

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6979398号  
(P6979398)

(45) 発行日 令和3年12月15日 (2021. 12. 15)

(24) 登録日 令和3年11月17日 (2021. 11. 17)

(51) Int. Cl.

F I

<b>C O 7 D 401/04</b>	<b>(2006. 01)</b>	C O 7 D 401/04	
<b>C O 7 C 271/28</b>	<b>(2006. 01)</b>	C O 7 C 271/28	C S P
<b>A 6 1 K 31/5513</b>	<b>(2006. 01)</b>	A 6 1 K 31/5513	
<b>A 6 1 P 43/00</b>	<b>(2006. 01)</b>	A 6 1 P 43/00	1 1 1
<b>C O 7 B 61/00</b>	<b>(2006. 01)</b>	C O 7 B 61/00	3 0 0

請求項の数 19 (全 56 頁)

(21) 出願番号 特願2018-505617 (P2018-505617)  
 (86) (22) 出願日 平成28年8月5日 (2016. 8. 5)  
 (65) 公表番号 特表2018-523660 (P2018-523660A)  
 (43) 公表日 平成30年8月23日 (2018. 8. 23)  
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2016/052442  
 (87) 国際公開番号 W02017/025727  
 (87) 国際公開日 平成29年2月16日 (2017. 2. 16)  
 審査請求日 令和1年6月18日 (2019. 6. 18)  
 (31) 優先権主張番号 PCT/GB2015/052291  
 (32) 優先日 平成27年8月7日 (2015. 8. 7)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 英国 (GB)  
 (31) 優先権主張番号 1513979.3  
 (32) 優先日 平成27年8月7日 (2015. 8. 7)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 英国 (GB)

(73) 特許権者 517038682  
 トリオ メディシNZ リミテッド  
 英国 ビーエヌ1 1イーワイ イースト  
 サセックス プリグトン、 ニュー ロ  
 ード 19、パビジョン ビュー  
 (74) 代理人 100101281  
 弁理士 辻永 和徳  
 (72) 発明者 ボイス マルコム ジェームス  
 英国 ダブリュー14 8エーエス ロン  
 ドン ロンドン、ホランド ロード 14  
 3  
 (72) 発明者 トムセン リブ  
 英国 ダブリュー13 9ピーダブリュー  
 ロンドン ロンドン、パースワデンス  
 クローズ 47

最終頁に続く

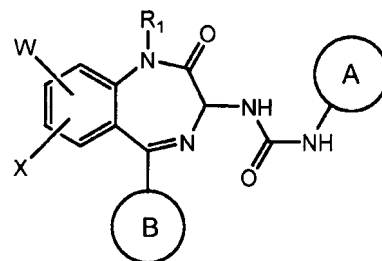
(54) 【発明の名称】 ベンゾジアゼピン誘導体の合成

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

化学式 (I) の化合物またはその薬学的に受理可能な塩の製造プロセス：

【化1】



(I)

式中、 $R_1$  は、(i)  $-CH_2C(O)C(R_2)(R_3)-L-R_4$  または  $-CH_2CHOHC(R_2)(R_3)L-R_4$  : $R_2$  と  $R_3$  は各々独立して、Hまたは $C_{1-3}$  脂肪族、ハロ、または $C_{1-3}$  ハロアリフ  
アティック、またはここで $R_2$  と  $R_3$  はそれらが結合する炭素原子と一緒に $C_{3-6}$  の炭  
素環式部位を形成する；

L は結合または  $C_1 - 3$  アルキレンである；

$R_4$  は  $-OR_5$  または  $-SR_5$  である、 $R_5$  は、水素、任意に置換されたアルキル、保護基または  $-C(O)R_6$  である、 $R_6$  は任意に置換された脂肪族、ヘテロアリファティック、芳香族、ヘテロアロマティック部位である；または、

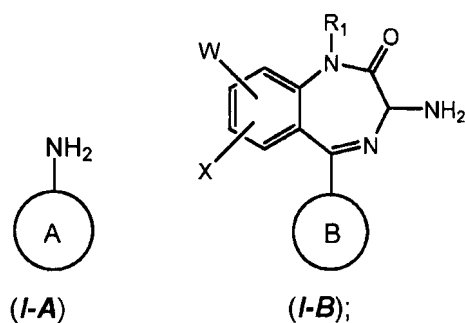
(ii)  $-CH_2CHOH(CH_2)_aR_7$  または  $-CH_2C(O)(CH_2)_aR_8$ 、ここで a は 0 または 1、 $R_7$  および  $R_8$  はアルキルおよびシクロアルキル基、および任意にヘテロ原子部位で置換された飽和複素環基から選択される；

W と X は、独立して水素、ハロ、 $C_1 - 8$  アルキルまたは  $C_1 - 8$  アルコキシである；  
また環 A および B は、各々独立して、任意にハロ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、カルボキシル、カルボキサミド、シアノ、 $-SO_3H$  および任意に置換された  $C_1 - 8$  アルキル、 $C_1 - 8$  アルコキシ、 $C_1 - 8$  アルキルアミノ、またはジ( $C_1 - 8$  アルキル)アミノから独立して選ばれた 1 つ以上の置換基で置換される単環アリールまたはヘテロアリールであり、 $R_1$ 、環 A および B の任意の 1 つ以上の置換基は保護されていない形式、または保護された形式であることができる；

前記プロセスは以下を含む：

(a) 化学式 (I-A) の化合物、化学式 (I-B) の化合物およびホスゲン合成等価体またはホスゲンを非プロトン性溶媒に加えることにより反応混合物を提供し、化学式 (I) の化合物を形成すること、

【化 2】

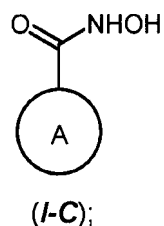


ここで、 $R_1$  が上記 (ii) の  $-CH_2CHOH(CH_2)_aR_7$  または  $-CH_2C(O)(CH_2)_aR_8$  である場合、 反応は 30 以下の温度で、塩基の非存在下で行われる、

または

(b) 化学式 (I-C) の化合物およびホスゲン合成等価体またはホスゲンを非プロトン性溶媒に加えることにより反応混合物を提供し、続いて化学式 (I-B) の化合物を該反応混合物に加えて化学式 (I) の化合物を形成すること；

【化 3】



前記ホスゲン合成等価体はカルボニルジイミダゾール (CDI)、ジホスゲン、トリホスゲン、クロロホルメートまたはジスクシンイミジル炭酸塩である、

化合物の保護された形式は、官能基が保護基で保護されている化合物をいい、

保護基は官能基を一時的にブロックし、化合物の他の反応部位で反応が選択的に進むようにする基である。

## 【請求項 2】

化学式 (I - A) の化合物、化学式 (I - B) の化合物、およびホスゲン合成等価体またはホスゲンを非プロトン性溶媒に加えることにより反応混合物を提供し、化学式 (I) の化合物を形成することを含み、該ホスゲン合成等価体は、CDI、ジホスゲン、トリホスゲン、クロロホルメートまたはジスクシンイミジル炭酸塩である、請求項 1 記載のプロセス。

## 【請求項 3】

非プロトン性溶媒に化学式 (I - C) の化合物およびホスゲン合成等価体またはホスゲンを加えることにより、反応混合物を提供し、次いで反応混合物へ化学式 (I - B) の化合物を加えて化学式 (I) の化合物を形成することを含み、該ホスゲン合成等価体は、カル

10

## 【請求項 4】

(a) 該ホスゲン合成等価体またはホスゲンはカルボニルジイミダゾールである、および/または

(b) 該非プロトン性溶媒は酢酸エチル、ジクロロメタン、アセトニトリルまたはトルエンである、および/または

(c)  $R_1$ 、環 A または環 B の上の任意の 1 つ以上の置換基は保護された形式であり、1 つ以上の保護基を除去するための脱保護の追加のステップを含む、請求項 1 から 3 のいずれか 1 項記載のプロセス。

20

## 【請求項 5】

化学式 (I - A) の化合物、化学式 (I - B) の化合物、およびホスゲン合成等価体またはホスゲンを非プロトン性溶媒に加えることにより反応混合物を提供し、化学式 (I) の化合物を形成する工程 (a) において、化学式 (I - A) の化合物およびホスゲン合成等価体またはホスゲンを該非プロトン性溶剤に加え、次いで化学式 (I - B) の化合物を加える、請求項 1、2、または 4 記載のプロセス。

## 【請求項 6】

(a)  $R_1$  は  $-CH_2C(O)C(R_2)(R_3)-L-R_4-$  である、および/または

(b) 環 A と環 B の少なくとも 1 つは非置換か置換されたフェニルまたはピリジルである、および/または

30

(c) W と X は独立して、H、ハロ、 $C_{1-3}$  アルキル、または  $C_{1-3}$  アルコキシである、および/または

(d) 環 A と環 B の少なくとも 1 つは、非置換、一置換基、二置換のフェニルまたは非置換、一置換基、二置換の 2 -、3 -、または 4 - ピリジルである、および/または

(e) W と X は両方とも H である、および/または

(f) 環 A は、NHMe、NMeEt、NEt<sub>2</sub>、F、Cl、Br、OH、OCH<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、NMe<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、Me、 $(CH_2)_n-CO_2H$ 、CN、 $CH_2NMe_2$ 、NHCHO および  $(CH_2)_n-SO_3H$ 、n は 0 - 2、から選択されるメタ置換基を有するフェニル；または

40

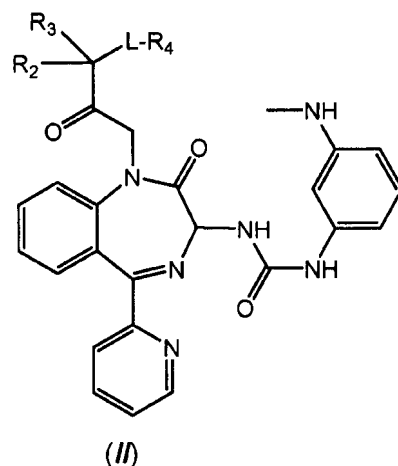
非置換のフェニル、または F、Cl、CH<sub>3</sub> および CO<sub>2</sub>H から選ばれた置換基で任意に置換された 2 -、3 -、または 4 - ピリジルであり、

環 B は 2 -、3 -、または 4 - ピリジルまたはフェニルである、請求項 1 から 5 のいずれか 1 項記載のプロセス。

## 【請求項 7】

化学式 (I) の化合物またはその薬学的に受理可能な塩は、化学式 (II) の化合物またはその薬学的に受理可能な塩である、請求項 1 から 6 のいずれか 1 項記載のプロセス；

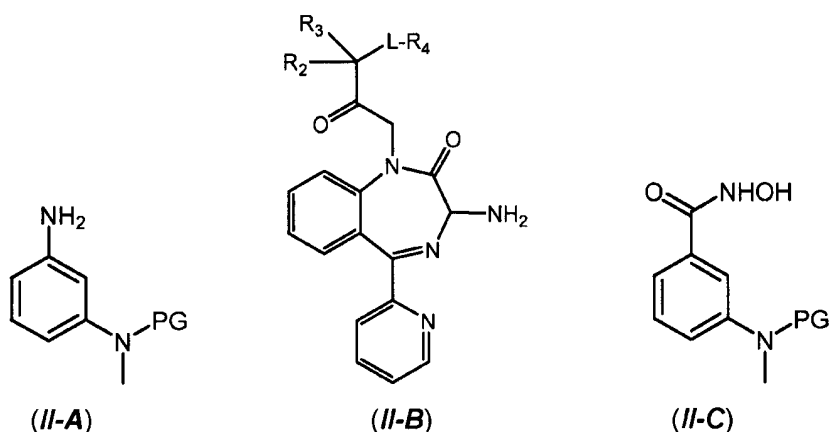
## 【化 4】



10

式中、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $L$ および $R_4$ は請求項1の中で定義された通りである、  
化学式(I-A)の化合物は化学式(II-A)の化合物であり、化学式(I-B)の化合物は化学式(II-B)の化合物であり、化学式(I-C)の化合物は化学式(II-C)の化合物である；

## 【化 5】



20

30

式中、PGは保護基である。

## 【請求項 8】

(a)  $R_2$  および  $R_3$  はそれらが結合し介在する炭素原子と一緒に、 $C_3 - C_4$  の炭素環式の部位を形成する、あるいは  $R_2$  と  $R_3$  は各々独立して、Hまたは  $C_1 - C_2$  アルキルであり； $L$  は結合または  $C_1 - C_3$  アルキレンである、および／または  
(b)  $R_4$  は  $-OR_5$  であり、 $R_5$  が  $-C(O)R_6$  である、および／または  
(c)  $R_6$  は置換されたか非置換の  $C_1 - C_6$  脂肪族である、請求項1から7のいずれか1項記載のプロセス。

40

## 【請求項 9】

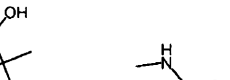
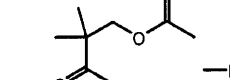
$R_1$  は  $-CH_2C(O)C(R_2)(R_3)-L-R_4$  であり、 $R_4$  は  $-OR_5$  または  $-SR_5$  であり、 $R_5$  は水素、メチルまたは  $-C(O)R_6$  である、ここで  $R_6$  は任意に置換された脂肪族、ヘテロアリファティック、芳香族、ヘテロアロマティック部位である、請求項1から8のいずれか1項記載のプロセス。

## 【請求項 10】

化学式(I)または(II)の化合物、またはその薬学的に受理可能な塩は、次のものから選ばれた化合物またはその薬学的に受理可能な塩である、請求項1から9のいずれか1項記載のプロセス：

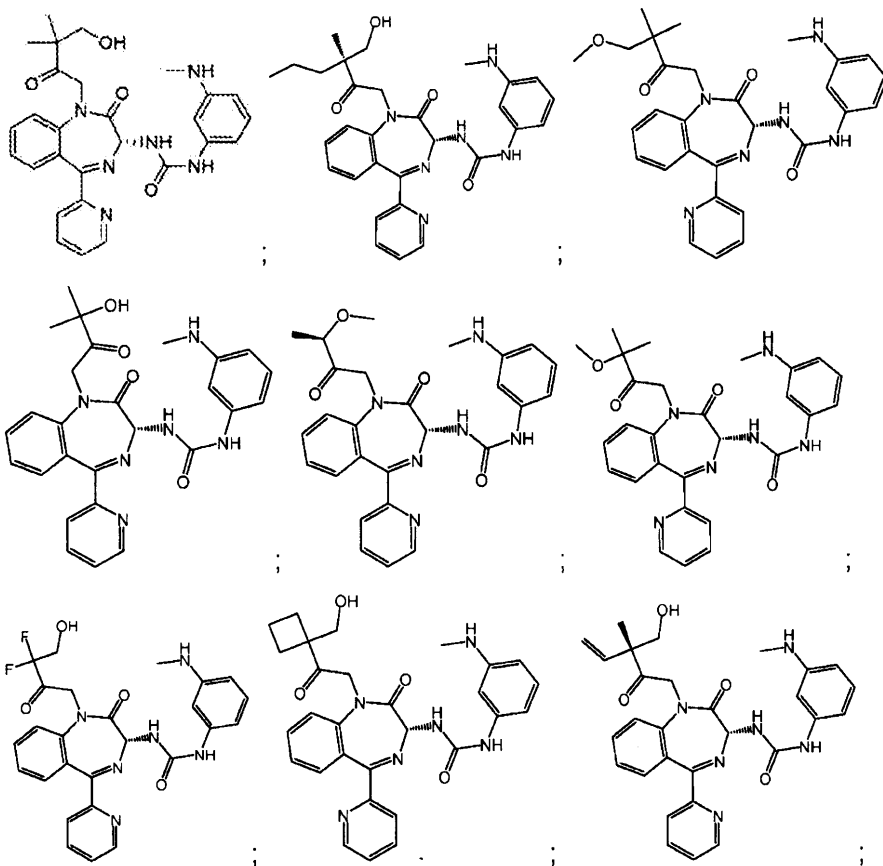
Chemical structures of compounds 1a, 1b, 1c, and 1d are shown. All compounds share a common core: a 2-pyridyl-4-quinazolinone substituted at the 6-position with a 1-((2-aminophenyl)amino)-2-oxo-2-(hydroxymethyl)ethyl group. The difference lies in the substituent at the 2-position of the quinazolinone ring:

- 1a: 2-(2-hydroxy-2-methylprop-1-yn-1-yl)
- 1b: 2-(2-methoxy-2-methylprop-1-yn-1-yl)
- 1c: 2-(2-methyl-2-(prop-1-yn-1-yl)prop-1-yn-1-yl)
- 1d: 2-(2-(hydroxymethyl)-2-fluoroethyl)

化合物またはその薬学的に受理可能な塩は以下の化合物あるいはその薬学的に受理可能な塩から選ばれる、請求項 10 記載のプロセス：

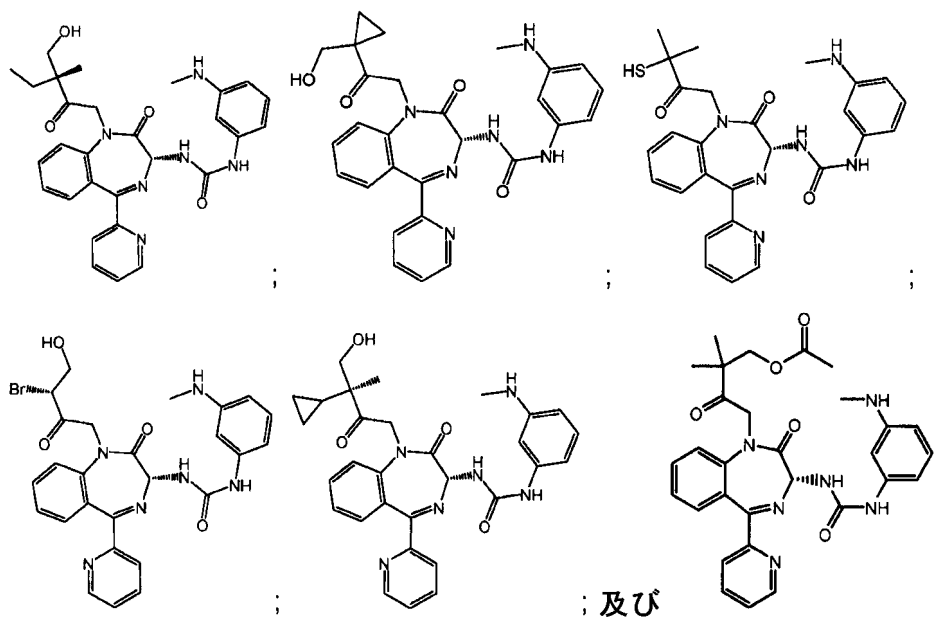
## 【化 8】



10

20

## 【化 9】



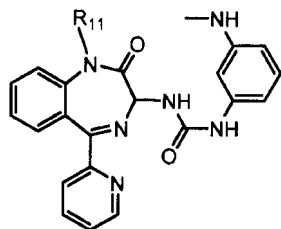
30

40

## 【請求項 1 2】

化学式 (I) または (II) の化合物、またはその薬学的に受理可能な塩は、化学式 (III) の化合物またはその薬学的に受理可能な塩である、請求項 1 から 9 のいずれか 1 項記載のプロセス：

## 【化 1 0】

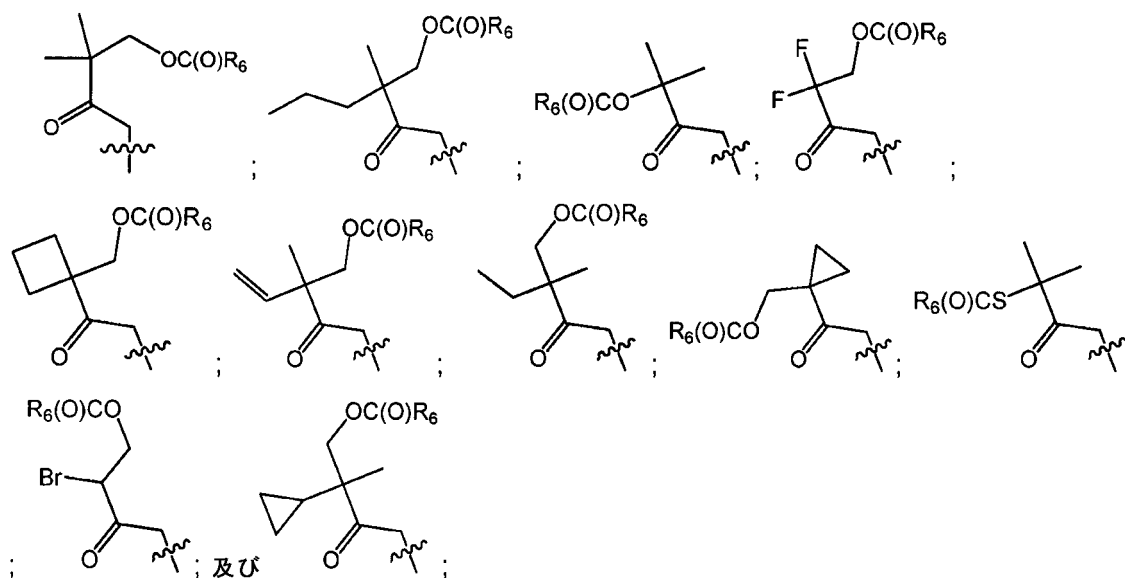


(III)

10

式中、 $R_{11}$  は以下から選ばれる：

## 【化 1 1】



20

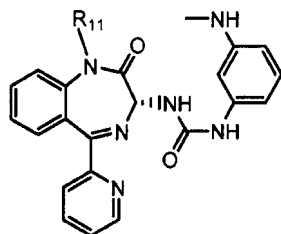
式中、 $R_6$  は、請求項 1、8 および 9 で定義された通りである。

30

## 【請求項 1 3】

化合物あるいはその薬学的に受理可能な塩は化学式 (I V) の化合物あるいはその薬学的に受理可能な塩である、請求項 1 2 記載のプロセス：

## 【化 1 2】



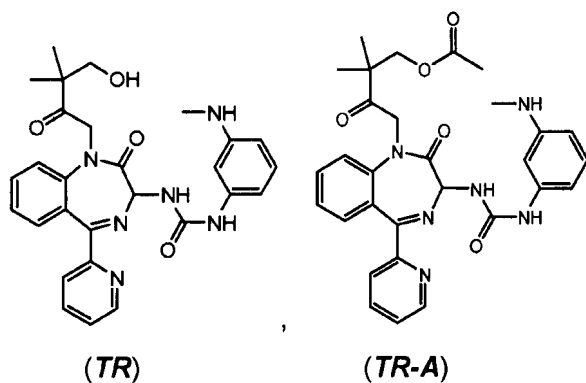
(IV)

40

## 【請求項 1 4】

化学式 (I) または (I I) の化合物またはその薬学的に受理可能な塩は、化合物 (T R) または (T R - A)、またはその薬学的に受理可能な塩である、請求項 1 から 9 のいずれか 1 項記載のプロセス：

## 【化 1 3】

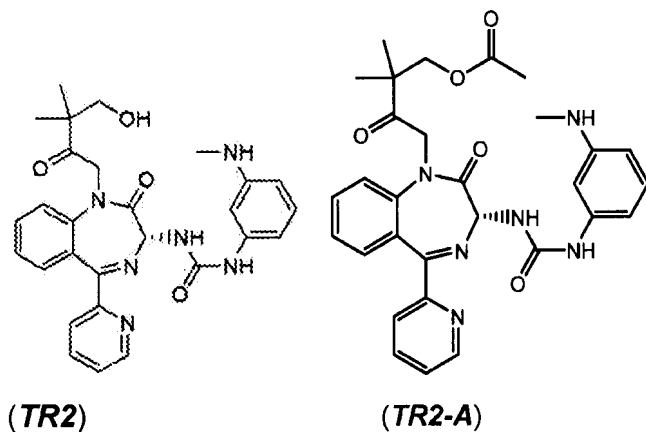


10

## 【請求項 1 5】

化合物またはその薬学的に受理可能な塩は、化合物 (TR 2)、または化合物 (TR 2 - A) またはその薬学的に受理可能な塩である、請求項 1 4 記載のプロセス：

## 【化 1 4】



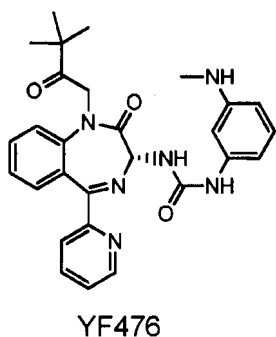
20

## 【請求項 1 6】

化学式 (I) の化合物またはその薬学的に受理可能な塩は、Y F 4 7 6 またはその薬学的に受理可能な塩である、請求項 1 から 6 のうちのいずれか 1 項記載のプロセス：

30

## 【化 1 5】



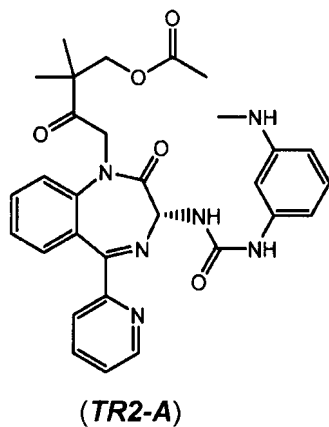
40

## 【請求項 1 7】

化学式 (TR 2 - A) の化合物を製造する、請求項 1、3、4 - 9、1 2 および 1 4 のうちのいずれか 1 項記載のプロセス：



## 【化 16】

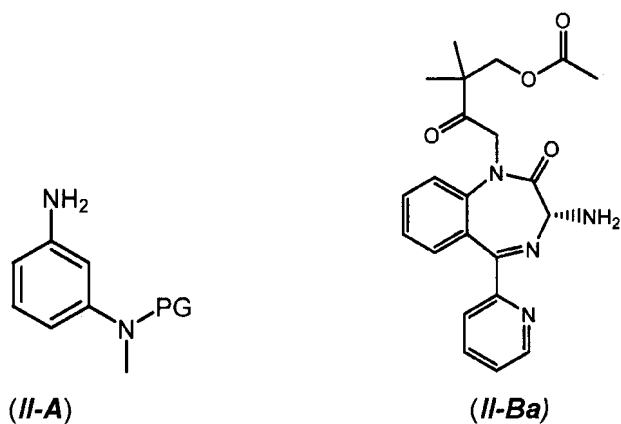


10

前記プロセスは以下を含む：

(a) 化学式 (II-A) の化合物、化学式 (II-Ba) の化合物、およびホスゲン合成等価体またはホスゲンを非プロトン性溶媒に加えることにより反応混合物を提供し、化学式 (TR2-A-PG) の化合物を形成すること；

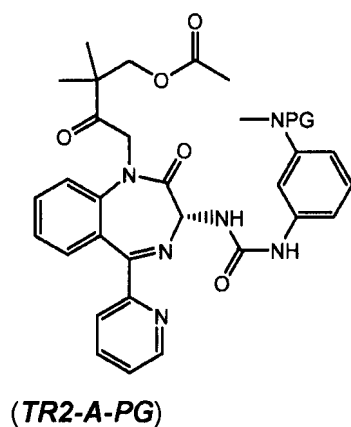
## 【化 17】



20

30

## 【化 18】



40

式中、PGは保護基である；および

50

(b) 化学式 (TR2 - A - PG) の化合物を脱保護し、化学式 (TR2 - A) の化合物を形成すること。

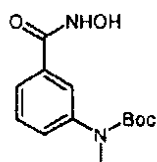
【請求項 18】

保護基は Boc 保護基である、請求項 1 から 9、および 17 のいずれか 1 項記載のプロセス。

【請求項 19】

化学式 (II - C) の化合物：

【化 19】



(II-C)

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明の技術分野

本発明はベンゾジアゼピン誘導体の合成に関する。

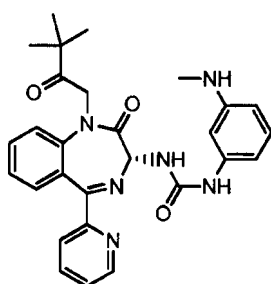
20

背景

ベンゾジアゼピン誘導体 (たとえば YF476) は、ガストリン / CCK<sub>2</sub> レセプターのアンタゴニストとして作用する (Simple et al. J Med Chem 1997; 40: 331 - 341)。

【0002】

【化 1】



YF476

30

【0003】

さらなるベンゾジアゼピン誘導体は WO93/16999、Yano らに述べられている。Chem Pharm Bull (Tokyo) 1996; 44: 2309 - 2313, Murphy et al. Clin Pharmacol Ther 1993; 54: 533 - 39 and Kramer et al. Biol Psychiatry 1995; 37: 462 - 466。Simple らに述べられていたベンゾジアゼピン誘導体のタイプの合成は、アミン (例えば (R) - 3 - アミノ - 1 [(ターシャリ - プチルカルボニル) - メチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 5 - (2 - ピリジル) - 1H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 2 - オン) と、イソシアネート (例えば 3 - [N - (ターシャリ - プチルオキシカルボニル) メチルアミノ] フェニルイソシアネート) のカップリングを含んでいる。イソシアネートは潜在的に爆発性のアジ化物を使用して調製されている。

40

【0004】

潜在的に爆発性のアジ化物の必要を回避する、この種のベンゾジアゼピン誘導体の製造のための改善された合成法の必要が残っている。さらに、成功裏に医薬品組成物の中で使

50

用することができる効果的なガストリン / コレシストキニン 2 ( C C K<sub>2</sub> ) レセプターアンタゴニストであって、薬物動態学での有益な特性、改善された生体有用性、食物とともに適用する要求の回避、配合過程で必要とされる処理ステップの最小化などを提供するものに対する必要が残っている。

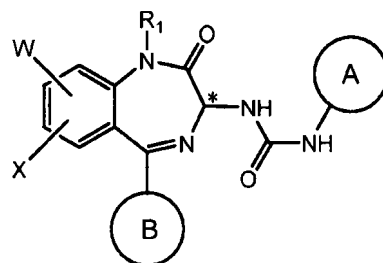
【 0 0 0 5 】

発明の要約

第 1 の態様では、本発明は、化学式 ( I ) の化合物あるいはその薬学的に受理可能な塩を製造するプロセスを提供する：

【 0 0 0 6 】

【 化 2 】



(I)

【 0 0 0 7 】

式中、R<sub>1</sub>は、

( i ) - C H<sub>2</sub> C ( O ) C ( R<sub>2</sub> ) ( R<sub>3</sub> ) - L - R<sub>4</sub> または - C H<sub>2</sub> C H O H C ( R<sub>2</sub> ) ( R<sub>3</sub> ) L - R<sub>4</sub>、ここで：R<sub>2</sub>とR<sub>3</sub>は各々独立して、HまたはC<sub>1</sub> - <sub>3</sub> 脂肪族、ハロ、またはC<sub>1</sub> - <sub>3</sub> ハロアリファティック、またはR<sub>2</sub>とR<sub>3</sub>はそれらが結合する炭素原子と一緒にC<sub>3</sub> - <sub>6</sub> の炭素環式部位を形成する；Lは結合またはC<sub>1</sub> - <sub>3</sub> アルキレンである；R<sub>4</sub>は - O R<sub>5</sub> または - S R<sub>5</sub> である。ここでR<sub>5</sub>は、水素、任意に置換されたアルキル（例えばC<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル、たとえばメチル）、保護基または - C ( O ) R<sub>6</sub> である、ここでR<sub>6</sub>は任意に置換された脂肪族、ヘテロアリファティック、芳香族、ヘテロアロマティック部位である；

( i i ) - C H<sub>2</sub> C H O H ( C H<sub>2</sub> )<sub>a</sub> R<sub>7</sub> または - C H<sub>2</sub> C ( O ) ( C H<sub>2</sub> )<sub>a</sub> R<sub>8</sub>、ここでaは0または1，R<sub>7</sub>およびR<sub>8</sub>はアルキルおよびシクロアルキル基、および任意にヘテロ原子で置換された飽和された複素環基から選択される；あるいは

( i i i ) 任意に置換された脂肪族部位；WとXは、独立して水素、ハロゲン、ハロ、C<sub>1</sub> - <sub>8</sub> アルキルまたはC<sub>1</sub> - <sub>8</sub> アルコキシである；

また環AおよびBは、各々独立して、任意にハロ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、カルボキシル、カルボキサミド、シアノ、- S O<sub>3</sub> Hから独立して選ばれた1つ以上の置換基で置換される単環アリールまたはヘテロアリール、および任意に置換されたC<sub>1</sub> - <sub>8</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - <sub>8</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> - <sub>8</sub> アルキルアミノ、またはジ ( C<sub>1</sub> - <sub>8</sub> アルキル ) アミノであり、ここでR<sub>1</sub>、環AおよびBの上の任意の1つ以上の置換基は保護されていない形式、または保護された形式であることができる；

ここで、そのプロセスは次のものを含む：

( a ) 化学式 ( I - A ) の化合物、化学式 ( I - B ) およびホスゲン合成等価体 ( p h o s g e n e s y n t h e t i c e q u i v a l e n t ) またはホスゲンを非プロトン性溶媒に加えることにより、化学式 ( I ) の化合物を形成するために反応液を提供すること。

【 0 0 0 8 】

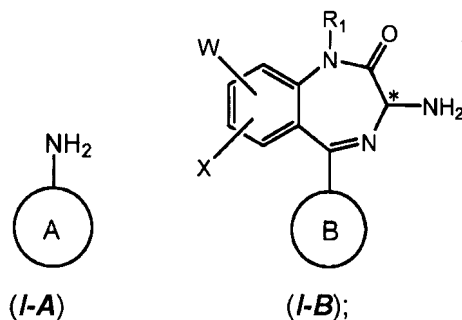
10

20

30

40

## 【化 3】



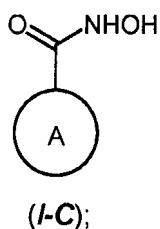
10

## 【0009】

または、(b) 化学式(I-C)の化合物およびホスゲン合成等価体またはホスゲンを非プロトン性溶媒に加えることにより反応混合物を提供し、続いて化学式(I-B)の化合物を反応混合物に加えて化学式(I)の化合物を形成すること；

## 【0010】

## 【化 4】



20

## 【0011】

ここでホスゲン合成等価体はカルボニルジイミダゾール(CDI)、ジホスゲン、トリホスゲン、クロロホルレート(たとえば、4-ニトロフェニル クロロホルレート)またはジスクシンイミジル炭酸塩である。

## 【0012】

ホスゲン合成等価体またはホスゲンは、たとえばCDIであることができる。

## 【0013】

いくつかの実施態様では、プロセスは、 $R_1$ 、環Aおよび環Bの1つ以上の任意の置換基が保護された形式である場合、1つ以上の保護基を除去する脱保護の追加のステップを含む。例えば、上に示されるように、保護基は化学式(I-A)、(I-B)、または(I-C)の化合物中の $R_1$ 、環Aまたは環Bの上の任意の1つ以上の置換基に存在することができる。これらの実施態様および本明細書に記載されるすべての実施態様において、プロセスは、1つ以上の保護基を除去して化学式(I)の化合物を形成する脱保護の追加のステップを含むことができる。したがって、プロセスは化学式(I-A)の化合物、化学式(I-B)の化合物およびホスゲン合成等価体またはホスゲンを非プロトン性溶媒に加えることにより反応混合物を提供し、保護された化合物(I)の最初の形成、および1つ以上の保護基を除去して化学式(I)の化合物を形成する脱保護の追加のステップにより、化学式(I)の化合物を形成することを含むことができる；あるいは化学式(I-C)の化合物、およびホスゲン合成等価体またはホスゲンを、非プロトン性溶媒に加えることにより反応混合物を提供し、続いて、化学式(I-B)の化合物を反応混合物に加え、保護された化合物(I)の最初の形成、および1つ以上の保護基を除去する脱保護工程により化学式(I)の化合物を形成することを含むことができる。

30

40

## 【0014】

いくつかの実施態様では、プロセスは化学式(I-A)の化合物、化学式(I-B)の化合物およびホスゲン合成等価体またはホスゲンを非プロトン性溶媒に加えることにより、反応液を提供し、化学式(I)の化合物を形成するステップ(a)を含み、反応混合物は高々50℃、高々40℃または好ましくは高々30℃の温度で維持される。

50

## 【 0 0 1 5 】

プロセスは、化学式 ( I - A )、化学式 ( I - B ) の化合物およびホスゲン合成等価体またはホスゲンを非プロトン性溶媒に加えることにより、反応混合物を提供し、化学式 ( I ) の化合物を形成することを含み、化学式 ( I - A ) の化合物、化学式 ( I - B ) の化合物およびホスゲン合成等価体またはホスゲンは溶剤に任意の順に加えられることができる。これらの化合物の追加は反応混合物中の反応に帰着する反応混合物を提供し、化学式 ( I ) の化合物を形成する。好ましくは、化学式 ( I - A ) の化合物およびホスゲン合成等価体またはホスゲンは、化学式 ( I - B ) の化合物の追加に先立って溶剤に加えられる。いくつかの実施態様では、反応混合物の温度は、化学式 ( I - A ) の化合物およびホスゲン合成等価体またはホスゲンの溶剤への追加中に、 $0 - 10$ 、好ましくは $0 - 5$ の温度で維持される。化学式 ( I - B ) の化合物の引き続き追加中に、反応混合物は好ましくは $30$ 以上、たとえば $15 - 20$ に維持される。

10

## 【 0 0 1 6 】

ステップ ( a ) では、非プロトン性溶媒はたとえばジクロロメタン、アセトニトリルまたはトルエンであることができ、好ましくはジクロロメタンである。

## 【 0 0 1 7 】

ここでプロセスは、非プロトン性溶媒に、化学式 ( I - C ) の化合物およびホスゲン合成等価体またはホスゲンを加えることにより反応混合物を提供するステップ ( b ) を含む。引き続き、化学式 ( I - B ) の化合物を反応混合物に加える。これらの化合物の追加は化学式 ( I ) の化合物を形成する反応混合物中の反応に帰着する。ステップ ( b ) のプロセスは、化学式 ( I - B ) の化合物の追加の前に、少なくとも $40$ 、好ましくは少なくとも $50$ の温度に反応混合物を熱することを含んでもよい。ステップ ( b ) のプロセスは、加熱の代わりとして、化学式 ( I - B ) の化合物の追加の前に非水性の塩基を反応に加えることを含んでもよい。

20

## 【 0 0 1 8 】

ステップ ( b ) では、非プロトン性溶媒は、たとえばジクロロメタン、アセトニトリルまたはトルエンであることができ、好ましくはアセトニトリルであることができる。

## 【 0 0 1 9 】

化学式 ( I - A )、( I - B ) および ( I - C ) の化合物、および記載された任意の実施態様での環 A および B、 $R_1$ 、W、X の定義は、化学式 ( I ) での置換基あるいは保護形式、またはその実施態様でのものに一致する。化学式 ( I - A )、( I - C ) において、環 A は単環アリールまたはヘテロアリールであり、任意にハロ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、カルボキシル、カルボキサミド、シアノ、 $-SO_3H$  から独立して選ばれた 1 つ以上の置換基で任意に置換され、および  $C_1 - 8$  アルキル、 $C_1 - 8$  アルコキシ、 $C_1 - 8$  アルキルアミノまたはジ (  $C_1 - 8$  アルキル ) アミノで任意に置換され、ここで、環 A の任意の 1 つ以上の置換基は保護されていない形式または保護された形式であることができる；

30

また、式 ( I - B ) では、W と X は、独立して水素、ハロ、 $C_1 - 8$  アルキルまたは  $C_1 - 8$  アルコキシである；環 B は単環アリールまたはヘテロアリールであり、任意にハロ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、カルボキシル、カルボキサミド、シアノ、 $-SO_3H$  から独立して選ばれた 1 つ以上の置換基で任意に置換され、および  $C_1 - 8$  アルキル、 $C_1 - 8$  アルコキシ、 $C_1 - 8$  アルキルアミノまたはジ (  $C_1 - 8$  アルキル ) アミノで任意に置換され、ここで、環 B の任意の 1 つ以上の置換基は保護されていない形式または保護された形式であることができる；

40

また、 $R_1$  は次のとおりである：

( i )  $-CH_2C(O)C(R_2)(R_3)-L-R_4$  または  $-CH_2CHOHC(R_2)(R_3)L-R_4$ 、ここで： $R_2$  と  $R_3$  は各々独立して、H または  $C_1 - 3$  脂肪族、ハロ、または  $C_1 - 3$  ハロアリファティック、または  $R_2$  と  $R_3$  はそれらが結合する炭素原子と一緒に  $C_3 - 6$  の炭素環式部位を形成する；L は結合または  $C_1 - 3$  アルキレンである；また、 $R_4$  は  $-OR_5$  または  $-SR_5$  である。ここで  $R_5$  は、水素、任意に置換さ

50

れたアルキル（例えば  $C_1 - 6$  アルキル、たとえばメチル）、保護基または  $-C(O)R_6$  であり、 $R_6$  は任意に置換された脂肪族、ヘテロアリファティック、芳香族、ヘテロアロマトニック部位である；

(ii)  $-CH_2CH(OH)(CH_2)_aR_7$  または  $-CH_2C(O)(CH_2)_aR_8$ 、ここで  $a$  は 0 または 1 であり、 $R_7$  および  $R_8$  はアルキル、シクロアルキル基、および飽和された任意にヘテロ原子で置換された複素環基である；または

(iii) 任意に置換された脂肪族の部位、ここで、 $R_1$  の上の任意の 1 つ以上の置換基は、保護されていない形式または保護された形式であることができる。

#### 【0020】

本発明のプロセスの上記の実施態様のすべては、たとえば環 A と環 B の少なくとも 1 つが非置換か置換されたフェニルまたはピリジルである化合物の製造のためのものであってもよい。環 A と環 B の少なくとも 1 つは、非置換、一置換、二置換のフェニルまたは、非置換か、一置換、二置換の 2 -、3 -、または 4 - ピリジルであることができる。環 A および/または環 B が任意に置換された  $C_1 - 8$  アルキル、 $C_1 - 8$  アルコキシ、 $C_1 - 8$  アミノアルキルアミノまたはジ( $C_1 - 8$  アルキル)で置換される場合、 $C_1 - 8$  アルキル、 $C_1 - 8$  アルコキシ、 $C_1 - 8$  アルキルアミノおよびジ( $C_1 - 8$  アルキル)アミノ上の任意の置換基は、脂肪族基上の置換基として本明細書に記載されたもの、例えばハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、アミノ、 $C_1 - 8$  アルキルアミノ、ジ( $C_1 - 8$  アルキル)アミノ、 $-S(O)H$  または  $-CO_2H$  を含む。いくつかの実施態様では、環 A は、NHMe、NMeEt、NEt<sub>2</sub>、F、Cl、Br、OH、OCH<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、NMe<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、Me、 $(CH_2)_nCO_2H$ 、CN、CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、NHCHO および  $(CH_2)_nSO_3H$  から選ばれるメタ置換基を有するフェニル、ここで  $n$  は 0 - 2 である；非置換のフェニルまたは、F、Cl、CH<sub>3</sub> および  $CO_2H$  から選ばれた置換基で任意に置換された 2 -、3 -、または 4 - ピリジルであり；また、環 B は 2 -、3 -、または 4 - ピリジルまたはフェニルである。上に記述されたように、環 A または環 B の上の任意の 1 つ以上の置換基は、保護されていない形式または保護された形式であることができる。

#### 【0021】

上記の実施態様のうちのどれでも、W と X は独立して H、ハロ、 $C_1 - 3$  アルキル、または  $C_1 - 3$  アルコキシであることができる。好ましくは、W と X は両方とも H である。

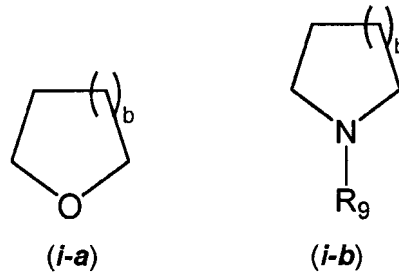
上記の実施態様のうちのどれでも、たとえば、 $R_1$  が  $-CH_2C(O)C(R_2)(R_3)-L-R_4$ 、または  $-CH_2CH(OH)C(R_2)(R_3)-L-R_4$  である化合物の製造のためであってもよい。好ましくは  $R_1$  は  $-CH_2C(O)C(R_2)(R_3)L-R_4$  である。

#### 【0022】

別法として、ここに記述される本発明のプロセスは、 $R_1$  が  $-CH_2CH(OH)(CH_2)_aR_7$  または  $-CH_2C(O)(CH_2)_aR_8$  であり、 $a$  が 0 または 1 であり、 $R_7$  および  $R_8$  が独立してアルキル、シクロアルキルまたはヘテロ原子で任意に置換された飽和された複素環基である、化合物の製造のためであることができる。いくつかの実施態様では、 $R_7$  と  $R_8$  は、 $C_1 - 8$  アルキル、 $C_3 - 8$  シクロアルキル（それは非置換、または 1 以上の  $C_1 - 8$  アルキル基で置換されることができる）；および式 (i - a) および (i - b) の飽和された複素環基から選ばれる；

#### 【0023】

## 【化5】



## 【0024】

10

R<sub>9</sub> は、H または C<sub>1</sub> - 3 アルキル、または C<sub>1</sub> - 3 アシルであり、b は 1 または 2 である。

いくつかの実施態様では、R<sub>7</sub> は C<sub>4</sub> - 7 の直鎖または分岐したアルキルである。また、R<sub>8</sub> は C<sub>1</sub> - 7 (好ましくは C<sub>4</sub> - 7) の直鎖または分岐したアルキルである。

## 【0025】

本発明の上記の実施態様のうちのどの中でも、化学式 (I - A) の化合物は下記に述べられるような化学式 (II - A) の化合物であることができる。

本発明の上記の実施態様のうちのどの中でも、化学式 (I - B) の化合物は下記に述べられるような化学式 (II - B) の化合物であることができる。

本発明の上記の実施態様のうちのどの中でも、化学式 (I - C) の化合物は下記に述べられるような化学式 (II - C) の化合物であることができる。

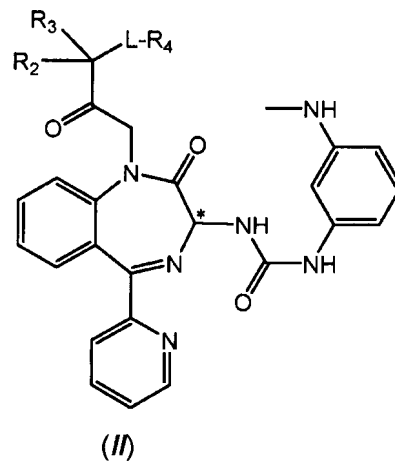
20

## 【0026】

化学式 (I) の化合物は化学式 (II) の化合物あるいはその薬学的に受容可能な塩であることができる：

## 【0027】

## 【化6】



30

## 【0028】

40

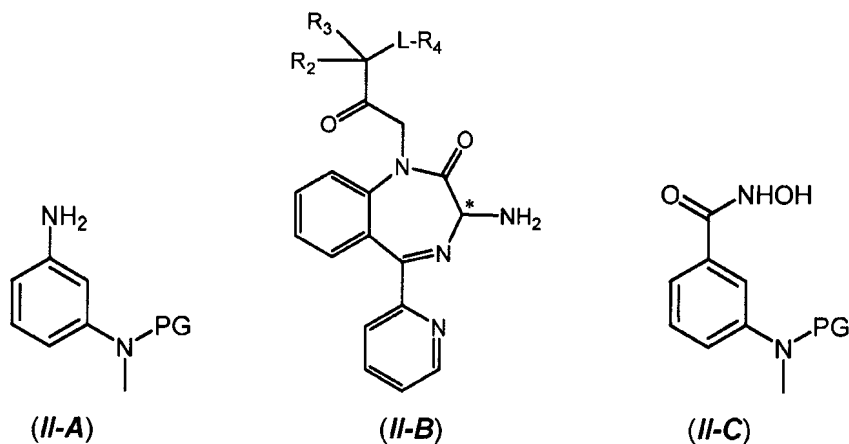
R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、L および R<sub>4</sub> は化学式 (I) に関して上に定義された通りである。

## 【0029】

化学式 (I) の化合物が化学式 (II) の化合物である本発明のプロセスの実施態様では、化学式 (I - A) の化合物は化学式 (II - A) の化合物であり、化学式 (I - B) の化合物は化学式 (II - B) の化合物であり、化学式 (I - C) の化合物は化学式 (II - C) の化合物である。

## 【0030】

## 【化 7】



10

## 【 0 0 3 1 】

P G は保護基、好ましくは B o c 保護基である。

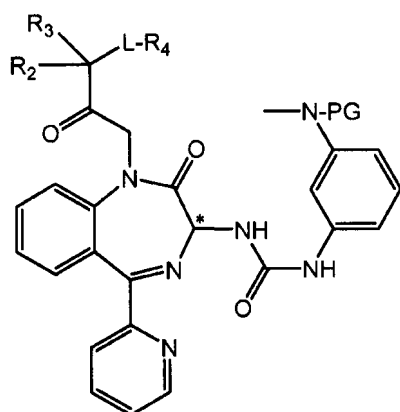
## 【 0 0 3 2 】

この実施態様または本明細書に記載されたさらなる実施態様のすべてにおいて、化合物 ( I I ) の保護された形式：

## 【 0 0 3 3 】

## 【化 8】

20



30

## 【 0 0 3 4 】

は、上に記述されるように最初にステップ ( a ) または ( b ) で形成され、プロセスは、P G を除去し、かつ化学式 ( I I ) の化合物を形成する上に記述されるような脱保護の追加のステップを含む。

## 【 0 0 3 5 】

上記の実施態様のうちの全てにおいて、 $R_2$  および  $R_3$  はそれらが結合した介在する炭素原子と一緒に炭素環式の部位を形成することができ、該炭素環式の部位は  $C_3 - 4$  の炭素環式の部位であることができる。

40

## 【 0 0 3 6 】

上記の実施態様のうちのどの中でも、 $R_2$  および  $R_3$  は各々独立して、H または  $C_1 - 2$  アルキルであることができ、L は結合または  $C_1 - 3$  アルキレンであることができる。いくつかの実施態様では、 $R_2$  および  $R_3$  は各々独立して  $C_1 - 2$  アルキルであることができ、L は  $C_1 - 3$  アルキレンであることができる。いくつかの実施態様では、 $R_2$  および  $R_3$  は各々独立して H または  $C_1 - 2$  アルキルであることができ、L は  $C_1$  アルキレン (  $-CH_2-$  ) であることができる。いくつかの実施態様では、 $R_2$  および  $R_3$  は各々独立して  $C_1 - 2$  アルキルであることができ、L は  $C_1$  アルキレン (  $-CH_2-$  ) であることができる。

50



## 【 0 0 3 7 】

上記の実施態様のうちのどれでも、 $R_1$ が $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{R}_2)(\text{R}_3)-\text{L}-\text{R}_4$ または $-\text{CH}_2\text{CHOHC}(\text{R}_2)(\text{R}_3)-\text{L}-\text{R}_4$ （好ましくは $-\text{CH}_2\text{COC}(\text{R}_2)(\text{R}_3)-\text{L}-\text{R}_4$ ）である場合、 $R_4$ は $-\text{OR}_5$ または $-\text{SR}_5$ であることができ、ここで $R_5$ は、水素、メチルまたは $-\text{C}(\text{O})\text{R}_6$ であり、 $R_6$ は任意に置換された脂肪族、ヘテロアリファティック、芳香族、あるいはヘテロアロマティック部位である。いくつかの実施態様では、 $R_6$ は任意に置換された脂肪族、例えば $R_6$ は置換されたか非置換の $\text{C}_1 - 6$ 脂肪族であり、好ましくは置換されたか非置換の $\text{C}_1 - 3$ 脂肪族であり、好ましくはメチルである。好ましくは、 $R_4$ は $-\text{OR}_5$ であり、 $R_5$ は $-\text{C}(\text{O})\text{R}_6$ である。

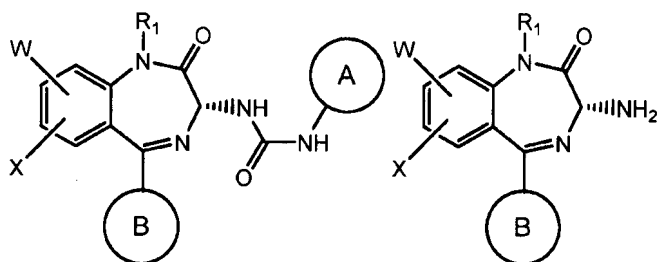
10

## 【 0 0 3 8 】

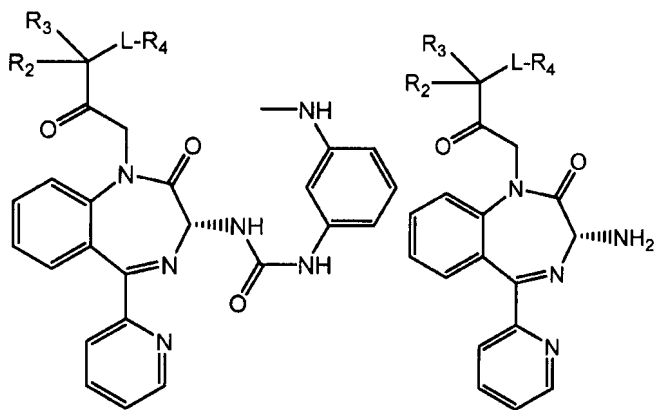
化学式（Ⅰ）、（Ⅰ-B）、（Ⅱ）、また（Ⅱ-B）の化合物は、\*でマークされた位置のキラルセンターを有し、対掌体の形式で存在してもよい。化合物は、鏡像異性体のラセミ混合物、鏡像異性体の非ラセミ混合物、または光学的に純粋な形式（例えばR鏡像異性体の単一の鏡像異性体）として提供されてもよい：

## 【 0 0 3 9 】

## 【 化 9 】



20



30

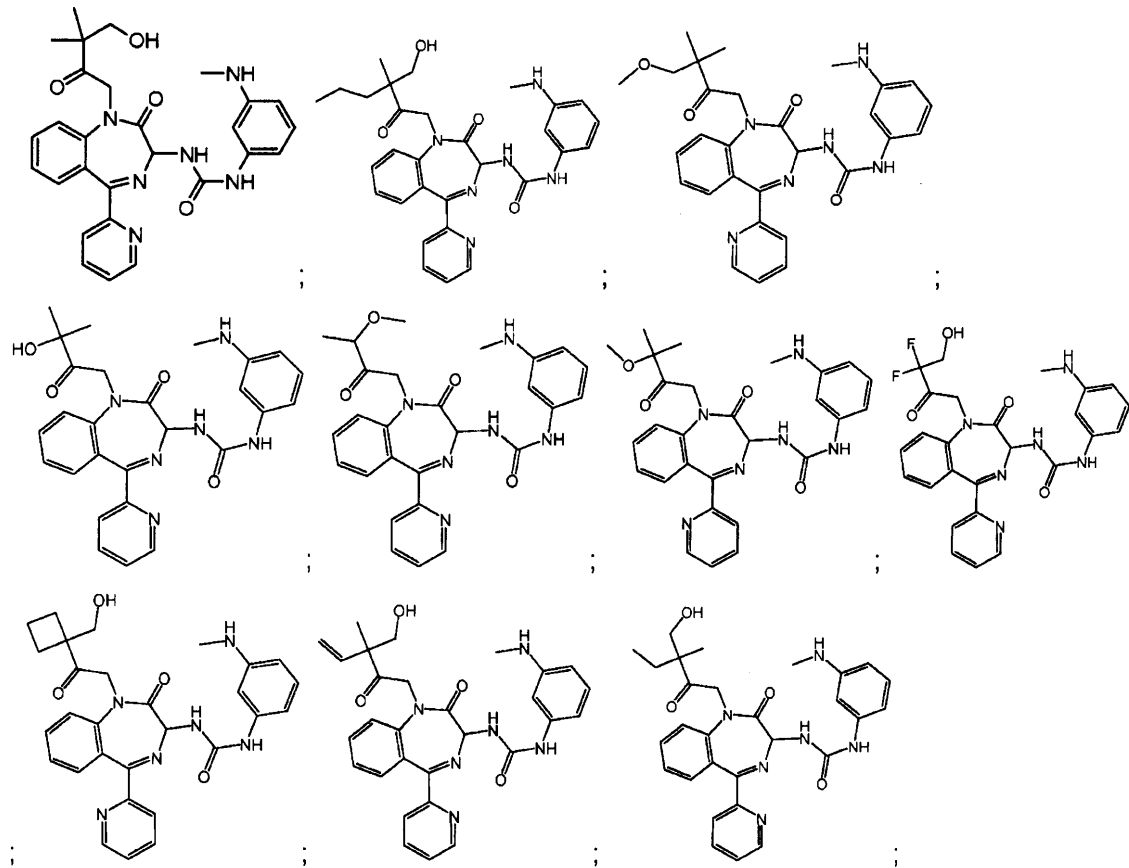
## 【 0 0 4 0 】

化学式（Ⅰ）または（Ⅱ）の化合物は、例えば次のものから選ばれた化合物であることができる：

40

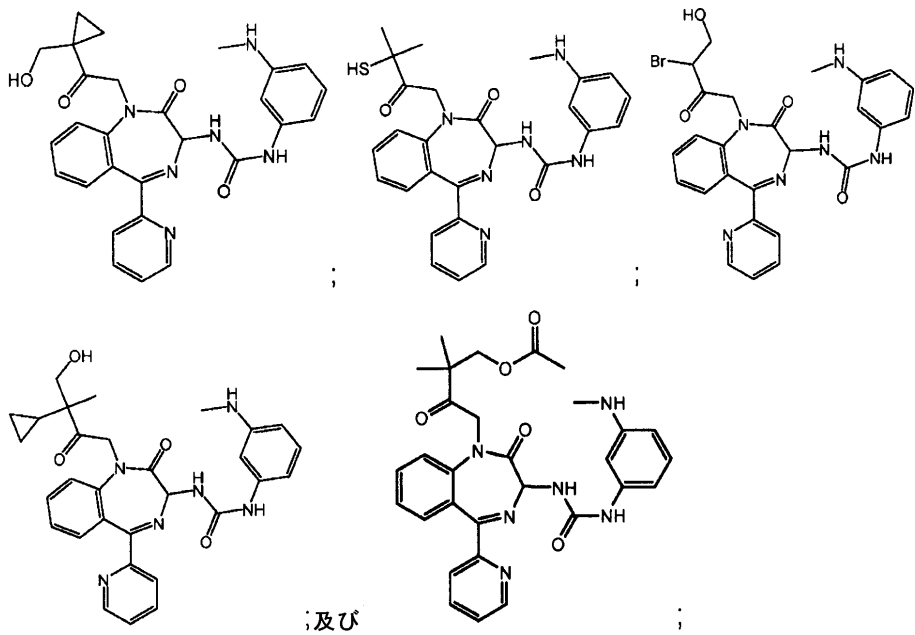
## 【 0 0 4 1 】

## 【化 10】



## 【 0042】

## 【化 11】



## 【 0043】

あるいはその薬学的に受理可能な塩。

## 【 0044】

いくつかの実施態様では、化合物は次のものから選ばれることができる：

## 【 0045】

10

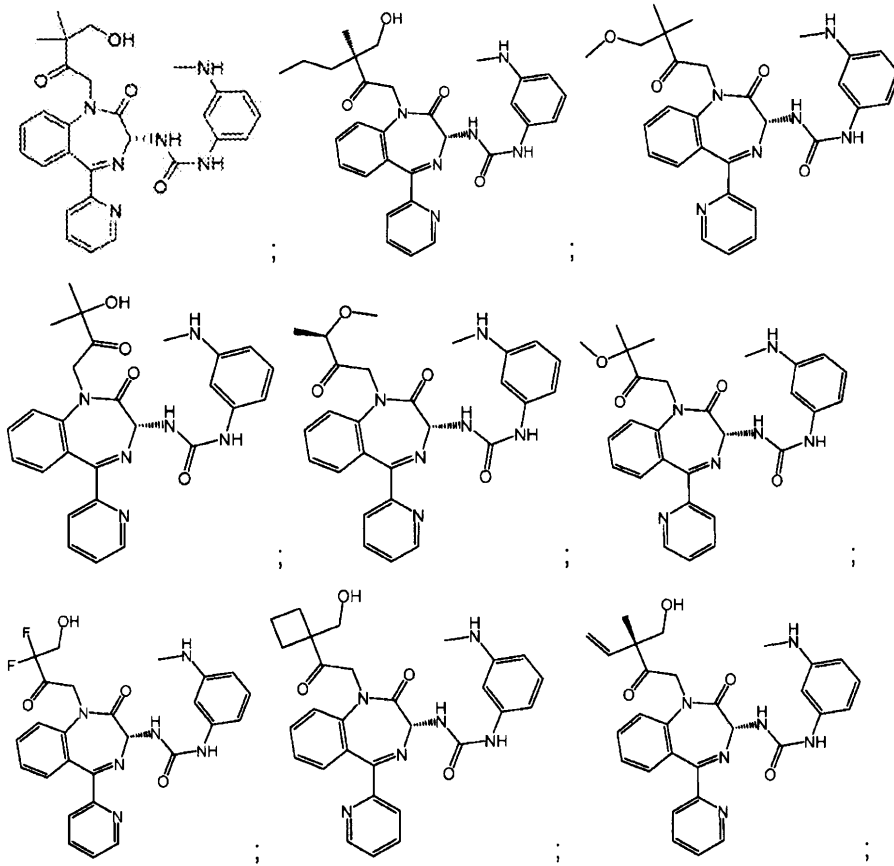
20

30

40

50

## 【化 1 2】

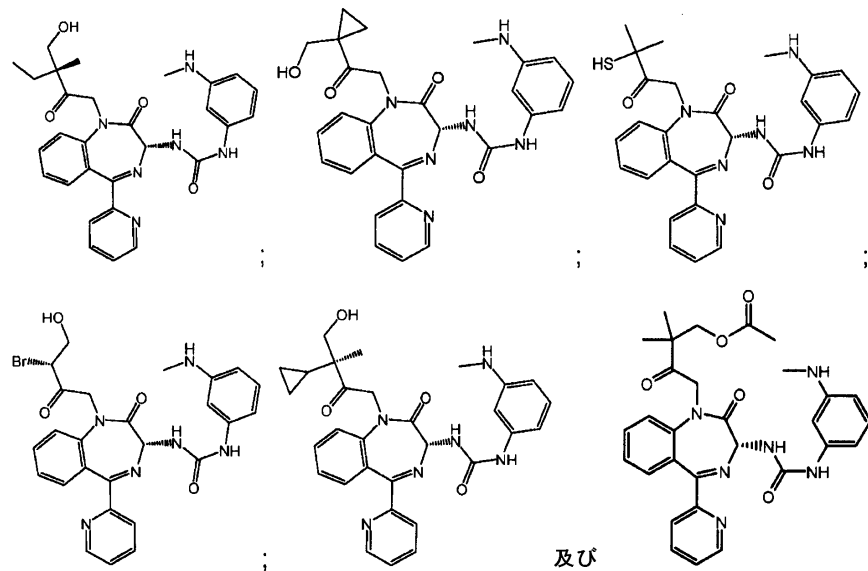


10

20

## 【 0 0 4 6 】

## 【化 1 3】



30

40

及び

## 【 0 0 4 7 】

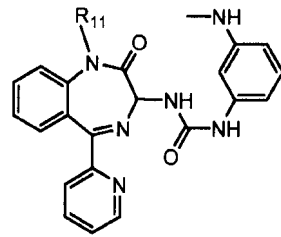
あるいはその薬学的に受理可能な塩。

## 【 0 0 4 8 】

化学式 ( I I ) の化合物は化学式 ( I I I ) の化合物であることができる :

## 【 0 0 4 9 】

【化 1 4】



(III)

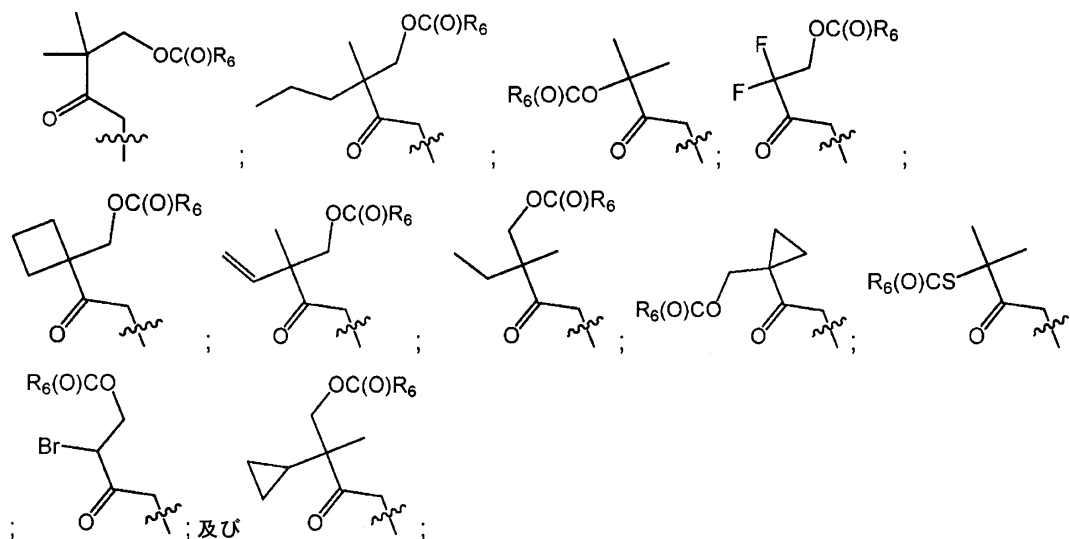
10

【 0 0 5 0】

あるいは薬学的に受理可能な塩。R<sub>11</sub>は次のものから選ばれることができる：

【 0 0 5 1】

【化 1 5】



20

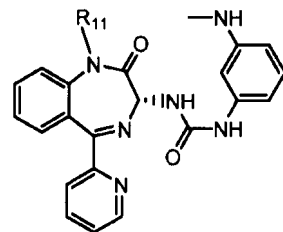
【 0 0 5 2】

30

ここで、R<sub>6</sub>は、上記の式(I)または(II)の実施態様のうちのいずれかで定義された通りである。いくつかの実施態様では、化合物は化学式(IV)の化合物であることができる：

【 0 0 5 3】

【化 1 6】



(IV)

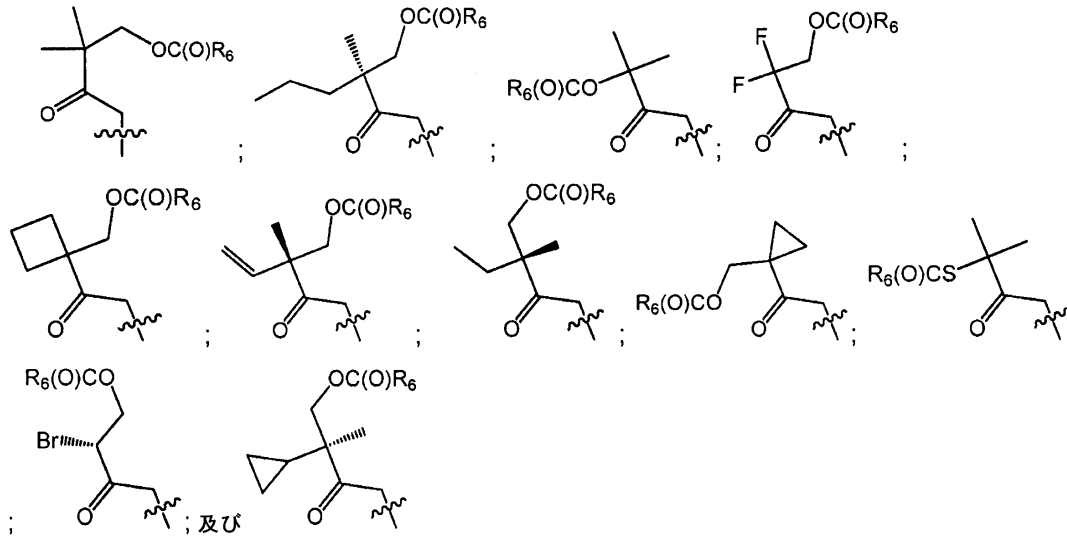
40

【 0 0 5 4】

あるいはその薬学的に受理可能な塩。好ましくは、R<sub>11</sub>は次のものから選ばれる：

【 0 0 5 5】

## 【化 17】



10

## 【0056】

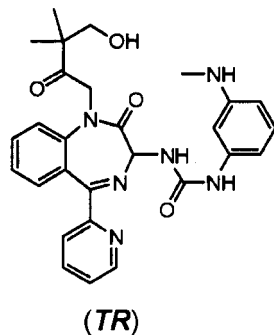
好ましい実施態様では、化学式 (I) または (II) の化合物は化合物 (TR) である

:

## 【0057】

20

## 【化 18】



30

## 【0058】

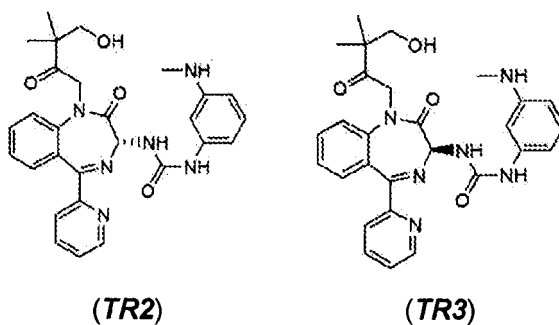
あるいはその薬学的に受理可能な塩。

## 【0059】

化合物 (TR) はキラルセンターを含み、したがって、(TR2) (R 鏡像異性体) および (TR3) (S 鏡像異性体) と指定される 2 つの鏡像異性体として存在する。

## 【0060】

## 【化 19】



40

## 【0061】

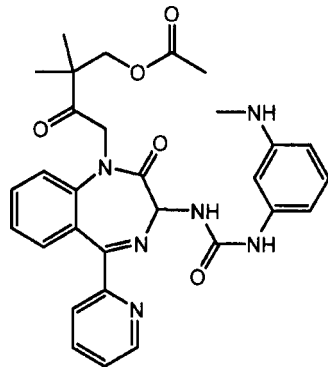
本発明のプロセスで、(TR) は鏡像異性体 (TR2) および (TR3) のラセミ混合物として (TR3)、鏡像異性体 (TR2) および (TR3) の非ラセミ混合物、または

50

光学的に純粋な形式の単一の鏡像異性体（ $TR2$ または $TR3$ ）として提供されることができる。（ $TR2$ ）と（ $TR3$ ）のラセミ混合物は、（ $TR1$ ）と指定される。好ましい実施態様では、化学式（ $I$ ）または（ $II$ ）の化合物は化合物（ $TR-A$ ）である：

【0062】

【化20】



( $TR-A$ )

10

【0063】

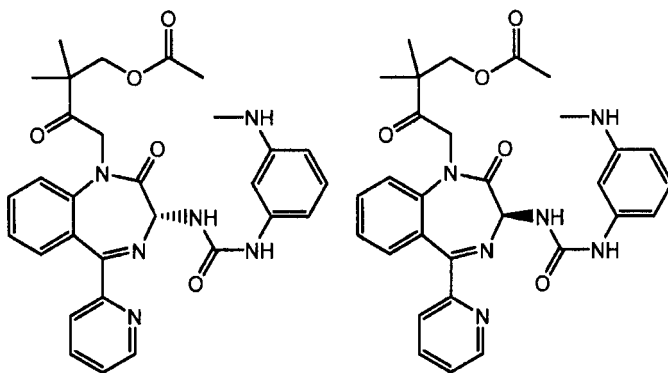
あるいはその薬学的に受理可能な塩。

【0064】

この実施態様では、化学式（ $II-B$ ）の化合物は、 $-CH_2C(O)C(R_2)(R_3)-L-R_4$  は  $-CH_2C(O)C(Me)(Me)CH_2-OC(O)Me$  である化合物である。したがって、化学式（ $I-A$ ）の化合物は化学式（ $II-A$ ）の化合物であることができ、上に記述されるような脱保護の追加のステップは、 $PG$ を除去し、化合物（ $TR-A$ ）を形成する。化合物（ $TR-A$ ）は、鏡像異性体（ $TR2-A$ ）（ $R$ 鏡像異性体）と（ $TR3-A$ ）（ $S$ 鏡像異性体）のラセミ混合物（ $TR1-A$ ）、鏡像異性体（ $TR2-A$ ）と（ $TR3-A$ ）の非ラセミ混合物、または光学的に純粋な形式の単一の鏡像異性体（ $TR2-A$ または $TR3-A$ ）として提供されることができる。

【0065】

【化21】



( $TR2-A$ )

( $TR3-A$ )

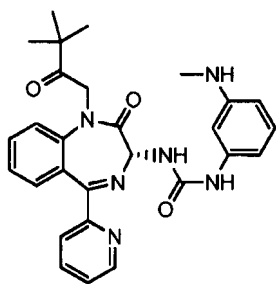
40

【0066】

別の実施態様では、化学式（ $I$ ）または（ $II$ ）の化合物は、 $YF476$ ：

【0067】

【化 2 2】



YF476

10

【 0 0 6 8】

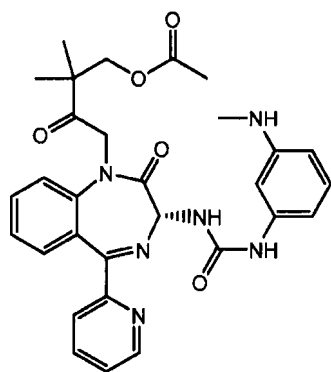
あるいはその薬学的に受理可能な塩であることができる。

【 0 0 6 9】

本発明のプロセスの実施態様では、プロセスは化学式 (TR2 - A) の化合物の製造のためであることができる：

【 0 0 7 0】

【化 2 3】



(TR2-A)

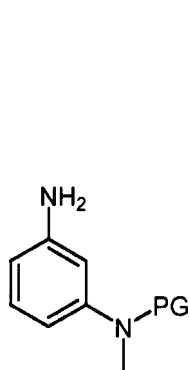
20

【 0 0 7 1】

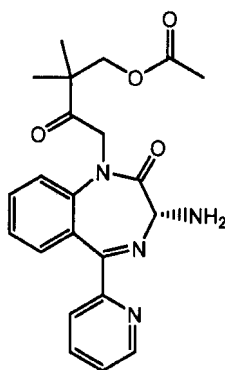
ここで、プロセスは次のものを含む：化学式 (II - A) の化合物、化学式 (II - Ba) の化合物およびホスゲン合成等価体またはホスゲンを非プロトン性溶媒へ加えることにより反応混合物を提供し、化学式 (TR2 - A - PG) の化合物の最初の形成を介して化学式 (TR2 - A) の化合物を形成すること：

【 0 0 7 2】

【化 2 4】



(II-A)



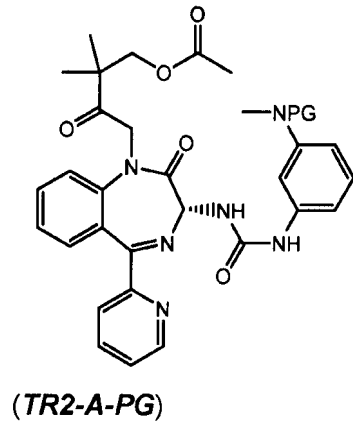
(II-Ba)

40

【 0 0 7 3】

50

ここで、P G は保護基であり、任意に B o c 保護基である；および  
 【 0 0 7 4 】  
 【 化 2 5 】



10

【 0 0 7 5 】

化学式 ( T R 2 - A - P G ) の化合物を脱保護し、化学式 ( T R 2 - A ) の化合物を形成すること。

【 0 0 7 6 】

化学式 ( T R 2 - A ) の化合物のアセチル基は化学式 ( T R 2 ) の化合物を形成するために除去されることができる。

20

【 0 0 7 7 】

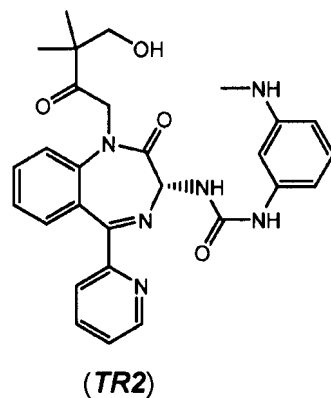
B o c 保護基は、たとえば強酸（たとえば T F A または H C l ）への暴露のような、当業者に公知の条件で脱保護されてもよい。

【 0 0 7 8 】

本発明のプロセスの実施態様では、プロセスは化学式 ( T R 2 ) の化合物の製造のためであることができる：

【 0 0 7 9 】

【 化 2 6 】



30

【 0 0 8 0 】

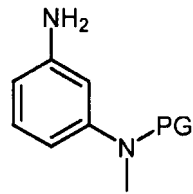
ここで、プロセスは次のものを含む：化学式 ( I I - A ) の化合物、化学式 ( I I - B b ) の化合物およびホスゲン合成等価体またはホスゲンを非プロトン性溶媒へ加えることにより反応混合物を提供し、化学式 ( T R 2 - P G ) の化合物の最初の形成を介して化学式 ( T R 2 ) の化合物を形成すること、

【 0 0 8 1 】

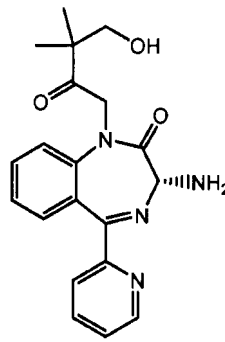
40



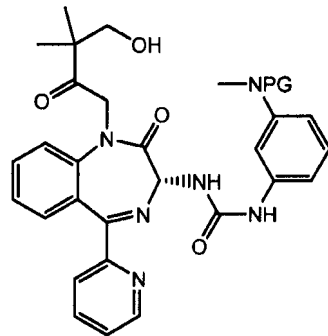
## 【化 27】



(II-A)



(II-Bb)



(TR2-PG)

## 【0082】

ここで、PGは保護基であり、任意にBoc保護基である；および化学式(TR2-PG)の化合物を脱保護し、化学式(TR2)の化合物を形成すること。

## 【0083】

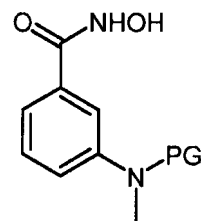
第2の態様では、本発明は、本発明の第1の態様によるプロセスによって得られた化合物を提供する。

## 【0084】

第3の態様では、本発明は、化学式(II-C)の化合物を提供する：

## 【0085】

## 【化 28】



(II-C)

## 【0086】

ここで、PGは保護基であり、任意にBoc保護基である。

## 【0087】

化学式(I)の化合物またはその薬学的に受理可能な塩を製造するための別法は、化学式(V-A)の化合物と、化学式(V-A)の化合物を再転移することができる1つまたは複数の試薬を加えることにより反応混合物を提供し、化学式(V-B)のイソシアネート中間物を形成し、化学式(I-B)の化合物を非水溶媒に加えることにより、化学式(I)の化合物を形成すること、

10

20

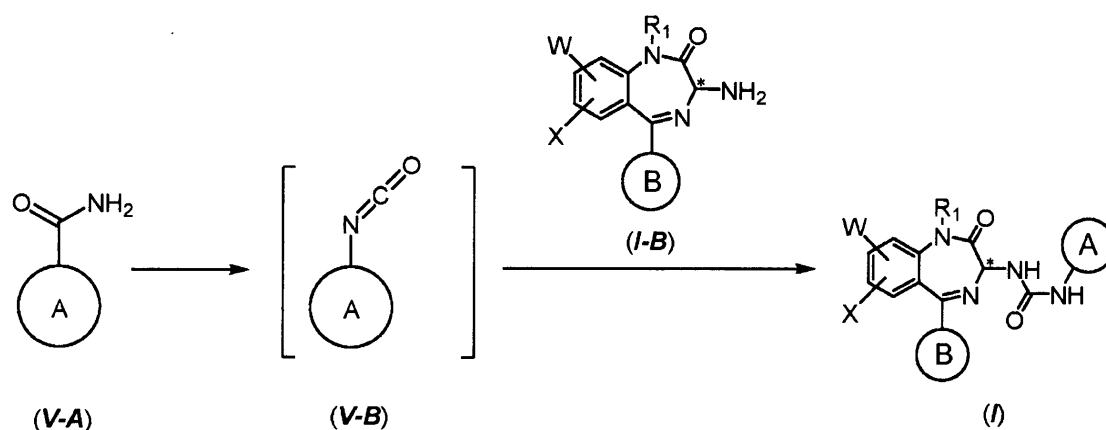
30

40

50

【 0 0 8 8 】

【 化 2 9 】



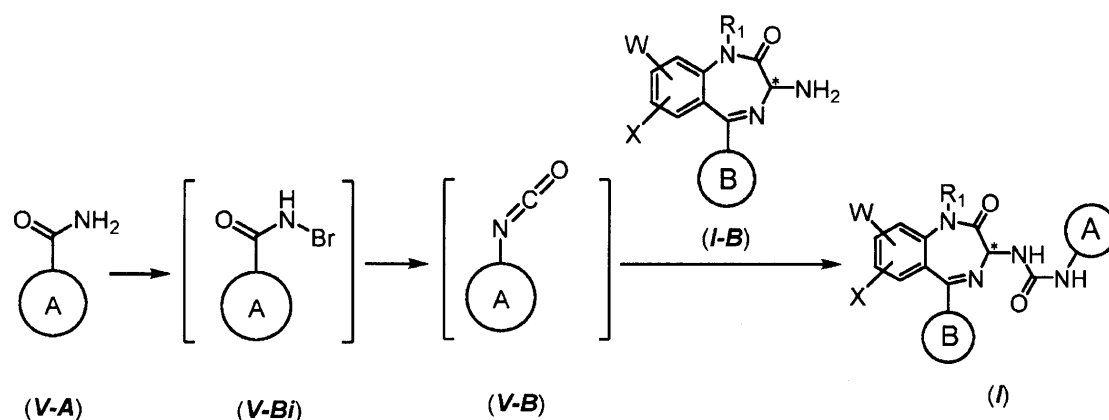
10

【 0 0 8 9 】

中間物 ( V - B ) を形成する反応は N - 臭素誘導体 ( V - B i ) を介して進むことができる。

【 0 0 9 0 】

【 化 3 0 】



20

30

【 0 0 9 1 】

この実施態様では、化学式 ( V - A ) の化合物を転移して化学式 ( V - B ) のイソシアネート中間物を形成することができる 1 つまたは複数の試薬は、臭素化剤 (例えば N - ブロモスクシンイミド) および塩基 (例えば DBU ( 1 , 8 - ジアザビスクロ [ 5 . 4 . 0 ] ウンデカ - 7 - エン) ) を含む。非水溶媒は非プロトン性溶媒 (例えばトルエン) であることができる。中間物 ( V - B ) および ( V - B i ) が形成され、化学式 ( I - B ) の化合物とその場で反応させられる。

【 0 0 9 2 】

上記のプロセスで、化学式 ( I - B ) および化学式 ( I ) の化合物、および化学式 ( V - A ) 、 ( V - B ) 、および ( V - B i ) の化合物の環 A は、本発明の第 1 の態様の任意の実施態様の中で定義された通りである。

40

【 0 0 9 3 】

本明細書に記載されたように、2 - ( 2 - アミノベンゾイル ) ピリジンは、化学式 ( I I - B ) の化合物の調製、またはその実施態様で利用されることができる。2 - ( 2 - アミノベンゾイル ) ピリジンは、モルホリンと無水イサト酸を反応させて、N - ( 2 - アミノベンゾイル ) モルホリンを形成し、N - ( 2 - アミノベンゾイル ) モルホリンと 2 - リチウムピリジンを反応させて、2 - ( 2 - アミノベンゾイル ) ピリジンを形成することを含むプロセスにより調製することができる。2 - リチウムピリジンは n - ブチルリチウムと 2 - ブロモピリジンを反応させることにより調製されることができる。このプロセスは

50

非プロトン性溶媒（たとえばトルエン）の中で行なわれることができる。

【0094】

発明の詳細な説明

本出願の明細書の中で使用される用語の意味は、下に説明されるだろう。また、本発明は以下に詳細に記述されるだろう。

【0095】

本明細書で使用される時、「脂肪族」の用語は、置換されたか非置換の直鎖、分岐鎖、または環式の炭化水素を意味し、それは完全に飽和しているか、または1ユニット以上の不飽和部位を含むが、芳香族ではない。脂肪族基は置換されたか非置換の直鎖、分岐鎖、または環式のアルキル、アルケニル、アルキニル基およびそれらのハイブリッド、たとえば（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキル、あるいは（シクロアルキル）アルケニルを含む。様々な実施態様では、脂肪族基は1から12、1から8、1から6、または1から3の炭素を持っている。例えば、 $C_{1-3}$  脂肪族は、直鎖または分岐鎖の  $C_{1-3}$  アルキル、アルケニル、およびアルキニルおよびシクロプロピル基を含む。用語「ヘテロアリファティック」は、1つ以上の炭素原子がヘテロ原子と置き換えられた脂肪族基を意味する。用語「ヘテロ原子」は窒素（N）、酸素（O）または硫黄（S）を指す。

10

【0096】

用語「アルキレン」は二価のアルキル基を指す。「アルキレン」はメチレンまたはポリメチレン基、つまり、 $-(CH_2)_n-$  であり、ここで  $n$  は正の整数である。アルキレンは非置換または置換されてもよい。置換されたアルキレンは、1以上のメチレンの水素原子が置換基と置き換えられたアルキレン基である。適切な置換基は、置換された脂肪族基について下記に述べられたものを含んでいる。アルキレン鎖は、さらに脂肪族基または置換された脂肪族基で1以上の位置で置換されてもよい。

20

【0097】

用語「炭素環式部位」は環式の脂肪族基を指し、例えばシクロアルキル部位を含む。

【0098】

用語「アリール」は、1～3の環を含む  $C_6-14$ （好ましくは  $C_6-10$ ）芳香族炭化水素を指す。その各々は任意に置換されることができる。アリール基は、非制限的に、フェニル、ナフチルおよびアントラセニルを含む。いくつかの実施態様では、介在する環原子と一緒にアリール環上の2つの隣接した置換基は、N、OおよびSから成るグループから選ばれた0～3のヘテロ原子を有する、任意に置換された縮合5～6員芳香族または4～8員非芳香環を形成する。したがって、本明細書において用語「アリール」は、芳香環が1つ以上のヘテロアロマティック環、脂肪族環、または複素環に縮合された基を含み、ここで基の付加位置は芳香環上にある。

30

【0099】

用語、「ヘテロアリール」および「ヘテロアル-」は、5～14の環原子、好ましくは5、6、9、または10の環原子がある芳香族基をいい、環原子として炭素原子に加えて、1～4のヘテロ原子を持っている。用語「ヘテロ原子」はN、OまたはSを指す。いくつかの実施態様では、介在する環原子と一緒にヘテロアリール環の上の2つの隣接した置換基は、N、OおよびSから成るグループから選ばれた0～3のヘテロ原子を有する、任意に置換された縮合5～6員芳香族または4～8員非芳香環を形成する。したがって、用語「ヘテロアリール」および「ヘテロアル-」は、ヘテロアロマティック環が芳香環が1つ以上の芳香族環、脂肪族環、または複素環に縮合された基を含み、ここで基の付加位置はヘテロアリール上にある。

40

【0100】

本明細書で使用される時、「ハロ」はフルオロ、クロロ、ブローモまたはヨードを指す。本明細書で使用される時、「ハロアリファティック」は1つ以上のハロ部分によって置換された、上に定義される脂肪族部位をいう。

【0101】

50

本明細書で使用される時、「アルコキシ」は  $-O-$  アルキル部位を指す。アルキルはここに定義された通りで、従って、任意に脂肪族部位の任意の置換基について定義されるように、置換されてもよい。

#### 【0102】

本明細書で使用される時、「カルボキサミド」は  $-C(O)NR_2$  部位をいい、Rはそれぞれ独立に、H、または脂肪族であり、好ましくはHである。

#### 【0103】

本明細書で使用される時、用語は「含む」は、「非制限的に含む」ことを意味する。

#### 【0104】

「置換された」の用語は、本明細書で使用される時、指定された部位の水素ラジカルが特定の置換基で置き換えられたことを意味し、置換が安定であるか、化学上利用可能な化合物であることを条件とする。

#### 【0105】

「1つ以上の置換基」は、本明細書で使用される時、1から利用可能な結合部位の数に基づいた利用可能な置換基の最大数と同じ数までの置換基をいう。特記がなければ、多数の置換基が存在する場合、置換基は同じか異なることができる。アリールまたはヘテロアリール基は任意に置換されてもよい。

#### 【0106】

アリールまたはヘテロアリール基の不飽和の炭素原子上の適切な置換基としては、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-R'$ 、 $-C(R')=C(R')_2$ 、 $-C=CR'$ 、 $-SR'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_3R'$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)N(R')_2$ 、 $-NR'CO_2R'$ 、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-NR'SO_2N(R')_2$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-OCO_2R'$ 、 $-OC(O)N(R')$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-P(O)(R')_2$ 、 $-P(O)(OR')_2$ 、 $-OP(O)-OR'$  があげられ、ここでR'は、独立して、水素または任意に置換された脂肪族、ヘテロアリファティック、芳香族、ヘテロアロマティック部位、または2つのR'が、それらの間に介在する原子と一緒にあり、任意に置換された5-7員芳香族、ヘテロアロマティック、脂肪族環、あるいは複素環を形成する。

#### 【0107】

炭素環または複素環を含む脂肪族またはヘテロアリファティック基は任意に置換されてもよい。特記がなければ、任意に置換された脂肪族またはヘテロアリファティック基の飽和された炭素上の適切な置換基は、アリールまたはヘテロアリール基の不飽和の炭素のために上にリストされたものから選ばれ、さらに下記を含む： $=O$ 、 $=S$ 、 $=C(R')_2$ 、ここで、R'は水素または任意に置換された $C_{1-6}$ 脂肪族基である。

#### 【0108】

上に定義された置換基に加えて、非芳香族複素環の窒素上の任意の置換基も含まれ、 $R'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2N(R')_2$  から一般に選択される。ここでR'はそれぞれ上に定義された通りである。ヘテロアリールまたは非芳香族複素環の環窒素原子は酸化されて、対応するN-ヒドロキシまたはN-酸化化合物を形成することができる。

#### 【0109】

本明細書で使用される時、化合物の「保護された形式」は、官能基が保護基によって保護された化合物を指す。保護された官能基はヒドロキシル、カルボキシル、アミノまたはアルキルアミノ部位であることができる。したがって、本明細書で使用される時、保護された形式は、保護されたヒドロキシル、保護されたカルボキシル、保護されたアミノ、保護されたアルキルアミノ部位を含む。保護は、部位の一時的ブロックを含み、多官能化合物の中のある反応部位との反応を選択的に行なうことができる。保護されたアミノまたはアルキルアミノは保護基によって保護されることができる。非制限的に保護基は、カルバマート（メチル、エチルおよび置換されたエチルカルバマート（例えば Troc）、

10

20

30

40

50

カルボベンジルオキシ (C b z)、ターシャリ - ブチルオキシカルボニル (B o c)、9 - フルオレニルメチルオキシカルボニル (F m o c)、p - メトキシベンジルオキシカルボニル (M o z または M e O Z)、アセチル (A c)、ベンゾイル (B z)、ベンジル (B n)、p - メトキシベンジル (P M B)、3, 4 - ジメトキシベンジル (D M P M)、p - メトキシフェニル (P M P)、スクシニル (S u c)、メトキシスクシニル (M e O S u c)、ホルミル、ウレタン保護基、トシル (T s)、他のスルホンアミド (例えば N o s y l および N p s) があげられる。例えば、ある実施態様の中で、ここに詳述されるように、ある例示の酸素保護基が利用される。保護されたヒドロキシルまたはカルボキシルは酸素保護基により保護されることができる。該保護基は非制限的に、アセチル (A c)、ベンゾイル (B z)、ベンジル (B n)、ピバロイル (P i v)、メチルエーテル、置換メチルエーテル (例えば M O M (メトキシメチルエーテル)、 - メトキシエトキシメチルエーテル (M E M)、M T M (メチルチオメチルエーテル)、B O M (ベンジルオキシメチルエーテル)、p - メトキシベンジル (P M B)、P M B M (p - メトキシベンジルオキシメチルエーテル)、置換エチルエーテル、エトキシエチルエーテル、置換ベンジルエーテル、メトキシトリチル (M M T)、テトラヒドロピラニル (T H P)、トリチル (T r)、シリルエーテル (例えば T M S (トリメチルシリルエーテル)、T E S (トリエチルシリルエーテル)、T I P S (トリイソプロピルシリルエーテル、T B D M S (t - ブチルジフェニルシリルエーテル、トリベンジルシリルエーテル、T B D P S (t - ブチルジフェニルシリルエーテル、アセテート (A c)、T O M (トリ - イソ - プロピルシリルオキシメチル)、エステル (例えば 蟻酸エステル、安息香酸エステル (B z)、トリフルオロアセテート、ジクロロアセテート)、炭酸塩、環状アセタールおよびケタールから選択される。本発明がこれらの保護基に制限されることを意図しないことが認識されるだろう；様々な追加の等価な保護基は、容易に上記の基準を使用して同定され、本発明の中で利用されることができる。さらに、様々な保護基は「Protective Groups in Organic Synthesis」第3版、Greene, T. W. and Wuts, P. G., Eds., John Wiley & Sons, New York: 1999 に述べられている。全体の記載は、本明細書に参照として組込まれる。

#### 【0110】

プロトン供与体として働くことができない溶剤を言及するために、「非プロトン性溶媒」は、技術の標準用語に従いここに使用される。非プロトン性溶媒は非制限的に、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトン、ヘキサン、ペンタン、ベンゼン、トルエン、1, 4 - ジオキサン、ジエチルエーテル、およびクロロホルムを含む。

#### 【0111】

「プロトン性溶媒」は、技術分野の標準用語に従って使用され、プロトン供与体として働くことができる溶剤をいう。一般に、そのような溶剤は、酸素または窒素に対して不安定な水素原子結合を持っている。プロトン性溶媒は非制限的に、水、アルコール (例えば メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール)、酢酸、ギ酸、フッ化水素、およびアンモニアを含む。

#### 【0112】

本発明のプロセスの中で使用される「ホスゲン合成等価体」は、たとえばカルボニルジイミダゾール、ジホスゲン、トリホスゲン、クロロホルメート、たとえば 4 - ニトロフェニルクロロホルメートまたはジスクシンイミジル炭酸塩 (D S C) であることができる。

#### 【0113】

クロロホルメートは式  $ClC(O)OR$  の化合物である。R は、例えば任意に、置換された脂肪族、ヘテロアリファティック、アリールまたはヘテロアリールである。

#### 【0114】

化学式 (I) および (II) の化合物は、 $CCK_2$  / ガストリンレセプターアンタゴニストとして使用することができ、 $CCK_2$  / ガストリンレセプターに関連した病気、高ガ

10

20

30

40

50

ストリン血症に関連した病気、および胃酸関連の病気の予防および/または治療に有用である。そのような疾患としては、 $CCK_2$ レセプター-ベアリング細胞に関連した病気、またはガストリンが関係する生理機能の機能不全または障害を含んでいる。従って、予防および/または治療される病気の例としては、非制限的に、1以上の胃および十二指腸潰瘍、非ステロイド抗炎症剤(NSAID)によって引き起こされた胃潰瘍、消化不良、胃-食道逆流疾病(GORD)、バレット食道、Zollinger-Ellison症候群(ZES)、プロトンポンプ阻害薬(PPI)または他の酸反応抑制によって引き起こされた高ガストリン血症(離脱症状の影響を含む)、および高ガストリン血症(たとえば骨損失、害された骨品質および骨折)により引き起こされた症状、胃炎(胃カルチノイドのように、自己免疫の慢性萎縮性胃炎のようなH.ピロリにより引き起こされた胃炎および合併症)、腸クロム親和性様(ECL)細胞過形成)、神経内分泌腫瘍(胃カルチノイドに制限されない)、旁細胞過形成、胃底腺ポリープ、胃癌、結腸直腸癌、髄様甲状腺癌、膵臓癌および小細胞肺癌が挙げられる。化合物は、さらに中央または辺縁の $CCK_2$ レセプター、例えば不安、侵害受容、疼痛、薬物依存、鎮痛性の依存、痛覚欠如離脱反応によってコントロールされた生理機能の機能不全によって引き起こされた疾患の予防および/または治療に役立つ。

#### 【0115】

化学式(I)および(I-B)の化合物、および本明細書に記載された実施態様は、少なくとも1つの不斉炭素原子があり、2以上の不斉炭素原子があってもよい。本発明は、すべての対掌体の形式、任意のレベルの光学純度、およびラセミ化合物非ラセミ化合物の両方を含む混合物も含んでいる。従って、ここに開示した化合物の立体異性の形式はすべて本発明の一部を形成する。ここに言及される鏡像異性体の任意の光学的に純粋な形式は、少なくとも90%の鏡像異性体過剰率(ee)、好ましくは少なくとも95%、より好ましくは少なくとも98%、そしてさらに好ましくは少なくとも99%の鏡像異性体過剰率を有する。eeは、たとえばキラルHPLCによって評価されることができる。

#### 【0116】

本明細書に開示した化合物は溶媒和していない形式またはたとえば薬学的に受理可能な溶剤、たとえば水、エタノールなどで溶媒和された形式で存在することができ、本発明は溶媒和していない形式と溶媒和された形式の両方を包含することが意図される。本明細書に記載された化合物は、それらの鏡像異性体およびその混合物は、化合物、またはその適切な塩または水化物として提供されることができる。塩類は、薬学的に受理可能なものが好適であり、塩類と水化物は、たとえば本発明の化合物と、その対イオンが化合物の意図した使用の邪魔をしない酸または塩基を接触させるという公知の方式によって調製することができる。薬学的に受理可能な塩類の例は、ハロゲン化水素化物、無機酸塩、有機カルボン酸塩類、有機的硫酸酸塩類、アミノ酸塩、第四級アンモニウム塩、アルカリ金属塩類、アルカリ土類金属塩などを含んでいる。塩基性化合物は、様々な無機または有機酸と無毒な酸付加塩を形成することができる。薬理学的に受理可能な陰イオンを含む塩類は、非制限的に、リンゴ酸塩、シュウ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性燐酸塩、イソニコチナート、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、シトラート、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテナート、酒石酸水素塩、アスコビル酸塩、琥珀酸塩、マレイン酸エステル、ゲンチシン酸塩(gentisinate)、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルカロン酸塩、サッカレート、蟻酸エステル、安息香酸塩、グルタメート、メタンスルフォナート、エタンスルフォナート、ベンゼンスルホナート、トルエンスルフォナートおよびパモエート塩類を含む。酸性化合物は、アルカリ金属またはアルカリ土類金属塩(特にカルシウム、マグネシウム、ナトリウム、リチウム、亜鉛、カリウム、鉄塩)を含む様々な薬理学的に受理可能な陽イオンを備えた塩類を形成することができる。塩基性または酸性の部位を含んでいる化合物は、さらに様々なアミノ酸と薬学的に受理可能な塩類を形成することができる。

#### 【0117】

実施例

## 略語

DCMジクロロメタン

DIPEA: N, N' - ジイソプロピルエチルアミン

DMF: N, N' - ジメチルホルムアミド

DMS: ジメチル硫酸塩

GC: ガスクロマトグラフィー

HPLC: ハイパフォーマンス液体クロマトグラフィー

MeI: メチルヨウ化物 (methyl iodide)

MTBE: メチルターシャリ - ブチルエーテル

THF: テトラヒドロフラン

TLC: 薄層クロマトグラフィー

UV: 紫外線

## 【0118】

ガスクロマトグラフィーは Shimadzu GC2014 で実行された。HPLC は Agilent / HP 1100 逆相 HPLC システムで実行された。NMR スペクトルは、QNP (1H / 13C / 19F / 31P / Cryoprobe) を備えた 400 MHz Bruker Avance 111 分光計または 2 重 (1H / 13C) を備えた 500 MHz Bruker Avance 111 HD 分光計により記録された。元素分析 (CHN) は Exeter Analytical CE - 440 元素分析計で行なわれた。XPRD スペクトルは Pananalytical X'pert Pro 回折計で得られた。

## 【0119】

本発明の次の例は本発明についての理解を援助するために提供されるが、本発明の範囲を制限するものではない。もし他の方法で記述されなかったならば、試薬は市販で入手可能なものか、または文献の手続きによって調製された。

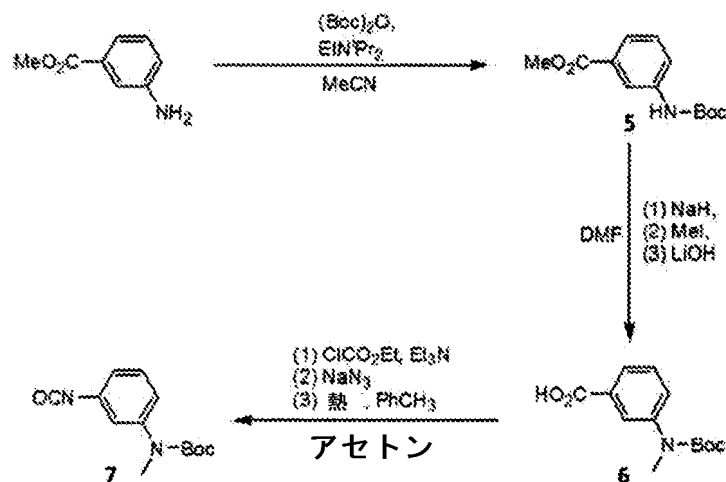
## 【0120】

参照例 - アジ化物を使用したプロセス

本発明のプロセスは、潜在的に爆発性のアジ化物の必要を回避する。もっぱら参考用のために、反応スキーム、パート A および B が、本発明のプロセスによって回避されるアジ化物の使用をし、以下に提供される。

## 【0121】

## 【化 31】



パート A

## 【0122】

10

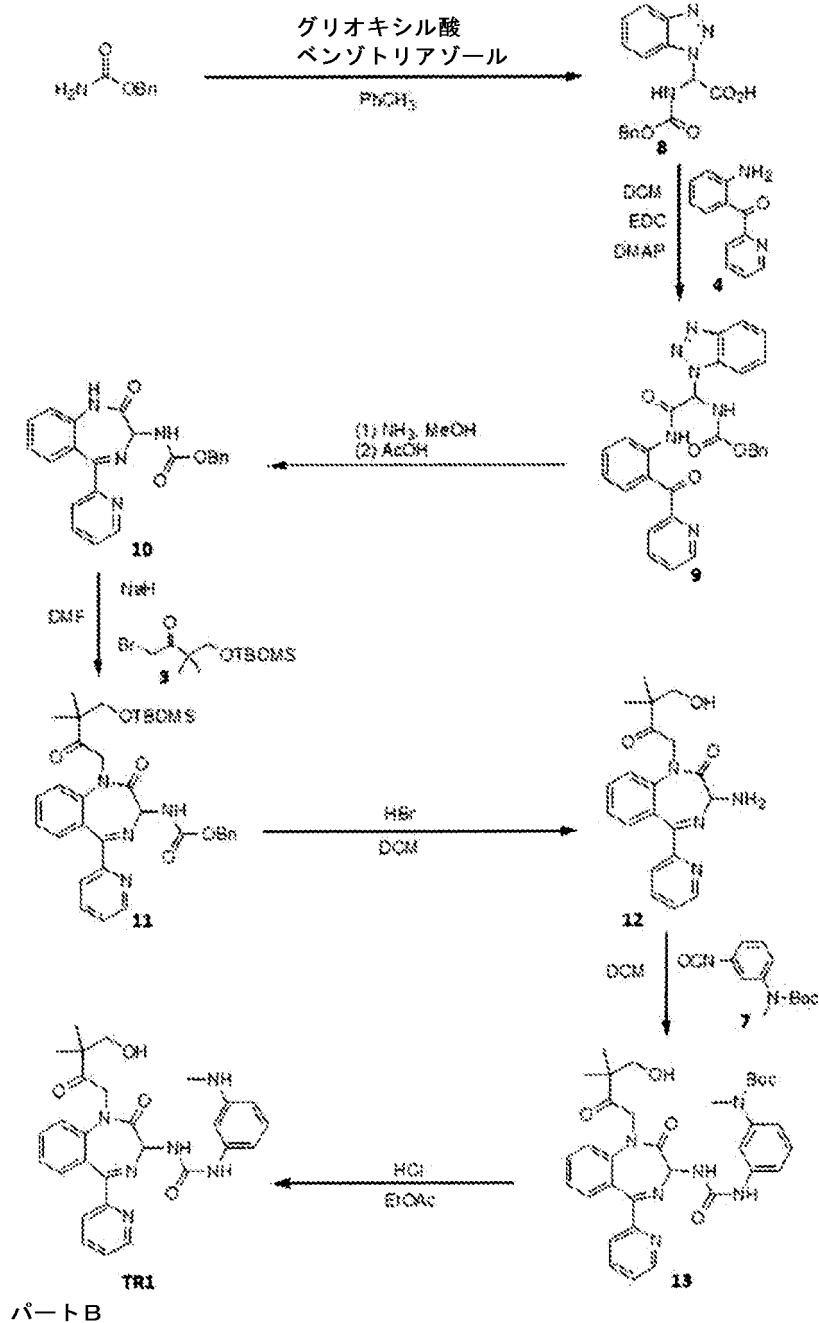
20

30

40

50

## 【化 3 2】



## 【0123】

ラセミ混合物 (TR1) は、望まれた場合、例えば以下のカラムを備えたキラル HPLC クロマトグラフィーによって分離されてもよい：

Chiralcel OD 250 mm × 20 mm、5 μm；

モード：超臨界流体 (SFC)；

溶離剤：メタノール 40%、変性剤はない；

流量：50 mL / 分、および

ランタイム：4 分

## 【0124】

例 1：

ターシャリーブチル (3-アミノフェニル) メチルアミノカルバマート (N4) を介する (TR2) および (TR2-A) の合成

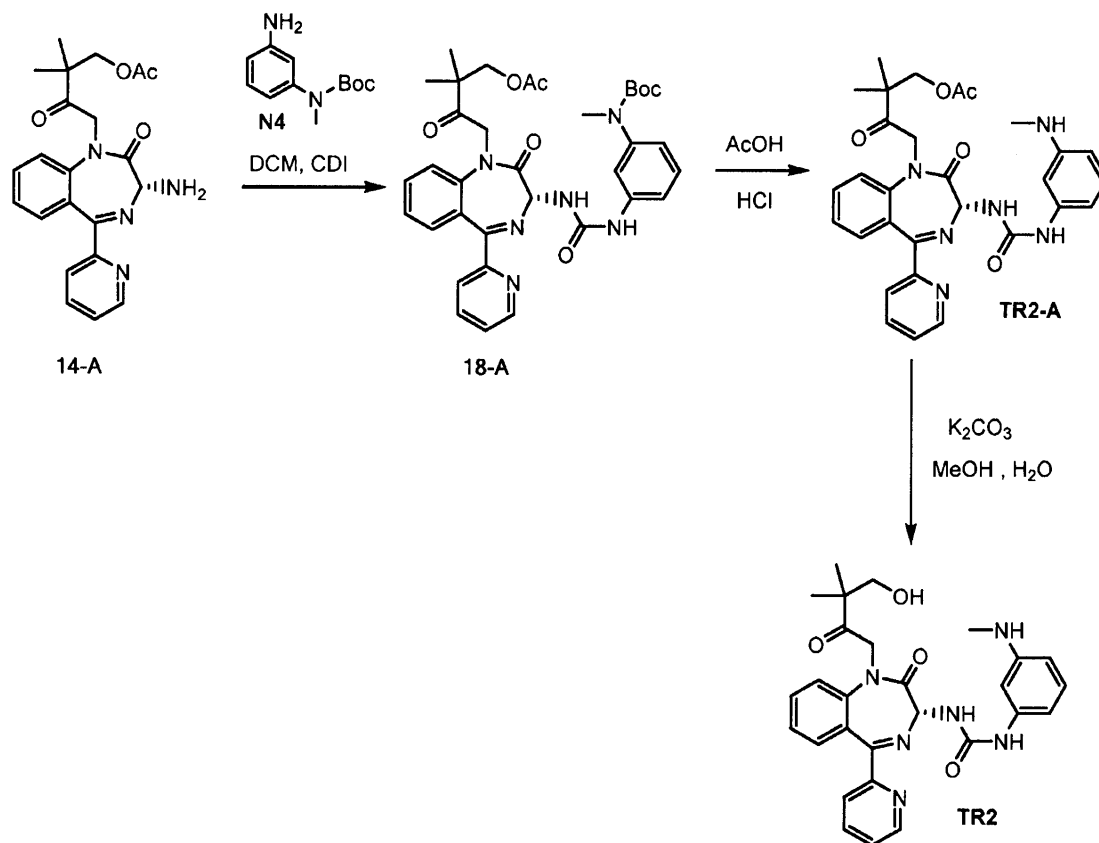
(TR2) および (TR2-A) は以下のスキーム 1 によって合成された。適切な出発原



料の種々の N 4 および 1 4 - A による化学式 ( I ) の化合物の合成にこのスキームを一般に適用することができることが認識されるだろう。スキーム 1。

【 0 1 2 5 】

【 化 3 3 】



10

20

スキーム 1

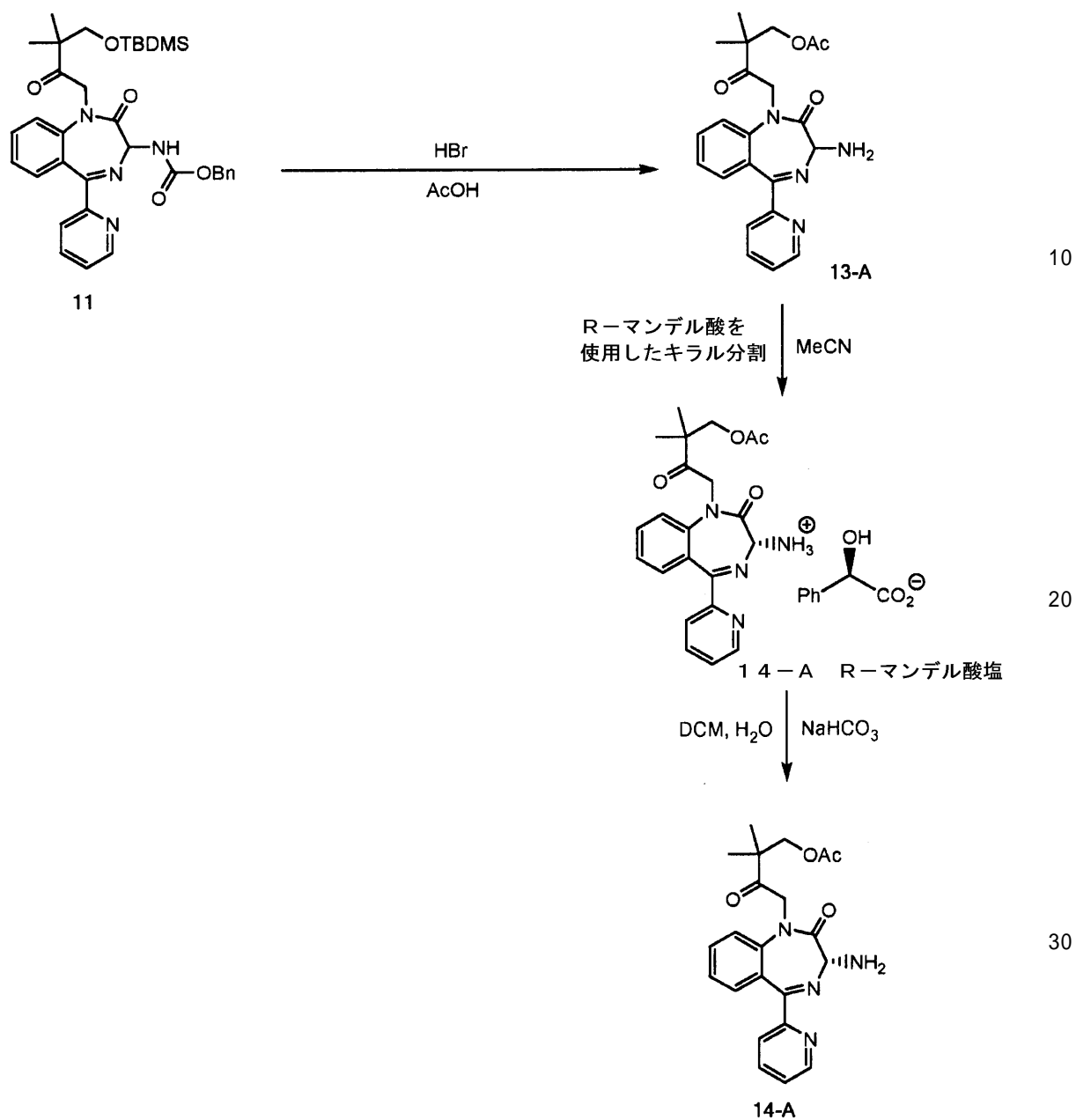
30

【 0 1 2 6 】

化合物 1 4 - A は以下のスキーム 2 によって合成された：

【 0 1 2 7 】

## 【化 3 4】



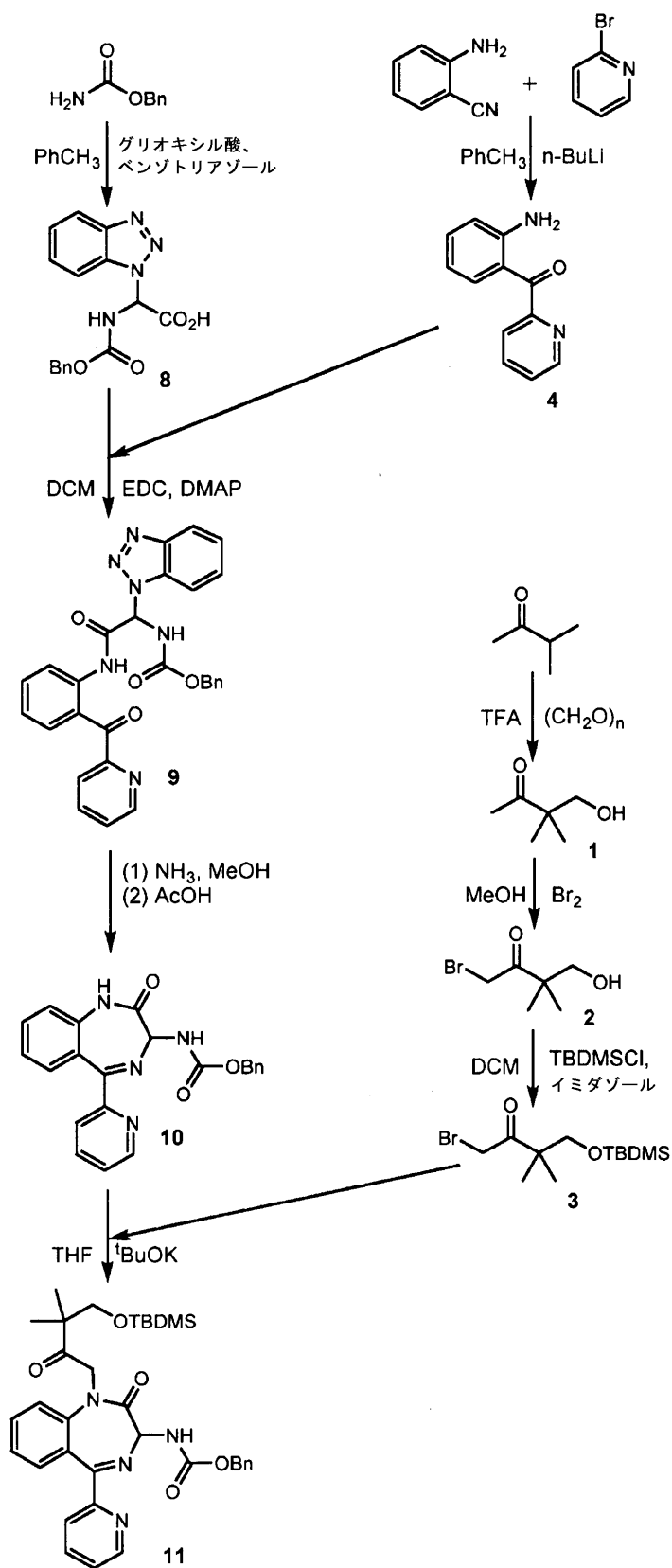
## 【 0 1 2 8】

化合物 11 は以下のスキーム 3 によって合成された：

## 【 0 1 2 9】

40

【化 3 5】



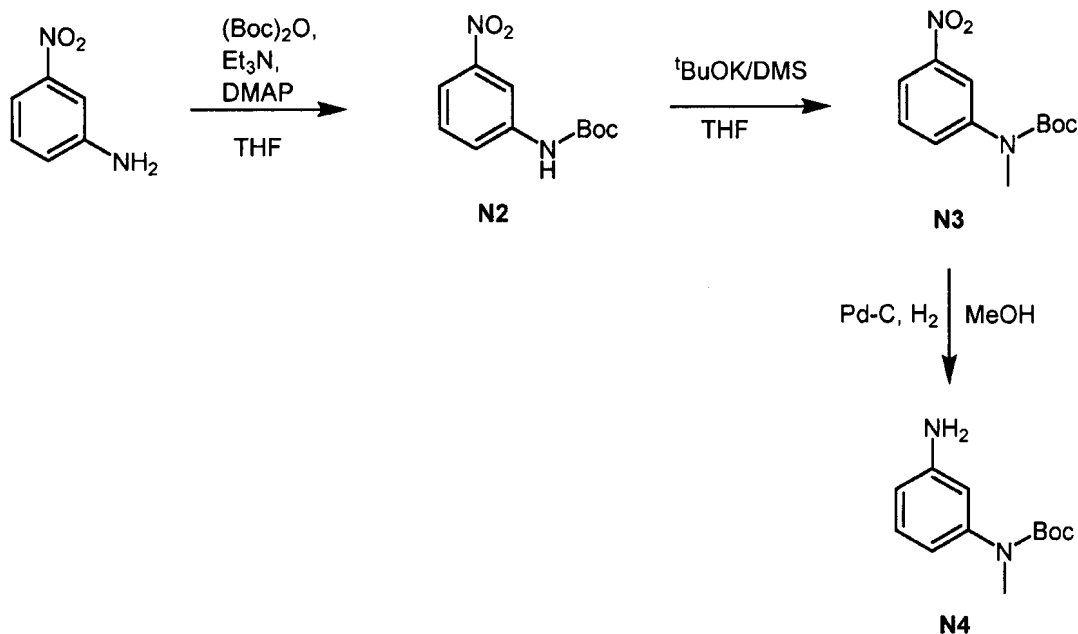
スキーム 3

【 0 1 3 0 】

化合物 N 4 は以下のスキーム 4 によって合成された：

【 0 1 3 1 】

## 【化 3 6】



10

## スキーム 4

20

## 【 0 1 3 2 】

スキーム 4 は、N 2 と N 3 を介する N 4 の合成を説明する。例示の試薬がスキーム 4 で説明されているが、これらが変えられてもよいことが認識されるだろう。例えば、N 4 から N 2 の Boc は、代替のアミノ保護基、たとえば Fmoc、Cbz または Ac と置き換えられてもよい。3 - ニトロアニリンの N 2 への変換は、例えば、トリエチルアミン以外の有機塩基、たとえば DIPEA を使用することができる。N 3 への N 2 のメチル化は、好ましくは塩基（例えば KOtBu または NaH）およびメチル化薬（例えば DMS または MeI）の使用を含んでいる。このステップでの溶剤は、非プロトン性溶媒（好ましくは極性非プロトン性溶媒（例えば DMF または THF））であることができる。N 4 への N 3 の還元は、鉄金属または、または水素添加により、触媒（たとえば炭素上のパラジウムまたはレーニーニッケル）により行うことができる。

30

## 【 0 1 3 3 】

## 4 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - 2 - ブタノン ( 1 )

パラホルムアルデヒド ( 465 g、15 . 48 mol ) および 3 - メチル - 2 - ブタノン ( 1111 g、12 . 90 mol ) が、トリフルオロ酢酸 ( 6 . 0 L ) に加えられ、混合物は 1 時間で油浴により 90 にゆっくり暖められた。約 50 ですべてのパラホルムアルデヒドが溶解された。油浴は 75 に冷却された（油へのドライアイスの添加）。一旦フラスコ内容物の温度が 85 になったら、パラホルムアルデヒド ( 465 g、15 . 48 mol ) および 3 - メチル - 2 - ブタノン ( 1111 g、12 . 90 mol ) をさらに加えた。混合物は約 92 （油浴は、75 のまま）にゆっくり発熱した。一旦フラスコ内容物温度が 85 になったならば、パラホルムアルデヒド ( 465 g、15 . 48 mol ) および 3 - メチル - 2 - ブタノン ( 1111 g、12 . 90 mol ) の最終チャージが加えられた。発熱が終わった後、混合物はさらに 8 時間 90 で攪拌され、室温に一晚冷やされた。GC（水に少量のサンプルが加えられ、水酸化ナトリウム pH = 14 に調節され、次に DCM へ抽出された）は、2 % の 3 - メチル - 2 - ブタノンおよび 86 % の生成物を示した。生成物溶液は、氷 ( 16 kg ; 冷凍装置からの特別に冷たいもの ) および固体の水酸化ナトリウム ( 3 kg ) の攪拌された混合物へ注がれた。水酸化ナトリウム ( 約 260 g ) をさらに加え、pH を 14 にした。GC は、加水分解が完了したことを示した。水溶液は塩化ナトリウム ( 約 3 kg を加えた ) で飽和され、次いですぐに DCM ( 3 × 8 L ) で抽出された。一緒にされた DCM 層は、飽和された塩水 ( 3 L ) で洗われ、

40

50

無水硫酸ナトリウム上で乾かされた。溶液は真空下で蒸発され、明茶色液体（約 3.7 kg）を与えた。粗製生成物は、約 95 / 45 mmHg で 20 cm の Vigreux 蒸留塔を通して蒸留され（最初のカットは除去された。また、幾分か残渣が蒸留の後に残った）、ほぼ無色の生成物（2.85 kg、63%の収率、GC 純度 = 98%）を与えた。

【0134】

1 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - 2 - ブタノン (2)

化合物 1 (2566 g、22.09 mol) はメタノール (13 L) に溶かされ、20 で撹拌された。反応フラスコは光からそれを保護するためにカバーされた。臭素 (200 g、1.25 mol) が 15 分間にわたり加えられた。短い誘導期の後、反応液は無色に成り、少しの発熱が生じた。一旦混合物が無色になったら、0 から 5 へ冷却された。臭素 (3300 g、20.65 mol) が、0 ° - 5 で温度を維持しつつ、2 時間の期間の間ゆっくりと加えられた（脱色は速かった）。GC は約 94% の生成物および < 1% の出発原料を示した。GC によれば、いくつかの小さなアフターピークを見ることができた。すぐに、混合物は飽和された塩水溶液 (20 L) および氷 (4 kg) へ注がれ、次いで DCM (4 x 8 L) で抽出された。一緒にされた DCM 層は、飽和された塩水 (2 x 5 L) で洗われ、無水硫酸ナトリウム上で乾かされた。溶液は真空下で 40 で蒸発され、明黄色 / 茶色の液体 (4191 g、97% の収率、GC 純度 91%) を与えた。

【0135】

1 - ブロモ - 4 - (ターシャリーブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - 3 , 3 - ジメチル - 2 - ブタノン (3)

イミダゾール (645 g、9.47 mol) が DCM (8.5 L) に加えられ、窒素雰囲気の下で 15 から 20 に冷やした。化合物 2 (1650 g、8.46 mol) が加えられ、-15 から -20 で透明な溶液を与えた。ターシャリーブチル - ジメチルシリル塩化物 (1365 g、9.06 mol) が、-15 から -20 で温度を維持しつつ、ゆっくり加えられた。その混合物はその温度でさらに 3 時間撹拌された。GC は 78% の生成物、1% 未満の出発物質および 14% の残余ターシャリーブチル - ジメチルシリル塩化物を示した。反応混合物は冷水 (7.5 L) へ注がれた。水層は回収され、さらなる DCM (2 L) で再抽出された。一緒にされた DCM 層は、水 (2 x 2 L) と飽和された塩水 (2 x 3 L) で洗われ、無水硫酸ナトリウム上で乾かされた。溶液は真空下で 40 で蒸発され、黄色の油 (2559 g、97% の収率、GC 純度、約 75%) を与えた。

【0136】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) , 4.24 (s, 2H); 3.55 (s, 2H); 1.17 (s, 6H); 0.86 (s, 9H); 0.02 (s, 6H)。

【0137】

2 - (2 - アミノベンゾイル) ピリジン (4)

トルエン (4.2 L) 中の 2 - ブロモピリジン (1075 g、6.80 mol) は窒素雰囲気の下で撹拌しつつ、< -65 に冷却された。n - ブチルリチウム (ヘキサン中の 1.6 M; 4160 mL、6.66 mol) は、温度を < -60 に維持しつつ、1 時間にわたり加えられた。混合物は < -60 で 30 分間撹拌され、次いで GC によって 2 - ブロモピリジンの非存在をチェックした。トルエン (2.3 L) 中の 2 - アミノベンゾニトリル (350 g、2.96 mol) の溶液（溶解するためにわずかに暖めることを必要とすることがある）が、< -60 に温度を維持しつつ、30 分にわたりゆっくり加えられた。一晚撹拌しつつ、室温にその混合物をゆっくり暖めた。混合物は、撹拌しつつ冷たい塩酸溶液 (1.96 L の 32% の塩酸、3 L の水および 2 kg の氷) へ注意深く注がれた。混合物はさらに 1 時間撹拌され、その後層が分離することを許容した。下層の水層は回収された。また、上部の有機質層は、塩酸溶液 (350 mL の 32% の塩酸および 3 L の水) で抽出された。氷 (4 kg) が一緒にされた酸性の水層に加えられ、35% のアンモニア水 (約 6.5 L) で pH = 10 に調節した。必要に応じて氷を加え、0 - 5 の最終温度を達成した。スラリーはさらに 30 分間、0 - 5 で撹拌された。スラリーはろ過され、アンモニアがなくなるまで水で洗われた。生成物は 50 で循環空気炉の中で乾か

され（恒量が達成されるまで）、黄色／オレンジの固体（558 g、95%の収率、87%のGC純度）を与えた。

【0138】

2 - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 酢酸 (8)

トルエン (12 L) 中のベンゾトリアゾール (512 g、4.30 mol)、ベンジルカルバマート (650 g、4.30 mol) およびグリオキシル酸一水化物 (396 g、4.30 mol) の混合物を激しく撹拌しつつ、還流まで加熱し、ディーンスターク管を使用して水を除去した。加熱速度は泡立ちを起こさないように調節された。約150 mLの水が集められた後、水の除去を止めた。固体が、撹拌された混合物中で生じた。混合物はさらに1時間加熱還流され、一晩ゆっくり冷却した。固体はろ別され、30分間強く吸引され、MTBE (2 x 1 L) で洗った。生成物は40 で風乾（恒量が達成されるまで）され、ほぼ白色の固形物 (1330 g、95%の収率、TLCによる単一のスポット) を与えた。

【0139】

ベンジル - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル - [2 - (ピリジン - 2 - カルボニル) - フェニルカルバモイル] - メチル) - カルバマート (9)

DCM (36 L) 中の粗製化合物 4 (2000 g、10.09 mol) および化合物 8 (3620 g、11.09 mol) の混合物が、60 L の反応器中で 0 - 5 に冷却された。4 - ジメチルアミノピリジン (148 g、1.21 mol) が一度に加えられた。1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (2417 g、12.61 mol) が、0 - 5 に温度を維持しつつ、30分にわたり小分けして加えられた。混合物は 0 - 5 でさらに1時間撹拌され、透明な暗褐色溶液を与えた。TLC (ヘキサン中の50%の酢酸エチルの溶出液) は、すべての化合物 4 (Rf = 0.7 黄斑) が消費され、化合物 9 (Rf = 0.35) が形成されたことを示した。飽和された重炭酸ナトリウム溶液 (20 L) が加えられ、混合物が5分間撹拌された。水層は回収された。また、有機質層は無水硫酸ナトリウム上で乾燥された後、真空下で蒸発され、粘稠の油 (約7150 g、140%の粗製収率) を与えた。

【0140】

ベンジル (2 - オキソ - 5 - ピリジン - 2 - イル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 3 - イル) - カルバマート (10)

粗製の化合物 9 (約7.15 kg) はメタノール (10 L) に溶かされ、室温で撹拌された。アンモニアで飽和されたメタノールの溶液 (10 L) が一度に加えられた。混合物は室温で1時間撹拌された。TLC (ヘキサン中の50%の酢酸エチルの溶出液) は、化合物 9 (Rf = 0.35) がベンゾトリアゾール (Rf = 0.5) を除去し、環化されていない中間物 (Rf = 0.1) を与えたことを示した。混合物は、約30 に最初に暖められ、次に、室温に冷やしつつ、一晩撹拌した。撹拌された混合物中に固体が形成された。TLC (ヘキサン中の50%の酢酸エチルの溶出液) は、環化されていない中間物 (Rf = 0.1) が環化し、化合物 10 (Rf = 0.15) が形成されたことを示した。スラリーはろ過された。また、濾過ケーキは冷メタノール (1 L) で洗われ、次いで酢酸エチル (3 L) および最後にヘキサン (2 L) で洗われた。濾液はその原体積のおよそ半分にストリップされ、2日間静置した。第2の収穫物は濾別され、冷メタノールで洗われ、次いで酢酸エチルおよび最後にヘキサンで洗われた。一緒にされた収穫物は、循環空気キャビネット中で40 - 50 で風乾し、オフホワイトの固形物 (1785 g) を与えた。必要があれば、材料は2倍体積のDCMの中でスラリーにし、ろ過して再乾燥して純度を改善することができる。合計27.6 kgの粗製の化合物 10 (92%のHPLC純度) が、上記の方法を使用して、114.4 kgの粗製の化合物 9 から作られた。DCMスラリーは、25.9 kg (98%のHPLC純度; 化合物 4 からの2ステップで収率42%) に収量を減らした。

【0141】

10

20

30

40

50

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.67 (1H, s), 8.61 (1H, d,  $J = 4.1$  Hz), 8.10 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.84 (1H, dt  $J = 1.4, 7.5$  Hz), 7.50 - 7.28 (8H, m), 7.20 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 6.99 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 6.65 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 5.37 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 5.15 (2H, d,  $J = 2.7$  Hz)

【0142】

ベンジル (1 - [4 - (ターシャリーブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - 3, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - ブチル] - 2 - オキソ - 5 - ピリジン - 2 - イル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 3 - イル) - カルバマート (11)

化合物 10 (1040 g、2.69 mol) は 0 - 5 で窒素雰囲気下でテトラヒドロフラン (10.4 L) 中でスラリーにされた。カリウムターシャリブトキシド (423 g、3.77 mol) が一度に加えられ、10 の発熱があった。ほぼ透明な溶液が形成され、その後別の固体が形成された。混合物は 0 - 5 に再冷却された。粗製の化合物 3 (2080 g、6.72 mol) の粗製化合物、5.04 mol の活性成分) が、0 - 5 で温度を維持しつつ、30 分にわたりゆっくりと加えられた。さらに 30 分間攪拌された。混合物は 20 - 25 に暖められ、さらに 1 時間攪拌された。TLC (ヘキサン中の 50 % の酢酸エチルの溶出液) は、化合物 12 ( $R_f = 0.55$ ) が生じたが、ある程度の化合物 10 ( $R_f = 0.15$ ) が残ったことを示した。シリル副産物スポット ( $R_f = 0.8$ ) も見ることができた。カリウムターシャリブトキシド (78 g、0.70 mol) のさらなるチャージが、一度に混合物に加えられ 20 分間攪拌された。時々 TLC チェックは、化合物 10 がすべて消費されたことを示した。TLC によりいくらかの化合物 10 が残っていた場合、さらなる粗製の化合物 3 (200 g、0.65 mol) が加えられ、10 分間攪拌した。追加のカリウムターシャリブトキシド (78 g、0.70 mol) を加え、20 分間攪拌した。反応は完了しているに違いないが、化合物 10 が消費されるまで、このステップは繰り返すことができる。混合物はさらに 1 時間攪拌されて、次に、室温で一晩静置した。反応混合物は 5 % の塩水溶液 (20 L) へ注がれ、酢酸エチル (10 L) そして次に 5 L) で抽出された。一緒にされた有機抽出物は 5 % の塩水溶液 (5 L) で洗われ、次に、無水硫酸ナトリウム上で乾かされた。溶液は真空下で蒸発され、粘稠な油 (時々いくらかの結晶を含む) を与えた。油は、ヘキサン (15 L) へゆっくり注がれ、時間を置いて固体を生じさせた。結果として生じるスラリーは、2 時間攪拌され、細かいスラリーを形成した。混合物はろ過され、ヘキサン (2 x 3 L) で洗われた。濾過ケーキは、循環空気キャビネット中で 20 - 30 で風乾され、黄褐色の固体 (1291 g、78 % の収率、97.6 % の HPLC 純度) を与えた。

【0143】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.63 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 8.15 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.81 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 7.47 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 7.42 - 7.28 (6H, m), 7.23 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 7.10 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 6.73 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 5.49 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 5.20 - 5.10 (3H, m), 4.45 (1H, d,  $J = 17.7$  Hz), 3.67 (2H, s), 1.24 (3H, s), 1.19 (3H, s), 0.90 (9H, s), 0.08 (3H, s), 0.05 (3H, s)。

【0144】

ターシャリーブチル (3 - ニトロフェニル) - カルバマート (N2)

トリエチルアミン (915 g、9.04 mol) および 4 - (ジメチルアミノ) - ピリジン (30 g、0.25 mol) が、室温でテトラヒドロフラン (6.1 L) 中の 3 - ニトロアニリン (833 g、6.03 mol) の溶液に加えられた。混合物は還流に加熱され、次いで外部加熱を止めた。テトラヒドロフラン (2.2 L) 中のジ - ターシャリーブチルジカルボナート (1448 g、6.63 mol) の溶液が、還流を維持する速度で加

えられた。混合物はさらに2時間外部加熱され加熱還流された。TLC(ヘキサン中の33%の酢酸エチルの溶出液)は、3-ニトロアニリン( $R_f = 0.6$ )がすべて消費され、化合物N2( $R_f = 0.85$ )が生じたことを示した。室温にその混合物を一晩冷やした。溶剤は真空下で蒸発された。また、残渣をDCM(15L)に溶解した。混合物は水(2×8L)で洗われ、次いで無水硫酸ナトリウム上で乾かされた。DCM溶液はシリカゲルプラグ(1kg)を通され、DCM(5L)で洗われ、残余の4-(ジメチルアミノ)-ピリジンを除去した。溶液は真空下で蒸発され、粘稠なスラリーを与えた。ヘキサン(4L)が加えられた。混合物は一晩冷却された。混合物はろ過され、ヘキサン(3L)で洗われた。濾過ケーキは、循環空気キャビネットの中で一晩乾かされ、黄褐色の固体(1205g、84%の収率、TLCによる単一のスポット)を与えた。

10

## 【0145】

ターシャリーブチルメチル-(3-ニトロフェニル)-カルバマート(N3)

テトラヒドロフラン(11.25L)中のターシャリーブチル-(3-ニトロフェニル)-カルバマート(904g、3.79mol)の溶液は、窒素雰囲気の下で0-5℃に冷却された。カリウムターシャリブトキシド(555g、4.95mol)が、<10℃の温度を維持しつつ、1時間にわたり小分けに加えられた。その後、混合物は90分間約10℃で撹拌され、0-5℃に再度冷やした。硫酸ジメチル(622g、4.93mol)が、<10℃で温度を維持しつつ、1時間にわたりゆっくりと加えられた。一晩撹拌しながら室温にその混合物を暖めた。TLC(ヘキサン中の10%の酢酸エチルの溶出液)は、N2( $R_f = 0.35$ )がすべて消費され、N3( $R_f = 0.45$ )が生じたことを示した。混合物は、薄いアンモニア水(3Lの33%w/wアンモニア水および10Lの水)へ注意深く注がれ、1時間撹拌された。その混合物はDCM(3×5L)へ抽出された。一緒にされた有機抽出物は水(5L)そして次に塩水(5L)で洗われ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥された。混合物は真空下で蒸発され、赤/褐色の油(943g、98%の収率、98.5%のGC純度)を与えた。

20

## 【0146】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.14 (1H, t,  $J = 2.1$  Hz), 7.98 (1H, dd,  $J = 8.1, 2.0$  Hz), 7.61 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.47 (1H, t,  $J = 8.1$  Hz), 3.31 (3H, s), 1.46 (9H, s)。

30

## 【0147】

ターシャリーブチル(3-アミノフェニル)-カルバマート(N4)

トリエチルアミン(30mL)が、メタノール(2.5L)中のターシャリーブチルメチル-(3-ニトロフェニル)-カルバマート(500g、1.98mol)の溶液に加えられた。炭素上のパラジウム(5%w/w; Johnson Mattheyタイプ87Lペースト、50%の水; 50g)が、窒素雰囲気下で混合物に注意深く加えられた。50psiの水素圧力でParrシェーカーを使用して混合物が水素化された。水素取り込みは早く、20℃から75℃まで混合物は発熱した。発熱が終了した後、水素添加が1時間継続された。TLC(89%のクロロホルム、10%のメタノールおよび1%のアンモニア水の溶出液)は、N3( $R_f = 0.75$ )が消費され、N4( $R_f = 0.55$ )が形成されたことを示した。混合物は、GF-Fファイバーパッドの上のセライトのベッドを通して注意深くろ過された。濾液は真空下で蒸発され乾燥された。結果として生じる固形残渣は、1時間ヘキサン(1000mL)中でスラリーにされた。混合物はろ過され、ヘキサン(500mL)で洗われた。生成物は40℃で真空オーブンの中で乾かされ、黄褐色の固体(429g、97%の収率)を与えた。98.6%のGC純度、融解範囲 = 100-102℃。(この水素添加は大気圧で実行された)。

40

## 【0148】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.09 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz), 6.65-6.56 (2H, m), 6.5 (1H, dd,  $J = 8.1, 2.0$  Hz), 3.65 (2H, br s), 3.22 (3H, s), 1.45 (9H, s)。

50



## 【 0 1 4 9 】

3 - アミノ - 1 - ( 4 - アセトキシ - 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - ブチル ) - 5 - ピリジン - 2 - イル - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [ e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 2 - オン ( 1 3 - A )

酢酸 ( 2 0 8 0 m L 、 1 1 . 6 m o l ) 中の臭化水素の 4 5 % w / v 溶液が、さらに多くの酢酸 ( 1 1 L ) で薄められ、室温で攪拌された。化合物 1 1 ( 2 2 3 0 g 、 3 . 6 3 m o l ) が一度に加えられた ( 4 の発熱があった ) 。混合物は 2 時間 3 5 - 4 0 に暖められた。T L C ( 少量のサンプルが飽和された重炭酸ナトリウムで中和されジクロロメタンへ抽出された、ジクロロメタン中の 5 % メタノールが溶出液 ) は、化合物 1 1 ( R f = 0 . 9 5 ) がすべて消費されたことを示した。また C b z 保護された中間物 ( R f = 0 . 4 5 ) の少量のトレースだけが残った。ほとんどの酢酸を除去するために、その混合物は真空 ( 7 5 / < 1 0 0 m b a r ) 下で蒸発された。粘稠な残基は < 1 0 で冷水 ( 2 0 L ) に溶かされ、ジクロロメタン ( 2 x 8 L ) で洗われ、臭化ベンジルとシリルの副産物を除去した。ジクロロメタン洗浄液はそれぞれ水 ( 3 L ) で抽出された。新鮮なジクロロメタン ( 1 0 L ) が水溶液に加えられた。固体の重炭酸ナトリウムが攪拌された混合物に、発泡が終わり p H = 8 になるまで加えられた。ジクロロメタン層は回収され、水層はさらにジクロロメタン ( 5 L ) で抽出された。結合したジクロロメタン層は、無水硫酸ナトリウム上で乾かされ、真空下で蒸発され、粘稠な油を与えた。まだ回転ロータバップ ( R o t a v a p ) フラスコ内で、酢酸エチル ( 5 L ) が油に加えられた。油は溶解され、また固体は結晶析出した。スラリーは室温に冷却される過された。濾過ケーキは、冷酢酸エチルでよく洗われた。母液は蒸発され、さらなる収穫物を得た。生成物は循環空気キャビネット中で 3 5 で乾かされ、オフホワイトの粉体 ( 1 2 5 0 g 、 8 4 % の収率、9 8 . 6 % の H P L C 純度 ) を得た。

## 【 0 1 5 0 】

<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 8 . 6 2 ( 1 H , d , J = 3 . 9 H z ) , 8 . 1 7 ( 1 H , d , 7 . 8 H z ) , 7 . 8 1 ( 1 H , d t , J = 2 . 0 , 7 . 8 H z ) , 7 . 4 9 ( 1 H , d t , J = 2 . 0 , 7 . 8 H z ) , 7 . 4 2 - 7 . 3 3 ( 2 H , m ) , 7 . 2 3 ( 1 H , d t , J = 1 . 0 , 7 . 8 H z ) , 7 . 0 9 ( 1 H , d , J = 8 . 3 H z ) , 5 . 1 0 ( 1 H , d , J = 1 8 . 0 H z ) , 4 . 6 7 ( 1 H , s ) , 4 . 4 3 ( 1 H , d , J = 1 8 . 0 H z ) , 4 . 1 8 ( 2 H , q , J = 1 0 H z ) , 3 . 6 5 ( 2 H , b r s ) , 2 . 4 7 ( 1 H , b r s ) , 2 . 0 8 ( 3 H , s ) , 1 . 3 2 ( 3 H , s ) , 1 . 2 8 ( 3 H , s ) 。

## 【 0 1 5 1 】

( R ) - 3 - アミノ - 1 - ( 4 - アセトキシ - 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - ブチル ) - 5 - ピリジン - 2 - イル - 1 , 3 - ジヒドロベンゾ [ e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 2 - オン ( R ) - マンデル酸塩 ( 1 4 - A R マンデル酸塩 )

小規模 - 化合物 1 3 - A ( 2 8 g 、 6 8 . 7 ミリモル ) が 2 0 でアセトニトリル ( 1 7 8 m L ) 中でスラリーにされた。R マンデル酸 ( 6 . 2 7 g 、 4 1 . 1 ミリモル ) が加えられ、透明な溶液が生ずるまで混合物が攪拌された。ジエチルエーテル ( 5 9 m L ) が加えられ、混合物をゆっくり - 5 に冷やした。混合物はろ過され、アセトニトリル ( 4 0 m L ) 中で氷冷された 3 0 % ジエチルエーテルで洗われた。生成物は 4 0 で真空乾燥され、ほぼ白色の固形物 ( 2 0 . 3 g 、キラル H P L C によると 4 3 % e e R 異性体 ) を与えた。粗製生成物は約 4 5 でアセトニトリル ( 8 9 m L ) に溶かされ、2 時間静置して 2 0 にゆっくり冷やした。ファイバー状の結晶がゆっくり形成された。混合物はろ過され、冷 ( - 1 8 ) アセトニトリル ( 2 0 m L ) で洗われ、次いでジエチルエーテル ( 4 0 m L ) で洗われた。生成物は真空で 3 5 で乾燥され、白色固形物 ( 8 . 2 g 、 2 1 % の収率、キラル H P L C によれば 9 8 . 8 % の e e R 異性体 ) を与えた。

## 【 0 1 5 2 】

大規模 - 化合物 1 3 - A ( 1 2 6 6 g 、 3 . 1 0 m o l ) が 2 0 でアセトニトリル ( 8 0 5 0 m L ) 中でスラリーにされた。およそ半分の固体が、溶けたように見えた。R -

マンデル酸 ( 283 g、1.86 mol、0.6 モル当量 ) が攪拌された混合物に加えられた。残る固体がゆっくり溶かされ、透明な黄色の溶液が形成された。ジエチルエーテル ( 2660 mL ) が加えられた。その溶液は 20 で透明なままだった。その混合物は、30 分ゆっくり冷却され -5 にされた。温度が 5 以下に下がると、先に作られた R マンデル酸塩が溶液にシードされることができる。非常に粘稠な懸濁液が形成され ( ほぼ固体 )、さらに 2 時間攪拌しつつゆっくりと薄められた。混合物はろ過され ( ゆっくり )、ジエチルエーテル ( 1.5 L ) 中の冷 ( -18 ) 50 % アセトニトリルで洗われ、次にジエチルエーテル ( 2.5 L ) で洗われた。生成物は、循環空気キャビネット中で 35 で一晩乾かされ、ほぼ白色の固形物 ( 1022 g、わずかに湿気を有する ) を与えた。アセトニトリルが空気乾燥中に残る場合、固体はわずかに粘着性である場合がある。キラル HPLC は、約 69 % の R 異性体および 32 % の S 異性体から塩がなっていることを示した。粗製生成物 ( 1022 g ) は約 45 でアセトニトリル ( 4.1 L ) に溶かされた。溶液になるまで加熱し、次に時々混合のみで直ちに自然に冷えることを許容した。長時間の加熱または過熱は生成物の分解に至る。一旦、温度が 35 以下に下がったならば、溶液は先に作られた化合物 14 - A R - マンデル酸塩 ( キラル HPLC によれば > 99 % の ee ) でシードされた。混合物は、時々攪拌をしつつ、4 時間にわたり約 20 にゆっくり冷却された。粘稠な混合物はろ過され、冷 ( 約 -10 ) アセトニトリル ( 1 L ) で洗われ、次いでジエチルエーテル ( 2 L ) で洗われた。生成物は、循環空気キャビネット中で 35 で一晩乾かされ、白い結晶性固体 ( 461 g、キラル HPLC によれば 99.5 % の ee R 異性体、26.5 % の収率 ) を与えた。上記に対応する手続きによって先に作られた 14 - A R マンデル酸塩でシードされることは、結晶を促進するが不可欠ではない。

#### 【 0153 】

( R ) - 3 - アミノ - 1 - ( 4 - アセトキシ - 3, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - ブチル ) - 5 - ピリジン - 2 - イル - 1, 3 - ジヒドロベンゾ [ e ] [ 1, 4 ] ジアゼピン - 2 - オン ( 14 - A )

化合物 14 - A R マンデル酸塩 ( 4474 g、7.98 mol ) が、飽和された重炭酸ナトリウム ( 25 L ) およびジクロロメタン ( 25 L ) の攪拌された混合物に溶かされ、10 分間攪拌された。水層は回収され、ジクロロメタン ( 5 L ) で抽出された。一緒にされたジクロロメタン層は、さらに飽和された重炭酸ナトリウム溶液 ( 10 L ) で洗われた。新しい水層は再びジクロロメタン ( 5 L ) で抽出された。一緒にされたジクロロメタン抽出物は、無水硫酸ナトリウム上で乾かされた。塩基を含まない液は 15 L の体積まで蒸発された。この溶液は 3260 g の化合物 14 - A ( 7.98 mol ) を含むと考えられた。その溶液は、次のステップで直接使用された。99.6 % の HPLC 純度、99.3 % の ee R 異性体のキラル HPLC 純度。

#### 【 0154 】

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 8.62 ( 1H, d, J = 4.1 Hz ), 8.17 ( 1H, d, J = 7.5 Hz ), 7.82 ( 1H, dt, J = 1.3, 8.1 Hz ), 7.50 ( 1H, dt, J = 2.0, 7.8 Hz ), 7.42 - 7.33 ( 2H, m ), 7.23 ( 1H, t, J = 6.8 Hz ), 7.09 ( 1H, d, J = 8.2 Hz ), 5.10 ( 1H, d, J = 18.0 Hz ), 4.67 ( 1H, s ), 4.43 ( 1H, d, J = 18.0 Hz ), 4.18 ( 2H, q, J = 10 Hz ), 2.48 ( 1H, br s ), 2.08 ( 3H, s ), 1.56 ( 2H, br s ), 1.32 ( 3H, s ), 1.28 ( 3H, s )。

#### 【 0155 】

( R ) - 1 - [ 1 - ( 4 - アセトキシ - 3, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - ブチル ) - 2 - オキソ - 5 - ピリジン - 2 - イル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [ e ] [ 1, 4 ] ジアゼピン - 3 - イル ] - 3 - ( 3 - ターシャリ - ブトキシカルボニル - メチルアミノ - フェニル ) - 尿素 ( 18 - A )

DCM ( 3260 mL ) の中の 1, 1' - カルボニルジイミダゾール ( 421 g、2.

60 mol)のスラリーは、窒素雰囲気下で撹拌しつつ0 - 5 に冷却された。DCM (1630 mL)の中の化合物N4 (577 g、2.60 mol)の溶液は、0 - 5 で温度を維持しつつ、30分にわたりゆっくり加えられた。1, 1' - カルボニルジイミダゾールがゆっくりと溶かされ、追加中に明るいオレンジ色の溶液が形成された。その溶液は1時間0 - 5 で撹拌されて、15 - 20 に暖められ、さらに1時間撹拌した。DCM中の化合物14A (815 g、2.00 molを含む3751 mL)の21.73% w/vの溶液が、15 - 20 に温度を維持しつつ、30分にわたりゆっくり加えられた。その混合物はさらに2時間この温度で撹拌された。TLC (飽和された重炭酸ナトリウム溶液へクエンチされた少量のサンプル、酢酸エチルの溶出液)は、化合物14A (Rf = 0.1)がすべて消費され、化合物18A (Rf = 0.35)が生じたことを示した。混合物は飽和重炭酸ナトリウム溶液 (2 x 6 L) で洗浄された。洗浄液はそれぞれDCM (2 L) で抽出された。一緒にされたDCM層は無水硫酸ナトリウム上で乾かされ、真空の下で蒸発され、粘稠な油 (2020 g、まだ少し溶剤で湿っていた) を与えた。酢酸エチル (5 L) が加えられた。また、蒸発が続けられ混合物から残余のDCMを取り除いた。混合物は、酢酸エチル (約25% w/vの粗製の濃度) で7.25 Lの体積にした。85.8%のHPLC純度で、2つの初期の成分 (6.9%および0.8%) および2つの後の成分 (3.9%および0.6%) を含んでいた。

#### 【0156】

##### 化合物18 - Aの精製

クロマトグラフィーカラムは、79%の酢酸エチル、20%のヘキサンおよび1%のトリエチルアミン (トリエチルアミンはカラム充填剤中にのみ使用される) 中の3 kgのシリカゲルでウエットパックされた。化合物18A溶液の約1000 mL (約250 gの粗製生成物を含む) が、酢酸エチルの2000 mLに希釈され、次いでヘキサン (500 mL) を撹拌しながらゆっくりと加えた。この透明な溶液はカラムに投入された。極性の不純物がなくなるまで、カラムは酢酸エチル中の20%ヘキサンの溶出された (必要により約35 L)。次いで化合物18Aがなくなるまで、酢酸エチル (必要により約35 L) で溶出された。フラクションは真空の下で蒸発され、溶剤を除去した。生成物油がまだ流動可能で、タール/ガラス状物が生ずる前に蒸発を停止した。

HPLC純度96.8%。

#### 【0157】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.61 (1H, d, J = 4.1 Hz), 8.15 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.79 (1H, dt, J = 2.0, 7.5 Hz), 7.51 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.42 - 7.30 (3H, m), 7.26 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.19 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.13 - 7.05 (2H, m), 6.93 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.86 (1H, br s), 6.75 (1H, d, J = 8.1 Hz), 5.70 (1H, d, J = 7.5 Hz), 5.03 (1H, d, J = 18.4 Hz), 4.52 (1H, d, J = 18.4 Hz), 4.16 (2H, q, J = 11.0, 6.0 Hz), 3.21 (3H, s), 2.07 (3H, s), 1.45 (9H, s), 1.29 (3H, s), 1.26 (3H, s)。

#### 【0158】

(R) - 1 - [1 - (4 - アセトキシ - 3, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - ブチル) - 2 - オキソ - 5 - ピリジン - 2 - イル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - メチルアミノ - フェニル) - 尿素 (TR2 - A)

化合物18 - A (1046 g) が塩化水素で飽和した酢酸 (約1.5 mol) (11 L) に溶かされて、明るいオレンジ色の溶液を得た。混合物は15 から23 まで発熱した。その混合物は3時間室温で撹拌された。TLC (重炭酸ナトリウムで中和され、DCMへ抽出された少量のサンプル; 溶出液: 酢酸エチル) は、すべての化合物18 - A (Rf = 0.35) がTR2 - A (Rf = 0.20) に変換されたことを示した。窒素は塩化水素内容物を低減するために1時間溶液を通じてバブリングされた。ほとんどの酢酸は真空

( 6 5 / < 6 0 m m H g ) 下で除去され、粘稠な琥珀色の油を与えた。生成物は D C M ( 1 0 L ) に溶かされ、重炭酸ナトリウム ( 1 5 L ) の攪拌された飽和溶液へ注がれた。より多くの固体の重炭酸ナトリウムが泡立ちの停止および p H = 8 まで加えられた。(炭酸塩も酢酸基を除去するだろうが、重炭酸塩より強い塩基を使用してはならない)。D C M 層は回収され、水層は D C M ( 2 × 2 L ) で再抽出された。一緒にされた D C M 抽出液は、無水硫酸ナトリウム上で乾かされ、セライトのベッドを通してろ過された。D C M 溶液は真空の下で蒸発され、発泡した油を与えた。真空のままの回転蒸発装置フラスコに入れたまま、酢酸エチル ( 5 . 5 L ) が材料に加えられた。油が溶解し、固体がゆっくり生じた。一晚静置して、室温に混合物を冷えさせた。その混合物はろ過され、酢酸エチル ( 4 L ) で洗われた。濾過ケーキは激しく吸引され、次に、3 5 で真空オープンの中で一晚乾かされた。固体はほぐされ、ふるいを通され、2 日 ( 乾燥の 2 日目と 3 日目の間の重量変化はなかった ) 間 3 5 で真空中でさらに乾燥し、オフホワイト粉末 ( 7 4 0 g ) を得た。要求されれば、T R 2 - A は酢酸エチルから再結晶してもよい。3 7 1 1 g の化合物 T R 2 - A ( 8 4 % の収率、9 8 . 2 % の H P L C 純度、9 9 . 9 % の e e R 異性体のキラル H P L C 純度 ) の合計は、上記の方法を使用して、約 5 2 3 4 g の化合物 1 8 - A から作られた。

# 【 0 1 5 9 】

<sup>1</sup> H N M R ( 5 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 8 . 6 0 ( 1 H , d , J = 4 . 9 H z ) , 8 . 1 5 ( 1 H , d , J = 7 . 9 H z ) , 7 . 7 7 ( 1 H , d t , J = 1 . 8 , 7 . 9 H z ) , 7 . 4 9 ( 1 H , d t , J = 1 . 8 , 7 . 9 H z ) , 7 . 3 8 ( 1 H , d d , J = 1 . 8 , 7 . 9 H z ) , 7 . 3 3 ( 1 H , d d d , J = 1 . 2 , 4 . 9 , 7 . 3 H z ) , 7 . 2 5 ( w i t h C H C l <sub>3</sub> p e a k , t , J = 7 . 3 H z ) , 7 . 1 0 ( 1 H , d , J = 7 . 3 H z ) , 7 . 0 3 - 6 . 9 3 ( 3 H , m ) , 6 . 7 5 ( 1 H , t , J = 2 . 1 H z ) , 6 . 5 2 ( 1 H , d d , J = 1 . 8 , 7 . 3 H z ) , 6 . 2 8 ( 1 H , d d , J = 1 . 8 , 7 . 9 H z ) , 5 . 7 2 ( 1 H , d , J = 7 . 9 H z ) , 4 . 9 6 ( 1 H , d , J = 1 8 . 0 H z ) , 4 . 5 0 ( 1 H , d , J = 1 8 . 0 H z ) , 4 . 1 4 ( 2 H , q , J = 1 0 . 6 H z ) , 3 . 7 3 ( 1 H , b r s ) , 2 . 7 7 ( 3 H , s ) , 2 . 0 5 ( 3 H , s ) , 1 . 2 6 ( 3 H , s ) , 1 . 2 3 ( 3 H , s ) 。

# 【 0 1 6 0 】

( R ) - 1 - [ 1 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - ブチル ) - 2 - オキソ - 5 - ピリジン - 2 - イル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [ e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 3 - イル ] - 3 - ( 3 - メチルアミノ - フェニル ) - 尿素 ( T R 2 )

化合物 1 8 - A は、約 2 0 で塩化水素で飽和された酢酸に溶かされ、約 3 時間攪拌された。ほとんどの酢酸は減圧の下で混合物から取り除かれ、残渣は水中に溶かされた。その混合物は重炭酸ナトリウムで中和され、次に、ジクロロメタンへ抽出された。一緒にされた抽出物は、無水の硫酸ナトリウム上で乾かされ、次に減圧の下で蒸発され、ガラス様の油 T R 2 - A を与えた。それは次のステップで直接使用された。T R 2 - A はメタノールに溶かされた。水中の炭酸カリウムの溶液が加えられた。また、混合物は約 2 時間約 2 0 で攪拌された。ほとんどのメタノールは減圧下で混合物から取り除かれ、残渣を水に溶かした。その混合物はジクロロメタンへ抽出された。一緒にされた抽出物は、無水の硫酸ナトリウム上で乾かされ、次に減圧下で蒸発され、黄色のガラス様の油を与えた。黄色の油はシリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、勾配溶出法 ( ジクロロメタン中の 1 - 3 % メタノール ) を使用して、精製された。フラクションは真空の下で蒸発され、浅黄色のガラス様の固体として T R 2 を与えた。

# 【 0 1 6 1 】

<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , C D <sub>3</sub> C l <sub>3</sub> ) 8 . 6 0 ( 1 H , d , J = 4 . 0 H z ) ; 8 . 1 2 ( 1 H , d , J = 1 1 . 2 H z ) ; 7 . 7 8 ( 1 H , d t , J = 8 . 0 a n d 2 . 4 H z ) ; 7 . 5 2 ( 1 H , d t , J = 7 . 2 a n d 2 . 0 H z ) ; 7 . 3 9 - 7 . 3 2 ( 2 H , m ) ; 7 . 2 8 - 7 . 2 3 ( 1 H , m ) ; 7 . 2 0 ( 1 H , d , J = 1 0 . 0 H z ) ; 7 . 0 4 ( 1 H , t , J = 8 . 0 H z ) ; 6 . 9 4 - 6 . 8

5 (2 H, m) 6.76 (1 H, t,  $J = 2.0$  Hz); 6.55, 6.30 (2 H, 2 x dd,  $J = 8.0, 2.0$  Hz and 8.4, 3.2 Hz); 5.70 (1 H, d,  $J = 7.8$  Hz); 4.91, 4.49 (2 H, AB system,  $J_{AB} = 22.0$  Hz); (2 H, AB system,  $J_{AB} = 14.0$  Hz); 3.16 (1 H, br s); 2.78 (3 H, s); 1.20, 1.19 (6 H, 2 x s)。

【0162】

プラスイオンエレクトロスプレー質量分光法による正確な質量は、 $M + H = 515.2398$  m/z (理論：組成物  $C_{28}H_{31}N_6O_4$  について  $515.2407$  m/z) であった。

【0163】

10

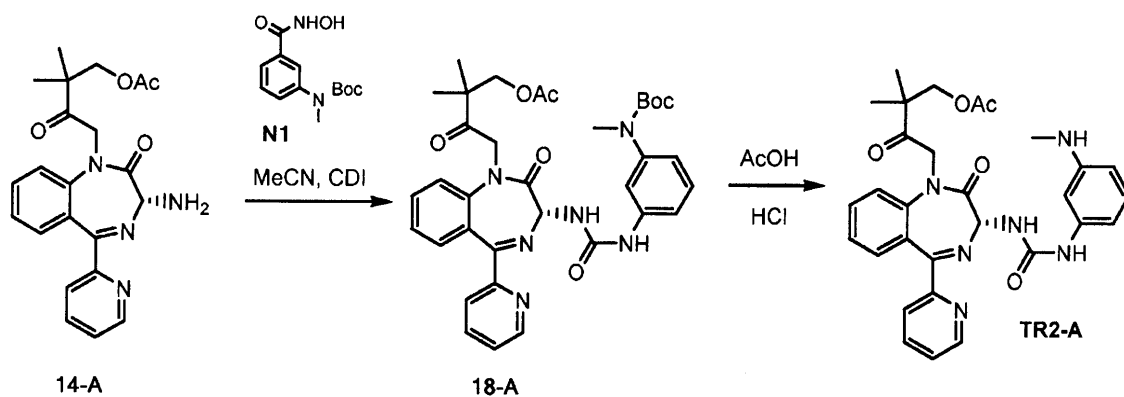
例 2 :

ターシャリーブチル (3 - ヒドロキシカルバモイルフェニル) カルバミン酸メチル (N1) を介する (TR2-A) の合成

化合物 (TR2-A) は、以下のスキーム 5 によって合成された。

【0164】

【化 37】



20

スキーム 5

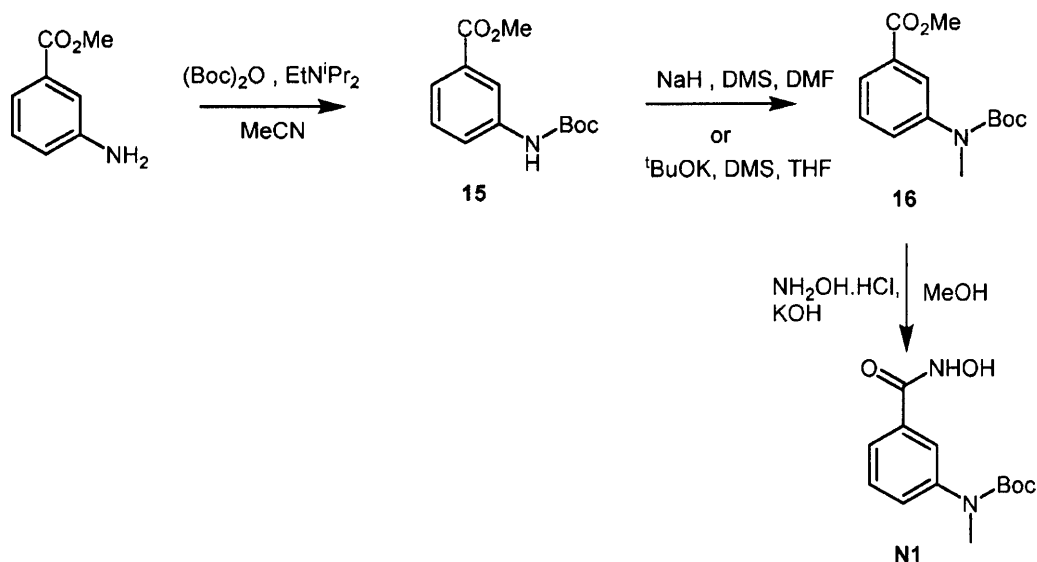
30

【0165】

化合物 N1 は、以下のスキーム 6 によって合成された。

【0166】

## 【化 3 8】



スキーム 6

## 【 0 1 6 7】

スキーム 6 は、15 と 16 による N1 の合成を説明する。例示の試薬がスキーム 6 で説明されている一方、これらは変更できることが認識されるだろう。例えば、15 から N1 への Boc は、代替アミノ保護基 (Fmoc、Cbz または Ac...) と置き換えられてもよい。メチル - 3 - アミノ安息香酸塩の 15 への変換は、例えば、DIEP 以外の有機塩基 (例えばトリエチルアミン) を使用することができる。15 から 16 のメチル化は、好ましくは塩基 (例えば KOtBu または NaH) およびメチル化作用薬 (例えば DMS または MeI) の使用を含んでいる。このステップでの溶剤は、非プロトン性溶媒 (好ましくは極性非プロトン性溶媒 (例えば DMF または THF)) であることができる。16 の N1 への変換は、ヒドロキシルアミン塩 (例えば HCl または硫酸塩) またはヒドロキシルアミン溶液、塩基 (例えば KOH) およびプロトン性溶媒 (例えばメタノール) で行なわれてもよい。

## 【 0 1 6 8】

メチル 3 - (ターシャリ - ブトキシカルボニルアミノ) 安息香酸塩 (15)

20.0 L の、オーバーヘッド攪拌機、温度計、窒素バブリング装置および還流冷却器を備えた 3 - 首丸底フラスコに、アセトニトリル (6.5 L)、メチル - 3 - アミノ安息香酸塩 (848 g、5.6 mol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (1.44 kg、11.2 mol、2.0 当量) およびジ - ターシャリ - ブチルジカルボナート (2.0 kg、9.16 mol、1.63 当量) を投入した。窒素雰囲気確立され、攪拌が始められた。容器内容物は 3 日間 70 ° で加熱された。その後の TLC (溶離剤: 1 : 1 ヘキサン / 酢酸エチル) は残りの出発原料が無いことを示した。その後、加熱は停止された。また、容器内容物を約 50 ° に冷却して、20 L の回転蒸発装置に移した。溶剤は減圧下で取り除かれた。また、結果として生じたベージュ / オレンジ色の残渣は、1 時間ヘキサン (4.0 L) でトリチュレートされ、結果として生じた固体をろ過した。回収された固体は、ヘキサン (4.0 L) の中で再度一晚スラリーにされ、ろ過され、ヘキサン (2 × 0.5 L) で漏斗上で洗われ、吸引乾燥された。湿っている重量での収量は 1213 g。固体は恒量に 40 ° (48 時間) で真空オープン中で乾かされた。乾燥重量での収率は 1185 g、84.2 %。この材料は、次の段階で直接使用された。

## 【 0 1 6 9】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 12.10 (1H, br s), 7.99 (1H, s), 7.91 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.55 - 7.50 (1

10

20

30

40

50

H, m), 7.43 (1H, t, J = 7.5 Hz), 3.31 (3H, s), 1.47 (9H, s) ppm.

【0170】

メチル3-(ターシャリ-ブトキシカルボニルメチルアミノ)安息香酸塩(16)

20 Lの、オーバーヘッド攪拌機、温度計、500 mLのP-E滴下漏斗を備えたフランジフラスコで、DMF(13.4 L)に化合物15(1075 g、4.28 mol)を溶解した。攪拌が始められた。また、容器内容物は、氷/水/塩浴の中で0-10 に冷却された。水素化ナトリウム(油中の60%の分散液)(256 g、6.42 mol、1.5当量)は、<10 に内部温度を維持しつつ、20分間、小画分ずつ追加した。一旦完了したら、反応混合物は周囲温度に暖められ、1時間攪拌され、次に、0-10 に再度冷却した。硫酸ジメチル(863 g、6.84 mol、1.6当量)が30分間で加えられた。次に、冷却浴がはずされ、フラスコ内容物が周囲温度に暖められた。TLC(溶離剤: 9:1ヘキサン/酢酸エチル+ニンヒドリン)は、残余の出発原料がなく、希望の生成物(3)を明らかにした。その後、反応混合物は、6Mのアモニア水溶液(18.0 L[0.880のアモニア6.0 L+12.0 L水])へ用心深くクエンチされ、結果として生じる混合物を1時間継続して攪拌した。この後、DCM(10.0 L)が加えられ、さらに30分の間継続されて攪拌された。両相の層は分離された。また、上部の水層はDCM(5.0 L)で抽出された。一緒にされた有機質層は、水(5.0 L)および5% w/wの塩水溶液(5.0 L)で洗われた。有機質層は約2.5 kgへ回転蒸発装置で濃縮され、次に、水(2×10.0 L)で洗われた。その後、濃縮物は高真空(約50 mbar)下で再度ストリップされ、茶赤色の油を与えた。化合物16の全収率=1270 g、112%。水素化ナトリウムからの残留鉍物油は生成物の中にあると分かった(<sup>1</sup>H NMRで測定)。しかし、進行中の処理に危険をそれ以上もたらさないなので、この材料の精製が試みられた。また、それは次の段階の中で直接使用された。

NMRは要求される構造に一致した。

【0171】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.90 (1H, s), 7.82 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.48-7.35 (2H, m), 3.90 (3H, s), 3.27 (3H, s), 1.44 (9H, s) ppm.

【0172】

ターシャリーブチル-(3-ヒドロキシカルバモイルフェニル)カルバミン酸メチル(N1)

オーバーヘッド攪拌機、温度計および還流冷却器を備えた20 Lのフランジフラスコに、メタノール(3.7 L)およびヒドロキシルアミン塩酸塩(644 g、9.27 mol、2.0当量)を投入した。攪拌が始められた。また、容器内容物はほぼ環流温度に暖められ、固体を溶かした。その後、反応混合物は約40 に冷却された。また、メタノール(2.5 L)に溶かされた水酸化カリウム(779 g、13.89 mol、3.0当量)のあらかじめ準備した溶液が、1度に加えられた。その後、容器内容物は室温に冷却された。また、化合物16(1229 g、4.63 mol、1.0当量)は1度に加えられ、2時間継続して攪拌された。TLC(溶離剤: 9:1 DCM/メタノール)により、残余出発原料が残っていることが示されたため、反応混合物はさらに2時間35-40 に暖められた。TLCは出発原料が残っていないことを示した。また、室温に冷却した後、反応混合物は、酢酸(612 g、10.19 mol、2.2当量)の追加によって中和された。その後、その混合物は水(20.0 L)へ注がれ、酢酸エチル(3×8.0 L)で抽出された。一緒にされた有機質層は25% w/w塩水溶液(2×5.0 L)で洗われ、硫酸ナトリウム上で乾かされて、ろ過された。濾液は回転蒸発装置(50 )上でストリップされ、粘稠なペーストを得た。ヘキサン(2.5 L)が暖かいペーストに加えられ、室温に冷却した。結果として生じたスラリーは、濾過され、漏斗上でヘキサン(2×0.5 L)で洗われ、吸引乾燥された。無色の固体は、恒量まで真空オーブン(加熱はしない)中で風乾した。全収率=847 g、69%。NMRは要求される構造に一致した。

## 【0173】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.98 (1H, br s), 7.66 (1H, s), 7.48 (1H, d,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ ), 7.42 - 7.30 (2H, m), 3.25 (3H, s), 1.47 (9H, s) ppm.

## 【0174】

(R)-1-[1-(4-アセトキシ-3,3-ジメチル-2-オキソ-ブチル)-2-オキソ-5-ピリジン-2-イル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-3-イル]-3-(3-ターシャリ-ブトキシカルボニル-メチルアミノ-フェニル)-尿素(18-A)

化合物N1(8.50g、31.92ミリモル、1.3モル当量)は室温でアセトニトリル中でスラリーにされた。カルボニルジイミダゾール(5.20g、32.07ミリモル、1.3モル当量)が一度に加えられ(発熱はなかった)、透明な溶液を与えた。その溶液は30分間室温で攪拌されて、次いで1時間60 に加熱された。その後再度室温に冷やされた。TLCは、N1がすべて消費されたことを示した。化合物14-A(10.0g、24.48ミリモル)が加えられた。2時間室温で混合物は攪拌された。TLCは、14-Aの少量のトレース以外は消費され、新しい比較的純粋な生成物が生じたことを示した。ほとんどのアセトニトリルは35 で真空の下で除去され、粘稠な油(TLCでは変化がみられなかった)を与えた。残りの油はジクロロメタン(200mL)に溶かされ、飽和された重炭酸ナトリウム溶液( $2 \times 150 \text{ mL}$ )で洗われた。無水の硫酸ナトリウム上で乾かされ、ストリップされ、ピンク色の発泡した油(27.3g)を得た。HPLCは、31.3%の主不純物を有する45.4%の化合物18-Aであることを示した。

## 【0175】

粗製の化合物18-AからのTR2-Aの調製(Lossen法で作られた)

粗製の化合物18-A(25g)が、塩化水素で飽和された酢酸(250mL)に溶かされ、室温で一晩攪拌された。TLCは、以前に準備した参照サンプルと比較して反応が完了していることを示した。ほとんどの酢酸は50 で真空下で除去され、粘度の大きな油を与えた。油は水(250mL)に溶かされ、攪拌しながら固体の重炭酸ナトリウムを追加して中和された。その混合物は、ジクロロメタン( $2 \times 250 \text{ mL}$ )で抽出され、一緒にされた抽出物は無水の硫酸ナトリウム上で乾燥され、真空下で溶剤を蒸発させ泡/ガラス状物(18.1g)を得た。TLCはクリーンな変換を示した。HPLCは、40.9%のTR2-Aおよび32.3%の不純物である生成物を示した。流動フラッシュクロマトグラフィーHPLCは69.0%のTR2-Aおよび20.9%不純物を示した。

## 【0176】

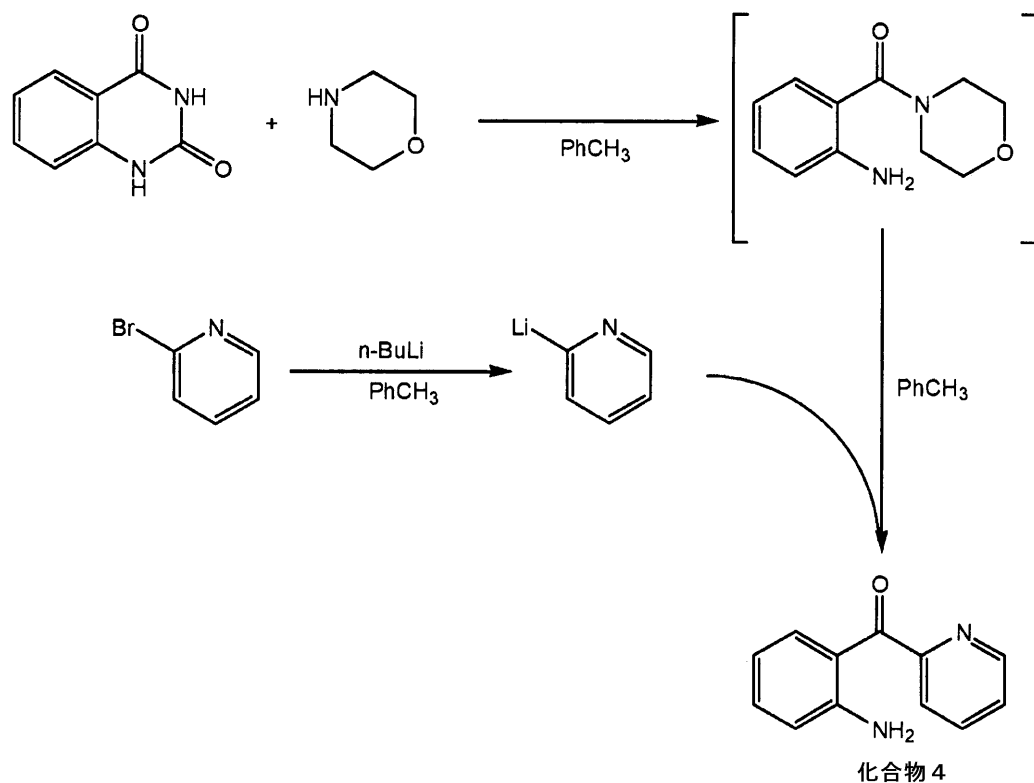
例3:

2-(2-アミノベンゾイル)ピリジン(4)の異なる合成

## 【0177】



## 【化 3 9】



## 【 0 1 7 8 】

トルエン（10 L）中のモルホリン（855 g、9.81 mol）の溶液は90 で攪拌され、2.5時間の期間にわたり25 g ずつ無水イサト酸（1600 g、9.81 mol）を加えた。二酸化炭素が、追加中に急速に放出された。結果として生じる混合物（以下でモルホリド溶液と呼ばれる）は、一時間90 で攪拌され、室温に冷却した。

## 【 0 1 7 9 】

別個の容器で、トルエン（12 L）中の2 - プロモピリジン（3580 g、22.66 mol）の溶液は、窒素雰囲気下で< - 60 に冷却された。n - ブチルリチウム（ヘキサン中の1.6 M）（14.10 L、22.56 mol）が、< - 60 で温度を維持しつつ2時間でゆっくり加えられた。その混合物はさらに30分間< - 60 で攪拌された。先に準備したモルホリド溶液は、< - 60 で温度を維持しつつ、4時間でゆっくり加えられた。一晩攪拌しつつ、室温にその混合物をゆっくり暖ませた。

## 【 0 1 8 0 】

反応混合物は、塩酸（32%）（6.5 L）、氷（6 kg）および水（6 L）の攪拌された混合物に加えられた。水層は回収される過された。さらなる氷（8 kg）が加えられ、次いでpH = 9まで水酸化アンモニウム（33%）（約3.0 L）のゆっくりと加えられた。結果として生じた固体はろ過され、水で洗われた。濾過ケーキは、乾燥され、80%の粗収率で、黄色 / 茶色の固体（1630 g）として2 - （2 - アミノベンゾイル）ピリジン（化合物 4）を与えた。

## 【 0 1 8 1 】

例 4 :

可溶性の研究

可溶性の研究は、（TR1）および（TR2 - A）はYF476より水溶液に可溶性であることを示した；また（TR2 - A）は（TR1）より水溶液に可溶性である。試験化合物（2.5 mgの固体； n = 1）は透明ガラス瓶の中で量られた。また、Britton - Robinson's バッファー（0.5 mL）が加えられた（pH 2. 50

0.1、pH 3.06、pH 4.06、pH 5.08、pH 5.99、pH 6.98およびpH 8.16)。その溶液は一晩ガラス瓶ローラーシステムを使用して、周囲温度で動揺し、次に、ろ過された(0.45の $\mu\text{m}$ 細孔径；前飽和なし)。2つのアリコート(50 $\mu\text{L}$ )が濾液からサンプリングされ、0.1Nの塩酸およびメタノール(1:1 v/v)の1体積で薄められ、HPLC-UVによって分析された。標準サンプルがDMSO中で10mg/mL( $n=1$ )で調製され、次いで0.1Nの塩酸およびメタノール(1:1 v/v)で10倍に薄められ、1mg/mLの溶液を与えた。濾液中の試験化合物の濃度は濃度標準と比較して定量された。

#### 【0182】

分析は、6分の合計サイクルタイムで、勾配HPLC-UVシステムを使用して行われた。220nmと300nmの間のUV検知がフォトダイオードアレイ検出器を使用して行われた。レスポンスの合計がモニターされた。

#### 【0183】

#### 【表1】

pH	水溶解性			可溶性比		
	YF476 ( $\mu\text{g/mL}$ )	(TR1) ( $\mu\text{g/mL}$ )	(TR2-A) ( $\mu\text{g/mL}$ )	((TR1)/ YF476)	((TR2-A)/ YF476)	((TR2-A)/ TR1)
2.01	2650	5000	4190	1.9	1.6	0.8
3.06	99.7	645	730	6.5	7.3	1.1
4.06	5.9	58.2	218	9.9	36.9	3.7
5.08	1.4	9.8	56	7	40.0	5.7
5.99	1.3	11.6	47.2	8.9	36.3	4.1
6.98	1.4	5.84	51	4.2	36.4	8.7
8.16	1.5	7.81	45.4	5.2	30.3	5.8

#### 【0184】

ほとんどの薬物吸収が起こる、小腸から十二指腸、末端の空腸(terminal jejunum)または中央の腸骨(mid ileum)でのpH範囲である、pH4-6で、YF476に比較した(TR1)および(TR2-A)の可溶性の利点は特に明確である。この高められた可溶性は、(TR1)、(TR2)、(TR3)および(TR2-A)がより生物有用性であることの尺度であり、したがってYF476よりもよい薬剤候補である。

#### 【0185】

上記の表の中で与えられた値は結晶性YF476、(TR2-A)、および無定形(TR1)に関するものである。

#### 【0186】

結晶性(TR2-A)は無定形の(TR2-A)とほとんど同じ可溶性プロフィールを持っており、したがって同等な経口の生体有用性を持つだろう。結晶性YF476は貧弱な生物利用性を有するので、可溶性および経口の生体有用性を増加させるために非晶形(スプレー乾燥分散体)に変換されなければならないので、これは驚くべきことである。これは(TR2-A)では必要ではない。

#### 【0187】

【表 2】

pH	水溶解性	
	(TR2-A) 非晶質 ( $\mu\text{g/mL}$ )	(TR2-A) 結晶質 ( $\mu\text{g/mL}$ )
2.01	5000	4190
3.06	683	730
4.06	282	218
5.08	128	56
5.99	53.4	47.2
6.98	43	51
8.16	40.2	45.4

10

【0188】

例 5 :

形態学研究

YF476 とは対照的に、研究は (TR1) および純粋な鏡像異性体 (TR2) および (TR3) は、結晶状態より非晶質の方が好ましいことを示した。

20

(TR2) および (TR3) の結晶化は失敗であり、非晶質が好ましいことを示した。実際、(TR2) の XRPD 分析は、非晶質を確認した。これは適切な医薬品組成物の配合物の点から YF476 に対する利点を示す。YF476 は結晶である。それは貧弱な可溶性および生体有用性に寄与する。無定形の YF476 は生体有用性を増加させるために使用することができるが、安定化を要求する。それは噴霧乾燥によってヒドロキシプロピルメチルセルロース上の固体の分散として達成することができる。(TR) の配合物 (ラセミ化合物、非ラセミ化合物、純粋な形式の鏡像異性体) は、非晶質であり、この安定化の必要を回避する。

【0189】

30

例 6 :

CCK レセプターアンタゴニズム

(TR2) および (TR3) は、YF476 および YM022 と、CCK<sub>1</sub> および CCK<sub>2</sub> レセプター機能分析で、以下の基準で比較された。

【0190】

【表 3】

レセプター分析 (アンタゴニスト 効果)	ソース	刺 激	インキュベ ーション	測定された 化合物	検知方法
CCK <sub>1</sub> (ヒト)	ヒト組換え (CHO細胞)	CCK-8s (300 nM)	10 分 37 °C	cAMP	HTRF
CCK <sub>2</sub> (ヒト)	ヒト組換え (CHO細胞)	CCK-8s (10 nM)	10 分 37 °C	cAMP	HTRF

40

【0191】

50

H T R F ( H o m o g e n e o u s t i m e - r e s o l v e d f l u o r e s c e n c e ) : 均一性時間分解蛍光、

c A M P : 環状アデノシンモノホスフェート、

C H O : チャイニーズハムスター卵巣

【 0 1 9 2 】

分析の結果は下記の表で示される：

【 0 1 9 3 】

【表 4】

CCK <sub>1</sub>			CCK <sub>2</sub>		選択性	
アンタゴニスト	IC <sub>50</sub> (nM)	K <sub>B</sub> (μM)	IC <sub>50</sub> (nM)	K <sub>B</sub> (nM)	IC <sub>50</sub> (CCK <sub>1</sub> )/ IC <sub>50</sub> (CCK <sub>2</sub> )	K <sub>B</sub> (CCK <sub>1</sub> )/ K <sub>B</sub> (CCK <sub>2</sub> )
YF476	160	24	0.52	0.064	308	375
TR2	1000	150	2.5	0.31	400	484
TR3	8500	1300	99.0	12.0	86	108
YM022	—	—	0.55	0.68	—	—

10

20

【 0 1 9 4 】

( T R 2 ) および ( T R 3 ) は、有力な C C K<sub>2</sub> レセプターアンタゴニストであり、それほど有力でない C C K<sub>1</sub> レセプターアンタゴニストだった。C C K<sub>2</sub> 分析で、( T R 2 ) が、Y F 4 7 6 および Y M 0 2 2 と良好に比較された：( T R 2 ) は Y F 4 7 6 と Y M 0 2 2 の 5 分の 1 有効だった。( T R 2 ) の C C K<sub>2</sub> レセプターに対する親和性は、Y F 4 7 6 の約 5 分の 1 であるが、Y M 0 2 2 の 2 倍だった。更に、( T R 2 ) の C C K<sub>2</sub> レセプターに対する選択性は、C C K<sub>1</sub> レセプターに対する選択性より大きく、Y F 4 7 6 の選択性より 3 0 % 高かった。アンタゴニストの潜在能は、I C<sub>50</sub> ( コントロールアゴニスト反応の最大の半分の抑制を引き起こすアンタゴニストの濃度 ) として表現される。レセプターに対するアンタゴニストの親和性は K<sub>B</sub> ( アンタゴニストの濃度 ) として表現される。それは、平衡でレセプターの 5 0 % を占めるだろう。

30

【 0 1 9 5 】

例 7：

レセプターの結合スクリーン

他の細胞および核レセプターへの、( T R 2 ) および ( T R 3 ) に結合する可能性は、8 0 のレセプターのパネルでテストされた。分析は放射性同位体でラベルされたレセプターリガンド ( レセプターに依存してアゴニストまたはアンタゴニスト ) を使用した。また、試験化合物がリガンド結合を阻害する能力は、シンチレーション計数によって測定された。有意なレセプター結合 ( C C K<sub>2</sub> と C C K<sub>1</sub> 以外の ) は見つからなかった。

40

【 0 1 9 6 】

例 8：

前臨床研究：生体外の細胞増殖

( T R 2 ) および ( T R 3 ) の潜在能が、ヒトガストリン / C C K<sub>2</sub> レセプター遺伝子 ( A G S<sub>G R</sub> ) で安定してトランスフェクトされた人間の胃の腺癌細胞株でスルホダミン ( s u l p h o r h o d a m i n e ) - B ( S R B ) 増殖反応測定法でテストされた。S R B はタンパク質に結合する蛍光染料である。したがって、タンパク質合成 ( 増殖細胞 ) の高い割合の細胞は S R B 分析でハイレベルの蛍光を示すだろう。ガストリンフラグメント G 1 7 は A G S<sub>G R</sub> 細胞に抗増殖の効果がある。したがって、G 1 7 で処理された時、細胞は S R B 分析の中でより低いレベルの蛍光を示す。( T R 2 ) および ( T R 3 ) は、

50

陽性対照の Y F 4 7 6 および Y M 0 2 2 と比較された。( T R 2 )、Y F 4 7 6 および Y M 0 2 2 のすべては、1 0 0 n M の濃度で、G 1 7 ( 1 0 n M ) の抗増殖の影響を完璧に阻害した。( T R 3 ) は、5 0 0 n M の濃度で、同じ効果があった。テストされた化合物のどれも、G 1 7 が不在状態での A G S<sub>G R</sub> 細胞増殖に影響しなかった。

【 0 1 9 7 】

例 9 :

前臨床研究：胃瘻を備えたネズミ

Y F 4 7 6、( T R 2 ) および ( T R 3 ) の皮下注射の、ペントガストリンに刺激された胃酸分泌への影響が、慢性の胃瘻を備えた意識のあるネズミでテストされた。すべての処理において、投与量従属的に酸分泌反応を阻害した。Y F 4 7 6、( T R 2 ) および ( T R 3 ) に対する E D<sub>50</sub> 値は、それぞれ 0 . 0 1 2、0 . 0 3 および 0 . 3 μ m o l / k g だった。

【 0 1 9 8 】

例 1 0 :

健康な被験者の中の薬物動態学

最初の研究では、健康なボランティアに、カプセルの中の 1 0 0 m g ( T R 2 ) を活性医薬品成分 ( A P I ) の一単位として経口で投与し、血漿濃度が測定された。( T R 2 ) の 1 0 0 m g の活性医薬品成分 ( A U C = 4 3 9 . 1 ) の一単位での経口投与での血漿濃度の曲線下面積は、Y F 4 7 6 の一単位 1 0 0 m g ( A U C = 1 9 8 . 5 ) の経口投与での同様の配合物での観測値の約 2 倍だった。したがって ( T R 2 ) は Y F 4 7 6 より生物利用性が高いと観察された。

【 0 1 9 9 】

さらに臨床研究では、健康なボランティア ( n = 8 ) に、カプセル中の 5、1 5、5 0 および 1 0 0 m g ( T R 2 ) の一単位の経口量を活性医薬品成分 ( A P I ) として投与された。血漿濃度が測定された。( T R 2 ) の 1 0 0 m g の活性医薬品成分 A P I の一単位での経口投与での血漿濃度の曲線下面積 ( A U C<sub>0 - 24 h</sub> ( n g · h / m L ) = 2 4 1 . 5 ) は、Y F 4 7 6 の一単位 1 0 0 m g の経口投与での同様の配合物での観測値 ( A U C<sub>0 - 24 h</sub> = 8 1 . 3 ; n = 1 0 ) の約 3 倍だった。したがって ( T R 2 ) は、健康な被験者の中で Y F 4 7 6 よりよい経口の生体有用性を持つと観察された。

【 0 2 0 0 】

健康なボランティア ( n = 8 ) に、硬ゼラチンカプセル中 ( 補形薬、A P I の処理はない ) 中の A P I として、T R 2 - A ( 結晶質 ) として 5、1 5、2 5 および 5 0 m g ( T R 2 - A ) を一単位として経口投与した。( T R 2 ) および ( T R 2 - A ) の血漿濃度が測定された。5 0 m g の活性医薬品成分 ( T R 2 - A ) の一単位での経口投与での ( T R 2 ) の血漿濃度の曲線下面積は A P I ( A U C<sub>0 - 24 h</sub> = 2 1 2 . 5 ) で、( T R 2 ) 1 0 0 m g の一単位の経口量の同様の配合物のために観察された値 ( A U C<sub>0 - 24 h</sub> = 2 4 1 . 5 ) と同じだった。したがって、健康な被験者で、( T R 2 - A ) は ( T R 2 ) よりよい経口の生体有用性を持つと観察された。さらに、( T R 2 - A ) の血漿濃度は低く ( A U C<sub>0 - 24 h</sub> < 1 0 )、( T R 2 - A ) は ( T R 2 ) のプロドラッグとして作用することを示した。

【 0 2 0 1 】

例 1 1 :

臨床研究：

健康な被験者の中の薬力学的効果

ペントガストリンは胃酸分泌を引き起こし、そのために H<sup>+</sup> 濃度を増加させる。最初の研究では、健康なボランティアに、5、2 5 および 1 0 0 m g の一単位の経口量の ( T R 2 ) をペントガストリン注入と共に適用し、対応した投与量の Y F 4 7 6 とペントガストリン注入について観察された、ペントガストリンの静脈注射によって引き起こされた吸引した胃液の H<sup>+</sup> 濃度の増加と同様の用量依存的抑制を引き起こすことが観察された。したがって、健康な被験者で、C C K<sub>2</sub> レセプターアンタゴニストとしての ( T R 2 ) の潜在

能は、Y F 4 7 6 と同様だった。

【 0 2 0 2 】

健康なボランティアで、さらに臨床研究で、5、15、50および100mgの一単位の経口量の(T R 2)、または5、15、25および50mgの(T R 2 - A)が、ペントガストリン注入(i . v .、投与量0 . 6 μ g / k g / hで2時間)と共に適用された。(T R 2)および(T R 2 - A)は、ペントガストリン注入とY F 4 7 6を投与した際に観察されるペントガストリンの静脈注射によって引き起こされた吸引した胃液のH<sup>+</sup>濃度の増加と同様の用量依存的抑制を引き起こすことが観察された。100mgの(T R 2)および50mg(T R 2 - A)は、100mgのY F 4 7 6の投薬について観察されたペントガストリンの静脈注射によって引き起こされた吸引した胃液のH<sup>+</sup>濃度の増加と同様の抑制を引き起こした。したがって、健康な被験者で、CCK<sub>2</sub>レセプターアンタゴニストとしての(T R 2)の潜在能は、Y F 4 7 6と同様で有り、(T R 2 - A)の潜在能は(T R 2)およびY F 4 7 6の両方より大きい。観察された結果は、(T R 2)は用量依存的な態様でペントガストリンの影響を抑制し、完全な抑制のために、(T R 2)よりも低い投与量の(T R 2 - A)が必要なことが示された。

10

【 0 2 0 3 】

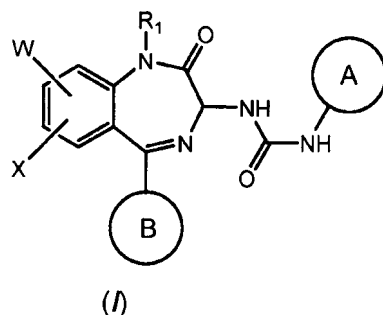
本発明の実施態様は例として記述された。また、これらの実施態様は例に過ぎず、本発明を限定するものではない。本発明は請求項によって定義され、その範囲から外れずに、変化させることができることが認識されるだろう。

本発明は以下の実施態様を包含する。

20

化学式(I)の化合物またはその薬学的に受理可能な塩の製造プロセス：

【化1】



30

式中、R<sub>1</sub>は、

(i) -CH<sub>2</sub>C(O)C(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)-L-R<sub>4</sub>または-CH<sub>2</sub>CHOHC(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)L-R<sub>4</sub>：

R<sub>2</sub>とR<sub>3</sub>は各々独立して、HまたはC<sub>1</sub>-<sub>3</sub>脂肪族、ハロ、またはC<sub>1</sub>-<sub>3</sub>ハロアリファティック、またはここでR<sub>2</sub>とR<sub>3</sub>はそれらが結合する炭素原子と一緒にC<sub>3</sub>-<sub>6</sub>の炭素環式部位を形成する；

Lは結合またはC<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキレンである；

R<sub>4</sub>は-OR<sub>5</sub>または-SR<sub>5</sub>である、R<sub>5</sub>は、水素、任意に置換されたアルキル(例えばC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、たとえばメチル)、保護基または-C(O)R<sub>6</sub>である、R<sub>6</sub>は任意に置換された脂肪族、ヘテロアリファティック、芳香族、ヘテロアロマティック部位である；

40

(ii) -CH<sub>2</sub>CHOH(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>R<sub>7</sub>または-CH<sub>2</sub>C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>R<sub>8</sub>、ここでaは0または1、R<sub>7</sub>およびR<sub>8</sub>はアルキルおよびシクロアルキル基、および任意にヘテロ原子で置換された飽和された複素環基から選択される；

あるいは(iii)任意に置換された脂肪族部位；

WとXは、独立して水素、ハロゲン、ハロ、C<sub>1</sub>-<sub>8</sub>アルキルまたはC<sub>1</sub>-<sub>8</sub>アルコキシである；

また環AおよびBは、各々独立して、任意にハロ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、カルボ

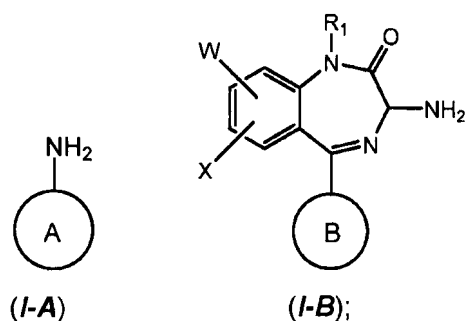
50

キシル、カルボキサミド、シアノ、 $-SO_3H$ および任意に置換された $C_1 - 8$ アルキル、 $C_1 - 8$ アルコキシ、 $C_1 - 8$ アルキルアミノ、またはジ( $C_1 - 8$ アルキル)アミノから独立して選ばれた1つ以上の置換基で置換される単環アリールまたはヘテロアリールであり、 $R_1$ 、環AおよびBの上の任意の1つ以上の置換基は保護されていない形式、または保護された形式であることができる；

前記プロセスは次のものを含む：

(a) 化学式(I-A)の化合物、化学式(I-B)の化合物およびホスゲン合成等価体またはホスゲンを非プロトン性溶媒に加えることにより反応混合物を提供し、化学式(I)の化合物を形成すること、

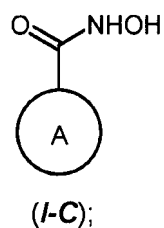
【化2】



または

(b) 化学式(I-C)の化合物およびホスゲン合成等価体またはホスゲンを非プロトン性溶媒に加えることにより反応混合物を提供し、続いて化学式(I-B)の化合物を加えて化学式(I)の化合物を形成すること；

【化3】



前記ホスゲン合成等価体はカルボニルジイミダゾール(CDI)、ジホスゲン、トリホスゲン、クロロホルメートまたはジスクシンイミジル炭酸塩である。

---

フロントページの続き

前置審査

(72)発明者 ギルバート ドナルド アラン

英国 アイビー 4 4 エスジー イプスウィッチ サフォーク、コルチェスター ロード 295

(72)発明者 ウッド デイビッド

英国 シーオー 10 1 エルピー サドベリー サフォーク、ロチェスター ウエイ 9

審査官 高橋 直子

(56)参考文献 特表平07-505121(JP,A)

特表平09-504005(JP,A)

特開平04-211670(JP,A)

特開平06-080649(JP,A)

Journal of Medicinal Chemistry , 1993年, 36(26), 4276-92

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 401/04

C07C 271/28

A61K 31/5513

A61P 43/00

C07B 61/00

CAPLUS/REGISTRY(STN)

CASREACT(STN)