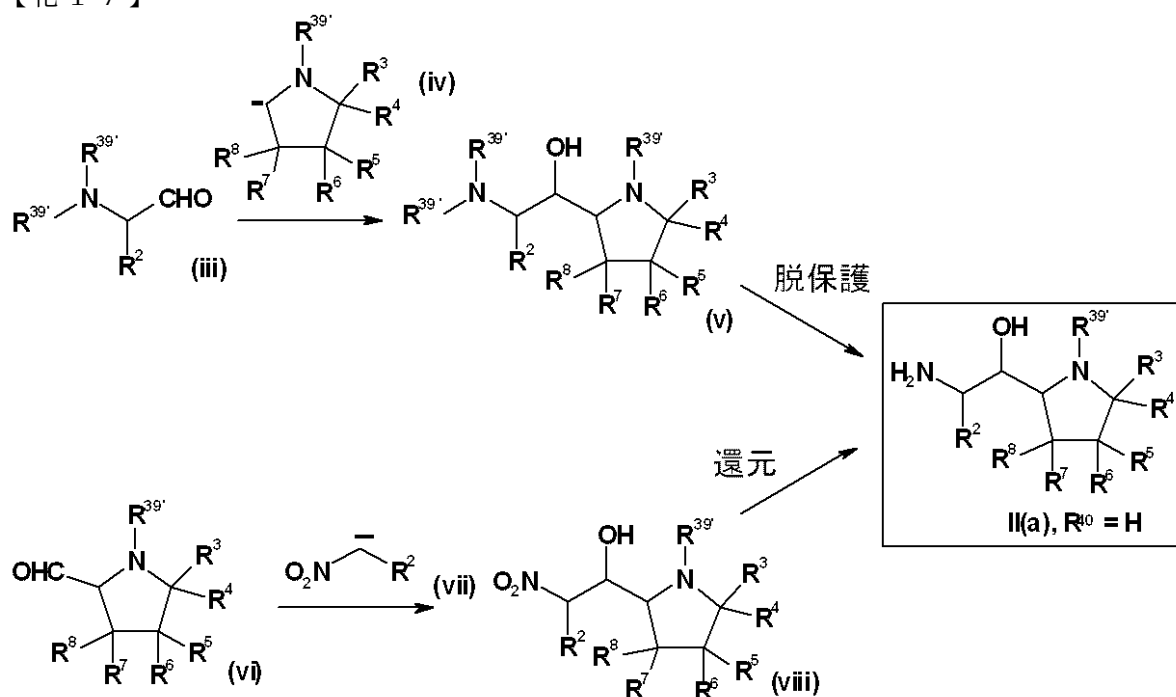
30

【0052】

式 I I の中間体は、次のスキームに記載したように調製でき、ここで R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、及び $R^{3'9}$ は、上記に定義したとおりである。

スキーム I I

【化 1 7】



10

20

30

40

【0053】

N, N-二保護されたアミノアルデヒド (iv) を適切に置換された環状アミンの陰イオン (iii) と、低温にて、テトラヒドロフランなどの適切な溶媒中で反応させて、N, N-二保護されたアミノエタノール (v) を形成させる。アミン部分を標準条件下で脱保護させて (たとえば、Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Chapter 7, John Wiley and Sons Inc., (1999) を参照されたい)、所望のアミノエタノール II (a) を形成させる。あるいは、アルデヒド (iv) を適切に置換されたニトロアルカンの陰イオン (vii) と反応させて対応するニトロエタン (viii) を形成させる。ニトロエタンを標準条件下で還元させて、所望のアミノエタノールを形成させる。必要な陰イオンは、適切に置換されたピロリジンまたは適切に置換されたニトロエタンを低温にて適切な塩基で処置することによって調製する。必要な適切に置換された環状アミン、適切に置換されたニトロエタンおよび適切に置換されたアルデヒドは、市販されているか、または市販の出発材料から調製してもよい。(たとえば、Comprehensive Organic Transformations, Larock, Wiley-VCH Publishers, Inc., New York, (1999); Ad を参照されたい)。

【0054】

さらにスキーム II の代わりに、適切に置換されたピロールの陰イオンを N, N-二保護されたアミノアルデヒド (iii) と反応させる。結果として生じる N, N-脱保護 (diprotected) アミノエタノールのピロール部分は、次に所望のアミノエタノール (v) の幾つかを提供するために、追加ステップで水素化されねばならない。

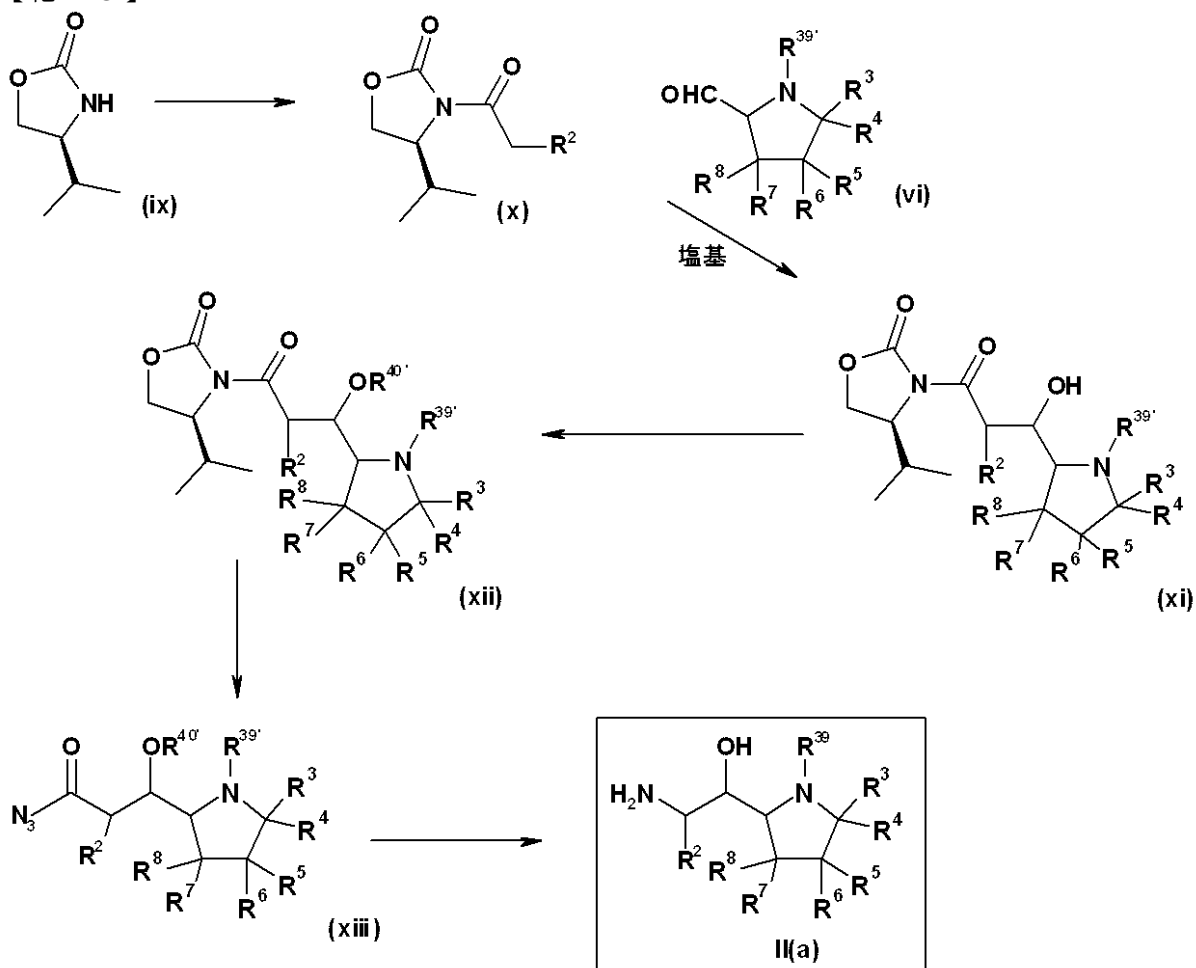
【0055】

式 II の化合物は、スキーム III に記載されたようにも調製でき、ここで可変要素 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{39} 及び $R^{39'}$ は、上記に定義したとおりであり、かつ可変要素 R^{40} は、酸素保護基である。

【0056】

スキーム III

【化 18】



10

20

【0057】

4 (S)-イソプロピルオキサゾリジン-2-オン (ix) を n-ブチルリチウムのテトラヒドロフラン溶液などの適切な塩基で脱プロトン化し、次いで、酸ハロゲン化物または酸無水物などの適切な置換されたカルボン酸誘導体でアシル化して、置換されたアセトアミド (x) を形成させる。このアセトアミドを N, N-ジイソプロピルエチルアミンなどの適切な塩基によって脱プロトン化し、アルデヒド (vi) と反応させて対応するアルコール (xi) を形成させる。このアルコールを酸素保護基、好ましくは tert-ブチルジメチルシリルで保護して、オキサゾリジン-2-オン中間体 (xii) を形成させる。次いで、この中間体を塩基性過酸化水素と反応させ、続いてジフェニルホスホリルアジドなどのアジドの供与源で処置してアジドカルボニル中間体 (xiii) を形成させる。ベンジルアルコール、続く触媒水素化でのアジドカルボニルの処置により、所望のアミン (IIa) を形成させる。

30

【0058】

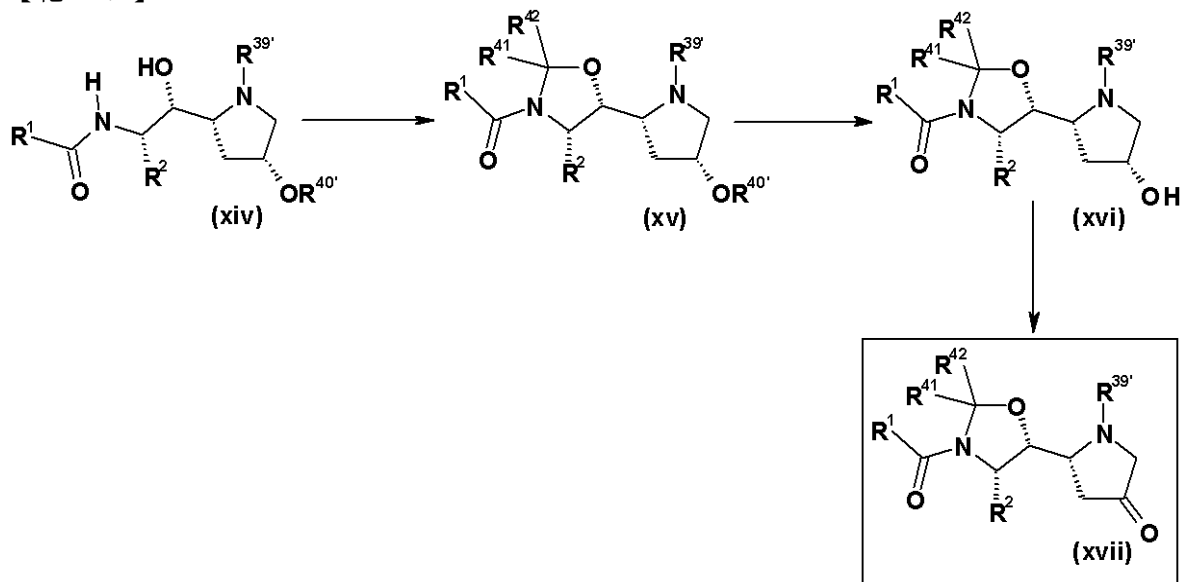
式 I の化合物の調製に有用な追加の中間体は、次のスキームに示したように調製でき、ここで R^1 、 R^2 、 $R^{3'}$ 、 $R^{4'}$ 及び $R^{4''}$ は、上記に定義したとおりである。

40

【0059】

スキーム I V

【化 1 9】



10

【0060】

保護ピロリジン-2-イル化合物 (xiv) は、二環式誘導体 (xv) を形成するために、ピロリジン／p-トルエンスルホン酸のような適切な酸触媒の存在下で、適切なエノールエーテル、例えば2-メトキシプロペンによって処理される。ピロリジン環上のヒドロキシ基は脱保護され、かつ結果として生じたアルコール (xvi) は標準条件、例えばスワーン条件で (Journal of Organic Chemistry, 43, 2480-2482 (1978)) 酸化され、ピロリジン-4-オン中間体 (xvii) を提供し、それは本発明の更なる実施態様を表す。このケトン、ピロリジン環の4位で所望の置換基を導入するために、当業者に周知の様々な条件でこれから反応させることができる。(例えば、Comprehensive Organic Transformations, Larock, Wiley-VCH Publishers, Inc., New York, (1989); Advanced Organic Chemistry, March, Wiley Interscience, New York, Third Edition, (1985) 参照) 具体的には、ケトンは、対応するアルキル部分を提供するために標準触媒水素化処理条件で還元できるアルケンを形成するために Wittig タイプ条件で反応させることができる (参照: Journal of Organic Chemistry, 68 (10), 3923-3931 (2003))。ケトンは、所望のアミン官能価を提供するために、標準還元的アミノ化条件で様々なアミンと反応することもできる。その上、ケトンは、アルキル及びアリール部分を導入するために、様々なグリニャール条件で反応することができる。結果として生じた第三アルコールは、標準条件で更に置換できるか、又は還元できる。これらの高度な誘導体は、次に式 I の化合物を提供するために、標準条件で脱保護される。式 (xiv) (xv) 及び (xvi) の中間体は、本発明の更なる実施態様を表す。

30

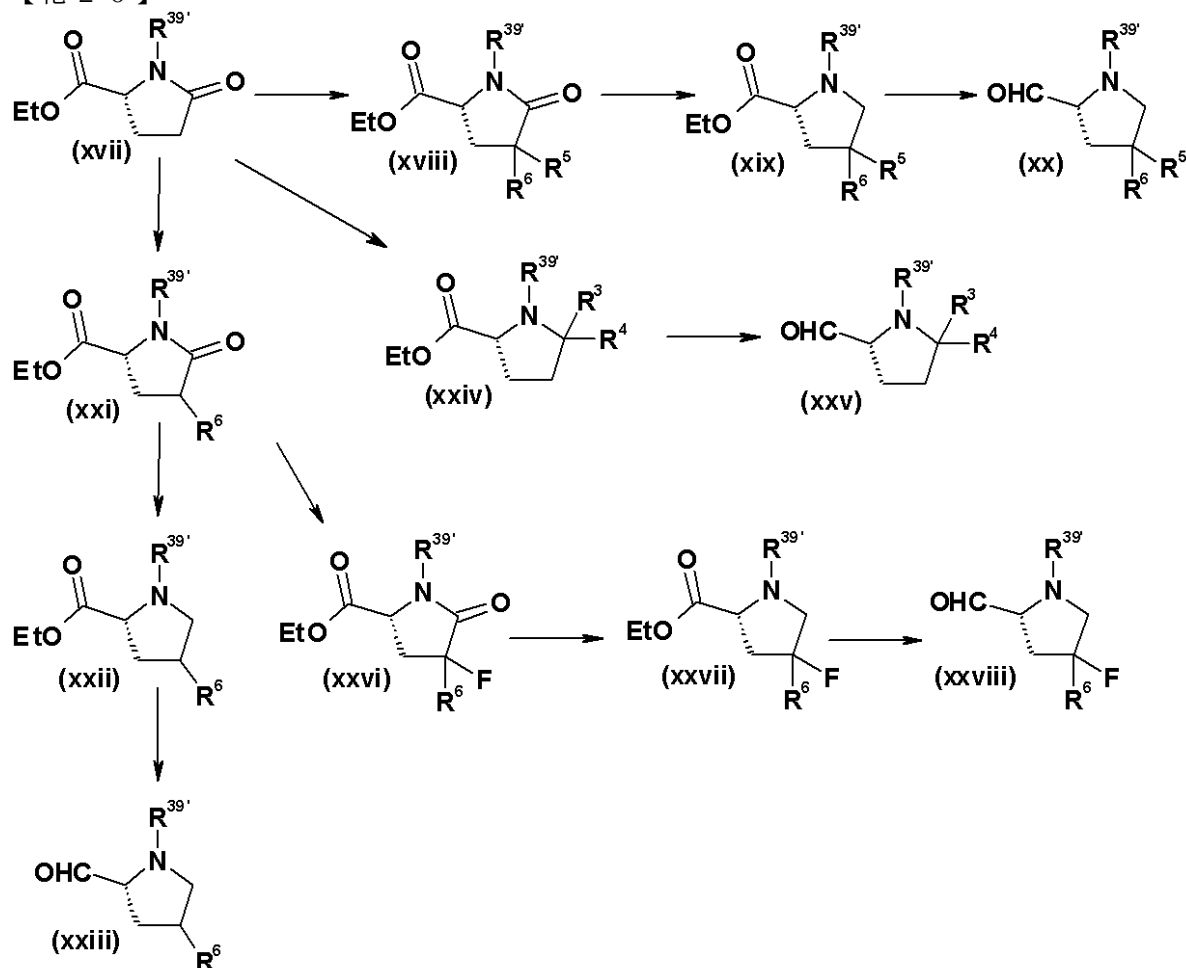
40

【0061】

式 I の追加の化合物の調製に有用な追加の中間体は、次のスキームに示したように調製でき、ここで R³、R⁴、R⁵、R⁶ 及び R^{39'} は、上記に定義したとおりである。

スキーム V

【化 20】



10

20

【0062】

2-ピロリドン-5-カルボン酸 (xvii) の適切に置換されたエステルは、一置換 (xxi) 又は二置換 (xviii) 誘導体を提供するために、カリウムヘキサメチルジシラザンのような適切な塩基、及びハロゲン化アルキルのような適切な求電子剤と反応する、結果として生じたアニオンによって処理できる。あるいは、異なる置換基が、フッ化誘導体 (xxvi) によって例証されるように、順次アニオンを形成し、かつ異なる求電子剤によって急冷することによってカルボニルに隣接した炭素に導入できる。これら誘導体の各々のラクタムは次に、標準条件で還元され、エステルが、対応するアルコールに還元され、このアルコールは所望のアルデヒド (xx) (xxiii) 及び (xxviii) を提供するために酸化される。その上、還元する代わりに、ラクタムカルボニルは、ピロリジン環 (xiv) の5位置で置換を提供するために、様々な試薬によって反応できる。還元／酸化配列による対応するアルデヒドへのエステルの変換によって、追加のアルデヒド (xxv) が提供される。これらのアルデヒドは、次に式 I の追加の化合物を提供するために、スキーム I 及び II で前述のように反応できる。当業者は、式 I の化合物の調製のために有用な追加の置換アルデヒドが上に示した構造から調製できることを認めるであろう。(例えば、Comprehensive Organic Transformations, Larock, Wiley-VCH Publishers, Inc., New York, (1999); Advanced Organic Chemistry, March, Wiley Interscience, New York, Third Edition, (1985) 参照) 中間体 (xx) (xxiii) (xxv) 及び (xxviii) は、本発明の更なる実施態様を表す。

30

40

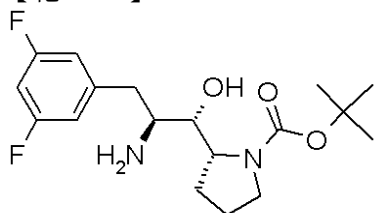
【0063】

調製 1

50

2-(R)-[2-(S)-アミノ-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(S)-ヒドロキシプロピル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【化21】



【0064】

10

2-[2-(S)-[ビス-(2-メチルベンジル)-アミノ]-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(S)-ヒドロキシプロピル]-ピロール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

-78℃で2分間、n-ブチルリチウム（ヘキサン中に3.30mL、8.25mmol、2.5M）を、でテトラヒドロフラン（THF）（30mL）中の2,2,6,6-テトラメチルピペリジン（1.40mL、8.18mmol）溶液に添加する。5分間攪拌し、次に-10℃まで暖め、5分間攪拌し、次に-78℃まで冷却する。3分間、THF（1.6mL）中にN-tert-ブトキシカルボニルピロール（1.37mL、8.25mmol）を添加する。30分間攪拌し、5分間THF（15mL）中に2-(S)-[ビス-(2-メチルベンジル)-アミノ]-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-プロピオンアルデヒド（2.96g、7.44mmol）を添加する。60分間-78℃で攪拌し、0℃まで暖め、60分間攪拌する。-78℃に冷却し、飽和水性塩化アンモニウム溶液によって急冷する。酢酸エチルによって抽出し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濃縮し、精製し（ヘキサン及びジクロロメタンによって溶出する、シリカゲルクロマトグラフィ）、泡として標記化合物を生じさせる（0.416g、10%）。

20

MS（ES）：m/z = 561.2 [M+H]。

【0065】

2-(R)-[2-(S)-[ビス-(2-メチルベンジル)-アミノ]-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(S)-ヒドロキシプロピル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

30

2-[2-(S)-[ビス-(2-メチルベンジル)-アミノ]-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(S)-ヒドロキシプロピル]-ピロール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（0.415g、0.74mmol）、炭素上の10%白金（0.087g）、及びメタノール（15mL）を添加し、18時間、1気圧の水素ガスを水素化する。濾過剤を添加し、濾過し、濃縮し、精製して（ヘキサン及び酢酸エチルによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ）、白い泡として標記化合物を生じさせる（0.116g、28%）。

MS（ES）：m/z = 564.3 [M+H]。

【0066】

2-(R)-[2-(S)-アミノ-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(S)-ヒドロキシプロピル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

40

2-(R)-[2-(S)-[ビス-(2-メチルベンジル)-アミノ]-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(S)-ヒドロキシプロピル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（0.116g、0.205mmol）、炭素上の20%のパラジウム（0.069g）、及びメタノール（3mL）を添加し、18時間、1気圧の水素ガスを水素化する。濾過剤を添加し、濾過し、濃縮して、残渣として標記化合物を生じさせる（0.069g、94%）

MS（ES）：m/z = 357.3 [M+H]。

【0067】

調製2

50

2-(R)-(2-(S)-アミノ-1-(S)-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【0068】

2-(S)-ジベンジルアミノ-3-フェニルプロピオンアルデヒド

ジメチルスルホキシド (DMSO) (15 mL) 中で 2-(S)-ジベンジルアミノ-3-フェニルプロパン-1-オール (5.00 g、15.08 mmol) を溶解し、氷浴で冷却する。トリエチルアミン (8.4 mL、60.0 mmol) を添加し、その後に三酸化硫黄-ピリジン複合体 (4.80 g、30.2 mmol) を添加する。30 分間攪拌し、次にゆっくり水 (15 mL) を添加する。酢酸エチルによって希釈し、5% クエン酸水溶液 (3x)、飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム) 、濃縮して、薄黄色の残渣として標記化合物を生じさせる。

MS (ES): $m/z = 330.2$ [M+H]。

【0069】

2-(R)-(2-(S)-ジベンジルアミノ-1-(S)-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

3 分間、-78 °C でジエチルエーテル (10 mL) 中の (-)-スバルティン溶液 (0.44 mL、1.36 mmol) に sec-ブチルリチウム (1.29 mL、1.8 mmol) を滴状に添加する。10 分間、ジエチルエーテル (2 mL) 中に N-Boc-ピロリジン (0.245 mL、1.4 mmol) を滴状に添加する。2 時間攪拌し、20 分間、ジエチルエーテル (1.8 mL) 中に 2-(S)-ジベンジルアミノ-3-フェニルプロピオンアルデヒド (0.69 g、2.1 mmol) を添加し、5 分間攪拌する。酢酸 (0.16 mL) を添加し、室温まで暖める。飽和水性塩化ナトリウム (20 mL) を添加し、層を分離し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮し、精製して (ヘキサン及び酢酸エチルによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ) 標記化合物を泡として生じさせる (0.421 g、60%)。

MS (ES): $m/z = 501.3$ [M+H]。

【0070】

2-(R)-(2-(S)-アミノ-1-(S)-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

メタノール (20 mL) 中に 2-(R)-(2-(S)-ジベンジルアミノ-1-(S)-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.75 g、1.49 mmol) を溶解する。炭素上の 20% 水酸化パラジウム (0.33 g) を添加し、1 気圧の水素ガスで、1 時間攪拌する。濾過剤によって濾過し、濃縮して、標記化合物を白い泡として生じさせる (0.45 g、93%)。

MS (ES): $m/z = 321.2$ [M+H]。

【0071】

調製 3 の化合物は 2-(S)-ジベンジルアミノプロパン-1-オールが使用されることを除いて、実質的に調製 2 に記載したように調製できる。

【0072】

【表 1】

調製	化合物	MS [M+H]
3	2-(R)-[(2-(S)-アミノ-1-(S)-ヒドロキシプロピル)]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	321.2

【0073】

調製 4

2-(R)-(2-(S)-アミノ-1-(S)-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-4-(S)-フルオロピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

10

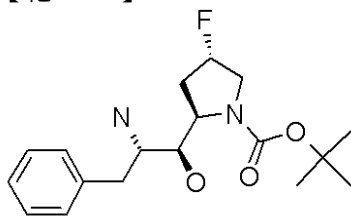
20

30

40

50

【化 2 2】



【0074】

4-(R)-ヒドロキシピロリジン-2-(R)-カルボン酸メチルエステルヒドロクロリド

10

塩化チオニル (5.5 mL、75.8 mmol) を、メタノール (60 mL) 中の 4-(R)-ヒドロキシピロリジン-2-(R)-カルボン酸 (4.97 g、31.9 mmol) の氷冷した懸濁液に添加する。10 分間攪拌し、次に室温まで暖め、3.5 時間攪拌する。濃縮し、メタノールを添加し、もう一度濃縮する。無水エタノール (25 mL) 中に溶解し、ジエチルエーテル (50 mL) によって沈殿させ、濾過する。真空下でケーキを乾燥させ、標記化合物を白色固体として生じさせる (4.77 g、82%)。

MS (ES) : $m/z = 146.1$ [M+H]。

【0075】

4-(R)-ヒドロキシピロリジン-N1, 2-(R)-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 2-メチルエステル

20

1, 4-ジオキサン (10 mL) 中の 1-tert-ブチルジカーボネート (10.4 g、47.7 mmol) を、1, 4-ジオキサン (80 mL) 中の 4-(R)-ヒドロキシピロリジン-2-(R)-カルボン酸メチルエステルヒドロクロリド (6.66 g、36.7 mmol) 溶液に、添加する。氷浴で冷却し、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (11 mL、62.4 mmol) を添加し、次に氷浴を取り除き、室温で、1 時間攪拌する。濃縮し、酢酸エチル中で溶解し、水性クエン酸溶液 (2 × 100 mL)、水、飽和水性炭酸水素ナトリウム、飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濾過し、濃縮して、標記化合物を白色固体として生じさせる (7.1 g、79%)。MS (ES) : $m/z = 246.1$ [M+H]。

【0076】

30

4-(S)-フルオロピロリジン-N1, 2-(R)-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 2-メチルエステル

(ジエチルアミノ) 三フッ化硫黄 (3.9 mL、29.8 mmol) を、ジクロロメタン (50 mL) 中の 4-(R)-ヒドロキシピロリジン-N1, 2-(R)-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 2-メチルエステル (3.81 g、15.54 mmol) の -78 °C に冷却した溶液に添加する。2 時間攪拌し、次に冷浴を取り除き、室温で、40 時間攪拌する。氷浴で冷却して、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を添加する。室温まで暖め、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮し (350 mbar、25 °C)、精製して (ジエチルエーテル及びジクロロメタンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を油として生じさせる (4.01 g、97%)。

40

MS (ES) : $m/z = 148.1$ [M+H、生成物-Boc]。

【0077】

4-(S)-フルオロ-2-(R)-ヒドロキシメチルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

水素化ホウ素リチウム (0.43 g、19.6 mmol) を、THF (50 mL) 中の 4-(S)-フルオロピロリジン-N1, 2-(R)-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 2-メチルエステル (3.9 g、13.08 mmol) の氷冷溶液に添加する。18 時間、室温まで暖める。氷浴で冷却する。ゆっくりと、酢酸 (3 mL) 及び水を添加し、酢酸エチルによって抽出する。水、飽和水性炭酸水素ナトリウム溶液、飽和水性塩化ナトリウムによって抽出物を洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮し、精製し

50

て（ヘキサン及び酢酸エチルによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ）、標記化合物を濃厚な油として生じさせる（2.90 g、100%）。

MS (ES) : $m/z = 218.2$ [M+H]。

【0078】

4-(S)-フルオロ-2-(R)-ホルミルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

トリエチルアミン（1.1 mL、7.79 mmol）及び三酸化硫黄-ピリジン複合体（0.63 g、3.89 mmol）を、DMSO（2 mL）中の4-(S)-フルオロ-2-(R)-ヒドロキシメチルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（0.426 g、1.95 mmol）の氷冷した溶液に添加する。30分間攪拌し、室温まで暖め、30分間攪拌する。ジエチルエーテルによって希釈し、5%クエン酸水溶液（3×120 mL）、飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濃縮して、標記化合物を油として生じさせ、それを、更に精製せずに次のステップで使用した。

10

【0079】

4-(S)-フルオロ-2-(R)-(1-(S)-ヒドロキシ-2-(S)-ニトロ-3-フェニルプロピル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル及び4-(S)-フルオロ-2-(R)-(1-(R)-ヒドロキシ-2-(S)-ニトロ-3-フェニルプロピル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

フッ化テトラブチルアンモニウム（THF中で、2.0 mLの1.0 M溶液）を、THF（2 mL）中の1-フェニル-2-ニトロエタン（0.51 mL、3.79 mmol）の氷冷した溶液に添加する。5分間攪拌し、THF（6 mL）中に4-(S)-フルオロ-2-(R)-ホルミルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（0.58 g、1.95 mmol）を添加する。90分間攪拌し、酢酸エチルによって希釈し、水（3×50 mL）、飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、精製して（ヘキサン及び酢酸エチルによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ）、標記化合物を泡として、4-(S)-フルオロ-2-(R)-(1-(S)-ヒドロキシ-2-(S)-ニトロ-3-フェニルプロピル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（0.21 g、29%）及び4-(S)-フルオロ-2-(R)-(1-(R)-ヒドロキシ-2-(S)-ニトロ-3-フェニルプロピル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（0.33 g、46%）を生じさせる。

20

30

MS (ES) : $m/z = 367.3$ [M-H]。

【0080】

2-(R)-(2-(S)-アミノ-1-(S)-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-4-(S)-フルオロピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

メタノール（5 mL）中で塩化ニッケル六水和物（0.021 g、0.09 mmol）及び4-(S)-フルオロ-2-(R)-(1-(R)-ヒドロキシ-2-(S)-ニトロ-3-フェニルプロピル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（0.33 g、0.897 mmol）を溶解する。氷浴で冷却し、1分間、水素化ホウ素ナトリウム（0.17 g、4.485 mmol）を分割して（portionwise）添加する。10分間攪拌し、次に濃縮する。水及び酢酸エチル中で分割する、濾過剤で濾過する。層を分離し、飽和水性塩化ナトリウムによって有機物層を洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濃縮して、標記化合物を白い泡として生じさせる。

40

MS (ES) : $m/z = 339.2$ [M+H]。

【0081】

調製5は、4-(R)-ヒドロキシピロリジン-N1、2-(R)-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル2-メチルエステルを、ケトンに酸化し、次にジェミナルニフッ化物に変換することを除き、実質的に調製4に記載されるように、調製できる。調製6の化合物は、実質的に、ニトロエタンを使用する調製4に記載したように調製できる。

【0082】

50

【表 2】

調製	化合物	MS [M+H]
5	2-(R)-[(2-(S)-アミノ-1-(S)-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)]-4,4-ジフルオロピロリジン-1-カルボン酸 <u>t e r t</u> -ブチルエステル	357.2
6	2-(R)-[(2-(S)-アミノ-1-(S)-ヒドロキシペンチル)]-ピロリジン-1-カルボン酸 <u>t e r t</u> -ブチルエステル	

10

【0083】

調製 7

2-(R)-[(2-(S)-アミノ-1-(S)-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)]-4-(R)-フルオロピロリジン-1-カルボン酸 t e r t-ブチルエステル

【0084】

4-(S)-イソプロピル-3-(3-フェニルプロピオニル)-オキサゾリジン-2-オン

-78℃で、*n*-ブチルリチウム（ヘキサン中で2.5M溶液、32mL、80mmol）を、THF（250mL）中の4-(S)-イソプロピルオキサゾリジン-2-オン（10.26g、79.4mmol）溶液に添加する。30分間攪拌する。4分間、塩化3-フェニルプロピオニル（13.2mL、89mmol）を添加する。2.5時間、-78℃で攪拌し、次に-55℃まで暖め、2時間攪拌する。飽和水性塩化アンモニウム（75mL）を添加し、室温まで暖める。ジクロロメタンによって抽出し、1N NaOH（200mL）、飽和水性塩化ナトリウムによって抽出物を洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濃縮する。ヘキサン（50mL）を添加し、固体を濾過し、真空下で乾燥させ、白色固体を生じさせる（18.94g、91%）。

20

【0085】

4-(S)-ヒドロキシピロリジン-2-(R)-カルボン酸メチルエステル

塩化チオニル（5.8mL、79.4mmol）を、メタノール（70mL）中の4-(S)-ヒドロキシピロリジン-2-(R)-カルボン酸（4.97g、31.9mmol）の氷冷した懸濁液に添加する。10分間攪拌し、次に室温まで暖め、3.5時間攪拌する。濃縮し、メタノールを添加し、もう一度濃縮して、標記化合物を白色固体として生じさせる（7.18g、99%）。

30

MS (ES) : m/z = 146.1 [M+H]。

【0086】

4-(S)-ヒドロキシピロリジン-N1、2-(R)-ジカルボン酸1-t e r t-ブチルエステル2-メチルエステル

ジ-t e r t-ブチルジ炭酸塩（11.2g、51.35mmol）を、1,4-ジオキサン（80mL）中の4-(S)-ヒドロキシピロリジン-2-(R)-カルボン酸メチルエステルヒドロクロリド（7.17g、39.5mmol）溶液に添加する。氷浴で冷却し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（11.7mL、67.2mmol）を添加する。氷浴を取り除き、1時間室温で、攪拌する。濃縮し、酢酸エチル中で溶解し、5%水性クエン酸溶液（2x100mL）、水、飽和水性炭酸水素ナトリウム、飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濃縮し、精製して（ヘキサン及び酢酸エチルによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ）、標記化合物を白色固体として生じさせる（9.83g、100%）。

40

MS (ES) : m/z = 246.1 [M+H]。

【0087】

4-(R)-フルオロピロリジン-N1、2-(R)-ジカルボン酸1-t e r t-ブチルエステル2-メチルエステル

50

(ジエチルアミノ)三フッ化硫黄(10.5 mL、80 mmol)を、ジクロロメタン(60 mL)中の4-(S)-ヒドロキシピロリジン-N1,2-(R)-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル2-メチルエステル(9.83 g、40 mmol)の-78℃に冷却された溶液に添加する。2時間攪拌し、次に冷却浴を取り除き、18時間室温で、攪拌する。30分間加熱還流し、次に氷浴で冷却し、飽和水性炭酸水素ナトリウム溶液を添加する。室温まで暖め、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濃縮し(350 mbar、25℃)、精製し(ジエチルエーテル及びジクロロメタンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、次に120 mbar、25℃で濃縮して、標記化合物を油として生じさせる(9.09 g、92%)。

MS(ES): m/z = 148.1 [M+H、生成物-Boc]

10

【0088】

4-(R)-フルオロ-2-(R)-ヒドロキシメチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

水素化ホウ素リチウム(1.03 g、47.4 mmol)を、THF(100 mL)中の4-(R)-フルオロピロリジン-N1,2-(R)-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル2-メチルエステル(7.8 g、31.5 mmol)の氷冷溶液に添加する。18時間、室温まで暖める。氷浴で冷却する。ゆっくりと、酢酸(5 mL)及び水を添加し、酢酸エチルによって抽出する。水、飽和水性炭酸水素ナトリウム溶液、飽和水性塩化ナトリウムによって抽出物を洗浄し、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濃縮し、精製して(ヘキサン及び酢酸エチルによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を濃厚な油として生じさせる(5.56 g、80%)。

20

MS(ES): m/z = 218.2 [M-H]。

【0089】

4-(R)-フルオロ-2-(R)-ホルミルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

トリエチルアミン(6.6 mL、47.7 mmol)及び三酸化硫黄-ピリジン複合体(3.8 g、23.9 mmol)を、DMSO(12 mL)中の4-(R)-フルオロ-2-(R)-ヒドロキシメチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(2.62 g、11.9 mmol)の氷冷溶液に添加する。30分間攪拌し、次に室温まで暖め、30分間攪拌する。ジエチルエーテルによって希釈し、5%クエン酸水溶液(3×120 mL)、飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄し、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濃縮して、標記化合物を油として生じさせ、それを更に精製せずに次のステップで使用する。

30

【0090】

2-(R)-[2-(S)-ベンジル-1-(S)-ヒドロキシ3-(4-(S)-イソプロピル-2-3-オキソオキサゾリジン-イル)-3-オキソプロピル]-4-(R)-フルオロピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

0℃で、ジブチルホウ素トリフレート(ジクロロメタン中で1 M、11.8 mL、11.8 mmol)を、ジクロロメタン(40 mL)中の4-(S)-イソプロピル-3-(3-フェニルプロピオニル)-オキサゾリジン-2-オン(2.8 g、10.7 mmol)溶液に添加する。5分間攪拌する。N,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.25 mL、12.87 mmol)を添加し、90分間攪拌する。-78℃まで冷却し、15分間、ジクロロメタン(15 mL)中に4-(R)-フルオロ-2-(R)-ホルミルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(2.53 g、11.6 mmol)を添加する。90分間攪拌し、次に18時間、室温まで暖める。氷浴で冷却し、0.05 M pH7リン酸緩衝液(15 mL)を添加する。ジクロロメタンによって抽出し、濃縮する。メタノール(50 mL)中で溶解し、氷浴で冷却する。水性過酸化水素(15 mL、30%溶液)を添加し、氷浴を取り除く。5分間を攪拌し、濃縮する。酢酸エチルによって抽出し、洗浄する1 N HCl、飽和水性炭酸水素ナトリウム、飽和水性塩化ナトリウムによって抽出物を洗浄し、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濃縮し、精製して(ヘキサン

40

50

及び酢酸エチルによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を泡として生じさせる(2.68g、52%)。

MS(ES): $m/z = 479.1$ [M-H]。

【0091】

2-(R)-[2-(S)-ベンジル-1-(S)-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-3-(4-(S)-イソプロピル-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-3-オキソプロピル]-4-(R)-フルオロピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

-78℃で、2,6-ルチジン(5.3mL、54mmol)及びtert-ブチルジメチルシリルトリフルオロメチルスルホネート(1.62mL、7.08mL)を、ジクロロメタン(40mL)中の2-(R)-[2-(S)-ベンジル-1-(S)-ヒドロキシ-3-(4-(S)-イソプロピル-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-3-オキソプロピル]-4-(R)-フルオロピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(2.585g、5.4mmol)溶液に添加する。3時間攪拌し、室温をまで暖め、5分間攪拌し、氷浴で冷却する。1N HCl(100mL)を添加し、1N HCl(2×100mL)、飽和水性炭酸水素ナトリウム、飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄し、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濃縮し、精製して(ヘキサン及び酢酸エチルによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を白い泡として生じさせる(2.779g、87%)。

MS(ES): $m/z = 593.5$ [M+H]。

【0092】

2-(R)-[2-(S)-アジドカルボニル-1-(S)-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-3-フェニルプロピル]-4-(R)-フルオロピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

0℃で、過酸化水素(30%溶液、2.7mL、28.1mmol)の水溶液を、THF(15mL)中の2-(R)-[2-(S)-ベンジル-1-(S)-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-3-(4-(S)-イソプロピル-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-3-オキソプロピル]-4-(R)-フルオロピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(2.779g、4.69mmol)溶液の滴状に添加する。2N水酸化リチウム(4.7mL、9.38mmol)を滴状に添加し、60分間攪拌し、室温まで暖める。メタノール(5mL)を添加し、18時間攪拌する。酢酸エチルによって希釈し、1N HCl、飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄し、乾燥させ(硫酸マグネシウム)濃縮する。ジクロロメタン(30mL)中で残渣を溶解し、ジイソプロピルエチルアミン(1.2mL、7.03mmol)を添加し、その後ジフェニルホスホリルアジド(1.1mL、5.16mmol)を添加する。1時間攪拌し、ジイソプロピルエチルアミン(1.2mL、7.03mmol)を添加し、その後ジフェニルホスホリルアジド(1.1mL、5.16mmol)を添加する。3.5時間攪拌し、濃縮し、精製して(ヘキサン及び酢酸エチルによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を残渣として生じさせる(0.79g、32%)。

【0093】

2-(R)-(2-(S)-アミノ-1-(S)-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-4-(R)-フルオロピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

トルエン(9mL)中でベンジルアルコール(1.5mL、15mmol)及び2-(R)-[2-(S)-アジドカルボニル-1-(S)-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-3-フェニルプロピル]-4-(R)-フルオロピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(0.78mmol、1.5mmol)溶液を加熱し、18時間還流する。濃縮し、精製して(ヘキサン及び酢酸エチルによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)油を生じさせる。メタノール(15mL)中で溶解し、炭素上の10%パラジウム(0.1g)を添加し、1時間、1気圧の水素ガスで攪拌する。濾過剤で濾過し、濃縮し、精製し(メタノール中のジクロロメタン及び2Mアンモニアによって

10

20

30

40

50

溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせる(0.54g、80%)。

MS (ES) : $m/z = 453.5$ [M+H]。

【0094】

調製 8

2-(R)-(2-(R)-アミノ-1-(S)-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【0095】

2-(R)-(2-(R)-ジベンジルアミノ-1-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-ピロール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

-78℃で、n-ブチルリチウム(ヘキサン中で1.6M、1.06mL、1.7mmol)を、THF(12mL)中のテトラメチルピペリジン(0.29mL、1.7mmol)溶液に添加する。-78℃で5分間、-10℃で5分間、-78℃で5分間攪拌する。N-Boc-ピロールを添加し、20分間溶液を攪拌する。THF(4mL)中で溶解された2-(S)-ジベンジルアミノ-3-フェニルプロピオンアルデヒド(Org. Process Research and Development, 1, 45-54, (1997))を添加し、-78℃で45分間攪拌する。飽和水性塩化アンモニウム溶液によって急冷する、2枚の層を分離する。酢酸エチル(2×20mL)によって水性層を抽出し、1N HCl、5%水性炭酸水素ナトリウム及び飽和水性塩化ナトリウムによって、組み合わせた有機物層を洗浄し、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濃縮し、精製して(4:1ヘキサン:ジエチルエーテルによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせる(240mg、32%)。

MS (ES) : $m/z = 497$ [M+H]。

【0096】

2-(R)-(2-(R)-ジベンジルアミノ-1-(S)-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

メタノール(2mL)中で2-(R)-(2-(R)-ジベンジルアミノ-1-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-ピロール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(160mg、0.32mmol)を溶解し、炭素上の10%白金(63mg、0.032mmol)を添加する。混合により水素ガスを泡立たせ、一晚、1気圧の水素ガスで攪拌する。2分間の混合により窒素を泡立たせ、濾過剤によって濾過し、メタノールによって洗浄し、濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィを使用して異性体を分離し、3:1ヘキサン:酢酸エチルによって溶出し、2つの異性体、(S)(84mg、52%)及び異性体(R)(74mg、46%)の混合物として標記化合物を生じさせる。

MS (ES) : $m/z = 501$ [M+H]。

【0097】

2-(R)-(2-(R)-アミノ-1-(S)-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

2-(R)-(2-(R)-ジベンジルアミノ-1-(S)-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(610mg、1.2mmol)を、メタノール(13mL)中で溶解する。炭素上の20%水酸化パラジウム(157mg、0.19mmol)を添加する。混合によって水素ガスを泡立たせ、一晚、1気圧の水素ガスで攪拌する。2分間、混合によって窒素を泡立たせ、濾過剤によって濾過し、メタノールによって洗浄し、濃縮して、標記化合物を生じさせる。

【0098】

調製 9

2-(S)-(2-(S)-アミノ-1-(S)-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-3-(S)-フルオロピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル及び2-(S)-(2-(S)-アミノ-1-(S)-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-3,3-ジフルオロ-1-ピロリジン-カルボン酸 tert-ブチルエステル

10

20

30

40

50

【0099】

3, 3-ジフルオロピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル

無水ジクロロメタン (20 mL) 中で 1-N-(*tert*-ブトキシカルボニル)-3-ピロリジノン (1.70 g、9.18 mmol) を溶解し、0℃まで冷却する。ビス(2-メトキシエチル)-アミノ硫黄三フッ化物 (5.0 mL、27.5 mmol) を添加し、一晚室温で、攪拌する。溶液を飽和水性炭酸水素ナトリウム (30 mL) に慎重に注入し、15分間を室温で攪拌する。有機物層を回収し、水 (30 mL)、飽和水性塩化ナトリウム (30 mL) によって洗浄し、乾燥させ (硫酸ナトリウム)、濃縮し、精製して (5:95 アセトン:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を無色油として生じさせる (1.33 g、70%)。

10

【0100】

5-(2-(S)-ジベンジルアミノ-1-(S)-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-4-フルオロ-2, 3-ジヒドロピロール-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル、及び 2-(S)-(2-(S)-ジベンジルアミノ-1-(S)-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-3, 3-ジフルオロピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル

ジエチルエーテル (10 mL) 中で (-)-スパルテイン (2.0 mL、8.78 mmol) を希釈し、-78℃まで冷却する。ゆっくり *sec*-ブチルリチウム (シクロヘキサン中で 1.4 M、6.3 mL、8.78 mmol) 溶液を添加し、10分間攪拌する。ジエチルエーテル (5 mL) 中で 3, 3-ジフルオロピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (0.91 g、4.39 mmol) を希釈し、滴状に添加する。この溶液を 3 時間、-78℃で攪拌する。ジエチルエーテル (2 mL) 中で 2-(S)-ジベンジルアミノ-3-フェニルプロピオンアルデヒド (2.2 g、6.59 mmol) を希釈し、ゆっくり添加する。45分間攪拌した後に、氷酢酸 (0.2 mL) の中で急冷し、室温まで暖める。飽和水性塩化ナトリウム (30 mL) によって有機物層を洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮し、精製して (15:85 酢酸エチル:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物の混合物を黄色の油として生じさせる (1.44 g、63%)。

20

MS (ES): $m/z = 517.3$ [M+H]、MS (ES): $m/z = 537.3$ [M+H]。

30

【0101】

2-(S)-(2-(S)-アミノ-1-(S)-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-3-(S)-フルオロピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル及び 2-(S)-(2-(S)-アミノ-1-(S)-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-3, 3-ジフルオロピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル

5-(2-(S)-ジベンジルアミノ-1-(S)-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-4-フルオロ-2, 3-ジヒドロピロール-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル、及び 2-(S)-(2-(S)-ジベンジルアミノ-1-(S)-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-3, 3-ジフルオロピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (1.43 g、2.77 mmol)、炭素上の 20% 水酸化パラジウム (500 mg) 及びメタノール (15 mL) を添加し、18時間、1気圧の水素ガスで攪拌する。濾過剤のパッドによって濾過し、濃縮して、標記化合物の混合物をオフホワイトの固体として生じさせる (822 mg、88%)。若干の脱ハロゲン化が、観察される。

40

MS (ES): $m/z = 339.2$ [M+H]、MS (ES): $m/z = 357.2$ [M+H]。

【0102】

調製 10

2-(R)-[(1S, 2S)-2-アセチルアミノ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-ヒドロキシプロピル]-ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル

50

【0103】

(2-(R))-[(1S, 2S)-2-アセチルアミノ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-ヒドロキシプロピル]-ピペリジン-1-カルボン酸 t e r t-ブチルエステル

1-アセチルイミダゾール (0.035 g、0.315 mmol) 及びトリエチルアミン (0.04 mL、0.286 mmol) を、ジクロロメタン (10 mL) 中で2-(R)-[2-(S)-アミノ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-(S)-ヒドロキシプロピル]-ピペリジン-1-カルボン酸 t e r t-ブチルエステル (0.106 g、0.286 mmol) 溶液に添加し、18時間室温で攪拌する。酢酸エチルによって希釈し、1N塩酸 (3×)、飽和水性炭酸水素ナトリウム、飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮し、精製して (ジクロロメタン及び酢酸エチルによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ) によって、標記化合物を白色固体 (0.089 g、76%) として生じさせる。

MS (ES): m/z = 411.2 [M-H]。

【0104】

調製11-13の化合物は、実質的に、適当なアミンを使用して、調製10にて説明したように、調製できる。

【0105】

【表3】

調製	化合物	MS [M+H]
11	2-(R)-[(1S, 2S)-2-アセチルアミノ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-ヒドロキシプロピル]-ピロリジン-1-カルボン酸 <u>t e r t</u> -ブチルエステル	397.2
12	2-(R)-((1S, 2R)-2-アセチルアミノ-1-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-4-(S)-(トルエン-4-スルホニルオキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸 <u>t e r t</u> -ブチルエステル	
13	2-(R)-[(1S, 2R)-2-アセチルアミノ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-ヒドロキシプロピル]-4-(S)-フルオロピロリジン-1-カルボン酸 <u>t e r t</u> -ブチルエステル	

【0106】

調製14

2-(S)-sec-ブチルアミノ-6-(メタンスルホニル-メチルアミノ)-イソニコチン酸カリウム塩

【0107】

2-(S)-sec-ブチルアミノ-6-クロロイソニコチン酸メチルエステル

300 mLオートクレーブ反応器に2, 6-ジクロロイソニコチン酸メチルエステル (20 g、0.09707 mol)、酢酸パラジウム (2.18 g、0.009707 mol、0.)、rac-2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル (6.04 g、0.009707 mol)、炭酸セシウム (37.95 g、0.1165 mol) 及び (S)-(+)-2-sec-ブチルアミン (8.52 g、0.1165 mol) をトルエン (200 mL) 中で添加する。窒素によって3回洗い、23時間、90℃まで加熱する。室温まで冷却し、濾過し、濾液を濃縮し、精製して (シリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を黄色の固体として生じさせる (11.3 g、48%)。

m. p. 62.3-63.0℃, ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.07 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.72 (br s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.74 (m, 1H), 1.59 (m, 2H) 1.24 (d, J = 6.5 Hz, 3H

), 0.99 (t, J = 7 Hz, 3H)。

【0108】

(S) - (+) - 2 - sec - 6 - ブチルアミノ - メタンスルホンアミノ - イソニコチン酸メチルエステル

300 mL のオートクレーブ反応器に、(S) - (+) - 2 - sec - ブチルアミノ - 6 - クロロ - イソニコチン酸メチルエステル (12.46 g、0.05134 mol)、ビス(ジベンジリデンアセトン) - パラジウム(0) (2.35 g、0.002567 mol)、2 - ジ - tert - ブチルホスフィノピフェニル (1.53 g、0.005134 mol) 及びナトリウムメタンスルホンアミド (12.02 g、0.1027 mol) をトルエン (250 mL) 中で添加する。窒素によって3回洗い、24時間、99℃まで加熱する。濾過し、水 (400 mL) 中で濾過ケーキを溶解する。クロロホルム (3×200 mL) によって水性層を抽出し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮する。ジクロロメタン (20 mL) 中で粗生成物を溶解し、ヘキサン (400 mL) を添加することによって沈殿させ、固体を生じさせる (7.18 g、46%)。 10

m. p. 118.6 - 123.0℃, ¹H NMR (500 MHz, DMSO) ^{T M} 6.87 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.83 (br, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.74 (m, 1H), 3.27 (s, 1H), 1.60 (m, 2H) 1.25 (d, J = 7 Hz, 3H), 0.99 (t, J = 7 Hz, 3H)。

【0109】

(S) - (+) - 2 - sec - ブチルアミノ - 6 - (メタンスルホニル - メチルアミノ) - イソニコチン酸メチルエステル 20

ヨードメタン (7.90 g、0.05563 mol) によってDMF (42 mL) 中で、(S) - (+) - 2 - sec - ブチルアミノ - 6 - メタンスルホニルアミノ - イソニコチン酸メチルエステル (13.63 g、0.04523 mol) 及び炭酸カリウム (12.50 g、0.09046 mol) を、処理する。18時間室温で攪拌し、水 (200 mL) を添加する。水性層は、メチル tert - ブチルエーテル (5×150 mL) によって抽出された。1N塩化リチウム (5×100 mL) によって、組み合わせた有機物層を洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮して、標記化合物を固体 (13.19 g、92%) として生じさせる。

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.00 (d, J = 7.5 Hz, 1H) 6.84 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 1.54 (m, 2H) 1.13 (m, 3H), 0.99 (t, J = 5.5 Hz, 3H)。 30

【0110】

(S) - (+) - 2 - sec - 6 - ブチルアミノ - (メタンスルホニル - メチルアミノ) - イソニコチン酸カリウム塩

(S) - (+) - 2 - sec - ブチルアミノ - 6 - (メタンスルホニル - メチルアミノ) - イソニコチン酸メチルエステル (12.66 g、0.04014 mol) 及び水酸化カリウム (2.7 g、0.04817 mol、1.2 eq) の混合物を溶解するまで加熱する。水 (62 mL) によって希釈し、3時間、加熱還流した。室温まで冷却し、1N HCl (8 mL) を添加する。濃縮し、ジクロロメタン (300 mL) を添加し、良く攪拌する。濾過し、濾液に濃縮して、標記化合物を黄色の固体として生じさせる (13.62 g、100%)。 40

m. p. 78 - 83℃. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 6.72 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.30 (d, J = 7 Hz, 1H) 3.73 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 1.55 (q, 1H) 1.45 (q, 1H), 1.12 (d, J = 5 Hz, 3H), 0.89 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

【0111】

調製 15

(2R, 4R) - 2 - [(1S, 2S) - 2 - アミノ - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェ 50

ニル) - 1 - ヒドロキシプロピル] - 4 - (3 - メトキシフェノキシ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル

【0112】

(2R, 4R) - 4 - (3 - メトキシフェノキシ) - ピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - *tert* - ブチルエステル 2 - メチルエステル

THF (10 mL) 中の (2R, 4S) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - *tert* - ブチルエステル 2 - メチルエステル (1.15 g、4.69 mmol) 及び 3 - メトキシフェノール (0.56 mL、5.158 mmol) の氷冷溶液に、トリフェニルホスフィン (1.84 g、7.03 mmol) が添加され、ジイソプロピルーアゾジカルボキシレート (1.40 mL、7.03 mmol) の液状の添加が続く。室温まで暖め、18時間攪拌する。酢酸エチルによって反応物を希釈し、1N HCl、飽和水性炭酸水素ナトリウム、飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、精製して (ジクロロメタン/酢酸エチル混合物によって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせる (0.57 g、34%)。

MS (ES) : $m/z = 252.1$ [M+H、生成物 - Boc インサイチュ]。

【0113】

(2R, 4R) - 2 - ヒドロキシメチル - 4 - (3 - メトキシフェノキシ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル

(2R, 4R) - 2 - ヒドロキシメチル - 4 - (3 - メトキシフェノキシ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステルを、実質的に調製4に記載したように水素化ホウ素リチウムを使用して調製する。

MS (ES) : $m/z = 224.2$ [M+H、生成物 - Boc インサイチュ]。

【0114】

(2R, 4R) - 2 - ホルミル - 4 - (3 - メトキシフェノキシ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル

(2R, 4R) - 2 - ホルミル - 4 - (3 - メトキシフェノキシ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステルを、実質的に調製4に記載したように三酸化硫黄 - ピリジンを使用して調製する。

【0115】

(2R, 4R) - 2 - [(1R, 2S) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ 2 - ニトロプロピル] - 4 - (3 - メトキシフェノキシ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル

(2R, 4R) - 2 - [(1R, 2S) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ 2 - ニトロプロピル] - 4 - (3 - メトキシフェノキシ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステルを、実質的に調製4に記載したように、調製する。

MS (ES) : $m/z = 507.3$ [M-H]。

【0116】

(2R, 4R) - 2 - [(1S, 2S) - 2 - アミノ - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシプロピル] - 4 - (3 - メトキシフェノキシ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル

メタノール (9 mL) 中の (2R, 4R) - 2 - [(1R, 2S) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ 2 - ニトロプロピル] - 4 - (3 - メトキシフェノキシ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (276 mg、0.54 mmol) 溶液に塩化ニッケル (II) を、添加し、その後水素化ホウ素ナトリウム (0.082 g、2.17 mmol) を添加する。15分間、反応物を攪拌し、水 (1 mL) を添加し、濃縮する。酢酸エチル及び水によって分割する、濾過剤によって濾過する。酢酸エチルによってケーキをすすぐ。層を分離し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮して、標記化合物を白色固体として生じさせる (0.244 g、94%)。

MS (ES) : $m/z = 479.2$ [M+H]。

【0117】

調製16

(2R, 5S) - 2 - [(1S, 2S) - 2 - アミノ - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシプロピル] - 5 - フェニル - 1 - ピロリジン - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【0118】

(2R, 5S) - 2 - ヒドロキシメチル - 5 - フェニルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

市販の1, 2 - ジメトキシエタン (5 mL) 中の (2R, 5S) - 5 - フェニル - ピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル (1.00 g、3.45 mmol) の氷冷溶液に、4 - メチルモルホリン (0.4 mL、3.795 mmol) 及びイソブチルクロロホルメート (0.50 mL、3.795 mmol) を添加する。15分間攪拌し、冷えたフラスコに濾過する。水 (3 mL) 中に水素化ホウ素ナトリウム (0.196 g、5.17 mmol) を添加し、その後水 (50 mL) を添加する。酢酸エチル (3 × 50 mL) によって生成物を抽出する、飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、シリカゲルで精製して、標記化合物を生じさせる (0.886 g、93%)。

MS (ES) : m/z = 278.3 [M+H]。

【0119】

(2R, 5S) - 2 - [(1S, 2S) - 2 - アミノ - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシプロピル] - 5 - フェニル - 1 - ピロリジン - カルボン酸 tert - ブチルエステル

標記化合物は、実質的に調製4に記載したように、(2R, 5S) - 2 - ヒドロキシメチル - 5 - フェニルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルから調製できる。

MS (ES) : m/z = 433.3 [M+H]。

【0120】

調製17

(2R, 4R) - 2 - [(1S, 2S) - 2 - アミノ - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシプロピル] - 4 - (4 - メトキシベンジルオキシ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【0121】

2, 2, 2 - トリクロロアセトイミド酸 4 - メトキシベンジルエステル

ジエチルエーテル (250 mL) 中の 4 - メトキシベンジルアルコール (31 mL、250 mmol) 溶液を、ジエチルエーテル (250 mL) 中の水素化ナトリウム (1.0 g、25 mmol、鉱油中で60%懸濁液) に添加する。30分間攪拌する。氷浴で冷却し、トリクロロアセトニトリル (25 mL、250 mmol) を添加し、ゆっくり室温まで暖める。濃縮し、0.3%メタノール (330 mL) を含む石油エーテル中で溶解し、濾過剤によって濾過し、濃縮して標記化合物を生じさせる (67 g、95%)。

MS (ES) : m/z = 280.2 [M+H]。

【0122】

(2R, 4R) - 4 - (4 - メトキシベンジルオキシ) - ピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 2 - メチルエステル (B)

ランタントリフレート (3.6 g、6.16 mmol) を、トルエン (200 mL) 中の 2, 2, 2 - トリクロロアセトイミド酸 4 - メトキシベンジルエステル (52.2 g、185 mmol) 及び (2R, 4R) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 2 - メチルエステル (30.2 g、123 mmol) 溶液に添加する。2.5時間攪拌し、メタノールを添加し、濃縮する。25:75ジクロロメタン:ヘキサン中に溶解し、不溶物を濾過して出し、濾液を精製して (ジクロロメタン/酢酸エチル混合物によって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を

生じさせる (37.85 g、84%)。

MS (ES) : $m/z = 366$ [M+H]。

【0123】

(2R, 4R) - 2 - [(1S, 2S) - 2 - アミノ - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシプロピル] - 4 - (4 - メトキシ - ベンジルオキシ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

標記化合物を、実質的に調製15に記載されたように (2R, 4R) - 4 - (4 - メトキシ - ベンジルオキシ) - ピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 2 - メチルエステルから調製できる。

MS (ES) : $m/z = 493.2$ [M+H]。

10

【0124】

調製18

2 - (S) - [(2 - (R) - アミノ - 1 - (S) - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピル)] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【0125】

2 - (S) - [(1 - (S) - (2 - ジベンジルアミノ - 1 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピル)] - ピロール - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1)

n - ブチルリチウム (ヘキサン中で 1.6 M、1.06 mL、1.7 mmol) を、乾燥 THF (12 mL) 中のテトラメチルピペリジン (0.29 mL、1.7 mmol) 溶液に -78℃、窒素下で添加する。反応物を 5 分間、-78℃で、5 分間、-10℃で、5 分間の -78℃で攪拌する。市販の tert - ブチル 1 - ピロールカルボキシレート添加し、20 分間攪拌する。乾燥 THF (4 mL) 中に溶解した 2 - ジベンジルアミノ - 3 - フェニルプロピオンアルデヒドを添加し、45 分間、-78℃で攪拌する。飽和水性塩化アンモニウム溶液によって急冷する、2 枚の層を分離する。酢酸エチル (2 × 20 mL) によって水性層を抽出し、1 N HCl、5 % 水性炭酸水素ナトリウム、飽和水性塩化ナトリウムによって、組み合わせた有機物層を洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮し、精製して (4 : 1 ヘキサン : ジエチルエーテルによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ) 標記化合物を生じさせる (240 mg、32%)。

20

MS (ES) : $m/z = 497$ [M+H]。

【0126】

2 - (S) - [(2 - (R) - ジベンジルアミノ - 1 - (S) - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピル)] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (2)

メタノール (2 mL) 中に、2 - (S) - [1 - (S) - (2 - ジベンジルアミノ - 1 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピル) - ピロール - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (160 mg、0.32 mmol) を溶解し、炭素上の 10 % 白金 (63 mg) を添加する。混合により水素ガスを泡立たせ、1 気圧の水素下で、一晚攪拌する。2 分間、混合により窒素を泡立たせて、濾過剤によって濾過し、メタノールによって洗浄し、濃縮し、異性体を、3 : 1 ヘキサン : 酢酸エチルによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィで分離して、2 - S 異性体 (84 mg、52%) 及び 2 - R 異性体 (74 mg、46%) を得る。

40

MS (ES) : 501 [M+H]。

【0127】

2 - (S) - [(2 - (R) - アミノ - 1 - (S) - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピル)] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

メタノール (13 mL) 中に、2 - (S) - [(2 - (R) - ジベンジルアミノ - 1 - (S) - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピル)] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (610 mg、1.2 mmol) を溶解する。炭素上の 20 % パラジウム水酸化物 (157 mg) を添加する。混合により水素ガスを泡立たせる、1 気圧の水素ガス下で、一晚攪拌する。2 分間、混合により窒素を泡立たせ、濾過剤によって濾過し、メタノールによって洗浄し、濃縮して、標記化合物を生じさせる (390 mg、99%)

50

。

【0128】

調製19

2-(R)-[(2-(S)-アミノ-1-(S)-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)]-5, 5-ジメチルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【0129】

2, 2-ジメチルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

還流冷却器を備えた2つ口フラスコに、水素化アルミニウムリチウム (THF中で1 M 溶液、32 mL、32 mmol) をアルゴン雰囲気の下で充填し、60℃で加熱する。乾燥THF (10 mL) 中に、5, 5-ジメチルピロリジン-2-オン8溶液 (Tet. L 10
ett., 26 (52), 6413-6416, (1985)) (2.9 g、25.7 mmol) を滴状に添加する。60℃で一晩反応させる。室温をまで冷却させ、滴状に水 (1.5 mL)、NaOH (1.5 mL、15% v/v 水溶液) 及び水 (4.5 mL) を添加する。濾過し、ジエチルエーテルによって塩を洗浄する。分別蒸留によって濃縮し、外部浴が90℃に達するまで溶媒を除去する。室温をまで冷却させ、ジクロロメタン (50 mL) によって希釈する。ジ-tert-ブチルジカーボネート (6.7 g、31 mmol)、トリエチルアミン (7 mL、51 mmol) 及びジメチルアミノピリジン (350 mg、2.6 mmol) を添加する。室温で、一晩攪拌し、濃縮し、精製し (4:1 ペンタン:ジエチルエーテルによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、0℃で濃縮して、標記化合物を無色油として生じさせる (1.15 g、43%)。 20

【0130】

2-(R)-(2-(S)-ジベンジルアミノ-1-(S)-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-5, 5-ジメチルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

3分間、-78℃で、sec-ブチルリチウム (2.9 mL、2.1 mmol) を、ジエチルエーテル (25 mL) 中で新たに蒸留された (-) -スパルテイン (1 mL、4.3 mmol) 溶液に滴状に添加する。10分間、ジエチルエーテル (2 mL) 中に2, 2-ジメチルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (645 mg、3.2 mmol) を、滴状に添加する。2時間攪拌し、5分間、ジエチルエーテル (2 mL) 中に2-(S)-ジベンジルアミノ-3-フェニルプロピオンアルデヒド (967 mg、2.9 mmol) を添加し、20分間攪拌する。飽和水性塩化アンモニウム溶液及び酢酸エチルを添加し、室温まで暖め、層を分離し、酢酸エチルによって水性層を抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液によって有機物層を洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮し、精製して (4:1 ヘキサン:酢酸エチルによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を無色油として生じさせる (182 mg、12%)。 30

【0131】

2-(R)-(2-(S)-アミノ-1-(S)-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-5, 5-ジメチルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

2-(R)-(2-(S)-ジベンジルアミノ-1-(S)-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-5, 5-ジメチルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (182 mg、0.34 mmol) をメタノール (4 mL) 中に溶解し、炭素上の10% 40
水酸化パラジウム (43 mg) を添加する。1気圧の水素ガス下で一晩を攪拌し、濾過剤によって濾過し、メタノールによって洗浄し、濃縮して標記化合物を無色油として生じさせる (103 mg、87% 収率)。

【0132】

調製20

(2R, 4R)-2-[(1S, 2S)-2-アミノ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-ヒドロキシプロピル]-4-ベンジルオキシピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【0133】

(2R, 4R)-4-ベンジルオキシピロリジン-1, 2-ジカルボン酸 1-tert- 50

ブチルエステル 2-メチルエステル

酸化銀 (2.8 g、12.3 mmol) を、ジエチルエーテル (20 mL) 中の 4-(R)-ヒドロキシピロリジン-N-1, 2-(R)-ジカルボン酸 tert-ブチルエステル 2-メチルエステル (3 g、12.3 mmol) 及び臭化ベンジル (4.7 g、27.6 mmol) の混合物に添加する。混合物を一晩、密封管中で 40 °C で攪拌する。酸化銀を濾過し、濃縮し、精製して (酢酸エチル/ヘキサン混合物によって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を無色油として生じさせる (2.5 g、60%)。

MS (ES) : m/z = 236.1 [M+H、生成物-Boc] MS (ES) : m/z = 358.1 [M+Na]。

10

【0134】

(2R, 4R)-4-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

水素化ホウ素リチウム (0.0097 g、0.44 mmol) を、テトラヒドロフラン (1 mL) 中の (2R, 4R)-4-ベンジルオキシピロリジン-1, 2-ジカルボン酸 tert-ブチルエステル 2-メチルエステル (0.1 g、0.29 mmol) の氷冷溶液に添加する。18 時間ゆっくり室温に暖める。氷浴で冷却する。ゆっくりと、アセトン (1 mL) を添加し、濃縮し、精製して (酢酸エチル/ヘキサン混合物によって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を無色油として生じさせる (0.071 g、80%)。

20

MS (ES) : m/z = 330.1 [M+Na]。

【0135】

(2R, 4R)-4-ベンジルオキシ-2-ホルミルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

トリエチルアミン (1.1 mL、7.79 mmol) 及び三酸化硫黄-ピリジン複合体 (0.63 g、3.89 mmol) を、ジメチルスルホキシド (2 mL) 中の (2R, 4R)-4-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.6 g、1.95 mmol) の氷冷溶液に添加する。30 分攪拌し、室温まで暖め、30 分間攪拌する。エチルエーテルによって希釈し、5% クエン酸水溶液 (3 × 120 mL)、飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮して、標記化合物を油として生じさせる (0.59 g、100%)。

30

【0136】

(2R, 4R)-4-ベンジルオキシ-2-[(1R, 2S)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-2-ニトロプロピル]ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

フッ化テトラブチルアンモニウム (テトラヒドロフラン中で 1.6 mL の 1.0 M 溶液、1.6 mmol) を、テトラヒドロフラン (4 mL) 中の 1-フェニル-2-ニトロエタン (0.88 mL、6.55 mmol) の氷冷溶液に添加する。5 分間攪拌し、テトラヒドロフラン (10 mL) 中に (2R, 4R)-4-ベンジルオキシ-2-ホルミルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.0 g、3.27 mmol) を添加する。15 分間攪拌し、酢酸エチルによって希釈し、水 (3 × 50 mL)、飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム) 濃縮して、3 つの異性体を含む混合物を生じさせる (比率: 2.5 : 1 : 0.7)。精製して (ヘキサン/アセトン混合液によって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、主要な異性体及び標記化合物を無色の泡として生じさせる (0.696 g、43%)。

40

MS (ES) : m/z = 515.3 [M+Na]。

【0137】

(2R, 4R)-2-[(1S, 2S)-2-アミノ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-ヒドロキシプロピル]-4-ベンジルオキシピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

50

1 分間、室温で、水素化ホウ素ナトリウム (0.242 mg、6.42 mmol) を、メタノール (30 mL) 中の (2R, 4R) - 4 - ベンジルオキシ - 2 - [(1R, 2S) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - 2 - ニトロプロピル] ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (0.696 g、1.41 mmol) 及び塩化ニッケル (II) (0.29 g、2.25 mmol) 溶液に添加する。20 分を攪拌し、水 (3 mL) を添加し、メタノールを蒸発させる。酢酸エチル及び水によって残渣を分割する。濾過剤によって濾過し、酢酸エチル (300 mL) によって洗浄し、水性層を分離し、飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濾過し、濃縮して、標記化合物を無色油として生じさせる (619 mg、95%)。MS (ESI) : m/z = 463.3 [M+H]。

10

【0138】

調製 21

(R) - 2 - [(4S, 5S) - 3 - アセチル - 4 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 2, 2 - ジメチル - 5 - オキサゾリジン - イル] - 4 - カルボキシメチル - 1 - ピロリジン - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【0139】

(2R, 4R) - 2 - [(4S, 5S) - 3 - アセチル - 4 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 2, 2 - ジメチル - オキサゾリジン - 5 - イル] - 4 - ベンジルオキシ - 1 - ピロリジン - カルボン酸 tert - ブチルエステル

1 : 1 ジクロロメタン / アセトン (5 mL) 中に、(2R, 4R) - 2 - [(1S, 2S) - 2 - アセチルアミノ - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシプロピル] - 4 - ベンジルオキシ - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (0.150 g、0.3 mmol) を溶解する。PPTS (ピリジン / p - トルエン sulfonic acid) (0.03 mmol) 及び 2 - メトキシプロパン (1.5 mmol) を添加する。反応が、TLC (15 分) によって完結した時、減圧下で反応混合物を濃縮する。酢酸エチル中で残渣を溶解し、飽和水性炭酸水素ナトリウムによって洗浄し、その後飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄する。硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮する、残渣に、酢酸エチル / ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィを受けさせて、所望の化合物を提供する (0.120 g、75%)。

20

MS (ESI) : m/z = 545.3 (M+H)。

30

【0140】

(2R, 4R) - 2 - [(4S, 5S) - 3 - アセチル - 4 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 2, 2 - ジメチル - オキサゾリジン - 5 - イル] - 4 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

(2R, 4R) - 2 - [(4S, 5S) - 3 - アセチル - 4 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 2, 2 - ジメチル - オキサゾリジン - 5 - イル] - 4 - ベンジルオキシ - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (0.12 g、0.22 mmol)、炭素上の 10% パラジウム (12 mg) 及びメタノール (10 mL) を組み合わせ、一晚 1 気圧の水素下で攪拌する。濾過剤を添加し、濾過し、減圧下で濃縮して、泡として所望の化合物を提供する (0.100 g、98%)。

40

MS (ESI) : m/z = 455.3 (M+H)

【0141】

(R) - 2 - [(4S, 5S) - 3 - アセチル - 4 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 2, 2 - ジメチル - 5 - オキサゾリジン - イル] - 4 - オキソ - 1 - ピロリジン - カルボン酸 tert - ブチルエステル

ジクロロメタン (0.5 mL) 中の (2R, 4R) - 2 - [(4S, 5S) - 3 - アセチル - 4 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 2, 2 - ジメチル - 5 - オキサゾリジン - イル] - 4 - ヒドロキシ - 1 - ピロリジン - カルボン酸 tert - ブチルエステル (0.01 g、0.022 mmol) 溶液を 0 °C まで冷却する。トリクロロイソシアヌル酸 (0.023 g、0.110 mmol) を添加する。5 分攪拌し、次に TEMPO (2, 2

50

、6, 6-テトラメチル-1-ピペリジニル-オキシ、遊離基、0.0007 g、0.0044 mmol)を添加する。1時間後、混合物にジクロロメタンを添加する、飽和水性炭酸水素ナトリウムによって洗浄し、その後飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄する。硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、所望の化合物を提供する(0.010 g、95%)。

MS (ESI) : $m/z = 453.3$ (M+H)

【0142】

(R)-2-[(4S, 5S)-3-アセチル-4-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2, 2-ジメチル-5-オキサゾリジン-5-イル]-4-[1-メトキシカルボニル-メチリデン]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

10

NaH (鉱油中で60%分散、0.04 g、1.0 mmol)を、2 mLの乾燥THF中のエチルジエチルホスホンアセテート(1.0 mmol)溶液に添加する。(R)-2-[(4S, 5S)-3-アセチル-4-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2, 2-ジメチル-5-オキサゾリジン-5-イル]-4-オキソ-1-ピロリジン-カルボン酸 tert-ブチルエステル(0.05 g、0.1 mmol)を、5 mLのTHF中に添加する。2日間反応物を攪拌する。水を添加し、酢酸エチルによって抽出し、MgSO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して、Z及びE異性体の1:1混合物としての所望の化合物を提供する(0.04 g、95%)。

MS (ESI) : $m/z = 509.4$ (M+H)

【0143】

20

(R)-2-[(4S, 5S)-3-アセチル-4-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2, 2-ジメチル-5-オキサゾリジン-5-イル]-4-メトキシカルボニルメチル-1-ピロリジン-カルボン酸 tert-ブチルエステル

(R)-2-[(4S, 5S)-3-アセチル-4-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2, 2-ジメチル-5-オキサゾリジン-5-イル]-4-[1-メトキシカルボニル-メチリデン]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(Z/E異性体の混合物として)(0.010 g、0.02 mmol)、炭素上の10%パラジウム(4 mg)及びメタノール(2 mL)を組み合わせ、3時間1気圧の水素下で攪拌する。濾過剤を添加し、濾過し、減圧の下濃縮する、シス及びトランス異性体の混合物として所望の化合物を提供する(0.01 g、98%)。

30

MS (ESI) : $m/z = 511.3$ (M+H)

【0144】

(R)-2-[(4S, 5S)-3-アセチル-4-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2, 2-ジメチル-5-オキサゾリジン-5-イル]-4-カルボキシメチル-1-ピロリジン-カルボン酸 tert-ブチルエステル

LiOH (0.32 mL、水中で3 M溶液)を、0.32 mLのTHF中の(R)-2-[(4S, 5S)-3-アセチル-4-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2, 2-ジメチル-5-オキサゾリジン-5-イル]-4-メトキシカルボニルメチル-1-ピロリジン-カルボン酸 tert-ブチルエステル(0.1 g、0.19 mmol)溶液に添加し、一晩攪拌する。減圧下でTHFを取り除く。酢酸エチルを添加し、層を分離する。クエン酸(pH: 3)によって水性層を酸性化し、酢酸エチルによって抽出する。MgSO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して、標記化合物を提供する(0.087 g、90%)。

40

MS (ESI) : $m/z = 495.2$ (M-H)

【0145】

調製22

3, 5-ジフルオロフェニルニトロエタン

【0146】

1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-ニトロエタノール

室温で、ニトロメタン(200 mL、2.5 eq)を、テトラヒドロフラン(600 mL)中の炭酸カリウム(30 g)及び3, 5-ジフルオロベンズアルデヒド懸濁液(20

50

0 g) に添加する。室温で、一晚攪拌し、濾過し、酢酸エチルによって洗浄し、濃縮して、標記化合物を原油として生じさせ (330 g)、それを更に精製せずに、次のステップで使用する。

【0147】

1, 3-ジフルオロ-5-(2-ニトロビニル)-ベンゼン

温度を 35℃未満に保つために水浴を使用して、室温で無水酢酸 (160 mL) を、ジクロロメタン (1000 mL) 中の 1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-ニトロエタノール (330 g) 及び 4-ジメチルアミノピリジン (18 g) 溶液に添加する。30 分間酢酸を添加し、反応混合物を一晚攪拌する。ジクロロメタン (600 mL) によって希釈し、2% 水性 HCl、飽和水性塩化ナトリウム、飽和水性炭酸水素ナトリウムによっ 10
て洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮する。ヘキサンによって粗原料を洗浄して、標記化合物を生じさせる (220 g)。

【0148】

3, 5-ジフルオロフェニルニトロエタン

温度を 30℃未満に保つために水浴を使用して室温で、1.5 時間、水素化ホウ素ナトリウム (12 g) を、ジメチルスルホキシド (400 mL) 及び酢酸 (80 mL) 混合物中の 1, 3-ジフルオロ-5-(2-ニトロビニル)-ベンゼン溶液 (100 g) に分割して添加する。酢酸エチル (1000 mL) によって希釈し、水 (600 mL)、飽和水性炭酸水素ナトリウム (2×600 mL)、飽和水性塩化ナトリウム (600 mL) によっ 20
て洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮し、精製して (3:97 酢酸エチル:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物、淡黄色固体を生じさせる (63 g、62%)。

【0149】

調製 23

(S)-2-sec-ブチルアミノ-6-(シクロプロパンスルファニル-メチルアミノ)-イソニコチン酸

【0150】

シクロプロパンスルホン酸メチルアミド

ジクロロメタン (8 mL) 中に、塩化シクロプロピルスルホニル (1.0 g、7.1 mmol) を溶解する。0℃まで冷却し、ゆっくりメチルアミン (THF 中で 2.0 M 溶液、10.7 mL、21 mmol) を添加する。5 分間攪拌する、トリエチルアミン (1.4 mL、11 mmol) を滴状に添加する。0℃から室温まで一晚攪拌する。濾過し、有機物層を濃縮し、精製して (0:100 から 25:75 酢酸エチル:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせる。 30

MS (ES): m/z = 134 [M-H]。

【0151】

ナトリウムシクロプロパンスルホン酸メチルアミド

THF (10 mL) 中にシクロプロパンスルホン酸メチルアミドを溶解し、0℃まで冷却する。ゆっくりと、溶液に水素化ナトリウム (208 mg、鉍油中で 60% 懸濁液) を添加し、3 時間、0℃から室温まで攪拌する。濃縮し、更に精製せずに次のステップ中で 40
固体を使用する。

【0152】

(S)-2-sec-6-ブチルアミノクロロ-イソニコチン酸メチルエステル

予めガス抜きされた密封容器中のトルエン (20 mL) 中に 2, 6-ジクロロ-イソニコチンメチルエステル (2.0 g、10 mmol)、酢酸パラジウム (II) (224.0 mg、1.0 mmol)、ラセミ 2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル (632 mg、1.0 mmol) 及び炭酸セシウム (3.96 g、12 mmol) を、溶解する。窒素ガスによって混合物を洗う。(S)-(+)-sec-ブチルアミン (1.2 mL、12 mmol) を溶液に添加し、100℃で一晩密封された混合物を加熱する。室温まで冷却し、ジエチルエーテルによって希釈し、濾過剤によって濾過す 50

る。濾液を濃縮し、精製して（0：100から10：90酢酸エチル：ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ）、標記化合物を生じさせる（73%）。

MS (ES) : $m/z = 243$ [M+H]。

【0153】

(S)-2-sec-butylamino-6-(cyclopropylsulfonylmethylamino)-isonicotinic acid methyl ester

予め窒素を充填した密封容器においてトルエン（18 mL）及びTHF（2 mL）中で（S）-2-sec-butylamino-6-chloro-isonicotinic acid methyl ester（880 mg、3.6 mmol）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（164 mg、0.18 mmol）、2-(tert-butylthio) biphenyl（107 mg、0.36 mmol）を溶解する。ナトリウムシクロプロパンスルホン酸メチルアミド（700 mg、4.42 mmol）を、窒素下で混合物に添加し、密封し、一晩100℃で加熱する前に、反応物を窒素によって再度洗う。室温まで反応物を冷却し、酢酸エチル及びジエチルエーテルによって希釈し、濾過剤によって濾過する。濃縮し、精製して（0：100から08：92酢酸エチル：ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ）、標記化合物を生じさせる。

MS (ES) : $m/z = 342$ [M+H]。

【0154】

(S)-2-sec-butylamino-6-(cyclopropylsulfonylmethylamino)-isonicotinic acid

メタノール（18 mL）中で、（S）-2-sec-butylamino-6-(cyclopropylsulfonylmethylamino)-isonicotinic acid methyl ester（600 mg、1.97 mmol）を溶解する。ゆっくりと、2N NaOH（3 mL）を添加し、一晩室温で、攪拌する。5N HClによって混合物を約pH=6まで酸性化し、濃縮する。酢酸エチル（30 mL）によって希釈し、飽和塩化ナトリウム水溶液によって有機物層を洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濃縮して、標記化合物を生じさせる。

MS (ES) : $m/z = 328$ [M+H]。

【0155】

調製24-30の化合物は、対応する塩化スルホニル及びアミンによって開始して、実質的に、調製23に記載したように、調製できる。

【0156】

10

20

30

【表 4】

調製	化合物	MS (ES) [M+H]
24	(S) - 2 - <u>sec</u> - ブチルアミノ - 6 - (シクロプロピル - メタンスルホニルアミノ) - イソニコチン酸	328
25	(S) - 2 - <u>sec</u> - ブチルアミノ - 6 - (プロパン - 2 - スルホニルアミノ) - イソニコチン酸	316
26	(S) - 2 - <u>sec</u> - ブチルアミノ - 6 - [メチル - (プロパン - 2 - スルホニル) - アミノ] - イソニコチン酸	330
27	(S) - 2 - <u>sec</u> - ブチルアミノ - 6 - (エチル - メタンスルホニルアミノ) - イソニコチン酸	316
28	(S) - 2 - <u>sec</u> - ブチルアミノ - 6 - [(2 - フルオロエチル) - メタンスルホニルアミノ] - イソニコチン酸	334
29	(S) - 2 - <u>sec</u> - ブチルアミノ - 6 - [(2, 2 - ジフルオロエチル) - メタンスルホニルアミノ] - イソニコチン酸	352
30	(S) - 2 - <u>sec</u> - ブチルアミノ - 6 - [(2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - メタンスルホニルアミノ] - イソニコチン酸	370

10

20

【0157】

調製 31

(S) - 2 - sec - ブチルアミノ - 6 - [1, 3] ジオキサン - 2 - イル - イソニコチン酸

【0158】

2 - クロロ - 6 - ビニル - イソニコチン酸メチルエステル

トルエン (40 mL) 中のメチル 2, 6 - ジクロロ - イソニコチン酸塩 (3.8 g、18.4 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (1.15 g、0.99 mmol)、トリフェニルホスフィン (524 mg、2 mmol) を予め窒素を充填した密封容器に添加する。再び窒素によって反応物を洗う。トリブチル (ビニル) スズ (6.98 mL、24.0 mmol) を添加し、95℃で一晩密封された混合物を加熱する。室温まで冷却し、ジエチルエーテルによって希釈し、濾過剤によって濾過する。飽和塩化アンモニウム、飽和炭酸水素ナトリウム及び飽和水性塩化ナトリウムによって有機濾液を洗浄する。乾燥させ (硫酸マグネシウム) 濃縮し、精製して (5:95 から 10:90 酢酸エチル:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせる (70%)。

30

【0159】

2 - クロロ - 6 - ホルミル - イソニコチン酸メチルエステル

ジクロロメタン (10 mL) 中で 2 - クロロ - 6 - ビニル - イソニコチン酸メチルエステル (1.6 g、8 mmol) を溶解し、酸素ガスによって反応容器を洗う。-78℃まで冷却し、青色が現れるまでオゾンの陽圧を 15 分間、溶液に通す。過剰のジメチルスルフィド (1.5 mL) によって急冷する、一晩室温まで暖める。濃縮し、精製して (0:100 から 10:90 酢酸エチル:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせる。

40

【0160】

2 - クロロ - 6 - [1, 3] ジオキサン - 2 - イル - イソニコチン酸メチルエステル

THF (8 mL) 中で 2 - クロロ - 6 - ホルミル - イソニコチン酸メチルエステル (200 mg、1.0 mmol) を溶解する。Amberlist (登録商標) 15 イオン交換樹脂 (0.3 g)、及び滴状に 1, 3 - プロパンジオール (0.1 mL、1.5 mmol) を添加する。2 日間室温で攪拌する。濾過し、濃縮し、精製して (0:100 から 1

50

0 : 90 酢酸エチル : ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせる (88%)。

【0161】

(S)-2-sec-ブチルアミノ-6-[1, 3] ジオキサン-2-イル-イソニコチン酸メチルエステル

予めガス抜きされた密封容器においてトルエン (2 mL) 中で、2-クロロ-6-[1, 3] ジオキサン-2-イル-イソニコチン酸メチルエステル (150 mg、0.6 mmol)、酢酸パラジウム (II) (7.0 mg、0.03 mmol)、ラセミ 2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル (20 mg、0.03 mmol) 及び炭酸セシウム (482 mg、1.3 mmol) を溶解する。窒素ガスによって混合物を洗う。(S)-(+)-sec-ブチルアミン (0.074 mL、0.74 mmol) を添加し、100℃で一晩密封された混合物を加熱する。室温まで冷却し、ジエチルエーテルによって希釈し、濾過剤によって濾過する。濾液を濃縮し、精製して (0 : 100 から 20 : 80 酢酸エチル : ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせる (68%)。 10

【0162】

(S)-2-sec-ブチルアミノ-6-[1, 3] ジオキサン-2-イル-イソニコチン酸

(S)-2-sec-ブチルアミノ-6-[1, 3] ジオキサン-2-イル-イソニコチン酸メチルエステル (100 mg、0.35 mmol) を、メタノール (4 mL) 中で溶解する。ゆっくりと、1 N 水酸化リチウム (0.46 mL) を添加し、一晩室温で、攪拌する。混合物を約 pH = 6 まで 5 N HCl によって酸化し、濃縮する。酢酸エチル (15 mL) によって希釈し、飽和水性塩化ナトリウムによって有機物層を洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮して標記化合物を生じさせる。 20

MS (ES) : m/z = 281 [M+H]。

【0163】

調製 32 の化合物は、実質的に調製 31 に記載したように調製できる。

【0164】

【表 5】

調製	化合物	MS (ES) [M+H]
32	(S)-2-sec-ブチルアミノ-6-[1, 3] ジオキソラン-2-イル-イソニコチン酸	267

30

【0165】

調製 33

(S)-2-sec-ブチルアミノ-6-ジフルオロメチル-イソニコチン酸

【0166】

2-クロロ-6-ビニル-イソニコチン酸メチルエステル

メチル 2, 6-ジクロロイソニコチン酸塩 (3.8 g、18.4 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (1.15 g、0.99 mmol)、トリフェニルホスフィン (524 mg、2 mmol) 及びトルエン (40 mL) を予め窒素を充填した密封容器に添加する。再び窒素によって反応物を洗う。トリブチル (ビニル) スズ (6.98 mL、24.0 mmol) を窒素下で添加し、95℃で一晩活発に攪拌して密封された混合物を加熱する。室温まで冷却し、ジエチルエーテルによって希釈し、濾過剤によって濾過する。飽和水性塩化アンモニウム、飽和水性炭酸水素ナトリウム、飽和水性塩化ナトリウムによって有機濾液を洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム) 濃縮し、精製して (5 : 95 から 10 : 90 酢酸エチル : ヘキサンによって溶出するシリカゲル 40 50

ロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせる(70%)。

【0167】

2-クロロ-6-ホルミル-イソニコチン酸メチルエステル

ジクロロメタン(10 mL)中で2-クロロ-6-ビニル-イソニコチン酸メチルエステル(1.6 g、8 mmol)を溶解し、酸素ガスによって反応容器を洗う。-78℃まで冷却し、薄青色が現れるまでオゾンの陽圧を15分間、溶液に通す。同じ温度で反応物を過剰のジメチルスルフィド(1.5 mL)によって急冷する、一晚室温まで暖める。濃縮し、精製して(0:100から10:90酢酸エチル:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせる。

【0168】

2-クロロ-6-ジフルオロメチル-イソニコチン酸メチルエステル

ジクロロメタン(2 mL)中で2-クロロ-6-ホルミル-イソニコチン酸メチルエステル(386 mg、1.93 mmol)を溶解し、0℃まで冷却する。(ジエチルアミノ)硫黄三フッ化物(0.625 mL、4.8 mmol)を滴状に添加し、室温まで暖めながら一晚攪拌する。水で反応物を急冷し、ジクロロメタン(10 mL)によって更に希釈する。有機物層を抽出し、乾燥させる(硫酸マグネシウム)。

濃縮し、精製して(5:95酢酸エチル:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を油として生じさせる(47%)。

【0169】

(S)-2-sec-ブチルアミノ-6-ジフルオロメチル-イソニコチン酸メチルエステル

予めガス抜きされた密封容器においてトルエン(2 mL)中で、2-クロロ-6-ジフルオロメチル-イソニコチン酸メチルエステル(200 mg、0.9 mmol)、酢酸パラジウム(II)(20.0 mg、0.09 mmol)、ラセミ2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(56 mg、0.09 mmol)及び炭酸セシウム(438 mg、1.35 mmol)を、溶解する。窒素ガスによって混合物を洗う。

(S)-(+)-sec-ブチルアミン(0.108 mL、1.08 mmol)を窒素下で溶液に添加し、100℃で一晚密封された混合物を加熱する。反応物を室温まで冷却する。ジエチルエーテルによって希釈し、濾過剤によって濾過する。濾液を濃縮し、精製して(10:90酢酸:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を油として生じさせる(60%)。

【0170】

(S)-2-sec-ブチルアミノ-6-ジフルオロメチル-イソニコチン酸

2-sec-ブチルアミノ-6-ジフルオロメチル-イソニコチン酸メチルエステル(140 mg、0.54 mmol)を、メタノール(2 mL)及びTHF(10 mL)中で溶解する。ゆっくりと、1 N水性水酸化リチウム(0.7 mL)を添加し、一晚室温で、攪拌する。混合物を約pH=6まで5 N HClによって酸化し、ほぼ乾燥するまで濃縮する。酢酸エチル(20 mL)によって希釈し、飽和水性塩化ナトリウムによって有機物層を洗浄する。乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濃縮して標記化合物を固体として生じさせる。

【0171】

調製34

(S)-2-sec-ブチルアミノ-6-(1,1-ジフルオロエチル)-イソニコチン酸

【0172】

2-アセチル-6-クロロ-イソニコチン酸メチルエステル

メチル2,6-ジクロロイソニコチン酸塩(3.0 g、15.0 mmol)、trans-ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(105 mg、0.15 mmol)及びトルエン(10 mL)を予め窒素を充填した密封容器に添加する。再び窒素によって反応物を洗う。トリブチル(1-エトキシビニル)スズ(5.57 mL、1

10

20

30

40

50

6. 5 mmol) を窒素下で添加し、100℃で一晩活発に攪拌して密封された混合物を加熱する。室温まで冷却し、ジエチルエーテルによって希釈し、濾過剤によって濾過する。ほぼ乾燥するまで濃縮し、残渣をTHF (10 mL) によって希釈する。5 N HCl (5 mL) を滴状に添加し、一晩混合物を攪拌する。ほぼ乾燥するまで濃縮し、有機物質をジエチルエーテルによって抽出し、水によって分割する。乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮し、精製して (0:100 から 10:90 酢酸エチル:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を2つのステップで固体として生じさせる (47%)。

【0173】

2-クロロ-6-(1, 1-ジフルオロエチル)-イソニコチン酸メチルエステル
ジクロロメタン (4 mL) 中で2-アセチル-6-クロロ-イソニコチン酸メチルエステル (410 mg、1.9 mmol) を溶解し、0℃まで冷却する。(ジエチルアミノ) 三フッ化硫黄 (0.55 mL、4.2 mmol) を滴状に添加し、室温まで暖めながら一晩攪拌する。水を使用して反応物を急冷し、ジクロロメタン (10 mL) によって更に希釈する。有機物層を抽出し、乾燥させる (硫酸マグネシウム)。濃縮し、精製して (5:95 酢酸エチル:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を油として生じさせる (45%)。

10

【0174】

(S)-2-sec-ブチルアミノ-6-(1, 1-ジフルオロエチル)-イソニコチン酸メチルエステル

20

予めガス抜きされた密封容器においてトルエン (3 mL) 中で、2-クロロ-6-(1, 1-ジフルオロエチル)-イソニコチン酸メチルエステル (200 mg、0.85 mmol)、酢酸パラジウム (II) (20.0 mg、0.09 mmol)、ラセミ2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル (56 mg、0.09 mmol) 及び炭酸セシウム (414 mg、1.27 mmol) を溶解する。窒素ガスによって混合物を洗う。(S)-(+)-sec-ブチルアミン (0.10 mL、1.02 mmol) を窒素下で溶液に添加し、100℃で一晩密封された混合物を加熱する。反応物を室温まで冷却する。ジエチルエーテルによって希釈し、濾過剤によって濾過する。濾液を濃縮し、精製して (0:100 から 5:95 酢酸エチル:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を油として生じさせる (80%)。

30

【0175】

(S)-2-sec-ブチルアミノ-6-(1, 1-ジフルオロエチル)-イソニコチン酸

メタノール (3 mL) 中で (S)-2-sec-ブチルアミノ-6-(1, 1-ジフルオロエチル)-イソニコチン酸メチルエステル (200 mg、0.73 mmol) を溶解する。ゆっくりと1 N 水性水酸化リチウム (1.0 mL) を添加し、一晩室温で、攪拌する。混合物を約 pH = 6 まで5 N HCl によって酸化し、ほぼ乾燥するまで濃縮する。酢酸エチル (20 mL) によって希釈し、飽和水性塩化ナトリウムによって有機物層を洗浄する。乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮して標記化合物を固体として生じさせる (95%)。

40

MS (ES): $m/z = 259$ [M+H]。

【0176】

調製 35

(S)-2-sec-ブチルアミノ-6-(2-オキソプロピル)-イソニコチン酸

【0177】

2-クロロ-6-(2-オキソプロピル)-イソニコチン酸メチルエステル

メチル2, 6-ジクロロイソニコチン酸塩 (3.0 g、15.0 mmol)、trans-ジクロロビス(トリ-オ-トリルホスフィン)パラジウム (II) (196 mg、0.25 mmol)、トリブチルスズメトキシド (2.4 g、7.5 mmol) 及びトルエン (20 mL) を予め窒素を充填した密封容器に添加する。再び窒素によって反応物を洗

50

う。酢酸イソプロペニル (0.85 mL、7.75 mmol) を窒素下で添加し、100℃で一晩活発に攪拌して密封された混合物を加熱する。室温まで反応物を冷却し、ジエチルエーテルによって希釈し、濾過剤によって濾過する。濃縮し、精製して (0:100 から 20:80 酢酸エチル:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせる (29%)。

【0178】

(S)-2-sec-butylamino-6-(2-oxopropyl)-isonicotinic acid methyl ester

予めガス抜きされた密封容器においてトルエン (3 mL) 中で、2-クロロ-6-(2-oxopropyl)-isonicotinic acid methyl ester (200 mg、0.88 mmol)、酢酸パラジウム (II) (2.0 mg、0.009 mmol)、ラセミ 2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル (8.2 mg、0.014 mmol) 及び炭酸セシウム (458 mg、1.23 mmol) を、溶解する。窒素ガスによって混合物を洗う。(S)-(+)-sec-butylamine (0.105 mL、1.0 mmol) を窒素下で溶液に添加し、100℃で一晩密封された混合物を加熱する。反応物を室温まで冷却する。ジエチルエーテルによって希釈し、濾過剤によって濾過する。濾液を濃縮し、精製して (シリカゲルクロマトグラフィ、0:100 から 20:80 酢酸エチル:ヘキサン)、標記化合物を生じさせる (22%)。

MS (ES): m/z = 265 [M+H]。

【0179】

(S)-2-sec-butylamino-6-(2-oxopropyl)-isonicotinic acid

THF (2 mL) 中で (S)-2-sec-butylamino-6-(2-oxopropyl)-isonicotinic acid methyl ester (50 mg、0.19 mmol) を溶解する。ゆっくりと 1 N 水性水酸化リチウム (0.28 mL) を添加し、一晩室温で、攪拌する。混合物を約 pH = 6 まで 5 N HCl によって酸化し、ほぼ乾燥するまで濃縮する。酢酸エチル (10 mL) によって希釈し、飽和水性塩化ナトリウムによって有機物層を洗浄する。乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮して標記化合物を固体として生じさせる。

MS (ES): m/z = 251 [M+H]。

【0180】

調製 36

(S)-2-sec-butylamino-6-(2, 2-difluoropropyl)-isonicotinic acid

【0181】

2-クロロ-6-(2, 2-difluoropropyl)-isonicotinic acid methyl ester

ジクロロメタン (5 mL) 中で 2-クロロ-6-(2-oxopropyl)-isonicotinic acid methyl ester (760 mg、3.3 mmol) を溶解し、0℃まで冷却する。(ジエチルアミノ) 三フッ化硫黄 (1.1 mL、8.3 mmol) を滴状に添加し、室温まで暖めながら一晩攪拌する。水によって急冷し、ジクロロメタン (20 mL) によって更に希釈する。有機物層を抽出し、乾燥させる (硫酸マグネシウム)。濃縮し、精製して (0:100 から 5:95 酢酸エチル:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を油として生じさせる (18%)。

【0182】

(S)-2-sec-butylamino-6-(2, 2-difluoropropyl)-isonicotinic acid methyl ester

予めガス抜きされた密封容器においてトルエン (3 mL) 中で、2-クロロ-6-(2, 2-difluoropropyl)-isonicotinic acid methyl ester (150 mg、0.6 mmol)、酢酸パラジウム (II) (224.0 mg、1.0 mmol)、ラセミ 2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル (37 mg、0.06 mmol) 及び炭酸セシウム (293 mg、0.9 mmol) を、溶解する。窒素ガスによって混合物を洗う。(S)-(+)-sec-butylamine (0.07 mL、0.72 mmol)

）を窒素下で溶液に添加し、100℃で一晩密封された混合物を加熱する。反応物を室温まで冷却する。ジエチルエーテルによって希釈し、濾過剤によって濾過する。濾液を濃縮し、精製して（0：100から5：95酢酸エチル：ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ）、標記化合物を油として生じさせる（58％）。

【0183】

（S）-2-sec-ブチルアミノ-6-（2，2-ジフルオロプロピル）-イソニコチン酸

THF（3mL）中で（S）-2-sec-ブチルアミノ-6-（2，2-ジフルオロプロピル）-イソニコチン酸メチルエステル（100mg、0.34mmol）を溶解する。ゆっくりと1N水性水酸化リチウム（0.52mL）を添加し、一晩室温で、攪拌する。混合物を約pH=6まで5N HClによって酸化し、ほぼ乾燥するまで濃縮する。酢酸エチル（20mL）によって希釈し、飽和水性塩化ナトリウムによって有機物層を洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濃縮して標記化合物を固体として生じさせる。

10

【0184】

調製37

2-アセチル-（S）-6-sec-ブチルアミノ-イソニコチン酸

【0185】

2-アセチル-（S）-6-sec-ブチルアミノ-イソニコチン酸メチルエステル

予めガス抜きされた密封容器において、無水トルエン（3mL）中で、2-アセチル-6-クロロ-イソニコチン酸メチルエステル（300mg、1.4mmol）、酢酸パラジウム（II）（16mg、0.07mmol）、ラセミ2，2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1，1'-ビナフチル（46mg、0.07mmol）及び炭酸セシウム（781mg、2.1mmol）を溶解する。窒素ガスによって混合物を洗う。（S）-（+）-sec-ブチルアミン（0.16mL、1.68mmol）を窒素下で溶液に添加し、100℃で一晩密封された混合物を加熱する。反応物を室温まで冷却する。ジエチルエーテルによって希釈し、濾過剤によって濾過する。濾液を濃縮し、精製して（0：100から20：80酢酸エチル：ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ）、標記化合物を油として生じさせる（17％）。

20

【0186】

2-アセチル-（S）-6-sec-ブチルアミノ-イソニコチン酸

30

THF（3mL）中で2-アセチル-（S）-6-sec-ブチルアミノ-イソニコチン酸メチルエステル（60mg、0.24mmol）を溶解する。ゆっくりと1N水性水酸化リチウム（0.3mL）を添加し、一晩室温で、攪拌する。混合物を約pH=6まで5N HClによって酸化し、ほぼ乾燥するまで濃縮する。酢酸エチル（15mL）によって希釈し、飽和水性塩化ナトリウムによって有機物層を洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濃縮して標記化合物を固体として生じさせる（96％）。

MS（ES）：m/z = 237 [M+H]。

【0187】

調製38

（S）-6-sec-ブチルアミノピリジン-2，4-ジカルボン酸2-エチルエステル

40

【0188】

2-クロロ-6-（1-エトキシビニル）-イソニコチン酸メチルエステル

メチル2，6-ジクロロイソニコチン酸塩（2.06g、10mmol）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（578mg、0.5mmol）、トリフェニルホスフィン（263mg、1mmol）及びトルエン（25mL）を予め窒素を充填した密封容器に添加する。再び窒素によって反応物を洗う。トリブチル（1-エトキシビニル）スズ（4.05mL、12.0mmol）を窒素下で添加し、100℃で一晩活発に攪拌して密封された混合物を加熱する。室温まで冷却し、ジエチルエーテルによって希釈し、濾過剤によって濾過する。飽和水性塩化アンモニウム、飽和水性炭酸水素ナトリ

50

ウム、及び飽和水性塩化ナトリウムによって有機濾液を洗浄する。乾燥させ（硫酸マグネシウム）濃縮し、精製して（５：９５から１０：９０酢酸エチル：ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ）、標記化合物を生じさせる。

【０１８９】

６クロロピリジン－２，４－ジカルボン酸２－エチルエステル４－メチルエステル
ジクロロメタン（１０ｍＬ）中で２クロロ－６－（１－エトキシビニル）－イソニコチン酸メチルエステル（４．８ｇ、２０ｍｍｏｌ）を溶解し、酸素ガスによって反応容器を洗う。－７８℃まで冷却し、薄青色が現れるまでオゾンの陽圧を１０分間、溶液に通す。同じ温度で反応物を過剰のジメチルスルフィド（６ｍＬ）によって急冷し、一晚室温まで暖める。濃縮し、精製して（０：１００から１０：９０酢酸エチル：ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ）、標記化合物を生じさせる。

10

【０１９０】

（Ｓ）－６－ｓｅｃ－ブチルアミノピリジン－２，４－ジカルボン酸２－エチルエステル４－メチルエステル

予めガス抜きされた密封容器においてトルエン（２５ｍＬ）中で、６クロロピリジン－２，４－ジカルボン酸２－エチルエステル４－メチルエステル（２．８ｇ、０．６ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（２５８．０ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）、ラセミ２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１’－ビナフチル（７１６ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（５．６ｇ、１７．２ｍｍｏｌ）を、溶解する。窒素ガスによって混合物を洗う。（Ｓ）－（＋）－ｓｅｃ－ブチルアミン（１．３８ｍＬ、１３．８ｍｍｏｌ）を窒素下で溶液に添加し、１００℃で一晩密封された混合物を加熱する。反応物を室温まで冷却する。ジエチルエーテルによって希釈し、濾過剤によって濾過する。濾液を濃縮し、精製して（０：１００から１０：９０酢酸エチル：ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ）、標記化合物を油として生じさせる（７２％）。

20

【０１９１】

（Ｓ）－６－ｓｅｃ－ブチルアミノピリジン－２，４－ジカルボン酸２－エチルエステル４－メチルエステル

あるいは、次の手順で調製できる。

【０１９２】

２クロロ－６－メトキシ－イソニコチン酸メチルエステル

メタノール（１５０ｍＬ）中で、市販の２クロロ－６－メトキシ－イソニコチン酸（１７ｇ、９０．６ｍｍｏｌ）、濃硫酸（０．８５ｍＬ）を混合し、一晚還流する。混合物を室温に冷却し、濾過し、真空下で固体を乾燥させ、標記化合物を生じさせる（１５．５ｇ）。濾液を濃縮し、酢酸エチル（１５０ｍＬ）によって希釈する。炭酸水素ナトリウム溶液、水によって洗浄し、乾燥させ（硫酸ナトリウム）、濃縮して、追加の標記化合物を生じさせる（１．７ｇ）（１７．２ｇ、９３％組み合わせた収率）。

30

MS（ES）：m/z = 202 [M+H]。

【０１９３】

６－メトキシピリジン－２，４－ジカルボン酸２－エチルエステル４－メチルエステル

２クロロ－６－メトキシ－イソニコチン酸メチルエステル（５ｇ、２４．８ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（４．１５７ｇ、１８．５ｍｍｏｌ）、１，４－ビス（ジフェニルホスフィノ）ブタン（１．０３８ｇ、２．４３ｍｍｏｌ）、エタノール（１２７ｍＬ）、トリエチルアミン（１８ｍＬ、１２９ｍｍｏｌ）をDMSO（１５０ｍＬ）によって圧力容器に添加する。圧力容器を密封し、窒素によってパージする。一酸化炭素によって反応混合物を加圧し（６９０KPa）、容器を密封し、反応物を攪拌し、１９時間、８０℃に加熱する。室温まで冷却し、反応混合物を濾過剤によって濾過し、濃縮する。水（２００ｍＬ）中で残渣を溶解し、ヘキサン（３×１５０ｍＬ）によって抽出し、濃縮して、６－メトキシピリジン－２，４－ジカルボン酸２－エチルエステル４－メチルエステルを生じさせる（３．５ｇ）。酢酸エチル（３×１５０ｍＬ）によって水性層を抽出し、水、水性炭酸水素ナトリウム溶液、飽和水性塩化ナトリウムによって組み合わせた酢酸エチル層を洗

40

50

浄し、乾燥させ（硫酸ナトリウム）、濃縮し、精製して（酢酸エチル及びヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ）、追加標記化合物を生じさせる（2.1 g）（5.6 g、95%組み合わせた収率）。

MS (ES) : $m/z = 240$ [M+H]。

【0194】

6-クロロピリジン-2, 4-ジカルボン酸 2-エチルエステル 4-メチルエステル
DMF (1.9 mL) 中で 6-メトキシピリジン-2, 4-ジカルボン酸 2-エチルエステル 4-メチルエステル (239 mg、1.0 mmol)、オキシ塩化リン (0.46 mL、4.93 mmol) を添加し、24 時間 85 °C に加熱する。室温まで冷却し、飽和水性酢酸ナトリウム溶液 (5 mL) によって急冷する。酢酸エチルによって抽出し、水によって洗浄し、乾燥させ（硫酸ナトリウム）、濃縮し、精製して（酢酸エチル及びヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ）、標記化合物を生じさせる (190 mg、78%)。

MS (ES) : $m/z = 244$ [M+H]。

【0195】

(S)-6-sec-ブチルアミノピリジン-2, 4-ジカルボン酸 2-エチルエステル 4-メチルエステル

密封管においてトルエン (70 mL) 中に、6-クロロピリジン-2, 4-ジカルボン酸 2-エチルエステル 4-メチルエステル (2.44 g、10 mmol)、酢酸パラジウム (224 mg、1.0 mmol)、ラセミー-2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル (623 mg、1.04 mmol)、炭酸セシウム (4.95 g、15.2 mmol) を添加する。窒素によって 5 分間、管をガス抜きし、(S)-sec-ブチルアミン (1.2 mL、11.8 mmol) を添加し、管を密封する。一晚、80 °C まで加熱する。室温に冷却し、濾過剤によって混合物を濾過する。酢酸エチルによって洗浄する。固体を水中で溶解し、酢酸によって抽出する。全ての有機溶液を組み合わせ、濃縮し、精製して（酢酸エチル及びヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ）、標記化合物を生じさせる (2.5 g、90%)。

MS (ES) : $m/z = 281$ [M+H]。

【0196】

(S)-6-sec-ブチルアミノピリジン-2, 4-ジカルボン酸 2-エチルエステル

THF (35 mL) 中で (S)-6-sec-ブチルアミノピリジン-2, 4-ジカルボン酸 2-エチルエステル 4-メチルエステル (990 mg、3.5 mmol) を溶解し、1 N 水酸化リチウム溶液 (3.5 mL) を滴状に添加する。2 時間、室温で攪拌し、混合物を約 pH = 4 まで 5 N HCl によって酸化し、ほぼ乾燥するまで濃縮する。酢酸エチル (20 mL) によって希釈し、飽和水性塩化ナトリウムによって有機物層を洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濃縮して、2:1 の、標記の粗化合物の出発原料に対する比を生じさせる、それを更に精製せずに次のステップで使用する。

【0197】

調製 39

(S)-2-sec-ブチルアミノ-6-シアノ-イソニコチン酸

【0198】

(S)-2-sec-ブチルアミノ-6-シアノ-イソニコチン酸メチルエステル

予め窒素を充填した密封容器において N, N-ジメチルアセトアミド (6.6 mL) 中で、(S)-2-sec-ブチルアミノ-6-クロロ-イソニコチン酸メチルエステル (800 mg、0.34 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (120 mg、0.13 mmol)、1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (146 mg、0.26 mmol)、亜鉛末 (52 mg) 及びシアン化亜鉛 (II) (387 mg、3.3 mmol) を溶解する。密封前に、反応物を窒素によって洗い、6 時間 130 °C で暖める。室温まで冷却し、酢酸エチルによって希釈し、2 N 水酸化アンモ

10

20

30

40

50

ニウムによって洗浄する。飽和水性塩化ナトリウムによって有機物層を洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濃縮し、精製して（0：100から5：95酢酸エチル：ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ）、標記化合物を生じさせる。

【0199】

(S)-2-sec-butylamino-6-cyano-isonicotinic acid methyl ester
メタノール（3 mL）中で、(S)-2-sec-butylamino-6-cyano-isonicotinic acid methyl ester（250 mg、0.93 mmol）を溶解する。ゆっくりと、2 N NaOH（3 mL）を添加し、一晚室温で、攪拌する。5 N HClによって約 pH = 6 まで酸性化し、濃縮する。酢酸エチル（0 mL）によって希釈し、飽和水性塩化ナトリウムによって有機物層を洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濃縮して、標記化合物を生じさせる。

10

MS (ES) : $m/z = 220$ [M+H]。

【0200】

調製 40

(S)-2-sec-butylamino-6-metansulfonyl-isonicotinic acid

【0201】

(S)-2-sec-butylamino-6-metansulfonyl-isonicotinic acid methyl ester

窒素で洗った密封容器に、トルエン（20 mL）、(S)-2-sec-butylamino-6-chloro-isonicotinic acid methyl ester（2.01 g、8.29 mmol）、酢酸パラジウム（186 mg、0.83 mmol）、ラセミー-2, 2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1, 1'-ビナフチル（516 mg、0.83 mmol）、炭酸セシウム（5.40 g、16.6 mmol）及びナトリウムナトリウムチオメトキシド（1.16 g、16.6 mmol）を添加する。密封容器を一晚、90℃まで加熱する。室温に冷却し、濾過剤によって溶液を濾過し、濾液を濃縮する。残渣を精製して（90：10酢酸エチル：ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ）、標記化合物を生じさせる（1.4 g、66%）。

20

MS (ES) : $m/z = 255$ [M+H]。

【0202】

(S)-2-sec-butylamino-6-metansulfonyl-isonicotinic acid methyl ester

30

氷浴中で、ジクロロメタン（20 mL）中の (S)-2-sec-butylamino-6-metansulfonyl-isonicotinic acid methyl ester（1.22 g、4.80 mmol）溶液を冷やし、3-クロロ過安息香酸（2.74 g、15.9 mmol）を添加する。3時間、室温で攪拌し、ジクロロメタン及び飽和炭酸水素ナトリウムとの間に溶液を分割する。ジクロロメタン（2×30 mL）によって、水性層を抽出する。有機抽出物を組み合わせ、水、飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄し、乾燥させて（硫酸マグネシウム）、濃縮し、精製して（25：75酢酸エチル：ヘキサンによって溶出するシリカゲル）、標記化合物を生じさせる（1.02 g、74%）。

MS (ES) : $m/z = 287$ [M+H]。

40

【0203】

(S)-2-sec-butylamino-6-metansulfonyl-isonicotinic acid

氷浴中で、THF（10 mL）中の (S)-2-sec-butylamino-6-metansulfonyl-isonicotinic acid methyl ester（1.02 g、3.57 mmol）溶液を冷やす。1 N 水酸化リチウム溶液（5.4 mL、5.4 mmol）を添加し、3時間、室温で溶液を攪拌する。1 N HClを約 pH = 2 まで添加する。濃縮し、酢酸エチル及び水の間に残渣を分割する。層を分離し、酢酸エチル（2×30 mL）によって水性層を抽出する。飽和水性塩化ナトリウムによって、組み合わせた抽出物を洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濃縮して、標記化合物を生じさせる。

MS (ES) : $m/z = 273$ [M+H]。

50

【0204】

調製41

(S)-2-sec-ブチルアミノ-6-プロパンスルホニル-イソニコチン酸

【0205】

2-クロロ-6-プロピルスルファニル-イソニコチン酸メチルエステル

窒素で洗った密封容器に、2, 6-ジクロロイソニコチン酸メチルエステル (4.12 g、20.0 mmol)、トルエン (40 mL)、酢酸パラジウム (448 mg、2.0 mmol)、ラセミー-2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1, 1'-ビナフチル (1.25 mg、2.0 mmol)、及び炭酸セシウム (7.82 g、24.0 mmol) 及びナトリウムチオメトキシド (1.16 g、16.6 mmol) を添加する。プロパンチオール (2.2 mL、24 mmol) をゆっくり添加する。反応混合物を18時間、80℃で加熱し、撹拌する。室温に冷却し、ジエチルエーテルによって希釈し、濾過剤によって濾過する。濾液を濃縮し、精製して (シリカゲルクロマトグラフィ、2:98から5:95酢酸エチル及びヘキサン)、標記化合物を生じさせる (55%)。 10

【0206】

2-クロロ-6-プロパンスルホニル-イソニコチン酸メチルエステル

水 (80 mL) 中のペルオキシ-硫酸カリウム (35.6 g、57.7 mmol) の懸濁液を、メタノール (40 mL) 及びTHF (40 mL) 中の2-クロロ-6-プロパンスルファニル-イソニコチン酸メチルエステル (4.71 g、19.2 mmol) の冷却溶液に添加する。混合物を3日間、室温で撹拌する。混合物を水で希釈し、ジクロロメタン (3×100 mL) によって抽出する。水によって、組み合わせた抽出物を洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮し、精製して (20:80酢酸エチル:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせる (2.75 g、52%)。 20

【0207】

(S)-2-sec-ブチルアミノ-6-プロパンスルホニル-イソニコチン酸メチルエステル

窒素で洗った密封容器に、2-クロロ-6-プロパンスルホニル-イソニコチン酸メチルエステル (2.70 g、9.71 mmol)、トルエン (40 mL)、酢酸パラジウム (218 mg、0.97 mmol)、ラセミー-2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1, 1'-ビナフチル (605 mg、0.97 mmol)、炭酸セシウム (4.75 g、14.6 mmol) 及び (S)-sec-ブチルアミン (1.46 mL、14.6 mmol) を添加する。密封容器を90℃で一晩加熱し、撹拌する。室温に冷却し、濾過剤のパッドによって濾過し、濃縮し、精製して (20:80から30:70酢酸エチル:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせる (2.47 g、81%)。 30

MS (ES): m/z = 315 [M+H]。

【0208】

(S)-2-sec-ブチルアミノ-6-プロパンスルホニル-イソニコチン酸

0℃で、2N NaOH (6.0 mL、12.0 mmol) を、メタノール (10 mL) 中の (S)-2-sec-ブチルアミノ-6-プロパンスルホニル-イソニコチン酸メチルエステル (2.47 g、7.87 mmol) 溶液に添加する。混合物を、室温で3時間撹拌し、約pH=2まで溶液を酸化し、溶剤の2分の1まで濃縮する。酢酸エチル及び水の間に残渣を分割する。酢酸エチル (2×50 mL) によって水性層を抽出する。飽和水性塩化ナトリウムによって、組み合わせた抽出物を洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮して、標記化合物を生じさせる (90%)。 40

MS (ES): m/z = 301 [M+H]。

【0209】

調製42

(S)-2-sec-ブチルアミノ-6-イソプロパンスルホニル-イソニコチン酸

50

【0210】

2-クロロ-6-プロピルスルホニル-イソニコチン酸メチルエステル

0℃で(0.95等量の水素化ナトリウムによるイソプロパンチオール処理によって調製される)ナトリウムイソプロピルチオレート(0.89g、10.0mmol)を、DMF(10mL)中のメチル2,6-ジクロロイソニコチン酸塩(2.06g、10.0mmol)溶液にゆっくり添加する。混合物を室温で、一晩攪拌する。ジエチルエーテル(30mL)及び水(30mL)の間で混合物を分割し、ジエチルエーテル(2×30mL)によって水性層を抽出する。5%水性水酸化リチウム溶液によって、組み合わせた抽出物を洗浄し、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濃縮する。粗材料は、更に精製せずに次のステップの反応で直接使用される。

10

【0211】

2-クロロ-6-イソプロパンスルホニル-イソニコチン酸メチルエステル

0℃で、3-クロロ過安息香酸(5.32g、30.8mmol)を、ジクロロメタン(50mL)中の2-クロロ-6-イソプロピルスルファニル-イソニコチン酸メチルエステル(2.37g、9.63mmol)溶液に添加する。混合物を4時間、室温で攪拌し、ジクロロメタン及び水性飽和炭酸水素ナトリウムとの間に混合物を分割する。ジクロロメタン(2×50mL)によって水性層を抽出し、水、飽和水性塩化ナトリウムによって、組み合わせた有機抽出物を洗浄し、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濃縮し、精製して(25:75酢酸エチル:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせる(1.26g、47%)。

20

【0212】

(S)-2-sec-ブチルアミノ-6-イソプロパンスルホニル-イソニコチン酸メチルエステル

窒素で洗った密封容器に、2-クロロ-6-イソプロパンスルホニル-イソニコチン酸メチルエステル(1.26g、4.53mmol)、トルエン(20mL)、酢酸パラジウム(102mg、0.453mmol)、ラセミー2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(282mg、0.453mmol)、及び炭酸セシウム(2.21g、6.80mmol)を添加する。(S)-sec-ブチルアミン(0.68mL、6.80mmol)をゆっくり混合物に添加する。密封容器を90℃で一晩加熱し、攪拌する。室温に冷却し、濃縮し、精製して(20:80から70:30酢酸エチル:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせる。

30

【0213】

(S)-2-sec-ブチルアミノ-6-イソプロパンスルホニル-イソニコチン酸

0℃で、2N NaOH(7.0mL、14.0mmol)を、メタノール(10mL)中の2-sec-ブチルアミノ-6-イソプロパンスルホニル-イソニコチン酸メチルエステル(1.46g、4.65mmol)溶液に添加する。混合物を、室温で3時間攪拌し、約pH=2まで溶液を酸化し、溶剤を2分の1の量まで濃縮する。酢酸エチル及び水の間で残渣を分割し、酢酸エチル(2×50mL)によって水性層を抽出する。飽和水性塩化ナトリウムによって、組み合わせた有機抽出物を洗浄し、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濃縮して、標記化合物を収率90%で生じさせる。

40

MS(ES): m/z = 301 [M+H]。

【0214】

調製43-44の化合物は、実質的に調製42に記載したように調製できる。

【0215】

【表 6】

調製	化合物	MS (E S) [M+H]
4 3 *	(S) - 2 - <u>s e c</u> - ブチルアミノ - 6 - シクロプロパンスルホ ニル - イソニコチン酸	2 9 9
4 4 **	(S) - 2 - <u>s e c</u> - ブチルアミノ - 6 - シクロペンタンスルホ ニル - イソニコチン酸	3 2 7

10

* ナトリウムシクロプロピルチオレート 参考文献 J. Am. Chem. Soc., 114 (9), 3499, (1992) に従って、0℃で、固体硫黄 (0.47 g、15.0 mmol) を、THF (20 mL) 中の臭化シクロプロピルマグネシウム (0.8 M、20.0 mL、16.0 mmol) 溶液に添加する。3時間、50℃で加熱し、0℃まで冷却する。ゆっくり水素化アルミニウムリチウム (0.49 g、13.0 mmol) を添加し、30分間、還流する。氷浴中で反応混合物を冷却し、水 (1 mL)、5%水性硫酸 (5 mL) によって急冷し、次にジエチルエーテル (10 mL) によって希釈する。層を分離し、ジエチルエーテル (2×20 mL) によって、水性層を抽出する。5%水性硫酸、水性飽和炭酸水素ナトリウム、水性飽和塩化アンモニウム、飽和水性塩化ナトリウムによって、組み合わせた抽出物を洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濾液を2分の1の量に濃縮する。水素化ナトリウム (0.44 g、11.0 mmol、鉱油中で60%分散) を、冷却しながら溶液に添加し、一晩室温で攪拌する。濃縮し、残渣を真空中で乾燥させて、標記生成物を生じさせる。

20

** ナトリウムシクロペンチルチオレートは、THF中で0.95等量の水素化ナトリウムとの反応によってシクロペンチルメルカプタンから調製される。

【0216】

調製 45

2 - (プロパン - 2 - スルホニル) - 6 - プロプ - イニルアミノ - イソニコチン酸

【0217】

2 - クロロ - 6 - イソプロパンスルホニル - イソニコチン酸メチルエステル

30

0℃で、3 - クロロ過安息香酸 (5.32 g、30.8 mmol) を、ジクロロメタン (50 mL) 中の2 - クロロ - 6 - イソプロピル - スルホニル - イソニコチン酸メチルエステル (2.37 g、9.63 mmol) 溶液に添加する。混合物を4時間、室温で攪拌する。ジクロロメタン及び水性飽和炭酸水素ナトリウムとの間に混合物を分割する。ジクロロメタン (2×50 mL) によって水性層を抽出し、水、飽和水性塩化ナトリウムによって、組み合わせた抽出物を洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮し、精製して (25:75 酢酸エチル:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を白色固体として生じさせる (1.26 g、47%)。

【0218】

2 - (プロパン - 2 - スルホニル) - 6 - プロプ - イニルアミノ - イソニコチン酸メチルエステル

40

THF (10 mL)、2 - クロロ - 6 - イソプロパンスルホニル - イソニコチン酸メチルエステル (0.50 g、1.80 mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.470 mL、2.70 mmol)、及びプロパルギルアミン (0.740 mL、10.8 mmol) を、窒素で洗った密封容器に添加する。反応物を80℃で一晩加熱し、攪拌する。室温に冷却し、濃縮し、精製して (20:80 から 30:70 酢酸エチル:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせる (0.102 g、19%)。

MS (E S): m/z = 297 [M+H]。

【0219】

50

2-（プロパン-2-スルホニル）-6-プロプ-イニルアミノ-イソニコチン酸

0℃で1N水酸化リチウム（0.52mL、0.52mmol）を、THF（2mL）中の2-（プロパン-2-スルホニル）-6-プロプ-イニルアミノ-イソニコチン酸メチルエステル（0.102g、0.344mmol）に添加する。混合物を3時間、室温で攪拌し、溶液を約pH=4まで酸化し、溶剤を2分の1の量に濃縮する。酢酸エチル及び水の間に残渣を分割し、酢酸エチル（2×10mL）によって水性層を抽出する。飽和水性塩化ナトリウムによって、組み合わせた有機抽出物を洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濃縮して、標記化合物を生じさせる（85%）。

MS（ES）：m/z = 283 [M+H]。

【0220】

調製46-48の化合物は、実質的に調製45に記載したように調製できる。

【0221】

【表7】

調製	化合物	MS（ES） [M+H]
46	2-シクロプロピルアミノ-6-イソプロパンスルホニル-イソニコチン酸	283
47	2-シクロプロピル-メチルアミノ-6-イソプロパンスルホニル-イソニコチン酸	299
48	2-シクロブチルアミノ-6-イソプロパンスルホニル-イソニコチン酸	299

10

20

【0222】

調製49

2-シクロプロピルアミノ-6-シクロプロパンスルホニル-イソニコチン酸

【0223】

tert-ブチル-2, 6-ジクロロイソニコチン酸塩

ジクロロメタン（25mL）及びTHF（5mL）中の2, 6-ジクロロ-イソニコチン酸（2.00g、10.4mmol）を、ガスコンデンサを備えたフラスコに添加する。0℃まで冷却し、ゆっくり濃硫酸を添加する。溶液の総量が約20mL増加するまで、アセトン中でドライアイスを満たしたコンデンサを介してイソブチレンガスを凝結させる。混合物を室温で、一晚攪拌し、炭酸ナトリウムの冷たい溶液に注ぐ。層を分離し、ジクロロメタン（2×50mL）によって、水性層を抽出する。水によって、組み合わせた有機抽出物を洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濃縮して、標記化合物を生じさせる（1.02g、40%）。

30

【0224】

2-クロロ-6-シクロプロピルスルホニル-イソニコチン酸 tert-ブチルエステル

0℃で（0.95等量の水素化ナトリウムによるイソプロパンチオール処理によって調製される）ナトリウムシクロプロピルチオレート（0.554g、5.76mmol）を、DMF（5mL）中のtert-ブチル2, 6-ジクロロイソニコチン酸塩（1.30g、5.24mmol）溶液にゆっくり添加する。室温で攪拌し、ジエチルエーテル（20mL）及び水（20mL）の間に混合物を分割し、ジエチルエーテル（2×20mL）によって水性層を抽出する。5%水性水酸化リチウム溶液によって、組み合わせた抽出物を洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濃縮して、標記化合物を粗材料として生じさせ、それを更に精製せずに次の反応で直接使用する。

40

【0225】

2-クロロ-6-シクロプロパンスルホニル-イソニコチン酸 tert-ブチルエステル

0℃で、3-クロロ過安息香酸（1.66g、9.6mmol）を、ジクロロメタン（

50

20 mL) 中の 2-クロロ-6-シクロプロピルスルホニル-イソニコチン酸 *tert*-ブチルエステル (0.785 g、2.74 mmol) 溶液に添加する。一晩、室温で攪拌し、ジクロロメタン及び飽和水性炭酸水素ナトリウムとの間に混合物を分割し、ジクロロメタン (2×50 mL) によって水性層を抽出する。水、飽和水性塩化ナトリウムによって、組み合わせた抽出物を洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、精製して (15:85 酢酸エチル:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせる (0.193 g、22%)。

【0226】

2-シクロプロピルアミノ-6-シクロプロパンスルホニル-イソニコチン酸 *tert*-ブチルエステル

10

窒素で洗った密封管に、トルエン (5 mL) 中で、2-クロロ-6-シクロプロパンスルホニル-イソニコチン酸 *tert*-ブチルエステル (0.190 g、0.607 mmol)、酢酸パラジウム (0.020 g、0.091 mmol)、ラセミー-2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル (0.057 g、0.091 mmol)、炭酸セシウム (0.297 g、0.911 mmol) 及び (S)-*sec*-ブチルアミン (0.063 mL、0.911 mmol) を添加する。反応混合物を 90℃ で 18 時間加熱し、攪拌する。混合物を冷却し、濾過剤のパッドによって濾過し、濃縮し、精製して (20:80 酢酸エチル:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせる (0.120 g、59%)。

MS (ES): $m/z = 339$ [M+H]。

20

【0227】

2-シクロプロピルアミノ-6-シクロプロパンスルホニル-イソニコチン酸

0℃で、トリフルオロ酢酸 (2 mL) を、ジクロロメタン (2 mL) 中の 2-シクロプロピルアミノ-6-シクロプロパンスルホニル-イソニコチン酸 *tert*-ブチルエステル (0.120 g、0.355 mmol) 溶液に添加する。溶液を室温で 3 時間攪拌し、濃縮し、標記化合物を乾燥させる (0.076 g、54%)。

MS (ES): $m/z = 283$ [M+H]。

【0228】

調製 50

(S)-2-*sec*-ブチルアミノ-6-(メタンスルホニル-メチルアミノ)-イソニコチン酸

30

【0229】

(S)-2-*sec*-ブチルアミノ-6-メタンスルホニルアミノ-イソニコチン酸メチルエステル

2-*sec*-ブチルアミノ-6-クロロ-イソニコチン酸メチルエステル (500 mg、2.07 mmol)、トルエン (10 mL)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (95 mg、0.104 mmol)、2-(ジ-*tert*-ブチルホスフィノ) ビフェニル (62 mg、0.207 mmol) 及びメタンスルホンアミドナトリウム塩 (363 mg、3.11 mmol) を、窒素によって洗った密封フラスコに添加する。(0℃で、水素化ナトリウム (2.0 g、50.0 mmol、鉱油中で 60% 分散) を、メタンスルホンアミド (5.0 g、52.6 mmol) 及び THF (80 mL) 溶液にゆっくり添加することによってメタンスルホンアミドナトリウム塩を調製する)。混合物を室温で、一晩攪拌する。残渣を真空下で濃縮し、乾燥させる。密封フラスコを 100℃ で 18 時間加熱し、攪拌する。室温まで冷却し、濾過剤のパッドによって濾過し、ジクロロメタンによって洗浄し、濾液を濃縮し、精製して (20:80 から 25:75 酢酸エチル:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせる (475 mg、76%)。

40

MS (ES): $m/z = 302$ [M+H]。

【0230】

(S)-2-*sec*-ブチルアミノ-6-(メタンスルホニル-メチルアミノ)-イソニ

50

コチン酸メチルエステル

0℃で、水素化ナトリウム（47mg、1.18mmol、鉱油中で60%分散）を、DMF（5mL）中の（S）-2-sec-ブチルアミノ-6-メタン-スルホニルアミノ-イソニコチン酸メチルエステル（365mg、1.18mmol）溶液に添加する。10分間攪拌し、ヨードメタン（0.11mL、1.77mmol）を滴状に添加する。混合物を室温で2時間攪拌し、反応物を、塩化アンモニウム溶液で冷却し、急冷する。酢酸エチル（3×30mL）によって混合物を抽出し、水、飽和水性塩化ナトリウムによって、抽出物を洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濃縮し、精製して（20：80酢酸エチル：ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ）、標記化合物を生じさせる（320mg、86%）。

MS（ES）：m/z = 316 [M+H]。

【0231】

（S）-2-sec-ブチルアミノ-6-（メタン-スルホニル-メチルアミノ）-イソニコチン酸

0℃で1N水酸化リチウム（19.5mL、19.5mmol）を、THF（10mL）中の（S）-2-sec-ブチルアミノ-6-（メタン-スルホニル-メチルアミノ）-イソニコチン酸メチルエステル（2.45g、7.77mmol）に添加する。室温で2時間後、混合物を約pH=2まで酸化し、濃縮する。酢酸エチル（3×40mL）によって残渣を抽出し、飽和水性塩化ナトリウムによって、組み合わせた抽出物を洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濃縮して、標記化合物を黄色固体として生じさせる（2.23g、95%）。

MS（ES）：m/z = 302 [M+H]。

【0232】

調製51の化合物は、実質的に調製50に記載したように調製できる。

【0233】

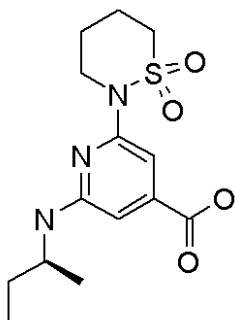
【表8】

調製	化合物	MS（ES） [M+H]
51	（S）-2-sec-ブチルアミノ-6-メタン-スルホニルアミノ-イソニコチン酸	288

【0234】

調製52

【化23】



【0235】

（S）-2-sec-ブチルアミノ-6-（1,1-ジオキソ-1λ⁶-[1,2]チアジナン-2-イル）-イソニコチン酸

【0236】

塩化4-クロロブタン-スルホニル

10

20

30

40

50

無水の亜硫酸ナトリウム（16.8 g、130 mmol）を、水（50 mL）中の酢酸4-クロロブチル（20.0 g、133 mmol）溶液に添加し、20時間、混合物を還流する。室温まで冷却し、濃塩酸（19.0 mL）を添加し、1時間、還流する。混合物を室温に冷却し、約pH=7に中和する。約2分の1の量に濃縮し、塩化ナトリウムを濾過して出す。濃縮し、乾燥させて、標記化合物を生じさせる。

【0237】

4-クロロブタンスルホンアミド

ジクロロメタン（50 mL）中の塩化4-クロロブタンスルホン（5.0 g、26.2 mmol）懸濁液を冷やし、五塩化リン（12.0 g、55.0 mmol）を分割して添加する。混合物を4時間、室温で攪拌する、沈殿物を濾過して出す。0℃で1時間、アンモニアガスを濾液に泡立たせる。1時間、混合物を攪拌し、塩化アンモニウムを濾過して出し、濃縮し、精製して（30：70から40：60酢酸エチル：ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ）、標記化合物を生じさせる（1.18 g、26%）。

10

【0238】

[1, 2] チアジナン1, 1-ジオキシド, ナトリウム塩

ナトリウム（0.157 g、6.84 mmol）を、50 mLのガス抜きされた無水エタノールに添加する。ナトリウム溶解の後、4-クロロブタンスルホンアミド（1.18 g、6.84 mmol）を溶液に添加し、2時間還流する。冷却し、濾過剤によって濾過し、濾液を濃縮し、酢酸エチルを添加する。混合物をシリカゲルのパッドによって濾過し、酢酸エチルによって洗浄する。濾液を濃縮し、乾燥させる。THF中で0.95等量の水素化ナトリウムを処理することによって、[1, 2] チアジナン1, 1-ジオキシドを、標記化合物に変換し、濃縮し、乾燥させる。

20

【0239】

2-sec-ブチルアミノ-6-(1, 1-ジオキソ-1λ⁶-[1, 2]チアジナン-2-イル)-イソニコチン酸メチルエステル

トルエン（10 mL）中で、2-sec-ブチルアミノ-6-クロロイソニコチン酸メチルエステル（1.0 g、4.13 mmol）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（0.189 g、0.207 mmol）、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ピフェニル（0.123 g、0.413 mmol）及び[1, 2]チアジナン-1, 1-ジオキシドのナトリウム塩（0.844 g、5.37 mmol）を、窒素によって洗った密封フラスコに添加する。密封フラスコを100℃で18時間加熱し、攪拌する。室温まで冷却し、濾過剤床によって濾過し、ジクロロメタンによって洗浄する。濾液を濃縮し、精製して（20：80から30：70酢酸エチル：ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ）、標記化合物を生じさせる（0.533 g、38%）。MS（ES）：m/z = 342 [M+H]。

30

【0240】

2-sec-ブチルアミノ-6-(1, 1-ジオキソ-1λ⁶-[1, 2]チアジナン-2-イル)-イソニコチン酸

0℃で1N水酸化リチウム（4.0 mL、3.88 mmol）を、THF（5 mL）中の2-sec-ブチルアミノ-6-(1, 1-ジオキソ-1λ⁶-[1, 2]チアジナン-2-イル)-イソニコチン酸メチルエステル（0.590 g、1.80 mmol）溶液に添加する。室温で2時間攪拌し、混合物を約pH=2まで酸化し、濃縮する。酢酸エチル（3×40 mL）によって残渣を抽出し、飽和水性塩化ナトリウムによって、組み合わせた抽出物を洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濃縮して、標記化合物を生じさせる（0.377 g、74%）。

40

MS（ES）：m/z = 328 [M+H]。

【0241】

調製53の化合物は、実質的に調製52に記載したように調製できる。

【0242】

【表 9】

調製	化合物	MS (ES) [M+H]
53	(S)-2-sec-ブチルアミノ-6-(1,1-ジオキソ-1λ ⁶ -イソチアゾリジン-2-イル)-イソニコチン酸	314

【0243】

調製 54

(S)-2-sec-ブチルアミノ-6-ジメチルスルファモイル-イソニコチン酸

10

【0244】

2-ベンジルスルファニル-6-クロロ-イソニコチン酸メチルエステル

0℃で、水素化ナトリウム(0.80g、20.0mmol、鉱油中で60%分散)を、DMF中でメチル2,6-ジクロロイソニコチン酸塩(4.12g、20.0mmol)にゆっくりと添加する。混合物を室温で一晩攪拌し、ジエチルエーテル(50mL)及び水(50mL)の間で分割する。ジエチルエーテル(2×30mL)によって水性層を抽出し、5%水性水酸化リチウムによって、組み合わせた抽出物を洗浄し、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濃縮する。粗材料は、更に精製せずに次のステップの反応で直接使用される。反応物を、塩化アンモニウム溶液で冷却し、急冷する。酢酸エチル(3×30mL)によって混合物を抽出し、水、飽和水性塩化ナトリウムによって、抽出物を洗浄する。乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濃縮し、精製して(3:97酢酸エチル:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせる(5.03g、86%)。

20

【0245】

2-クロロ-6-ジメチルスルファモイル-イソニコチン酸メチルエステル

0℃で水(5mL)及び氷酢酸(30mL)中で2-ベンジルスルファニル-6-クロロ-イソニコチン酸メチルエステル(2.50g、8.50mmol)溶液に30分間、塩素ガスを泡立たせる。THF中で、残渣を濃縮し、懸濁し、冷却しながら、メタノール(メタノール中で2.0M、10.6mL、21.2mmol)中にジメチルアミンを添加する。室温で、一晩攪拌した後に、濾過剤によって濾過する、酢酸エチル(50mL)及び水(50mL)との間に濾液を分割する。酢酸エチル(2×50mL)によって水性層を引き出し、水、飽和水性塩化ナトリウムによって、組み合わせた抽出物を洗浄し、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濾液をシリカゲルのパッドで濾過し、濃縮して、標記生成物を生じさせ、それを更に精製せずに、次の反応で直接使用する。

30

【0246】

(S)-2-sec-ブチルアミノ-6-ジメチルスルファモイル-イソニコチン酸メチルエステル

窒素で洗った密封容器に、トルエン(20mL)、2-クロロ-6-ジメチルスルファモイル-イソニコチン酸メチルエステル(2.49g、8.93mmol)、酢酸パラジウム(0.201g、0.893mmol)、ラセミー2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(0.556g、0.893mmol)、及び炭酸セシウム(4.36g、13.4mmol)を添加する。(S)-sec-ブチルアミン(1.36mL、13.4mmol)をゆっくり混合物に添加する。密封容器を90℃で一晩加熱し、攪拌する。室温に冷却し、濾過剤のパットによって濾過し、濃縮し、精製して(20:80から30:70酢酸エチル:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせる(1.43g、51%)。

40

MS(ES): m/z = 326 [M+H]。

【0247】

(S)-2-sec-ブチルアミノ-6-ジメチルスルファモイル-イソニコチン酸

0℃で1N水酸化リチウム(11.4mL、11.4mmol)を、(S)-2-sec-

50

c-ブチルアミノ-6-ジメチルスルファモイル-イソニコチン酸メチルエステル (1.43 g、4.54 mmol) 溶液及び THF (10 mL) に添加する。混合物を一晩攪拌し、約 pH=2 まで溶液を酸化し、溶剤を 2 分の 1 の量まで濃縮する。酢酸エチル及び水の間で残渣を分割し、酢酸エチル (2×30 mL) によって水性層を抽出する。飽和水性塩化ナトリウムによって、組み合わせた有機抽出物を洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮して、標記化合物を生じさせる。

MS (ES) : $m/z = 302$ [M+H]。

【0248】

調製 55-56 の化合物は、実質的に調製 54 に記載したように調製できる。

【0249】

10

【表 10】

調製	化合物	MS (ES) [M+H]
55	(S)-2-sec-ブチルアミノ-6-メチルスルファモイル-イソニコチン酸	288
56	(S)-2-sec-ブチルアミノ-6-(ピロリジン-1-スルホニル)-イソニコチン酸	328

20

【0250】

調製 57

6-シクロブチルアミノピリジン-2, 4-ジカルボン酸 2-エチルエステル

【0251】

2-クロロ-6-(1-エトキシビニル)-イソニコチン酸メチルエステル

2, 6-ジクロロ-イソニコチン酸メチルエステル、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.763 g、0.66 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.346 g、1.32 mmol)、トリブチル (1-エトキシビニル) スズ (5.0 g、13.9 mmol) 及びトルエン (30 mL) を、窒素によって洗った密封フラスコに添加する。100℃で一晩加熱し、室温に冷却する。混合物を濾過剤によって濾過し、濃縮し、精製して (25:75 酢酸エチル:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせる (84%)。

30

【0252】

6-クロロピリジン-2, 4-ジカルボン酸 2-エチルエステル 4-メチルエステル

-78℃で、ジクロロメタン (20 mL) 中で 2-クロロ-6-(1-エトキシビニル)-イソニコチン酸メチルエステル (2.47 g、10.2 mmol) 溶液を冷やし、その中に、15 分間、色が薄青色になるまで、オゾンを生じさせる。ジメチルスルフィドによって急冷し、3 時間室温で攪拌する。濃縮し、精製して (15:85 酢酸エチル:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせる (1.44 g、58%)。

40

MS (ES) : $m/z = 244$ [M+H]。

【0253】

6-シクロブチルアミノピリジン-2, 4-ジカルボン酸 2-エチルエステル 4-メチルエステル

窒素によって洗った密封容器に、6-クロロピリジン-2, 4-ジカルボン酸 2-エチルエステル 4-メチルエステル (0.500 g、2.05 mmol)、酢酸パラジウム (0.0461 g、0.205 mmol)、ラセミ 2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィン) -1, 1'-ビナフチル (0.128 g、0.205 mmol)、炭酸セシウム (0.801 g、2.46 mmol) 及びトルエン (5 mL) 中を添加する。シクロブチルアミン (0.210 mL、2.46 mmol) をゆっくり添加し、密封容器を 90℃で一晩加

50

熱し、攪拌する。室温まで冷却し、濾過剤のパッドによって濾過し、濃縮し、精製して（10：90から20：80酢酸エチル：ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ）、標記化合物を生じさせる（0.223 g、39%）。

MS (ES) : $m/z = 279$ [M+H]。

【0254】

6-シクロブチルアミノピリジン-2, 4-ジカルボン酸2-エチルエステル

0℃で1 N水酸化リチウム（0.80 mL、0.802 mmol）を、THF（2 mL）中の、6-シクロブチルアミノピリジン-2, 4-ジカルボン酸2-エチルエステル4-メチルエステル（0.223 g、0.802 mmol）溶液に添加する。1時間攪拌し、約pH=2まで溶液を酸化し、溶剤を2分の1の量まで濃縮する。酢酸エチル及び水の間に残渣を分割し、酢酸エチル（2×15 mL）によって水性層を抽出する。飽和水性塩化ナトリウムによって、組み合わせた有機抽出物を洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濃縮して、標記化合物を生じさせる。

MS (ES) : $m/z = 279$ [M+H]。

【0255】

調製58

2-sec-ブチルアミノ-6-（プロパン-1-スルフィニル）-イソニコチン酸

【0256】

2-sec-ブチルアミノ-6-プロピルスルファニル-イソニコチン酸メチルエステル

窒素で洗った密封容器に、2-クロロ-6-プロピルスルファニル-イソニコチン酸メチルエステル（1.35 g、5.49 mmol）、酢酸パラジウム（0.123 g、0.549 mmol、0.1 eq）、ラセミ-2, 2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1, 1'-ビナフチル（0.342 g、0.549 mmol、0.1 eq）、炭酸セシウム（2.68 g、8.24 mmol、1.5 eq）及びトルエン（20 mL）を添加する。

（S）-2-sec-ブチルアミン（0.824 mL、8.24 mmol）をゆっくり添加し、反応混合物を、90℃で18時間加熱し、攪拌する。反応混合物を室温に冷却し、エーテルによって希釈し、濾過剤によって濾過する。濾液を濃縮し、精製して（5：95から10：90酢酸エチル及びヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ）、標記化合物を生じさせる（55%）。

MS (ES) : $m/z = 284$ [M+H]。

【0257】

（S）-2-sec-ブチルアミノ-6-（プロパン-1-スルフィニル）-イソニコチン酸メチルエステル

過ホウ酸ナトリウム一水和物（0.133 g、1.33 mmol）を、酢酸（4 mL）中で（S）-2-sec-ブチルアミノ-6-プロピルスルファニル-イソニコチン酸メチルエステル（0.396 g、1.40 mmol）の冷却溶液に添加する。室温で、一晚攪拌し、濃縮する。酢酸エチル中で残渣を溶解し、水性炭酸水素ナトリウム、飽和水性塩化ナトリウムによって、溶液を洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濃縮し、精製して（30：70酢酸エチル：ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ）、標記化合物を生じさせる（0.230 g、55%）。

【0258】

（S）-2-sec-ブチルアミノ-6-（プロパン-1-スルフィニル）-イソニコチン酸

0℃で1 N水酸化リチウム（1.15 mL、1.15 mmol）を、THF（2 mL）中の、（S）-2-sec-ブチルアミノ-6-（プロパン-1-スルフィニル）-イソニコチン酸メチルエステル（0.229 g、0.767 mmol）溶液に添加する。室温で3時間攪拌し、約pH=2まで溶液を酸化し、溶剤の2分の1まで濃縮する。酢酸エチル及び水の間に残渣を分割する。酢酸エチル（2×10 mL）によって水性層を抽出する。飽和水性塩化ナトリウムによって、組み合わせた有機抽出物を洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濃縮して、標記化合物を生じさせる（95%）。

MS (ES) : $m/z = 283$ [M-H]。

【0259】

調製59の化合物は、酸化剤として3-クロロ過安息香酸と、ナトリウムチオメトキシドを使用して、実質的に調製58に記載したように調製できる。

【0260】

【表11】

調製	化合物	MS (ES) [M+H]
59	(S)-2-sec-ブチルアミノ-6-(メタン-1-スルフィニル)-イソニコチン酸	257

10

【0261】

調製60

(S)-2-sec-ブチルアミノ-6-(2-フルオロフェニル)-イソニコチン酸

【0262】

(S)-2-sec-ブチルアミノ-6-(2-フルオロフェニル)-イソニコチン酸メチルエステル

窒素で洗った密封フラスコに、(S)-2-sec-ブチルアミノ-6-クロロイソニコチン酸メチルエステル (1.40 g、5.75 mmol)、2-フルオロフェニル硼酸 (1.0 g、7.15 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.664 g、0.575 mmol)、炭酸カリウム (2.38 g、17.3 mmol) 及び1,4-ジオキサン (25 mL) を添加する。混合物を一晩加熱及び攪拌し、室温に冷却する。混合物を、濾過剤によって濾過し、濃縮し、精製して(4:96 酢酸エチル及びヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせる (1.31 g、75%)。

20

MS (ES) : $m/z = 303$ [M+H]。

【0263】

(S)-2-sec-ブチルアミノ-6-(2-フルオロフェニル)-イソニコチン酸メタノール (5 mL) 及びTHF (5 mL) 中で、(S)-2-sec-ブチルアミノ-6-(2-フルオロフェニル)-イソニコチン酸メチルエステル (1.31 g、4.32 mmol) 溶液を冷やす。2N NaOH (6.50 mL、13.0 mmol) を添加し、室温で攪拌し、約pH=2まで溶液を酸化し、溶剤の2分の1まで濃縮する。酢酸エチル及び水の間で残渣を分割する。酢酸エチル (2×30 mL) によって水性層を抽出する。飽和水性塩化ナトリウムによって、組み合わせた有機抽出物を洗浄し、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濃縮して、標記化合物を生じさせる (80%)。

30

MS (ES) : $m/z = 289$ [M+H]。

【0264】

調製61

2-シクロプロピルアミノ-6-(メタンスルホニル-メチルアミノ)-イソニコチン酸

40

【0265】

2-クロロ-6-メタン-スルホニルアミノ-イソニコチン酸メチルエステル

メチル2,6-ジクロロ-イソニコチン酸塩 (2.06 g、10.0 mmol)、トルエン (10 mL)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (0.458 g、0.50 mmol)、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル (0.298 g、1.00 mmol) 及びメタンスルホンアミドナトリウム塩 (1.17 g、10.0 mmol) を、窒素によって洗った密封フラスコに添加する。密封フラスコを100℃で18時間加熱し、攪拌する。混合物を室温まで冷却し、濾過剤のパッドによって濾過

50

し、ジクロロメタンによって固体を洗浄する。濃縮し、精製して（20：80から30：70酢酸エチル：ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ）、標記化合物を生じさせる（1.31g、50%）。

【0266】

2-クロロ-6-（メタンスルホニル-メチルアミノ）-イソニコチン酸メチルエステル
0℃で、水素化ナトリウム（257mg、6.43mmol、鉱油中で60%分散）を、DMF（10mL）中の2-クロロ-6-メタンスルホニルアミノ-イソニコチン酸メチルエステル（1.31g、4.95mmol）溶液に添加する。0℃で15分間攪拌した後、ヨードメタン（0.4mL、6.43mmol）を添加する。反応物を0℃で1時間、室温で2時間攪拌する。反応物を、氷で急冷し、酢酸エチルによって反応混合物を抽出する。飽和水性塩化ナトリウムによって、有機物層を洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濃縮し、精製して（30：70酢酸エチル：ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ）、標記化合物を生じさせる（1.0g、72%）。

10

【0267】

2-シクロプロピルアミノ-6-（メタンスルホニル-メチルアミノ）-イソニコチン酸メチルエステル

密封管に、酢酸パラジウム（29mg、0.13mmol）、ラセミー-2,2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1,1'-ビナフチル（81mg、0.13mmol）、炭酸セシウム（531mg、1.63mmol）、トルエン（10mL）及び2-クロロ-6-（メタンスルホニル-メチルアミノ）-イソニコチン酸メチルエステル（347mg、1.25mmol）を添加する。窒素によって、反応容器のガス抜きをした後、シクロプロピルアミン（0.114mL、1.63mmol）を反応混合物に添加する。反応容器を90℃一晩加熱する。室温に冷却し、固体を濾過剤によって濾過する。酢酸エチルによって洗浄する。組み合わせた濾液を濃縮し、精製して（30：70酢酸エチル及びヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ）、標記化合物を生じさせる（261mg、70%）。

20

【0268】

2-シクロプロピルアミノ-6-（メタンスルホニル-メチルアミノ）-イソニコチン酸メタノール（8mL）中で1N NaOH（1.3mL、1.31mmol）によって室温で、2-シクロプロピルアミノ-6-（メタンスルホニル-メチルアミノ）-イソニコチン酸メチルエステル（261mg、0.87mmol）を処理する。5時間攪拌し、1N HClによって約pH=3まで酸化する。酢酸エチルによって反応混合物を抽出し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濃縮して、標記化合物を生じさせる（226mg、91%）。

30

MS（ES）：m/z = 286 [M+H]。

【0269】

調製62

（S）-2-sec-ブチルアミノ-6-（2H-テトラゾール-5-イル）-イソニコチン酸

【0270】

（S）-2-sec-ブチルアミノ-6-シアノ-イソニコチン酸メチルエステル
N,N-ジメチルアセトアミド（10mL）中で、2-sec-ブチルアミノ-6-クロロ-イソニコチン酸メチルエステル（1.22g、5.0mmol）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（183mg、0.2mmol）、1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン（222mg、0.4mmol）、シアン化亜鉛（587mg、5.0mmol）及び亜鉛末（78mg、1.2mmol）を添加し、密封管内で、120℃で一晩加熱する。室温まで冷却し、濾過剤によって濾過し、濃縮し、精製して（10：90から15：85酢酸エチル：ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ）、標記化合物を生じさせる（703mg、59%）。

40

MS（ES）：m/z = [234M+H]。

50

【0271】

(S)-2-sec-butylamino-6-(2H-tetrazol-5-yl)-isonicotinic acid methyl ester

トルエン (13 mL) 中で、90℃で2日間、(S)-2-sec-butylamino-6-shianoisonic acid methyl ester (932 mg、4.0 mmol)、アジ化ナトリウム (780 mg、12 mmol)、及び塩酸トリエチルアミン (1.65 g、12 mmol) の懸濁液を加熱する。室温まで冷却し、水 (3×30 mL) によって抽出し、1N HCl を使用して組み合わせた水性層を約 pH=2 まで酸化し、酢酸エチル (4×50 mL) によって所望の生成物を抽出し、乾燥させ (硫酸ナトリウム)、濃縮して、標記化合物を生じさせる (720 mg、65%)。

MS (ES): m/z = 277 [M+H]。

10

【0272】

(S)-2-sec-butylamino-6-(2H-tetrazol-5-yl)-isonicotinic acid

メタノール (4 mL) 中の (S)-2-sec-butylamino-6-(2H-tetrazol-5-yl)-isonicotinic acid methyl ester (250 mg、0.91 mmol) 溶液を、室温で 2N NaOH (1.36 mL、2.72 mmol) によって処理する。一晚攪拌し、1N HCl によって約 pH=3 まで酸化し、濃縮し、凍結乾燥して、標記化合物を生じさせる。

MS (ES): m/z = 261 [M-H]。

20

【0273】

調製63

(S)-2-sec-butylamino-6-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-isonicotinic acid

(S)-2-sec-butylamino-6-(1-ethyl-1H-tetrazol-5-yl)-isonicotinic acid

【0274】

(S)-2-sec-butylamino-6-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-isonicotinic acid methyl ester

(S)-2-sec-butylamino-6-(1-ethyl-1H-tetrazol-5-yl)-isonicotinic acid methyl ester

30

DMF (10 mL) 中の (S)-2-sec-butylamino-6-(2H-tetrazol-5-yl)-isonicotinic acid methyl ester (720 mg、2.61 mmol) 溶液を、炭酸カリウム (541 mg、3.92 mmol) 及びヨードエタン (0.364 mL、3.92 mmol) によって室温で処理する。酢酸エチル (100 mL) によって希釈し、水 (2回)、飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄し、乾燥させ (硫酸ナトリウム)、濃縮して、2種の標記化合物の約 1:1 混合物を生じさせ、それを更に精製せずに、次のステップで直接使用する。

MS (ES): m/z = 303 [M-H]。

【0275】

40

(S)-2-sec-butylamino-6-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-isonicotinic acid

(S)-2-sec-butylamino-6-(1-ethyl-1H-tetrazol-5-yl)-isonicotinic acid

メタノール (10 mL) 中で、(S)-2-sec-butylamino-6-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-isonicotinic acid methyl ester 及び (S)-2-sec-butylamino-6-(1-ethyl-1H-tetrazol-5-yl)-isonicotinic acid methyl ester (約 2.61 mmol) の粗生成混合物を、2N NaOH (1.95 mL、3.9 mmol) によって一晚、溶解する。反応混合物を約 pH=3 まで酸化し、酢酸エチル (3×50 mL) によって抽出する。乾燥させ (硫酸ナトリウム)、濃縮し

50

て、標記化合物を粗混合物として生じさせる。

MS (ES) : $m/z = 289$ [M-H]。

【0276】

調製64

(S)-2-sec-ブチルアミノ-6-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-イソニコチン酸

【0277】

(S)-2-sec-ブチルアミノ-6-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-イソニコチン酸メチルエステル

酢酸エチル (8 mL) 中で、(S)-2-sec-ブチルアミノ-6-(2H-テトラゾール-5-イル)-イソニコチン酸メチルエステル (350 mL、1.26 mmol) 溶液を、トリメチルオキソニウムテトラフルオロホウ酸塩によって室温で3時間、処理する。酢酸エチル (50 mL) によって希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム及び飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄する。乾燥させ (硫酸ナトリウム)、濃縮して、標記化合物を生じさせ、それを更に精製せずに、次のステップで直接使用する。

MS (ES) : $m/z = 291$ [M+H]。

【0278】

(S)-2-sec-ブチルアミノ-6-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-イソニコチン酸

メタノール (5 mL) 中で、(S)-2-sec-ブチルアミノ-6-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-イソニコチン酸メチルエステル (250 mg、0.86 mmol) 溶液を、2N NaOH (0.64 mL、1.29 mmol) によって処理する。室温で一晩攪拌し、1N HCl を使用して、反応物を約 pH = 3 まで酸化する。反応混合物を、酢酸エチル (3 × 25 mL) によって抽出する。飽和水性塩化ナトリウムによって、組み合わせた有機物層を洗浄し、乾燥させ (硫酸ナトリウム)、濃縮して、標記化合物を生じさせる。

MS (ES) : $m/z = 277$ [M+H]。

【0279】

調製65

(S)-2-sec-ブチルアミノ-イソニコチン酸

【0280】

(S)-2-sec-ブチルアミノ-イソニコチン酸メチルエステル

トルエン (30 mL) 中の、2-クロロ-イソニコチン酸メチルエステル (2.15 g、12.5 mmol)、酢酸パラジウム (281 mg、1.25 mmol)、ラセミ2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル (780 mg、1.25 mmol)、炭酸セシウム (4.95 g、15 mmol)、及び (S)-2-sec-ブチルアミン (1.5 mL、15 mmol) を含む懸濁液を、窒素によってガス抜きし、密封管中で、90 °C で一晩加熱する。室温まで冷却し、固体を濾過剤によって濾過する。酢酸エチル (30 mL) によって洗浄し、濃縮し、精製して (15 : 85 から 30 : 70 酢酸エチル : ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせる。

【0281】

(S)-2-sec-ブチルアミノ-イソニコチン酸

メタノール (35 mL) 中で、(S)-2-sec-ブチルアミノ-イソニコチン酸メチルエステル (2.69 g、12.5 mmol) 溶液を、1N NaOH (15 mL、15 mmol) によって、室温で5時間、処理する。1N HCl によって約 pH = 3 まで酸化する。濃縮し、残渣を、1 : 1 CH₃CN : 水溶液で再度溶解し、凍結乾燥して、標記化合物を生じさせる。

MS (ES) : $m/z = 193$ [M+H]。

【0282】

調製 6 6

(S)-2-sec-butylamino-6-jifluoromethoxyisonicotinic acid

【0283】

2-chloro-6-methoxyisonicotinic acid ethyl ester

0℃で、2-chloro-6-methoxyisonicotinic acid (3.75 g, 20 mmol) のエタノール懸濁液を、塩化チオニルによって30分間処理する。70℃で一晩加熱する。室温まで冷却し、濃縮し、酢酸エチル (200 mL) 中で残渣を溶解し、飽和水性炭酸水素ナトリウム溶液、飽和水性塩化ナトリウム溶液によって有機物層を洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮し、標記化合物を生じさせる (4.2 g, 98%)。

【0284】

(S)-2-sec-butylamino-6-methoxyisonicotinic acid ethyl ester

(S)-sec-butylamine (1.18 mL, 11.8 mmol) を、トルエン (20 mL) 中の2-chloro-6-methoxyisonicotinic acid ethyl ester (1.69 g, 7.86 mmol)、酢酸パラジウム (0.088 mg, 0.4 mmol)、ラセミ2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1, 1'-ビナフチル (0.250 g, 0.4 mmol)、及び炭酸セシウム (3.8 g, 11.8 mmol) の懸濁液に、室温で添加し、15時間80℃で攪拌する。室温まで冷却し、濾過剤によって濾過し、濃縮し、精製して (5:95 酢酸エチル:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせる (1.85 g, 93%)。

MS (ES): m/z = 253 [M+H]。

【0285】

(S)-2-sec-butylamino-6-hydroxyisonicotinic acid ethyl ester

アセトニトリル (30 mL) 中で、ヨウ化ナトリウム (5.58 g, 36.7 mmol) 及び (S)-2-sec-butylamino-6-methoxyisonicotinic acid ethyl ester (1.85 g, 7.3 mmol) を、クロロトリメチルシラン (4.66 mL, 36.7 mmol) によって処理し、38時間、還流で攪拌する。メタノール (10 mL) によって急冷し、24時間攪拌し、濃縮する。酢酸エチル中に残渣を溶解し、水、飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮し、精製して (70:30 から 100:0 酢酸エチル:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせる (0.98 g, 56%)。

MS (ES): m/z = 239 [M+H]。

【0286】

(S)-2-sec-butylamino-6-jifluoromethoxyisonicotinic acid ethyl ester

炭酸セシウム (0.352 g, 1.08 mmol) を、ブタン-2-オン (10 mL) 中で、(S)-2-sec-butylamino-6-hydroxyisonicotinic acid ethyl ester (0.172 g, 0.72 mmol) に添加する ((Bioorg. Med. Chem. Lett., 12, 2149-2152 (2002))。70℃で30分間加熱し、クロロジフルオロ酢酸メチルエステル (0.24 mL, 2.16 mmol) を3等分で3時間、添加する。3日間、70℃で加熱する。再度クロロジフルオロ酢酸メチルエステル (0.24 mL, 2.16 mmol) 3等分で3時間、添加し、室温で24時間攪拌する。濃縮し、酢酸エチル中に粗混合物を溶解し、濾過する。精製して (2:98 から 6:92 酢酸エチル:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせる (0.135 g, 65%)。MS (ES): m/z = 289 [M+H]。

【0287】

(S)-2-sec-butylamino-6-jifluoromethoxyisonicotinic acid

2N NaOH (0.67 mL) を、エタノール (5 mL) 中の (S)-2-sec-butylamino-6-jifluoromethoxyisonicotinic acid ethyl ester に添加する。3時間攪拌し、1N HCl によって約 pH = 4 まで酸化し、酢酸エチルによって抽出する。飽和水性塩化ナトリウムによって有機物層を洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、

10

20

30

40

50

濃縮して、標記化合物を生じさせる (0.1 g、85%)。

MS (ES) : $m/z = 261$ [M+H]。

【0288】

調製67

2-メタンスルホニル-6-(メチルプロピルアミノ)-イソニコチン酸

【0289】

2-クロロ-6-メタンスルホニル-イソニコチン酸メチルエステル

DMF (90 mL) 中の 2, 6-ジクロロイソニコチン酸メチルエステル (20 g、90.0 mmol) 及びナトリウムメチルチオレート (6.4 g、90.9 mmol) の混合物を一晩室温で攪拌する。ジエチルエーテル (50 mL) 及び水 (100 mL) の間に反応物を分割する。ジエチルエーテル (2×25 mL) によって、有機化合物を抽出する。5% 水性塩化リチウム溶液によって、組み合わせた有機物層を洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮して、油を生じさせる (19.12 g)。ジクロロメタン (100 mL) 中に溶解し、溶液を湿性水/アセトン浴中で冷却する。過酢酸 (15 mL) を、滴状に添加する。氷浴を取り除き、一晩攪拌する。水 (100 mL) 及び固体の亜硫酸水素ナトリウムによって、反応物を負のデンプンヨウ化物終点まで急冷する。有機物層を分離し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮する。ヘキサンの添加によって結晶化させ、白色固体を生じさせる。スラリーを濾過し、ヘキサンによって洗浄し、真空下で乾燥させて、標記化合物を白い結晶質固体として生じさせる (13.7 g) を生じさせる。濾液から標記化合物 (6 g) の第2のクロップを回収する (19.7 g、80% 総収率)。

【0290】

2-メタンスルホニル-6-(メチルプロピルアミノ)-イソニコチン酸メチルエステルメチルプロピルアミン (0.21 mL、2.0 mmol) を、トルエン (5 mL) 中の、2-クロロ-6-メタンスルホニル-イソニコチン酸メチルエステル (0.25 g、1.0 mmol)、酢酸パラジウム (0.022 g、0.1 mmol)、ラセミ2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル (0.062 g、0.1 mmol)、及び炭酸セシウム (0.325 g、1.0 mmol) の懸濁液に、室温で添加し、18時間、80℃で攪拌する。冷却し、濾過剤によって濾過し、精製して (20:80 から40:60 酢酸エチル:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせる (0.181 g、63%)。

【0291】

2-メタンスルホニル-6-(メチルプロピルアミノ)-イソニコチン酸

2N NaOH を、メタノール (5 mL) 中の 2-メタンスルホニル-6-(メチルプロピルアミノ)-イソニコチン酸メチルエステル (0.181 g、0.63 mmol) に添加する。3時間攪拌し、1N HCl を使用して約 pH=3 まで酸化し、酢酸エチルに抽出し、飽和水性塩化ナトリウムによって有機物層を洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮して、標記化合物を生じさせる (0.14 g、85%)。

MS (ES) : $m/z = 273$ [M+H]。

【0292】

調製68

2-シクロブチルアミノ-6-メタンスルホニル-イソニコチン酸

【0293】

2-シクロブチルアミノ-6-メタンスルホニル-イソニコチン酸メチルエステル

2-シクロブチルアミン (0.13 mL、1.5 mmol) を、トルエン (5 mL) 中の 2-クロロ-6-メタンスルホニル-イソニコチン酸メチルエステル (0.25 g、1.0 mmol)、酢酸パラジウム (0.022 g、0.1 mmol)、ラセミ2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル (0.062 g、0.1 mmol)、及び炭酸セシウム (0.325 g、1.0 mmol) の懸濁液に、室温で添加し、16時間80℃で加熱する。冷却し、濾過剤によって濾過し、濃縮し、精製して (15:85 から40:60 酢酸エチル:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記

化合物を生じさせる（0.225 g、90％）。

【0294】

2-シクロブチルアミノ-6-メタンスルホニル-イソニコチン酸

2N NaOH（1.26 mL）を、メタノール（5 mL）中の2-シクロブチルアミノ-6-メタンスルホニル-イソニコチン酸メチルエステル（0.24 g、0.85 mmol）に添加する。3時間攪拌し、1N HClによって約pH=3まで酸化し、酢酸エチルに抽出し、飽和水性塩化ナトリウムによって有機物層を洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濃縮して、標記化合物を生じさせる（0.19 g、86％）。

MS（ES）：m/z = 271 [M+H]。

【0295】

調製69-70の化合物は、適切なアミンを使用して、実質的に調製68に記載したように調製できる。

【0296】

【表12】

調製	化合物	MS（ES） [M+H]
69	2-ピロリジン-1-イル-6-メタンスルホニル-イソニコチン酸	271
70	2-シクロプロピルアミノ-6-メタンスルホニル-イソニコチン酸	

10

20

【0297】

調製71

2-（メタンスルホニル-メチルアミノ）-6-（メチルプロピルアミノ）-イソニコチン酸

【0298】

2-クロロ-6-（メチルプロピルアミノ）-イソニコチン酸メチルエステル

2, 6-ジクロロ-イソニコチン酸メチルエステル（5 g、24.2 mmol）、メチルプロピルアミン（3.2 g、23.06 mmol）、炭酸セシウム（10 g、31.2 mmol）、ラセミ2, 2-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1, 1-ビナフチル（1.5 g、2.43 mmol）、及び酢酸パラジウム（0.27 g、1.21 mmol）を、トルエン（50 mL）中で混合得する。アルゴンによってガス抜きし、容器を密封し、80℃で16時間加熱する。室温に冷却し、ジエチルエーテル（50 mL）によって希釈する。濾過剤によって濾過し、濃縮し、精製して（0：100から20：80酢酸エチル：ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ）、標記化合物を油として生じさせる（795 mg、13.5％）。

30

¹H NMR（CDCl₃）δ 7.00（s, 1H），6.93（s, 1H），3.92（s, 3H），3.49（t, J = 7.2 Hz, 2H），3.09（s, 3H），1.69-1.59（m, 2H），0.94（t, J = 7.6 Hz, 3H）。

40

【0299】

2-メタンスルホニルアミノ-6-（メチルプロピルアミノ）-イソニコチン酸メチルエステル

THF（30 mL）中に、メタンスルホンアミド（951 mg、10 mmol）を溶解する。水素化ナトリウム（380 mg、9.5 mmol、鉱油中で60％分散）を添加し、3時間還流し、室温まで冷却し、濃縮する。密封フラスコに、トルエン（7 mL）中の、ナトリウムメタンスルホンアミド（478 mg、4.09 mmol）、2-クロロ-6-（メチルプロピルアミノ）-イソニコチン酸メチルエステル（79 mg、3.27 mmol）、ビフェニル-2-イル-ジ-tert-ブチルホスファン（98 mg、0.33

50

mmol)、及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(150mg、0.16mmol)を充填する。アルゴンによってガス抜きし、容器を密封し、100℃で16時間加熱する。室温に冷却し、酢酸エチルによって希釈し、水、水性塩化ナトリウムによって洗浄し、濃縮し、精製して(0:100から50:50酢酸エチル:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を油として生じさせる(870mg、88%)。

MS(ES): $m/z = 302$ [M+H]。

【0300】

2-(メタンスルホニル-メチルアミノ)-6-(メチルプロピルアミノ)-イソニコチン酸メチルエステル

10

DMF(10mL)中で2-メタンスルホニルアミノ-6-(メチルプロピルアミノ)-イソニコチン酸メチルエステル87mg、2.89mmol)及びヨードメタン(0.27mL、4.33mmol)を溶解する。炭酸カリウム(639mg、4.62mmol)及び臭化テトラブチルアンモニウム(93mg、0.98mmol)を添加し、室温で1時間攪拌する。酢酸エチル(80mL)によって希釈し、10%水性炭酸カリウム(2×15mL)、0.1Nクエン酸(2×15mL)、1N塩化リチウム(2×15mL)、及び飽和水性塩化ナトリウム(15mL)によって洗浄する。有機物層を濃縮し、精製して(10:90から40:60酢酸エチル:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせる(796mg、87%)。

MS(ES): $m/z = 316$ [M+H]。

20

【0301】

2-(メタンスルホニル-メチルアミノ)-6-(メチルプロピルアミノ)-イソニコチン酸

THF(35mL)中に、2-(メタンスルホニル-メチルアミノ)-6-(メチルプロピルアミノ)-イソニコチン酸メチルエステル(796mg、2.52mmol)を溶解し、1N水酸化リチウム(12.6mL)を添加する。室温で16時間攪拌し、5N HCl(2.6mL)によって酸化し、ジエチルエーテル及び水の間で分割する。飽和水性塩化ナトリウムによってジエチルエーテル層を洗浄し、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濃縮して標記化合物を黄色い固体として生じさせる(650mg、85%)。

MS(ES): $m/z = 302$ [M+H]。

30

【0302】

調製72

2-ベンゼンスルホニル-6-(S)-sec-ブチルアミノ)-イソニコチン酸

【0303】

2-ベンゼンスルホニル-6-クロロイソニコチン酸メチルエステル

DMF(10mL)中で、2,6-ジクロロイソニコチン酸メチルエステル(1g、4.85mmol)及びナトリウムチオフエノキシド(0.64g、4.85mmol)を、室温で4時間混合する。水によって急冷し、ジクロロメタンによって抽出する。硫酸マグネシウムで、ジクロロメタン層を乾燥させ、濃縮する。クロロホルム(30mL)中で残渣を溶解し、中性アルミナ(6g)及び過酸化一硫酸カリウム(11.92g、19.39mmol)を添加する。16時間、乾留し、濃縮し、精製して(0:100から20:80酢酸エチル:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を白い固体として生じさせる(1.4g、93%)。

40

MS(ES): $m/z = 312$ [M+H]。

【0304】

2-ベンゼンスルホニル-6-(S)-sec-ブチルアミノ)-イソニコチン酸

密封管において、トルエン(50mL)中で、2-ベンゼンスルホニル-6-クロロイソニコチン酸メチルエステル(1.4g、4.49mmol)、酢酸パラジウム(0.1g、0.54mmol)、炭酸セシウム(2.19g、6.74mmol)、(S)-sec-ブチルアミン(0.36g、4.94mmol)及びラセミ2,2-ビス(ジフ

50

エニルホスフィノ) - 1, 1-ビナフチル (0.28 g、0.45 mmol) を混合する。アルゴンによってガスを抜き、フラスコを密封し、80℃で16時間加熱する。室温まで冷却し、ジエチルエーテル及び水の間で分割する。硫酸マグネシウムで有機物層を乾燥させ、濃縮し、精製して (0:100 から 20:80 酢酸エチル:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、メチルエステルを油として生じさせる (490 mg、31%)。THF (14 mL) 中で油を溶解し、1 N 水酸化リチウム (7 mL) を添加する。室温で4時間活発に攪拌し、濃縮する。ジエチルエーテル及び1 N HCl の間で残渣を分割し、有機物層を乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮して、標記化合物を白い固体として生じさせる (430 mg、91%)。

MS (ES): $m/z = [335M+H]$ 。

10

【0305】

調製73

2-sec-ブチルアミノ-6-メタンスルホニルオキシ-イソニコチン酸

【0306】

2-ベンジルオキシ-6-クロロ-イソニコチン酸メチルエステル

水素化ナトリウム (1.15 g、28.75 mmol、鉱油中で60%) を、0℃で、DMF (40 mL) 中の2, 6-ジクロロイソニコチン酸 (2 g、10.42 mmol) の懸濁液に添加する。室温まで加熱し、10分間攪拌する。ベンジルアルコール (1.35 mL、13.045 mmol) を滴状に添加し、80℃まで1時間暖める。室温まで冷却し、ジヨードメタン (2 mL) を添加し、30分間攪拌する。飽和水性塩化ナトリウムに注ぎ、酢酸エチル及び水の間で分割する。乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮し、精製して (5:95 酢酸エチル:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を無色油として生じさせる (2.3 g、79%)。

MS (ES): $m/z = 278 [M+H]$ 。

20

【0307】

2-sec-ブチルアミノ-イソニコチン酸メチルエステル

密封管を5分間ガス抜きし、トルエン (14 mL) 中に、2-ベンジルオキシ-6-クロロ-イソニコチン酸メチルエステル (1 g、3.604 mmol)、酢酸パラジウム (100 mg、0.445 mmol)、ラセミ2, 2-ビス (ジフェニルホスファニル) - [1, 1] ビナフタレニル (307 mg、0.493 mmol)、炭酸セシウム (1.2 g、3.683 mmol) 及び (R)-sec-ブチルアミン (0.5 mL、1.387 mmol) の懸濁液を添加する。105℃まで加熱し、20時間攪拌する。室温まで冷却し、濃縮し、精製して (3:97 酢酸エチル:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせる。

MS (ES): $m/z = 315 [M+H]$ 。

30

【0308】

2-sec-ブチルアミノ-6-ヒドロキシ-イソニコチン酸

メタノール (15 mL) 及び酢酸エチル (5 mL) 中で、10% Pd/C (150 mg) によって2-sec-ブチルアミノ-イソニコチン酸メチルエステル (340 mg、1.036 mmol) 溶液を処理する。混合物を、水素ガスを含むバルーン下で2.5時間攪拌する。濾過剤によって濾過し、酢酸エチルによって洗浄し、濃縮して、標記化合物を生じさせ、それを更に精製せずに、次のステップで直接使用する。

MS (ES): $m/z = 225 [M+H]$ 。

40

【0309】

2-sec-ブチルアミノ-6-メタンスルホニルオキシ-イソニコチン酸メチルエステル

0℃で、塩化メタンスルホニル (0.1 mL、1.292 mmol) を、ジクロロメタン (15 mL) 中の2-sec-ブチルアミノ-6-ヒドロキシ-イソニコチン酸 (242 mg、1.016 mmol) 及びトリエチルアミン (0.25 mL、1.793 mmol) 溶液に添加する。室温で15分間攪拌し、ジクロロメタンによって希釈し、飽和水性

50

塩化ナトリウムによって洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濃縮し、精製して（15：85酢酸エチル：ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ）、標記化合物を白い固体として生じさせる（240mg、75%）。

MS (ES) : $m/z = 303$ [M+H]。

【0310】

2-sec-ブチルアミノ-6-メタンスルホニルオキシ-イソニコチン酸

0℃で、1N水酸化リチウム（2mL）を、THF（15mL）中の2-sec-ブチルアミノ-6-メタンスルホニルオキシ-イソニコチン酸メチルエステル（235mg、0.743mmol）溶液に添加する。室温まで暖め、12時間攪拌する。5%水性HClによって約pH=3まで酸化し、酢酸エチルによって抽出し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濃縮して標記化合物を生じさせる。

MS (ES) : $m/z =$ [M+H]。

【0311】

調製74

6-フルオロ-N, N-ジプロピル-イソフタラミン酸 (isophthalamic acid)

【0312】

3-ブロモ-4-フルオロ-N, N-ジプロピルベンズアミド

3-ブロモ-4-フルオロ安息香酸（5.0g、22.8mmol）を、1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド（4.4g、22.8mmol）及びN-ヒドロキシスクシンイミド（2.6g、22.8mmol）と、ジクロロメタン（75mL）中で組み合わせ、30分間室温で攪拌する。N, N-ジプロピルアミン（4.7mL、34.3mmol）、及びトリエチルアミン（8.0mL、57.1mmol）を添加し、室温で一晩攪拌する。酢酸エチルによって希釈し、1N HCl、飽和水性炭酸カリウム、飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濃縮し、精製して（30：70酢酸エチル：ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ）、標記化合物を生じさせる。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.79-0.99 (m, 6H), 1.56-1.68 (m, 4H), 3.17-3.44 (m, 4H), 7.14 (t, 1H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.56-7.58 (m, 1H)。

【0313】

3-シアノ-4-フルオロ-N, N-ジプロピルベンズアミド

DMF（5mL）中で、3-ブロモ-4-フルオロ-N, N-ジプロピルベンズアミド（1.0g、3.3mmol）を、シアン化銅と組み合わせ、全ての出発原料が消費されるまで加熱還流する。室温まで冷却し、酢酸エチル及び飽和水性炭酸水素ナトリウムの間で分割する。有機物層を分離し、飽和水性炭酸水素ナトリウム、飽和塩化ナトリウム溶液によって洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濃縮し、精製して（20：80酢酸エチル：ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ）、標記化合物を生じさせる。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.79-0.99 (m, 6H), 1.66-1.69 (m, 4H), 3.15-3.45 (m, 4H), 7.27 (t, 1H), 7.60-7.65 (m, 2H)。

【0314】

6-フルオロ-N, N-ジプロピル-イソフタラミン酸

濃硫酸：水の3：1溶液中（5mL）で、3-シアノ-4-フルオロ-N, N-ジプロピルベンズアミド（0.52g、2.1mmol）を溶解する。出発原料が残らなくなるまで150℃で加熱する。室温まで冷却し、水に注ぎ、酢酸エチルによって抽出する。飽和水性塩化ナトリウム溶液によって有機物層を洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濃縮して、標記化合物を生じさせ、それを更に精製せずに、使用する。

MS (ES) : $m/z = 268.0$ [M+H]。

【0315】

調製75

5-(メチルプロピルカルバモイル)-イソフタル酸モノエチルエステル

【0316】

5-(メチルプロピルカルバモイル)-イソフタル酸ジエチルエステル

ジクロロメタン(50 mL)中で、ジエチル1, 3, 5-ベンゼントリカルボン酸塩(2.47 g、9.28 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(1.38 g、10.2 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド(EDCI)(1.96 g、10.2 mmol)、N-メチルプロピルアミン(1.04 mL、10.2 mmol)溶液を、室温で一晩攪拌する。ジクロロメタン(300 mL)によって希釈し、溶液を0.1 Nクエン酸(2×50 mL)、飽和水性炭酸水素ナトリウム(50 mL)及び飽和水性塩化ナトリウム(50 mL)によって抽出する。乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濃縮し、精製して(50:50酢酸エチル:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせる(2.02 g、68%)。

MS(ES): $m/z = 322$ [M+H]。

【0317】

5-(メチルプロピルカルバモイル)-イソフタル酸モノエチルエステル

5-(メチルプロピルカルバモイル)-イソフタル酸ジエチルエステル(2.02 g、6.3 mmol)、NaOH(0.25 g、6.3 mmol)及びエタノール(32 mL)溶液を、室温で一晩攪拌する。0.2 N HCl(60 mL)を添加し、酢酸エチル(2×50 mL)によって抽出する。乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濃縮し、精製して(1%酢酸で、50:50酢酸エチル:ヘキサン、次に1%酢酸で100%酢酸エチルによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を油として生じさせる(1.4 g、75%)。

MS(ES): $m/z = 294$ [M+H]。

【0318】

調製76

3-エチルカルバモイル-5-(メチルプロピルカルバモイル)-安息香酸

【0319】

3-エチルカルバモイル-5-(メチルプロピルカルバモイル)-安息香酸エチルエステル

0.75 DMF中で、5-(メチルプロピルカルバモイル)-イソフタル酸モノエチルエステル(146 mg、0.5 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(74 mg、0.55 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド(110 mg、0.55 mmol)、エチルアミン(THF中で2 N、0.275 mL、0.55 mmol)溶液を室温で一晩攪拌する。ジクロロメタン(15 mL)によって希釈し、水(5 mL)、0.1 N水性クエン酸(5 mL)、飽和水性炭酸水素ナトリウム(5 mL)及び飽和水性塩化ナトリウム(5 mL)によって洗浄する。乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濃縮して、標記化合物を生じさせる(157 mg、100%)。

MS(ES): $m/z = 321$ [M+H]。

【0320】

3-エチルカルバモイル-5-(メチルプロピルカルバモイル)-安息香酸

3-エチルカルバモイル-5-(メチルプロピルカルバモイル)-安息香酸エチルエステル(157 mg、0.5 mmol)、1 N水性水酸化リチウム(2.45 mL、2.45 mmol)及びTHF(2.45 mL)を室温で一晩攪拌する。反応物を水で希釈し、ジクロロメタンによって抽出する。5 N HClによって水性を酸化し、ジクロロメタンによって水性を抽出し、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濃縮して、標記化合物を生じさせる(106 mg、74%)。

MS (ES) : $m/z = 293$ [M+H]。

【0321】

調製77

3, 5-ビス(メチル-プロピルカルバモイル)-安息香酸

【0322】

3, 5-ビス(メチル-プロピルカルバモイル)-安息香酸エチルエステル

ジクロロメタン(2.5 mL)中で、5-(メチル-プロピルカルバモイル)-イソフタル酸モノエチルエステル(146 mg、0.5 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(68 mg、0.5 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド(96 mg、0.5 mmol)、N-メチルプロピルアミン(51 μ L、0.5 mmol)溶液を室温で一晩攪拌する。ジクロロメタン(15 mL)によって希釈し、水(5 mL)、0.1 Nクエン酸(5 mL)、飽和水性炭酸水素ナトリウム(5 mL)及び飽和水性塩化ナトリウム(5 mL)によって洗浄する。乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濃縮して、標記化合物を生じさせる(157 mg、90%)。 10

MS (ES) : $m/z = 349$ [M+H]。

【0323】

3, 5-ビス(メチル-プロピルカルバモイル)-安息香酸

3, 5-ビス(メチル-プロピルカルバモイル)-安息香酸エチルエステル(157 mg、0.45 mmol)、1 N水酸化リチウム(2.25 mL、2.25 mmol)及び THF(2.25 mL)を室温で攪拌する。反応物を水(10 mL)で希釈し、ジクロロメタン(10 mL)によって抽出する。5 N HClによって水性を酸化し、水性をジクロロメタンによって抽出し、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濃縮して、標記化合物を生じさせる(119 mg、82%)。 20

MS (ES) : $m/z = 321$ [M+H]。

【0324】

調製78

5-(メチル-プロピルカルバモイル)-イソフタル酸モノイソプロピルエステル

【0325】

5-(メチル-プロピルカルバモイル)-イソフタル酸1-エチルエステル3-イソプロピルエステル 30

5-(メチル-プロピル-カルバモイル)-イソフタル酸モノエチルエステル(146 mg、0.5 mmol)、イソプロパノール(0.75 mL)及び濃硫酸(25 μ L)の混合物を超音波で破壊し、次に結果として生じる溶液を1ヵ月間、室温で攪拌する。1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(68 mg、0.5 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド(96 mg、0.5 mmol)、及びトリエチルアミン(100 μ L)溶液を添加する。室温で一晩攪拌する。ジクロロメタン(25 mL)を添加し、0.1 Nクエン酸(5 mL)、飽和水性炭酸水素ナトリウム(10 mL)、飽和水性塩化ナトリウム(10 mL)によって洗浄し、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濃縮する(149 mg、89%)。

MS (ES) : $m/z = 336$ [M+H]。 40

【0326】

5-(メチル-プロピルカルバモイル)-イソフタル酸モノイソプロピルエステル

1:10水:イソプロパノール(2.2 mL)で、0.2 N NaOH中の5-(メチル-プロピルカルバモイル)-イソフタル酸1-エチルエステル3-イソプロピルエステル149 mg、0.4 mmolを一晩攪拌する。1 N水酸化リチウム(0.44 mL)を添加し、1時間室温で攪拌する。水によって希釈し、ジクロロメタンによって抽出する。5 N HClによって水性を酸化し、水性をジクロロメタンによって抽出し、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濃縮して、標記化合物を生じさせる(79 mg、56%)。

MS (ES) : $m/z = 308$ [M+H]。

【0327】

50

調製 79

5-ジフルオロメチル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸

【0328】

5-ヒドロキシメチル-イソフタル酸モノエチルエステル

アセトン (88 mL) 中のジエチル-5-(ヒドロキシメチル)-イソフタレート (5 g、19.8 mmol) 溶液を、エタノール (12 mL) 中の NaOH (792 mg、19.8 mmol) 溶液に添加する。4 時間後、沈殿物を回収する。沈殿物を、水 (200 mL) 中で溶解し、5 N HCl を、約 pH = 1 間で添加し、沈殿物を回収する。水性をジクロロメタンによって抽出し、抽出物を、沈殿物と組み合わせ、濃縮して、標記化合物を生じさせる (1.9 g、43%)。

MS (ES): $m/z = 225$ [M+H]。

【0329】

5-ヒドロキシメチル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸エチルエステル

ジクロロメタン (12 mL) 及び DMF (12 mL) の混合物中で、5-ヒドロキシメチル-イソフタル酸モノエチルエステル (1.9 g、8.4 mmol)、N-メチルプロピルアミン (947 μ L、9.2 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (1.24 g、9.2 mmol)、及び 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド (1.77 g、9.2 mmol) 溶液を室温で 1.5 時間攪拌する。濃縮し、精製して (50:50 酢酸エチル:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせる (950 mg、40% 収率)。

MS (ES): $m/z = 280$ [M+H]。

【0330】

5-ホルミル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸エチルエステル

5-ヒドロキシメチル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸エチルエステル (600 mg、2.15 mmol) 溶液を、ジクロロメタン (6.5 mL) 中のデスマーチンペルヨージナン (1.06 g、2.5 mmol) 混合物に滴状に添加する。追加で加熱せずに 20 分間、発熱反応混合物 (32°C) を攪拌する。反応混合物にジエチルエーテル (12 mL) 及び飽和水性炭酸水素ナトリウム (12 mL) を添加する。層を分離し、水性層をジエチルエーテル (2 $\times$ 12 mL) で洗浄する。有機物を組み合わせ、飽和水性炭酸水素ナトリウム (12 mL)、飽和水性塩化ナトリウム (12 mL) によって洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮し、精製して (50:50 酢酸エチル:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせる (0.54 g、91%)。

MS (ES): $m/z = 278$ [M+H]。

【0331】

5-ジフルオロメチル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸エチルエステル

ジクロロメタン (88 μ L) 中のビス (2-メトキシエチル) アミノ硫黄三フッ化物 (161 mg、0.73 mmol) 溶液を、ジクロロメタン (130 μ L) 中の 5-ホルミル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸エチルエステル (120 mg、0.43 mmol) 溶液に添加する。反応物を窒素下に置き、エタノール (3.5 μ L) を添加し、反応物を室温で 48 時間攪拌する。反応物を飽和水性炭酸水素ナトリウムに注ぎ、ジクロロメタンによって抽出する。乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮し、精製して (50:50 酢酸エチル:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせる (68 mg、53%)。

MS (ES): $m/z = 300$ [M+H]。

【0332】

5-ジフルオロメチル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸

5-ジフルオロメチル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸エチルエステル (68 mg、0.23 mmol)、1 N 水酸化リチウム (1.15 mL) 及び THF (1.15 mL) 溶液を室温で、週末中、攪拌する。水を添加し、ジクロロメタンによって抽

10

20

30

40

50

出する。5 N HCl (240 μ L) によって水性を酸化し、ジクロロメタンによって抽出し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮して標記化合物を生じさせる (61 mg、100%)。

【0333】

調製80

5-フルオロメチル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸

【0334】

5-フルオロメチル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸エチルエステル
ビス(2-メトキシエチル)アミノ硫黄三フッ化物 (220 mg、1.0 mmol) を、プロピレン管 (5 mL) に添加し、密封し、-78℃まで冷却し、ジクロロメタン (1 mL) 中に、0.2 mL の増分で、5-ジヒドロメチル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸エチルエステル (250 mg、0.9 mmol) 溶液を添加する。-78℃で3時間、次に室温で一晩攪拌する。反応物を、飽和水性炭酸水素ナトリウムに注ぐ。ジクロロメタンによって抽出し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮し、精製して (50:50 酢酸エチル:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせる (73 mg、29%)。

MS (ES): $m/z = 282$ [M+H]。

【0335】

5-フルオロメチル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸

5-フルオロメチル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸エチルエステル (73 mg、0.26 mmol)、1 N 水酸化リチウム (1.3 mL、1.3 mmol) 及び THF (1.3 mL) 溶液を室温で一晩攪拌する。水 (10 mL) を添加し、ジクロロメタン (3×10 mL) によって抽出する。5 N HCl (260 μ L) によって水性を酸化し、ジクロロメタン (3×10 mL) によって抽出し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮して、標記化合物を生じさせる (56 mg、85%)。

【0336】

調製81

N-メチル-N-プロピル-5-ビニル-イソフタラミン酸

【0337】

5-ブロモ-イソフタル酸モノメチルエステル

メタノール (200 mL) 中の NaOH ペレット (3.66 g、91.5 mmol) 溶液を、ジメチル-5-ブロモイソフタレート (25 g) に添加し、結果として生じた溶液一晩、室温で攪拌する。水 (300 mL) を添加し、ジクロロメタン (3×200 mL) によって抽出する。5 N HCl (20 mL) によって水性を酸化し、沈殿物を濾過し、乾燥させて、LCMS (18.2 g 粗原料) によって約6:4の比率で標記化合物及び5-ブロモ-イソフタル酸の混合物を生じさせる。

【0338】

5-ブロモ-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸メチルエステル

N-メチルプロピルアミン (5.14 g、70.4 mmol) を、ジクロロメタン (200 mL) 中の5-ブロモ-イソフタル酸モノメチルエステル及び5-ブロモ-イソフタル酸 (18.2 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (9.5 g、70.4 mmol)、及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド (13.5 g、70.4 mmol) の混合物に添加する。溶液を2時間室温で攪拌する。飽和水性塩化アンモニウム (100 mL) を添加し、混合物を1 N HCl によって酸化する。沈殿物を濾過して出し、濾液をジクロロメタンによって抽出し、有機抽出物を1 N HCl、飽和水性炭酸水素ナトリウム、飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮し、精製して (30:70 酢酸エチル:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を油として生じさせる (10.1 g、46%)。

MS (ES): $m/z = 315$ [M+H]。

【0339】

N-メチル-N-プロピル-5-ビニル-イソフタラミン酸メチルエステル

トルエン (16 mL) 中に 5-ブロモ-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸メチルエステル (2.7 g、8.6 mmol) を溶解し、溶液を窒素下に置く。2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノール (少量の結晶)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (185 g、0.16 mmol)、及びトリブチルスズ (3 g、9.5 mmol) を順次添加し、4 時間、還流する。濾過剤によって濾過し、濃縮する。ジエチルエーテル (70 mL) 及び 20% 水性フッ化カリウム (70 mL) を添加し、活発に攪拌する。ジエチルエーテル層を回収し、ジエチルエーテルによって追加の 2 回、抽出する。濃縮し、精製して (0:100 から 50:50 酢酸エチル:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせる (1.58 g、70%)。

10

【0340】

N-メチル-N-プロピル-5-ビニル-イソフタラミン酸

N-メチル-N-プロピル-5-ビニル-イソフタラミン酸メチルエステル (78 mg、0.3 mmol)、1 N 水酸化リチウム (1.5 mL、1.5 mmol) 及び THF (1.5 mL) 溶液を、室温で一晩攪拌する。水を添加し、酢酸エチルによって抽出する。5 N HCl によって水性を酸化し、酢酸エチルによって抽出し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、及び濃縮して、標記化合物を生じさせる (52 mg、70%)。

20

【0341】

調製 82

N-メチル-5-オキサゾール-2-イル-N-プロピル-イソフタラミン酸

【0342】

N-メチル-5-オキサゾール-2-イル-N-プロピル-イソフタラミン酸メチルエステル

-78°C で、n-ブチルリチウム (ヘキサン中で 1.6 M、1.25 mL、2.01 mmol) を、THF (12.6 mL) 中のオキサゾール (126 mg、1.83 mmol) 溶液に滴状に添加する。30 分間、-78°C で攪拌し、塩化亜鉛 (747 mg、5.49 mmol) 溶液をジエチルエーテル (5.5 mL) 中に添加し、0°C で 1 時間攪拌する。5-ヨード-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸メチルエステル (330 mg、0.91 mmol) 溶液を THF (5.1 mL) 中に添加し、その後テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (105 mg、0.091 mmol) を添加し、30 分間加熱還流する。酢酸エチル (40 mL) を添加し、水 (2×20 mL) によって洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮し、精製して (50:50 酢酸エチル:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせる (225 mg、82%)。

30

MS (ES): m/z = 303 [M+H]。

【0343】

N-メチル-5-オキサゾール-2-イル-N-プロピル-イソフタラミン酸

1 N 水酸化リチウム (3.0 mL、3.0 mmol) 及び THF (3.0 mL) 中の N-メチル-5-オキサゾール-2-イル-N-プロピル-イソフタラミン酸メチルエステル (225 mg、0.74 mmol) 溶液を、室温で 3 時間攪拌する。水 (40 mL) を添加し、酢酸エチル (40 mL) によって抽出する。5 N HCl によって水性を酸化し、酢酸エチル (2×40 mL) によって抽出し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮して、標記化合物を生じさせる (213 mg、100%)。

40

【0344】

調製 83

N-メチル-5-(3-メチル-[1,2,4]オキサジオール-5-イル)-N-プロピル-イソフタラミン酸

【0345】

50

N-メチル-5-(3-メチル-[1, 2, 4]オキサジオール-5-イル)-N-プロピル-イソフタラミン酸エチルエステル

ジクロロメタン(20 mL)中で、5-(メチル-プロピル-カルバモイル)-イソフタル酸モノエチルエステル(330 mg、1.13 mmol)、アセトアミドオキシム(117 mg、1.58 mmol)、及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド(303 mg、1.58 mmol)溶液を、室温で一晩攪拌する。の祝詞、精製する(2:98メタノール:ジクロロメタンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)。濃縮し、THF(30 mL)、及びTHF(43 µL、0.043 mmol)中の1 Nフッ化テトラブチルアンモニウムを添加する。溶液を30分間還流し、濃縮する。酢酸エチルを添加し、飽和水性塩化ナトリウムによって抽出し、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濃縮し、精製して(50:50酢酸エチル:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせる(135 mg、36%)

MS(ES): $m/z = 332$ [M+H]。

【0346】

N-メチル-5-(3-メチル-[1, 2, 4]オキサジオール-5-イル)-N-プロピル-イソフタラミン酸

N-メチル-5-(3-メチル-[1, 2, 4]オキサジオール-5-イル)-N-プロピル-イソフタラミン酸エチルエステル(135 mg、0.4 mmol)、1 N水酸化リチウム(1.6 mL、1.6 mmol)及びTHF(1.6 mL)溶液を室温で一晩攪拌する。1 N HCl(20 mL)を添加し、酢酸エチル(3×20 mL)によって抽出する。乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濃縮して標記化合物を生じさせる。

【0347】

調製84

N-メチル-5-オキサゾール-5-イル-N-プロピル-イソフタラミン酸

【0348】

N-メチル-5-オキサゾール-5-イル-N-プロピル-イソフタラミン酸

メタノール(3.1 mL)中の5-ホルミル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸エチルエステル(300 mg、1.08 mmol)、トシルメチルイソシアニド(254 mg、1.3 mmol)及びナトリウムメトキシド(193 mg、3.57 mmol)溶液を40℃で1時間加熱する。水を高温溶液に添加し、ジクロロメタン及び酢酸エチルによって抽出する。5 N HClによって水性を酸化し、ジクロロメタンによって抽出し、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濃縮し、精製して(0:100から4:96メタノール:ジクロロメタンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせる(203 mg、65%)。

MS(ES): $m/z = 289$ [M+H]。

【0349】

調製85

5-(2, 2-ジフルオロビニル)-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸

【0350】

トルエン-4-スルホン酸2, 2-ジフルオロビニルエステル

-78℃で、n-ブチルリチウム(ヘキサン中で1.6 M、4.9 mL、7.8 mmol)を、滴状に5分間、THF(20 mL)中の2, 2, 2-トリフルオロエチル-p-トルエンスルホネート(1.0 g、3.9 mmol)添加する。30分間攪拌し、酢酸(225 µL、3.9 mmol)を添加し、30分間攪拌する。室温に暖め、酢酸エチルを添加し、飽和水性塩化アンモニウム、及び飽和水性炭酸水素ナトリウムによって抽出する。乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濃縮し、精製して(0:100から15:85酢酸エチル:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を油として生じさせる(430 mg、47%)。

【0351】

10

20

30

40

50

5- (2, 2-ジフルオロビニル) -N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸エチルエステル

-78℃で、n-ブチルリチウム（ヘキサン中で1.6M、4.5mL、7.4mmol）を、滴状に乾燥THF（15mL）中の二塩化ジルコノセン（1.05g、3.6mmol）の混合物に添加し、1時間攪拌する。THF（3.6mL）中にトルエン-4-スルホン酸2, 2-ジフルオロビニルエステル（420mg、1.8mmol）溶液を滴状に添加する。-78℃で5分間、室温で3時間攪拌する。トリフェニルホスフィン（79mg、0.3mmol）及びトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（34mg、0.036mmol）を添加し、10分間攪拌し、5-ヨード-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸メチルエステル（722mg、2.0mmol）及びヨウ化亜鉛（1.35g、4.3mmol）を添加する。反応物を1時間還流し、室温で、一晩攪拌する。pH=7リン酸緩衝液（400mL）及び酢酸エチル（250mL）を添加する。層を分離し、飽和水性塩化アンモニウム（2×100mL）、飽和水性炭酸水素ナトリウム（2×100mL）によって洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濃縮し、精製して（25：75酢酸エチル：ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ）、標記化合物を生じさせる（187mg、35%）。

MS (ES) : m/z = 284 [M+H]。

【0352】

5- (2, 2-ジフルオロビニル) -N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸

5- (2, 2-ジフルオロビニル) -N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸エチルエステル（187mg、0.63mmol）、1N水酸化リチウム（2.5mL、2.5mmol）及びTHF（2.5mL）溶液を、室温で一晩攪拌する。酢酸エチル及び水の間で反応物を分割する。5N HClによって水性を酸化し、酢酸エチルによって抽出する。乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濃縮し、精製して（1%酢酸で、2：98から6：94メタノール：ジクロロメタンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ）、標記化合物を生じさせる（78mg、44%）。

MS (ES) : m/z = 284 [M+H]。

【0353】

調製86

N-メチル-5- (2-メチルピロリジン-1-カルボニル) -N-プロピル-イソフタラミン酸

【0354】

N-メチル-5- (2-メチルピロリジン-1-カルボニル) -N-プロピル-イソフタラミン酸エチルエステル

2-メチルピロリジン（204mg、2.4mmol）を、ジクロロメタン（8mL）中の5- (メチル-プロピルカルバモイル) -イソフタル酸モノエチルエステル（640mg、2.18mmol）溶液に添加し、その後1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（20mg、0.15mmol）、及びジイソプロピルカルボジイミド（375μL、2.4mmol）を添加する。溶液を室温で週末中、攪拌する。酢酸エチル（25mL）を添加し、飽和水性塩化アンモニウム（2×10mL）、飽和水性炭酸水素ナトリウム（10mL）、飽和水性塩化ナトリウム（10mL）によって洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濃縮し、精製して（50：50酢酸エチル：ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ）、標記化合物を油として生じさせる（218mg、28%）。

MS (ES) : m/z = 361 [M+H]。

【0355】

N-メチル-5- (2-メチルピロリジン-1-カルボニル) -N-プロピル-イソフタラミン酸

N-メチル-5- (2-メチルピロリジン-1-カルボニル) -N-プロピル-イソフタラミン酸エチルエステル（218mg、0.6mmol）、1N水酸化リチウム（2.4mL、2.4mmol）、及びTHF（2.4mL）溶液を室温で一晩攪拌する。50

10

20

30

40

50

m L 水を添加し、ジクロロメタン (3 × 10 m L) によって抽出する。1 N H C l (3 m L) によって水性を酸化し、ジクロロメタン (3 × 10 m L) によって抽出する。乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮して、標記化合物を生じさせる (216 m g、100%)。

M S (E S) : m / z = 333 [M + H]。

【0356】

調製87

5 - (3, 3 - ジフルオロピリジン - 1 - カルボニル) - N - メチル - N - プロピル - イソフタラミン酸

【0357】

10

3, 3 - ジフルオロピリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

エタノール (270 μ L) を、ポリプロピレン管において、ジクロロメタン中の 3 - オキソピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (3.36 g、18.2 m m o l) 及びビス (2 - メトキシエチル) アミノ硫黄三フッ化物 (6.85 g、31 m m o l) 溶液に添加する。室温で一晩、発熱反応物を撹拌する。ジクロロメタン (100 m L) を添加し、飽和水性炭酸水素ナトリウム (2 × 20 m L)、飽和水性塩化ナトリウム (20 m L) によって洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮し、精製して (5 : 95 アセトン : ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を油として生じさせる (2.18 g、58%)。

M S (E S) : m / z = 347 [M + H]。

20

【0358】

塩酸 3, 3 - ジフルオロピリジン

塩化水素 (1, 4 - ジオキサン中で 4 N、65 m L) 中の 3, 3 - ジフルオロピリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (2.18 g、10.5 m m o l) 溶液を室温で撹拌する。濃縮して、標記化合物を生じさせる (1.5 g、97%)。

【0359】

5 - (3, 3 - ジフルオロピリジン - 1 - カルボニル) - N - メチル - N - プロピル - イソフタラミン酸エチルエステル

5 - (メチル - プロピルカルバモイル) - イソフタル酸モノエチルエステル (667 m g、2.3 m m o l) を、1 : 1 : 5 t e r t - ブタノール : アセトニトリル : ジクロロメタン (23 m g、2.3 m m o l) の 0.1 N 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール溶液中に溶解する。溶液を室温で5分間撹拌し、塩酸 3, 3 - ジフルオロピリジン (331 m g、2.3 m m o l) 及びトリエチルアミン (640 μ L、4.6 m m o l) を添加する。反応物を室温で2時間撹拌し、酢酸エチル (100 m L) を添加し、飽和水性塩化アンモニウム (2 × 30 m L)、飽和水性塩化ナトリウム (30 m L) によって洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮し、精製して (50 : 50 酢酸エチル : ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせる (270 m g、31%)。

30

M S (E S) : m / z = 283 [M + H]。

【0360】

40

5 - (3, 3 - ジフルオロピリジン - 1 - カルボニル) - N - メチル - N - プロピル - イソフタラミン酸

5 - (3, 3 - ジフルオロピリジン - 1 - カルボニル) - N - メチル - N - プロピル - イソフタラミン酸エチルエステル (270 m g、0.71 m m o l)、1 N 水酸化リチウム (192 m g、4.81 m m o l) 及び T H F (2.0 m L) 溶液を、室温で4時間撹拌する。10 m L 水を添加し、1 N H C l (2 m L) によって酸化し、ジクロロメタン (3 × 10 m L) によって抽出し、乾燥させ (硫酸ナトリウム)、濃縮して、標記化合物を生じさせる (262 m g、100%)。

【0361】

調製88

50

5-クロロ-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸

【0362】

5-クロロ-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸

アセトン (10 mL) 中に、市販の 5-クロロイソフタル酸ジメチルエステル (1.0 g、4.37 mmol) を溶解し、メタノール (2 mL) 中に NaOH (192 mg、4.81 mmol) 溶液を添加する。3 時間攪拌し、濃縮する。ジエチルエーテル及び水の間で残渣を分割する。水層を約 pH = 1 まで酸化し、沈殿物、5-クロロイソフタル酸モノメチルエステル (675 mg、72%) を回収する。DMF (20 mL) 中に 5-クロロイソフタル酸モノメチルエステル (459 mg、2.13 mmol) を溶解し、1- (3-ジメチルアミノプロピル) - 3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド (513 g、2.67 mmol) 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (360 mg、2.67 mmol) を添加する。室温で 1 時間攪拌し、メチルプロピルアミン (584 mg、8.0 mmol) を添加する。室温で 2 時間攪拌し、酢酸エチルによって希釈し、10% 水性炭酸カリウム、0.1 N クエン酸、1 N 水酸化リチウム及び飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄し、濃縮する。残渣を THF (30 mL) 中に溶解し、1 N 水酸化リチウム (10 mL、10 mmol) を添加する。室温で 3 時間攪拌し、1 N HCl 添加によって約 pH = 1 まで酸化する。ジエチルエーテルによって抽出し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮して、標記化合物を生じさせる。

MS (ES) : $m/z = 256.1$ [M+H]。

【0363】

調製 89

N, N-ジプロピル-イソフタラミン酸

【0364】

イソフタル酸モノメチルエステル (2.25 g、12.5 mmol)、1- (3-ジメチルアミノプロピル) - 3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド (2.88 g、15 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (2.02 g、15 mmol)、及びトリエチルアミン (3.03 g、30 mmol) を、THF (50 mL) 及び DMF (20 mL) 中に溶解する。室温で 15 分間攪拌し、ジプロピルアミン (1.52 g、15 mmol) を添加する。室温で 16 時間攪拌し、酢酸エチルによって希釈する。10% 水性炭酸カリウム、0.1 N クエン酸、1 N 塩化リチウム及び飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄し、濃縮する。残渣を THF (60 mL)、メタノール (18 mL) 及び水 (9 mL) 中で溶解する。水酸化リチウム (2.1 g、50 mmol) を添加し、室温で 16 時間攪拌し、濃縮する。ジエチルエーテル及び 1 N HCl の間で残渣を分割する。乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮して、標記化合物を固体として生じさせる。

MS (ES) : $m/z = 250.2$ [M+H]。

【0365】

調製 90

N-メチル-5-プロポキシ-N-プロピル-イソフタラミン酸

【0366】

5-プロポキシ-イソフタル酸モノメチルエステル

DMF (20 mL) 中で、市販の 5-ヒドロキシ-イソフタル酸ジメチルエステル (1.0 g、4.8 mmol)、炭酸カリウム (5.25 g、38 mmol) 及びヨードプロパン (1.36 g、8.0 mmol) を、70 °C で 8 時間加熱する。室温まで冷却し、酢酸エチル及び 10% 水性炭酸カリウムの間で分割する。酢酸エチル層を 1 N 塩化リチウム、飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮する。アセトン (10 mL) 中に残渣を溶解し、メタノール (2 mL) 中に NaOH (192 mg、4.80 mmol) 溶液を添加する。室温で 16 時間攪拌し、濃縮する。ジエチルエーテル及び 0.1 N クエン酸の間で分割し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮して、標記化合物を生じさせる。

MS (ES) : $m/z = 239.0$ [M+H]。

【0367】

N-メチル-5-プロポキシ-N-プロピル-イソフタラミン酸

DMF (15 mL) 中で、5-プロポキシ-イソフタル酸モノメチルエステル (500 mg、2.10 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド (403 g、2.10 mmol)、及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (283 mg、2.10 mmol) を、室温で1時間混合する。メチル-プロピルアミン (438 mg、6.0 mmol) を添加し、室温で16時間攪拌する。酢酸エチルによって希釈し、10%水性炭酸カリウム、0.1 N クエン酸、1 N 塩化リチウム及び飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄する。乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮し、精製して (20:80 から 30:70 酢酸エチル:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、カルボキサミドを生じさせる。THF (10 mL) 中に残渣 (265 mg、0.90 mmol) を溶解し、1 N 水酸化リチウム (5 mL、5 mmol) を添加し、室温で16時間攪拌する。1 N HCl によって約 pH=1 まで溶液を酸化し、酢酸エチルによって抽出し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮して、標記化合物を固体として生じさせる。

MS (ES): m/z = 280.0 [M+H]。

【0368】

調製91

5-メタンスルホニル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸

【0369】

5-メタンスルホニル-イソフタル酸ジメチルエステル

水 (10 mL) 中に、亜硫酸ナトリウム (1.7 g、13.51 mmol) 及び炭酸水素ナトリウム (1.2 g、14.19 mmol) を溶解する。5-クロロスルホニル-イソフタル酸ジメチルエステル (2.0 g、6.76 mmol) 及びエタノール (2 mL) を添加する。50℃に2時間、加熱し、濃縮し、固体を乾燥させる。DMF (40 mL) 及びヨードメタン (4.56 g、32 mmol) を添加し、室温で3時間攪拌する。酢酸エチルによって希釈し、10%水性炭酸カリウム、1 N 塩化リチウム及び飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄する。乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮して、標記化合物を固体として生じさせる。

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.93 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 4.00 (s, 6H), 3.13 (s, 3H)。

【0370】

5-メタンスルホニル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸

アセトン (16 mL) 中に5-メタンスルホニル-イソフタル酸ジメチルエステル (1.45 g、5.33 mmol) を溶解し、メタノール (2.5 mL) 中にNaOH (210 mg、5.33 mmol) 溶液を添加する。室温で1時間攪拌し、濃縮する。ジエチルエーテル及び水の間で分割する。1 N HCl によって約 pH=1 まで水層を酸化する。白い沈殿物を回収し、乾燥させる。DMF (20 mL) 中に沈殿物 (500 mg、1.95 mmol) を溶解し、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド (374 mg、1.95 mmol) 及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (263 mg、1.95 mmol) を添加し、室温で40分間攪拌する。メチル-プロピルアミン (568 mg、7.78 mmol) を添加し、室温で14時間攪拌する。酢酸エチルによって希釈し、10%水性炭酸カリウム、0.1 N クエン酸、1 N 水酸化リチウム及び飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄する。乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮し、精製して (50:50 から 0:100 酢酸エチル:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、アミドエステル中間体を生じさせる (340 mg)。THF (10 mL) 中で溶解し、1 N 水酸化リチウム (5 mL、5 mmol) を添加する。室温で3時間攪拌し、1 N HCl (20 mL) に注ぐ。酢酸エチルによって抽出し、飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濾過し、濃縮して、標記化合物を固体として生じさせる。

MS (ES) : $m/z = 300.1$ [M+H]。

【0371】

調製92

5-ジメチルスルファモイルーイソフタル酸モノメチルエステル

【0372】

THF (10 mL) 中に、市販の5-クロソスルホニルーイソフタル酸ジメチルエステル (422 mg、1.43 mmol) を溶解し、ジメチルアミン (THF 中で 2.0 M、2.5 mL、5 mmol) を添加する。室温で3時間攪拌し、酢酸エチルによって抽出し、10%水性炭酸カリウム、0.1 N クエン酸及び飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄する。乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濾過し、濃縮する。アセトン (10 mL) 及びメタノール (5 mL) 中に残渣を溶解する。メタノール (0.7 mL) 中に NaOH (60 mg、1.43 mmol) 溶液を添加する。室温で16時間攪拌し、1 N HCl によって約 pH = 1 まで酸化する。酢酸エチル及び水の間で分割し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮して、標記化合物を生じさせる。 10

MS (ES) : $m/z = 288.0$ [M+H]。

【0373】

調製93

N-メチル-5-(2-メチルプロペニル)-N-プロピル-イソフタラミン酸

【0374】

5-(2-メチルプロペニル)-イソフタル酸ジエチルエステル 20

ジクロロメタン (30 mL) 中に、市販の5-ヒドロキシメチル-イソフタル酸ジエチルエステル (2.0 g、7.91 mmol) を溶解し、この溶液を、ジクロロメタン (30 mL) 中のデスーマーチンペルヨージナン (3.69 g、8.71 mmol) に添加する。30分間室温で攪拌し、チオ硫酸ナトリウム (25 g) を含む飽和水性炭酸水素ナトリウム (100 mL) に注ぐ。ジエチルエステル (200 mL) によって抽出し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮し、精製して (20:80 酢酸エチル:ヘキサンによって洗浄するシリカゲルプラグ)、アルデヒドを生じさせる。THF (40 mL) 中に、ヨウ化イソプロピルトリフェニルホスホニウム (4.76 g、11 mmol) を懸濁する。カリウム tert-ブトキシド (1.23 g、11 mmol) を添加し、次に上記で調製されたアルデヒド溶液を、THF (40 mL) に添加する。室温で30分間攪拌し、水及び酢酸エチルによって希釈する。有機物層を飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮し、精製して (0:100 から 5:95 酢酸エチル:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を油として生じさせる (353 mg、25%)。 30

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.49 (s, 1H), 8.07 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.40 (q, J = 6.8 Hz, 4H), 1.93 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.41 (t, J = 6.8 Hz, 6H)。

【0375】

N-メチル-5-(2-メチルプロペニル)-N-プロピル-イソフタラミン酸

アセトン (10 mL) 中に、5-(2-メチルプロペニル)-イソフタル酸ジエチルエステル (535 mg、1.94 mmol) を溶解し、メタノール (2 mL) 中に NaOH (77 mg、1.94 mmol) 溶液を添加する。室温で2日間攪拌し、濃縮する。水中に溶解し、ジエチルエーテルによって洗浄する。1 N HCl によって約 pH = 1 まで水層を酸化し、ジクロロメタンによって抽出する。硫酸マグネシウムでジクロロメタン層を乾燥させ、濾過し、濃縮する。DMF (10 mL) 中に残渣を溶解し、1-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-3-エチル-カルボジイミドヒドロクロリド (409 mg、2.13 mmol) 及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (288 mg、2.13 mmol) を添加する。30分後、DMF (2 mL) 中に、メチル-プロピル-アミン (283 mg、3.87 mmol) 及びトリエチルアミン (665 mg、6.58 mmol) を添加する。室温で1時間攪拌し、酢酸エチルによって希釈する。10%水性炭酸カリウム、0 40 50

． 1 N クエン酸、1 N 水酸化リチウム及び飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄し、濃縮する。THF (20 mL) 中で残渣を溶解し、1 N 水酸化リチウム (10 mL、10 mmol) を添加する。室温で4時間攪拌し、1 N HCl によって約 pH = 1 まで酸化する。ジクロロメタンによって抽出し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濾過し、濃縮して、標記化合物を固体として生じさせる (220 mg、41%)。

MS (ES) : $m/z = 276.1$ [M+H]。

【0376】

調製94

6-フルオロ-5-メタンスルホニル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸

【0377】

10

3-ブロモ-5-クロルスルホニル-4-フルオロ安息香酸

クロルスルホン酸 (15 mL) 中の3-ブロモ-4-フルオロ安息香酸 (6.25 g、26.2 mmol) を、125℃で120時間加熱する。室温まで冷却し、約125 mL 氷水に滴状に添加する。標記化合物として濾過した固体を回収する。

MS (ES) : $m/z = 317.1$ [M+H]。

【0378】

3-ブロモ-4-フルオロ-5-メタンスルホニル安息香酸

75℃で、水 (20 mL) 中のチオ亜硫酸ナトリウム (2.6 g、20.7 mmol) 及び炭酸水素ナトリウム (1.74 g、20.7 mmol) に、3-ブロモ-5-クロルスルホニル-4-フルオロ安息香酸 (6.25 g、19.7 mmol) を分割して5分間、添加する。1時間後、室温まで冷却し、クロロ酢酸 (5.29 g、56 mmol) 及び NaOH (1.18 g、29.5 mmol) を添加し、16時間還流する。室温まで冷却し、標記化合物を固体として回収する。

20

MS (ES) : $m/z = 297.1$ [M+H]。

【0379】

3-ブロモ-4-フルオロ-5-メタンスルホニル-N-メチル-N-プロピル-ベンズアミド

DMF (20 mL) 中で、3-ブロモ-4-フルオロ-5-メタンスルホニル安息香酸 (1.6 g、5.04 mmol)、1-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-3-エチル-カルボジイミドヒドロクロリド (968 mg、5.04 mmol) 及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (680 mg、5.04 mmol) を、室温で20分間混合する。メチル-プロピルアミン (368 mg、5.04 mmol) 及びトリエチルアミン (520 mg、15.1 mmol) を添加し、室温で1時間攪拌する。酢酸エチルによって希釈し、10%水性炭酸カリウム、0.1 N クエン酸、1 N 塩化リチウム及び飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄し、濃縮し、精製して (10:90 から 50:50 酢酸エチル:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を油として生じさせる。

30

MS (ES) : $m/z = 352.0$ 、 354.0 [M+H]。

【0380】

6-フルオロ-5-メタンスルホニル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸

40

3-ブロモ-4-フルオロ-5-メタンスルホニル-N-メチル-N-プロピル-ベンズアミド (1.36 g、3.86 mmol)、酢酸パラジウム (337 mg、1.5 mmol)、及び1,4-ビス(ジフェニルホスフィノ)-ブタン (1.35 g、3.17 mmol) を、DMSO (60 mL)、tert-ブタノール (40 mL)、トリエチルアミン (3.88 mL) 及び水 (0.22 mL) 中で、一酸化炭素の雰囲気 (100 psi) 下で、90℃で18時間、混合する。室温まで冷却し、活路化する。混合物を水に注ぎ、酢酸エチルによって徹底的に洗浄する。有機物層を、10%水性炭酸カリウムによって抽出する。水性層を酸化し、酢酸エチルによって抽出する。乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮して、標記化合物を生じさせる。

MS (ES) : $m/z = 318.0$ [M+H]。

50

【0381】

調製95

5-(メタンスルホニル-メチルアミノ)-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸

【0382】

5-アミノ-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸メチルエステル

ジクロロメタン(100 mL)中で、5-ニトロ-イソフタル酸モノメチルエステル(3.0 g、13.32 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド(3.20 g、16.65 mmol)及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(2.25 g、16.65 mmol)を、室温で20分間混合する。プロピルメチルアミン(1.46 g、16.65 mmol)及びトリエチルアミン(3.36 g、33.3 mmol)を添加する。室温で、1時間攪拌し、酢酸エチルによって希釈し、10%水性炭酸カリウム、1 Nクエン酸、飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄し、濃縮する。エタノール(100 mL)中に溶解し、エタノール(10 mL)中の10% Pd/C(300 mg)のスラリーを添加し、バルーンを使用して水素雰囲気下に置き、一晚攪拌する。窒素によって洗い、濾過し、濃縮して、標記化合物を油として生じさせる。MS(ES): $m/z = 251.1$ [M+H]。

10

【0383】

5-メタンスルホニルアミノ-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸メチルエステル

20

ジクロロメタン(20 mL)中で、5-アミノ-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸メチルエステル(1.64 g、6.55 mmol)を溶解し、ピリジン(620 mg、6.88 mmol)及び塩化メタンスルホニル(788 mg、6.88 mmol)を添加する。室温で72時間攪拌し、ジクロロメタンによって希釈し、0.1 Nクエン酸及び飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄する。乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濃縮して、標記化合物を油として生じさせる。

MS(ES): $m/z = 329.1$ [M+H]。

【0384】

5-(メタンスルホニル-メチルアミノ)-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸メチルエステル

30

DMF(10 mL)中で、5-メタンスルホニルアミノ-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸メチルエステル(2.09 g、6.36 mmol)、ヨードメタン(1.35 g、9.55 mmol)、炭酸カリウム(1.38 g、10 mmol)及び臭化テトラブチルアンモニウム(206 mg、0.64 mmol)を、室温で30分間混合する。酢酸エチルによって希釈し、10%水性炭酸カリウム、1 N塩化リチウム及び飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄する。乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濃縮し、精製して(0:100から40:60酢酸エチル:ジクロロメタンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を油として生じさせる。

MS(ES): $m/z = 343.1$ [M+H]。

【0385】

40

5-(メタンスルホニル-メチルアミノ)-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸

THF(80 mL)中で、5-(メタンスルホニル-メチルアミノ)-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸メチルエステル(1.09 g、3.18 mmol)を溶解し、1 N NaOH(16 mL、16 mmol)を添加する。室温で16時間攪拌し、5 N HCl(5 mL)を添加する。酢酸エチルによって希釈し、飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄し、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濃縮して、標記化合物を生じさせる。

MS(ES): $m/z = 329.1$ [M+H]。

【0386】

調製96

50

5-アセチルアミノ-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸メチルエステル

【0387】

5-アセチルアミノ-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸メチルエステル

ジクロロメタン (20 mL) 中で、5-アミノ-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸メチルエステル (1.64 g、6.55 mmol) を溶解し、トリエチルアミン (0.993 g、9.83 mmol) を、次に塩化アセチル (772 mg、9.83 mmol) を添加する。室温で1時間攪拌し、N,N-ジメチルアミノプロピルアミン (0.5 mL) を添加し、10分間攪拌し、ジクロロメタンによって希釈し、1N HCl 及び飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄する。乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濾過し、濃縮して、標記化合物を固体として生じさせる。

10

MS (ES) : $m/z = 293.1$ [M+H]。

【0388】

5-アセチルアミノ-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸メチルエステル

THF (20 mL) 中で、5-アセチルアミノ-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸メチルエステル (1.35 g、4.62 mmol) を溶解し、水素化ナトリウム (0.222 g、5.54 mmol、鉱油中で60%分散) を添加する。ヨードメタン (977 mg、6.93 mmol) を添加し、室温で一晩攪拌する。酢酸エチル及び10%水性炭酸カリウムの間で分割し、飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮し、精製して (0:100から5:95メタノール:ジクロロメタンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、N-メチルアミドを生じさせる。THF (60 mL) 中で残渣を溶解し、1N水酸化リチウム (20 mL) を添加する。室温で、週末中攪拌する。1N HCl によって約 pH=1 まで酸化し、ジエチルエーテルによって抽出する、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮する。ジクロロメタン (20 mL) 中で残渣を溶解し、塩化アセチル (1 mL) を添加する。1時間攪拌し、0.1N HCl 及び飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄する。乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮して、標記化合物を固体として生じさせる。

20

MS (ES) : $m/z = 293.1$ [M+H]。

【0389】

調製97

5-ヒドロキシメチル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸

30

【0390】

5-ヒドロキシメチル-イソフタル酸モノエチルエステル

市販の5-ヒドロキシメチル-イソフタル酸ジエチルエステル (5 g、19.8 mmol) 及び NaOH (0.79 g、19.8 mmol) を、エタノール (100 mL) に添加する。4時間、室温で攪拌する。濃縮し、残渣を水 (100 mL) 及びジエチルエーテル (100 mL) に注ぐ。水性層を分離し、それをジエチルエーテル (40 mL) によって洗浄する。5N HCl によって約 pH=1 まで水性層を酸化する。酢酸エチル (3×40 mL) によって酸性溶液を抽出する。組み合わせた有機物層を、水、飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄し、乾燥させ (硫酸ナトリウム)、濃縮して、標記化合物を固体として生じさせる (3.3 g、74%)。

40

MS (ES) : $m/z = 225$ [M+H]。

【0391】

5-ヒドロキシメチル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸エチルエステル

ジクロロメタン (40 mL) 及び DMF (4 mL) 中で、5-ヒドロキシメチル-イソフタル酸モノエチルエステル (3.3 g、14.7 mmol)、N-メチルプロピルアミン (1.5 mL、14.7 mmol)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド (2.8 g、14.7 mmol) 及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (2.0 g、14.7 mmol) を混合する。室温で3時間攪拌する。濃縮し、酢酸エチル (150 mL) 中で再度溶解する。飽和水性炭酸水素ナトリウム、飽和塩化アンモニウム溶液、水、飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄し、乾燥

50

させ（硫酸ナトリウム）、濃縮し、精製して（酢酸エチル及びヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ）、標記化合物を生じさせる（2.5 g、61%）。

MS (ES) : $m/z = 280$ [M+H]。

【0392】

5-ヒドロキシメチル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸

THF (5 mL) 中で、5-ヒドロキシメチル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸エチルエステル (1.0 g、3.6 mmol)、1N NaOH (25 mL) を混合する。室温で一晩攪拌する。ジエチルエーテル (2×20 mL) によって洗浄する。5N HCl によって水性層を約 pH=2 まで酸化する。酢酸エチル (2×20 mL) によって抽出し、濃縮し、精製して（酢酸エチル及びヘキサン中で1%酢酸によって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ）、標記化合物を生じさせる (0.80 g、89%)。

MS (ES) : $m/z = 252$ [M+H]。

【0393】

調製 98

5-イソプロポキシメチル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸

【0394】

5-イソプロポキシメチル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸エチルエステル

-35 から -45 °C で、ジクロロメタン (1.8 mL)、ピリジン (56 µL、0.7 mmol)、及びトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (97 µL、0.58 mmol) を、フラスコに混合する。-40 °C で、予め混合した 5-ヒドロキシメチル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸エチルエステル (65 mg、0.23 mmol) を、ジクロロメタン (4 mL) 中に滴状に添加する。5 分間攪拌し、イソプロピルアルコール (2 mL) によって急冷する。反応混合物を、ジクロロメタン (10 mL) によって希釈し、水 (2×10 mL) によって洗浄し、濃縮して、標記化合物を生じさせ、更に精製せずに、次のステップで直接使用する。

MS (ES) : $m/z = 322$ [M+H]。

【0395】

5-イソプロポキシメチル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸

5N NaOH (1 mL) 及びメタノール (2 mL) 中で、粗 5-イソプロポキシメチル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸エチルエステル (0.23 mmol) を溶解する。室温で 15 分間攪拌し、メタノールを濃縮し、水 (20 mL) 中で残渣を再度溶解する。ジエチルエーテル (2×10 mL) によって洗浄し、5N HCl によって約 pH=1 まで水性層を酸化する。ジクロロメタンによって抽出して、標記化合物を生じさせる。

MS (ES) : $m/z = 294$ [M+H]。

【0396】

調製 99

5-イソプロポキシ-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸

【0397】

5-イソプロポキシ-イソフタル酸ジメチルエステル

アセトン (20 mL) 中で、5-ヒドロキシ-イソフタル酸ジメチルエステル (4 g、19.0 mmol)、2-ヨードプロパン (10.2 mL、101 mmol)、及び炭酸カリウム (4 g、28.9 mmol) を、60 °C で一晩攪拌する。室温まで冷却し、酢酸エチル (100 mL) 及び 5% 水性塩化アンモニウム溶液 (100 mL) に注ぐ。有機物層を分離し、水、飽和水性塩化ナトリウムによってそれを洗い、乾燥させ（硫酸ナトリウム）、濃縮して、標記化合物を生じさせ、それを更に精製せずに、次のステップで直接使用する。

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.24 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 2H), 4.68-4.62 (m, 1H), 3.93 (s, 6H), 1.35 (d, J=6

10

20

30

40

50

H z, 6 H)。

【0398】

5-イソプロポキシ-イソフタル酸モノメチルエステル

メタノール (100 mL) 及び水 (2 mL) 中で、5-イソプロポキシ-イソフタル酸ジメチルエステル (3.7 g、14.7 mmol) 及び NaOH (0.56 g、14 mmol) を、一晚室温で攪拌する。メタノールを濃縮し、ジエチルエーテル (100 mL) 及び水 (100 mL) 中で残渣を再度溶解する。層を分離し、ジエチルエーテルによって洗浄する。ジエチルエーテル層を濃縮し、5-イソプロポキシ-イソフタル酸ジメチルエステル (0.45 g) を回収する。組み合わせた有機物層を飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄し、乾燥させ (硫酸ナトリウム)、濃縮して、標記化合物を生じさせる (3.0 g、86%)。

MS (ES) : $m/z = 237$ [M+H]。

【0399】

5-イソプロポキシ-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸メチルエステル

ジクロロメタン (50 mL) 中で、5-イソプロポキシ-イソフタル酸モノメチルエステル (3 g、12.7 mmol)、メチルプロピルアミン (1.3 mL、12.7 mmol)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド (2.4 g、12.7 mmol) 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (1.7 g、12.7 mmol) を混合し、一晚室温で攪拌する。ジクロロメタン (50 mL) によって希釈し、水、5%水性塩化アンモニウム溶液、5%水性炭酸水素ナトリウム溶液によって洗浄し、乾燥させ (硫酸ナトリウム)、濃縮して、標記化合物を生じさせ、それを更に精製せずに、直接使用する。

MS (ES) : $m/z = 294$ [M+H]。

【0400】

5-イソプロポキシ-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸

1 N 水酸化リチウム (50 mL) 及び THF (50 mL) 中で、粗 5-イソプロポキシ-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸エチルエステル (12.7 mmol) を溶解する。室温で 4 時間攪拌する。水 (100 mL) によって希釈する。ジエチルエーテル (3×30 mL) によって洗浄し、5 N HCl によって約 pH=1 まで水性層を酸化する。酢酸エチルによって抽出して、標記化合物を生じさせる (2つのステップにわたって 3.1 g、87%)。

MS (ES) : $m/z = 280$ [M+H]。

【0401】

調製 100-101 の化合物は、アミンとしてピロリジン又はピペリジンを使用して、実質的に調製 99 に記載したように調製できる。

【0402】

【表 13】

調製	化合物	MS (ES) [M+H]
100	N-メチル-N-プロピル-5-(ピロリジン-1-カルボニル)-イソフタラミン酸	319
101	N-メチル-5-(ピペリジン-1-カルボニル)-N-プロピル-イソフタラミン酸	333

【0403】

調製 102

5-メトキシメチル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸

【0404】

5-メトキシメチル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸エチルエステル

THF (20 mL) 中で、5-メトキシメチル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸エチルエステル (1.1 g、3.9 mmol) を攪拌する。水素化ナトリウム (0.78 g、鈹油中で60%) 及びヨードメタン (729 μ L、11.7 mmol) を添加する。室温で3時間攪拌する。濃縮して、標記化合物を生じさせ、それを更に精製せずに、次のステップで直接使用する。

MS (ES) : $m/z = 294$ [M+H]。

【0405】

5-メトキシメチル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸

5N NaOH (2 mL) 及び水 (10 mL) 中で、粗5-メトキシメチル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸エチルエステル (3.9 mmol) を溶解する。ジクロロメタンによって洗浄し、5N HCl によって約 pH = 2 まで水性層を酸化する。ジクロロメタンによって抽出し、濃縮して、標記化合物を生じさせる (0.96 g、93%)。MS (ES) : $m/z = 266$ [M+H]。

【0406】

調製 103

5-[1, 3] ジオキソラン-2-イル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸

【0407】

5-ホルミル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸エチルエステル

氷浴において、ジクロロメタン (20 mL) 中で、5-ヒドロキシメチル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸エチルエステル (2.8 g、10 mmol)、及びデスマーチンペルヨージナン (5.1 g、12 mmol) を混合する。混合物を一晩、室温で攪拌する。ジクロロメタン (50 mL) によって希釈し、それを、5% 水性炭酸水素ナトリウム溶液 (50 mL) 中で、予め混合したチオ硫酸ナトリウム (1.5 g) によって急冷する。スラリーを濾過剤によって濾過し、有機物層を分離する。乾燥させ (硫酸ナトリウム)、濃縮し、精製して (50 : 50 酢酸エチル : ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせる (2.2 g、79%)。

MS (ES) : $m/z = 278$ [M+H]。

【0408】

5-[1, 3] ジオキソラン-2-イル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸

THF (5 mL) 中で、5-ホルミル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸エチルエステル (580 mg、2.1 mmol)、エタン-1, 2-ジオール (0.35 mL、6.3 mmol)、及び三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート (0.2 mL、1.6 mmol) を混合し、1.5 時間攪拌する。追加のエタン-1, 2-ジオール (0.35 mL、6.3 mmol) を添加し、20 分間攪拌する。1N NaOH (10 mL) を添加し、1 時間攪拌する。追加の 5N NaOH (1 mL) を添加し、30 分間攪拌する。水 (10 mL) によって反応混合物を希釈し、ジエチルエーテル (2 $\times$ 10 mL) によって洗浄する。0.5N HCl によって約 pH = 5 まで水性層を酸化する。ジクロロメタン (3 $\times$ 20 mL) によって抽出し、乾燥させ (硫酸ナトリウム)、濃縮して、標記化合物を粗残渣として生じさせ、それを更に精製せずに、次のステップで使用する。

MS (ES) : $m/z = 294$ [M+H]。

【0409】

調製 104-107 の化合物は、適切なジオール又はチオールを使用して、実質的に調製 103 に記載したように調製できる。

【0410】

【表 1 4】

調製	化合物	MS (ES) [M+H]
1 0 4	5-[1, 3] ジオキサソ-2-イル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸	
1 0 5	5-[1, 3] ジチオラソ-2-イル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸	
1 0 6	5-[1, 3] ジチアソ-2-イル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸	
1 0 7	N-メチル-5-[1, 3] オキサチオラソ-2-イル-N-プロピル-イソフタラミン酸	3 1 0

10

【0 4 1 1】

調製 1 0 8

5-シクロプロパンカルボニル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸

【0 4 1 2】

5-(シクロプロピル-ヒドロキシメチル)-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸エチルエステル

20

臭化シクロプロピルマグネシウム (THF 中で 0.8 M、1.3 mL、1.02 mmol) を滴状に、THF (5 mL) 中で、5-ホルミル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸エチルエステル (283 mg、1.02 mmol) 溶液に -10℃ で添加する。0℃ で 1.5 時間攪拌した後、温度を 5℃ 未満に維持しながら、混合物を、5% 水性塩化アンモニウム溶液によって希釈する。酢酸エチル (3×30 mL) によって抽出し、乾燥させ (硫酸ナトリウム)、濃縮し、精製して (酢酸エチル及びヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせる (122 mg、38%)。MS (ES) : m/z = 320 [M+H]。

【0 4 1 3】

5-シクロプロパンカルボニル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸エチルエステル

30

CDCl₃ (5 mL) 中で、5-(シクロプロピル-ヒドロキシメチル)-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸エチルエステル (122 mg、0.38 mmol) 及びデスーマーチンペルヨージナン (245 mg、0.57) を混合し、室温で、2 時間攪拌する。5% 水性炭酸ナトリウム溶液 (5 mL) 中で、予め混合したチオ硫酸ナトリウム (500 mg) によって反応混合物を急冷する。有機物層を分離し、ジクロロメタン (2×5 mL) によって水性層を抽出する。有機物層を組み合わせ、濃縮して、標記化合物を粗残渣として生じさせ、それを更に精製せずに、次のステップで使用する。

MS (ES) : m/z = 318 [M+H]。

【0 4 1 4】

40

5-シクロプロパンカルボニル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸

1 N NaOH (1 mL) 及びエタノール (1 mL) 中で、粗 5-シクロプロパンカルボニル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸エチルエステル (0.38 mmol) を、3 時間室温で攪拌する。混合物を水 (5 mL) によって希釈し、水溶液をジエチルエーテル (2×3 mL) によって洗浄する。1 N HCl (1 mL) によって酸化し、酢酸エチル (3×5 mL) によって抽出する。飽和水性塩化ナトリウムによって、組み合わせた有機物層を洗浄し、乾燥させ (硫酸ナトリウム)、濃縮して、標記化合物を粗残渣として生じさせ、それを更に精製せずに、次のステップで使用する。

MS (ES) : m/z = 290 [M+H]。

【0 4 1 5】

50

調製 109

N-メチル-5-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-N-イソフタラミン酸

【0416】

5-ヨード-イソフタル酸モノメチルエステル

メタノール (100 mL)、アセトン (20 mL) 及び水 (2 mL) の混合物中に、5-ヨード-イソフタル酸 (5 g、15.6 mmol)、NaOH (600 mg、14.8 mmol) を溶解する。室温で一晩攪拌する。濃縮し、ジエチルエーテル (100 mL) 及び水 (100 mL) 中で残渣を再度溶解する。水性層を分離し、ジエチルエーテル (50 mL) によって洗浄する。5N HCl によって約 pH = 1 まで洗浄した溶液を酸化する。30 分間室温で攪拌し、固体を濾過して出す。固体を水で洗浄し、乾燥させて、標記化合物を生じさせる (3.7 g、77%)。

10

【0417】

5-ヨード-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸メチルエステル

ジクロロメタン (40 mL) 中で 5-ヨード-イソフタル酸モノメチルエステル (3.6 g)、N-メチルプロピルアミン (1.2 mL、11.8 mmol)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド (2.3 g、11.8 mmol) 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (1.6 g、11.8 mmol) を混合し、室温で 4 時間攪拌する。ジクロロメタン (20 mL) によって希釈し、水、5% 水性塩化アンモニウム溶液、5% 水性炭酸水素ナトリウム溶液によって洗浄する。乾燥させ (硫酸ナトリウム)、濃縮し、精製して (酢酸エチル及びヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせる (3.2 g、74%)。

20

MS (ES) : $m/z = 362$ [M+H]。

【0418】

N-メチル-5-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-N-プロピル-イソフタラミン酸メチルエステル

1, 4-ジオキサン (4 mL) 中で、5-ヨード-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸メチルエステル (220 mg、0.61 mmol)、2-ピロリドン (56 μ L、0.73 mmol)、エタン-1, 2-ジアミン (4 μ L、0.061 mmol)、炭酸セシウム (398 mg、1.22) 及びヨウ化銅 (I) (12 mg、0.061 mmol) を混合する。混合物を 110 °C まで 1 時間加熱し、次に室温で一晩攪拌する。ジクロロメタンによって希釈し、濾過剤によって濾過する。濃縮し、精製して (酢酸エチル及びヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせる (100 mg、52%)。

30

MS (ES) : $m/z = 319$ [M+H]。

【0419】

N-メチル-5-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-N-プロピル-イソフタラミン酸

1N NaOH (0.5 mL) 及びメタノール (0.5 mL) 中で、N-メチル-5-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-N-プロピル-イソフタラミン酸メチルエステル (100 mg、0.314 mmol) を、室温で 3 日間攪拌する。混合物を水 (1 mL) で希釈し、水溶液をジエチルエーテルによって洗浄する。1N HCl (0.55 mL) によって酸化し、酢酸エチル (3 $\times$ 2 mL) によって抽出する。有機物層を濃縮して、標記化合物を粗残渣として生じさせ、それを更に精製せずに、次のステップで使用する。

40

MS (ES) : $m/z = 305$ [M+H]。

【0420】

調製 110

2'-フルオロ-5-(メチル-プロピルカルバモイル)-ビフェニル-3-カルボン酸

【0421】

50

2'-フルオロ-5-(メチル-プロピルカルバモイル)-ビフェニル-3-カルボン酸メチルエステル

窒素で洗った密封フラスコに、1,4-ジオキサン(10 mL)、5-ヨード-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸メチルエステル(0.720 g、2.00 mmol)、2-フルオロフェニル硼酸(0.364 g、2.60 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.347 g、0.300 mmol)、及び炭酸カリウム(0.829 g、6.00 mmol)を添加する。混合物を一晩加熱し、室温に冷却する。混合物を、濾過剤によって濾過し、濃縮し、精製して(4:96 酢酸エチル及びヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせる(0.297 g、45%)。

MS(ES): $m/z = 329.9$ [M+H]。

【0422】

2'-フルオロ-5-(メチル-プロピルカルバモイル)-ビフェニル-3-カルボン酸水浴において、MeOH(2 mL)及びTHF(2 mL)中で、2'-フルオロ-5-(メチル-プロピルカルバモイル)-ビフェニル-3-カルボン酸メチルエステル(0.297 g、0.903 mmol)溶液を冷やす。2N NaOH(1.35 mL、2.70 mmol)を混合物に添加し、室温で3時間攪拌する。約pH=2まで溶液を酸化し、溶剤の2分の1まで濃縮する。酢酸エチル及びH₂Oの間で残渣を分割し、酢酸エチル(2×15 mL)によって水性層を抽出する。飽和水性塩化ナトリウムによって、組み合わせた有機抽出物を洗浄し、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濃縮して、標記化合物を生じさせる。

MS(ES): $m/z = 314.2$ [M-H]。

【0423】

調製111-112の化合物は、適切なジフルオロフェニル硼酸を使用して、実質的に調製110に記載したように調製できる。

【0424】

【表15】

調製	化合物	MS(ES) [M-H]
111	2',6'-ジフルオロ-5-(メチル-プロピルカルバモイル)-ビフェニル-3-カルボン酸	333.2
112	2',4'-ジフルオロ-5-(メチル-プロピルカルバモイル)-ビフェニル-3-カルボン酸	332.1

【0425】

調製113

N-メチル-N-プロピル-5-(ピリジン-3-カルボニル)-イソフタラミン酸

【0426】

N-メチル-N-プロピル-5-トリブチルスタナニル-イソフタラミン酸メチルエステル

窒素で洗った密封フラスコに、トルエン(40 mL)、5-ヨード-N-メチル-N-プロピル-イソフタル酸メチルエステル(5.0 g、13.8 mmol)、ビス(トリブチルスズ)(8.3 mL、16.6 mmol)及びtrans-ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.968 mg、1.38 mmol)を添加する。混合物を100℃で24時間加熱し、室温まで冷却する。混合物を濾過剤によって濾過し、濃縮し、精製して(10:90から20:80 酢酸エチル:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせる(4.58 g、63%)。

【0427】

10

20

30

40

50

N-メチル-N-プロピル-5-(ピリジン-3-カルボニル)-イソフタラミン酸メチルエステル

窒素で洗った密封管に、THF (3 mL)、N-メチル-N-プロピル-5-トリブチルスタナニル-イソフタラミン酸メチルエステル (0.524 g、1.00 mmol)、塩化ニコチノイルヒドロクロリド (0.232 g、1.30 mmol)、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ピフェニル (0.045 g、0.15 mmol)、ビス(ジベンジリデン-アセトン)パラジウム(0) (0.29 g、0.05 mmol)を添加する。混合物を50℃で16時間加熱し、室温まで冷却する。混合物を濾過剤によって濾過し、濃縮し、精製して(50:50から100:0酢酸エチル:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせる(0.070 g、21%)。

10

MS (ES): $m/z = 340.9$ [M+H]。

【0428】

N-メチル-N-プロピル-5-(ピリジン-3-カルボニル)-イソフタラミン酸

氷浴において、MeOH (1 mL) 及び THF (1 mL) 中で、N-メチル-N-プロピル-5-(ピリジン-3-カルボニル)-イソフタラミン酸メチルエステル (0.070 g、0.206 mmol)を冷やす。1N NaOH (0.62 mL、0.62 mmol)を添加し、室温で2時間攪拌する。約pH=2まで溶液を酸化し、溶剤の2分の1まで濃縮する。酢酸エチル及びH₂Oの間で残渣を分割し、酢酸エチル(2×15 mL)によって水性層を抽出する。飽和水性塩化ナトリウムによって、組み合わせた有機抽出物を洗浄し、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濃縮して、標記化合物を生じさせる(72%)。

20

MS (ES): $m/z = 326.9$ [M-H]。

【0429】

調製114の化合物は、適切な塩化ニコチノイルヒドロクロリドを使用して、実質的に調製113に記載したように調製できる。

【0430】

【表16】

調製	化合物	MS (ES) [M-H]
114	N-メチル-N-プロピル-5-(ピリジン-2-カルボニル)-イソフタラミン酸	333.2

30

【0431】

調製115

5-(ジフルオロフェニル-メチル)-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸

【0432】

N-メチル-5-(2-フェニル-[1,3]ジチアン-2-イル)-N-プロピル-イソフタラミン酸メチルエステル

0℃で、三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート (0.358 mL、2.83 mmol)を、ジクロロメタン (3 mL) 中の5-ベンゾイル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸メチルエステル (0.192 g、0.566 mmol) 溶液に添加する。1,3-プロパンジチオール (0.114 mL、1.12 mmol)を添加する。室温で一晩攪拌する。水 (20 mL) 及びジクロロメタン (20 mL) の間で分割し、ジクロロメタン (20 mL) によって水性層を抽出する。乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濃縮し、精製して(30:70酢酸エチル:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせる(51%)。

40

MS (ES): $m/z = 430.0$ [M+H]。

【0433】

5-(ジフルオロフェニル-メチル)-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸メチルエステル

50

プラスチックボトルにおいて、ジクロロメタン（2 mL）中で、ニトロソニウムテトラフルオロホウ酸塩（0.074 g、0.63 mmol）、フッ化水素ーピリジン（0.250 mL）を冷やす。ボトルに、ジクロロメタン（1 mL）中のN-メチル-5-（2-フェニル-[1, 3]ジチアン-2-イル）-N-プロピル-イソフタラミン酸メチルエステル（0.123 g、0.286 mmol）溶液を添加し、室温で2時間攪拌する。溶液をジクロロメタン（5 mL）によって希釈し、硫酸マグネシウム及び酸化アルミニウムのパッドによって濾過する。固体を酢酸エチル（50 mL）によって洗浄し、濃縮し、精製して（20：80から30：70酢酸エチル：ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ）、標記化合物を生じさせる（42%）。

MS (ES) : $m/z = 361.9$ [M+H]。

10

【0434】

5-（ジフルオロフェニル-メチル）-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸

氷浴において、THF（1 mL）中で、5-（ジフルオロフェニル-メチル）-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸メチルエステル（0.043 g、0.119 mmol）溶液を冷やす。1 N水酸化リチウム（0.18 mL、0.18 mmol）を添加し、室温で3時間攪拌する。約pH=2まで溶液を酸化し、溶剤の2分の1まで濃縮する。酢酸エチル及びH₂Oの間で残渣を分割する。酢酸エチル（2×10 mL）によって水性層を抽出する。飽和水性塩化ナトリウムによって、組み合わせた有機抽出物を洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濃縮して、標記化合物を生じさせる（95%）。

MS (ES) : $m/z = 346.2$ [M+H]。

20

【0435】

調製 116

N-メチル-N-プロピル-5-チアゾール-2-イル-イソフタラミン酸

【0436】

5-ヨード-イソフタル酸モノメチルエステル

メタノール（90 mL）中に、5-ヨード-イソフタル酸ジメチルエステル（10 g、31.2 mmol）を溶解し、0℃に冷却する。2 N NaOH（15.6 mL）を滴状に添加し、室温までゆっくりと暖める。一晚攪拌し、5 N HClによって約pH=3まで酸化する。酢酸エチル（2×50 mL）によって抽出する。水、飽和水性塩化ナトリウムによって、組み合わせた有機物層を洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濃縮して、標記化合物を粗残渣として生じさせ、それを更に精製せずに、次のステップで使用する。

30

MS (ES) : $m/z = 305.0$ [M+H]。

【0437】

5-ヨード-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸メチルエステル

THF（70 mL）中に、5-ヨード-イソフタル酸モノメチルエステル（9.34 g、30.5 mmol）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物（4.86 g、36 mmol）、及び1, 3-ジクロロヘキシルカルボジイミド（ジクロロメタン中で1 M；36 mL）溶液を溶解する。0℃まで15分間冷却する。メチルプロピルアミン（3.69 mL、36 mmol）を添加し、室温で12時間攪拌する。溶液を濾過剤によって濾過し、酢酸エチルによって洗浄する。濃縮し、精製して（20：80酢酸エチル：ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ）、標記化合物を生じさせる。

40

【0438】

N-メチル-N-プロピル-5-チアゾール-2-イル-イソフタラミン酸メチルエステル

予め窒素で洗った密封容器に、亜鉛末（<10ミクロン、0.196 g、3 mmol）及び1, 2-ジブロモエタン（0.023 mL）を、THF（0.5 mL）に添加する。溶液を泡が現れるまで加熱する。加熱を2回反復し、室温まで冷却する。THF（0.4 mL）中に、クロロトリメチルシラン（15 µL）及び2-ブロモチアゾール（90 µL、1 mmol）を添加する。室温で15分間攪拌する。5-ヨード-N-メチル-N-プロ

50

ロピルーイソフタラミン酸メチルエステル（541mg、1.5mmol）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（15mg）を添加し、10時間加熱還流する前に、混合物を窒素で再度洗う。室温まで冷却し、濃縮し、精製して（0：100から40：60酢酸エチル：ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ）、標記化合物を生じさせる（95%）。

MS（ES）： $m/z = 319.2$ [M+H]。

【0439】

N-メチル-N-プロピル-5-チアゾール-2-イル-イソフタラミン酸

メタノール（6mL）中に、N-メチル-N-プロピル-5-チアゾール-2-イル-イソフタラミン酸メチルエステル（150mg、0.47mmol）を溶解する。2N NaOH（0.3mL）を滴状に添加し、室温で一晩攪拌する。5N HClによって約pH=6まで混合物を酸化し、ほぼ乾燥するまで濃縮する。酢酸エチル（20mL）によって希釈し、有機物層を飽和水性塩化ナトリウム溶液によって洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濃縮して、標記化合物を油として生じさせる。

MS（ES）： $m/z = 305$ [M+H]。

【0440】

調製117

N-メチル-5-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-N-プロピル-イソフタラミン酸

【0441】

N-メチル-5-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-N-プロピル-イソフタラミン酸メチルエステル

-78℃で、n-ブチルリチウム（ペンタン中で2.0M、0.78mL、1.55mmol）を滴状に30分間、THF（10mL）中の1-メチル-1H-イミダゾール（0.12mL、1.5mmol）を含む、予め窒素で洗った、火炎乾燥させた容器に添加し、30分間室温で攪拌する。溶液を0℃に暖め、塩化亜鉛（II）（ジエチルエーテル中で1.0M、4.5mL、4.5mmol）を滴状に10分間添加する。混合物を同じ温度で1時間、室温で30分間攪拌する。5-ヨード-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸メチルエステル（361mg、1.0mmol）、及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（12mg）を窒素下で、反応物を20分間加熱還流する前に、添加する。室温まで冷却し、濃縮し、精製して（0：100から8：92メタノール：ジクロロメタンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ）、標記化合物を生じさせる。

【0442】

N-メチル-5-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-N-プロピル-イソフタラミン酸

メタノール（10mL）中に、N-メチル-5-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-N-プロピル-イソフタラミン酸メチルエステル（100mg、0.32mmol）を溶解する。滴状に、1N水酸化リチウム（0.38mL）を添加し、室温で一晩攪拌する。2N NaOH（0.1mL）を添加し、48時間、室温で攪拌する。DO WEX（登録商標）50WX2-100イオン交換樹脂によって約pH=6まで混合物を酸化し、濾過する。濾液を濃縮し、凍結乾燥して（1：1アセトニトリル：水）、標記化合物を生じさせる。

MS（ES）： $m/z = 300$ [M-H]。

【0443】

調製118

5-ベンゾイル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸

【0444】

N-メチル-N-プロピル-5-トリブチルスタンナニル-イソフタラミン酸メチルエステル

10

20

30

40

50

予めガス抜きした密封容器において、トルエン（20 mL）中に、5-ヨード-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸メチルエステル（3.0 g、8.3 mmol）、ビス（トリブチルスズ）（4.99 mL、9.97 mmol）及びtrans-ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）（582 mg、0.83 mmol）を添加する。混合物を窒素で洗い、密封混合物を24時間、90℃で加熱する。反応物を室温まで冷却し、濾過剤によって濾過する。濾液を濃縮し、精製して（0：100から20：80酢酸エチル：ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ）、標記化合物を生じさせる（66%）。

【0445】

5-ベンゾイル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸メチルエステル

10

予めガス抜きした密封容器において、クロロホルム（8 mL）中に、N-メチル-N-プロピル-5-トリブチルスタナニル-イソフタラミン酸メチルエステル（480 mg、0.8 mmol）、塩化ベンゾイル（117 mg）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（19.3 mg）、及び2-（ジ-tert-ブチルホスフィノ）ビフェニル（34.5 mg）を溶解する。混合物を窒素で洗い、密封混合物を一晩、60℃で加熱する。反応物を室温まで冷却し、濾過剤によって濾過する。濾液を濃縮し、精製して（0：100から30：70酢酸エチル：ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ）、標記化合物を生じさせる（66%）。

【0446】

5-ベンゾイル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸

20

メタノール（4 mL）中に、5-ベンゾイル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸メチルエステル（60 mg、0.17 mmol）を溶解する。滴状に、1 N水酸化リチウム（0.23 mL）を添加し、室温で一晩攪拌する。2 N NaOH（0.1 mL）を添加し、48時間、室温で攪拌する。5 N HClによって約pH=6まで混合物を酸化し、ほぼ乾燥するまで濃縮する。残渣を酢酸エチルによって希釈し、飽和水性塩化ナトリウム溶液によって洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濃縮して、標記化合物を生じさせる（83%）。

MS (ES) : m/z = 324 [M-H]。

【0447】

調製119

30

5-（フラン-2-カルボニル）-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸

【0448】

5-（フラン-2-カルボニル）-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸メチルエステル

予めガス抜きした密封容器において、THF（6 mL）中に、N-メチル-N-プロピル-5-トリブチルスタナニル-イソフタラミン酸メチルエステル（500 mg、1 mmol）、フラン-2-塩化カルボニル（0.12 mL）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（19 mg）、及び2-（ジ-tert-ブチルホスフィノ）ビフェニル（35 mg）を溶解する。混合物を窒素で洗い、密封混合物を一晩、50℃で加熱する。反応物を室温まで冷却し、濾過剤によって濾過する。濾液を濃縮し、精製して（0：100から38：62酢酸エチル：ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ）、標記化合物を生じさせる（50%）。

40

【0449】

5-（フラン-2-カルボニル）-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸

メタノール（10 mL）中に、5-（フラン-2-カルボニル）-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸メチルエステル（100 mg、0.3 mmol）を溶解する。2 N NaOH（0.225 mL）を滴状に添加し、室温で一晩攪拌する。5 N HClによって約pH=6まで混合物を酸化し、ほぼ乾燥するまで濃縮する。残渣を酢酸エチルによって希釈し、飽和水性塩化ナトリウム溶液によって洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濃縮する。

50

MS (ES) : $m/z = 314.2$ [M-H]。

【0450】

調製120

5-(ジフルオロフラン-2-イルメチル)-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸

【0451】

5-(2-フラン-2-イル-[1,3]ジチオラン-2-イル)-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸メチルエステル

ジクロロメタン(2 mL)中に、5-(フラン-2-カルボニル)-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸メチルエステル(290 mg、0.88 mmol)を溶解する。0℃に冷却し、エタン-1,2-ジチオール(0.22 mL、2.2 mmol)溶液を添加し、次にジクロロメタン(5 mL)中に、三フッ化ホウ素ジブチルエーテラート(0.66 mL、5.2 mmol)溶液を添加する。混合物を室温まで暖め、一晩攪拌する。水によって急冷し、ジクロロメタンによって希釈する。有機物層を飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄し、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濃縮し、精製して(0:100から30:70酢酸エチル:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせる(38%)。

【0452】

5-(ジフルオロフラン-2-イルメチル)-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸メチルエステル

窒素下で、プラスチック容器において、ジクロロメタン(2 mL)中に、ニトロソニウムテトラフルオロホウ酸塩(84.8 µg、0.72 mmol)、ピリジニウムポリ(フッ化水素)(70%フッ化水素、30%ピリジン、300 µL)を溶解し、0℃に冷却する。ジクロロメタン(20 mL)中の5-(2-フラン-2-イル-[1,3]ジチオラン-2-イル)-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸メチルエステルを、滴状に混合物に添加し、室温まで暖め、2時間攪拌する。混合物をジクロロメタン(20 mL)によって希釈し、有機液体を、酸化アルミニウム及び硫酸マグネシウム混合物のパッドによって濾過する。濾液を濃縮し、精製して(シリカゲルクロマトグラフィ、1:99から30:70酢酸エチル:ヘキサン)、標記化合物を生じさせる(30%)。

MS (ES) : $m/z = 352$ [M+H]。

【0453】

5-(ジフルオロフラン-2-イルメチル)-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸

メタノール(2 mL)中に、5-(ジフルオロフラン-2-イルメチル)-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸メチルエステル(30 mg、0.08 mmol)を溶解する。2N NaOH(0.06 mL)を滴状に添加し、室温で一晩攪拌する。5N HClによって約pH=6まで混合物を酸化し、ほぼ乾燥するまで濃縮する。残渣を酢酸エチルによって希釈し、飽和水性塩化ナトリウム溶液によって洗浄し、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濃縮して、標記化合物を生じさせる(66%)。

MS (ES) : $m/z = 335$ [M-H]。

【0454】

調製121

N-メチル-5-(2-メチルアクリロイル)-N-プロピル-イソフタラミン酸

【0455】

N-メチル-5-(2-メチルアクリロイル)-N-プロピル-イソフタラミン酸メチルエステル

予めガス抜きした密封容器において、クロロホルム(15.5 mL)中に、N-メチル-N-プロピル-5-トリブチルスタナニル-イソフタラミン酸メチルエステル(885 mg、1.68 mmol)、2-メチル-酸化アクリロイル(172 mg、1.64 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(46 mg、0.05 mmol)

)、及びトリシクロヘキシルホスフィン(46mg、0.16mmol)を溶解する。混合物を窒素ガスで洗い、密封混合物を一晩、60℃で加熱する。室温まで冷却し、濾過剤によって濾過する。濾液を濃縮し、精製して(0:100から20:80酢酸エチル:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせる。

【0456】

N-メチル-5-(2-メチルアクリロイル)-N-プロピル-イソフタラミン酸

メタノール(3mL)中に、N-メチル-5-(2-メチルアクリロイル)-N-プロピル-イソフタラミン酸メチルエステル(50mg、0.16mmol)を溶解する。2N NaOH(0.12mL)を添加し、室温で一晩攪拌する。2N NaOH(0.05mL)を添加し、追加で3時間攪拌する。DOWEX(登録商標)50WX2-100イオン交換樹脂を使用して、約pH=6まで混合物を酸化し、濾過する。濾液を濃縮して、標記化合物を生じさせ、それを更に精製せずに、次のステップで使用する。

MS(ES): m/z = 288 [M-H]。

【0457】

調製122

5-イソブチリル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸

【0458】

5-(1-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸メチルエステル

窒素下で、酢酸エチル(25mL)中に、N-メチル-5-(2-メチルアクリロイル)-N-プロピル-イソフタラミン酸メチルエステル(80mg、0.26mmol)を溶解する。Raney(登録商標)ニッケル(100mg)を添加し、反応物を2時間、室温で、水素ガス(40psi)に雰囲気下で水素化する。反応物を濾過し、濃縮して、標記の粗化合物を生じさせる。

MS(ES): m/z = 308 [M+H]。

【0459】

5-イソブチリル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸メチルエステル

ジクロロメタン(3mL)中に、5-(1-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸メチルエステル(70mg、0.23mmol)を溶解し、デスマーチンペルヨージナン(174mg、0.41mmol)を室温で添加する。混合物を一晩攪拌し、10%水性炭酸水素ナトリウム溶液によって急冷する。有機物層を抽出し、飽和水性塩化ナトリウム溶液によって洗浄し、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濃縮し、精製して(30:70酢酸エチル:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせる。

【0460】

5-イソブチリル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸

メタノール(3mL)中に、5-イソブチリル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸メチルエステル(50mg、0.16mmol)を溶解し、2N NaOH(0.16mL)を滴状に添加する。混合物を、室温で6時間攪拌する。一晩4℃で保存し、5N HClによって約pH=6まで酸化する。ほぼ乾燥するまで濃縮し、残渣を酢酸エチルによって希釈する。飽和水性塩化ナトリウム溶液によって洗浄し、有機物層を抽出し、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濃縮して、標記化合物を生じさせる。

MS(ES): m/z = 289 [M-H]。

【0461】

調製123

5-N-ニトロ-N, N-ジプロピル-イソフタラミン酸

【0462】

5-N-ニトロ-N, N-ジプロピル-イソフタラミン酸メチルエステル

ジクロロメタン(309mL)中に、市販のモノメチル5-ニトロイソフタレート(3.000g、14.07mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチル

10

20

30

40

50

カルボジイミドヒドロクロリド (3.238 g、16.89 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (2.587 g、16.89 mmol)、及び4-ジメチルアミノピリジン (0.172 g、1.407 mmol)、及びトリエチルアミン (5.885 mL、42.22 mmol) を溶解し、混合物を室温で0.5時間攪拌する。ジプロピルアミン (2.026 mL、14.78 mmol) 及びトリエチルアミン (5.885 mL、42.22 mmol) を添加し、混合物を一晩攪拌する。残渣を濃縮し、酢酸エチル中で再度溶解し、各々が5%水性硫酸水素カリウム溶液、5%水性炭酸水素ナトリウム溶液、飽和水性塩化ナトリウムの、2部によって洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮して、標記化合物を生じさせる (3.885 g、90%)。

MS (ES) : $m/z = 309.1$ [M+H]。

10

【0463】

5-N-ニトロ-N, N-ジプロピル-イソフタラミン酸

THF (3.16 mL)、水 (1.58 mL) 及びメタノール (1.58 mL) の混合物中に、5-N-ニトロ-N, N-ジプロピル-イソフタラミン酸メチルエステル (1.000 g、3.243 mmol) 及び水酸化リチウム (0.089 g、3.730 mmol) を溶解する。混合物を室温で、出発原料が消費されるまで攪拌する。濃縮し、1N HClによって酸化する。酢酸エチルによって抽出し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮して、標記化合物を生じさせる (0.874 g、92%)。

MS (ES) : $m/z = 293.1$ [M-H]。

20

【0464】

調製124

5-アセチル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸

【0465】

5-ホルミル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸エチルエステル

-78℃で、ジクロロメタン (50 mL) 中の5-ヒドロキシメチル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸エチルエステル (50 mL) を、塩化オキサリル (1.99 mL、22.8 mmol)、DMSO (3.5 mL、49.5 mmol) 及びトリエチルアミン (8.6 mL、62.1 mmol) によって処理する。-78℃で30分間攪拌し、室温まで暖め、1時間攪拌する。水によって急冷し、ジクロロメタン (100 mL) によって抽出する。飽和水性NaHCO₃、飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮し、精製して (40:60から50:50酢酸エチル:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせる (4.53 g、78%)。

MS (ES) : $m/z = 278.3$ [M+H]。

30

【0466】

5-(1-ヒドロキシエチル)-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸エチルエステル

0℃でTHF (10 mL) 中の5-ホルミル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸エチルエステル (400 mg、1.44 mmol) 溶液を、臭化メチルマグネシウム (ジエチルエーテル中で3.0M、0.58 mL、1.73 mmol) によって処理する。0℃で1時間攪拌し、飽和水性塩化アンモニウム溶液によって急冷する。酢酸エチル (100 mL) によって抽出し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮し、精製して (40:60から70:30酢酸エチル:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせる (250 mg、59%)。

MS (ES) : $m/z = 293.9$ [M+H]。

40

【0467】

5-アセチル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸エチルエステル

ジクロロメタン (10 mL) 中の5-(1-ヒドロキシエチル)-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸エチルエステル (250 mg、0.85 mmol) 溶液を、デスーマーチンペルヨージナン (470 mg、1.11 mmol) によって処理する。室温

50

で2.5時間攪拌し、10%水性硫酸ナトリウムによって急冷し、酢酸エチル(50 mL)によって抽出する。10%水性硫酸ナトリウム溶液、飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄し、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濃縮し、精製して(50:50酢酸エチル:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせる(196 mg、78%)。

MS (ES): $m/z = 291.9$ [M+H]。

【0468】

5-アセチル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸

エタノール(7 mL)中の5-アセチル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸エチルエステル(196 mg、0.67 mmol)を、室温で、2N NaOH(0.5 mL、1.0 mmol)によって12時間処理する。1N HClを使用して約pH=3まで酸化する。酢酸エチル(50 mL)によって抽出し、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濃縮して、標記化合物を生じさせる(179 mg、95%)。

MS (ES): $m/z = 263.9$ [M+H]。

【0469】

調製125

N-メチル-N-プロピル-5-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-イソフタラミン酸

N-メチル-N-プロピル-5-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-イソフタラミン酸

【0470】

N-メチル-N-プロピル-5-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-イソフタラミン酸エチルエステル

0℃で、THF(10 mL)中の5-ホルミル-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸エチルエステル(500 mg、1.8 mmol)溶液を、トリメチル(トリフルオロメチル)シラン(THF中で0.5 M、5.4 mL、2.70 mmol)及びフッ化テトラブチルアンモニウム(THF中で1.0 M、2.7 mL、2.70 mmol)によって処理する。0℃で2時間攪拌し、飽和水性NaHCO₃によって急冷する。酢酸エチル(100 mL)によって抽出し、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濃縮して、標記の粗化合物を生じさせ、それを更に精製せずに、次のステップで使用する。

MS (ES): $m/z = 347.9$ [M+H]。

【0471】

N-メチル-N-プロピル-5-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-イソフタラミン酸エチルエステル

ジクロロメタン(20 mL)中のN-メチル-N-プロピル-5-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-イソフタラミン酸エチルエステル(1.8 mmol)溶液を、デスーマーチン試薬によって室温で2時間処理する。10%水性亜硫酸ナトリウムによって急冷し、酢酸エチル(100 mL)によって抽出する。10%水性亜硫酸ナトリウム、飽和水性塩化ナトリウムによって有機物層を洗浄し、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濃縮し、精製して(60:40酢酸エチル:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせ(330 mg)、それは、約4:1の比率で、回収されたN-メチル-N-プロピル-5-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-イソフタラミン酸エチルエステルによって汚染される(contaminated)。

MS (ES): $m/z = 346.3$ [M+H]。

【0472】

N-メチル-N-プロピル-5-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-イソフタラミン酸

N-メチル-N-プロピル-5-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-イソフタラミン酸

10

20

30

40

50

エタノール（12 mL）中の、約4：1の比率のN-メチル-N-プロピル-5-（2，2，2-トリフルオロアセチル）-イソフタラミン酸（330 mg、0.96 mmol）及びN-メチル-N-プロピル-5-（2，2，2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル）-イソフタラミン酸の混合物の溶液を、2N NaOH（0.72 mL、1.43 mmol）によって処理する。室温で12時間攪拌し、更なる2N NaOH（15 eq.）を添加し、一晚室温で攪拌する。1N HClによって約pH=3まで酸化する。酢酸エチル（50 mL）によって抽出し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濃縮して、2種の標記化合物、N-メチル-N-プロピル-5-（2，2，2-トリフルオロアセチル）-イソフタラミン酸（MS（ES）：m/z=316.1 [M-H]）、及びN-メチル-N-プロピル-5-（2，2，2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル）-イソフタラミン酸（MS（ES）：m/z=318.1 [M-H]）の混合物を、それぞれ約4：1の比率で生じさせる。

【0473】

調製126

5-ジフルオロメトキシ-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸

【0474】

5-ジフルオロメトキシ-イソフタル酸ジメチルエステル

メチルエチルケトン中で、5-ヒドロキシ-イソフタル酸ジメチルエステル（5.88 g、28 mmol）、メチル2-クロロ-2，2-ジフルオロアセテート（5.9 mL、56 mmol）、炭酸セシウム（18.2 g、56 mmol）を2日間、還流で反応させる。室温まで冷却し、濾過剤によって濾過し、酢酸エチルによって洗浄し、濃縮し、精製して（10：90から30：70酢酸エチル：ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ）、標記化合物を生じさせる（2.7 g、37%）。

MS（ES）：m/z=261.2 [M+H]。

【0475】

5-ジフルオロメトキシ-イソフタル酸モノメチルエステル

メタノール（35 mL）中の5-ジフルオロメトキシ-イソフタル酸ジメチルエステル（2.7 g、10.4 mmol）溶液を、2N NaOH（5.2 mL、10.4 mmol）によって室温で12時間、処理する。5N HClを使用して約pH=3まで酸化する。酢酸エチルによって抽出し、有機物層を水、飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濃縮して、標記の粗化合物を生じさせ、それを更に精製せずに、次のステップで使用する。

MS（ES）：m/z=245.1 [M-H]。

【0476】

5-ジフルオロメトキシ-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸メチルエステル

THF（20 mL）中の粗5-ジフルオロメトキシ-イソフタル酸モノメチルエステル（2.5 g、10 mmol）を含む溶液を、室温で1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物（1.62 g、12 mmol）、1-3-ジシクロヘキシルカルボジイミド（12 mL、1N、12 mmol）、及びn-メチルプロピルアミン（1.23 mL、12 mmol）によって処理する。室温で一晩攪拌し、濾過剤によって濾過し、1：1酢酸エチル：ヘキサン（50 mL）によって洗浄する。組み合わせた濾液を濃縮し、精製して（0：100から30：70酢酸エチル：ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ）、標記化合物を固体として生じさせる（1.6 g、53%）。

MS（ES）：m/z=302 [M+H]。

【0477】

5-ジフルオロメトキシ-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸

メタノール（30 mL）中の5-ジフルオロメトキシ-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸メチルエステル（1.6 g、5.3 mmol）溶液を、2N NaOH（4 mL、8.0 mmol）によって処理する。室温で一晩攪拌し、1N HClを使用して約pH=4まで酸化する。酢酸エチル（150 mL）によって抽出し、有機物層を、飽

和水性塩化ナトリウムによって洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濃縮して、標記化合物を生じさせ、それを更に精製せずに、次のステップで使用する。

MS (ES) : $m/z = 286.1$ [M-H]。

【0478】

調製127

N-メチル-N-プロピル-5-ピリジン-4-イル-イソフタラミン酸

【0479】

5-ヨード-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸ベンジルエステル

0℃及び室温で40時間、クロロ蟻酸ベンジル（5.96 mL、41.77 mmol）を、ジクロロメタン（125 mL）中の5-ヨード-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸（14.5 g、41.77 mmol）、トリエチルアミン（6.4 mL、45.95 mmol）及び4-ジメチルアミノピリジン（2.55 g、20.88 mmol）溶液に添加する。NaHCO₃の飽和水溶液、硫酸水素カリウムの5%水溶液、飽和水性塩化ナトリウムによって溶液を2回洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濃縮する。ジクロロメタン中に粗原料を溶解し、0.5N NaOH溶液、H₂O、飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濃縮して、標記化合物を生じさせる（6 g、33%）。

MS (ES) : $m/z = 438.1$ [M+H]。

【0480】

N-メチル-N-プロピル-5-ピリジン-4-イル-イソフタラミン酸ベンジルエステル

窒素下、室温で、ピリジン-4-ボロン酸（2.361 g、19.21 mmol）及び2N炭酸ナトリウム（19.21 mL、38.42 mmol）を、エチレングリコールジメチルエーテル（206 mL）中の5-ヨード-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸ベンジルエステル（6.000 g、13.72 mmol）溶液に添加する。テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（0.634 g、0.549 mmol）を添加し、20時間還流する。室温まで冷却し、濃縮する。酢酸エチルを添加し、有機物層を分離し、水性層を酢酸エチル（4×）によって抽出する。組み合わせた有機物層を、H₂O、飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濃縮し、精製して（酢酸エチルによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ）、標記化合物を生じさせる（56%）。

MS (ES) : $m/z = 389.2$ [M+H]。

【0481】

N-メチル-N-プロピル-5-ピリジン-4-イル-イソフタラミン酸

MeOH（50 mL）中で、N-メチル-N-プロピル-5-ピリジン-4-イル-イソフタラミン酸ベンジルエステル（1.900 g、4.891 mmol）、炭素上の10%パラジウム（0.208 g）の混合物を水素ガス（1 atm）の雰囲気下で、0.5時間攪拌する。濾過剤によって濾過し、濃縮して、標記化合物を生じさせる（定量的収率）。

MS (ES) : $m/z = 299.2$ [M+H]。

【0482】

調製128

6-フルオロ-5-（メタンシルホニル-メチルアミノ）-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸

【0483】

5-ブロモ-2-フルオロフェニルアミン

エタノール（475 mL）中に、塩化スズ（II）水和物（86.2 g、455 mmol）、4-ブロモ-2-フルオロ-1-ニトロベンゼン（20.0 g、90.9 mmol）及び水（16.4 mL、909 mmol）を溶解する。混合物を6時間、還流する。室温まで冷却し、最小量まで濃縮する。酢酸エチル（400 mL）及び飽和水性炭酸水素ナ

10

20

30

40

50

トリウム溶液 (1.6 L) を残渣に添加し、活発に 1 時間攪拌する。濾過剤によって濾過し、酢酸エチル (2 L) によって洗浄する。層を分離し、水性層を酢酸エチル (1 L) によって抽出する。有機物層を組み合わせ、飽和水性塩化ナトリウム (500 mL) によって洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮して、標記化合物を固体として生じさせる (16.8 g、97%)。

MS (ES) : $m/z = 190$ [M+]。

【0484】

ジベンジル- (5-ブロモ-2-フルオロフェニル) -アミン

DMF (75 mL) 中の、4-ブロモ-2-フルオロフェニルアミン (15.0 g、78.9 mmol)、炭酸カリウム (43.6 g、316 mmol) 及び臭化ベンジル (28.2 mL、237 mmol) のスラリーを、100°C で 18 時間攪拌する。室温まで冷却し、ジクロロメタン (200 mL) によって希釈する。スラリーを濾過し、ジクロロメタンによって洗浄する。濾液を水 (500 mL) 及び 1 N 塩化リチウム (250 mL) によって洗浄する。乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮し、精製して (5:95 から 35:65 ジクロロメタン:ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を固体として生じさせる (26.2 g、90%)。

MS (ES) : $m/z = 372$ [M+2]。

【0485】

5-ブロモ-3-ジベンジルアミノ-2-フルオロ安息香酸

THF (12 mL) 中のジベンジル- (5-ブロモ-2-フルオロフェニル) -アミン (4.00 g、10.8 mmol) を滴状に、-78°C で *n*-ブチルリチウム (ヘキサン中で 1.6 M、7.09 mL、11.3 mmol) を、THF (25 mL) 中のジイソプロピルアミン (1.74 mL、12.4 mmol) に添加することによって新規に調製したリチウムジイソプロピルアモド溶液に添加する。結果として生じた黄色溶液を -78°C で 45 分間攪拌する。乾燥 THF (40 mL) 中の約 100 g を含むスラリーをドライアイスに注ぐ。溶液が室温に達するまで、溶液を攪拌する。溶液を濃縮し、10% 水性水酸化カリウム溶液中 (40 mL) に、残渣を溶解し、ジエチルエーテル (70 mL) によって抽出する。濃縮 HCl によって約 pH = 3 まで水性層を酸化する。水性層をジエチルエーテル (2 × 200 mL) によって抽出する。有機物層を組み合わせ、水 (150 mL) によって洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮して、標記化合物を固体として生じさせる (1.81 g、40%)。

MS (ES) : $m/z = 416$ [M+2]。

【0486】

5-ブロモ-3-ジベンジルアミノ-2-フルオロ安息香酸エチルエステル

エタノール (40 mL) 中に、5-ブロモ-3-ジベンジルアミノ-2-フルオロ安息香酸 (1.53 g、3.69 mmol) を溶解する。濃硫酸 (0.2 mL) を触媒として添加し、1 日、加熱還流する。室温まで冷却し、濃縮する。ジエチルエーテル (30 mL) 中に残渣を溶解し、10% 水性炭酸カリウム溶液 (10 mL) 及び水 (10 mL) によって洗浄する。乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮して、標記化合物を油として生じさせる (1.50 g、92%)。

MS (ES) : $m/z = 442$ [M]。

【0487】

5-ジベンジルアミノ-4-フルオロ-イソフタル酸 3-エチルエステル

5-ブロモ-3-ジベンジルアミノ-2-フルオロ安息香酸エチルエステル (4.74 g、10.7 mmol)、酢酸パラジウム (II) (0.72 g、3.20 mmol)、1,4-ビス (ジフェニルホスフィノ) ブタン (2.84 g、6.66 mmol)、トリエチルアミン (7.90 mL、56.7 mmol)、DMSO (150 mL)、*tert*-ブチルアルコール (100 mL)、及び水 (0.50 mL、27.8 mmol) を組み合わせる。一酸化炭素によって 100 psi まで加圧された容器中に、混合物を置き、80°C で 24 時間、加熱する。反応混合物を、濾過剤のパッドによって濾過する。濾液を水

10

20

30

40

50

(500 mL) に注ぎ、5 N HCl によって酸化し、酢酸エチルによって抽出する (2 × 500 mL)。乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮し、精製して (4 : 96 メタノール : ジクロロメタンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を固体として生じさせる (2.40 g、55%)。

MS (ES) : $m/z = 408$ [M+H]。

【0488】

5-ジベンジルアミノ-6-フルオロ-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸エチルエステル

ジクロロメタン (10.0 mL) 中に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (139 mg、1.03 mmol)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチル-カルボジイミドヒドロクロリド (197 mg、1.03 mmol) 及び 5-ジベンジルアミノ-4-フルオロ-イソフタル酸 3-エチルエステル (381 mg、0.934 mmol) を溶解する。30 分間攪拌する。メチルプロピルアミン (68.3 mg、0.93 mmol) を、反応混合物に添加する。反応物を 4 時間攪拌する。10% 水性炭酸カリウム溶液 (10 mL) を添加する。ジクロロメタン (2 × 50 mL) によって抽出する。有機物層を組み合わせ、水 (20 mL)、飽和水性塩化ナトリウム (20 mL) によって洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮し、精製して (40 : 60 酢酸エチル : ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせる (279 mg、65%)。

MS (ES) : $m/z = 463$ [M+H]。

【0489】

5-アミノ-6-フルオロ-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸エチルエステル

エタノール (6 mL) 中に、5-ジベンジルアミノ-6-フルオロ-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸エチルエステル (275 mg、0.595 mmol) を溶解する。10% Pd/C を、溶液 (50 mL) に添加する。黒いスラリーを、水素ガスを含むバルーン下で 2.5 日間、攪拌する。スラリーを濾過剤のパッドによって濾過し、エタノールによって洗浄する。濾液を濃縮して、標記化合物を粗生成物として生じさせる。

MS (ES) : $m/z = 283$ [M+H]。

【0490】

6-フルオロ-5-メタンスルホニルアミノ-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸エチルエステル

ジクロロメタン (1.5 mL) 中に、5-アミノ-6-フルオロ-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸エチルエステル (0.162 g、0.58 mmol) を溶解する。0°C まで冷却する。ピリジン (51.2 µL、0.63 mmol) 及び塩化メタンスルホニル (44.5 µL、0.58 mmol) を、溶液に添加する。反応物を室温まで暖めさせ、2 日間、攪拌する。水 (10 mL) によって急冷し、ジクロロメタン (2 × 30 mL) によって抽出する。有機物層を組み合わせ、飽和水性塩化ナトリウム (20 mL) によって洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮し、精製して (40 : 60 酢酸エチル : ジクロロメタンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を固体として生じさせる (157 mg、76%)。

MS (ES) : $m/z = 361$ [M+H]。

【0491】

6-フルオロ-5-(メタンスルホニル-メチルアミノ)-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸エチルエステル

DMF (1.0 mL) 中に、6-フルオロ-5-メタンスルホニルアミノ-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸エチルエステル (0.160 g、0.444 mmol) を溶解する。炭酸カリウム (44.4 mg、0.32 mmol)、ヨードメタン (41.5 µL、0.67 mmol) 及び臭化テトラブチルアンモニウム (14.3 mg、0.04 mmol) を溶液に添加する。結果として生じたスラリーを室温で 16 時間攪拌する

。飽和水性硫酸ナトリウム溶液（10 mL）によって急冷し、酢酸エチル（3 × 30 mL）によって抽出する。有機物層を組み合わせ、乾燥させる（硫酸マグネシウム）。残留 DMF を取り除くために、残渣をキシレンによって共沸にする（azeotrope）。精製して（40 : 60 酢酸エチル : ジクロロメタンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ）、標記化合物を固体として生じさせる（111 mg、67 %）

MS (ES) : $m/z = 375$ [M+H]。

【0492】

6-フルオロ-5-(メタンスルホニル-メチルアミノ)-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸

THF（7.5 mL）中に、6-フルオロ-5-(メタンスルホニル-メチル-アミノ)-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸エチルエステル（110 mg、0.30 mmol）を溶解する。1 N 水酸化ナトリウム溶液（1.48 mL、1.48 mmol）を添加し、結果として生じた二相性混合物を活発に4時間攪拌する。1 N HCl（1.55 mL、1.55 mmol）によって酸化し、溶液を約3 mLの量まで濃縮する。溶液をジエチルエーテル（2 × 20 mL）によって抽出する。有機物層を組み合わせ、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濃縮して、標記化合物を固体として生じさせる（95.2 mg、93 %）。

MS (ES) : $m/z = 347$ [M+H]。

【0493】

調製 129

5-(メチル-プロピルカルバモイル)-1-オキシ-ニコチン酸

【0494】

5-(メチル-プロピルカルバモイル)-1-オキシ-ニコチン酸メチルエステル

ジクロロメタン（50 mL）中で、5-(メチル-プロピルカルバモイル)-ニコチン酸メチルエステル（396 mg、1.67 mmol）及び3-クロロペルオキシ安息香酸（1.2 g、50-85 %）を混合し、週末中、攪拌する。ジクロロメタン（50 mL）によって希釈し、5 % 水性炭酸水素ナトリウム溶液（20 mL）によって洗浄し、乾燥させ（硫酸ナトリウム）、濃縮して、標記の粗化合物を生じさせ、それを更に精製せずに、次のステップで使用する。

MS (ES) : $m/z = 253$ [M+H]。

【0495】

5-(メチル-プロピルカルバモイル)-1-オキシ-ニコチン酸

1 N 水酸化ナトリウム（1.4 mL）及びメタノール（2 mL）中に、粗 5-(メチル-プロピルカルバモイル)-1-オキシ-ニコチン酸メチルエステル（0.72 mmol）を溶解する。室温で一晩攪拌する。有機物を濃縮し、水（15 mL）中で残渣を再度溶解する。ジクロロメタン（3 × 10 mL）によって洗浄し、1 N HCl によって約 pH = 2 まで酸化し、濃縮して、標記の粗化合物を生じさせ、それを次のステップで直接使用する。

MS (ES) : $m/z = 239$ [M+H]。

【0496】

調製 130

2-クロロ-5-(メチル-プロピルカルバモイル)-ニコチン酸

【0497】

2-クロロ-5-(メチル-プロピルカルバモイル)-ニコチン酸メチルエステル

100 °C で1時間、オキシ塩化リン（2 mL）中で、5-(メチル-プロピルカルバモイル)-1-オキシ-ニコチン酸メチルエステル（353 mg、1.40 mmol）を攪拌する。室温まで冷却し、飽和水性酢酸ナトリウム（50 mL）及び酢酸エチル（100 mL）によって急冷する。有機物層を分離し、水（50 mL）によって洗浄し、乾燥させ（硫酸ナトリウム）、濃縮し、精製して（酢酸エチル及びヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ）、標記化合物を生じさせる（208 mg、55 %）。

MS (ES) : $m/z = 271$ [M+H]。

【0498】

2-クロロ-5-(メチルプロピルカルバモイル)-ニコチン酸

1 N 水酸化ナトリウム (0.71 mL、0.71 mmol) 及びメタノール (2 mL) 中に、2-クロロ-5-(メチルプロピルカルバモイル)-ニコチン酸メチルエステル (96 mg、0.35 mmol) を溶解する。室温で、2 時間攪拌する。有機物を濃縮し、水 (15 mL) 中で残渣を再度溶解する。ジクロロメタン (3 × 10 mL) によって洗浄し、1 N HCl によって約 pH = 2 まで水性層を酸化する。ジクロロメタンによって抽出し、乾燥させ (硫酸ナトリウム)、濃縮して、標記の粗化合物を生じさせ、それを更に精製せずに、次のステップで使用する。

10

MS (ES) : $m/z = 257$ [M+H]。

【0499】

調製 131

2-ジプロピルカルバモイル-イソニコチン酸

【0500】

4-クロロピリジン-2-カルボン酸ジプロピルアミド

ジクロロメタン (63 mL) 中で、4-クロロ-2-ピリジンカルボン酸 (1.0 g、6.3 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (850 mg、6.3 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド (0.21 g、6.3 mmol)、ジプロピルアミン (862 µL、6.3 mmol) 及びトリエチルアミン (1.75 mL、12.6 mmol) 溶液を、室温で週末中攪拌する。溶液を 0.1 N クエン酸 (2 × 50 mL)、飽和水性炭酸水素ナトリウム (50 mL)、飽和水性塩化ナトリウム (50 mL) によって洗浄し、乾燥させ (硫酸ナトリウム)、濃縮し、精製して (10 : 90 から 20 : 80 酢酸エチル : ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせる (1.02 g、67%)。

20

【0501】

2-ジプロピルカルバモイル-イソニコチン酸

4-クロロピリジン-2-カルボン酸ジプロピルアミド (1.02 g、4.2 mmol)、酢酸パラジウム (II) (11.3 mg、0.05 mmol)、トリエチルアミン (1.0 mL、7.1 mmol)、1,1'-ビス(3,5-ジメチルフェニルホスフィノ)フェロセン (138 mg、0.55 mmol)、DMF (35 mL)、及び水 (5 mL) の混合物を 110 °C で、一酸化炭素 (200 psi) の雰囲気下で一晩加熱する。反応物を濾過し、濃縮し、精製して (0 : 100 から 10 : 90 メタノール : クロロホルムによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせる (75 mg、7%)。

30

MS (ES) : $m/z = 251$ [M+H]。

【0502】

調製 132

5-(メチルプロピルカルバモイル)-ニコチン酸

【0503】

5-(メチルプロピルカルバモイル)-ニコチン酸

ジクロロメタン (10 mL) 中でピリジン-3,5-ジカルボン酸 (220 mg、1.32 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (918 µL、5.28 mmol) 及び DMF (1.5 mL) 溶液を、ペプチド合成容器中の塩化 2-クロロトリチル樹脂 (1.0 g、1.1 mmol) に添加し、3 時間攪拌する。樹脂を濾過し、ジクロロメタン : メタノール : ジイソプロピルエチルアミンの 17 : 2 : 1 混合物によって洗浄し、その後ジクロロメタンが続く。ジクロロメタン (10 mL) 中でメチルプロピルアミン (225 µL、2.2 mmol)、及びベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリス-ピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (1.14 g、2.2 mmol) 溶液を、樹脂に添加し、1 時間混合する。樹脂を濾過し、ジクロロメタン (2 × 10 mL) によって洗

40

50

浄する。ジクロロメタン（10 mL）中で5%トリフルオロ酢酸溶液を樹脂に添加し、10分間、放置する。樹脂を濾過し、ジクロロメタン（2×10 mL）によって洗浄する。濾液を組み合わせ、濃縮して、標記化合物を生じさせる（110 mg、50%）。

MS (ES) : $m/z = 223$ [M+H]。

【0504】

調製133

4-ジプロピルカルバモイル-ピリジン-2-カルボン酸

【0505】

2-クロロ-N, N-ジプロピルイソニコチンアミド

ジクロロメタン（63 mL）中の2-クロロイソニコチン酸（1.0 g、6.3 mmol）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（850 mL、6.3 mmol）、1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド（1.21 g、6.3 mmol）、ジプロピルアミン（862 μ L、6.3 mmol）及びトリエチルアミン（1.75 mL、12.6 mmol）溶液を、室温で週末中、攪拌する。溶液を0.1 Nクエン酸（2×50 mL）、飽和水性炭酸水素ナトリウム（50 mL）、飽和水性塩化ナトリウム（50 mL）、乾燥させ（硫酸ナトリウム）、濃縮し、精製して（10：90から20：80酢酸エチル：ヘキサンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ）、標記化合物を生じさせる（1.16 g、76%）。

MS (ES) : $m/z = 241$ [M+H]。

【0506】

4-ジプロピルカルバモイル-ピリジン-2-カルボン酸

2-クロロ-N, N-ジプロピルイソニコチンアミド（0.91 g、3.8 mmol）、酢酸パラジウム（II）（13.2 mg）、トリエチルアミン（1.0 mL、7.1 mmol）、1, 1'-ビス（3, 5-ジメチルフェニルホスフィノ）フェロセン（161 mg、0.64 mmol）、DMF（35 mL）、及び水（5 mL）の混合物を110℃で、一酸化炭素（200 psi）の雰囲気下で一晩加熱する。反応物を濾過し、濃縮し、精製して（0：100から10：90メタノール：クロロホルムによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ）、標記化合物を生じさせる（486 mg、51%）。

MS (ES) : $m/z = 251.1$ [M+H]。

【0507】

調製134

3-（メタンスルホニル-メチルアミノ）-安息香酸

【0508】

国際公開第00/55153号に記載された手順に従って、エチル3-アミノ安息香酸塩から出発する、標記化合物を調製する。

MS (ES) : $m/z = 228.1$ [M-H]。

【0509】

調製135

（2R, 4S）-及び（2R, 4R）-2-〔（4S, 5S）-3-アセチル-4-（3, 5-ジフルオロベンジル）-2, 2-ジメチル-オキサゾリジン-5-イル〕-4-ヘキシル-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【0510】

（R）-2-〔（4S, 5S）-3-アセチル-4-（3, 5-ジフルオロベンジル）-2, 2-ジメチル-オキサゾリジン-5-イル〕-4-ヘキス-（Z）-イリデン-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

10 mLの乾燥THF中で、臭化n-ヘキシルトリフェニルホスホニウム（0.420 g、1 mmol）の懸濁液をアルゴン下に置く。カリウムtert-ブトキシド（0.112 g、1 mmol）を添加する。混合物を1時間攪拌する。5 mLの乾燥THF中に、（R）-2-〔（4S, 5S）-3-アセチル-4-（3, 5-ジフルオロベンジル）-2, 2-ジメチル-オキサゾリジン-5-イル〕-4-オキソ-ピロリジン-1-カル

10

20

30

40

50

ボン酸 *tert*-ブチルエステル (0.045 g、0.1 mmol) 溶液を添加する。混合物を一晩攪拌する。水を添加し、ジエチルエーテルによって抽出し、 MgSO_4 で乾燥させ、減圧で濃縮し、精製して (エチルエーテル：ヘキサン混合物によって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせる (0.04 g、76%)。

MS (ESI) : $m/z = 521.3$ (M+H)。

【0511】

(R)-2-[(4S, 5S)-3-アセチル-4-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2, 2-ジメチルオキサゾリジン-5-イル]-4-ヘキシルピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル

(R)-2-[(4S, 5S)-3-アセチル-4-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2, 2-ジメチルオキサゾリジン-5-イル]-4-ヘキス-(Z)-イリデンピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (0.04 g、0.076 mmol)、炭素上の10%パラジウム (4 mg) 及びメタノール (2 mL) を組み合わせ、2日間、1気圧の水素下で攪拌する。濾過剤を添加し、濾過し、減圧で濃縮して、所望の化合物を、異性体 (2:1 4(S):4(R); 0.036 g、90%) の混合物として提供する。異性体混合物にHPLCクロマトグラフィを酸性条件下で受けさせる：すなわち pH 2.5 で TFA 0.05%; 有機溶剤：アセトニトリル; 90 から 95% アセトニトリルの勾配。

4(S)-異性体：保持時間 = 8.12 分; (0.011 g、27.3%); MS (ESI) : $m/z = 523.4$ (M+H)。

4(R)-異性体：保持時間 = 8.57 分; (0.020 g、49.6%); MS (ESI) : $m/z = 523.4$ (M+H)。

【0512】

調製 136

(2R, 4R)-2-[(4S, 5S)-3-アセチル-4-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2, 2-ジメチルオキサゾリジン-5-イル]-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル

【0513】

(2R, 4R)-2-[(4S, 5S)-3-アセチル-4-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2, 2-ジメチルオキサゾリジン-5-イル]-4-(4-メトキシベンジルオキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル

p-トルエンスルホン酸ピリジン塩 (0.245 g、1 mmol) 及び 2-メトキシプロペン (4.6 mL、49 mmol) を、ジクロロメタン (25 mL) 及びアセトン (25 mL) 中の (2R, 4R)-2-[(1S, 2S)-2-アセチルアミノ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-ヒドロキシプロピル]-4-(4-メトキシベンジルオキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (5.64 g、10.55 mmol) 溶液に添加する。60分間、攪拌し、減圧下で濃縮する。酢酸エチル中に残渣を溶解し、飽和水性炭酸水素ナトリウム、飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ヘキサン/酢酸エチル混合物によってシリカゲル上で精製して、所望の化合物を泡として生じさせる (3.49 g、61%)。

MS (ES) : $m/z = 575$ [M+H]。

【0514】

(2R, 4R)-2-[(4S, 5S)-3-アセチル-4-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2, 2-ジメチルオキサゾリジン-5-イル]-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル

20:1 ジクロロメタン：水 (130 mL) 中の (2R, 4R)-2-[(4S, 5S)-3-アセチル-4-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2, 2-ジメチルオキサゾリジン-5-イル]-4-(4-メトキシベンジルオキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (7.48 g、13.0 mmol) の氷冷溶液に、2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノン (4.71 g、20.74 mmol)

）を添加する。4時間、氷浴中で攪拌し、飽和水性炭酸水素ナトリウム（3×300 mL）、飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ジクロロメタン／酢酸エチル混合物によってシリカゲル上で精製して、標記化合物を泡として生じさせる（3.49 g、61%）。

MS (ES) : $m/z = 455.3$ [M+H]。

【0515】

調製137

(2R, 4S) - 2 - [(4S, 5S) - 3 - アセチル - 4 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 2, 2 - ジメチルオキサゾリジン - 5 - イル] - 4 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

10

【0516】

(2R, 4S) - 2 - [(4S, 5S) - 3 - アセチル - 4 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 2, 2 - ジメチル - オキサゾリジン - 5 - イル] - 4 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

ジイソプロピルアゾジカルボキシレート（0.20 mL、1.04 mmol）を滴状に、テトラヒドロフラン（3 mL）中の（2R, 4R） - 2 - [(4S, 5S) - 3 - アセチル - 4 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 2, 2 - ジメチルオキサゾリジン - 5 - イル] - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル（0.314 g、0.69 mmol）、酢酸（0.06 mL、1.04 mmol）及び4 - ジフェニルホスファニル - 安息香酸 2 - トリメチルシラニル - エチルエステル（0.42 g、1.04 mmol、Synlett 2003 (4) p 473 - 476 に従って調製する）溶液に添加する。溶液を18時間攪拌し、次にテトラヒドロフラン（3 mL）中に、フッ化テトラブチルアンモニウムの1 M溶液を添加し、30分間攪拌する。酢酸エチル及び水によって希釈する。有機物層を蒸発させ、メタノール（20 mL）中に溶解する。炭酸ナトリウム（0.365 g）及び水（1 mL）を添加し、18時間攪拌する。蒸発させ、酢酸エチル及び水の間で分割し、有機物層を飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄し、硫酸マグネシウムによって乾燥させ、ヘキサン／酢酸エチル混合物によってシリカゲル上で精製して、標記化合物を泡として生じさせる（0.295 g、95%）。

20

MS (ES) : $m/z = 455$ [M+H]。

【0517】

調製138

(2R, 4R) - 2 - [(4S, 5S) - 3 - アセチル - 4 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 2, 2 - ジメチルオキサゾリジン - 5 - イル] - 4 - (3 - メチル - ブト - 2 - エニルオキシ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

30

【0518】

95%水素化ナトリウム（0.02 g、0.825 mmol）を、分割して7分間にわたって（2R, 4R） - 2 - [(4S, 5S) - 3 - アセチル - 4 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 2, 2 - ジメチルオキサゾリジン - 5 - イル] - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル（0.25 g、0.55 mmol）及び臭化3, 3 - ジメチルアリル（0.95 mL、0.825 mmol）溶液にN, N - ジメチルホルムアミド（1 mL）中で添加する。20分間攪拌する。

40

酢酸エチルによって希釈し、水、飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄し、硫酸マグネシウムによって乾燥させ、ヘキサン／酢酸エチル混合物によってシリカゲル上で精製して、標記化合物を泡として生じさせる（0.27 g、95%）。

MS (ES) : $m/z = 523$ [M+H]。

【0519】

調製139の化合物は、実質的に調製138に記載したように調製できる。

【0520】

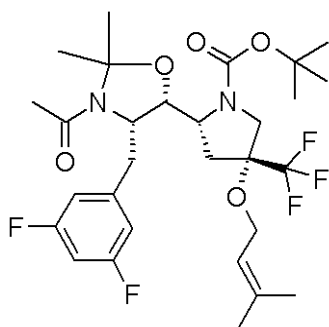
【表 17】

調製	化合物	MS [M+H]
139	N- { (1S, 2R) -1- (3, 5-ジフルオロベンジル) -2-ヒドロキシ-2- [(2R, 4R) -4- (3-トリフルオロメチルベンジルオキシ) -ピロリジン-2-イル] -エチル} -アセトアミドヒドロクロリド	495

【0521】

調製 140

【化 24】



10

20

【0522】

(2R, 4R) -2- [(4S, 5S) -3-アセチル-4- (3, 5-ジフルオロベンジル) -2, 2-ジメチルオキサゾリジン-5-イル] -4- (3-メチルブト-2-エニルオキシ) -4-トリフルオロメチル-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【0523】

(R) -2- [(4S, 5S) -3-アセチル-4- (3, 5-ジフルオロベンジル) -2, 2-ジメチルオキサゾリジン-5-イル] -4-オキソ-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

30

三酸化硫黄ピリジン複合体 (1.99 g、12.46 mmol) を、(2R, 4R) -2- [(4S, 5S) -3-アセチル-4- (3, 5-ジフルオロベンジル) -2, 2-ジメチルオキサゾリジン-5-イル] -4- (3, 3-ジメチル-2-オキソブトキシ) -ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (2.83 g、6.23 mmol) 及びトリエチルアミン (3.5 mL、24.9 mmol) 溶液に、ジメチルスルホキシド (14 mL) 中で 10℃ で添加する。50 分間攪拌し、酢酸エチルによって希釈し、水、飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄し、硫酸マグネシウムによって乾燥させる。ジクロロメタン/酢酸エチル混合物によってシリカゲル上で精製して、所望の化合物を泡として生じさせる (2.69 g、95%)。

MS (ES) : m/z = 453 [M+H]。

40

【0524】

(2R, 4R) -2- [(4S, 5S) -3-アセチル-4- (3, 5-ジフルオロベンジル) -2, 2-ジメチルオキサゾリジン-5-イル] -4-ヒドロキシ-4-トリフルオロメチル-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

(トリフルオロメチル) トリメチルシラン (0.28 mL、1.88 mmol) を、(R) -2- [(4S, 5S) -3-アセチル-4- (3, 5-ジフルオロベンジル) -2, 2-ジメチルオキサゾリジン-5-イル] -4-オキソ-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.50 g、1.11 mmol) の氷冷溶液にテトラヒドロフラン (10 mL) 中で添加する。フッ化テトラブチルアンモニウム (テトラヒドロフラン中で 0.035 mL の 1 M 溶液) を添加する。2.5 時間攪拌し、フッ化テトラブチル

50

アンモニウム（テトラヒドロフラン中で2 mLの1 M溶液）を添加し、2時間攪拌する。飽和水性塩化アンモニウム（3 mL）を添加し、酢酸エチル及び水によって希釈する。有機物層を飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄し、硫酸マグネシウムによって乾燥させ、ジクロロメタン／酢酸エチル混合物によってシリカゲル上で精製して、所望の化合物及び10%ヒドロキシジアステレオマーを泡として生じさせる（0.48 g、83%）。

MS (ES) : m/z = 523 [M+H]。

【0525】

(2R, 4R) - 2 - [(4S, 5S) - 3 - アセチル - 4 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 2, 2 - ジメチルオキサゾリジン - 5 - イル] - 4 - (3 - メチル - ブト - 2 - エニルオキシ) - 4 - トリフルオロメチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

9%水素化ナトリウム（0.024 g、1.0 mmol）を、(2R, 4R) - 2 - [(4S, 5S) - 3 - アセチル - 4 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 2, 2 - ジメチルオキサゾリジン - 5 - イル] - 4 - ヒドロキシ - 4 - トリフルオロメチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル（0.104 g、0.20 mmol）及び臭化3, 3 - ジメチルアリル（0.047 mL、0.40 mmol）溶液にN, N - ジメチルホルムアミド（2 mL）中で添加する。50分間攪拌し、酢酸エチルによって希釈し、水、飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄し、硫酸マグネシウムによって乾燥させ、ジクロロメタン／酢酸エチル混合物によってシリカゲル上で精製して、標記化合物を泡として生じさせる（0.10 g、84%）。

MS (ES) : m/z = 591 [M+H]。

【0526】

調製141 - 142の化合物は、実質的に調製140に記載したように調製できる。

【0527】

【表18】

調製	化合物	MS [M+H]
141	(2R, 4S) - 2 - [(4S, 5S) - 3 - アセチル - 4 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 2, 2 - ジメチル - オキサゾリジン - 5 - イル] - 4 - (3 - メチル - ブト - 2 - エニルオキシ) - 4 - トリフルオロメチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル	591
142	(2R, 4R) - 2 - [(4S, 5S) - 3 - アセチル - 4 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 2, 2 - ジメチル - オキサゾリジン - 5 - イル] - 4 - (2 - シクロヘキシル - エトキシ) - 4 - トリフルオロメチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル	633

【0528】

調製143

(2R, 4R) - 2 - [(4S, 5S) - 3 - アセチル - 4 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 2, 2 - ジメチルオキサゾリジン - 5 - イル] - 4 - (3 - メチル - ブトキシ) - 4 - トリフルオロメチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【0529】

炭素上の20%水酸化パラジウム（0.025 g）、及び蟻酸アンモニウム（0.11 g、1.69 mmol）を、メタノール（10 mL）中の(2R, 4R) - 2 - [(4S, 5S) - 3 - アセチル - 4 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 2, 2 - ジメチルオキサゾリジン - 5 - イル] - 4 - (3 - メチル - ブト - 2 - エニルオキシ) - 4 - トリフルオロメチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル（0.10 g、0.

17 mmol) 溶液に添加し、60 分間、加熱還流する。濾過し、蒸発させ、ジクロロメタン/酢酸エチル混合物によってシリカゲル上で精製して、標記化合物を泡として生じさせる (0.84 g、84%)。

M S (E S) : m / z = 5 9 3 [M + H] 。

【 0 5 3 0 】

調製 144 の化合物は、実質的に調製 143 に記載したように調製できる。

【 0 5 3 1 】

【表 19】

調製	化合物	MS [M+H]
1 4 3	(2 R, 4 S) - 2 - [(4 S, 5 S) - 3 - アセチル - 4 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 2, 2 - ジメチル - オキサゾリジン - 5 - イル] - 4 - (3 - メチル - ブトキシ) - 4 - トリフルオロメチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル	5 9 3

10

【実施例】

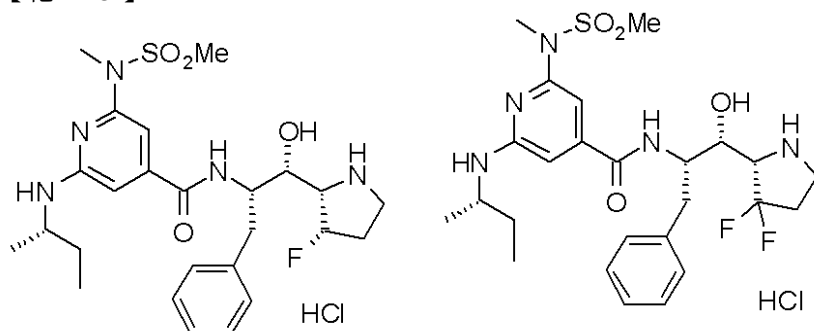
【 0 5 3 2 】

实施例 1

2-(S)-(2-{[2-(S)-sec-ブチルアミノ-6-(メタンシルホニル-メチルアミノ)-ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-1-(S)-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-3-(S)-フルオロピロリジン-1-カルボン酸ヒドロクロリド、及び2-(S)-(2-{[2-(S)-sec-ブチルアミノ-6-(メタンシルホニル-メチルアミノ)-ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-1-(S)-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-3, 3-ジフルオロピロリジン-1-カルボン酸ヒドロクロリド

20

【化 2 5】



30

【 0 5 3 3 】

ジクロロメタン（10 mL）中に 2-（S）-（2-（S）-アミノ-1-（S）-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル）-3-（S）-フルオロピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル、及び 2-（S）-（2-（S）-アミノ-1-（S）-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル）-3, 3-ジフルオロピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの混合物（822 mg、2.43 mmol）を溶解する。2-（S）-sec-ブチルアミノ-6-（メタンスルホニル-メチルアミノ）-イソニコチン酸カリウム塩（822 mg、2.43 mmol）、1-（3-ジメチルアミノ-プロピル）-3-エチル-カルボジイミドヒドロクロリド（EDCI）（512 mg、2.67 mmol）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物（HOBt）（361 mg、2.67 mmol）、及びジイソプロピルエチルアミン（0.93 mL、5.34 mmol）を添加する。反応物を18時間、室温で攪拌する。反応物をジクロロメタンによって希釈し、5%水性炭酸カリウムによって洗浄し、乾燥させ（硫酸ナトリウム）、濃縮し、精製して

40

50

(2 : 98 メタノール : ジクロロメタンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、2種の別個の標記化合物を生じさせる(それぞれ97mg及び32g)。

MS (ES) : $m/z = 622.3$ [M+H]、MS (ES) : $m/z = 640.4$ [M+H]。

【0534】

N-[1-ベンジル-2-(S)-(3-(S)-フルオロピロリジン-2-イル)-2-(S)-ヒドロキシエチル]-2-(S)-sec-ブチルアミノ-6-sec-ブチルアミノ-6-(メタンスルホニル-メチルアミノ)-イソニコチンアミドヒドロクロリド

1, 4-ジオキサン(6mL)中の4M HClを、2-(S)-(2-{[2-(S)-sec-ブチルアミノ-6-(メタンスルホニル-メチルアミノ)-ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-1-(S)-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-3-(S)-フルオロピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(97mg、0.16mmol)に添加し、室温で20分間攪拌する。反応物を濃縮して、標記化合物を生じさせる。MS (ES) : $m/z = 522.2$ [M+H]。

【0535】

N-[1-ベンジル-2-(S)-(3, 3-ジフルオロピロリジン-2-イル)-2-(S)-ヒドロキシエチル]-2-(S)-sec-ブチルアミノ-6-sec-ブチルアミノ-6-(メタンスルホニル-メチルアミノ)-イソニコチンアミドヒドロクロリド

1, 4-ジオキサン(5mL)中の4M HClを、2-(S)-(2-{[2-(S)-sec-ブチルアミノ-6-(メタンスルホニル-メチルアミノ)-ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-1-(S)-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-3-ジフルオロピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(32mg、0.05mmol)に添加し、室温で15分間攪拌する。反応物を残渣に濃縮し、精製して(4 : 96 メタノール : ジクロロメタンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を生じさせる(18mg、62%)。

MS (ES) : $m/z = 540.3$ [M+H]。

【0536】

実施例2-4の化合物は、実質的に実施例1に記載したように、4M HClと、対応するピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを反応させることによって調製できる。

【0537】

【表20】

実施例	化合物	MS [M+H]
2	N-[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-2-(R)-ピロリジン-2-イル-エチル]-アセトアミドヒドロクロリド	299.3
3	トルエン-4-スルホン酸(3R, 5R)-5-((1R, 2S)-2-アセチルアミノ-1-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-ピロリジン-3-イルエステル ヒドロクロリド	433.3
4	N-[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-(S)-4-フルオロピロリジン-2-イル)-2-ヒドロキシエチル]-アセトアミドヒドロクロリド	317.3

【0538】

実施例5

2-(S)-sec-ブチルアミノ-N-[1-(S)-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-(R)-ヒドロキシ-2-(R)-ピペリジン-2-イル-エチル]-6-(

メタンスルホニル-メチルアミノ)-イソニコチンアミド酸ヒドロクロリド

【0539】

2-(R)-(2-(S)-{[2-(S)-sec-ブチルアミノ-6-(メタンスルホニル-メチルアミノ)-ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(S)-ヒドロキシプロピル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

氷浴において、ジクロロメタン(2 mL)中で、2-(R)-[2-(S)-アミノ-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(S)-ヒドロキシプロピル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(0.096 g、0.258 mmol)及び2-(S)-sec-ブチルアミノ-6-(メタンスルホニル-メチルアミノ)-イソニコチン酸(0.0856 g、0.284 mmol)溶液を冷却する。4-メチルモルホリン(0.17 mL、1.55 mmol)、及びn-プロピルホスホン酸無水物(0.227 mL、0.387 mmol)を、50重量%酢酸エチル中に添加する。30分間攪拌し、室温に暖め、30分攪拌する。水(3 mL)及び酢酸エチル(20 mL)を添加する。5%水性クエン酸、水、飽和水性炭酸水素ナトリウム、飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄し、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濃縮し、精製して(ジクロロメタン及び酢酸エチルによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を固体として生じさせる(0.13 g、78%)。

MS(ES): m/z = [M+H]。

【0540】

2-(S)-sec-ブチルアミノ-N-[1-(S)-(3,5-ジフルオロベンジル)-2-(R)-ヒドロキシ-2-(R)-ピペリジン-2-イル-エチル]-6-(メタンスルホニル-メチルアミノ)-イソニコチンアミド酸ヒドロクロリド

氷浴において、ジクロロメタン(3 mL)中で、2-(R)-(2-(S)-{[2-(S)-sec-ブチルアミノ-6-(メタンスルホニル-メチルアミノ)-ピリジン-4-カルボニル]-アミノ}-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(S)-ヒドロキシプロピル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(0.082 g、0.125 mmol)溶液を冷却する。1,4-ジオキサン(6 mL)中に4 M塩化水素を、添加し、室温まで暖め、1時間攪拌し、濃縮して、標記化合物を泡として生じさせる(0.08 g、100%)。

MS(ES): m/z = 554.2 [M+H]。

【0541】

実施例6-9の化合物は、実質的に実施例5に記載したように、調製できる。

【0542】

【表 2 1】

実施例	化合物	MS [M+H]
6	2-(S)- <u>sec</u> -ブチルアミノ-N-[1-(S)-(3,5-ジフルオロベンジル)-2-(S)-ヒドロキシ-2-ピロリジン-2-(R)-イルエチル]-6-(メタンスルホニル-メチルアミノ)-イソニコチンアミドヒドロクロリド	540.4
7	N-[1-(S)-ベンジル-2-(R)-(4-(S)-フルオロピロリジン-2-イル)-2-(R)-ヒドロキシエチル]-2-(S)- <u>sec</u> -ブチルアミノ-6-(メタンスルホニル-メチルアミノ)-イソニコチンアミドビスヒドロクロリド	522.2
8	N-[1-(S)-ベンジル-2-(R)-(4-(R)-フルオロピロリジン-2-イル)-2-(R)-ヒドロキシエチル]-2-(S)- <u>sec</u> -ブチルアミノ-6-(メタンスルホニル-メチルアミノ)-イソニコチンアミドビスヒドロクロリド	522.2
9	N-[(1S, 2R)-1-ベンジル-2-((R)-4,4-ジフルオロピロリジン-2-イル)-2-ヒドロキシエチル]-2-((S)- <u>sec</u> -ブチルアミノ)-6-(メタンスルホニル-メチルアミノ)-イソニコチンアミドビスヒドロクロリド	540.3

10

20

【0543】

実施例 10

N-[1-(S)-ベンジル-2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-3-オキソピペラジン-2-イル)-エチル]-2-(S)-sec-ブチルアミノ-6-(メチルスルホニル-メチルアミノ)-イソニコチンアミド酸ヒドロクロリド

【0544】

ジクロロメタン(10 mL)中で、2-sec-ブチルアミノ-6-(メチルスルホニル-メチルアミノ)-ピリジン-4-カルボン酸(115 mg、0.38 mmol)、3-(2-アミノ-1-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-1-メチルピペラジン-2-オン(101 mg、0.38 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチル-カルボジイミドヒドロクロリド(EDCI)(87.4 mg、0.45 mmol)、トリエチルアミン(0.16 mL、1.14 mmol)、及び4-(ジメチルアミノ)ピリジン(4.6 mg、0.04 mmol)溶液を、一晚室温で攪拌する。更なるジクロロメタンによって希釈し、5%水性炭酸水素ナトリウムによって洗浄する。有機物層を分離し、飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄し、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濃縮し、精製して(9:1ジクロロメタン:メタノールによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、白い固体を生じさせる。溶液を濃縮して、標記化合物を黄色い固体として生じさせる(異性体2、47 mg、21%)。

30

MS(ES): m/z = 547 [M+H]。

40

【0545】

実施例 11-19の化合物は、適切な酸を使用して、実質的に実施例 10に記載したように、調製できる。

【0546】

【表 2 2】

実施例	化合物	MS [M+H]
1 1	N-((1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-2-(R)-ピロリジン-2-イルエチル)-2-(S)-sec-ブチルアミノ-6-メタンスルホニル-イソニコチンアミドヒドロクロリド	475
1 2	N-((1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-2-(R)-ピロリジン-2-イルエチル)-2-(S)-sec-ブチルアミノ-6-(メタンスルホニル-メチルアミノ)-イソニコチンアミドヒドロクロリド	504
1 3	N-((1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-2-(R)-ピロリジン-2-イルエチル)-2-(メタンスルホニル-メチルアミノ)-6-(メチル-プロピル-アミノ)-イソニコチンアミドヒドロクロリド	504.3
1 4	N-[(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-2-(R)-(2-ピロリジニル)-エチル]-N', N'-ジプロピル-イソフタルアミド ヒドロクロリド	452
1 5	N-[(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-2-(R)-(2-ピロリジニル)-エチル]-2-(2'-フルオロフェニル)-イソニコチンアミドビスヒドロクロリド	420
1 6	(2'-フルオロビフェニル-3-カルボン酸(1-(S)-ベンジル-2-(R)-ヒドロキシ-2-(R)-ピロリジン-2-イル-エチル)-アミド ヒドロクロリド	418
1 7	(2'-フルオロビフェニル-3, 5-ジカルボン酸3-[(1-(S)-ベンジル-2-(R)-ヒドロキシ-2-(R)-ピロリジン-2-イル-エチル)-アミド] 5-ジプロピルアミド ヒドロクロリド	546
1 8	N-[(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-2-(R)-ピロリジン-2-イル-エチル]-2-ジプロピルアミノ-イソニコチンアミドヒドロクロリド	425
1 9	N-[(1S, 2R)-1-ベンジル-2-(R)- (5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル)-2-ヒドロキシエチル]-2-(S)-sec-ブチルアミノ-6-(メタンスルホニル-メチルアミノ)-イソニコチンアミドヒドロクロリド	532

10

20

30

【0547】

実施例 20

N³ - ((1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-2-(R)-ピロリジン-2-イルエチル)-4-フルオロ-5-(メタンスルホニル-メチルアミノ)-N¹-メチル-N¹-プロピル-イソフタラミドヒドロクロリド

40

【0548】

ジメチルホルムアミド (DMF) (3.00 mL) 中に、6-フルオロ-5-(メタンスルホニル-メチルアミノ)-N-メチル-N-プロピル-イソフタラミン酸 (102 mg、0.294 mmol)、O-ベンゾトリアゾール-1-イル-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (123 mg、0.324 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (HOBt) (49.6 mg、324 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (102.76 μL、0.589 mmol) を溶解する。30分間、攪

50

拌する。(R)-2-((1S, 2R)-2-アミノ-1-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを添加し、室温で4時間攪拌する。10%水性炭酸カリウム溶液(10 mL)を添加し、酢酸エチル(2×50 mL)によって抽出する。有機物層を組み合わせ、1N塩化リチウム溶液(25 mL)、飽和水性塩化ナトリウム溶液(25 mL)によって洗浄し、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濃縮し、精製して(2.5:97.5メタノール:酢酸エチルによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、所望の tert-ブチルカルバメート中間体を白い泡として生じさせる20:1ジエチルエーテル:メタノール混合物(2.1 mL)中に、精製した材料を溶解し、ジエチルエーテル溶液(4.1 mL)中に1N HClを添加し、一晩攪拌する。反応混合物を乾燥するまで濃縮し、標記化合物を白い固体として生じさせる(120 mg、70%)。

MS (ES): m/z = 549.2 [M+H]。

【0549】

実施例21

N-[1(S)-ベンジル-2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-3-オキソピペラジン-2-イル)-エチル]-アセトアミド酸ヒドロクロリド

【0550】

ジクロロメタン(10 mL/mmole)中で、窒素雰囲気下で、酢酸(25 µl、0.45)、3-(2-(S)-アミノ-1-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-1-メチルピペラジン-2-オン(120 mg、0.45 mmole)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド(EDCI)(112 mg、0.58 mmole)、トリエチルアミン(0.12 mL、0.9 mmole)、ジメチルアミノピリジン(5.5 mg、0.04 mmole)、及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(HOBt)(79 mg、0.58 mmole)溶液を一晩室温で攪拌する。更なるジクロロメタンによって希釈し、5%水性炭酸水素ナトリウム溶液、飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄する。乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濃縮し、精製して(9:1ジクロロメタン:メタノールによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、白い固体を生じさせる。固体を、1, 4-ジオキサン中の4M HCl中に懸濁し、10分間攪拌し、溶液を濃縮して、標記化合物を白い固体として生じさせる(15 mg、10%)。

MS (ES): m/z = 547 [M+H]。

【0551】

実施例22-23の化合物は、実質的に実施例21に記載したように、調製できる。

【0552】

【表23】

実施例	化合物	MS [M+H]
22	N-[(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-2-(R)-ピロリジン-2-イルエチル] -アセトアミドヒドロクロリド	263
23	N-[(1S, 2R)-1-ベンジル-2-(R)-(5, 5-ジメチルピロリジン-2-イル)-2-ヒドロキシエチル] -アセトアミドヒドロクロリド	291

【0553】

実施例24

N-{ (1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-2-[(2R, 4R)-4-(3-メトキシフェノキシ)-ピロリジン-2-イル]-エチル } -アセトアミドヒドロクロリド

【0554】

10

20

30

40

50

(2R, 4R) - 2 - [(1S, 2S) - 2 - アセチルアミノ - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシプロピル] - 4 - (3 - メトキシ - フェノキシ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル

ジクロロメタン (15 mL) 中で、(2R, 4R) - 2 - [(1S, 2S) - 2 - アミノ - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシプロピル] - 4 - (3 - メトキシ - フェノキシ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (0.24 g、0.51 mmol) 及び 4 - メチルモルホリン (0.061 mL、0.556 mmol) の氷冷溶液に 1 - アセチルイミダゾール (0.061 g、0.556 mmol) を添加する。室温まで暖め、18 時間攪拌する。濃縮し、酢酸エチル中に溶解し、1 N HCl、飽和水性炭酸水素ナトリウム、飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、及び精製して (ジクロロメタン / 酢酸エチル混合物によって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を泡として生じさせる (0.18 g、69%)

MS (ES) : $m/z = 521.3$ [M+H]。

【0555】

N - { (1S, 2R) - 1 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - [(2R, 4R) - 4 - (3 - メトキシ - フェノキシ) - ピロリジン - 2 - イル] エチル } - アセトアミドヒドロクロリド

実質的に実施例 1 に記載されたように、(2R, 4R) - 2 - [(1S, 2S) - 2 - アセチルアミノ - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシプロピル] - 4 - (3 - メトキシ - フェノキシ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステルを、4 M HCl とジオキサン中で反応させて、標記化合物を提供する。

MS (ES) : $m/z = 421.3$ [M+H]。

【0556】

実施例 25 の化合物は、実質的に実施例 24 に記載したように、調製できる。

【0557】

【表 24】

実施例	化合物	MS [M+H]
25	N - [(1S, 2R) - 1 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ((2R, 5S) - 5 - フェニル - ピロリジン - 2 - イル) - エチル] - アセトアミドヒドロクロリド	375.3

【0558】

実施例 26

N - [(1S, 2R) - 1 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ((2R, 4R) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - イル) - エチル] - アセトアミドヒドロクロリド

【0559】

(2R, 4R) - 2 - [(4S, 5S) - 2 - アセチル - 4 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 2, 2 - ジメチルオキサゾリジン - 5 - イル] - 4 - (4 - メトキシ - ベンジルオキシ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル

ジクロロメタン (25 mL) 及びアセトン (25 mL) 中の (2R, 4R) - 2 - [(1S, 2S) - 2 - アセチルアミノ - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシプロピル] - 4 - (4 - メトキシ - ベンジルオキシ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (5.46 g、10.55 mmol) 溶液に、p - トルエンスルホン酸ピリジン塩 (0.245 g、1 mmol) 及び 2 - メトキシプロペン (4.6 mL、49 mmol) を添加する。60 分間、攪拌し、濃縮する。酢酸エチル中で溶解し、飽和水性炭酸水素ナトリウム、飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄し、乾燥させ (硫酸

10

20

30

40

50

マグネシウム)、精製して(ヘキサン/酢酸エチル混合物によって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を泡として生じさせる(3.49 g、61%)。

MS (ES): $m/z = 575$ [M+H]。

【0560】

(2R, 4R) - 2 - [(4S, 5S) - 3 - アセチル - 4 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 2, 2 - ジメチルオキサゾリジン - 5 - イル] - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

20:1ジクロロメタン:水(130 mL)中の(2R, 4R) - 2 - [(4S, 5S) - 3 - アセチル - 4 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 2, 2 - ジメチルオキサゾリジン - 5 - イル] - 4 - (4 - メトキシ - ベンジルオキシ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル(7.48 g、13.0 mmol)の氷冷溶液に、2, 3 - ジクロロ - 5, 6 - ジシアノ - 1, 4 - ベンゾキノン(4.71 g、20.74 mmol)を添加する。4時間、氷浴中で攪拌し、飽和水性炭酸水素ナトリウム(3×300 mL)、飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄し、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、精製して(ジクロロメタン/酢酸エチル混合物によって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物を泡として生じさせる(3.49 g、61%)。

MS (ES): $m/z = 455.3$ [M+H]。

【0561】

N - [(1S, 2R) - 1 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ((2R, 4R) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - イル) - エチル] - アセトアミドヒドロクロリド

標記化合物は、実質的に実施例24に記載したように調製し、固体を生じさせる(0.072 g、100%)。

MS (ES): $m/z = 315.2$ [M+H]。

【0562】

実施例27

N - [1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - 2 - (7 - メトキシメチル - 2 - アザビシクロ[2, 2, 1]ヘプト - 3 - イル) - エチル] - アセトアミドヒドロクロリド(異性体1)

【0563】

3 - (2 - アセチルアミノ - 1 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピル) - 7 - メトキシメチル - 2 - アザビシクロ[2, 2, 1]ヘプタン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル(異性体1及び異性体2)

テトラヒドロフラン(3 mL)中に、3 - (2 - アミノ - 1 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピル) - 7 - メトキシメチル - 2 - アザビシクロ[2, 2, 1]ヘプタン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル(0.243 mg、0.622 mmol)を溶解し、混合物を氷浴中で冷却する。テトラヒドロフラン(2 mL)中に、トリエチルアミン(0.091 mL、0.653 mmol)、及び無水酢酸(0.059 mL、0.622 mmol)を添加する。混合物を室温で1時間攪拌する。ジクロロメタン(30 mL)及び水(10 mL)を添加する。層を分離し、有機物層を0.5N HCl、飽和水性炭酸水素ナトリウムによって洗浄し、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濃縮し、精製して(50%ヘキサン中の3-5%イソプロピルアルコール/47-46%ジクロロメタンによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ)、標記化合物、異性体-1(0.044 g、16%)及び異性体-2(0.077 mg、29%)を生じさせる。

MS (ES): $m/z = 433.3$ [M+H]。

【0564】

N - [1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - 2 - (7 - メトキシメチル - 2 - アザビシクロ[2, 2, 1]ヘプト - 3 - イル) - エチル] - アセトアミドヒドロクロリド(異性体1)

テトラヒドロフラン(1 mL)中で、3 - (2 - アセチルアミノ - 1 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピル) - 7 - メトキシメチル - 2 - アザビシクロ[2, 2, 1]ヘプタン

10

20

30

40

50

－２－カルボン酸 *tert*-ブチルエステル（異性体１）（０．０４４ｇ、０．１０２mmol）溶液を冷却し、塩酸（２．０mL、１，４－ジオキサン中で４M）溶液を添加する。混合物を５時間、室温で攪拌し、濃縮し、精製して（５：９５から１０：９０メタノール：ジクロロメタン中の２Mアンモニアによって溶出するシリカゲルクロマトグラフィ）、ジエチルエーテル（１６mg、４３％）中の同じ当量の塩酸による処理後に、標記化合物を生じさせる（１６mg、４３％）。

MS（ES）： $m/z = 333.3$ [M+H]。

【０５６５】

実施例２８の化合物は、実質的に実施例２７に記載したように、調製できる。

【０５６６】

10

【表２５】

実施例	化合物	MS [M+H]
28	N- { (1S, 2R) -1- (3, 5-ジフルオロベンジル-2- [(2R, 4R) -4- (ベンジルオキシ) -ピロリジン-2-イル] -2-ヒドロキシエチル} -アセトアミドヒドロクロリド	405.5

【０５６７】

20

実施例２９

{ (R) -5- [(1R, 2S) -2-アセチルアミノ-3- (3, 5-ジフルオロフェニル) -1-ヒドロキシプロピル] -ピロリジン-3-イル} -酢酸ヒドロクロリド

【０５６８】

(R) -2- [(4S, 5S) -3-アセチル-4- (3, 5-ジフルオロベンジル) -2, 2-ジメチル-オキサゾリジン-5-イル] -4-カルボキシメチル-ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル（０．０５ｇ、０．１０１mmol）及びHCl（ジオキサン中で４M、１．８８mL、７．５５mmol）を組み合わせる。一晚攪拌する。減圧で濃縮して、標記化合物を提供する（０．０４２ｇ、９２％）。

MS（ESI）： $m/z = 357.2$ (M+H)。

30

【０５６９】

実施例３０－３１の化合物は、実質的に実施例２９に記載したように、調製できる。

【０５７０】

【表２６】

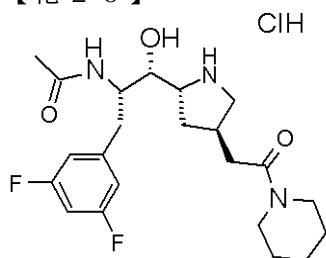
実施例	化合物	MS [M+H]
30	N- { (1S, 2R) -1- (3, 5-ジフルオロベンジル-2- [(2R, 4S) -4- (ヘキシル) -ピロリジン-2-イル] -2-ヒドロキシエチル} -アセトアミドヒドロクロリド	383.4
31	N- { (1S, 2R) -1- (3, 5-ジフルオロベンジル-2- [(2R, 4R) -4- (ヘキシル) -ピロリジン-2-イル] -2-ヒドロキシエチル} -アセトアミドヒドロクロリド	383.4

40

【０５７１】

実施例３２

【化 26】



【0572】

10

N-[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-2-[(2R, 4R)-4-(2-オキソ-2-ピペリジン-1-イル-エチル)-ピロリジン-2-イル]-エチル]-アセトアミドヒドロクロリド

【0573】

(R)-2-[(4S, 5S)-2-アセチル-4-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2, 2-ジメチル-オキサゾリジン-5-イル]-4-(2-オキソ-2-ピペリジン-1-イル-エチル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

2. 2 mL のジクロロメタン中に、ピペリジン (0. 013 g、0. 151 mmol) を、(R)-2-[(4S, 5S)-2-アセチル-4-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2, 2-ジメチル-オキサゾリジン-5-イル]-4-カルボキシメチル-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (異性体の混合物) (0. 05 g、0. 101 mmol)、プロモートリス-ピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (0. 094 g、0. 201 mmol)、ジメチルアミノ-ピリジン (0. 001 g、0. 01 mmol)、及びトリエチルアミン (0. 021 mL、0. 151 mmol) 溶液を添加する。反応物を一晩攪拌する。減圧で濃縮し、残渣に、ヘキサン/酢酸エチル (100% に対して 70% 勾配) によって溶出するシリカゲルクロマトグラフィを受けさせ、所望の化合物の両方の異性体を提供する。4 (R) 異性体は、ゆっくり溶出する (0. 033 g、60%)。

20

MS (ESI) : m/z = 564. 4 (M+H)。

【0574】

30

脱保護

HCl (ジオキサン中で 4 M、0. 729 mL、2. 9 mmol) を (R)-2-[(4S, 5S)-2-アセチル-4-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2, 2-ジメチル-オキサゾリジン-5-イル]-4-(2-オキソ-2-ピペリジン-1-イル-エチル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0. 022 g、0. 039 mmol) に添加する。一晩攪拌する。反応混合物を減圧下で濃縮して、標記化合物を提供する (0. 020 g、98%)。

MS (ESI) : m/z = 424. 3 (M+H)。

【0575】

40

実施例 33-43 の化合物は、実質的に実施例 32 に記載したように、調製できる。

【0576】

【表 2 7】

実施例	化合物	MS [M+H]
3 3	N- { (1 S , 2 R) - 1 - (3 , 5 - ジフルオロ - ベンジル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - [(2 R , 4 S) - 4 - (2 - オキソ - 2 - ピペリジン - 1 - イル - エチル) - ピロリジン - 2 - イル] - エチル } - アセトアミドヒドロクロリド	4 2 4 . 3

【表 28】

34	N- { (1S, 2R) - 1 - (3, 5-ジフルオロ-ベンジル) - 2-ヒドロキシ-2- [(2R, 4R) - 4- (2-モルホリン-4-イル-2-オキソ-エチル) - ピロリジン-2-イル] - エチル } - アセトアミドヒドロクロリド	426. 2
35	N- { (1S, 2R) - 1 - (3, 5-ジフルオロ-ベンジル) - 2-ヒドロキシ-2- [(2R, 4S) - 4- (2-モルホリン-4-イル-2-オキソ-エチル) - ピロリジン-2-イル] - エチル } - アセトアミドヒドロクロリド	426. 2
36	2- { (3R, 5R) - 5- [(1R, 2S) - 2-アセチルアミノ-3- (3, 5-ジフルオロ-フェニル) - 1-ヒドロキシ-プロピル] - ピロリジン-3-イル } - N, N-ジメチル-アセトアミドヒドロクロリド	384. 2
37	2- { (3S, 5R) - 5- [(1R, 2S) - 2-アセチルアミノ-3- (3, 5-ジフルオロ-フェニル) - 1-ヒドロキシ-プロピル] - ピロリジン-3-イル } - N, N-ジメチル-アセトアミドヒドロクロリド	384. 2
38	2- { (3R, 5R) - 5- [(1R, 2S) - 2-アセチルアミノ-3- (3, 5-ジフルオロ-フェニル) - 1-ヒドロキシ-プロピル] - ピロリジン-3-イル } - N, N-ジエチル-アセトアミドヒドロクロリド	412. 3
39	2- { (3S, 5R) - 5- [(1R, 2S) - 2-アセチルアミノ-3- (3, 5-ジフルオロ-フェニル) - 1-ヒドロキシ-プロピル] - ピロリジン-3-イル } - N, N-ジエチル-アセトアミドヒドロクロリド	412. 3
40	N- [(1S, 2R) - 2- [(2R, 4R) - 4- (2-アゼパン-1-イル-2-オキソ-エチル) - ピロリジン-2-イル] - 1- (3, 5-ジフルオロ-ベンジル) - 2-ヒドロキシ-エチル] - アセトアミドヒドロクロリド	438. 3
41	N- [(1S, 2R) - 2- [(2R, 4S) - 4- (2-アゼパン-1-イル-2-オキソ-エチル) - ピロリジン-2-イル] - 1- (3, 5-ジフルオロ-ベンジル) - 2-ヒドロキシ-エチル] - アセトアミドヒドロクロリド	438. 3
42	N- { (1S, 2R) - 1 - (3, 5-ジフルオロ-ベンジル) - 2-ヒドロキシ-2- [(2R, 4R) - 4- (2-オキソ-2-ピロリジン-1-イル-エチル) - ピロリジン-2-イル] - エチル } - アセトアミドヒドロクロリド	410. 2

10

20

30

40

【表 29】

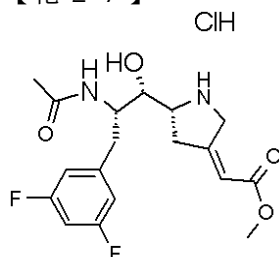
43	N- { (1S, 2R) - 1 - (3, 5-ジフルオロ-ベンジル) - 2-ヒドロキシ-2- [(2R, 4S) - 4- (2-オキソ-2-ピロリジン-1-イル-エチル) -ピロリジン-2-イル] -エチル} -アセトアミドヒドロクロリド	410.2
----	---	-------

【0577】

実施例 44

10

【化 27】



【0578】

〔(R) - 5 - 〔(1R, 2S) - 2-アセチルアミノ-3- (3, 5-ジフルオロ-フェニル) - 1-ヒドロキシ-プロピル〕 - ピロリジン - (3Z) - イリデン〕 - 酢酸メチルエステルヒドロクロリド

20

【0579】

(R) - 2 - 〔(4S, 5S) - 3-アセチル-4- (3, 5-ジフルオロ-ベンジル) - 2, 2-ジメチル-オキサゾリジン-5-イル〕 - 4 - 〔1-メトキシカルボニル-メト - (Z) - イリデン〕 - ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

(R) - 2 - 〔(4S, 5S) - 3-アセチル-4- (3, 5-ジフルオロ-ベンジル) - 2, 2-ジメチル-オキサゾリジン-5-イル〕 - 4 - 〔1-メトキシカルボニル-メチリデン〕 - ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの Z 及び E 異性体の混合物に、逆相 HPLC を基本的条件下で、水性炭酸水素アンモニウム (10 mM) に

30

よって pH 8 で受けさせる。アイソクラチックモード：67% CH₃CN。保持時間 3.7 (異性体 E) 及び 4.1 分 (異性体 Z)。

【0580】

〔(R) - 5 - 〔(1R, 2S) - 2-アセチルアミノ-3- (3, 5-ジフルオロ-フェニル) - 1-ヒドロキシ-プロピル〕 - ピロリジン - (3Z) - イリデン〕 - 酢酸メチルエステルヒドロクロリド

ジオキサン中の HCl 4 M (0.861 mL、3.4 mmol) を、(R) - 2 - 〔(4S, 5S) - 3-アセチル-4- (3, 5-ジフルオロ-ベンジル) - 2, 2-ジメチル-オキサゾリジン-5-イル〕 - 4 - 〔1-メトキシカルボニル-メト - (Z) - イリデン〕 - ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.024 g、0.046 mmol) に添加する。一晩攪拌する。減圧下で濃縮して、標記化合物を提供する (0.021 g、93%)。

40

MS (ESI) : m/z = 369.2 (M+H)

【0581】

実施例 45 の化合物は、対応する E 異性体から開始して、実質的に実施例 44 に記載したように、調製できる。

【0582】

【表 3 0】

実施例	化合物	MS [M+H]
4 5	[(R) - 5 - [(1 R, 2 S) - 2 - アセチルアミノ - 3 - (3, 5 - ジフルオロ - フェニル) - 1 - ヒドロキシ - プロピル] - ピロリジン - (3 E) - イリデン] - 酢酸メチルエステルヒドロクロリド	3 6 9 . 2

【0 5 8 3】

10

実施例 4 6

N - { (1 S, 2 R) - 1 - (3, 5 - ジフルオロ - ベンジル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - [(2 R, 4 R) - 4 - (2 - メトキシ - フェニル) - ピロリジン - 2 - イル] - エチル } - アセトアミドヒドロクロリド

【0 5 8 4】

(2 R, 4 R) - 2 - [(4 S, 5 S) - 3 - アセチル - 4 - (3, 5 - ジフルオロ - ベンジル) - 2, 2 - ジメチル - オキサゾリジン - 5 - イル] - 4 - (メトキシ - フェノキシ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

ジオイソプロピル - アゾジカルボキシレート (0. 0 6 5 m L、0. 3 2 7 m m o l) を滴状に、テトラヒドロフラン (1. 5 m L) 中で、(2 R, 4 R) - 2 - [(4 S, 5 S) - 3 - アセチル - 4 - (3, 5 - ジフルオロ - ベンジル) - 2, 2 - ジメチル - オキサゾリジン - 5 - イル] - 4 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (0. 0 9 9 g、0. 2 1 8 m m o l)、2 - メトキシフェノール (0. 0 3 6 m L、0. 3 2 7 m m o l) 及びトリフェニルホスフィン (0. 0 8 6 g、0. 3 2 7 m m o l) 溶液に添加する。1 8 時間攪拌する。反応混合物を、酢酸エチル / ヘキサン混合物によるシリカゲル上で精製し、所望の化合物を泡として生じさせる。

20

MS (ES) : m / z = 5 6 1 [M+H] 。

【0 5 8 5】

N - { (1 S, 2 R) - 1 - (3, 5 - ジフルオロ - ベンジル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - [(2 R, 4 R) - 4 - (2 - メトキシ - フェニル) - ピロリジン - 2 - イル] - エチル } - アセトアミドヒドロクロリド

30

ジオキサン中の 4 M 塩化水素 (3 m L) を、(2 R, 4 R) - 2 - [(4 S, 5 S) - 3 - アセチル - 4 - (3, 5 - ジフルオロ - ベンジル) - 2, 2 - ジメチル - オキサゾリジン - 5 - イル] - 4 - (メトキシ - フェノキシ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (0. 0 6 1 g、0. 2 1 m m o l) に添加する。1 時間、攪拌し、濃縮して、標記化合物を泡として生じさせる (0. 0 5 g、1 0 0 %) 。

MS (ES) : m / z = 4 2 1 [M+H] 。

【0 5 8 6】

実施例 4 7 - 5 1 の化合物は、実質的に実施例 4 6 に記載したように、調製できる。

【0 5 8 7】

40

【表 3 1】

実施例	化合物	MS [M+H]
4 7	N- { (1 S, 2 R) - 1 - (3, 5-ジフルオロ-ベンジル) - 2-ヒドロキシ-2- [(2 R, 4 R) - 4- (4-メトキシ-フェノキシ) -ピロリジン-2-イル] -エチル} -アセトアミドヒドロクロリド	4 2 1
4 8	N- { (1 S, 2 R) - 1 - (3, 5-ジフルオロ-ベンジル) - 2-ヒドロキシ-2- [(2 R, 4 R) - 4- (3-ブトキシ-フェノキシ) -ピロリジン-2-イル] -エチル} -アセトアミドヒドロクロリド	4 6 3
4 9	N- [(1 S, 2 R) - 2- [(2 R, 4 S) - 4- (3-ブトキシ-フェノキシ) -ピロリジン-2-イル] -1- (3, 5-ジフルオロ-ベンジル) - 2-ヒドロキシ-エチル] -アセトアミドヒドロクロリド	4 6 3
5 0	N- { (1 S, 2 R) - 1 - (3, 5-ジフルオロ-ベンジル) - 2-ヒドロキシ-2- [(2 R, 4 S) - 4- (3-メトキシ-フェノキシ) -ピロリジン-2-イル] -エチル} -アセトアミドヒドロクロリド	4 2 1
5 1	N- { (1 S, 2 R) - 1 - (3, 5-ジフルオロ-ベンジル) - 2-ヒドロキシ-2- [(2 R, 4 S) - 4- (2-メトキシ-フェノキシ) -ピロリジン-2-イル] -エチル} -アセトアミドヒドロクロリド	4 2 1

10

20

【0 5 8 8】

実施例 5 2

N- { (1 S, 2 R) - 1 - (3, 5-ジフルオロ-ベンジル) - 2-ヒドロキシ-2- [(2 R, 4 R) - 4- (3-トリフルオロメトキシ-ベンジルオキシ) -ピロリジン-2-イル] -エチル} -アセトアミドヒドロクロリド

30

【0 5 8 9】

(2 R, 4 R) - 2- [(4 S, 5 S) - 3-アセチル-4- (3, 5-ジフルオロ-ベンジル) - 2, 2-ジメチル-オキサゾリジン-5-イル] -4- (3-トリフルオロメトキシ-ベンジルオキシ) -ピロリジン-1-カルボン酸 t e r t -ブチルエステル

95%水素化ナトリウム (0.008 g、0.33 mmol) を5分間、N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 中で、(2 R, 4 R) - 2- [(4 S, 5 S) - 3-アセチル-4- (3, 5-ジフルオロ-ベンジル) - 2, 2-ジメチル-オキサゾリジン-5-イル] -4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸 t e r t -ブチルエステル (0.101 g、0.22 mmol)、及び1-ブロモメチル-3-トリフルオロメトキシ-ベンゼン (0.054 mL、0.333 mmol) 溶液に添加する。1時間攪拌し、酢酸エチル及び水の間で分割し、飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄し、硫酸マグネシウムによって乾燥させ、酢酸エチル/ヘキサン混合物によってシリカゲル上で精製して、所望の化合物を泡として生じさせる (0.141 g、100%)。

40

MS (ES) : m/z = 629 [M+H]。

【0 5 9 0】

N- { (1 S, 2 R) - 1 - (3, 5-ジフルオロ-ベンジル) - 2-ヒドロキシ-2- [(2 R, 4 R) - 4- (3-トリフルオロメトキシ-ベンジルオキシ) -ピロリジン-2-イル] -エチル} -アセトアミドヒドロクロリド

ジオキサン中の4M塩化水素 (5 mL) を、(2 R, 4 R) - 2- [(4 S, 5 S) - 3-アセチル-4- (3, 5-ジフルオロ-ベンジル) - 2, 2-ジメチル-オキサゾリ

50

ジン-5-イル]-4-(3-トリフルオロメトキシ-ベンジルオキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (0.138 g、0.22 mmol) に添加する。18時間、攪拌し、濃縮して、標記化合物を泡として生じさせる (0.11 g、100%)。

MS (ES) : $m/z = 421$ [M+H]。

【0591】

実施例 53-66 の化合物は、実質的に実施例 52 に記載したように、調製できる。

【0592】

【表 32】

実施例	化合物	MS [M+H]
53	N- { (1S, 2R) -1-(3, 5-ジフルオロ-ベンジル)-2-ヒドロキシ-2- [(2R, 4R) -4-(3-トリフルオロメチル-ベンジルオキシ)-ピロリジン-2-イル] -エチル } -アセトアミドヒドロクロリド	473
54	N- { (1S, 2R) -1-(3, 5-ジフルオロ-ベンジル)-2-ヒドロキシ-2- [(2R, 4R) -4-(3-メチル-ベンジルオキシ)-ピロリジン-2-イル] -エチル } -アセトアミドヒドロクロリド	419
55	N- { (1S, 2R) -1-(3, 5-ジフルオロ-ベンジル)-2-ヒドロキシ-2- [(2R, 4R) -4-(3-メトキシ-ベンジルオキシ)-ピロリジン-2-イル] -エチル } -アセトアミドヒドロクロリド	435
56	N- { (1S, 2R) -1-(3, 5-ジフルオロ-ベンジル)-2-ヒドロキシ-2- [(2R, 4R) -4-(4-メチル-ベンジルオキシ)-ピロリジン-2-イル] -エチル } -アセトアミドヒドロクロリド	419
57	N- [(1S, 2R) -2- [(2R, 4R) -4-(4- <i>tert</i> -ブチル-ベンジルオキシ)-ピロリジン-2-イル] -1-(3, 5-ジフルオロ-ベンジル)-2-ヒドロキシ-エチル] -アセトアミドヒドロクロリド	461
58	N- { (1S, 2R) -1-(3, 5-ジフルオロ-ベンジル)-2-ヒドロキシ-2- [(2R, 4R) -4-(4-メチル-ペンチルオキシ)-ピロリジン-2-イル] -エチル } -アセトアミドヒドロクロリド	399
59	N- { (1S, 2R) -1-(3, 5-ジフルオロ-ベンジル)-2- [(2R, 4R) -4-(3, 3-ジメチル-ブトキシ)-ピロリジン-2-イル] -2-ヒドロキシ-エチル } -アセトアミドヒドロクロリド	399
60	N- [(1S, 2R) -2- [(2R, 4R) -4-(2-シクロヘキシル-エトキシ)-ピロリジン-2-イル] -1-(3, 5-ジフルオロ-ベンジル)-2-ヒドロキシ-エチル] -アセトアミドヒドロクロリド	425
61	N- [(1S, 2R) -2- ((2R, 4R) -4-シクロヘキシルメトキシ-ピロリジン-2-イル) -1-(3, 5-ジフルオロ-ベンジル)-2-ヒドロキシ-エチル] -アセトアミドヒドロクロリド	411

10

20

30

40

50

【表 3 3】

6 2	N-((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロ-ベンジル)-2-ヒドロキシ-2-{(2R, 4R)-4-[(E/Z)-プロペニル]オキシ}-ピロリジン-2-イル)-エチル)-アセトアミドヒドロクロリド	3 5 5
6 3	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロ-ベンジル)-2-[(2R, 4R)-4-(3, 3-ジメチル-ペンチルオキシ)-ピロリジン-2-イル]-2-ヒドロキシ-エチル)-アセトアミドヒドロクロリド	4 1 3
6 4	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロ-ベンジル)-2-[(2R, 4R)-4-(4, 4-ジメチル-ペンチルオキシ)-ピロリジン-2-イル]-2-ヒドロキシ-エチル)-アセトアミドヒドロクロリド	4 1 3
6 5	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロ-ベンジル)-2-[(2R, 4R)-4-(3, 3-ジメチル-2-オキソ-ブトキシ)-ピロリジン-2-イル]-2-ヒドロキシ-エチル)-アセトアミドヒドロクロリド	4 1 3
6 6	N-[(1S, 2R)-2-((2R, 4R)-4-シクロプロピルメトキシ-ピロリジン-2-イル)-1-(3, 5-ジフルオロ-ベンジル)-2-ヒドロキシ-エチル]-アセトアミドヒドロクロリド	3 6 9

10

20

【0593】

実施例 67

N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロ-ベンジル)-2-ヒドロキシ-2-[(2R, 4R)-4-(3-メチル-ブトキシ)-ピロリジン-2-イル]-エチル}-アセトアミドヒドロクロリド

【0594】

(2R, 4R)-2-[(4S, 5S)-3-アセチル-4-(3, 5-ジフルオロ-ベンジル)-2, 2-ジメチル-オキサゾリジン-5-イル]-4-(3-メチル-ブトキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

(2R, 4R)-2-[(4S, 5S)-3-アセチル-4-(3, 5-ジフルオロ-ベンジル)-2, 2-ジメチル-オキサゾリジン-5-イル]-4-(3-メチル-ブト-2-エニルオキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル及び炭素上の10%パラジウム(0.02g)溶液を、メタノール(5mL)中で、1気圧の水素ガス下で18時間攪拌する。濾過し、蒸発させて、所望の化合物を泡として生じさせる(0.081g、76%)。

MS(ES): m/z = 525 [M+H]。

【0595】

N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロ-ベンジル)-2-ヒドロキシ-2-[(2R, 4R)-4-(3-メチル-ブトキシ)-ピロリジン-2-イル]-エチル}-アセトアミドヒドロクロリド

ジオキサン中の4M塩化水素(8mL)を、(2R, 4R)-2-[(4S, 5S)-3-アセチル-4-(3, 5-ジフルオロ-ベンジル)-2, 2-ジメチル-オキサゾリジン-5-イル]-4-(3-メチル-ブトキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(0.079g、0.15mmol)に添加する。2時間、攪拌し、蒸発させて、標記化合物を泡として生じさせる(0.089g、100%)。

MS(ES): m/z = 385 [M+H]。

【0596】

30

40

50

実施例 68 の化合物は、実質的に実施例 67 に記載したように、調製できる。

【0597】

【表 34】

実施例	化合物	MS [M+H]
68	N-[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-2-((2R, 4R)-4-プロポキシ-ピロリジン-2-イル)-エチル]-アセトアミドヒドロクロリド	357

10

【0598】

実施例 69

N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-2-[(2R, 4R)-4-(2-R/S-ヒドロキシ-3, 3-ジメチルブトキシ)-ピロリジン-2-イル]-エチル}-アセトアミドヒドロクロリド

【0599】

(2R, 4R)-2-[(4S, 5S)-3-アセチル-4-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2, 2-ジメチル-オキサゾリジン-5-イル]-4-(2-R/S-ヒドロキシ-3, 3-ジメチルブトキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 20

水素化ホウ素リチウム (0.004 g、0.194 mmol) を、テトラヒドロフラン中の、(2R, 4R)-2-[(4S, 5S)-3-アセチル-4-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2, 2-ジメチル-オキサゾリジン-5-イル]-4-(3, 3-ジメチル-2-オキソブトキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.071 g、0.129 mmol) 溶液に添加する。90 分間攪拌する。氷浴中で冷却し、氷酢酸 (0.06 mL) を添加する。2 分間攪拌する。酢酸エチル及び水によって希釈し、有機物層を、飽和水性炭酸水素ナトリウム、飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ジクロロメタン/酢酸エチル混合物によってシリカゲル上で精製して、所望の化合物を泡として生じさせる (0.062 g、86%)。 30

MS (ES) : m/z = 555 [M+H]。

【0600】

N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-2-[(2R, 4R)-4-(2-R/S-ヒドロキシ-3, 3-ジメチルブトキシ)-ピロリジン-2-イル]-エチル}-アセトアミドヒドロクロリド

ジオキサン中の 4 M 塩化水素 (5 mL) を、(2R, 4R)-2-[(4S, 5S)-3-アセチル-4-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2, 2-ジメチル-オキサゾリジン-5-イル]-4-(2-R/S-ヒドロキシ-3, 3-ジメチルブトキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.06 g、0.11 mmol) に添加する。18 時間、攪拌し、蒸発させて、標記化合物を泡として生じさせる (0.05 g、100%)。 40

MS (ES) : m/z = 415 [M+H]。

【0601】

実施例 70-71 の化合物は、実質的に実施例 69 に記載したように、調製できる。

【0602】

【表 3 5】

実施例	化合物	MS [M+H]
7 0	N- { (1 S, 2 R) - 1 - (3, 5-ジフルオロ-ベンジル) - 2-ヒドロキシ-2- [(2 R, 4 R) - 4- (2-R-ヒドロキシ-3, 3-ジメチル-ブトキシ) -ピロリジン-2-イル] -エチル} -アセトアミドヒドロクロリド	4 1 5
7 1	N- { (1 S, 2 R) - 1 - (3, 5-ジフルオロ-ベンジル) - 2-ヒドロキシ-2- [(2 R, 4 R) - 4- (2-S-ヒドロキシ-3, 3-ジメチル-ブトキシ) -ピロリジン-2-イル] -エチル} -アセトアミドヒドロクロリド	4 1 5

10

【0 6 0 3】

実施例 7 2

N- { (1 S, 2 R) - 1 - (3, 5-ジフルオロ-ベンジル) - 2- [(2 R, 4 R) - 4- (2, 3-ジヒドロキシ-3-メチル-ブトキシ) -ピロリジン-2-イル] - 2ヒドロキシ-エチル} -アセトアミドヒドロクロリド

【0 6 0 4】

(2 R, 4 R) - 2- [(4 S, 5 S) - 3-アセチル-4- (3, 5-ジフルオロ-ベンジル) - 2, 2-ジメチル-オキサゾリジン-5-イル] - 4- (2, 3-ジヒドロキシ-3-メチル-ブトキシ) -ピロリジン-1-カルボン酸 t e r t -ブチルエステル

四酸化オスミウム (0. 0018 g、0. 007 mmol) 及び酸化N-メチルモルホリン (0. 033 g、0. 28 mmol) を、5 : 1 アセトン / 水 (5 mL) 中で、(2 R, 4 R) - 2- [(4 S, 5 S) - 3-アセチル-4- (3, 5-ジフルオロ-ベンジル) - 2, 2-ジメチル-オキサゾリジン-5-イル] - 4- (3-メチル-ブト-2-エニルオキシ) -ピロリジン-1-カルボン酸 t e r t -ブチルエステル (0. 073 g、0. 14 mmol) 溶液に添加する。30分間攪拌する。30重量%水性亜硫酸ナトリウム (20 mL) を添加し、有機溶剤を蒸発させる。酢酸エチルによって抽出し、飽和水性炭酸水素ナトリウム、飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄し、硫酸マグネシウムによって乾燥させ、ジクロロメタン / 酢酸エチル混合物によってシリカゲル上で精製して、所望の化合物を泡として生じさせる (0. 073 g、94%)。

MS (ES) : m/z = 557 [M+H]。

【0 6 0 5】

N- { (1 S, 2 R) - 1 - (3, 5-ジフルオロ-ベンジル) - 2- [(2 R, 4 R) - 4- (2, 3-ジヒドロキシ-3-メチル-ブトキシ) -ピロリジン-2-イル] - 2ヒドロキシ-エチル} -アセトアミドヒドロクロリド

ジオキサン中の4 M塩化水素 (5 mL) を、(2 R, 4 R) - 2- [(4 S, 5 S) - 3-アセチル-4- (3, 5-ジフルオロ-ベンジル) - 2, 2-ジメチル-オキサゾリジン-5-イル] - 4- (2, 3-ジヒドロキシ-3-メチル-ブトキシ) -ピロリジン-1-カルボン酸 t e r t -ブチルエステル (0. 07 g、0. 126 mmol) に添加する。4時間、攪拌し、蒸発させて、標記化合物を泡として生じさせる (0. 62 g、100%)。

MS (ES) : m/z = 417 [M+H]。

【0 6 0 6】

実施例 7 3

N- { (1 S, 2 R) - 1 - (3, 5-ジフルオロ-ベンジル) - 2-ヒドロキシ-2- [(2 R, 4 R) - 4- (3-ヒドロキシ-3-メチル-ブトキシ) -ピロリジン-2-イル] -エチル} -アセトアミドヒドロクロリド

【0 6 0 7】

50

(2 R, 4 R) - 2 - [(4 S, 5 S) - 3 - アセチル - 4 - (3, 5 - ジフルオロ - ベンジル) - 2, 2 - ジメチル - オキサゾリジン - 5 - イル] - 4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブトキシ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル

テトラヒドロフラン (1.5 mL) 中の、(2 R, 4 R) - 2 - [(4 S, 5 S) - 3 - アセチル - 4 - (3, 5 - ジフルオロ - ベンジル) - 2, 2 - ジメチル - オキサゾリジン - 5 - イル] - 4 - (3 - メチル - ブト - 2 - エニルオキシ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (0.152 g、0.29 mmol) 溶液を滴状に、水 (0.95 mL) 中の酢酸水銀 (0.092 g、0.29 mmol) の氷冷溶液に添加し、45 分間攪拌する。氷浴を取り除き、5.5 時間攪拌する。3 M 水性水酸化ナトリウム (0.38 mL)、及び水素化ホウ素ナトリウム溶液 (0.145 mmol、0.38 mL 3 M 水性水酸化ナトリウム中で 0.0055 g) を添加する。10 分間攪拌し、固体塩化ナトリウムによって飽和させ、濾過剤によって濾過し、酢酸エチルによってケーキを洗浄する。有機物層を、飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄し、硫酸マグネシウムによって乾燥させ、ジクロロメタン／酢酸エチル混合物によってシリカゲル上で精製して、所望の化合物を泡として生じさせる (0.115 g、73%)。 10

【0608】

N - { (1 S, 2 R) - 1 - (3, 5 - ジフルオロ - ベンジル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - [(2 R, 4 R) - 4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブトキシ) - ピロリジン - 2 - イル] - エチル } - アセトアミドヒドロクロリド

ジオキサン中の 4 M 塩化水素 (5 mL) を、(2 R, 4 R) - 2 - [(4 S, 5 S) - 3 - アセチル - 4 - (3, 5 - ジフルオロ - ベンジル) - 2, 2 - ジメチル - オキサゾリジン - 5 - イル] - 4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブトキシ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (0.11 g、0.207 mmol) に添加する。4 時間、攪拌し、蒸発させて、標記化合物を泡として生じさせる (0.102 g、100%)。 20

MS (ES) : $m/z = 401$ [M+H]。

【0609】

実施例 74

tert - ブチル - カルバミン酸 (3 R, 5 R) - 5 - [(1 R, 2 S) - 2 - アセチルアミノ - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - プロピル] - ピロリジン - 3 - イル - エステルヒドロクロリド 30

【0610】

(2 R, 4 R) - 2 - [(4 S, 5 S) - 3 - アセチル - 4 - (3, 5 - ジフルオロ - ベンジル) - 2, 2 - ジメチル - オキサゾリジン - 5 - イル] - 4 - *tert* - ブチルカルバモイルオキシ - ピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル

95% 水素化ナトリウム (0.05 g、2.1 mmol) を、ジクロロメタン (4 mL) 中の *tert* - ブチルイソシアネート (0.245 mL、2.1 mmol) 及び (2 R, 4 R) - 2 - [(4 S, 5 S) - 3 - アセチル - 4 - (3, 5 - ジフルオロ - ベンジル) - 2, 2 - ジメチルオキサゾリジン - 5 - イル] - 4 - (3, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - ブトキシ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (0.318 g、0.70 mmol) 溶液に分割して添加し、45 分間攪拌する。水、飽和水性塩化ナトリウムによって洗浄し、硫酸マグネシウムによって乾燥させ、ジクロロメタン／酢酸エチル混合物によってシリカゲル上で精製して、所望の化合物を泡として生じさせる (0.341 g、88%)。 40

MS (ES) : $m/z = 554$ [M+H]。

【0611】

tert - ブチル - カルバミン酸 (3 R, 5 R) - 5 - [(1 R, 2 S) - 2 - アセチルアミノ - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - プロピル] - ピロリジン - 3 - イル - エステルヒドロクロリド

ジオキサン中の 4 M 塩化水素 (5 mL) を、(2 R, 4 R) - 2 - [(4 S, 5 S) - 50

3-アセチル-4-(3,5-ジフルオロ-ベンジル)-2,2-ジメチル-オキサゾリジン-5-イル]-4-tert-ブチルカルバモイルオキシ-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.34 g、0.616 mmol) に添加する。4時間、攪拌し、蒸発させて、標記化合物を泡として生じさせる (0.291 g、100%)。MS (ES) : m/z = 414 [M+H]。

【0612】

実施例75の化合物は、実質的に実施例74に記載したように、調製できる。

【0613】

【表36】

実施例	化合物	MS [M+H]
75	アダマンタン-1-イル-カルバミン酸 (3R, 5R)-5-[(1R, 2S)-2-アセチルアミノ-3-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-1-ヒドロキシ-プロピル]-ピロリジン-3-イル エステル ヒドロクロリド	492

10

【0614】

実施例76

N-{ (1S, 2R)-1-(3,5-ジフルオロ-ベンジル)-2-ヒドロキシ-2-[(2R, 4R)-4-(3-メチル-ブトキシ)-トリフルオロメチル-ピロリジン-2-イル]-エチル}-アセトアミドヒドロクロリド

20

【0615】

ジオキサン中の4M塩化水素 (8 mL) を、(2R, 4R)-2-[(4S, 5S)-3-アセチル-4-(3,5-ジフルオロ-ベンジル)-2,2-ジメチル-オキサゾリジン-5-イル]-4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブトキシ)-4-トリフルオロメチル-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.084 g、0.14 mmol) に添加する。2時間攪拌し、蒸発させて、標記化合物を泡として生じさせる (0.073 g、100%)。

MS (ES) : m/z = 453 [M+H]。

30

【0616】

実施例77-78の化合物は、実質的に実施例76に記載したように、調製できる。

【0617】

【表37】

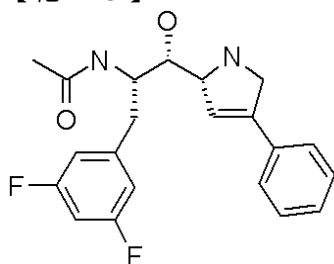
実施例	化合物	MS [M+H]
77	N-{ (1S, 2R)-1-(3,5-ジフルオロ-ベンジル)-2-ヒドロキシ-2-[(2R, 4S)-4-(3-メチル-ブトキシ)-4-トリフルオロメチル-ピロリジン-2-イル]-エチル}-アセトアミドヒドロクロリド	453
78	N-[(1S, 2R)-2-[(2R, 4R)-4-(2-シクロヘキシル-エトキシ)-4-トリフルオロメチル-ピロリジン-2-イル]-1-(3,5-ジフルオロ-ベンジル)-2-ヒドロキシ-エチル]-アセトアミドヒドロクロリド	493

40

【0618】

実施例79

【化 28】



【0619】

10

N-[(1S, 2S)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-2-((R)-4-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル)-エチル]-アセトアミド 1, 1, 1-トリフルオロ酢酸

【0620】

(2R, 4S)-2-[(4S, 5S)-3-アセチル-4-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2, 2-ジメチル-オキサゾリジン-5-イル]-4-ヒドロキシ-4-フェニル-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

臭化フェニルマグネシウム (3.0 mL、9 mmol、エーテル中で 3 M) を滴状に、エーテル (20 mL) 中の (R)-2-[(4S, 5S)-3-アセチル-4-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2, 2-ジメチル-オキサゾリジン-5-イル]-4-オキ
 ソ-1-ピロリジン-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.40 g、0.89 mmol) の氷冷溶液に添加する。60 分間攪拌し、23℃まで暖める。酢酸エチルによって希釈し、飽和水性塩化アンモニウムによって洗浄する。ジクロロメタン/酢酸エチル混合物によってシリカゲル上で精製して、所望の化合物を泡として生じさせる (0.19 g、41%)。

20

MS (ES) : m/z = 531 [M+H]。

【0621】

N-[(1S, 2S)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-2-((R)-4-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル)-エチル]-アセトアミド 1, 1, 1-トリフルオロ酢酸

30

トリフルオロ酢酸 (5 mL) を、(2R, 4S)-2-[(4S, 5S)-3-アセチル-4-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2, 2-ジメチル-オキサゾリジン-5-イル]-4-ヒドロキシ-4-フェニル-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.053 g、0.1 mmol) に添加する。3 時間攪拌し、蒸発させて、標記化合物を泡として生じさせる (0.053 g、100%)。

MS (ES) : m/z = 373 [M+H]。

【0622】

実施例 80-81 の化合物は、実施例 81 が、ジオキサン中の 4 M HCl によって脱保護されることを除き、実質的に実施例 79 に記載したように調製できる。

【0623】

40

【表 3 8】

実施例	化合物	MS [M+H]
8 0	N- { (1 S, 2 S) -1- (3, 5-ジフルオロ-ベンジル) -2-ヒドロキシ-2- [(R) -4- (3-イソプロポキシ-フェニル) -2, 5-ジヒドロ-1 H-ピロール-2-イル] -エチル } -アセトアミド 1, 1, 1-トリフルオロ酢酸	4 3 1
8 1	N- [(1 S, 2 R) -1- (3, 5-ジフルオロ-ベンジル) -2-ヒドロキシ-2- ((2 R, 4 R) -4-ヒドロキシ-4-プロピル-ピロリジン-2-イル) -エチル] -アセトアミドヒドロクロリド	3 5 7

10

【0 6 2 4】

実施例 8 2

N- [(1 S, 2 R) -1- (3, 5-ジフルオロ-ベンジル) -2-ヒドロキシ-2- ((2 R, 4 S) -4-フェニル-ピロリジン-2-イル) -エチル] -アセトアミド 1, 1, 1-トリフルオロ酢酸

【0 6 2 5】

N- [(1 S, 2 S) -1- (3, 5-ジフルオロ-ベンジル) -2-ヒドロキシ-2- ((R) -4-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1 H-ピロール-2-イル) -エチル] -アセトアミド 1, 1, 1-トリフルオロ酢酸 (0. 0 5 g、0. 1 m m o l) 及び炭素上の 1 0 %パラジウム (0. 0 1 8 g) 溶液を、メタノール (5 m L) 中で、水素ガスの雰囲気下で 1 8 時間、攪拌する。濾過し、蒸発させて、標記化合物を泡として生じさせる (0. 0 4 2 g、8 6 %)。

20

MS (ES) : m/z = 3 7 5 [M+H]。

【0 6 2 6】

実施例 8 3 の化合物は、実質的に実施例 8 2 に記載したように、調製できる。

【0 6 2 7】

【表 3 9】

実施例	化合物	MS [M+H]
8 3	N- { (1 S, 2 R) -1- (3, 5-ジフルオロ-ベンジル) -2-ヒドロキシ-2- [(2 R, 4 S) -4- (3-イソプロポキシ-フェニル) -ピロリジン-2-イル] -エチル } -アセトアミドヒドロクロリド	4 3 3

30

【0 6 2 8】

式 I の化合物は、BACE の阻害剤であり、これにより、アルツハイマー病を含む多数の神経変性障害の病態および進行に関係した A-β ペプチドの産生を阻害する (C u m m i n g, e t a l., C u r r e n t O p i n i o n i n D r u g D i s c o v e r y a n d D e v e l o p m e n t, 7 (4), 5 3 6-5 5 6, (2 0 0 4) ; および V a r g h e s e, e t a l., J o u r n a l o f M e d i c i n a l C h e m i s t r y, 4 6 (2 2), 4 6 2 5 (2 0 0 3) を参照されたい)。化合物の BACE 阻害力を決定するための方法は、当技術分野において周知である (S i n h a, e t a l., S c i e n c e, 2 8 6, 7 3 5 (1 9 9 9) ; T u r n e r, e t a l., B i o c h e m i s t r y, 4 0, 1 0 0 0 1 (2 0 0 1) ; H o m, e t a l., J o u r n a l o f M e d i c i n a l C h e m i s t r y, 4 6, 1 7 9 9 (2 0 0 3) ; 米国特許第 5, 7 4 4

40

50

， 346号；米国特許第5，942，400号；国際公開公報第00／17369号；国際公開公報第00／03819号；国際公開公報第03／040096号；および国際公開公報第04／024081号を参照されたい）。

【0629】

インビトロアッセイ手順：

インビトロでの酵素および細胞アッセイ法については、試験化合物は、DMSO中に調製し、10ミリモルの保存液を作製する。保存液をDMSOに段階希釈して（1：3、1：2.5、1：2または1：1の一連の希釈）、インビトロ酵素アッセイ法および全アッセイ法を行う直前に、96ウェル丸底プレートにおいて、10ポイント希釈曲線の最初の最高濃度にて、10ミリモル～1マイクロモルの最終化合物濃度を得る。

10

【0630】

インビトロプロテアーゼ阻害アッセイ法：

BACE1 mcaFRETアッセイ法

試験化合物の段階希釈を上記のとおり調製する。2マイクロリットルのそれぞれの希釈を、50マイクロリットルの50ミリモル酢酸アンモニウム、pH 4.6、1mMトリトンX-100、1mg/mlウシ血清アルブミンおよび（配列：（MCA）-S-E-V-N-L-D-A-E-F-R-K（Dnp）-R-R-R-R-NH₂）BACE1活性のための15マイクロモルのFRET基質が事前に添加された、対応する低タンパク質結合黒プレートの列A～Hのそれぞれのウェルに添加する。内容物をプレートシェーカーで10分間十分に混合する。上記したのと同じ反応緩衝液中の200ピコモルのヒトBACE1（1-460）：Fc（Vasser, et al., Science, 286, 735-741（1999）を参照されたい）の50マイクロリットルを基質と試験化合物とを含むプレートに添加して、反応を開始させる。プレートシェーカーで簡単に混合後、時間0における混合物の相対的蛍光ユニット（RFU）を330nm励起波長および放出波長400nmにて記録する。反応プレートをアルミ箔でカバーして、室温にて16～24時間、暗い加湿された乾燥器中に保持する。インキュベーションの終わりのRFUを同じ励起および発光設定で記録する。時間0でのRFUとインキュベーションの最後との相違は、化合物処置下でのBACE1の活性を表す。4パラメーター論理方程式で、10ポイントの阻害曲線をプロットし、フィットさせて、EC₅₀およびIC₅₀値を得た。（Sinha, et al., Nature, 402, 537-540（2000）を参照されたい）。式Iの代表的化合物を実質的に上記のとおり試験して、少なくとも15MのBACE1に対するIC₅₀を示した。このアッセイ法で試験した本発明の選択化合物についてのデータは、以下の表に含まれている。

20

30

【0631】

【表40】

実施例	IC ₅₀ (μM)
7	0.0039
12	0.0018
33	0.82
35	1.4
37	5.2
41	0.38
60	2.3

40

【0632】

BACE2 mcaFRETアッセイ法

試験化合物の段階希釈は、上記のとおり調製する。2マイクロリットルのそれぞれの希釈を、50マイクロリットルの50ミリモル酢酸アンモニウム、pH 4.6、1mMトリトンX-100、1mg/mlウシ血清アルブミンおよび（配列：（MCA）-S-

50

E-V-N-L-D-A-E-F-R-K (Dnp)-R-R-R-R-NH₂) BACE 2 活性のための15マイクロモルのFRET基質が事前に添加された、対応する低タンパク質結合黒プレートの列A~Hのそれぞれのウェルに添加する。内容物をプレートシェーカーで10分間十分に混合する。上記したのと同じ反応緩衝液中の400ピコモルのヒトBACE 2 (1-460):Fcの50マイクロリットルを基質と試験化合物とを含むプレートに添加して、反応を開始させる。時間0における混合物の相対的蛍光ユニット(RFU)を330nm励起波長および放出波長400nmにて記録する。反応プレートをアルミ箔でカバーして、室温にて16~24時間、暗い加湿された乾燥器中に保持する。インキュベーションの終わりのRFUを同じ励起および発光設定で記録する。時間0でのRFUとインキュベーションの最後との相違は、化合物処置下でのBACE 2の活性を表す。4パラメーター論理方程式で、10ポイントの阻害曲線をプロットし、フィットさせて、EC₅₀ およびIC₅₀ 値を得た。式Iの代表的化合物を実質的に上記のとおり試験して、少なくとも15MのBACE 2に対するIC₅₀ を示した。

10

【0633】

ヒトおよびマウスBACE 1の発現

ヒト(アクセッション番号:AF190725)およびマウス(アクセッション番号:NM_011792)の両方のBACE 1は、RT-PCRによって総脳cDNAからクローン化した。アミノ酸配列#1~460に対応するヌクレオチド配列は、ヒトIgG1(Fc)ポリペプチドをコードするcDNAに挿入した(Vassar et al., 1999)。huBACE 1:Fcという名のBACE 1(1-460)とヒトFcとのこの融合タンパク質は、pJB02ベクターに構築した。ヒトBACE 1(1-460):Fc(huBACE 1:Fc)およびマウスBACE 1(1-460):Fc(muBACE 1:Fc)をHEK293細胞に一過性に発現させた。それぞれの構築物の250gのcDNAをFugene 6と混合して、1リットルのHEK293細胞に添加した。トランスフェクションの4日後に、精製のために条件培地を収集した。

20

【0634】

huBACE 1:FcおよびmuBACE 1:Fcの精製

huBACE 1:FcまたはmuBACE 1:Fc cDNAを一過性にトランスフェクト下HEK293細胞の条件培地を収集した。0.22μmの無菌濾過器を通して条件培地を濾過することによって細胞片を除去した。5mlのプロテインA-アガロース(総容積)を4リットルの条件培地に添加した。この混合物を4℃において一晩穏やかに攪拌した。プロテインA-アガロース樹脂を収集して、低圧クロマトグラフィーカラムにパックした。カラムを1時間あたり20mlの流速で20×総容積のPBSで洗浄した。結合したhuBACE 1:FcまたはmuBACE 1:Fcタンパク質を1時間あたり20mlの流速で、50mM酢酸(pH 3.6)で溶出した。1mlの溶出液の画分を0.5ml 200mM酢酸アンモニウム(pH 6.5)で直ちに中和した。最終生成物の純度は、4~20%のトリス-グリシンSDS-PAGEでの電気泳動法によって評価した。酵素は、小アリコートで-80℃に貯蔵した。

30

【0635】

β-セクレターゼの活性の阻害を測定するための全細胞アッセイ法

40

β-セクレターゼ活性の阻害の測定のためのルーチンの全細胞アッセイ法には、一般にスウェーデン突然変異(有名なHEK293/APP751sw)と呼ばれ、かつAβを過剰産生することが示された、天然に存在する二重突然変異Lys651Met52~Asn651Leu652を含むヒトAPP751 cDNAを安定に発現するヒト胚腎臓株化細胞HEK293p(ATCCアクセッション番号CRL-1573)を利用する(Citron et al., 1992, Nature 360:672-674)。また、野生型ヒトAPP751 cDNAを安定に発現するヒト胚腎臓HEK293p細胞(有名なHEK293/APP751wt)も、β-セクレターゼ活性の阻害を評価するために使用される。インビトロでのAβ減少アッセイ法は、文献に記述されている(Dovey, et al., Journal of Neurochemistry 50

, 76, 173-181 (2001); Seubert, et al., Nature, 361, 260 (1993); および Johnson-Wood, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94, 1550-1555 (1997) を参照されたい)。

【0636】

細胞 (HEK293/APP751sw または HEK293/APP751wt、 3×10^4 細胞/ウェルにて、200 マイクロリットルの培地および 10% の FBS を含む DMEM を含む) を所望の濃度の阻害剤 (DMSO 中に希釈した) の存在/非存在下において 37℃ にて 4~6 時間インキュベートする。インキュベーション終了後、条件培地を、たとえば切断破片、A β ペプチドおよび sAPP β の解析によって、 β -セクレターゼ活性について解析する。A β ペプチドは、捕捉抗体としてのモノクローナル 266 および レポーティング抗体としてのビオチン化 3D6 を使用する サンドイッチ ELISA によって測する。sAPP β 破片は、捕捉抗体としてモノクローナル 8E5 抗体および レポーティング抗体としてウサギポリクローナル 192sw または 192wt を使用する サンドイッチ ELISA によって解析する。sAPP β は、BACE1 による全長 APP の切断生成物である点に留意する。化合物処置に続いて条件培地に放出される sAPP β の濃度は、このような条件下での BACE1 の活性に対応する。4 パラメーターの論理方程式に 10 ポイントの阻害曲線をプロットして、フィットさせ、A β についての EC₅₀ および IC₅₀ 値、sAPP β 低下効果を得た。このアッセイ法で試験した本発明の選択化合物のためのデータを以下の表に含めてある。

10

20

【0637】

【表 41】

実施例	IC ₅₀ (μ M)
7	0.013
12	0.015
33	14.27
41	6.07

【0638】

β -セクレターゼのインビボ阻害

化合物処置に続く、インビボにおける β -セクレターゼ活性の阻害をスクリーニングするために、マウス、モルモット、イヌおよびサルを含むいくつかの動物モデルを使用してもよい。本発明に使用される動物は、野生型、トランスジェニックまたは遺伝子ノックアウト動物であることができる。たとえば、PDAPP マウスモデルは、Ganes et al., 1995, Nature 373: 523-527 に記載したように調製し、またその他の非トランスジェニックまたは遺伝子ノックアウト動物も、阻害性の化合物の存在下において A β および sAPP β 産生のインビボにおける阻害を解析するために有用である。一般に、4~12 月齢の PDAPP マウス、遺伝子ノックアウトマウスまたは非トランスジェニック動物に、トウモロコシ油、シクロデキストラン、リン酸緩衝液、Pharmasolve またはその他の適切な媒体などの媒体中に処方された化合物が投与される。化合物の投与の 1~24 時間後に、動物を屠殺して、A β および sAPP 断片の解析のために脳、並びに血漿を取り出す。(Dovey, et al., Journal of Neurochemistry, 76, 173-181 (2001); and Johnson-Wood, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94, 1550-1555 (1997) を参照されたい)。

30

40

【0639】

0 時間に開始して、脳組織、血漿または脳脊髄液を選択した動物から得て、たとえば特異的 サンドイッチ ELISA アッセイ法によって、A β ペプチド、sAPP β およびその

50

他のA P P断片を含むA P P切断ペプチドの存在について解析する。テスト期間で終わりに、動物を屠殺して、脳組織、血漿または脳脊髄液をA β ペプチドおよびs A P P β の存在について解析する。また、A P Pトランスジェニック動物の脳組織を化合物処置後の β -アミロイドプラークの量について解析する。

【0640】

阻害化合物を投与した動物（P D A P Pまたはその他のA P Pトランスジェニックマウス）は、媒体処置した対照と比較して、脳組織、血漿または脳脊髄液におけるA β またはs A P P β の減少および脳組織における β -アミロイドプラークの減少を示しうる。また、本発明の阻害化合物投与した動物（P D A P Pまたはその他のA P Pトランスジェニックマウス）は、学習および記憶作業のために認知行動の評価の改善を示し得る。

10

【0641】

本発明の化合物の経口投与が好ましい。しかし、経口投与は、唯一の経路またはさらに唯一の好ましい経路ではない。たとえば、経皮投与は、経口薬の摂取について忘れっぽく、または怒りっぽい患者のために非常に望ましく、静脈内経路は、簡便のため、または経口投与に関連した潜在的合併症を回避するには好ましい。また、式Iの化合物は、特定の環境において経皮、筋肉内、鼻腔内、または直腸内経路によって投与してもよい。投与の経路は、いかなる形であれ変更を加えていてもよいが、薬物、患者および介護者の便宜、並びにその他の関連した環境の物理的特性によって制限される（Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Co. (1990)）。

20

【0642】

医薬組成物は、薬理学的技術において周知の様式で調製される。キャリアまたは賦形剤は、活性成分のための媒体または培地として役立ち得る、固体、半固体または液体の材料であってもよい。適切なキャリアまたは賦形剤は、当技術分野において周知である。医薬組成物は、経口、吸入、非経口的または局所的な使用に適応していてもよく、錠剤、カプセル、エアロゾル、吸入薬、坐薬、溶液、懸濁液等の形態で患者に投与してもよい。

【0643】

本発明の化合物は、たとえば不活性希釈剤またはカプセルと共に経口的に投与してもよく、または錠剤に圧縮してもよい。経口治療投与の目的のためには、化合物を賦形剤と共に取り込んで、錠剤、トローチ、カプセル、エリキシル、懸濁液、シロップ、ウエハ、チューインガムなどの形態で使用する。これらの製剤は、本発明の化合物の少なくとも4%の活性成分を含んでいてもよいが、特定の形態に応じて変更を加えていてもよく、都合よくは4%～約70%の間の単位重量であってもよい。組成物に存在する化合物の量は、適切な投薬量が得られるであろう量である。本発明の好ましい組成物および調製は、当業者に周知の方法によって決定してもよい。

30

【0644】

錠剤、丸剤、カプセル、トローチなどは、以下のアジュバントの1つまたは複数のをまた含んでいてもよい：ポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶性セルロースまたはゼラチンなどの結合剤；デンプン、乳糖、微結晶性セルロースまたはリン酸二カルシウムなどの賦形剤または希釈剤；クロスカルメロース、クロスポビドン、ナトリウムスターチグリコラート、コーンスターチなどの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルクまたは水素付加された植物油などの潤滑剤；コロイド性二酸化ケイ素などの潤滑剤；ラウリル硫酸ナトリウムおよびポリソルベート80などの湿潤剤；並びに添加してもよいショ糖、アスパルターもしくはサッカリンなどの甘味料またはペパーミント、サリチル酸メチルまたはオレンジ香味料などの香料であってもよい。用量単位形態がカプセルであるときは、上記タイプの材料に加えて、ポリエチレングリコールまたは脂肪油などの液体キャリアを含んでいてもよい。その他の用量単位形態は、たとえば、コーティングとして用量単位の物理的形態を修飾するその他の種々の材料を含んでいてもよい。したがって、錠剤または丸剤を糖、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリメタクリレートまたはその他のコーティングする薬剤でコーティングしてもよい。シロップは、本化合物

40

50

、甘味料としてのショ糖および一定の防腐剤に加えて、色素および着色料および香料を含んでいてもよい。これらの種々の組成物を調製する際に使用する材料は、薬理学的に純粋で、かつ使用する量で非毒性であるべきである。

【0645】

式 I の化合物は、一般に広範な用量範囲にわたって有効である。たとえば投薬量は、通常、1日約 0.0001～約 30 mg/kg 体重の範囲に入る。下記のいくつかの例では、投薬量レベルが上述した範囲の下限を超えても適切であり得るが。その一方で、他の場合には、何ら有害な副作用を生じさせないさらに多くの用量を使用してもよい、したがって、上記の用量範囲は、いかなる形であれ本発明の範囲を限定することは企図されない。実際に投与される化合物の量は、処置される状態、選ばれた投与経路、実際の化合物、投与される個々の患者の年齢、重量および反応、患者の症候の重症度を含む関連した環境に照らして、医師によって決定されることが理解されるであろう。

10

【0646】

かかった哺乳類の脳における式 I の化合物の適切なレベルを達成し、または維持するためには、P糖タンパク質 (P-gp) の阻害剤の有効な量を同時投与することが必要かもしれない。P-gp 阻害剤およびこのような化合物の使用は、当業者に公知である。(Cancer Research, 53, 4595 (1993); Clin. Cancer Res., 2, 7 (1996); Cancer Research, 56, 4171 (1996); 国際公開公報第 99/64001 号; および国際公開公報第 01/10387 号; を参照されたい)。

20

【0647】

P-gp 阻害剤は、かかった哺乳類の脳において BACE 阻害のために有効な式 I の化合物の十分なレベルを達成し、または維持するように、十分な程度の P-gp の阻害を達成する任意の様で投与してもよい。したがって、P-gp 阻害剤は、式 I の化合物の投与の前に、間に、または後に、別々に投与してもよい。さらに、望ましいならば、P-gp 阻害剤は、式 I の化合物と共に処方してもよい。これらの製剤および方法は、本発明のさらなる態様を表す。

【0648】

多くの適切な P-gp 阻害剤が今日公知であり、および疑問の余地もなく、その他のものも将来同定されるであろう。適切な P-gp 阻害剤は、サイクロスポリン A、ベラパミル、タモキシフェン、キニジン、ビタミン E-TGPS、リトナビル、メゲストロールアセテート、プロゲステロン、ラパマイシン、10、11-メタノジベンゾスベラン、フェノチアジン、GF120918 などのアクリジン誘導体、FK506、VX-710、LY355979、PSC-833、GF-102, 918 およびその他のステロイドも含む。

30

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US2005/012191

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7	C07D401/12 C07D413/14 C07D413/04 A61K31/401	C07D207/08 A61P25/00 C07D207/12 C07D403/12
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)		
IPC 7 C07D A61K A61P		
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, 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.
A	WO 2004/024081 A (ELAN PHARMACEUTICALS, INC; PFIZER, INC; MAILLARD, MICHEL; BALDWIN, ERI) 25 March 2004 (2004-03-25) cited in the application the whole document	1-10
X,P	WO 2005/016876 A (SCHERING CORPORATION; PHARMACOPEIA DRUG DISCOVERY, INC; CUMMING, JARED) 24 February 2005 (2005-02-24) claims; examples	1-10
☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in 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. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
19 October 2005		31/10/2005
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 Bosma, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2005/012191

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004024081	A	25-03-2004	AU 2003267132 A1	30-04-2004
			BR 0314188 A	09-08-2005
			CA 2498248 A1	25-03-2004
			EP 1565443 A2	24-08-2005
WO 2005016876	A	24-02-2005	NONE	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/40 (2006.01)	A 6 1 K 31/40	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/495 (2006.01)	A 6 1 K 31/495	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 K 31/4025 (2006.01)	A 6 1 K 31/4025	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/14 (2006.01)	A 6 1 P 9/14	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
C 0 7 D 207/20 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	
C 0 7 D 209/02 (2006.01)	C 0 7 D 207/20	
A 6 1 K 31/403 (2006.01)	C 0 7 D 209/02	
C 0 7 D 413/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/403	
	C 0 7 D 413/04	

(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, MC, 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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ロバート・ディーン・ダリー

アメリカ合衆国 4 6 2 5 6 インディアナ州 インディアナポリス、ローガンベリー・レイン 9 6 5 6 番

(72)発明者 ティモシー・アラン・シェパード

アメリカ合衆国 4 6 2 1 7 インディアナ州 インディアナポリス、カントリー・ウッズ・コート 8 7 0 5 番

(72)発明者 デイビッド・マイケル・ベンダー

アメリカ合衆国 4 6 2 3 6 インディアナ州 インディアナポリス、フォーン・リッジ・レイン 1 0 5 4 3 番

(72)発明者 マリア・イサベル・ロホ・ガルシア

スペイン、エー 2 8 1 0 8 マドリッド、アルコベンダス、アベニダ・デ・ラ・インドゥストリア 3 0 番、リリー・ソシエダッド・アノニマ

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB01 BB09 CC12 CC34 CC52 DD03 DD12 EE01 EE05
 4C069 AA07 AA09 AA11 AA12 AA13 AA17 AB03 AB09 BA08 BB02
 BB12 BB15 BB38 BB49 BB52 BC05 BC07 BC10 CC14 CC19
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC06 BC07 BC10 BC17 BC21 BC31 BC47
 BC50 BC73 GA08 GA09 GA12 GA13 MA01 MA02 MA03 MA04
 MA05 NA14 ZA01 ZA15 ZA16 ZA22 ZA36 ZB21 ZC20
 4C204 BB01 BB09 CB30 DB15 EB03 FB01 GB01