

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-514914

(P2009-514914A)

(43) 公表日 平成21年4月9日 (2009. 4. 9)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 C 231/14 (2006. 01)	C O 7 C 231/14	4 C O 5 6
C O 7 D 309/38 (2006. 01)	C O 7 D 309/38 C S P	4 C O 6 2
C O 7 C 233/87 (2006. 01)	C O 7 C 233/87	4 H O O 6
C O 7 B 53/00 (2006. 01)	C O 7 B 53/00 A	4 H O 3 9
C O 7 C 233/47 (2006. 01)	C O 7 C 233/47	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 42 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2008-539317 (P2008-539317)
 (86) (22) 出願日 平成18年11月6日 (2006. 11. 6)
 (85) 翻訳文提出日 平成20年7月3日 (2008. 7. 3)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2006/010612
 (87) 国際公開番号 W02007/054254
 (87) 国際公開日 平成19年5月18日 (2007. 5. 18)
 (31) 優先権主張番号 0522789. 7
 (32) 優先日 平成17年11月8日 (2005. 11. 8)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(71) 出願人 597011463
 ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト
 スイス国、4 O 5 6 バーゼル、リヒトシ
 ユトラーセ 3 5
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄
 (74) 代理人 100101454
 弁理士 山田 卓二
 (74) 代理人 100067035
 弁理士 岩崎 光隆
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稔

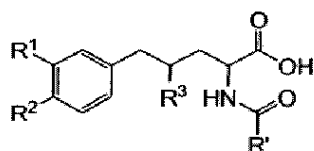
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 有機化合物

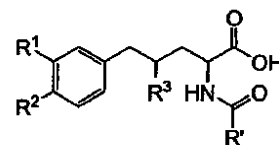
(57) 【要約】

本発明は、薬学的に活性な化合物、とりわけレニン阻害剤、例えば、アリスキレンの合成における有用な新規処理、新規処理工程および新規中間体に関する。とりわけ、本発明は式 V I

【化 1】



(VI)



(VI)

〔式中、R¹、R²、R³およびR'は本明細書に定義のとおりである〕

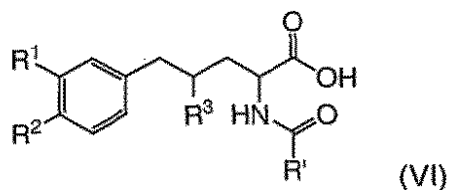
で示される化合物またはそれらの塩を製造するための処理、および中間体を含むこの化合物を製造するための処理に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (V I)

【化 1】



10

〔式中、

R^1 はハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-6} ハロゲンアルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキルオキシまたは C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキルであり；

R^2 は水素、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシであり；

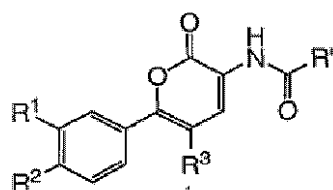
R^3 は C_{1-7} アルキルまたは C_{3-8} シクロアルキルであり；そして

R' は C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-7} アルコキシ、フェニルまたはナフチル- C_{1-4} アルキル（それぞれ非置換であるか、または C_{1-4} アルキル、 $O-C_{1-4}$ アルキル、 OH 、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ- C_{1-4} アルキルアミノ、ハロゲンおよび／またはトリフルオロメチルによりモノ-、ジ-もしくはトリ-置換されている）である〕

20

で示される化合物またはそれらの塩の製造法であって、開環を行うための、式 (V)

【化 2】



(V)

30

〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R' は式 (V I) に定義のとおりである〕

で示されるピロン化合物またはそれらの塩の水素化を含む、方法。

【請求項 2】

R^1 が C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキルオキシである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

R^2 が C_{1-4} アルコキシである、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

R^3 が分岐 C_{3-6} アルキルである、請求項 1 から 3 のいずれかに記載の方法。

40

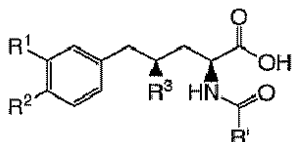
【請求項 5】

R' が C_{1-6} アルキルまたはフェニルである、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の方法。

【請求項 6】

式 (V I) の化合物が下記立体化学：

【化 3】



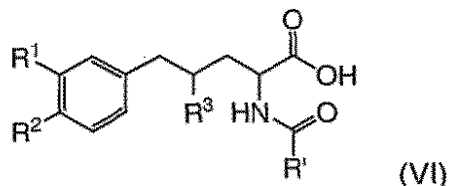
を有する、請求項 1 から 5 のいずれかに記載の方法。

【請求項 7】

式 (V I)

【化 4】

10



〔式中、

R^1 はハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-6} ハロゲンアルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキルオキシまたは C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキルであり；

R^2 は水素、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシであり；

20

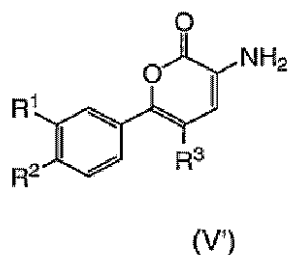
R^3 は C_{1-7} アルキルまたは C_{3-8} シクロアルキルであり；そして

R' は C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-7} アルコキシ、フェニルまたはナフチル- C_{1-4} アルキル（それぞれ非置換であるか、または C_{1-4} アルキル、 $O-C_{1-4}$ アルキル、 OH 、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ- C_{1-4} アルキルアミノ、ハロゲンおよび／またはトリフルオロメチルによりモノ-、ジ-もしくはトリ-置換されている）である〕

で示される化合物またはそれらの塩の製造法であって、開環を行うための、式 (V')

【化 5】

30



〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R' は式 (V I) に定義のとおりである〕

で示されるピロン化合物またはそれらの塩の水素化を含む、方法。

40

【請求項 8】

R^1 が C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキルオキシである、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

R^2 が C_{1-4} アルコキシである、請求項 7 または 8 に記載の方法。

【請求項 10】

R^3 が分岐 C_{3-6} アルキルである、請求項 7 から 9 のいずれかに記載の方法。

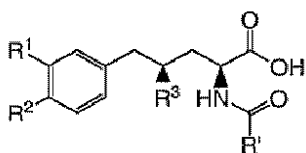
【請求項 11】

R' が C_{1-6} アルキルまたはフェニルである、請求項 7 から 10 のいずれかに記載の方法。

【請求項 12】

50

式 (V I) の化合物が下記立体化学：
【化 6】



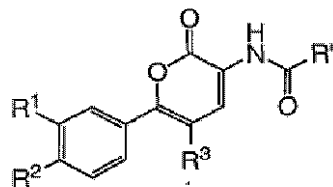
を有する、請求項 7 から 11 のいずれかに記載の方法。

【請求項 13】

式 (V)：

10

【化 7】



(V)

〔式中、

20

R¹ はハロゲン、ヒドロキシル、C₁ - 6 ハロゲンアルキル、C₁ - 6 アルコキシ-C₁ - 6 アルキルオキシまたは C₁ - 6 アルコキシ-C₁ - 6 アルキル、好ましくは C₁ - 4 アルコキシ-C₁ - 4 アルキルオキシであり；

R² は水素、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁ - 4 アルキルまたは C₁ - 4 アルコキシ、好ましくは C₁ - 4 アルコキシであり；

R³ は C₁ - 7 アルキルまたは C₃ - 8 シクロアルキル、好ましくは分岐 C₃ - 6 アルキルであり；そして

R' は C₁ - 7 アルキル、C₂ - 7 アルケニル、C₃ - 8 シクロアルキル、C₁ - 7 アルコキシ、フェニルまたはナフチル-C₁ - 4 アルキル（それぞれ非置換であるか、または C₁ - 4 アルキル、O-C₁ - 4 アルキル、OH、C₁ - 4 アルキルアミノ、ジ-C₁ - 4 アルキルアミノ、ハロゲンおよび／またはトリフルオロメチル、好ましくは C₁ - 6 アルキルまたはフェニルによりモノー、ジーもしくはトリー置換されている）である〕

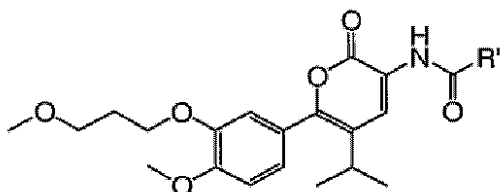
30

で示される化合物またはそれらの塩。

【請求項 14】

下記構造：

【化 8】



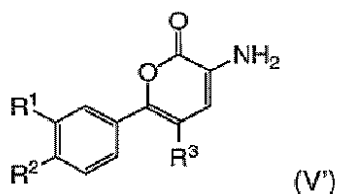
40

を有する請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 15】

式 (V')：

【化 9】



〔式中、

R^1 はハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-6} ハロゲンアルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキルオキシまたは C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、好ましくは C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキルオキシであり；

R^2 は水素、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシ、好ましくは C_{1-4} アルコキシであり；

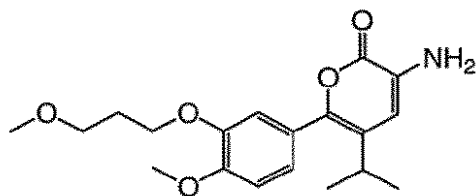
R^3 は C_{1-7} アルキルまたは C_{3-8} シクロアルキル、好ましくは分岐 C_{3-6} アルキルである〕

で示される化合物またはそれらの塩。

【請求項 16】

下記構造：

【化 10】

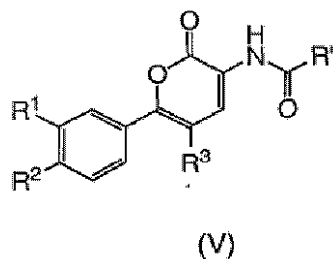


を有する請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 17】

式 (V)：

【化 11】



〔式中、 R^1 はハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-6} ハロゲンアルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキルオキシまたは C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、好ましくは C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキルオキシであり；

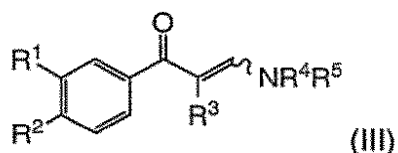
R^2 は水素、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシ、好ましくは C_{1-4} アルコキシであり；

R^3 は C_{1-7} アルキルまたは C_{3-8} シクロアルキル、好ましくは分岐 C_{3-6} アルキルであり；そして

R' は C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-7} アルコキシ、フェニルまたはナフチル- C_{1-4} アルキル（それぞれ非置換であるか、または C_{1-4} アルキル、 $O-C_{1-4}$ アルキル、 OH 、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ- C_{1-4} アルキルアミノ、ハロゲンおよび／またはトリフルオロメチル、好ましくは C_{1-6} アルキルまたはフェニルによりモノー、ジーもしくはトリー置換されている）である〕

で示される化合物またはそれらの塩の製造法であって、
ピロン部分を形成するための閉環を行うために、式 (I I I)

【化 1 2】

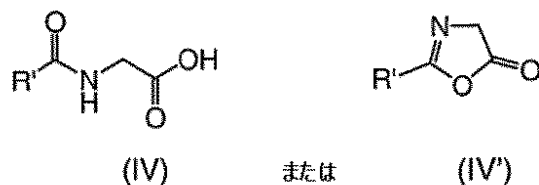


〔式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は式 (V) の化合物に定義のとおりであり、 R^4 および R^5 は独立して C_{1-6} アルキル、好ましくはメチルまたはエチルである〕

10

で示されるエナミン化合物またはそれらの塩を、式 (I V) または (I V')

【化 1 3】



〔式中、 R' は式 (V) の化合物に定義のとおりである〕

で示されるアミドグリシン誘導体または式 (I V') の互変異性体またはそれらの塩と反応させることを含む方法。

20

【請求項 1 8】

式 (I V) のアミドグリシン誘導体が馬尿酸または N-アセチルグリシンである、請求項 1 7 に記載の方法。

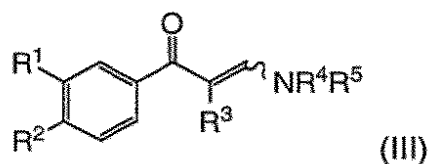
【請求項 1 9】

変換が酢酸無水物のような酸無水物の存在下で実施される、請求項 1 7 または 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 0】

式 (I I I) :

【化 1 4】



30

〔式中、

R^1 はハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-6} ハロゲンアルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキルオキシまたは C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、好ましくは C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキルオキシであり；

R^2 は水素、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシ、好ましくは C_{1-4} アルコキシであり；

40

R^3 は C_{1-7} アルキルまたは C_{3-8} シクロアルキル、好ましくは分岐 C_{3-6} アルキルであり；そして

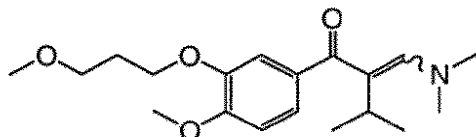
R^4 および R^5 は独立して C_{1-6} アルキル、好ましくは両方がメチルまたはエチルである〕

で示される化合物またはそれらの塩。

【請求項 2 1】

下記構造：

【化 15】



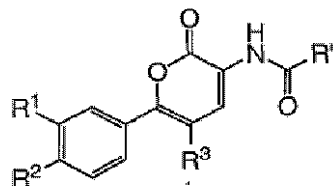
を有する請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 22】

式 (V) :

【化 16】

10



(V)

〔式中、 R^1 はハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-6} ハロゲンアルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキルオキシまたは C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、好ましくは C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキルオキシであり；

20

R^2 は水素、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシ、好ましくは C_{1-4} アルコキシであり；

R^3 は C_{1-7} アルキルまたは C_{3-8} シクロアルキル、好ましくは分岐 C_{3-6} アルキルであり；そして

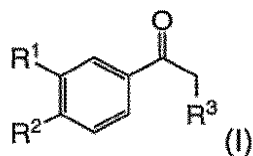
R' は C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-7} アルコキシ、フェニルまたはナフチル- C_{1-4} アルキル（それぞれ非置換であるか、または C_{1-4} アルキル、 $O-C_{1-4}$ アルキル、 OH 、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ- C_{1-4} アルキルアミノ、ハロゲンおよび／またはトリフルオロメチル、好ましくは C_{1-6} アルキルまたはフェニルによりモノ-、ジ-もしくはトリ-置換されている）である〕

30

で示される化合物またはそれらの塩の製造法であって、

a) 式 (I)

【化 17】



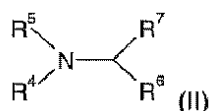
(I)

〔式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は式 (V) の化合物に定義のとおりである〕

で示されるアリールケトンまたはそれらの塩を、式 (II)

40

【化 18】



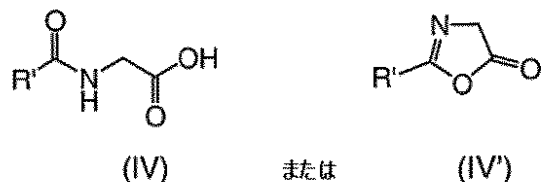
(II)

〔式中、 R^4 および R^5 は独立して C_{1-6} アルキル、好ましくは両方がメチルまたはエチルであり； R^6 および R^7 は独立して NR^4R^5 または $O-C_{1-6}$ アルキルである〕

で示されるアミンまたはそれらの塩と反応させ；

b) 次に式 (IV) または (IV')

【化 1 9】



〔式中、R' は式 (V) の化合物に定義のとおりである〕
 で示されるアミドグリシン誘導体または式 (IV') の互変異性体と反応させることを含む方法。

10

【請求項 2 3】

R⁶ および R⁷ が両方 O-C₁₋₆ アルキルである、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 4】

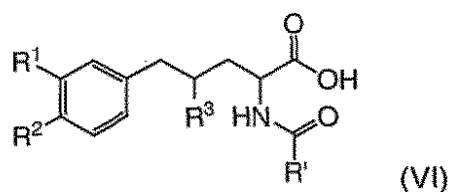
式 (I I) のアミンがブレデレク試薬 (tert-ブトキシビス (ジメチルアミノ) メタン)、メトキシビス (ジメチルアミノ) メタン、トリス (ジメチルアミノ) メタンおよびジメチルホルムアミド二酢酸メチル、もっとも好ましくはジメチルホルムアミド二酢酸メチルからなる群から選択される、請求項 2 2 または 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 5】

式 (V I)

【化 2 0】

20



〔式中、

R¹ はハロゲン、ヒドロキシル、C₁₋₆ ハロゲンアルキル、C₁₋₆ アルコキシ-C₁₋₆ アルキルオキシまたは C₁₋₆ アルコキシ-C₁₋₆ アルキルであり；

R² は水素、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁₋₄ アルキルまたは C₁₋₄ アルコキシであり；

R³ は C₁₋₇ アルキルまたは C₃₋₈ シクロアルキルであり；そして

R' は C₁₋₇ アルキル、C₂₋₇ アルケニル、C₃₋₈ シクロアルキル、C₁₋₇ アルコキシ、フェニルまたはナフチル-C₁₋₄ アルキル (それぞれ非置換であるか、または C₁₋₄ アルキル、O-C₁₋₄ アルキル、OH、C₁₋₄ アルキルアミノ、ジ-C₁₋₄ アルキルアミノ、ハロゲンおよび/またはトリフルオロメチルによりモノー、ジーもしくはトリー置換されている) である〕

で示される化合物またはそれらの塩の製造法であって、

1 つまたはそれ以上の下記工程

—請求項 1 7 から 1 9 のいずれかに記載の式 V の化合物、またはそれらの塩の製造法、および

—請求項 1 から 1 2 のいずれかに記載の式 V I の化合物、またはそれらの塩の製造法を個々にまたは任意の組合せで含む方法。

40

【請求項 2 6】

アリスキレンのようなレニン阻害活性を有する 2 (S), 4 (S), 5 (S), 7 (S) - 2, 7 - ジアルキル - 4 - ヒドロキシ - 5 - アミノ - 8 - アリール - オクタノイルアミド誘導体の製造法であって、

1 つまたはそれ以上の下記工程

—請求項 1 7 から 1 9 のいずれかに記載の式 V の化合物、またはそれらの塩の製造法、および

50

—請求項 1 から 12 のいずれかに記載の式 V I の化合物、またはそれらの塩の製造法を個々にまたは任意の組合せで含む方法。

【請求項 27】

請求項 17 から 19 のいずれかに記載の式 V の化合物、またはそれらの塩の製造法を含む、請求項 25 または 26 に記載の方法。

【請求項 28】

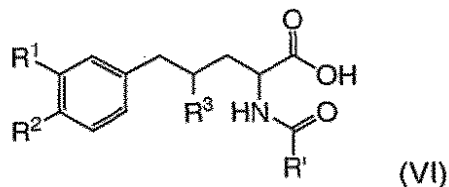
請求項 1 から 12 のいずれかに記載の式 V I の化合物、またはそれらの塩の製造法を含む、請求項 25 または 26 に記載の方法。

【請求項 29】

式 (V I)

10

【化 21】



〔式中、

R¹ はハロゲン、ヒドロキシル、C₁ - 6 ハロゲンアルキル、C₁ - 6 アルコキシ - C₁ - 6 アルキルオキシまたは C₁ - 6 アルコキシ - C₁ - 6 アルキルであり；

20

R² は水素、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁ - 4 アルキルまたは C₁ - 4 アルコキシであり；

R³ は C₁ - 7 アルキルまたは C₃ - 8 シクロアルキルであり；そして

R' は C₁ - 7 アルキル、C₂ - 7 アルケニル、C₃ - 8 シクロアルキル、C₁ - 7 アルコキシ、フェニルまたはナフチル - C₁ - 4 アルキル（それぞれ非置換であるか、または C₁ - 4 アルキル、O - C₁ - 4 アルキル、OH、C₁ - 4 アルキルアミノ、ジ - C₁ - 4 アルキルアミノ、ハロゲンおよび／またはトリフルオロメチルによりモノー、ジーもしくはトリー置換されている）である〕

で示される化合物またはそれらの塩の製造法であって、

1 つまたはそれ以上の下記工程

30

—請求項 22 から 24 のいずれかに記載の式 V の化合物、またはそれらの塩の製造法、および

—請求項 1 から 12 のいずれかに記載の式 V I の化合物、またはそれらの塩の製造法を個々にまたは任意の組合せで含む方法。

【請求項 30】

アリスキレンのようなレニン阻害活性を有する 2 (S), 4 (S), 5 (S), 7 (S) - 2, 7 - ジアルキル - 4 - ヒドロキシ - 5 - アミノ - 8 - アリール - オクタノイルアミド誘導体の製造法であって、

1 つまたはそれ以上の下記工程

—請求項 22 から 24 のいずれかに記載の式 V の化合物、またはそれらの塩の製造法、および

40

—請求項 1 から 12 のいずれかに記載の式 V I の化合物、またはそれらの塩の製造法を個々にまたは任意の組合せで含む方法。

【請求項 31】

請求項 22 から 24 のいずれかに記載の式 V の化合物、またはそれらの塩の製造法を含む、請求項 29 または 30 に記載の方法。

【請求項 32】

請求項 1 から 12 のいずれかに記載の式 V I の化合物、またはそれらの塩の製造法を含む、請求項 29 または 30 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

50

【技術分野】

【0001】

技術分野

本発明は、アリアルミノ酸化合物を製造するための新規方法に関する。さらに、本発明は、これらの化合物の製造法の間接体に関する。

【0002】

これらのアリアルミノ酸化合物は、さらに具体的には、下記に示すと通りの式(VI)のN-置換2-アミノ-4-アルキル-5-アリアルペンタン酸である。このような化合物はレニン阻害剤、特に2(S), 4(S), 5(S), 7(S)-2, 7-ジアアルキル-4-ヒドロキシ-5-アミノ-8-アリアル-オクタノイルアミド誘導体、またはそれらの薬学的に許容される塩の製造における重要な中間体である。したがって、本発明は、また、これらのレニン阻害剤の製造における有用な中間体ならびにこれらの中間体の製造法に関する。

10

【背景技術】

【0003】

発明の背景

レニンは腎臓から血液に入り、その場所でそれはアンギオテンシノーゲンの開裂に影響し、デカペプチドアンギオテンシンIを放出し、これが次に肺、腎臓および他の臓器で開裂され、オクタペプチドアンギオテンシンIIを形成する。オクタペプチドが、動脈血管収縮により直接的に、および副腎からのナトリウム-イオン-維持ホルモンであるアルドステロンの遊離により間接的に、両方で血圧を上昇させ、同時にアンギオテンシンIIの作用に起因して細胞外液量が増加する。レニンの酵素活性の阻害剤はアンギオテンシンIの形成を減少させ、その結果、少量のアンギオテンシンIIが生産される。活性なペプチドホルモンの濃度の減少は、レニン阻害剤の血圧低下作用の直接の原因である。

20

【0004】

(INN名)アリスキレン、(2S, 4S, 5S, 7S)-5-アミノ-N-(2-カルバモイル-2-メチルプロピル)-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)ベンジル]-8-メチルノナンアミド)のような化合物を含む、アンギオテンシンII生合成の最初でレニン-アンギオテンシン系を妨害する新規抗高血圧剤が開発された。

30

【0005】

該化合物は4個のキラル炭素原子を含むとき、エナンチマー的に純粋な化合物の合成が非常に要求される。したがって、この精製された型の分子のより好都合な合成を可能にする改良された合成経路は歓迎される。

【0006】

このような(2S, 4S, 5S, 7S)-2, 7-ジアアルキル-4-ヒドロキシ-5-アミノ-8-アリアル-オクタノイルアミド誘導体は、すべてのレニン阻害剤活性、したがって、医薬有用性を有するものであり、例えば、米国特許第5, 559, 111号に記載のものを含む。これまでに(2S, 4S, 5S, 7S)-2, 7-ジアアルキル-4-ヒドロキシ-5-アミノ-8-アリアル-オクタノイルアミド誘導体を製造する様々な方法が文献に記載されている。

40

【0007】

EP-A-0 678 503において、レニン阻害特性を示し、医薬製剤で抗高血圧剤として使用されて得る、 δ -アミノ- γ -ヒドロキシ- ω -アリアル-アルカンカルボキサミドが記載されている。

【0008】

WO 02/02508において、中心の中間体が2, 7-ジアアルキル-8-アリアル-4-オクタン酸(octenic acid)または2, 7-ジアアルキル-8-アリアル-4-オクタン酸エステルである、 δ -アミノ- γ -ヒドロキシ- ω -アリアル-アルカンカルボキサミドを得るための多段階製造処理が記載されている。この中間体の二重結合は、ハローラ

50

クトン化条件を介して（下で）、4／5位で同時にハロゲン化され、そして4位でヒドロキシル化される。ハロラクトンをヒドロキシラクトンに変換し、次にヒドロキシ基を脱離基（アジドで置換されている）に変換し、ラクトンをアミド化し、次にアジドをアミン基に変換する。

【0009】

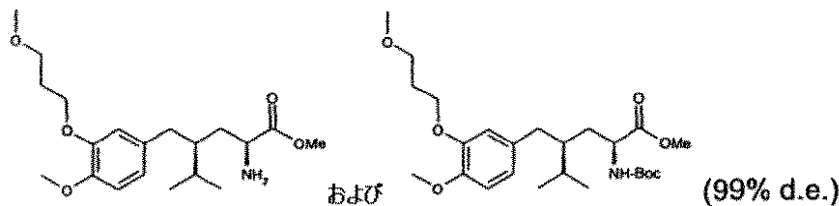
さらなる δ -アミノ- γ -ヒドロキシ- ω -アリール-アルカンカルボキサミドを製造するための中間体の製造法は、WO 02／092828（2-アルキル-5-ハロゲンペンター-4-エンカルボン酸エステルの製造に関する）、WO 2001／009079（2-アルキル-5-ハロゲンペンター-4-エンカルボン酸の製造に関する）、WO 02／08172（2, 7-ジアルキル-4-ヒドロキシ-5-アミノ-8-アリールオクタノイルアルアミド製造に関する）、WO 02／02500（2-アルキル-3-フェニルプロピオン酸に関する）、およびWO 02／024878（2-アルキル-3-フェニルプロパノールに関する）に記載されている。

10

【0010】

N-置換2-アミノ-4-アルキル-5-アリールペンタン酸およびその誘導体の製造法は、例えば、Helv. Chim. Act., 2003, 86, 8, 2848-2870（これは、

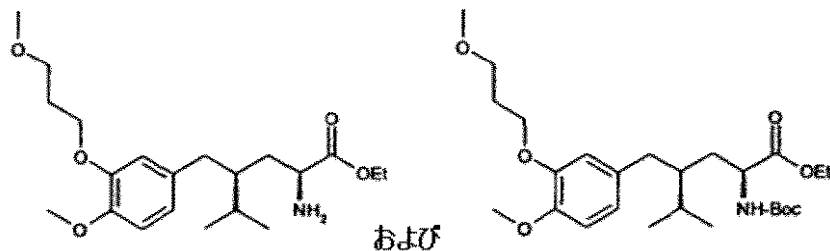
【化1】



20

の化合物をそれぞれ12および13の合成工程で製造している）；Tet. Lett., 2005, 46, 6337-6340に記載されており、これは、

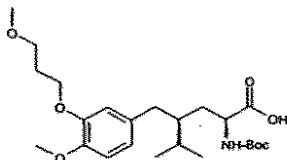
【化2】



30

の化合物をそれぞれ9および10の合成工程で製造しているが、

【化3】



40

を単離せず、中間体として使用し、11の合成工程で製造している。

【0011】

EP-A-1215201において、 δ -アミノ- γ -ヒドロキシ- ω -アリール-アルカンカルボキサミドを得るための別の経路が記載されている。PCT出願EP 2005／009347（WO 2006／024501）において、 δ -アミノ- γ -ヒドロキシ- ω -アリール-アルカンカルボキサミドの製造法がL-ピログルタミン酸から出発して、N-置換2-アミノ-4-アルキル-5-アリールペンタン酸を中間体として使用す

50

ることが記載されている。この方法は確かに有利であるが、N-置換2-アミノ-4-アルキル-5-アリアルペンタン酸中間体の製造は多くの工程が必要であり、さらに改良できる。

【0012】

存在する処理は所望のレニン阻害剤、特に(2S, 4S, 5S, 7S)-2, 7-ジアアルキル-4-ヒドロキシ-5-アミノ-8-アリアル-オクタノイルアミド誘導体を得ることができるが、簡単で効率よい方法でのその製造を確実にする、これらの(2S, 4S, 5S, 7S)-2, 7-ジアアルキル-4-ヒドロキシ-5-アミノ-8-アリアル-オクタノイルアミド誘導体への別の合成経路を提供する必要性がある。

【発明の開示】

10

【0013】

発明の概要

驚くべきことに、今回、レニン阻害剤、特に(2S, 4S, 5S, 7S)-2, 7-ジアアルキル-4-ヒドロキシ-5-アミノ-8-アリアル-オクタノイルアミド誘導体を、高純度のジアステレオマーおよびエナンチオマーにおいて、ならびに中間体としてN-置換2-アミノ-4-アルキル-5-アリアルペンタン酸を使用することによる経済的な方法において得ることができることを見いだした。特に、N-置換2-アミノ-4-アルキル-5-アリアルペンタン酸を製造するための新規処理および新規中間体を使用することにより、レニン阻害剤、特に(2S, 4S, 5S, 7S)-2, 7-ジアアルキル-4-ヒドロキシ-5-アミノ-8-アリアル-オクタノイルアミド誘導体の全合成に対する工程を、処理が既知の処理よりも経済的であるように、かなり減少させ改良させることを見いだした。したがって、中間体としてのN-置換2-アミノ-4-アルキル-5-アリアルペンタン酸および同様のものを得る改良された処理の使用は、このような分子の精製された型の製造法を簡単にする。

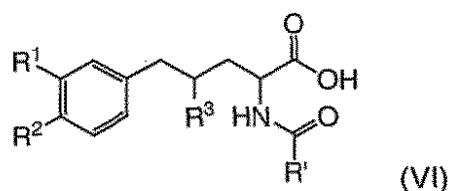
20

【0014】

発明の詳細な説明

第1の局面において、本発明は、式(VI)

【化4】



30

〔式中、

R¹ は水素、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁ - 6 ハロゲンアルキル、C₁ - 6 アルコキシ - C₁ - 6 アルキルオキシまたはC₁ - 6 アルコキシ - C₁ - 6 アルキルであり；

R² は水素、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁ - 4 アルキルまたはC₁ - 4 アルコキシであり；

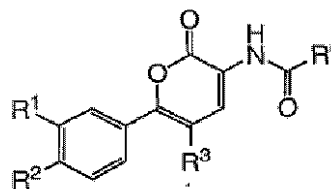
R³ はC₁ - 7 アルキルまたはC₃ - 8 シクロアルキルであり；そして

40

R' はC₁ - 7 アルキル、C₂ - 7 アルケニル、C₃ - 8 シクロアルキル、C₁ - 7 アルコキシ、フェニルまたはナフチル - C₁ - 4 アルキル（それぞれ非置換であるか、またはC₁ - 4 アルキル、O - C₁ - 4 アルキル、OH、C₁ - 4 アルキルアミノ、ジ - C₁ - 4 アルキルアミノ、ハロゲンおよび／またはトリフルオロメチルによりモノー、ジーもしくはトリー置換されている）である〕

で示される化合物またはそれらの塩の製造法であって、開環を行うための、式(V)

【化 5】



(V)

〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R' は式 (V I) に定義のとおりである〕
 で示されるピロン化合物またはそれらの塩の水素化を含む、方法に関する。

10

【0015】

水素化は好ましくは当業者に既知の方法を使用することにより完全な分子における他の機能性を維持するような条件下で実施する。水素化は一般的に不均一触媒または均一触媒、例えば、ウィルキンソン触媒、好ましくは不均一触媒から選択される触媒の存在下で実施する。触媒の例は、ラネーニッケル、パラジウム/C、 $Pd(OH)_2$ (パールマン触媒)、ホウ化ニッケル、白金族金属または白金族金属酸化物、ロジウム、ルテニウムおよび酸化亜鉛、より好ましくはパラジウム/C、白金族金属または白金族金属酸化物、もっとも好ましくはパラジウム/Cを含む。パラジウム/Cが使用されるとき、好ましくは湿気ペースト状、より好ましくは40-60%の湿気ペースト状として使用される。触媒は好ましくは1から20mol%、より好ましくは5から10mol%の量で使用される。反応は大気圧または高水素圧、例えば、2-12bar、例えば5-10bar、より好ましくは8barの圧力で実施できる。高水素圧で反応を行うことが好ましい。水素化は、好ましくは一般的に水素化で使用される不活性溶媒、より好ましくはアルコール溶媒、例えば、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、*sec*-ブタノールおよびイソブタノール、好ましくはエタノール、イソプロパノール、*sec*-ブタノールまたは*n*-ブタノール、もっとも好ましくは*sec*-ブタノール、ならびにこれらの溶媒と水の混合物(可能であるとき)中で実施する。反応時間および温度は、望ましくない副生物の生産なしで最小の時間で完全に反応が起こるように選択される。一般的に反応は、0℃から還流、好ましくは0から100℃、より好ましくは20-80℃、例えば、50-70℃、6時間から48時間、好ましくは10時間から36時間、もっとも好ましくは12時間から24時間、例えば、20時間から24時間で実施できる。

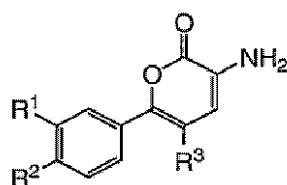
20

30

【0016】

あるいは、式 (V I) の化合物は、開環を行うための、式 (V')

【化 6】



(V')

40

〔式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は式 (V I) に定義のとおりである〕

で示されるピロン化合物またはそれらの塩の水素化により製造できる。水素化は好ましくは化合物 (V) に対して上記と類似条件下で実施する。C(O) R' 基を組み込むため、アミン基を、好ましくは原位置に保護するように無水物を同時にまたは後に使用すべきである。好ましくは、水素化は無水物の存在下で実施される。具体的に、水素化は2-ブタノールおよびBoc-無水物中のパラジウム/Cと一緒に実施できる。

50

【0017】

式(VI)の化合物は当業者に既知のアミド加水分解反応条件下で種類(V)から製造される。アミドの加水分解は、好ましくは、例えば、6MのHClを使用することによる酸条件下、好ましくは高温、例えば、60℃で実施する。

【0018】

置換ピロン化合物(V)および(V')の平面性はピロン環の水素化を1つの面で起こることを可能とし、ラクトンを得ることを可能とし、N-置換3-アミン(C2)、5-アルキル(C4)および6-アリール(C5)の3個の立体中心の適当な立体化学を定める。アリール置換ラクトンはベンジル型であり、水素化分解を介して開環できる。ラクトン中のC5での立体化学が失われる。ピロン環のラクトンへの触媒還元は、N-置換3-アミン(C2)および5-アルキル(C4)の立体化学を限定し、2-アミノ-4-アルキル-5-アリールペンタン酸(アミノ酸)誘導体の可能である立体異性体の数の4種(2S, 4S; 2S, 4R; 2R, 4Rおよび2R, 4S)から2種(2S, 4Sおよび2R, 4R)への減少につながる。

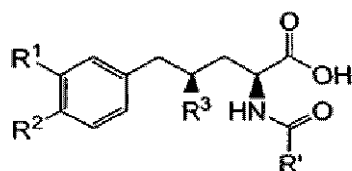
10

【0019】

式(VI)の化合物が特定の立体化学を有するとき、すなわち単一のジアステレオマーとして存在するとき、得られたラセミ体生成物を当業者に既知の方法(例えば、Jacques, J; Collet, A and Wilen, S.H. (1991) 'Enantiomers, Racemates and Resolutions' Reprint, Krieger Publishing Company, Florida ISBN 0-89464-618-4参照)を使用して光学的分割に付することができる。もっとも好ましくは式(VI)の化合物は

20

【化7】



で示される(2S, 4S)異性体として得ることができる。

【0020】

第1の態様において、化合物(VI)の分割は酵素的分割を介して成し遂げる。具体的に、塩基性条件下(例えば、水性LiOH中)でアミドの加水分解をし、ブタ腎臓アシラーゼの使用によりエナンチオ選択的アミンアシル化をする。(2R, 4R)異性体が(2S, 4S)異性体よりも選択的アシル化されるとき、この異性体の遊離アミンは、保護基化学を介して、後で種類(VI)に変換できる。

30

【0021】

式(VI)の化合物は、薬学的に活性な物質、好ましくはレニン阻害剤、例えば、アリスキレンの合成における重要な中間体である。したがって、ある態様において、本発明はまた、薬学的に活性な物質、好ましくはレニン阻害剤、例えば、アリスキレンを製造するための式(VI)の化合物の使用に関する。

【0022】

合成したとき、直接そのままの様々な純度の式(V)のピロン化合物を使用することが可能であるが、精製された生成物を使用することが好ましい。このことが式(VI)の化合物を良い収率および純度で得ることを助ける。粗ピロン生成物の使用は、望ましくないわずかなラクトン、加水分解生成物(触媒試薬からの飽和ラクトン副生物および水の反応から)およびエステル(アルコール溶媒およびラセミ生成物の反応から)の形成を引き起こし得る。

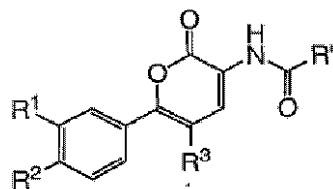
40

【0023】

ピロン自体は、N-置換2-アミノ-4-アルキル-5-アリールペンタン酸の製造および、薬学的に活性な物質、好ましくはレニン阻害剤、例えば、アリスキレンの合成における重要な中間体である。したがって、ある態様において、本発明はまた、式(V)：

50

【化 8】



(V)

〔式中、

10

R^1 は水素、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-6} ハロゲンアルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキルオキシまたは C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキルであり；

R^2 は水素、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシであり；

R^3 は C_{1-7} アルキルまたは C_{3-8} シクロアルキルであり；そして

R' は C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-7} アルコキシ、フェニルまたはナフチル- C_{1-4} アルキル（それぞれ非置換であるか、または C_{1-4} アルキル、 $O-C_{1-4}$ アルキル、 OH 、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ- C_{1-4} アルキルアミノ、ハロゲンおよび／またはトリフルオロメチルによりモノ-、ジ-もしくはトリ-置換されている）である〕

20

で示される化合物またはそれらの塩に関する。

【0024】

好ましい態様において、 R^1 が水素、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキルオキシまたは C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、より好ましくは C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキルオキシ、もっとも好ましくはメトキシプロポキシである。

【0025】

好ましい態様において、 R^2 が水素、ヒドロキシルまたは C_{1-4} アルコキシ、より好ましくは C_{1-4} アルコキシ、もっとも好ましくはメトキシである。

【0026】

好ましい態様において、 R^3 が C_{1-7} アルキル、好ましくは分岐 C_{3-6} アルキル、もっとも好ましくはイソプロピルである。

30

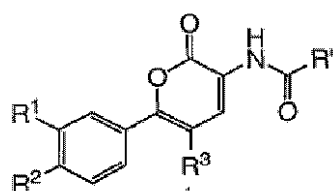
【0027】

好ましい態様において、 R' が C_{1-7} アルキルまたはフェニルである（ここで、フェニルは、好ましくは C_{1-6} アルキルまたはフェニル、もっとも好ましくはメチルまたはフェニルでモノ-またはジ-置換されていてよい）。

【0028】

もっとも好ましくは、式（V）の化合物が下記構造：

【化 9】



(V)

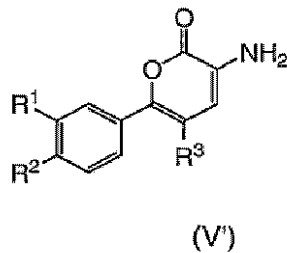
40

を有する。

【0029】

他の態様において、本発明は、式（V'）：

【化 1 0】



〔式中、

10

R^1 、 R^2 および R^3 は式 (V) に定義のとおりである〕
 で示される化合物に関する。

【0030】

好ましい態様において、 R^1 が水素、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキルオキシまたは C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、より好ましくは C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキルオキシ、もっとも好ましくはメトキシプロポキシである。

【0031】

好ましい態様において、 R^2 が水素、ヒドロキシルまたは C_{1-4} アルコキシ、より好ましくは C_{1-4} アルコキシ、もっとも好ましくはメトキシである。

【0032】

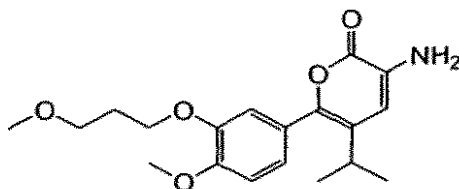
20

好ましい態様において、 R^3 が C_{1-7} アルキル、好ましくは分岐 C_{3-6} アルキル、もっとも好ましくはイソプロピルである。

【0033】

もっとも好ましくは、式 (V') の化合物は下記の構造を有する：

【化 1 1】



30

【0034】

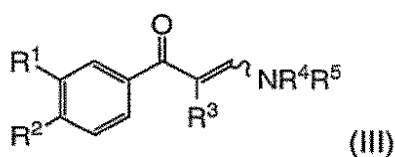
本発明者は下記に詳細に示されている式 (V) の重要な中間体の好都合な製造法を見いだした。この反応工程、単独または適当な組合せのいずれかは、式 (V) の化合物を得るために使用され得る。さらに、下記反応工程、単独または適当な組合せのいずれかは、レニン阻害剤、例えば、アリスキレンの合成で使用され得る。

【0035】

したがって、第 2 の局面において、本発明は、上記式 (V) の化合物の製造法であって、ピロン部分を形成するための閉環を行うために、式 (I I I)

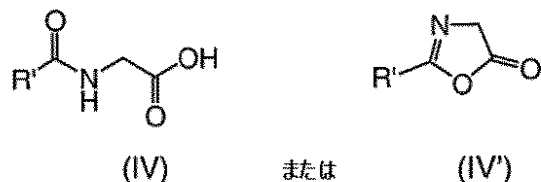
【化 1 2】

40



〔式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は式 (V) の化合物に定義のとおりであり、 R^4 および R^5 は独立して C_{1-6} アルキル、好ましくはメチルまたはエチルである〕
 で示されるエナミン化合物またはそれらの塩を、式 (I V) または (I V')

【化 1 3】



〔式中、R' は式 (V) の化合物に定義のとおりである〕

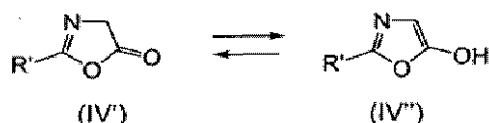
で示されるアミドグリシン誘導体または式 (IV') の互変異性体またはそれらの塩と反応させることを含む方法に関する。この処理工程自体、ならびに式 (III) の化合物はまた本発明の態様を形成する。

10

【0036】

式 (IV') の化合物の互変異性体は一般的に式 (IV'') のエノール互変異性体である。エノール (IV'') およびケト (IV') 互変異性体は平衡である化学種であり、したがって、好都合および簡単なため、この概念により下記式 (IV') の化合物のみの記載が (IV') およびその互変異性体 (IV'') の両方を包含することを意図する。

【化 1 4】



20

【0037】

式 (V) の化合物は、当分野で既知の方法による上記反応の使用により、特に、例えば、Renata Toplak, Jurij Svete and Branko Stanovnik, J. Heterocyclic Chem., 1999, 36, 225-235 (5, 6-二置換-3-(ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2H-ピラン-2-オンおよび他のヘテロ環の合成が記載されている)；またはJurij Svete, Zvonko Cadez, Branko Stanovnik and Miha Tisler; Synthesis, 1990, 1, 70-72 (3-ベンゾイルアミノ-2H-ピラン-2-オンの合成が記載されている)に記載のとおりピラノンの製造法により得ることができる。

30

【0038】

ピロン部分を得るための反応は、好ましくは完全な分子における他の機能性を維持するような条件下で実施する。化合物 (III) の化合物 (V) へのアミドグリシン誘導体 (IV) との反応による変換は、一般的に酸無水物、好ましくは低沸点の酸無水物、例えば、20 から 200 °C の沸点を有するものの存在下で実施する。酸無水物の好ましい例は、酢酸無水物、プロピオン酸無水物、イソ酪酸無水物、n-酪酸無水物およびトリメチル酢酸無水物、より好ましくは酢酸無水物を含む。酸無水物は化学量論的に使用できるか、または溶媒 (そのまま) として、好ましくは2から200当量、より好ましくは2から10当量で使用される。化合物 (III) とアミドグリシン誘導体 (IV) の反応は通常、不活性雰囲気下、例えば、窒素またはアルゴン下で実施する。反応は不活性溶媒、より好ましくはテトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、クロロベンゼン、トルエン、フェニルエタン、キシレン、もっとも好ましくはトルエン中で実施できる。反応時間および温度は、望ましくない副生物の生産なしで最小の時間で完全に反応が起こるように選択される。一般的に反応は、0 °C から還流、好ましくは20から200 °C、より好ましくは50から180 °C、例えば、100から140 °C、10分から3時間、好ましくは20分から2時間、もっとも好ましくは30分から50分、例えば、40分で実施できる。

40

【0039】

式 (IV) のアミドグリシン誘導体は、0.9 から10当量、好ましくは1.0 から1.5当量、例えば、1.1当量の量で使用できる。このようなアミドグリシン誘導体は、

50

供給者、例えば、A l d r i c h、F l u k aまたはA c r o sから購入できるか、または、グリシンアミンにおける簡単なペプチド化学により得ることができる。変換において使用される式 (I V) のアミドグリシン誘導体は、R ' の好ましい態様が上記化合物 (V) に記載のとおりである全ての適当なアミドグリシン誘導体から選択できる。もっとも好ましくは、式 (I V) のアミドグリシン誘導体は、馬尿酸またはN-アセチルグリシンである。

【0040】

あるいは、化合物 (I I I) の化合物 (V) への変換はアミドグリシン誘導体 (I V ') との反応により達成できる。化合物 (I I I) の化合物 (V) へのアミドグリシン誘導体 (I V ') との反応による変換は通常、不活性雰囲気下、例えば、窒素またはアルゴン下で実施する。該反応は、不活性溶媒、より好ましくはテトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、クロロベンゼン、トルエン、フェニルエタン、キシレン、もっとも好ましくはトルエン中で実施できる。反応時間および温度は、望ましくない副生物の生産なしで最小の時間で完全に反応が起こるように選択される。一般的に反応は、0℃から還流、好ましくは20から200℃、より好ましくは50から180℃、例えば、100から140℃、10分から3時間、好ましくは20分から2時間、もっとも好ましくは40分から1時間、例えば、1時間で実施できる。

【0041】

上記式 (I V ') のアミドグリシン誘導体は0.9から10当量、好ましくは1.0から1.5当量、例えば、1.1当量の量で使用され得る。変換において使用される式 (I V ') のアミドグリシン誘導体は、R ' の好ましい態様が上記化合物 (V) に記載のとおりである、全ての適当なアミドグリシン誘導体から選択できる。

【0042】

一般的に、式 (I V ') のアミドグリシン誘導体は、酸無水物、好ましくは低沸点の酸無水物、例えば、20から200℃の沸点を有するものの存在下で、および弱塩基の存在下で式 (I V) の化合物から形成できる。酸無水物の好ましい例は、酢酸無水物、プロピオン酸無水物、イソ酪酸無水物、n-酪酸無水物およびトリメチル酢酸無水物、より好ましくは酢酸無水物を含む。酸無水物は化学量論的に使用できるか、または溶媒（そのまま）として、好ましくは2から200当量、より好ましくは2から10当量で使用される。塩基の好ましい例は、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N, N-ジエチルメチルアミン、N, N-ジメチルエチルアミン、もっとも好ましくはトリエチルアミンを含む。一般的に反応は0℃から100℃、好ましくは0から50℃、より好ましくは10から30℃、例えば、20から30℃、10分から3時間、好ましくは20分から2時間、もっとも好ましくは30分から50分、例えば、30分で実施できる。もっとも好ましくは式 (I V ') のアミドグリシン誘導体はN-アセチルグリシン由来2-メチル-4H-オキサゾール-5-オンである。

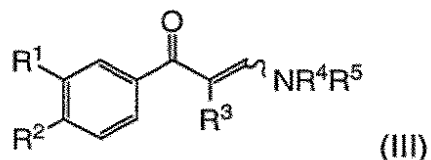
【0043】

生成物 (V) はさらなる変換のためにそのまま使用できるが、好ましくは精製する。好ましくは、適当な溶媒、例えば、アルコールまたはアルコールおよび炭化水素の混合物、例えば、イソプロパノールおよびイソプロパノール/ヘプタン中のトリチュレーションにより単離できる。

【0044】

エナミン自体はN-置換2-アミノ-4-アルキル-5-アリールペンタン酸の製造、例えば、薬学的に活性な物質、好ましくはレニン阻害剤、例えば、アリスキレンの合成における重要な中間体である。したがって、ある態様において、本発明はまた、式 (I I I) :

【化 15】



〔式中、

R^1 は水素、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-6} ハロゲンアルキル、 C_{1-6} アルコキシ
 $-C_{1-6}$ アルキルオキシまたは C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキルであり；

R^2 は水素、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシであ
 り；

R^3 は C_{1-7} アルキルまたは C_{3-8} シクロアルキルであり；そして

R^4 および R^5 は独立して C_{1-6} アルキルである〕

で示される化合物またはそれらの塩に関する。

【0045】

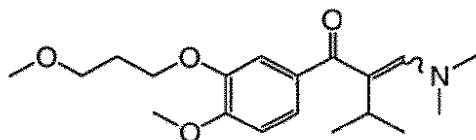
R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 に対する好ましい態様は式 (V) の化合物に定義のとおり
 である。

好ましい態様において、 R^4 および R^5 が独立してメチル、エチル、イソプロピル、 n -
 プロピルまたは n -ブチル、より好ましくはメチルまたはエチル、もっとも好ましくは
 メチルである。好ましくは R^4 および R^5 が同じである。

【0046】

もっとも好ましくは、式 (III) の化合物は下記構造：

【化 16】



を有する。

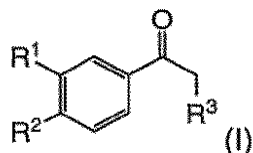
【0047】

本発明者は下記に詳細に示されている式 (III) の重要な中間体の好都合な製造法を
 見いだした。この反応工程、単独または適当な組合せのいずれかは、レニン阻害剤、例え
 ば、アリスキレンの合成で使用され得る。

【0048】

したがって、第 3 の局面において、本発明は、上記式 (III) の化合物の製造法であ
 って、エナミン部分を形成するため、式 (I)

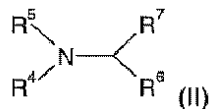
【化 17】



〔式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は式 (V) の化合物に定義のとおりである〕

で示されるアリールケトンまたはそれらの塩を、式 (II)

【化 18】



〔式中、 R^4 および R^5 は式 (III) の化合物に定義のとおりであり； R^6 および R^7

は独立して $O-C_{1-6}$ アルキルまたは NR^4R^5 である]

で示されるアミンまたはそれらの塩と反応させることを含む方法に関する。この処理工程自体はまた本発明の態様を形成する。それぞれの存在での R^4 は同じかまたは異なっていてよい。それぞれの存在での R^5 は同じかまたは異なっていてよい。

【0049】

式(I I I)の化合物は、当業者に既知の方法により、特に適当なケトンを使用するエナミンの製造法にしたがって、上記反応の使用により得ることができる。例示的方法はJurij Svete, Zvonko Cadez, Branko Stanovnik and Miha Tisler, Synthesis, 1990, 1, 70-72 (3-ベンゾイルアミノ-2H-ピラン-2-オンの合成を記載している); Harry Wasserman and Jeffrey Ives, J. Org. Chem., 1985, 50, 3573-3580 (エナミノケトン
10を形成するための α -ブトキシピス(ジメチルアミノ)メタンとケトンの反応および続く α -ジケトンへの反応を記載している); John Gupton, Keith Krumpke, Bruce Burnham, Kate Dwornik et al, Tetrahedron, 1998, 54, 5075-5088 (置換ピロールを得るための、N-, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(DMF DMA)を使用するアルキルフェノンのエナミノカルボニル誘導体の合成および β -クロロエナールへの変換、続くエチルN-置換グリシネートの凝縮を記載している); J. Org. Chem., 1978, 43, 21, 4248-4250 (DMF DMAとアセトフェノン試薬のアリール誘導体の反応が記載されている); またはTetrahedron, 1994, 50, 7, 2255-2264 (DMF DMAと単一のアリールケトン試薬の反応が記載されている)に記載されているものを含む。

【0050】

エナミン部分を得るための反応は、好ましくは完全な分子における他の機能性を維持するような条件下で実施する。反応は通常、不活性雰囲気下、例えば窒素またはアルゴン下で実施する。反応はそのまま、または、なんらかの不活性溶媒、好ましくは適当な溶媒、例えば、ハロゲン化炭化水素、例えば、塩化メチレン; エーテル、例えば、THF、TBME、またはジオキサン; または芳香族性溶媒、例えば、ベンゼン、クロロベンゼン、トルエン、フェニルエタン、キシレン中で実施できる。好ましくは溶媒はトルエンである。反応時間および温度は、望ましくない副生物の生産なしで最小の時間で完全に反応が起こるように選択される。一般的に反応は、 $0^{\circ}C$ から還流、好ましくは 20 から $200^{\circ}C$ 、より好ましくは 60 から $130^{\circ}C$ 、例えば、 80 から $110^{\circ}C$ 、6時間から48時間、好ましくは10時間から36時間、もっとも好ましくは12時間から24時間、例えば、 20
30から24時間で実施できる。

【0051】

ある態様において、式(I I)のケトンと R^6 および R^7 が独立して NR^4R^5 であり、そして R^4 および R^5 が C_{1-6} アルキル、好ましくは両方がメチルまたはエチルである式(I)のアミンを反応するとき、該反応は好ましくは塩基の存在下で実施する。もっとも好ましくは式(I)のアミンはトリス(ジメチルアミノ)メタンである。この態様において使用される好ましい塩基は、好ましくは10から50mol%、より好ましくは10mol%のトリエチルアミンである。

【0052】

他の態様において、式(I I)のケトンと R^4 および R^5 が独立して C_{1-6} アルキル
40、好ましくは両方がメチルまたはエチルであり; R^6 および R^7 が両方が $O-C_{1-6}$ アルキルである式(I)のアミンを反応するとき、該反応はまた塩基の存在下で実施する。もっとも好ましくは式(I)のアミンはジメチルホルムアミドジメチルアセタールである。この態様において使用される好ましい塩基は、好ましくは2当量のLDAである。

【0053】

他の態様において、式(I I)のケトンと R^6 が $O-C_{1-6}$ アルキルであり、そして R^7 が NR^4R^5 であり、 R^4 および R^5 が C_{1-6} アルキル、好ましくは両方がメチルまたはエチルである式(I)のアミンを反応するとき、該反応は好ましくは塩基の存在下で実施する。もっとも好ましくは式(I)のアミンは、プレデレク試薬{tert-ブトキシピス(ジメチルアミノ)メタン}である。
50

【0054】

生成物（ⅠⅠⅠ）はさらなる変換のためにそのまま使用できるか、または一般の手段により精製できる。好ましくは、化合物（ⅠⅠⅠ）はそのまま使用する。

【0055】

変換で使用される式（ⅠⅠ）のアミンは、 R^4 および R^5 の好ましい態様が上記化合物（ⅠⅠⅠ）に記載のとおりである上記定義下の適当なアミンから選択できる。

【0056】

好ましい態様において、 R^6 が NR^4R^5 である（ここで、 R^4 および R^5 に対して好ましい定義が独立して上記化合物（ⅠⅠⅠ）に対する記載と同じである）。他の好ましい態様において、 R^6 が $O-C_{1-4}$ アルキル、例えば、 O -メチル、 O -エチル、 O -イソプロピル、 O - n -プロピル、 O -tert-ブチルまたは O - n -ブチル、より好ましくは O -メチルまたは O -tert-ブチルである。

10

【0057】

好ましい態様において、 R^7 が NR^4R^5 である（ここで、 R^4 および R^5 に対する好ましい定義が独立して上記化合物（ⅠⅠⅠ）に対する記載と同じである）。他の好ましい態様において、 R^7 が $O-C_{1-4}$ アルキル、例えば、 O -メチル、 O -エチル、 O -イソプロピル、 O - n -プロピル、 O -tert-ブチルまたは O - n -ブチル、より好ましくは O -メチルまたは O -tert-ブチルである。

20

R^6 および R^7 は同じまたは異なっていてよい。それらが異なるとき、1個が NR^4R^5 であり、そしてもう一方が $O-C_{1-6}$ アルキルであることが好ましい。

【0058】

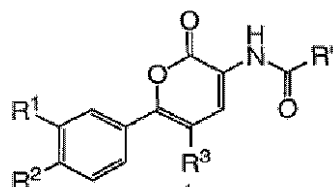
式（ⅠⅠ）のアミンの好ましい例は、ブレデレク試薬 {tert-ブトキシビス（ジメチルアミノ）メタン}、メトキシビス（ジメチルアミノ）メタン、トリス（ジメチルアミノ）メタンおよびジメチルホルムアミドジメチルアセタールを含む。ある態様において、式（ⅠⅠ）のアミンは、もっとも好ましくはブレデレク試薬である。他の態様において、式（ⅠⅠ）のアミンは、もっとも好ましくはトリス（ジメチルアミノ）メタンである。さらに他の態様において、式（ⅠⅠ）のアミンはもっとも好ましくはN，N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（DMFDMA）である。式（ⅠⅠ）のアミンを1.0から10当量、好ましくは1.5から5当量、例えば、3当量の量で使用できる。さらなる量の試薬を、変換を増加するために、例えば、1、2または3当量を加えることができる。該アミンは供給者、例えば、Aldrich、FlukaまたはAcrosから購入できるか、または、例えば、J. Org. Chem., 1985, 50, 3573-3580に記載の製造法にしたがって得ることができる。

30

【0059】

あるいは、式（Ⅴ）の化合物は単離なしで式（Ⅰ）および（ⅠⅠ）の化合物から製造できる。したがって、第4の態様において、本発明は、式（Ⅴ）

【化19】



(V)

40

〔式中、 R^1 は水素、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-6} ハロゲンアルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキルオキシまたは C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、好ましくは C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキルオキシであり；

R^2 は水素、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシ、好ましくは C_{1-4} アルコキシであり；

50

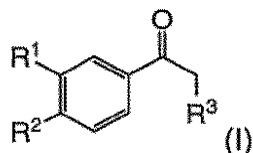
R^3 は $C_1 - 7$ アルキルまたは $C_3 - 8$ シクロアルキル、好ましくは分岐 $C_3 - 6$ アルキルであり；そして

R' は $C_1 - 7$ アルキル、 $C_2 - 7$ アルケニル、 $C_3 - 8$ シクロアルキル、 $C_1 - 7$ アルコキシ、フェニルまたはナフチル- $C_1 - 4$ アルキル（それぞれ非置換であるか、または $C_1 - 4$ アルキル、 $O - C_1 - 4$ アルキル、 OH 、 $C_1 - 4$ アルキルアミノ、ジ- $C_1 - 4$ アルキルアミノ、ハロゲンおよび／またはトリフルオロメチル、好ましくは $C_1 - 6$ アルキルまたはフェニルによりモノ-、ジ-もしくはトリ-置換されている）である]

で示される化合物またはそれらの塩の製造法であって、

a) 式 (I)

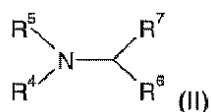
【化 2 0】



[式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は式 (V) の化合物に定義のとおりである]

で示されるアリールケトンまたはそれらの塩を、式 (II)

【化 2 1】

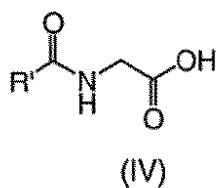


[式中、 R^4 および R^5 は独立して $C_1 - 6$ アルキル、好ましくは両方がメチルまたはエチルであり； R^6 および R^7 は独立して $NR^4 R^5$ または $O - C_1 - 6$ アルキルである]

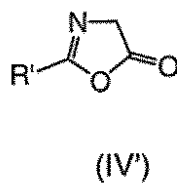
で示されるアミンまたはそれらの塩と反応させ；

b) 次に式 (IV) または (IV')

【化 2 2】



または



[式中、 R' は式 (V) の化合物に定義のとおりである]

で示されるアミドグリシン誘導体または式 (IV') の互変異性体と反応させることを含む方法に関する。

【0060】

式 (I) の化合物は市販により得ることができ、例えば、イソバレロフェノンは F l u k a から購入できる。あるいは、式 (I) の化合物は、当分野で既知の方法により、特に適当な市販により入手できるアリールアルデヒドを使用してスキーム 1 で下記概説にしたがって製造できる。

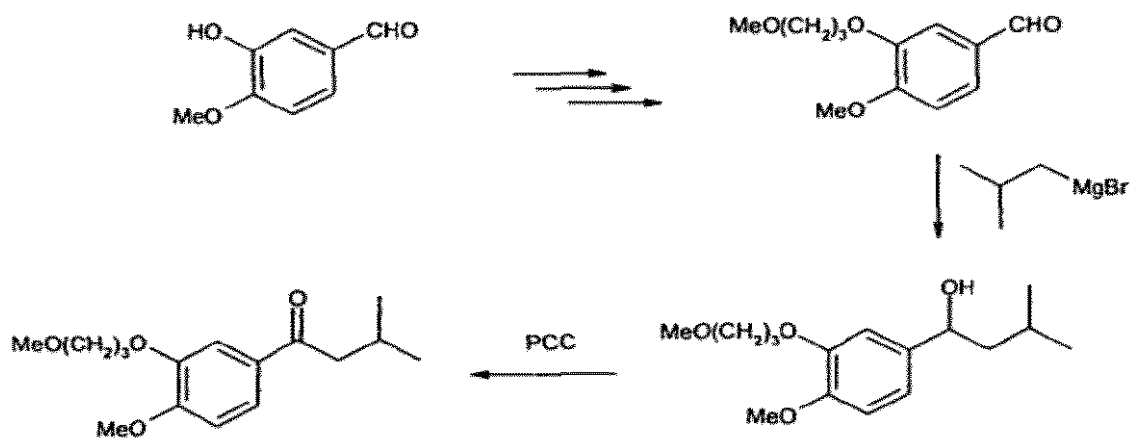
10

20

30

40

【化 2 3】



10

スキーム 1：式（I）の化合物の例示的な製造法

【0061】

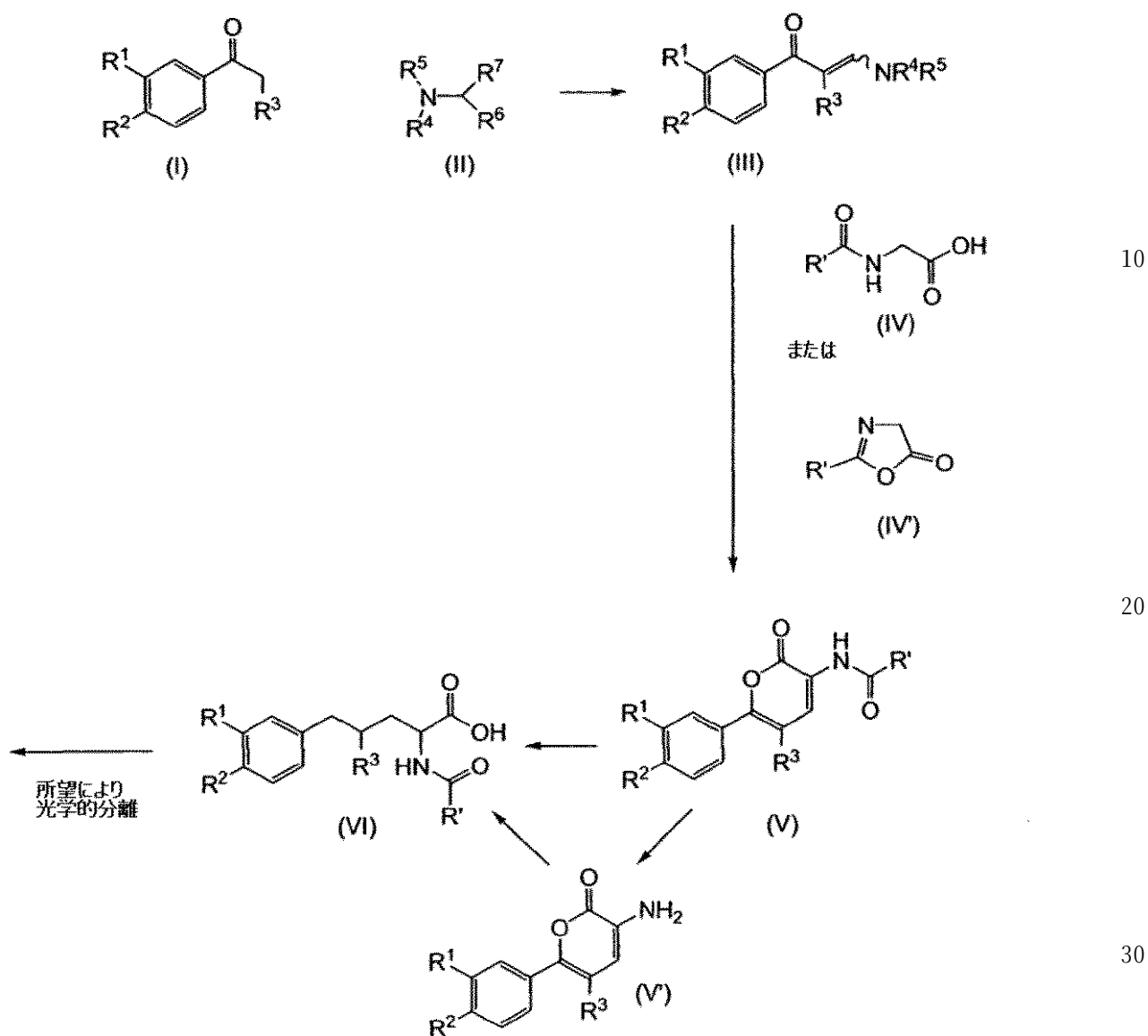
例示的な方法はHelv. Chim. Act., 2003, 86, 8, 2003に記載のものを含み、最終酸化工程は例えば、J. Org. Chem., 1995, 60, 2267 - 2270を含む。

20

【0062】

本発明により包含される完全な合成は、スキーム 2 に記載する。

【化 2 4】



スキーム 2：式 (V I) の化合物への完全な変換

【0063】

矢印により示されるそれぞれの変換は単回工程で実施できる。あるいは、化合物 (I) から出発する完全な変換は、生成物のさらなる精製なしでワンポット合成として完全にまたは部分的に実施できる。好ましくは化合物 (I) から生成物 (V) への変換をワンポット合成で実施する。好ましくは化合物 (V) を単離し、好ましくは変換の実施前にさらなる精製を実施し、化合物 (V I) を得る。

【0064】

上記それぞれの方法工程はレニン阻害剤、例えば、アリスキレンの製造法で個々に使用できる。好ましくは本工程は、レニン阻害剤、例えば、アリスキレンを製造するために、1 個またはそれ以上、もっとも好ましくは全ての組合せで使用できる。

【0065】

これらの合成工程は、とりわけレニン阻害剤、例えば、アリスキレンの合成のための、重要な中間体 (I I I) および (V) を介して処理することによる、既知よりも少ない合成工程を使用する効率よい経済的な方法における多くの可能な合成経路に対する中心的な中間体を発見した、式 (V I) の化合物を製造することが可能であることを示す。したがって、これらの式 (I I I) および (V) の化合物またはそれらの塩、ならびにそれらの

合成が本発明の特に好ましい態様を形成する。

【0066】

レニン阻害剤、例えば、アリスキレンの式(VI)の化合物からの製造法の1つがPCT出願EP2005/009347(WO2006/024501)に記載されており、これらの中間体を式(VII)の化合物として記載されている。

【0067】

下記は、本発明の新規中間体および合成工程を記載するために使用する様々な用語を定義する。これらの定義は、本明細書において使用される1つ、1つ以上または全ての一般的な表現または記号を置き換えることにより、故に本発明の好ましい態様を生じることにより、好ましくは個々にまたはより大きな基の一部として具体的な例で別の意味に限定されていない限り、本明細書を通してそれらが使用されるときに適用される。

10

【0068】

“低級”または“C₁ - C₇”なる用語は、最大7個まで(7を含む)、とりわけ最大4個まで(4を含む)の炭素原子を有する部分であって、分岐(1回またはそれ以上)または直鎖であり、末端または非末端炭素を介して結合している部分である。低級またはC₁ - C₇アルキルは、例えば、n-ペンチル、n-ヘキシルもしくはn-ヘプチルまたは好ましくはC₁ - C₄アルキル、とりわけメチル、エチル、n-プロピル、sec-プロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルである。

【0069】

ハロまたはハロゲン好ましくはフルオロ、クロロ、ブロモまたはヨード、もっとも好ましくはフルオロ、クロロまたはブロモであり；ハロが記載されているとき、これは1個またはそれ以上(例えば、3個まで)のハロゲン原子が、例えば、トリフルオロメチル、2, 2-ジフルオロエチルまたは2, 2, 2-トリフルオロエチルのようなハロ-C₁ - C₇アルキルに存在することを意味することができる。

20

【0070】

アルキルは好ましくは20個までの炭素原子を有し、より好ましくはC₁ - C₇アルキルである。アルキルは直鎖または分岐(1回または所望により複数回)である。より好ましくはメチルである。

【0071】

ハロゲンアルキルは直鎖または分岐であってよく、好ましくは1から4個のC原子、とりわけ1または2個のC原子を含む。例はフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、2-クロロエチルおよび2, 2, 2-トリフルオロエチルである。

30

【0072】

分岐アルキルは好ましくは3から6個のC原子を含む。例はi-プロピル、i-およびt-ブチルならびにペンチルおよびヘキシルの分岐異性体である。

【0073】

シクロアルキルは好ましくは3から8個の環炭素原子を含み、3または5個がとりわけ好ましい。いくつかの例はシクロプロピル、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オクチルである。シクロアルキルは所望により1個またはそれ以上の置換基、例えば、アルキル、ハロ、オキソ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、チオール、アルキルチオ、ニトロ、シアノ、ヘテロシクリルなどにより置換されていてよい。

40

【0074】

アルケニルは、二重結合を含み、好ましくは2から12個のC原子、とりわけ好ましくは2から8個のC原子を含む、直鎖または分岐アルキルであってよい。特に好ましくは直鎖C₂ - C₄アルケニルである。アルキル基のいくつかの例は、エチルおよびプロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、テトラデシル、ヘキサデシル、オクタシルおよびエイコシル(これらはそれぞれ二重結合を含む)の異性体である。とりわけ好ましくはアリルである。

50

【0075】

アルキルアミノおよびジアルキルアミノは直線または分岐であってよい。いくつかの例はメチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、およびジエチルアミノである。

【0076】

アルコキシアルキルオキシは直線または分岐であってよい。アルコキシ基は好ましくは1から4個、とりわけ1または2個のC原子を含み、そしてアルキルオキシ基は好ましくは1から4個のC原子を含む。例はメトキシメチルオキシ、2-メトキシエチルオキシ、3-メトキシプロピルオキシ、4-メトキシブチルオキシ、5-メトキシペンチルオキシ、6-メトキシヘキシルオキシ、エトキシメチルオキシ、2-エトキシエチルオキシ、3-エトキシプロピルオキシ、4-エトキシブチルオキシ、5-エトキシペンチルオキシ、6-エトキシヘキシルオキシ、プロピルオキシメチルオキシ、ブチルオキシメチルオキシ、2-プロピルオキシエチルオキシおよび2-ブチルオキシエチルオキシである。

10

【0077】

アルコシアルキルは直線または分岐であってよい。アルコキシ基は好ましくは1から4個、とりわけ1または2個のC原子を含み、そしてアルキル基は好ましくは1から4個のC原子を含む。例はメトキシメチル、2-メトキシエチル、3-メトキシプロピル、4-メトキシブチル、5-メトキシペンチル、6-メトキシヘキシル、エトキシメチル、2-エトキシエチル、3-エトキシプロピル、4-エトキシブチル、5-エトキシペンチル、6-エトキシヘキシル、プロピルオキシメチル、ブチルオキシメチル、2-プロピルオキシエチルおよび2-ブチルオキシエチルである。

20

【0078】

アルコキシは直線または分岐であってよく、そして好ましくは1から4個のC原子を含む。例はメトキシ、エトキシ、n-およびi-プロピルオキシ、n-、i-およびt-ブチルオキシ、ペンチルオキシならびにヘキシルオキシである。

【0079】

非置換または置換アリールは、好ましくは6から22個の炭素原子を有する単または多環式、とりわけ単環式、二環式または三環式アリール部分、とりわけフェニル（とても好ましい）、ナフチル（とても好ましい）、インデニル、フルオレニル、アセナフチレニル、フェニレニルまたはフェナントリルであり、そして、非置換であるか、または、好ましくは独立してC₁-C₇-アルキル、C₁-C₇-アルケニル、C₁-C₇-アルキニル、ハロ-C₁-C₇-アルキル、例えば、トリフルオロメチル、ハロ、とりわけフルオロ、クロロ、ブロモまたはヨード、ヒドロキシ、C₁-C₇-アルコキシ、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、フェニル-もしくはナフチル-C₁-C₇-アルコキシ、C₁-C₇-アルカノイルオキシ、フェニル-もしくはナフチル-C₁-C₇-アルカノイルオキシ、アミノ、モノ-もしくはジ-（C₁-C₇-アルキル、フェニル、ナフチル、フェニル-C₁-C₇-アルキル、ナフチル-C₁-C₇-アルキル、C₁-C₇-アルカノイルおよび/またはフェニル-もしくはナフチル-C₁-C₇-アルカノイル）-アミノ、カルボキシ、C₁-C₇-アルコキシカルボニル、フェノキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル、フェニル-C₁-C₇-アルキルオキシカルボニル、ナフチル-C₁-C₇-アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-モノ-もしくはN、N-ジ-（C₁-C₇-アルキル、フェニル、ナフチル、フェニル-C₁-C₇-アルキルおよび/またはナフチル-C₁-C₇-アルキル）-アミノカルボニル、シアノ、スルホ、スルファモイル、N-モノ-もしくはN、N-ジ-（C₁-C₇-アルキル、フェニル、ナフチル、フェニル-C₁-C₇-アルキルおよび/またはナフチル-C₁-C₇-アルキル）-アミノスルホニルおよびニトロからなる群から選択される、1個またはそれ以上、とりわけ1から3個の部分により置換されている。

30

40

【0080】

塩が当業者が容易に理解できる化学理由のために除去されないとき、塩はとりわけ式V Iの化合物の薬学的に許容される塩または一般に上記の何れかの中間体の塩である。それらは塩形成基、例えば、塩基性または酸性基が存在するとき形成でき、例えば、pH 4か

50

ら 10 の水溶液において、少なくとも部分的に解離された形態で存在できるか、またはとりわけ固体、とりわけ結晶形で単離できる。

【0081】

このような塩は、例えば、好ましくは有機または無機塩基と式 V I の化合物または本明細書に記載の何れかの中間体と酸性カルボキシ基からの塩基付加塩、とりわけ薬学的に許容される塩として形成される。無機塩基の適当な金属イオンは、例えば、アルカリまたはアルカリ土類金属、例えば、ナトリウム、カリウム、マグネシウムまたはカルシウム塩である。適当な有機塩基は、例えば、アンモニアまたは適当な有機アミンとのアンモニウム塩、例えば、三級モノアミン、例えば、トリエチルアミンまたはトリ（2-ヒドロキシエチル）アミン、またはヘテロ環式塩基、例えば、N-エチルピペリジンまたは N, N'-ジメチルピペラジンである。

10

【0082】

正に荷電したラジカル、例えば、アミノが存在するとき、塩はまた酸とで形成し得る。このような塩は、例えば、好ましくは有機酸または無機酸との酸付加塩として形成する。適当な無機酸は、例えば、ハロゲン酸、例えば塩酸、硫酸またはリン酸である。適当な有機酸は、例えば、カルボキシル酸、ホスホン酸、スルホン酸もしくはスルファミン酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、乳酸、フマル酸、コハク酸、クエン酸、アミノ酸、例えば、グルタミン酸もしくはアスパラギン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、メチルマレイン酸、安息香酸、メタン-もしくはエタン-スルホン酸、エタン-1, 2-ジスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、1, 5-ナフタレンジスルホン酸、N-シクロヘキシルスルファミン酸、N-メチル-、N-エチル-もしくはN-プロピル-スルファミン酸、または他の有機プロトン酸、例えばアスコルビン酸である。

20

【0083】

塩基性基および酸性基が同じ分子中に存在するとき、式 V I の化合物または本明細書に記載の全ての中間体はまた内部塩を形成し得る。

【0084】

式 V I の化合物または本明細書に記載の何れかの中間体の単離または精製目的のために、薬学的に許容されない塩、例えば、ピクリン酸塩または過塩素酸塩もまた使用できる。治療的使用のために、（適用可能であれば医薬製剤に包含されて）式 V I の薬学的に許容される塩または遊離化合物のみを使用し、したがって少なくとも式 V I の化合物の場合において、これらが好ましい。

30

【0085】

遊離形および、例えば化合物またはそれらの塩の精製または同定における、中間体として使用できる塩を含む塩形の、化合物と中間体との密接な関係を考慮して、上記および下記の“化合物”、“出発物質”および“中間体”、とりわけ式 V I の化合物への言及は、他に記載のない限り、適当におよび好都合に、1種またはそれ以上のそれらの塩、または、対応する遊離化合物、中間体または出発物質および1種またはそれ以上のそれらの塩の混合物（これらそれぞれのすべての溶媒和物、式 V I の化合物のエステルまたはアミドのような代謝前駆体、またはこれらの1種またはそれ以上の塩を含む）と言及するものとしてもまた理解されるべきである。異なる結晶形を得ることができ、それも含む。

40

【0086】

複数形を化合物、出発物質、中間体、塩、医薬製剤、疾患、障害などで使用するとき、これは1種（好ましい）またはそれ以上の化合物、塩、医薬製剤、疾患、障害などを意味することを意図し、単数形または明確でない冠詞を使用するとき、これは好ましくは“1”のみを好ましくは意味するが、複数を排除しないことを意図する。

【0087】

出発物質はとりわけ本明細書に記載の式 I、I I および／または I V の化合物であり、中間体はとりわけ式 I I I および／または V の化合物である。

【0088】

本発明はまた上記式 I I I および V の中間体の上記それらそれぞれの前駆物質からの合

50

成方法であって、式 V I の化合物および／または薬学的に活性な物質、とりわけレニン阻害剤、もっとも好ましくはアリスキレンに至る一連の単一工程、該工程の 1 つを超えるまたは全工程を含む方法、式 V I の化合物に至る一連の単一工程、該工程の 1 つを超えるまたは全工程を含む方法、および／または薬学的に活性な化合物、例えば、レニン阻害剤、とりわけアリスキレンの合成におけるそれらの使用に関する。

【0089】

一般的な反応条件

単反応の場合における可能な制限について当業者の知識にしたがって、具体的に上記または下記の反応条件が好ましいが、下記のものは上記および下記のすべての処理に一般的に適用する：

【0090】

上記および下記の任意の反応において、保護基は、たとえ具体的に記載がなくても、ある反応への参加を意図しない官能基の保護のために、適当にまたは所望により使用され得、それらは適当なまたは所望の工程で導入および／または除去できる。したがって、保護および／または脱保護の明確な記載のない反応が本明細書に記載されているとき、保護基の使用を含む反応が可能であるとして含まれる。

【0091】

他に示す内容がない限り、本明細書の範囲内において、式 V I の特に所望の最終生成物の構成要素でない容易に除去できる基のみを“保護基”と呼ぶ。このような保護基による官能基の保護、保護基それ自体、およびこれらの導入および除去のための適当な反応は、例えば標準参考資料、例えば J. F. W. McOmie, “Protective Groups in Organic Chemistry”, Plenum Press, London and New York 1973, in T. W. Greene and P. G. M. Wuts, “Protective Groups in Organic 合成 alternatively, Third edition, Wiley, New York 1999, in “The Pep-tides alternatively; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, in “Methoden der organischen Chemie” (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15 /1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, in H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, “Aminosaeuren, Peptide, Proteine” (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, および in Jochen Lehmann, “Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate” (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974 (これら全てを出典明示により包含する)に記載されている。保護基の特徴は、それらが容易に（すなわち不要な二次反応の発生なしに）例えば加溶媒分解、還元反応、光分解により、または別法として生理学的条件下（例えば酵素的切断による）、除去できることである。保護基が異なる工程で選択的に除去できるが、他の保護基はそのまま維持されるように、異なる保護基を選択できる。対応する代案は当業者により上記標準参考資料または本明細書の記載もしくは実施例で得られるものから容易に選択できる。

【0092】

上記すべての処理工程は、それ自体既知の反応条件下、好ましくはここに特に記載の条件下、慣用的に、溶媒または希釈剤、好ましくは使用する試薬およびそれらの溶解物に非活性である溶媒または希釈剤の、非存在下または存在下、触媒、縮合または中和剤例えばイオン交換体、例えば、例えば H^+ 形態の陽イオン交換体の存在下、反応および／または反応物の性質に依存して、低温、常温、または高温、例えば約 $-100^{\circ}C$ から約 $190^{\circ}C$ の温度範囲、好ましくは約 $-80^{\circ}C$ から約 $150^{\circ}C$ 、例えば -80 から $-60^{\circ}C$ 、室温で、 -20 から $40^{\circ}C$ または還流温度で、大気圧下または密封容器中、適当なとき圧力下、および／または不活性雰囲気下、例えばアルゴンまたは窒素雰囲気下で行うことができる。

【0093】

特定の反応に適当な溶媒は、具体的に記載のものを含むか、または、例えば処理の記載において他に記載がない限り、水、エステル、例えば低級アルキル-低級アルカン酸塩、

10

20

30

40

50

例えば酢酸エチル、エーテル、例えば脂肪族エーテル、例えばジエチルエーテル、または環状エーテル、例えばテトラヒドロフランまたはジオキサン、液体芳香族性炭化水素、例えばベンゼンまたはトルエン、アルコール、例えばメタノール、エタノールまたは1-もしくは2-プロパノール、亜硝酸塩、例えばアセトニトリル、ハロゲン化炭化水素、例えば塩化メチレンまたはクロロホルムのような、酸アミド、例えばジメチルホルムアミドまたはジメチルアセトアミド、塩基、例えばヘテロ環式窒素塩基、例えばピリジンまたはN-メチルピロリジン-2-オン、カルボン酸無水物、例えば低級アルカン酸無水物、例えば無水酢酸、環状、直鎖または分岐鎖炭化水素、例えばシクロヘキサン、ヘキサンまたはイソペンタン、またはそれらの混合物、例えば水性溶液から選択され得る。このような溶媒混合物はまた、例えばクロマトグラフィーまたは分離法による後処理に使用し得る。必要または所望のとき、水非含有または無水溶媒を使用し得る。

10

【0094】

所望のとき、とりわけ所望の化合物または中間体を単離するための反応混合物の後処理は慣用の処理および例えば、限定しないが、抽出、中和、結晶化、クロマトグラフィー、蒸発、乾燥、濾過、遠心などを含む群から選択される工程に従う。

【0095】

本発明はまた、処理の任意の工程での中間体として得られる化合物を出発物質として使用して残りの処理工程を行うか、または出発物質を反応条件下で形成するか、または誘導体の形態、例えば保護された形態または塩形態で使用するか、または本発明の処理により得られる化合物を該処理条件下で製造し、さらに、その場で処理する、処理の形態に関する。本発明の処理において、好ましいとして記載の式VIの化合物をもたらし出発物質を好ましくは使用する。特に好ましくは実施例の記載と同一または類似である反応条件である。本発明はまた、本明細書に記載の新規出発化合物および中間体、とりわけ本明細書において好ましいとして記載のものに関する。

20

【0096】

本発明は、とりわけアリスキレンまたはそれらの薬学的に許容される塩に至る、すべての上記または下記の方法に関する。

【0097】

下記実施例は、本発明を説明するためであり、本発明の範囲を制限せず、アリスキレンまたはそれらの塩の反応工程、中間体および／または製造処理の好ましい態様を示す。

30

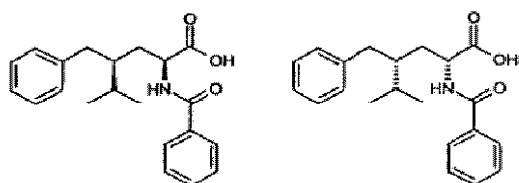
【実施例】

【0098】

実施例：

ラセミ体 (R, R) - (S, S) - 2-ベンゾイルアミノ-4-ベンジル-5-メチルヘキサン酸 (VIa) の合成

【化25】



40

中間体N-(5-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-2H-ピラン-3-イル)ベンズアミド (Va) の合成

不活性雰囲気下 (N_2)、tert-ブトキシビス(ジメチルアミノ)メタン (IIa) (18.5 mL、15.6 g、90 mmol) を無水トルエン (75 mL) 中のイソバレロフェノン (Ia) (7.5 mL、7.25 g、45 mmol) の攪拌混合物に室温で満たす。得られた混合物を還流温度で20時間攪拌する。揮発性物質を減圧下除去し、所望のエナミン中間体 (IIIa) および出発イソバレロフェノン (Ia) の混合物として

50

特徴付けられる、粗橙色油状物を得る。

イソバレロフェノン (I a) : ^1H NMR (CDCl_3) 1.00 (d, 6 H, $J = 6.6$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.30 (sept, 1 H, $J = 6.6$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.84 (d, 2 H, $J = 7.1$ Hz, CH_2), 7.43-7.45 (m, 2 H, PhCH), 7.54-7.57 (m, 1 H, PhCH), 7.94-7.96 (m, 2 H, PhCH)。

2-ジメチルアミノメチレン-3-メチル-1-フェニルブタン-1-オン (I I I a) : ^1H NMR (CDCl_3) 1.37 (d, 6 H, $J = 6.8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.98 (s, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.12 (sept, 1 H, $J = 6.8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 6.65 (s, 1 H, $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$), 7.33-7.48 (m, 5 H, PhCH)。

【0099】

粗残渣に馬尿酸 (I V a) (8.8 g、49 mmol) および酢酸無水物 (75 mL) を室温に加え、得られた混合物を還流温度で40分攪拌する。揮発性物質を減圧下除去し、得られた粗生成物を冷 (0-4 °C) イソプロパノール (40 mL) 中でトリチュレートする。沈殿を濾過により回収し、少量の冷 (0-4 °C) イソプロパノール (3 × 4 mL) で洗浄し、空気下で室温で吸引により乾燥させ、所望のピロン (V a) を結晶ベージュ色の固体として得る。

10

【0100】

N-(5-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-2H-ピラン-3-イル) ベンズアミド (V a) :

^1H NMR (CDCl_3) 1.24 (d, 6 H, $J = 6.8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.08 (sept, 1 H, $J = 6.8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 7.45-7.59 (m, 8 H, PhCH), 7.92-7.94 (m, 2 H, PhCH), 8.63 (s, 1 H, ピロンCH), 8.78 (s, 1 H, NH)。

20

^{13}C NMR (CDCl_3) 22.62 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 27.71 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 123.95, 127.06, 128.39, 128.84, 128.87, 129.54 および 132.40 (PhCH および ピロンCH), 123.13, 124.61, 132.03, 133.58 および 150.12 (PhC および ピロンC), 159.67 および 166.10 (CO)。

ラセミ体 (R, R) - (S, S) - 2-ベンゾイルアミノ-4-ベンジル-5-メチルヘキサン酸 (V I a) の合成

圧力容器をN-(5-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-2H-ピラン-3-イル) ベンズアミド (V a) (0.5 g、1.5 mmol)、水酸化パラジウム-炭素 (20%) (60%湿気) (66 mg、0.13 wt) およびイソプロパノール (20 mL) で満たす。圧力容器を密閉し、vac-N₂ サイクル、次にvac-H₂ サイクルにより脱気し、最後に所望のH₂ 圧力 (8 bar) にする。次に混合物を60 °Cで20時間攪拌する。混合物をセライトで濾過し、パッドをイソプロパノールで濯ぎ、濾液を合わせ、真空濃縮する。粗生成物をEtOAc-ヘプタン (1:4) の混合物から0-4 °Cで再結晶し、所望の生成物 (V I a) を白色結晶固体として得る。

30

【0101】

ラセミ体 (R, R) - (S, S) - 2-ベンゾイルアミノ-4-ベンジル-5-メチルヘキサン酸 (V I a) :

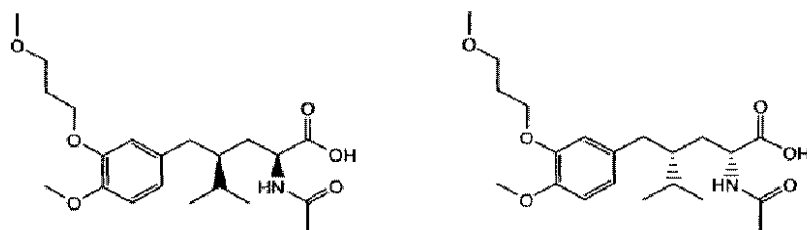
^1H NMR (CD_3OD) 0.87 (dd, 6 H, $J = 6.9$ Hz および 12.5 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.67-1.94 (m, 4 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$ および NHCHCH_2), 2.53 および 2.77 (m, 2 H, Ph-CH₂), 4.80 (m, 1 H, NHCH), 7.09-7.22 (m, 5 H, PhCH), 7.44-7.55 (m, 3 H, PhCH), 7.84-7.86 (m, 2 H, PhCH)。

40

^{13}C NMR (CD_3OD) 17.51 および 20.45 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 29.15 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 33.12 (NHCHCH_2), 37.85 (Ph-CH₂), 43.77 ($\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$), 52.31 (NHCH), 126.84, 128.53, 129.28, 129.30, 129.59, 130.14 および 132.83 (PhCH), 135.52 および 142.54 (PhC), 170.52 および 176.05 (CO)。

ラセミ体 (R, R) - (S, S) - 2-アセチルアミノ-4-[4-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ) ベンジル]-5-メチルヘキサン酸 (V I b) の合成

【化 26】



中間体 N- {5-イソプロピル-6- [4-メトキシ-3- (3-メトキシプロポキシ) フェニル] -2-オキソ-2H-ピラン-3-イル} アセトアミド (Vb) の合成 10

不活性雰囲気下 (N_2) で、tert-ブトキシビス (ジメチルアミノ) メタン (I Ia) (50.0 mL、42.2 g、242 mmol) を無水トルエン (100 mL) 中の 1- [4-メトキシ-3- (3-メトキシプロポキシ) -フェニル] -3-メチルブタン-1-オン (I b) (25.4 g、91 mmol) の攪拌混合物に室温で加える。得られた混合物を還流温度で 20 時間攪拌する。揮発性物質を減圧下除去し、所望のエナミン中間体 (I I I b) および出発 1- [4-メトキシ-3- (3-メトキシプロポキシ) -フェニル] -3-メチルブタン-1-オン (I b) の混合物として特徴ある粗橙色油状物を得る。

【0102】

1- [4-メトキシ-3- (3-メトキシプロポキシ) フェニル] -3-メチルブタン-1-オン (I b) : ^1H NMR ($CDCl_3$) 0.99 (d, 6 H, $J = 6.6$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 2.13 (quint, 2 H, $J = 6.4$ Hz, CH_2CH_2O), 2.29 (sept, 1 H, $J = 6.6$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 2.78 (d, 2 H, $J = 6.8$ Hz, $COCH_2$), 3.37 (s, 3 H, OCH_3), 3.58 (t, 2 H, $J = 6.4$ Hz, CH_2O), 3.93 (s, 3 H, OCH_3), 4.19 (t, 2 H, $J = 6.6$ Hz, CH_2O), 6.89 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz, ArCH), 7.57-7.59 (m, 2 H, ArCH)。

【0103】

2-ジメチルアミノメチレン-1- [4-メトキシ-3- (3-メトキシプロポキシ) フェニル] -3-メチルブタン-1-オン (I I I b) : ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.28 (d, 6 H, $J = 7.1$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 2.09 (quint, 2 H, $J = 6.4$ Hz, CH_2CH_2O), 2.91 (s, 6 H, $N(CH_3)_2$), 3.05 (sept, 1 H, $J = 6.8$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 3.28 (s, 3 H, OCH_3), 3.50 (t, 2 H, $J = 6.4$ Hz, CH_2O), 3.82 (s, 3 H, OCH_3), 4.09 (t, 2 H, $J = 6.6$ Hz, CH_2O), 6.62 (s, 1 H, $CHN(CH_3)_2$), 6.72 (d, 1 H, $J = 8.3$ Hz, ArCH), 6.97 (m, 1 H, ArCH), 7.08 (m, 1 H, ArCH)。

【0104】

粗残渣に N-アセチルグリシン (I V b) (10.4 g、89 mmol) および酢酸無水物 (100 mL) を室温で加え、得られた混合物を還流温度で 40 分攪拌する。揮発性物質を減圧下除去する。得られた粗生成物を酢酸エチル (250 mL) および水 (200 mL) 中に取り。有機相を抽出し、水 (200 mL)、塩水 (100 mL) で洗浄し、 $MgSO_4$ (20 g) で乾燥させ、濾過し、真空濃縮する。粗固体残渣をヘプタン (500 mL) 中でスラリーにし、濾過し、次にイソプロパノール/ヘプタン (1:4) (185 mL) の混合物中でスラリーにする。懸濁液を濾過により単離し、固体を少量のイソプロパノール/ヘプタン (1:4) (3×18.5 mL) の混合物で洗浄し、次に空気下で室温で吸引により乾燥させ、所望のピロン (Vb) をベージュ色の固体として得る。

【0105】

N- {5-イソプロピル-6- [4-メトキシ-3- (3-メトキシプロポキシ) フェニル] -2-オキソ-2H-ピラン-3-イル} アセトアミド (Vb) :

^1H NMR ($CDCl_3$) 1.12 (d, 6 H, $J = 6.9$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 2.05 (quint, 2 H, $J = 6.4$ Hz, CH_2CH_2O), 2.15 (s, 3 H, $NC(=O)CH_3$), 2.99 (sept, 1 H, $J = 6.9$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 3.28 (s, 3 H, OCH_3), 3.50 (t, 2 H, $J = 6.1$ Hz, CH_2O), 3.84 (s, 3 H, OCH_3), 4.07 (t,

2 H, $J = 6.6$ Hz, CH_2O), 6.84 (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz, Ar-CH), 6.95-6.97 (m, 2 H, Ar-CH), 7.93 (s, 1 H, NH), 8.34 (s, 1 H, ピロンCH)。

^{13}C NMR (CDCl_3) 22.66 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 24.70 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 27.81 (NHCOCH_3), 29.51 (OCH_2CH_2), 56.01 および 58.70 (OCH_3), 66.20 および 69.16 (OCH_2), 110.98, 113.58, 121.95 および 124.16 (Ar CH および ピロンCH), 122.60, 124.08, 124.63, 148.28, 150.13 および 150.54 (Ar-C および ピロンC), 159.60 および 169.35 (CO)。

【0106】

ラセミ体 (R, R) - (S, S) - 2-アセチルアミノ-4-[4-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)ベンジル]-5-メチルヘキサノ酸 (V I b) の合成

圧力容器を N - {5-イソプロピル-6-[4-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)-フェニル]-2-オキソ-2H-ピラン-3-イル} - アセトアミド (V b) (8.7 g、22 mmol)、パラジウム-炭素 (5%) (50% 湿気) (5.2 g、0.6 wt) および n-ブタノール (200 mL) で満たす。圧力容器を密閉し、vac-N₂ サイクル、次に vac-H₂ サイクルにより脱気し、最後に所望の H₂ 圧力 (8 bar) にする。次に混合物を 80 °C で 20 時間攪拌する。混合物をセライトで濾過し、パッドをイソプロパノールで濯ぎ、濾液を合わせ、真空濃縮し、所望の生成物 (V I b) を無色の油状物として得る。

【0107】

ラセミ体 (R, R) - (S, S) - 2-アセチルアミノ-4-[4-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)ベンジル]-5-メチルヘキサノ酸 (V I b) :

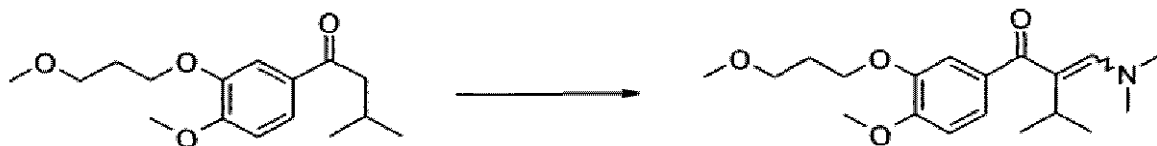
^1H NMR (CDCl_3) 0.86 (dd, 6 H, $J = 6.8$ Hz および 14.0 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.59-1.66 および 1.76-1.81 (m, 4 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$ および NHCHCH_2), 1.98 (s, 3 H, NCOCH_3), 2.10 (quint, 2 H, $J = 6.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.50 (m, 2 H, ArCH_2), 3.36 (s, 3 H, OCH_3), 3.61 (m, 2 H, CH_2O), 3.81 (s, 3 H, OCH_3), 4.11 (m, 2 H, CH_2O), 4.58 (m, 1 H, NHCH), 6.14 (d, 1 H, $J = 8.4$ Hz, NH), 6.67 (m, 1 H, Ar-CH), 6.73-6.78 (m, 2 H, Ar-CH), 8.91 (b, 1 H, COOH)。

^{13}C NMR (CDCl_3) 17.90 および 19.26 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 22.84 (NHCOCH_3), 28.16 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 29.12 (OCH_2CH_2), 33.05 (NHCHCH_2), 36.08 (ArCH_2), 41.87 ($\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$), 50.77 (ArCH_2), 55.94 および 58.44 (OCH_3), 65.85 および 69.42 (OCH_2), 111.56, 114.22 および 121.59 (Ar CH), 133.47, 147.60 および 147.99 (Ar-C), 170.70 および 175.11 (CO)。

【0108】

トリス (ジメチルアミノ) メタン (I I b) を使用する、中間体 2-ジメチルアミノメチレン-1-[4-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)フェニル]-3-メチルブタン-1-オン (I I I b) の合成

【化27】



トルエン (800 mL) 中の 1-[4-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)フェニル]-3-メチルブタン-1-オン (I b) (100 g、0.358 mol) (I b)、トリエチルアミン (3.6 g、0.0356 mol) および トリス (ジメチルアミノ) メタン (I I b) (62 g、0.4269 mol) の混合物を > 90% の変換が観察されるまで還流温度に加熱する。

^1H NMR (D_6 -ベンゼン) 1.4 および 1.8 (d, 6 H, $J = 6.85$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 2.05 (m, 2 H, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.3 および 2.35 (s, 6 H, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$), 3.0 および 3.2 (septet, 1 H, $J = 6.85$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 3.1 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.5 (m, 5 H, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ および CH_3OAr), 6.2 および 6.8 (s, 1 H, $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$), 6.6 (dd, 1 H, $J = 8.3$, J

10

20

30

40

50

= 3.42, CH_{Ar}), 7.4 および 7.8 (dd, 1 H, $J = 8.3$, $J = 1.95$, CH_{Ar}), 7.6 および 7.85 (d, 1 H, $J = 1.95$, CH_{Ar}).

^{13}C NMR (D_6 -ベンゼン) 22.5 および 24.2 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 27.3 および 32.9 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 30.0 ($\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 43.0 および 43.1 ($(\text{CH}_3)_2\text{N}$), 55.3 および 55.5 (CH_3OAr), 58.3 ($\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 65.9 ($\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 69.3 ($\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 114.6 および 117.5 ($\text{CCHN}(\text{CH}_3)_2$), 142.8 および 152.4 ($\text{CCHN}(\text{CH}_3)_2$), 110.6, 110.8, 112.5, 114.6, 122.4, 123.4, 134.9, 136.4, 148.9, 149.3, 151.6 および 153.1 (アリアル-C).

【0109】

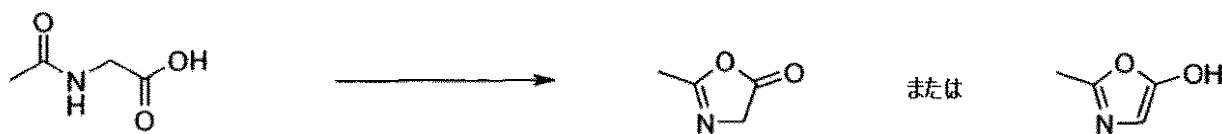
トリス (ジメチルアミノ) メタン (I I b) および N-アセチルグリシン (I V b) を使用する、1- [4-メトキシ-3- (3-メトキシプロポキシ) -フェニル] -3-メチルブタン-1-オン (I b) から N- {5-イソプロピル-6- [4-メトキシ-3- (3-メトキシプロポキシ) フェニル] -2-オキソ-2H-ピラン-3-イル} アセトアミド (V b) の合成

1- [4-メトキシ-3- (3-メトキシプロポキシ) フェニル] -3-メチルブタン-1-オン (I b) (2.2 g、7.9 mmol)、トルエン (18 mL)、トリエチルアミン (0.079 g、0.8 mmol) および トリス (ジメチルアミノ) メタン (I I b) (1.36 g、9.4 mmol) を容器に満し、還流を行うため 113 °C に加熱する。反応は > 90 % の変換が観察されるまで該温度を保つ。反応溶液を 40 °C に冷却し、溶媒を真空蒸留により除去する。N-アセチルグリシン (I V b) (0.91 g、7.8 mmol)、トルエン (8.8 mL) および 酢酸無水物 (4.4 mL) を残渣に加え、得られた混合物を 110 °C に加熱する。エナミンの完全な消費を 1 時間後に観察する。反応物を 30-40 °C に冷却し、溶媒を真空蒸留により除去する。酢酸エチル (18 mL) および 水 (18 mL) を残渣に加え、相を激しく混合する。相を分離し、水性相を EtOAc (18 mL) で逆抽出する。合わせた有機相を水 (9 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させる。乾燥させた有機溶液を減圧下で 30-40 °C で濃縮し、粗 N- {5-イソプロピル-6- [4-メトキシ-3- (3-メトキシプロポキシ) フェニル] -2-オキソ-2H-ピラン-3-イル} アセトアミド (V b) を橙色固体として得る。粗生成物を 10 % v/v IPA/ヘプタン (8 vol) 中で 2 時間でスラリーにし、次に濾過により単離する。フィルターケーキを 10 % v/v IPA/ヘプタン (4.4 mL) で洗浄し、フィルターで 1 時間で濾過する。生成物 (V b) をオフホワイト色固体として単離する。

【0110】

2-メチル-4H-オキサゾール-5-オン (I V' a または I V'' a) の合成

【化28】



N-アセチルグリシン (I V b) (54 g、0.4611 mol)、トルエン (270 mL) および 酢酸無水物 (142 g) を適当なサイズの容器に窒素下で満し、温度を 20 °C に調節する。温度は 20-26 °C を維持しながら、トリエチルアミン (47 g、0.4644 mol) を 30 分にわたって満す。30 分後 IPC 分析が N-アセチルグリシンの完全な消費を示す。反応生成物を精製なしで粗溶液として使用する。

^1H NMR (D_6 -DMSO) 2.3 (s, 3 H, CH_3), 4.2 (s, 1 H, CH).

【0111】

N- {5-イソプロピル-6- [4-メトキシ-3- (3-メトキシプロポキシ) フェニル] -2-オキソ-2H-ピラン-3-イル} アセトアミド (V b) の合成

【化 29】



方法 1 : 2-ジメチルアミノメチレン-1-[4-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)フェニル]-3-メチルブタン-1-オン (I I I b) および 2-メチル-4H-オキサゾール-5-オンを使用することによる

1-[4-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)フェニル]-3-メチルブタン-1-オン (I b) (100 g、0.358 mol)、トルエン (800 mL)、トリエチルアミン (3.6 g、0.0356 mol) および トリス (ジメチルアミノ) メタン (I I b) (62 g、0.4268 mol) を容器に満たし、還流を行うために 113℃ に加熱する。反応は >90% の変換が観察されるまで該温度を保つ。還流温度を維持しながら、上記で製造される 2-メチル-4H-オキサゾール-5-オン の溶液を 1 時間にわたって満たす。エナミンの完全な消費を 1 時間後に観察する。反応物を 30-40℃ に冷却し、溶媒を真空蒸留により除去する。トルエン (1 L) を満たし、溶媒を真空蒸留により除去する。酢酸エチル (600 mL) および 水 (300 mL) を残渣に満たし、相を激しく混合する。相を分離し、水性相を酢酸エチル (250 mL) で逆抽出する。合わせた有機相を水 (250 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させる。乾燥させた有機溶液を減圧下で 30-40℃ で濃縮し、粗 N- {5-イソプロピル-6-[4-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)フェニル]-2-オキソ-2H-ピラン-3-イル} アセトアミド (V b) を橙色固体として得る。粗生成物を 10% v/v IPA/ヘプタン (8 vol) 中で 2 時間でスラリーにし、次に濾過により単離する。フィルターケーキを 10% v/v IPA/ヘプタン (3×100 mL) で洗浄し、フィルターで 3 時間で濾過する。生成物 (V b) をオフホワイト色固体として単離する。

【0112】

方法 2 : 1-[4-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)フェニル]-3-メチルブタン-1-オン (I b) および ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール (I I c) を使用し、次に N-アセチルグリシン (I V b) との反応することによる

THF (2.0 M、35.7 mL、71.3 mmol) 中のリチウムジイソプロピルアミドをゆっくりテトラヒドロフラン (80 mL) 中の 1-[4-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)フェニル]-3-メチルブタン-1-オン (I b) (10 g、35.7 mmol) の溶液に 0-4℃ で加える。攪拌を 1 時間続け、ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール (I I c) (8.5 g、71.3 mmol) を加える。混合物を 15-25℃ に 1 時間温め、次に還流温度に一晩加熱する。揮発性物質を減圧下除去し、ジエチルエーテル (50 mL) を粗残渣に加える。得られた懸濁液を濾過し、濾液を濃縮し、減圧下で乾燥させる。得られた粗生成物に N-アセチルグリシン (I V b) (4.2 g、35.9 mmol) および トルエン (48 mL) を加える。溶液を 0-4℃ に冷却し、酢酸無水物 (24 mL) を加え、反応混合物を還流温度で 1 時間攪拌する。反応混合物を濃縮し、真空乾燥させる。水 (120 mL) および 酢酸エチル (120 mL) を満たす。水性層をさらに酢酸エチル (2×120 mL) で抽出する。合わせた有機抽出物を塩水 (120 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濃縮し、減圧下で乾燥させる。得られた固体をヘプタン/2-プロパノール (9:1、120 mL) 中でスラリーにし、濾過により回収する。フィルターケーキをヘプタン/2-プロパノール (9:1、12 mL) で洗浄し、フィルターで乾燥させ、所望の生成物 (V b) をベージュ色の粉末として得る。

【0113】

方法 3 : 方法 2 の変法

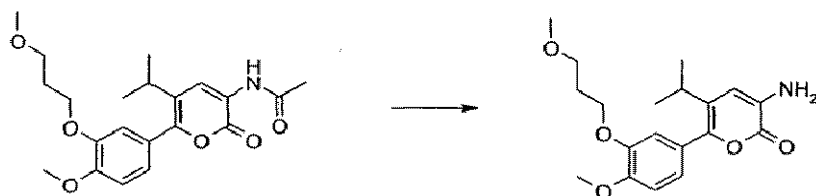
THF中のリチウムジイソプロピルアミド（2.0 M、35.7 mL、71.3 mmol）をゆっくりエチレングリコールジメチルエーテル（80 mL）中の1-〔4-メトキシ-3-（3-メトキシプロポキシ）フェニル〕-3-メチルブタン-1-オン（I b）（10 g、35.7 mmol）の溶液に0-4℃で加える。攪拌を1時間続け、ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（I I c）（8.5 g、71.3 mmol）を加える。混合物を15-25℃に1時間にわたって加え、還流温度に一晩加熱する。反応混合物を0-4℃に冷却し、得られた固体を濾過により除去する。N-アセチルグリシン（I v b）（4.2 g、35.9 mmol）を濾液に加え、0-4℃に冷却する。酢酸無水物（24 mL）を加え、反応混合物を60℃に一晩加熱する。反応混合物を濃縮し、減圧下で乾燥させる。水（120 mL）および酢酸エチル（120 mL）を満たす。水性層をさらに酢酸エチル（2×120 mL）で抽出する。合わせた有機抽出物を塩水（120 mL）で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮し、減圧下で乾燥させる。得られた固体をヘプタン/2-プロパノール（9：1、120 mL）中でスラリーにし、濾過により回収する。フィルターケーキをヘプタン（12 mL）で洗浄し、フィルターで乾燥させ、所望の生成物（V b）をベージュ色の粉末として得る。

10

【0114】

3-アミノ-5-イソプロピル-6-〔4-メトキシ-3-（3-メトキシプロポキシ）フェニル〕ピラン-2-オン（V' a）の合成

【化30】



20

N-〔5-イソプロピル-6-〔4-メトキシ-3-（3-メトキシプロポキシ）フェニル〕-2-オキソ-2H-ピラン-3-イル〕アセトアミド（V b）（77 g、1 wt）、酢酸（400 mL）および6 Mの塩酸（400 mL）を容器に満たし、60℃に2時間加熱する。溶媒を真空蒸留により除去し、残渣をトルエン（4×100 mL）で共沸乾燥させる。残渣を水（200 mL）に溶解し、1 MのKOHでpHを7に調節する。生成物をトルエン（2×400 mL）で抽出し、次にMgSO₄で乾燥させる。溶媒を真空蒸留により除去し、所望の生成物（V' a）を粘性の油状物として得る；¹H-NMR（CDCl₃）1.05（d, 6 H, J = 6.85, CH(CH₃)₂），2.05（quint, 2 H, J = 6.4 Hz, CH₂CH₂O），2.95（septet, 1 H, J = 6.85 Hz, CH(CH₃)₂），3.3（s, 3 H, OCH₃），3.45（t, 2 H, J = 6.1 Hz, CH₂O），3.84（s, 3 H, OCH₃），4.07（t, 2 H, J = 6.6 Hz, CH₂O），6.4（s, 1 H, ピロンCH），6.84（d, 1 H, J = 8.3 Hz, Ar-CH），6.95-7.0（m, 2 H, Ar-CH）。

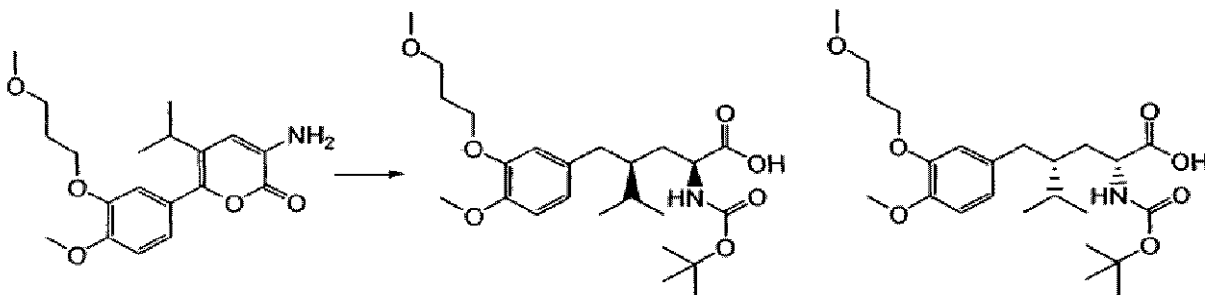
30

【0115】

3-アミノ-5-イソプロピル-6-〔4-メトキシ-3-（3-メトキシプロポキシ）フェニル〕ピラン-2-オン（V' b）からのラセミ体（R, R）-（S, S）-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-〔4-メトキシ-3-（3-メトキシプロポキシ）ベンジル〕-5-メチルヘキサノ酸（V I c）の合成

40

【化 3 1】



10

2-ブタノール (240 mL) および Boc 無水物 (16.8 g、77 mmol) 中の Pd/C (5% wt 50% 湿気、デグッサ型 E101、12 g)、3-アミノ-5-イソプロピル-6-[4-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)フェニル]ピラン-2-オン (V'a) (24 g、69.1 mmol) を窒素下で圧力容器に満たす。混合物を真空/窒素で3回、次に真空/水素 (3 bar) で3サイクル満たす。反応混合物を水素の 3 bar 下におき、3 bar の水素圧に調節しながら 55-65℃ に1-2時間加熱する。次に反応物を 95-105℃ に1-2時間加熱する。完了後、反応混合物を 15-25℃ に冷却し、真空/窒素で3回満たす。次に反応混合物を 45-55℃ に加熱し、1 μm フィルター膜を介して濾過する。固体を温 2-ブタノール (45-55℃、2×120 mL) で洗浄する。得られた 2-ブタノール濾液を約 5 容量に濃縮し、2-ブタノール中のラセミ体 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-[4-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)ベンジル]-5-メチルヘキサノ酸 (VIc) の溶液を得る。

20

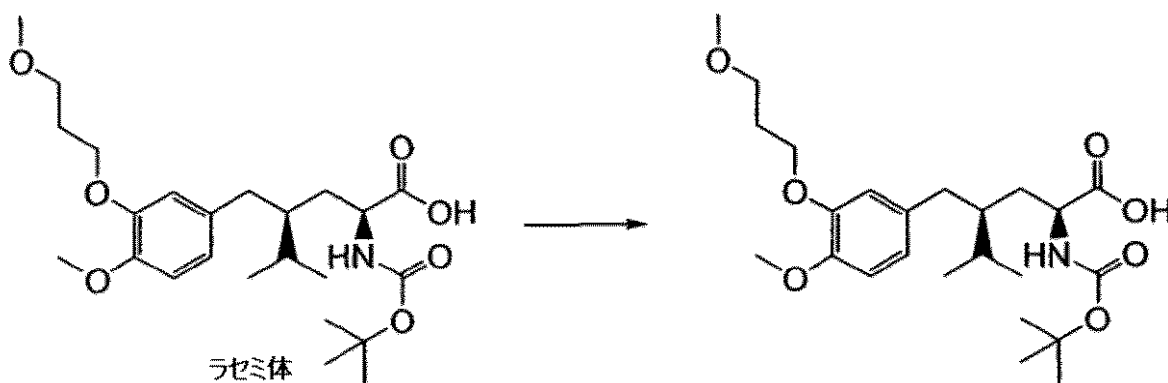
¹H NMR (CDCl₃) 0.9 (m, 6 H, CH(CH₃)₂), 1.4 (s, 9 H, Boc), 1.6 (dd, 2 H, CH₂), 1.7-1.8 (m, 2 H, 2 x CH), 2.1 (m, 2 H, CH₂), 2.4 (m, 2 H, ArCH₂), 3.4 (s, 3 H, CH₃O), 3.6 (m, 2 H, CH₂O), 3.8 (s, 3 H, CH₃O), 4.1-4.2 (m, 2 H, CH₂O), 4.3 (m, 1 H, CHNH), 4.9 (d, 1 H, NH), 6.7-6.8 (m, 3 H, Ar)。

【0116】

酵素的分割を介してラセミ体 (R, R) - (S, S) - 2-アセチルアミノ-4-[4-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)ベンジル]-5-メチルヘキサノ酸 (VIc) からの (2S, 4S) - 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-[4-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)ベンジル]-5-メチルヘキサノ酸 (VIc) の合成

30

【化 3 2】



40

ラセミ体 (R, R) - (S, S) - 2-アセチルアミノ-4-[4-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)ベンジル]-5-メチルヘキサノ酸 (VIc) (80 mg、0.2 mmol) を水酸化リチウム水溶液 (0.12 M、2 mL) に懸濁し、水性酢酸 (10% w/w) で pH 9.0 に調節する。ブタ腎臓アシラーゼ (25 mg) を加え、懸濁

50

液を 38℃で 48 時間攪拌する。水性塩酸 (1 M、1 mL) で pH 1 に調節し、水性層をジクロロメタン (3 × 5 mL) で抽出して 41 % の変換である。脱色炭 (110 mg) を加え、懸濁液を 1 μm のフィルター膜を介して濾過する。pH 8-9 に調節する (1 M の NaOH ; 0.9 mL、次に 0.1 M の HCl ; 0.4 mL)。Boc 無水物 (30 mg、0.14 mmol) およびメタノール (5 mL) を満たし、反応物を室温で一晩攪拌する。溶媒を真空下で除去し、クエン酸 (0.5 M、5 mL) を加える (pH 2)。水性層をジクロロメタン (3 × 5 mL) で除去し、合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させる。乾燥した溶液を濾過し、濃縮し、キラル HPLC により 98 % d. e と測定されるように単一のエナンチオマーとして、(2S, 4S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-[4-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)ベンジル]-5-メチルヘキサン酸 (Vic) を得る。

10

【0117】

(2S, 4S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-[4-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)ベンジル]-5-メチルヘキサン酸：

¹H NMR (CDCl₃) 0.9 (m, 6 H, CH(CH₃)₂), 1.4 (s, 9 H, Boc), 1.6 (dd, 2 H, CH₂), 1.7-1.8 (m, 2 H, 2 x CH), 2.1 (m, 2 H, CH₂), 2.4 (m, 2 H, ArCH₂), 3.4 (s, 3 H, CH₃O), 3.6 (m, 2 H, CH₂O), 3.8 (s, 3 H, CH₃O), 4.1-4.2 (m, 2 H, CH₂O), 4.3 (m, 1 H, CHNH), 4.9 (d, 1 H, NH), 6.7-6.8 (m, 3 H, Ar)。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/010612

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07C269/06 C07C271/22 C07D309/38 C07C211/28		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07C C07D		
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, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DONG ET AL: "Practical synthesis of an orally active renin inhibitor aliskiren" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 46, no. 37, 12 September 2005 (2005-09-12), pages 6337-6340, XP005023802 ISSN: 0040-4039 cited in the application Scheme 2 compound 13 ----- -/--	1-36
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 12 February 2007		Date of mailing of the international search report 22/02/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Pérez Carlón, Raquel

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No
 PCT/EP2006/010612

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	AL-OMRAN, AL-AWADHI, KHALIK, KAUL, EL-KHAIR, ELNAGDI: "1-Substituted 3-dimethylaminoprop-2-en-1-ones as building blocks in heterocyclic synthesis: routes to 6-aryl and 6-heteroaryl-2h-pyran-2-ones and 6- and 4-aryl-pyridin-2(1H)-ones" J. CHEM. RES. MINIPRINT, vol. 3, 1997, pages 0601-0615, XP009077947 compounds 4 and their synthesis from 3	1-36
X	WO 96/39400 A (NEUROCRINE BIOSCIENCES INC [US]; MCCARTHY JAMES R [US]; XIE YUN FENG []) 12 December 1996 (1996-12-12) p. 35, l. 14-16 in combination with the obtained products of table 2 II-16, 17, 19, 37 and 38	20,22-24
X	EL CHERIF ET AL: "A ONE-POT SYNTHESIS OF .BETA.-ACYLENAMINES" SYNTHESIS, GEORG THIEME VERLAG, STUTTGART, DE, no. 2, 1988, pages 138-140, XP009078053 ISSN: 0039-7881 compound 4H	20,22-24
X	REICH, RENG: "Organoselenium chemistry. Preparation and reactions of benzeneselenamides" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 40, 1975, pages 3313-3314, XP002417648 compounds 11A, 11B	20
X	WASSERMAN, IVES: "A novel method for converting ketones to alpha-diketones. The reaction of enamino ketones with singlet oxygen" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 1976, pages 7868-7869, XP002417649 Reaction conditions a. compound 5	20,22-24
X	BENNETT G B ET AL: "SYNTHESIS AND ANTIINFLAMMATORY ACTIVITY OF TRISUBSTITUTED PYRIMIDINES AND TRIAZINES" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 21, no. 7, 1 July 1978 (1978-07-01), pages 623-628, XP000612140 ISSN: 0022-2623 Compound 2a, synthesis from 1.	20,22-24
	-/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/010612

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GUPTON, KRUMPE, BURNHAM, DWORNIK: "The application of disubstituted vinylogous iminium salts and related synthons to the regiocontrolled preparation of unsymmetrical 2,3,4-trisubstituted pyrroles" TETRAHEDRON, vol. 54, 1998, pages 5057-5088, XP004116414 Synthesis of 11 from 10; compounds 11A-D, 11F	20,22-24
X	US 4 178 449 A (ALBRIGHT JAY D [US] ET AL) 11 December 1979 (1979-12-11) example 22	20,22-24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/010612

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9639400	A	12-12-1996	AU 717348 B2	23-03-2000
			AU 5990496 A	24-12-1996
			CA 2223307 A1	12-12-1996
			EP 0846108 A1	10-06-1998
			JP 11507358 T	29-06-1999
			TW 438785 B	07-06-2001
			US 5795905 A	18-08-1998
			ZA 9604744 A	07-01-1997
US 4178449	A	11-12-1979	NONE	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
C 0 7 C 269/04	(2006.01)	C 0 7 C 269/04	
C 0 7 C 271/22	(2006.01)	C 0 7 C 271/22	
C 0 7 D 263/42	(2006.01)	C 0 7 D 263/42	
C 0 7 B 61/00	(2006.01)	C 0 7 B 61/00	3 0 0

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,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,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ジョン・ミキティウク
英国オーエックス 1 0 ・ 9 ビーエックス、オックスフォードシャー、ウォーリングフォード、バーリー・クローズ 5 5 番

(72)発明者 リュドヴィク・ボネ
英国オーエックス 1 1 ・ 7 アールワイ、オックスフォードシャー、ディドコット、オーウェル・ドライブ 8 2 番

(72)発明者 ステイブン・ゴースッチ
英国オーエックス 1 1 ・ 7 エックスキュー、オックスフォードシャー、ディドコット、イーブンロード・ドライブ 7 0 番

(72)発明者 市原 収
英国オーエックス 1 1 ・ 9 アールエイ、オックスフォードシャー、ディドコット、サクソンズ・ウェイ 3 0 番

(72)発明者 リチャード・ミアーズ
英国オーエックス 4 ・ 3 エスアール、オックスフォードシャー、オックスフォード、ローズ・ヒル、メイフェア・ロード 4 7 番

(72)発明者 クリスティーン・リチャードソン
スイス、ツェーハー 4 0 5 5 バーゼル、ミッションシュトラッセ 3 9 番

F ターム(参考) 4C056 AA01 AB01 AC02 AD01 AE03 AF01 BA03 BB06 BC01
4C062 DD25
4H006 AA02 AC11 AC46 AC56 AC80 AC81 BA25 BA29 BA55 BB11
BB14 BB17 BE20 BJ50 BS10 BV22 BV72 RA06 RB04
4H039 CA42 CB10