

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7228588号
(P7228588)

(45)発行日 令和5年2月24日(2023.2.24)

(24)登録日 令和5年2月15日(2023.2.15)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 243/16 (2006.01)

C 0 7 D 243/16

C 0 7 D 223/12 (2006.01)

C 0 7 D 223/12

B

A 6 1 K 31/5513(2006.01)

A 6 1 K 31/5513

A 6 1 K 31/55 (2006.01)

A 6 1 K 31/55

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/00

請求項の数 20 (全33頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-525856(P2020-525856)

(86)(22)出願日 平成30年11月13日(2018.11.13)

(65)公表番号 特表2021-502367(P2021-502367
A)

(43)公表日 令和3年1月28日(2021.1.28)

(86)国際出願番号 PCT/US2018/060666

(87)国際公開番号 WO2019/094903

(87)国際公開日 令和1年5月16日(2019.5.16)

審査請求日 令和3年11月2日(2021.11.2)

(31)優先権主張番号 62/585,192

(32)優先日 平成29年11月13日(2017.11.13)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 503323970

エナンタ ファーマシューティカルズ イ
ンコーポレイテッドアメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ウ
ォータータウン アーセナル ストリート
5 0 0

(74)代理人 110000855

弁理士法人浅村特許事務所

(72)発明者 ハーグ、アンドリュー

アメリカ合衆国、マサチューセッツ、チ
ェルムズフォード、ベルモント ドライブ
1 8

(72)発明者 ロンシェイム、マシュー

アメリカ合衆国、マサチューセッツ、サ
ドベリー、キャリッジ ウェイ 7 3

最終頁に続く

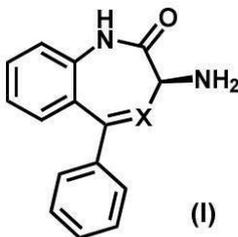
(54)【発明の名称】 ベンゾジアゼピン - 2 - オンおよびベンゾアゼピン - 2 - オン誘導体の分割方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物の調製方法：

【化I】

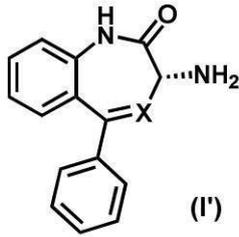


式中、XはNまたはCHであり；

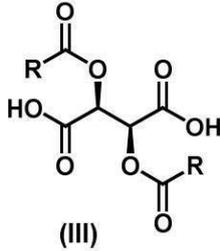
前記の方法は、下記の工程を含む：

(a) 式(I')の化合物を、式(III)の化合物と、反応させること、

【化 I .】

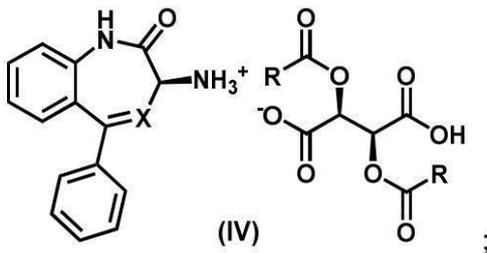


【化 I I I】



ここで、Rは場合により置換されたフェニルであり、式(IV)の化合物を生成し、

【化 I V】



そして、

(b) 式(IV)の化合物を塩基で処理して、式(I)の化合物を得る。

【請求項 2】

Rが下記のものである、請求項1に記載の方法。

【化 R】



【請求項 3】

XがNである、請求項1または2に記載の方法。

【請求項 4】

XがCHである、請求項1または2に記載の方法。

【請求項 5】

工程(a)が、アセトニトリル、メタノール、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、酢酸エチル、1,2-ジメトキシエタン、ジクロロメタン、1,4-ジオキサン、トルエン、アニソール、エタノール、アセトン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ピリジンおよびイソプロピルアセテート、またはそれらの2つ以上の組み合わせから選択される溶媒中で行われる、請求項1から4のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

工程(a)が、テトラヒドロフランおよび1,4-ジオキサンから選択される溶媒中で

10

20

30

40

50

行われる、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

工程 (b) において、塩基が、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化アンモニウム、三塩基性リン酸カリウムまたは炭酸ナトリウムである、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

塩基が、1 N の水酸化ナトリウム、5 w t % の炭酸カリウム、28 ~ 30 % の水酸化アンモニウム、10 w t % の三塩基性リン酸カリウム、または 5 w t % の炭酸ナトリウムである、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

工程 (a) において、式 (I ') の化合物が、その鏡像異性体との混合物中にある、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

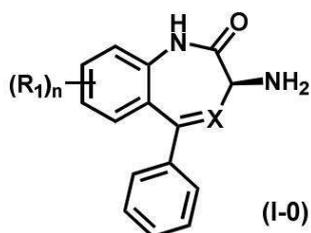
【請求項 10】

混合物がラセミ混合物である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

式 (I - 0) の化合物の調製方法：

【化 I - 0】



10

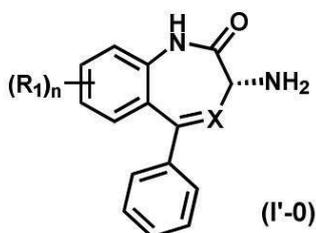
20

式中、X は N または C H であり；R₁ はハロゲン、C N、または場合により置換された C₁ - C₃ アルキルであり、そして n は 0、1、2 または 3 であり；

上記の方法は、下記の工程を含む：

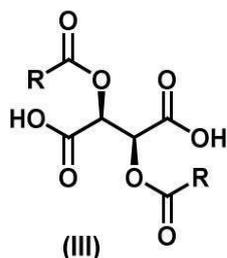
(a) (I ' - 0) の化合物を、式 (I I I) の化合物と反応させ、

【化 I . - 0】



30

【化 I I I】

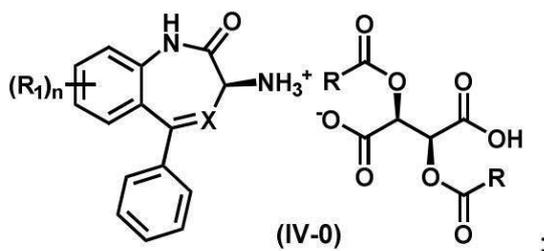


40

ここで、R は置換されていてもよいフェニルであり、式 (I V - 0) の化合物を生成し、

50

【化 I V - 0】



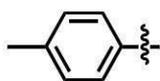
そして、

(b) 式 (I V - 0) の化合物を塩基で処理して、式 (I - 0) の化合物を得る。

【請求項 1 2】

R が下記のものである、請求項 1 1 に記載の方法。

【化 R】



【請求項 1 3】

X が N である、請求項 1 1 または 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 4】

X が C H である、請求項 1 1 または 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 5】

工程 (a) が、アセトニトリル、メタノール、テトラヒドロフラン、2 - メチルトetraヒドロフラン、酢酸エチル、1, 2 - ジメトキシエタン、ジクロロメタン、1, 4 - ジオキサン、トルエン、アニソール、エタノール、アセトン、N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド、ピリジンおよびイソプロピルアセテート、またはそれらの2つ以上の組み合わせから選択される溶媒中で行われる、請求項 1 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 6】

工程 (a) が、テトラヒドロフランおよび1, 4 - ジオキサンから選択される溶媒中で行われる、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

工程 (b) において、塩基が、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化アンモニウム、三塩基性リン酸カリウムまたは炭酸ナトリウムである、請求項 1 1 から 1 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 8】

塩基が、1 N 水酸化ナトリウム、5 重量%炭酸カリウム、28 ~ 30 % 水酸化アンモニウム、10 重量%三塩基性リン酸カリウムまたは5 重量%炭酸ナトリウムである、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

工程 (a) において、式 (I ' - 0) の化合物が、その鏡像異性体との混合物中に存在する、請求項 1 1 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 0】

混合物がラセミ混合物である、請求項 1 9 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

この出願は、2017年11月13日に提出された米国仮出願番号62/585,19

10

20

30

40

50

2の利益を主張する。上記の出願のすべての教示は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

技術分野

本発明は、3-アミノ-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]-ジアゼピン-2-オン、3-アミノ-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b]アゼピン-2-オンおよびその誘導体の結晶化誘発動的分割を記載し、それにより、ラセミ前駆体が単一の鏡像異性体に変換される。これらは、特に呼吸器合胞体ウイルス(RSV)を阻害する分子にとって、生物活性分子の合成における有用な中間体である。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

ヒト呼吸器合胞体ウイルス(HRSV)は、ネガティブセンスの1本鎖RNAパラミクソウイルスである(KM. Empey, et al., Rev. Anti-Infective Agents, 2010, 50(1 May), 1258-1267)。RSVは、すべての年齢の患者の呼吸器疾患の主な原因である。成人では、軽度の風邪の症状を引き起こす傾向がある。学齢期の子供では、風邪や気管支の咳を引き起こす可能性がある。しかし、乳幼児では、ウイルスは細気管支炎(肺の細い気道の炎症)や肺炎など多くの下気道感染症を引き起こし、その多くは入院を必要とする。それはまた、就学前の子供における中耳感染症(中耳炎)の頻繁な原因であることがわかっている。人生の最初の年のRSV感染は、小児期の喘息の発症に関係している。

【0004】

RSVによる感染が急性下気道感染症(ALRI)に進行する可能性が高いというリスクの高いグループが知られている。未熟児および/または肺または心臓病に罹患している乳児は、ALRIを発症するリスクが最も高い。追加の高リスク群には、高齢者、慢性心疾患および/または肺疾患のある成人、幹細胞移植患者、および免疫抑制患者が含まれる。

【0005】

現在、HRSV感染を予防するワクチンはない。パリビズマブはモノクローナル抗体であり、未熟児、および心臓および/または肺疾患のある幼児などのハイリスク乳児のHRSV感染を予防するために予防的に使用される。パリビズマブ治療のコストが高いため、一般的な目的での使用が制限されている。リバビリンはHRSV感染症の治療にも使用されているが、その効果は限られている。一般にすべての集団のタイプと年齢で使用できる新しい効果的なHRSV治療が医学的に必要とされている。

【0006】

以下の刊行物に開示されているいくつかのRSV融合阻害剤がある: WO 2010/103306、WO 2012/068622、WO 2013/096681、WO 2014/060411、WO 2013/186995、WO 2013/186334、WO 2013/186332、WO 2012/080451、WO 2012/080450、WO 2012/080449、WO 2012/080447、WO 2012/080446、J. Med. Chem. 2015, 58, 1630-1643。HRSVの治療のための他のNタンパク質阻害剤の例は、以下の刊行物に開示されている: WO 2004/026843、WO 2017/015449、J. Med. Chem. 2006, 49, 2311-2319, and J. Med. Chem. 2007, 50, 1685-1692。HRSVのLタンパク質阻害剤の例は、以下の刊行物に開示されている: WO 2017/123884、WO 2011/005842、WO 2005/042530、Antiviral Res. 2005, 65, 125-131, and Bioorg. Med. Chem. Lett. 2013, 23, 6789-6793。ヌクレオシド/ポリメラーゼ阻害剤の例は、以下の刊行物に開示されている: WO 2013/242525およびJ. Med. Chem. 2015, 58, 1862-1878。

【0007】

HRSVの効果的な治療法の開発が必要である。特に、ベンゾジアゼピン誘導体はRSVに対して活性であることが知られている。研究では、ラセミ混合物の1つの鏡像異性体に活性が存在することが示されている。活性異性体への最も既知の合成経路は、従来の分割技術、すなわちキラル酸による処理と結晶化またはクロマトグラフィーによるジアステ

10

20

30

40

50

レオ異性体塩の分離を使用するが、これは通常、望ましくない鏡像異性体の50%が廃棄されるために、工業規模では非現実的である(それをリサイクルする方法がない限り)。近年、いくつかのグループが1987年にメルクによって最初に公開されたアプローチを利用している。これは、ジアステレオ異性塩の混合物が、3,5-ジクロロサリチルアルデヒドなどの芳香族アルデヒドの触媒量で処理することにより、*in-situ*で自然ラセミ化を受ける可能性があることを示している。その結果、結晶化は、ラセミ化合物の動的分割を誘発して、単一の鏡像異性体を提供する、Reider, P.J.; Davis, P.; Hughes, D. L.; Grabowski, E.J.J. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 955。どちらかのアプローチ(上記)を採用している文献で報告されている例の大部分は、アミド窒素が分割前に保護され、その後合成の後で脱保護されることに依存しているため、プロセス全体の効率が低下する(WO2005/090319A1)。

10

【0008】

保護されていないアミドを含む誘導体に対して分割を行う例は限られており、高温で分割を行う必要がある。BMSは2016年(OPRD)に、触媒3,5-ジクロロサリチルアルデヒドの存在下で100で12時間水性トルエン中で実施されたベンゾアゼピン-6-オンの分割のような例を報告した。メルクは1994年に、触媒5-ニトロサリチルアルデヒドを用いた70で120時間のイソプロパノール水溶液中のベンゾアゼピン-2-オンの分割を、報告した(Armstrong, III, J.D.; Eng, K.K.; Keller, J.L.; Purick, R.M.; Hartner, Jr., F.W.; Choi, W-B.; Askin, D.; Volante, R.P., *Tetrahedron Letters*, 1994, 35, 3239-3242)。そのラセミ体から活性ベンゾジアゼピンを分離するためのより効率的で穏やかな方法が必要である。

20

【発明の概要】

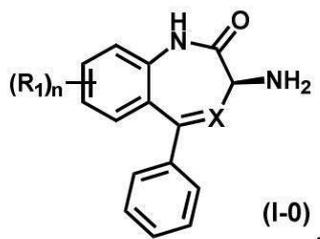
【課題を解決するための手段】

【0009】

発明の概要

特定の実施形態では、本発明は、式(I-0)の化合物を調製するための方法を提供する：

【化I-0】



30

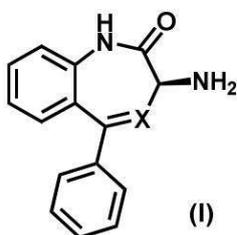
式中、XはNまたはCHであり；R₁はハロゲン、CN、または場合により置換されたC₁-C₃アルキルであり、nは0、1、2または3である。好ましくは、nは0である。

【0010】

式(I-0)の化合物の好ましい実施形態は、式(I)の化合物である：

40

【化I】



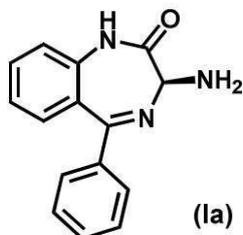
ここで、Xは前に定義したとおりである。

50

【 0 0 1 1 】

式 (I - 0) の化合物の別の好ましい実施形態は、式 (I a) の化合物である :

【 化 I a 】

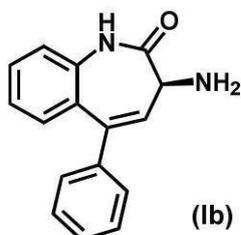


10

【 0 0 1 2 】

式 (I - 0) の化合物の別の好ましい実施形態は、式 (I b) の化合物である :

【 化 I b 】



20

【 0 0 1 3 】

本発明は、式 (I - 0)、(I)、(I a)、または (I b) のキラル化合物の実質的に鏡像異性的に純粋な形態での調製に関し、ラクタム窒素を保護してその後の脱保護する必要性なしで、穏やかな反応条件下で酒石酸の誘導体をキラル分割剤として使用する。

【 0 0 1 4 】

本発明はさらに、式 (I a) および (I b) の化合物の中間および大規模生産のための生成物収率およびキラル純度を増加させ、方法工程の数を減少させる方法に関する。そのような化合物は、WO 2 0 1 7 / 0 1 5 4 4 9 A 1 に開示されているような R S V 阻害剤の合成における中間体として有用である。

30

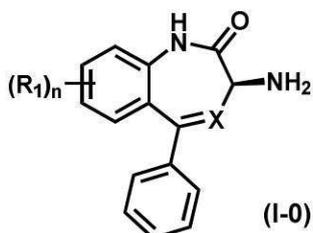
【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 1 5 】

発明の詳細な説明

その主要な実施形態において、本発明は、式 (I - 0) の化合物を生成するための方法を提供する :

【 化 I - 0 】



40

式中、X は N または CH であり ; R₁ はハロゲン、CN、または場合により置換された C₁ - C₃ アルキルである。好ましくは、n は 0 である。アルキル基上の好ましい置換基には、フルオロまたはクロロなどのハロゲンが含まれる。

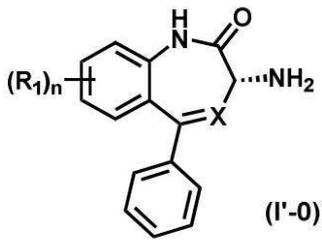
50

【 0 0 1 6 】

一実施形態では、本発明の方法は、以下の工程を含む。

(1) 式 (I ' - 0) の化合物を、式 (I I I) の化合物と反応させ、

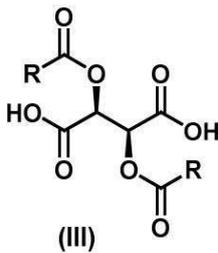
【 化 I . - 0 】



10

ここで、X、R₁、およびnは、先に定義されたとおりであり、

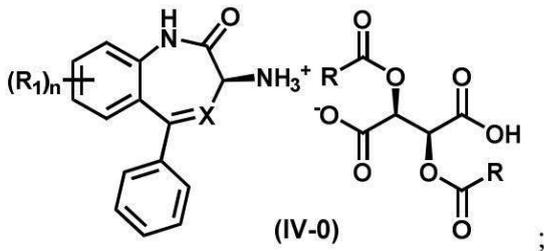
【 化 I I I 】



20

ここで、Rは、置換されていてもよいフェニルであり、式 (I V - 0) の塩を生成し、

【 化 I V - 0 】



30

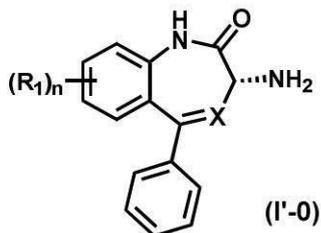
そして

(2) 式 (I V - 0) の塩を塩基で処理して、式 (I - 0) の化合物を得る。

【 0 0 1 7 】

別の実施形態では、本発明は、式 (I ' - 0) の化合物の調製方法を提供する：

【 化 I . - 0 】



40

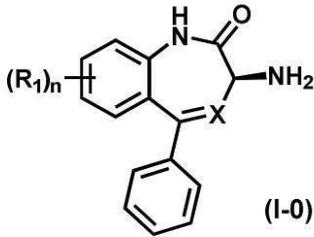
式中、XはNまたはCHであり；R₁はハロゲン、CN、または場合により置換されたC₁-C₃アルキルである。そして、nは0、1、2または3である。当該方法は、下記の工

50

程を含む：

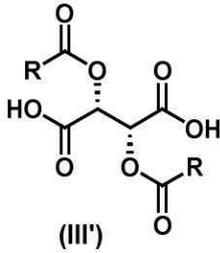
(1') 式 (I-0) の化合物を式 (III') の化合物と反応させ、

【化 I-0】



10

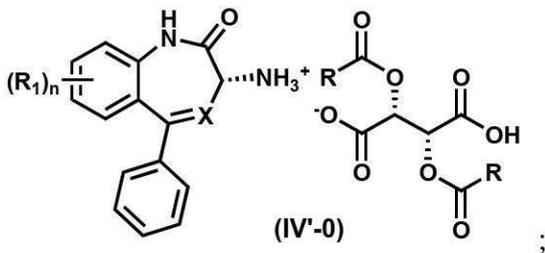
【化 III'】



20

ここで、Rは前記で定義されており、式 (IV'-0) の塩を生成し、

【化 IV'-0】



30

そして

(2') 式 (IV'-0) の塩を塩基で処理して、式 (I'-0) の化合物を提供する。

【0018】

一実施形態では、工程 (1) または (1') の出発化合物は、その鏡像異性体とのラセミ混合物中に存在する。別の実施形態において、工程 (1) または (1') の出発化合物は、その鏡像異性体との混合物中に存在し、当該2つの鏡像異性体のうちの1つは、鏡像異性体過剰、例えば、少なくとも5、10、20、30、40、50、60、70、80、または90%の鏡像異性体過剰である。別の実施形態では、工程 (1) または (1') の出発化合物は、実質的に純粋な形態で、すなわち、少なくとも90%、95%または99%の鏡像異性体過剰で存在する。

40

【0019】

好ましくは、工程 (1) または工程 (1') の出発化合物は、その鏡像異性体とのラセミ混合物中に存在する。

【0020】

一実施形態では、本発明は、以下の工程を含む、式 (I-0) の化合物を製造する方法を提供する：

(a) 式 (I-0) の化合物と式 (I'-0) の化合物のラセミ混合物を、式 (III') の化合物と反応させ (ここで、式 (I-0) と式 (I'-0) の化合物の X は同じ)、式 (I

50

V - 0) の塩を得る：そして

(b) 式 (IV - 0) の塩を塩基で処理して、式 (I - 0) の化合物を得る。

【0021】

別の実施形態において、本発明は、以下の工程を含む、式 (I' - 0) の化合物を生成するための方法を提供する：

(a') 式 (I' - 0) の化合物と式 (I - 0) の化合物のラセミ混合物を、式 (III') の化合物と反応させ（ここで、式 (I - 0) および式 (I' - 0) の化合物における X は同じ）、式 (IV' - 0) の塩を生じる；そして

(b') 式 (IV' - 0) の塩を塩基で処理して、式 (I' - 0) の化合物を提供する。

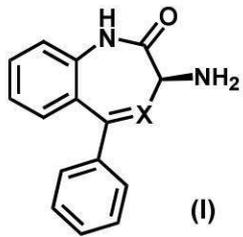
【0022】

好ましくは、所望の鏡像異性体は、鏡像異性体過剰、例えば、少なくとも 70%、少なくとも 80%、または少なくとも 85% の鏡像異性体過剰で生成物中に存在する。好ましくは、生成物は、実質的に鏡像異性的に純粋である、すなわち、少なくとも 90%、少なくとも 95% または少なくとも 99% の鏡像異性体過剰である。

【0023】

一実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物の製造方法を提供する：

【化 I】



10

20

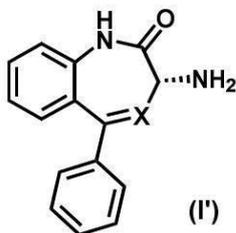
ここで、X は前に定義したとおりである。

【0024】

当該方法は、下記の工程を含む：

(1) 式 (I') の化合物を、式 (III) の化合物と反応させて、式 (IV) の塩を生成し、

【化 I .】



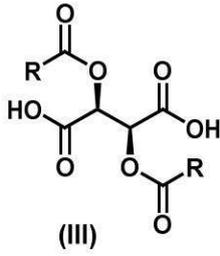
30

40

ここで、X は、先に定義されたとおりであり、

50

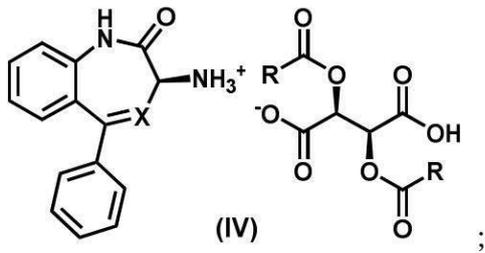
【化 I I I】



10

ここで、Rは場合により置換されたフェニルであり、

【化 I V】



20

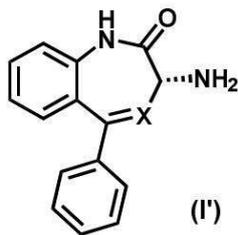
そして

(2) 式 (IV) の塩を塩基で処理して、式 (I) の化合物を提供する。

【0025】

別の実施形態では、本発明は、式 (I') の化合物の調製方法を提供する：

【化 I .】

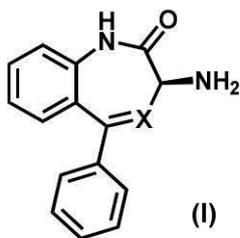


30

式中、XはNまたはCHである。当該方法は下記の工程を含む：

(1') 式 (I) の化合物を、式 (III') の化合物と反応させて、式 (IV') の塩を生じ、

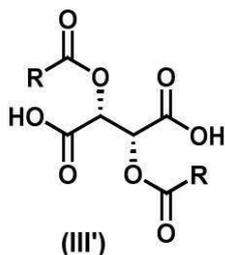
【化 I】



40

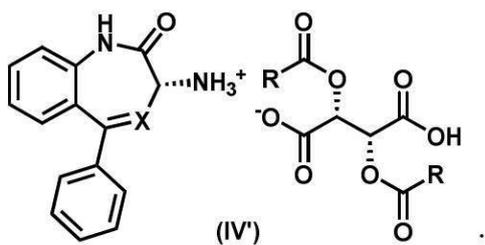
50

【化 I I I .】



式中、R は、以前に定義されており、

【化 I V .】



そして、

(2') 式 (IV') の塩を塩基で処理して、式 (I') の化合物を提供する。

【0026】

一実施形態では、工程 (1) または (1') の出発化合物は、その鏡像異性体とのラセミ混合物中に存在する。別の実施形態において、工程 (1) または (1') の出発化合物は、その鏡像異性体との混合物中に存在し、当該2つの鏡像異性体のうちの1つは、鏡像異性体過剰、例えば、少なくとも5、10、20、30、40、50、60、70、80、または90%の鏡像異性体過剰である。別の実施形態では、工程 (1) または (1') の出発化合物は、実質的に純粋な形態で、すなわち、少なくとも90%、95%または99%の鏡像異性体過剰で存在する。

【0027】

好ましくは、工程 (1) または工程 (1') の出発化合物は、その鏡像異性体とのラセミ混合物中に存在する。

【0028】

一実施形態では、本発明は、以下の工程を含む、式 I の化合物を製造する方法を提供する：

(a) 式 I の化合物および式 I' の化合物のラセミ混合物 (式 I および式 I' の化合物中の X は同じである) を、式 (III) の化合物と反応させて、式 (IV) の塩を得る；そして
(b) 式 (IV) の塩を塩基で処理して、式 (I) の化合物を提供する。

【0029】

別の実施形態において、本発明は、以下の工程を含む、式 I' の化合物を生成するための方法を提供する：

(a') 式 I' の化合物と式 I の化合物のラセミ混合物を、式 (III') の化合物と反応させて、式 (IV') の塩を生じる (式 I および式 I' の化合物中の X は同じである)；そして
(b') 式 (IV') の塩を塩基で処理して、式 (I') の化合物を提供する。

【0030】

好ましくは、所望の鏡像異性体は、鏡像異性体過剰、例えば、少なくとも70%、少なくとも80%、または少なくとも85%の鏡像異性体過剰で生成物中に存在する。好ましくは、生成物は、実質的に鏡像異性的に純粋である、すなわち、少なくとも90%、少な

10

20

30

40

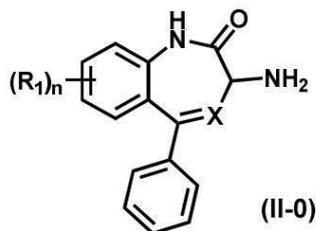
50

くとも 95% または少なくとも 99% の鏡像異性体過剰である。

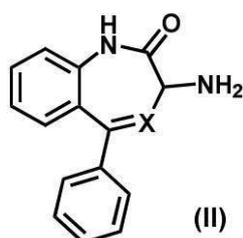
【0031】

本発明の方法は、驚くべきことに、望ましくない鏡像異性体を所望の鏡像異性体に変換することにより、実質的に鏡像異性体的に純粋な形態で、式 (II-0) または式 (II) の化合物の所望の鏡像異性体の生成をもたらす。

【化 II-0】



【化 II】



したがって、この方法は、実質的に鏡像異性的に純粋な形態で存在するか、またはラセミ混合物などの所望の鏡像異性体との混合物で存在するかにかかわらず、不要な鏡像異性体に適用できる。したがって、ラセミ混合物に適用すると、実質的にすべての不要な出発鏡像異性体が所望の鏡像異性体に変換され、結果として、50% の理論的最大収率を有するジアステレオマー塩形成を使用するラセミ混合物の標準的な分割と比較して、式 (II-0) または式 (II) の出発化合物の 75%、85%、90%、95% まで又は 99% 以上などの目的の鏡像異性体の収率が大幅に向上する。

【0032】

式 (I-0)、(I'-0)、(II-0)、(IV-0) および (IV'-0) の化合物の一実施形態では、R₁ はハロゲンであり、n は 1 または 2 であり；式 (I-0)、(I'-0)、(II-0)、(IV-0) および (IV'-0) の化合物の別の実施形態では、R₁ は F であり、n は 1 または 2 である。

【0033】

式 (I-0)、(I'-0)、(II-0)、(IV-0) および (IV'-0) の化合物の一実施形態では、X は N である。式 (I-0)、(I'-0)、(II-0)、(IV-0) および (IV'-0) の化合物の別の実施形態では、X は CH である。

【0034】

式 (I)、(I')、(II)、(IV) および (IV') の化合物の一実施形態では、X は N である。式 (I)、(I')、(II)、(IV) および (IV') の化合物の別の実施形態では、X は CH である。

【0035】

式 (III)、(III')、(IV-0)、(IV'-0)、(IV) および (IV') の化合物において、R は、好ましくはフェニルであるか、または、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁-C₄-アルキルおよびハロ-C₁-C₄-アルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換されたフェニル、である。好ましい一実施形態では、R はフェニルである。別の好ましい実施形態では、R は 4-メチルフェニルである。

【0036】

10

20

30

40

50

合成スキーム

本発明は、スキーム 1 に関連してよりよく理解され、ここで、X および R は、他に示されない限り、先に定義されたとおりである。好ましくは、X は N であり、R は下記のものである。

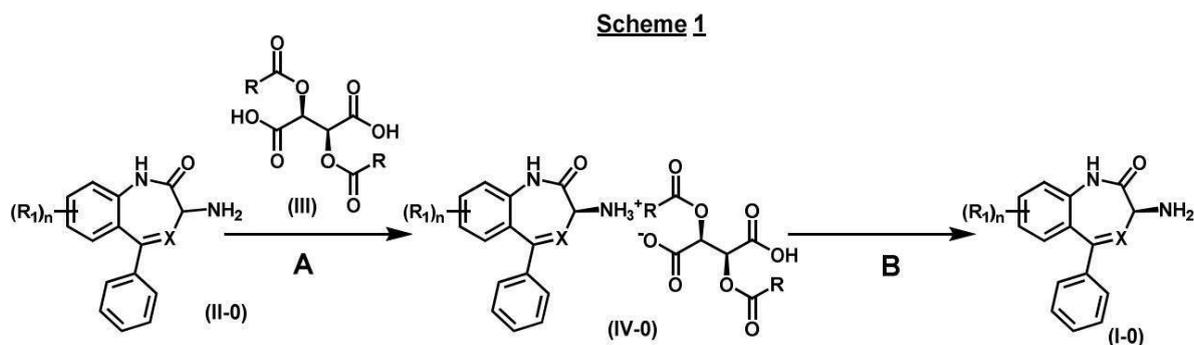
【化 R】



【0037】

本発明の方法は、示された反応物質を機能的に同等の反応物質で置き換えることにより実施できることは、当業者には容易に明らかであろう。

【化 S 1】



【0038】

式 (IV-0) の化合物は、スキーム 1 の工程 A に示されるように、式 (II-0) の化合物を式 (III) の化合物と有機溶媒中で、例えば、出発アミンに対して 20 ~ 100 体積で、反応させることにより調製される。この方法は、典型的には、アセトニトリル、メタノール、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、酢酸エチル、1, 2-ジメトキシエタン、ジクロロメタン、1, 4-ジオキサン、トルエン、アニソール、エタノール、アセトン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ピリジン、イソプロピルアセテート、またはそれらの 2 つ以上の組み合わせなどのプロトン性または非プロトン性溶媒中で行われるが、それらに限定されない。典型的な反応温度は約 20 ~ 30 または約 20 ~ 約 45 であり、反応時間は典型的には約 2 4 ~ 6 0 時間である。反応の好ましい実施形態において、有機溶媒は 1, 4-ジオキサン (40 容量) であり、反応温度は約 20 ~ 25 であり、反応時間は約 2 4 時間である。

【0039】

式 (I-0) の化合物は、スキーム 1 の工程 B に示されるように、式 (IV-0) の化合物を、水中に溶解したモル過剰の無機塩基で、処理することにより調製される。適切な塩基には、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化アンモニウム、三塩基性リン酸カリウムおよび炭酸ナトリウムが含まれるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、式 IV-0 の化合物は、1 N 水酸化ナトリウム、5 重量%炭酸カリウム、2 8 ~ 3 0 % 水酸化アンモニウム、1 0 重量%リン酸カリウム (三塩基性) または 5 重量%炭酸ナトリウムで処理される。典型的な反応温度は約 20 ~ 30 で、反応時間は通常約 1 ~ 6 時間である。反応の好ましい実施形態では、塩基は 1 N 水酸化ナトリウム (5 容量、約 3 . 2 当量) であり、反応温度は約 20 ~ 25 であり、反応時間は約 4 時間である。

【0040】

式 (I'-0) の化合物は、以下に示すスキーム 2 に示されるように、式 (I-0) の化合物を調製するために使用される手順と同様の手順を使用することによって調製される。

10

20

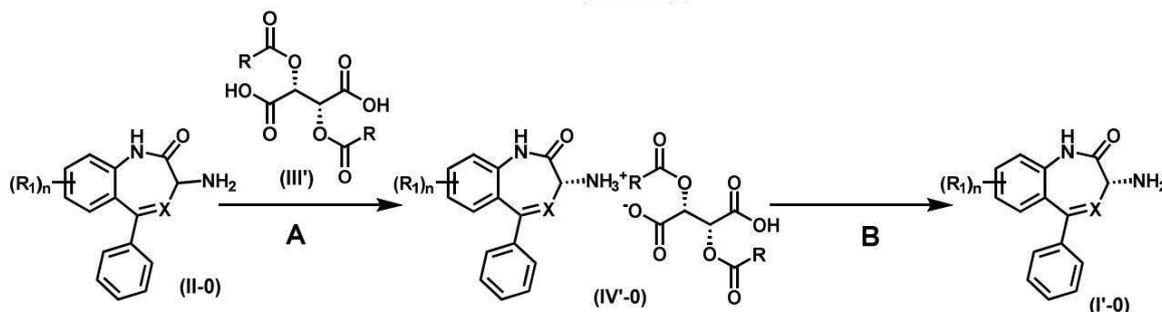
30

40

50

【化 S 2】

Scheme 2



10

【0041】

スキーム 1 および 2 の式 (I I - 0) は、所望の生成物の反対の鏡像異性体、または 2 つの鏡像異性体の混合物、好ましくはラセミ混合物を表す。

【0042】

定義

以下にリストするのは、本発明を説明するために使用される様々な用語の定義である。これらの定義は、個別に、またはより大きなグループの一部として、特定の場合に特に限定されない限り、本明細書および特許請求の範囲全体で使用される用語に適用される。

【0043】

本明細書で使用される「アリアル」という用語は、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、およびインデニルを含むがこれらに限定されない少なくとも 1 つの芳香環を含む単環式または多環式炭素環系を指す。多環式アリアルは、少なくとも 1 つの芳香環を含む多環式環系である。多環式アリアルは、縮合環、共有結合した環またはそれらの組み合わせを含むことができる。

20

【0044】

本明細書で使用される「ヘテロアリアル」という用語は、S、O および N から選択される 1 つまたは複数の環原子（残りの環原子は炭素である）を有する単環式または多環式芳香族基を指し、環内に含まれる N または S は場合により酸化されていてもよい。ヘテロアリアルには、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、チオフェニル、フラニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、キノキサリニルを含むが、それらに限定されない。多環式ヘテロアリアルは、縮合環、共有結合した環またはそれらの組み合わせを含むことができる。

30

【0045】

本明細書で使用される用語「実質的に鏡像異性的に純粋な」は、1 つの鏡像異性体が少なくとも 80 % の鏡像異性体過剰で存在するキラル化合物のサンプルを指す。好ましい実施形態では、鏡像異性体過剰率は、少なくとも 90 %、少なくとも 95 %、少なくとも 98 % または少なくとも 99 % である。

【0046】

本発明によれば、芳香族基は置換されていても置換されていなくてもよい。

40

【0047】

「二環式アリアル」または「二環式ヘテロアリアル」という用語は、少なくとも 1 つの環が芳香族である 2 つの環からなる環系を指す。そして、当該 2 つの環は融合または共有結合することができる。

【0048】

本明細書で使用される「アルキル」という用語は、飽和した直鎖または分岐鎖の炭化水素ラジカルを指す。「C₁-C₄アルキル」、「C₁-C₆アルキル」、「C₁-C₈アルキル」、「C₁-C₁₂アルキル」、「C₂-C₄アルキル」、または「C₃-C₆アルキル」は、それぞれ 1 ~ 4、1 ~ 6、1 ~ 8、1 ~ 12、2 ~ 4、3 ~ 6 個の炭素原子を含

50

有するアルキル期基を指す。C₁～C₈アルキルラジカルの場合には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、tert-ブチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、ヘプチルおよびオクチルラジカルが含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0049】

本明細書で使用される「アルケニル」という用語は、単一の水素原子の除去による少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する直鎖または分枝鎖炭化水素ラジカルを指す。「C₂-C₈アルケニル」、「C₂-C₁₂アルケニル」、「C₂-C₄アルケニル」、「C₃-C₄アルケニル」、または「C₃-C₆アルケニル」は、それぞれ2～8、2～12、2～4、3～4、3～6個の炭素原子を含むアルケニル基を指す。アルケニル基としては、限定されないが、例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、1-メチル-2-ブテン-1-イル、ヘプテニル、オクテニル、などが含まれる。

10

【0050】

本明細書で使用される「アルキニル」という用語は、単一の水素原子の除去による少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する直鎖または分枝鎖炭化水素ラジカルを指す。「C₂-C₈アルキニル」、「C₂-C₁₂アルキニル」、「C₂-C₄アルキニル」、「C₃-C₄アルキニル」、または「C₃-C₆アルキニル」は、それぞれ2～8、2～12、2～4、3～4、3～6個の炭素原子を含むアルキニル基を指す。代表的なアルキニル基には、例えば、エチニル、1-プロピニル、1-ブチニル、ヘプチニル、オクチニルなどが含まれるが、これらに限定されない。

【0051】

本明細書で使用される「シクロアルキル」という用語は、単環式または多環式飽和炭素環式環または二環式または三環式基の縮合、架橋またはスピロ系を指し、炭素原子は場合によりオキソ置換、または場合により環外オレフィン性二重結合で置換されていてもよい。好ましいシクロアルキル基には、C₃-C₁₂シクロアルキル、C₃-C₆シクロアルキル、C₃-C₈シクロアルキルおよびC₄-C₇シクロアルキルが含まれる。C₃-C₁₂シクロアルキルの例としては、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、シクロペンチル、シクロオクチル、4-メチレン-シクロヘキシル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビスシクロ[3.1.0]ヘキシル、スピロ[2.5]オクチル、3-メチレンビスシクロ[3.2.1]オクチル、スピロ[4.4]ノナニルなどが含まれるが、これらに限定されない。

20

30

【0052】

本明細書で使用する「シクロアルケニル」という用語は、単環式または多環式炭素環、または少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する二環式または三環式基の縮合、架橋またはスピロ系を指し、炭素原子は場合によりオキソ置換、または場合により環外オレフィン性二重結合で置換されていてもよい。好ましいシクロアルケニル基には、C₃～C₁₂シクロアルケニル、C₃～C₈シクロアルケニルまたはC₅～C₇シクロアルケニル基が含まれる。C₃-C₁₂シクロアルケニルの例には、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプト-2-エニル、ビスシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エニル、スピロ[2.5]オク-4-エニル、スピロ[4.4]非-1-エニル、ビスシクロ[4.2.1]非-3-エン-9-イルなどが含まれるが、これらに限定されない。

40

【0053】

本明細書で使用される場合、「アリーラルキル」という用語は、アルキレン鎖がアリーラル基に結合している官能基、例えば、-CH₂CH₂-フェニルを意味する。「置換アリーラルキル」という用語は、アリーラル基が置換されているアリーラルキル官能基を意味する。同様に、用語「ヘテロアリーラルキル」は、アルキレン鎖がヘテロアリーラル基に結合している官能基を意味する。「置換ヘテロアリーラルキル」という用語は、ヘテロアリーラル基が置換されているヘテロアリーラルキル官能基を意味する。

【0054】

本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて使用される用語「ア

50

ルコキシ」は、特に明記しない限り、例えば、下記のような、酸素原子を介して分子の残りに接続された指定数の炭素原子を有するアルキル基を意味する：メトキシ、エトキシ、1 - プロポキシ、2 - プロポキシ（イソプロポキシ）およびより高次の同族体と異性体。好ましいアルコキシは、(C₁ ~ C₃)アルコキシである。

【0055】

本明細書に記載の任意のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環式およびシクロアルケニル部分（部位）も、脂肪族基または脂環式基であり得ることが理解される。

【0056】

「脂肪族」基は、炭素原子、水素原子、ハロゲン原子、酸素、窒素または他の原子の任意の組み合わせで構成される非芳香族部分であり、場合により不飽和の1つまたは複数の単位、たとえば二重結合および/または三重結合を含む。脂肪族基の例は、アルキル、アルケニル、アルキニル、O、OH、NH、NH₂、C(O)、S(O)₂、C(O)O、C(O)NH、OC(O)O、OC(O)NH、OC(O)NH₂、S(O)₂NH、S(O)₂NH₂、NHC(O)NH₂、NHC(O)C(O)NH、NHS(O)₂NH、NHS(O)₂NH₂、C(O)NHS(O)₂、C(O)NHS(O)₂NHまたはC(O)NHS(O)₂NH₂などの官能基、1つ以上の官能基を含む基、非芳香族炭化水素（置換されていてもよい）、および非芳香族炭化水素（置換されていてもよい）の1つ以上の炭素が官能基で置換されている基、である。脂肪族基の炭素原子は、オキソ置換されていてもよい。脂肪族基は、直鎖、分岐、環状、またはそれらの組み合わせであってよく、好ましくは約1 ~ 約24個の炭素原子、より典型的には約1 ~ 約12個の炭素原子を含む。本明細書で使用される脂肪族炭化水素基に加えて、脂肪族基は、例えば、アルコキシアルキル、ポリアルコキシアルキル、例えばポリアルキレングリコール、ポリアミン、およびポリイミンなどを明示的に含む。脂肪族基は場合により置換されてもよい。

【0057】

「複素環式」または「ヘテロシクロアルキル」という用語は互換的に使用でき、非芳香族環または二環式または三環式基の縮合、架橋、またはスピロ系を指し、(i)各環系は独立して酸素、硫黄および窒素から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む、(ii)各環系は飽和または不飽和であることができる、(iii)窒素および硫黄のヘテロ原子は場合により酸化されてもよい、(iv)窒素のヘテロ原子は場合により四級化されてもよい、(v)上記のいずれか環は芳香環に融合してもよく、そして(vi)残りの環原子は、場合によりオキソ置換または場合により環外オレフィン性二重結合で置換されていてもよい炭素原子である。代表的なヘテロシクロアルキル基には、1,3 - ジオキサラン、ピロリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、キノキサリニル、ピリダジノニル、2 - アザビシクロ[2.2.1] - ヘプチル、8 - アザビシクロ[3.2.1]オクチル、5 - アザスピロ[2.5]オクチル、1 - オキサ - 7 - アザスピロ[4.4]ノナニル、7 - オキソオキセパン - 4 - イル、およびテトラヒドロフリルが含まれるが、それらに限定されない。そのような複素環式基はさらに置換されてもよい。ヘテロアリールまたは複素環式基は、C結合またはN結合（可能な場合）することができる。

【0058】

本明細書に記載の任意のアルキル、アルケニル、アルキニル、脂環式、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、複素環式、脂肪族部分なども、同じまたは異なる原子でもよい2つ以上の基又は置換基を接続するための結合として使用される場合、二価または多価の基であり得ることが理解される。当業者は、それが生じる状況からそのような基の価数を容易に決定することができる。

【0059】

「置換された」という用語は、水素原子の1つ、2つ、または3つ以上を、下記のものを含むがそれらに限定されない置換基で独立に置き換えることによる置換を指す：- F、

- C₁、- Br、- I、- OH、C₁-C₁₂-アルキル；C₂-C₁₂-アルケニル、C₂-C₁₂-アルキニル、- C₃-C₁₂-シクロアルキル、保護されたヒドロキシ、- N
 O₂、- N₃、- CN、- NH₂、保護されたアミノ、オキソ、チオキソ、- NH-C₁-
 C₁₂-アルキル、- NH-C₂-C₈-アルケニル、- NH-C₂-C₈-アルキニル、
 - NH-C₃-C₁₂-シクロアルキル、- NH-アリール、- NH-ヘテロアリール、-
 NH-ヘテロシクロアルキル、- ジアルキルアミノ、- ジアリールアミノ、- ジヘテロア
 リールアミノ、- O-C₁-C₁₂-アルキル、- O-C₂-C₈-アルケニル、- O-C
 2-C₈-アルキニル、- O-C₃-C₁₂-シクロアルキル、- O-アリール、- O-ヘ
 テロアリール、- O-ヘテロシクロアルキル、- C(O)-C₁-C₁₂-アルキル、- C
 (O)-C₂-C₈-アルケニル、- C(O)-C₂-C₈-アルキニル、- C(O)-C
 3-C₁₂-シクロアルキル、- C(O)-アリール、- C(O)-ヘテロアリール、- C
 (O)-ヘテロシクロアルキル、- CONH₂、- CONH-C₁-C₁₂-アルキル、-
 CONH-C₂-C₈-アルケニル、- CONH-C₂-C₈-アルキニル、- CONH-
 C₃-C₁₂-シクロアルキル、- CONH-アリール、- CONH-ヘテロアリール、-
 CONH-ヘテロシクロアルキル、- OCO₂-C₁-C₁₂-アルキル、- OCO₂-C
 2-C₈-アルケニル、- OCO₂-C₂-C₈-アルキニル、- OCO₂-C₃-C₁₂
 -シクロアルキル、- OCO₂-アリール、- OCO₂-ヘテロアリール、- OCO₂-ヘ
 テロシクロアルキル、- CO₂-C₁-C₁₂アルキル、- CO₂-C₂-C₈アルケニル
 、- CO₂-C₂-C₈アルキニル、CO₂-C₃-C₁₂-シクロアルキル、- CO₂-
 アリール、CO₂-ヘテロアリール、CO₂-ヘテロシクロアルキル、- OCONH₂、
 OCONH-C₁-C₁₂-アルキル、- OCONH-C₂-C₈-アルケニル、- OCO
 NH-C₂-C₈-アルキニル、- OCONH-C₃-C₁₂-シクロアルキル、- OCO
 NH-アリール、- OCONH-ヘテロアリール、- OCONH-ヘテロシクロ-アルキ
 ル、- NHC(O)H、- NHC(O)-C₁-C₁₂-アルキル、- NHC(O)-C₂
 -C₈-アルケニル、- NHC(O)-C₂-C₈-アルキニル、- NHC(O)-C₃-
 C₁₂-シクロアルキル、- NHC(O)-アリール、- NHC(O)-ヘテロアリール
 、- NHC(O)-ヘテロシクロ-アルキル、- NHCO₂-C₁-C₁₂-アルキル、-
 NHCO₂-C₂-C₈-アルケニル、- NHCO₂-C₂-C₈-アルキニル、- NHC
 O₂-C₃-C₁₂-シクロアルキル、- NHCO₂-アリール、- NHCO₂-ヘテロア
 リール、- NHCO₂-ヘテロシクロアルキル、- NHC(O)NH₂、- NHC(O)
 NH-C₁-C₁₂-アルキル、- NHC(O)NH-C₂-C₈-アルケニル、- NHC
 (O)NH-C₂-C₈-アルキニル、- NHC(O)NH-C₃-C₁₂-シクロアルキ
 ル、- NHC(O)NH-アリール、- NHC(O)NH-ヘテロアリール、- NHC(
 O)NH-ヘテロシクロアルキル、NHC(S)NH₂、- NHC(S)NH-C₁-C<sub>1
 2</sub>-アルキル、- NHC(S)NH-C₂-C₈-アルケニル、- NHC(S)NH-C₂
 -C₈-アルキニル、- NHC(S)NH-C₃-C₁₂-シクロアルキル、- NHC(S
)NH-アリール、- NHC(S)NH-ヘテロアリール、- NHC(S)NH-ヘテロ
 シクロアルキル、- NHC(NH)NH₂、- NHC(NH)NH-C₁-C₁₂-アルキ
 ル、- NHC(NH)NH-C₂-C₈-アルケニル、- NHC(NH)NH-C₂-C₈
 -アルキニル、- NHC(NH)NH-C₃-C₁₂-シクロアルキル、- NHC(NH)
 NH-アリール、- NHC(NH)NH-ヘテロアリール、- NHC(NH)NH-ヘテ
 ロシクロアルキル、- NHC(NH)-C₁-C₁₂-アルキル、- NHC(NH)-C
 2-C₈-アルケニル、- NHC(NH)-C₂-C₈-アルキニル、- NHC(NH)-
 C₃-C₁₂-シクロアルキル、- NHC(NH)-アリール、- NHC(NH)-ヘテロ
 アリール、- NHC(NH)-ヘテロシクロアルキル、- C(NH)NH-C₁-C₁₂-
 アルキル、- C(NH)NH-C₂-C₈-アルケニル、- C(NH)NH-C₂-C₈-
 アルキニル、- C(NH)NH-C₃-C₁₂-シクロアルキル、- C(NH)NH-アリ
 ール、- C(NH)NH-ヘテロアリール、- C(NH)NH-ヘテロシクロアルキル、
 - S(O)-C₁-C₁₂-アルキル、- S(O)-C₂-C₈-アルケニル、- S(O)
 -C₂-C₈-アルキニル、- S(O)-C₃-C₁₂-シクロアルキル、- S(O)-ア

10

20

30

40

50

リール、 $-S(O)-$ ヘテロアリール、 $-S(O)-$ ヘテロシクロアルキル、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH-C_1-C_{12}$ -アルキル、 $-SO_2NH-C_2-C_8$ -アルケニル、 $-SO_2NH-C_2-C_8$ -アルキニル、 $-SO_2NH-C_3-C_{12}$ -シクロアルキル、 $-SO_2NH$ -アリール、 $-SO_2NH$ -ヘテロアリール、 $-SO_2NH$ -ヘテロシクロアルキル、 $-NH SO_2-C_1-C_{12}$ -アルキル、 $-NH SO_2-C_2-C_8$ -アルケニル、 $-NH SO_2-C_2-C_8$ -アルキニル、 $-NH SO_2-C_3-C_{12}$ -シクロアルキル、 $-NH SO_2$ -アリール、 $-NH SO_2$ -ヘテロアリール、 $-NH SO_2$ -ヘテロシクロアルキル、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2SO_2CH_3$ 、 $-$ アリール、 $-$ アリールアルキル、 $-$ ヘテロアリール、 $-$ ヘテロアリールアルキル、 $-$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_3-C_{12}$ -シクロアルキル、ポリアルコキシアルキル、ポリアルコキシ、 $-$ メトキシメトキシ、 $-$ メトキシエトキシ、 $-SH$ 、 $-S-C_1-C_{12}$ -アルキル、 $-S-C_2-C_8$ -アルケニル、 $-S-C_2-C_8$ -アルキニル、 $-S-C_3-C_{12}$ -シクロアルキル、 $-S$ -アリール、 $-S$ -ヘテロアリール、 $-S$ -ヘテロシクロアルキル、またはメチルチオメチル。アリール、ヘテロアリール、アルキル、シクロアルキルなどはさらに置換され得ることが理解される。

10

【0060】

本明細書で使用される「ハロ」またはハロゲン」という用語は、単独でまたは別の置換基の一部として、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素原子を指す。

【0061】

本明細書で使用される「場合により置換された」という用語は、参照された基が置換されていても置換されていないか、またはよいことを意味する。一実施形態では、参照される基は、場合によりゼロ置換基で置換されている、すなわち、参照される基は置換されていない。別の実施形態では、参照される基は、本明細書に記載される基から個々にかつ独立して選択される1つ以上の追加の基で場合により置換される。

20

【0062】

「水素」という用語は、水素および重水素を含む。さらに、得られる化合物が薬学的に許容される限り、原子の列挙にはその原子の他の同位体が含まれる。

【0063】

本明細書で使用される「アミノ保護基」という用語は、合成手順中の望ましくない反応からアミノ基を保護することが当技術分野で知られている不安定な化学部分を指す。前記合成手順後、本明細書に記載のアミノ保護基を選択的に除去することができる。当技術分野で知られているアミノ保護基は、一般に、T.H. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York (1999)に記載される。アミノ保護基の例には、メトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル、9-フルオレニル-メトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルなどが含まれるが、これらに限定されない。

30

【0064】

本明細書で使用される「保護されたアミノ」という用語は、上記で定義されたアミノ保護基で保護されたアミノ基を指す。

【0065】

「脱離基」という用語は、求核置換反応などの置換反応において別の官能基または原子によって置換され得る官能基または原子を意味する。例として、代表的な脱離基には、クロロ、プロモおよびヨード基；メシレート、トシレート、プロシレート、ノシレートなどのスルホン酸エステル基；アセトキシ、トリフルオロアセトキシなどのアシルオキシ基が含まれる。

40

【0066】

本明細書で使用される「非プロトン性溶媒」という用語は、プロトン活性に対して比較的の不活性である、すなわち、プロトン供与体として作用しない溶媒を指す。例には、これらに限定されないが、下記のものが含まれる：ヘキサンおよびトルエンなどの炭化水素、例えば、塩化メチレン、塩化エチレン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素、複素環

50

式化合物、例えば、テトラヒドロフランおよびN - メチルピロリジノン、ならびにジエチルエーテル、ビス - メトキシメチルエーテル、1, 4 - ジオキサンなどのエーテル。そのような化合物は当業者に周知であり、たとえば試薬の溶解度、試薬の反応性と好ましい温度範囲などの要因に応じて、個々の溶媒またはそれらの混合物が特定の化合物および反応条件に好ましい場合があることは当業者には明らかであろう。非プロトン性溶媒のさらなる議論は、例えば、有機化学の教科書または専門化されたモノグラフで見ることができる：例えば、Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification, 4th ed., edited by John A. Riddick et al., Vol. II, in the Techniques of Chemistry Series, John Wiley & Sons, NY, 1986.。

【0067】

本明細書で使用される「プロトン性溶媒」という用語は、アルコール、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、t - ブタノールなどのプロトンを提供する傾向がある溶媒を指す。そのような溶媒は当業者に周知であり、たとえば試薬の溶解度、試薬の反応性と好ましい温度範囲などの要因に応じて、個々の溶媒またはそれらの混合物が特定の化合物および反応条件に好ましい場合があることは当業者には明らかであろう。プロトジェニック溶媒のさらなる議論は、例えば、有機化学の教科書または専門化されたモノグラフで見ることができる：Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification, 4th ed., edited by John A. Riddick et al., Vol. II, in the Techniques of Chemistry Series, John Wiley & Sons, NY, 1986.。

【0068】

本発明によって想定される置換基および変数の組み合わせは、安定な化合物の形成をもたらすもののみである。本明細書で使用される「安定した」という用語は、製造を可能にするのに十分な安定性を有して、本明細書で詳述する目的（例えば、治療または予防投与）に有用であるのに十分な期間、化合物の完全性を維持する化合物を指す。

【0069】

合成された化合物は、反応混合物から分離し、カラムクロマトグラフィー、高圧液体クロマトグラフィー、または結晶化などの方法によってさらに精製することができる。当業者には理解できるように、本明細書の式の化合物を合成するさらなる方法は、当業者には明らかであろう。さらに、様々な合成工程は、所望の化合物を得るために、代替の順序または順番で実行されてもよい。本明細書に記載の化合物の合成に有用な合成化学変換および保護基の方法論（保護および脱保護）は、当技術分野で知られており、例えば、R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, 2nd Ed. Wiley-VCH (1999); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); and L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995)、およびその後の版に記載のものである。

【0070】

本明細書で使用される「対象」という用語は、動物を指す。好ましくは、動物は哺乳動物である。より好ましくは、哺乳動物はヒトである。対象はまた、例えば、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ブタ、モルモット、魚、鳥などを指す。

【0071】

本発明の特定の化合物はまた、分離可能であり得る異なる安定な立体配座形態で存在し得る。たとえば、立体障害またはリングひずみのために、非対称単結合の周りの回転が制限されていることに起因するねじれの非対称性により、異なる配座異性体の分離が可能になる場合がある。本発明は、これらの化合物の各配座異性体およびそれらの混合物を含む。

【0072】

本発明の合成方法で使用される反応物の適切な濃度は、0.01 M ~ 10 M、典型的には0.05 M ~ 1 Mである。適切な温度には、-78 ~ 250、典型的には-78 ~ 150、より典型的には-78 ~ 100、さらにより典型的には0 ~ 40 が

10

20

30

40

50

含まれる。反応容器は、反応を実質的に妨害しない任意の材料でできていることが好ましい。例としては、ガラス、プラスチック、ステンレス鋼などがある。反応の圧力は、有利には大気圧で操作することができる。雰囲気には、例えば、酸素および水に敏感でない反応の場合は空気が含まれ、酸素または水に敏感な反応の場合は窒素またはアルゴンが含まれる。

【0073】

本明細書で使用される「インサイチュ」(in situ)という用語は、溶媒を除去せずに中間体を調製した、溶媒中の中間体の使用を指す。

【0074】

略語

10

スキームの説明と以下の例で使用される略語は次のとおりである。

臭化水素酸のHBr；

酢酸のAcOH；

塩化ナトリウム水溶液のブライン；

1, 2 - ジメトキシエタンのDME；

N, N - ジメチルホルムアミドのDMF；

N, N - ジメチルアセトアミドのDMAc；

ジメチルスルホキシドのDMSO；

エタノールのEtOH；

炭酸カリウムのK₂CO₃；

20

メタノールのMeOH；

メチルtert - ブチルエーテルのMTBE；

塩化ナトリウムのNaCl；

炭酸ナトリウムのNa₂CO₃；

水酸化ナトリウムのNaOH；

N - メチル - 2 - ピロリドンのNMP；

一晩のo/n；

酢酸イソプロピルのi - PrOAc；

フェニルのPh；

室温のr.t.；

30

テトラヒドロフランのTHF；

時間のh；

グラムのg；

ミリモルのmmol；

モル当量のequ；

ミリリットルのmL；

摂氏の；

高性能クロマトグラフィーのHPLC；

重量パーセントのwt%；

面積%のarea%；

40

正規性のN；

モル濃度のM；

水のH₂O；

パーセンテージの%；

カールフィッシャーのKF；

分のmin。

【0075】

上記で具体的に説明されていない本明細書で使用される他のすべての略語は、当業者が付するであろう意味と一致するものとする。

【0076】

50

例

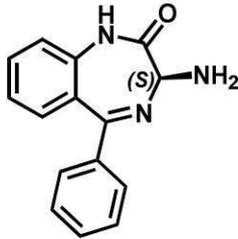
本発明の化合物および方法は、以下の例に関連してよりよく理解されるであろう。これらの例は、単に例示として意図され、本発明の範囲を限定するものではない。開示された実施形態に対する様々な変更および修正は当業者には明らかであり、本発明の化学構造、置換基、誘導体、製剤および/または方法に関するものを含むがこれらに限定されないそのような変更および修正は、本発明の精神および添付の特許請求の範囲から逸脱することなく、なされることがある。

【 0 0 7 7 】

例 1

【 化 E 1 】

10



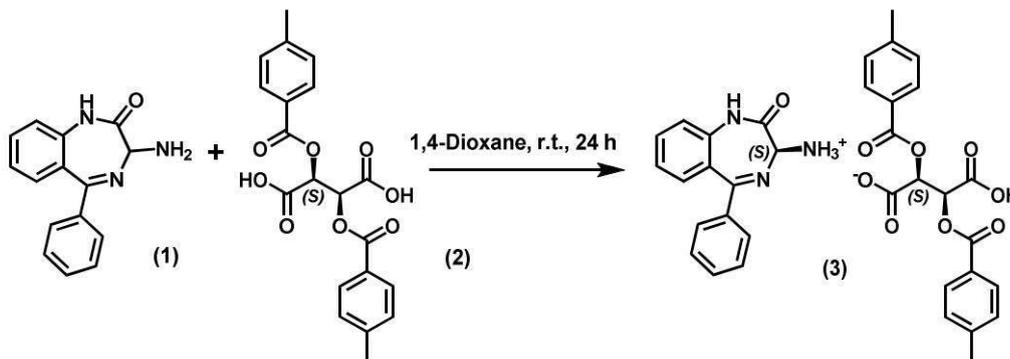
【 0 0 7 8 】

20

工程 1 A . 化合物 3 の調製 : (S) - 3 - アミノ - 5 - フェニル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - オン (2 S , 3 S) - 2 , 3 - ビス ((4 - メチルベンゾイル) オキシ) コハク酸

方法 1

【 化 M 1 】



30

【 0 0 7 9 】

オーバーヘッドスターラーと温度プローブを備えた 1 L 丸底フラスコに、ラセミ混合物として化合物 1、3 - アミノ - 5 - フェニル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - オン (1 0 g、3 9 . 8 ミリモル、1 等量)、化合物 2、(+) - O、O' - ジ - p - トルオイル - D - 酒石酸 (1 5 . 3 7 g、3 9 . 8 ミリモル、1 等量) および 1 , 4 - ジオキサン (4 0 0 m l、4 0 容量) を入れた。反応物を 2 0 ± 5 で 2 4 時間空気下で攪拌し、キラル H P L C でモニターした。固体を真空下で濾別し、1 , 4 - ジオキサン (2 × 2 5 m L、2 × 2 . 5 容量) で洗浄し、2 時間以上吸引した後、真空オープンで 3 5 ± 5 で 1 6 時間以上乾燥させ、オフホワイトの固体として化合物 3、(S) - 3 - アミノ - 5 - フェニル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - オン (2 S , 3 S) - 2 , 3 - ビス ((4 - メチルベンゾイル) オキシ) コハク酸塩 (3 2 . 6 g、> 1 0 0 %) を得た。¹ H N M R によると、固体は 1 : 1 の比率のアミン : 酒石酸で、約 1 9 w t % のジオキサンを含んでいる。塩は直接次の工程に取り入れられ、定量的な変換 (転化) を想定して中和される。キラル純度 = 9 9 . 3

40

50

3 : 0 . 6 7 面積% / (S) : (R)。

【 0 0 8 0 】

方法 1 - 大規模

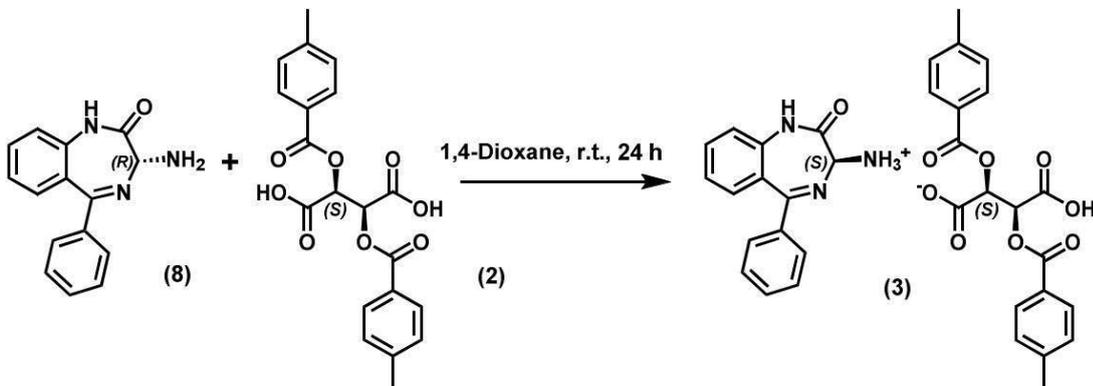
オーバヘッドスターラーと温度プローブを備えた 3 0 L のジャケット付き反応器に窒素を流し、次にラセミ混合物としての化合物 1、3 - アミノ - 5 - フェニル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 - オン (2 0 0 g、7 9 6 ミリモル、1 等量) および 1, 4 - ジオキサン (4 L、2 0 容量)、続いて化合物 2、(+) - O、O' - ジ - p - トルオイル - D - 酒石酸 (3 1 7 g、7 9 6 m m o l、1 当量) および 1, 4 - ジオキサン (4 L、2 0 容量) を投入した。反応物を窒素下で 2 5 ± 2 で 2 4 時間攪拌し、キラル H P L C でモニターした。固体を真空下で濾別し、1, 4 - ジオキサン (2 × 5 0 0 m L、2 × 2 . 5 容量) で洗浄し、2 時間以上吸引した後、真空オープンで 3 5 ± 5 で 1 6 時間以上乾燥させ、白色固体として化合物 3、(S) - 3 - アミノ - 5 - フェニル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 - オン (2 S, 3 S) - 2, 3 - ビス ((4 - メチルベンゾイル) オキシ) コハク酸塩 (5 2 0 g、> 1 0 0 %) を得た。¹H NMR によると、固体は、約 1 4 . 5 w t % のジオキサンを含む 1 : 1 の比率のアミン : 酒石酸である。塩は直接次の工程に取り入れられ、定量的な変換を想定して中和される。キラル純度 = 9 9 . 0 9 : 0 . 9 1 面積% / (S) : (R)。

10

【 0 0 8 1 】

方法 2

【 化 M 2 】



30

【 0 0 8 2 】

マグネティックスターラーを備えた 8 m L シンチレーションバイアルに、化合物 8、(R) - 3 - アミノ - 5 - フェニル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 - オン (1 0 0 m g、0 . 3 9 8 m m o l、1 当量)、化合物 2、(+) - O、O' - ジ - p - トルオイル - D - 酒石酸 (1 5 4 m g、0 . 3 9 8 m m o l、1 当量) および 1, 4 - ジオキサン (4 m l、4 0 容量) を入れた。反応を 2 0 ± 5 で少なくとも 2 4 時間空気下で攪拌し、キラル H P L C でモニターした。固体を真空下で濾別して、化合物 3、(S) - 3 - アミノ - 5 - フェニル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 - オン (2 S, 3 S) - 2, 3 - ビス ((4 - メチルベンゾイル) オキシ) コハク酸塩 (2 9 4 m g、> 1 0 0 %) をオフホワイトの固体として得た。単離された固体のキラル純度 = 9 9 . 8 9 : 0 . 1 1 面積% / (S) : (R)。

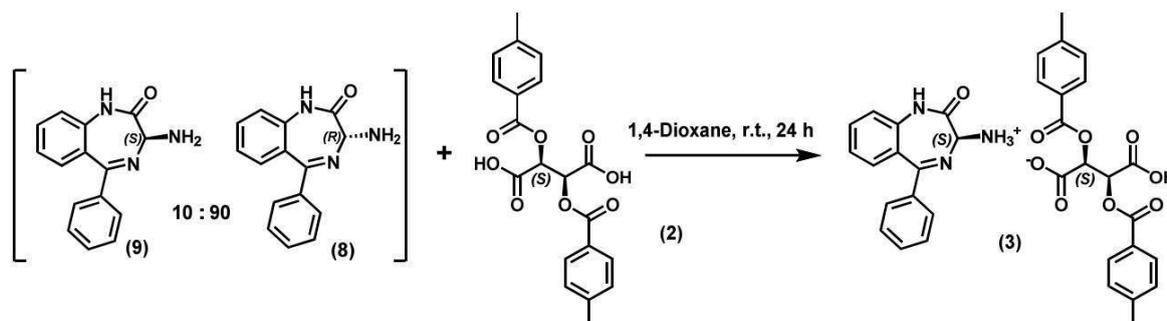
40

【 0 0 8 3 】

方法 3

50

【化M3】



10

【0084】

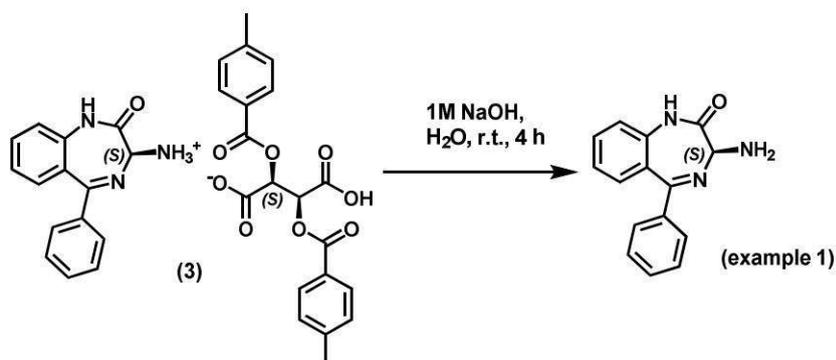
マグネティックスターラーを備えた8 mLシンチレーションバイアルに、化合物8 (R) - 3 - アミノ - 5 - フェニル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 - オン (90 mg、0.358 mmol、0.9 当量)、化合物9、(S) - 3 - アミノ - 5 - フェニル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 - オン (10 mg、0.04 mmol、0.1 当量)、化合物2、(+)-O, O'-ジ-p-トルオイル-D-酒石酸 (154 mg、0.398 mmol、1 当量) および1, 4 - ジオキサン (4 mL、40 容量) の混合物を投入した。反応を20 ± 5 で少なくとも24時間空気下で攪拌し、キラルHPLCでモニターした。固体を真空下で濾別して、化合物3、(S) - 3 - アミノ - 5 - フェニル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 - オン (2S, 3S) - 2, 3 - ビス ((4 - メチルベンゾイル) オキシ) コハク酸塩 (288 mg、> 100%) をオフホワイトの固体として得た。単離された固体のキラル純度 = 99.75 : 0.25 面積% / (S) : (R)。

20

【0085】

工程1B、例1の調製：(S) - 3 - アミノ - 5 - フェニル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 - オン

【化S1B】



30

【0086】

オーバーヘッドスターラーと温度プローブを備えた400 mL丸底フラスコに、化合物3、(S) - 3 - アミノ - 5 - フェニル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 - オン (2S, 3S) - 2, 3 - ビス ((4 - メチルベンゾイル) オキシ) コハク酸塩 (25.0 g、39.2 mmol、1 当量) および1 M水酸化ナトリウム (125 mL、5 容量) を入れた。懸濁液を空気下で20 ± 5 で4時間攪拌した。固体を真空下で濾別し、水で洗浄し (3 × 50 mL - 3 × 2 容量) 1時間以上吸引し、35 ± 5 で16時間以上真空オープンで乾燥して、白色固体として(S) - 3 - アミノ - 5 - フェニル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 2 - オン (7.34 g、74%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.66 (s, 1H), 7.58 (ddd, J = 8.6, 7.1, 1.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.38 (m, 5H), 7.26 (dt, J = 8.0, 1.7

40

50

Hz, 2H), 7.19 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 4.22 (s, 1H). LCMS m/z = 252.2 [M+H]⁺. HPLC 純度 = 99.6% a/a. キラル純度 = 99.46 (ee%). KF = 0.28%. 旋光度、 $[\alpha]_D^{25} = -200.0^\circ$ (c = 0.1, MeOH).

【0087】

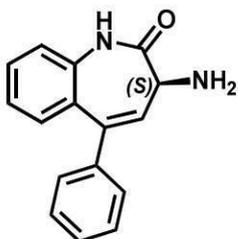
工程 1 B 大規模

オーバーヘッドスターラーと温度プローブを備えた 5 L 丸底フラスコに、化合物 3、(S)-3-アミノ-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン(2S,3S)-2,3-ビス((4-メチルベンゾイル)オキシ)コハク酸塩(507 g, 0.795 mol, 1当量)および 1 M 水酸化ナトリウム(2.54 L, 2.544 mol, 3.2当量、または 5 容量)を入れた。懸濁液を窒素下で 20 ± 5 で 5 時間攪拌し、キラル HPLC でモニターした。固体を真空下で濾別し、水で洗浄し(3 × 1 L - 3 × 2 容量)、1 時間以上吸引した後、真空オープンで 35 ± 5 で 16 時間以上乾燥させ、(S)-3-アミノ-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン(185 g, 93%)をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.66 (s, 1H), 7.58 (ddd, J = 8.5, 7.1, 1.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.38 (m, 5H), 7.26 (dt, J = 8.1, 1.5 Hz, 2H), 7.19 (dd, J = 8.1, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 4.22 (s, 1H). LCMS m/z = 235.1 [M-NH₂]⁺ and 274.4 [M+Na]⁺. HPLC 純度 = 100.0% a/a. キラル純度 = 98.3 (ee%). KF = 0.2%. 旋光度、 $[\alpha]_D^{23} = -178.0^\circ$ (c = 0.132, MeOH).

【0088】

例 2

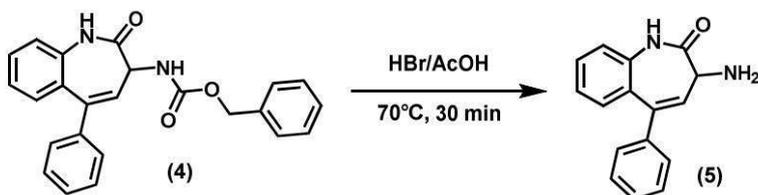
【化 E 2】



【0089】

工程 2 A . 化合物 5 の調製 :

【化 S 2 A】



【0090】

化合物 4 は、米国特許第 6,528,505 B1 号に記載されている手順を使用して調製され、その内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。33% HBr/HOAc (HBr の 3.4 等量) 中の化合物 4、ベンジル(2-オキシ-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-3-イル)カルバメート(11 g, 28 mmol)の溶液をラセミ混合物として 70 で 30 分間攪拌し、次に室温に冷却した。ヘキサン(100 mL)をフラスコに加え、固形物を濾別した。母液を NH₃ · H₂O で塩基性化し、より多くの固体を収集した。固体を合わせ、乾燥して、化合物 5 を紫色の固体(6.7 g, 94%)として得た。ESI-MS m/z: 251.15 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 3.68 (s, 1H), 5.89 (m, 1H), 6.30 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.08-7.61

10

20

30

40

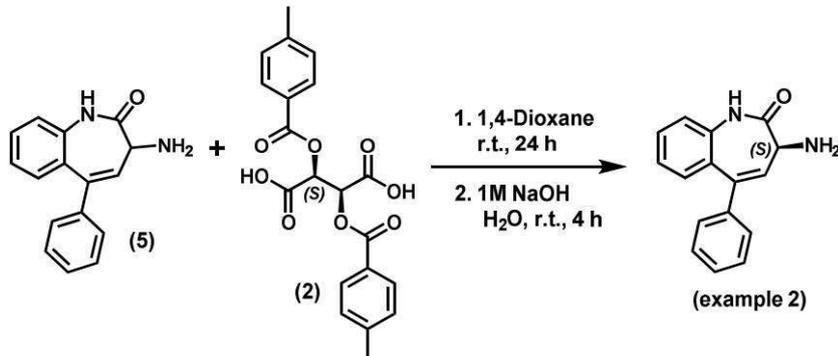
50

(m, 8H), 10.49 (s, 1H).

【0091】

工程2Bおよび2C、例2の調製：(S)-3-アミノ-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b]アゼピン-2-オン

【化S2B2C】



10

【0092】

マグネティックスターラーを備えた250 mL丸底フラスコに、3-アミノ-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b]アゼピン-2-オン(ラセミ、2.05 g、8.19 mmol)、化合物2、(+)-O,O'-ジ-p-トルオイル-D-酒石酸(3.16 g、8.19 mmol)および1,4-ジオキサン(82 mL)を投入した。反応物を 20 ± 5 で24時間空気下で攪拌し、キラルHPLCでモニターした。白色の固体を真空下で濾別し、2時間以上吸引した後、50 mL丸底フラスコに移した。1 M水酸化ナトリウム(25 mL、12.5容量)をマグネティックスターラーと一緒にフラスコに加えた。懸濁液を空気下で 20 ± 5 で4時間攪拌した。固体を真空下で濾別し、水(3 x 10 mL)で洗浄し1時間以上吸引した後、真空下で室温で16時間以上乾燥させて、(S)-3-アミノ-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b]アゼピン-2-オン(1.5 g、5.99 mmol、73.2%収率)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.33 (s, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 4H), 7.24 - 7.20 (m, 3H), 7.12 - 7.05 (m, 2H), 5.88 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.38 (d, J = 5.5 Hz, 1H). LCMS m/z = 251.8 [M+H]⁺. HPLC 純度 = 99.4% a/a。キラル純度 = 99.0 (ee%)。

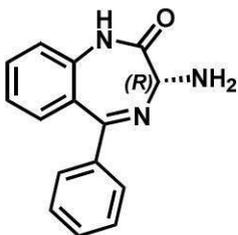
20

30

【0093】

例3

【化E3】



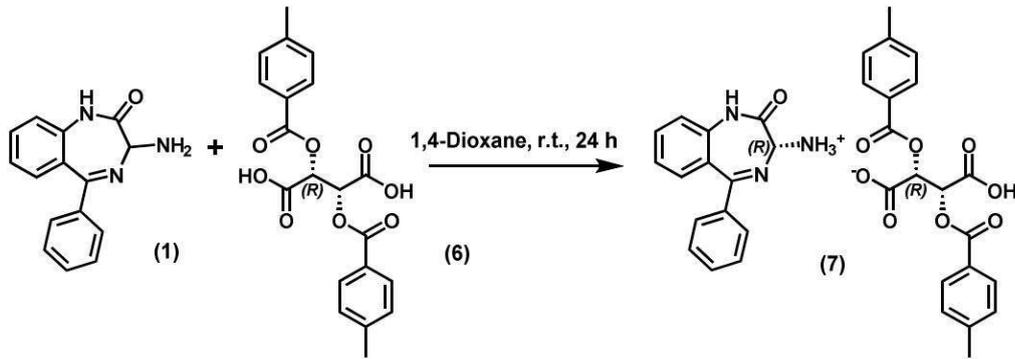
40

【0094】

工程3A、化合物7の調製：(R)-3-アミノ-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン(2R,3R)-2,3-ビス((4-メチルベンゾイル)オキシ)コハク酸塩

50

【化S3A】



10

【0095】

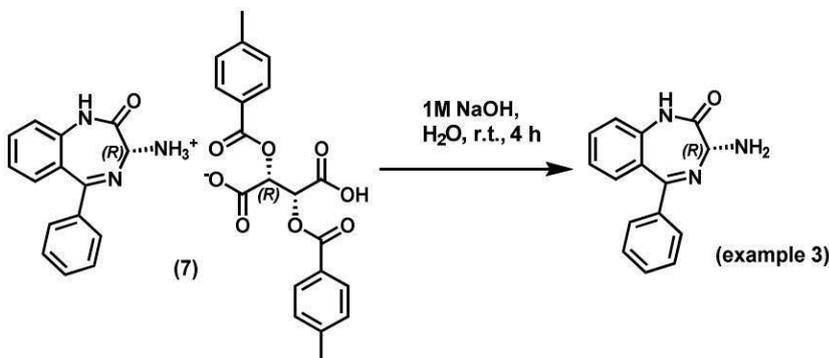
オーバーヘッドスターラーと温度プローブを備えた1 L丸底フラスコに、化合物1、3-アミノ-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン(ラセミ; 10 g、39.8ミリモル、1当量)、化合物6、(-)-O,O'-ジ-p-トルオイル-L-酒石酸、97%(15.85 g、39.8ミリモル、1当量)及び、1,4-ジオキサン(400 mL、40容量)を入れた。反応物を 20 ± 5 で24時間空気下で攪拌し、キラルHPLCでモニターした。固体を真空下で濾別し、2時間以上吸引した後、真空オープンで 35 ± 5 で16時間以上乾燥させて、化合物7、(R)-3-アミノ-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン(2R,3R)-2,3-ビス((4-メチルベンゾイル)オキシ)コハク酸塩(25.3 g、99%)をオフホワイトの固体としてを得た。¹H NMRによると、固体は、約16 wt%のジオキサンを含むアミン:酒石酸の1:1の比率である。塩は直接次の工程に取り入れられ、定量的な変換を想定して中和される。キラル純度0:100面積%/ (S):(R)。

20

【0096】

工程3B、例3の調製:(R)-3-アミノ-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン

【化S3B】



30

40

【0097】

オーバーヘッドスターラーと温度プローブを備えた400 mL丸底フラスコに、化合物7、(R)-3-アミノ-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン(2R,3R)-2,3-ビス((4-メチルベンゾイル)オキシ)コハク酸塩(25.0 g、39.2 mmol、1等量)と1 M水酸化ナトリウム(125 mL、5容量)を入れた。懸濁液を空気下で 20 ± 5 で4時間攪拌した。固体を真空下で濾別し、1時間以上吸引した水で洗浄し(3 x 50 mL - 2容量)、真空オープンで 35 ± 5 で16時間以上乾燥して、(R)-3-アミノ-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン(9.09 g、92%)

50

を白色固体としてを得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 10.66 (s, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.6, 7.2, 1.6$ Hz, 1H), 7.54 - 7.38 (m, 5H), 7.26 (dt, $J = 8.0, 1.8$ Hz, 2H), 7.19 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 4.22 (s, 1H). LCMS $m/z = 252.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC 純度 = 99.7% a/a。キラル純度 = 99.8 (ee%)。KF = 0.30%。旋光度、 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +187.7^\circ$ ($c = 1.1$, MeOH)。

【0098】

例4

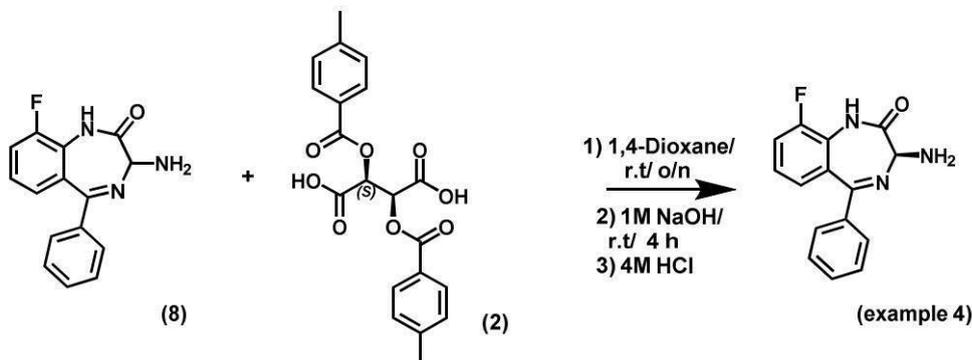
【化E4】



10

【0099】

【化SE4】



20

【0100】

マグネチックスターラーを備えた50 mLの丸底フラスコに、化合物8、3-アミノ-9-フルオロ-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン(ラセミ混合物、250 mg、0.928 mmol)、化合物2、(2S,3S)-2,3-ビス((4-メチルベンゾイル)オキシ)コハク酸(359 mg、0.928 mmol)およびジオキサン(9284 μl)を入れた。反応物を室温で一晩攪拌した。白色の固体を真空下で濾別し、30分間吸引した後、50 mLの丸底フラスコに移した。1 M水酸化ナトリウム(3.5 mL)をマグネチックスターラーと一緒にフラスコに加えた。懸濁液を空気下、室温で4時間攪拌した。均質な溶液に、10滴の4 MのHCl(水溶液)を添加し、それにより、白色の固体が沈殿した。固体を真空下で濾別し、1時間以上吸引した水で洗浄して(3 \times 10 mL)、例4、(S)-3-アミノ-9-フルオロ-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オンを得た(170 mg、0.631 mmol、68.0%収率)。96% ee。

30

40

【0101】

本発明は、その好ましい実施形態を参照して特に示され説明されてきたが、添付の特許請求の範囲に含まれる本発明の範囲から逸脱することなく、形態および詳細に様々な変更を加えることができることが当業者には理解されよう。

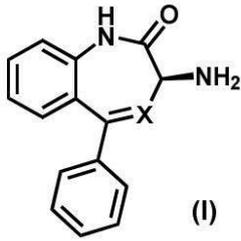
本発明に関して、以下の内容を更に開示する。

[1]

式(I)の化合物の調製方法：

50

【化 I】



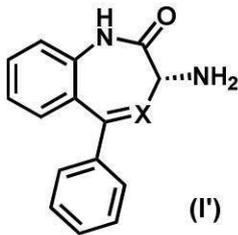
式中、XはNまたはCHであり；

10

前記の方法は、下記の工程を含む；

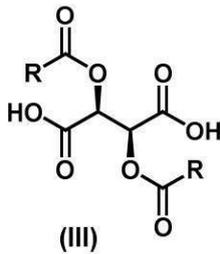
(a) 式(I')の化合物を、式(III)の化合物と、反応させること、

【化 I'】



20

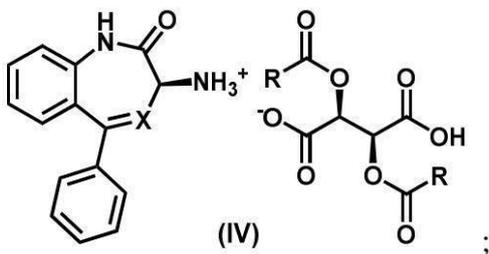
【化 III】



30

ここで、Rは場合により置換されたフェニルであり、式(IV)の化合物を生成し、

【化 IV】



40

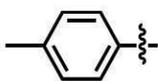
そして、

(b) 式(IV)の化合物を塩基で処理して、式(I)の化合物を得る。

[2]

Rが下記のものである、[1]に記載の方法。

【化 R】



[3]

50

XがNである、[1]または[2]に記載の方法。

[4]

XがCHである、[1]または[2]に記載の方法。

[5]

工程 (a) が、アセトニトリル、メタノール、テトラヒドロフラン、2 - メチルテトラヒドロフラン、酢酸エチル、1, 2 - ジメトキシエタン、ジクロロメタン、1, 4 - ジオキサン、トルエン、アニソール、エタノール、アセトン、N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド、ピリジンおよびイソプロピルアセテート、またはそれらの2つ以上の組み合わせから選択される溶媒中で行われる、[1]から[4]のいずれか一項に記載の方法。

10

[6]

工程 (a) が、テトラヒドロフランおよび1, 4 - ジオキサンから選択される溶媒中で行われる、[5]に記載の方法。

[7]

工程 (b) において、塩基が、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化アンモニウム、三塩基性リン酸カリウムまたは炭酸ナトリウムである、[1]から[6]のいずれか一項に記載の方法。

[8]

塩基が、1 Nの水酸化ナトリウム、5 w t %の炭酸カリウム、28 ~ 30 %の水酸化アンモニウム、10 w t %の三塩基性リン酸カリウム、または5 w t %の炭酸ナトリウムである、[7]に記載の方法。

20

[9]

工程 (a) において、式 (I ') の化合物が、その鏡像異性体との混合物中にある、[1] ~ [8]のいずれか一項に記載の方法。

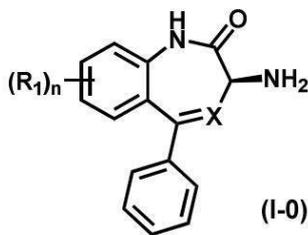
[10]

混合物がラセミ混合物である、[9]に記載の方法。

[11]

式 (I - 0) の化合物の調製方法：

【化 I - 0】



30

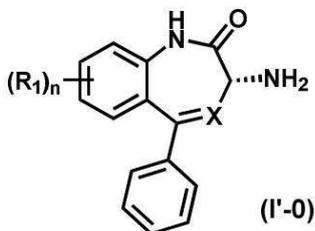
式中、XはNまたはCHであり；R₁はハロゲン、CN、または場合により置換されたC₁ - C₃アルキルであり、そしてnは0、1、2または3であり；

上記の方法は、下記の工程を含む：

40

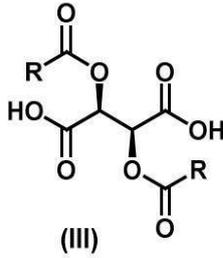
(a) (I ' - 0) の化合物を、式 (I I I) の化合物と反応させ、

【化 I . - 0】



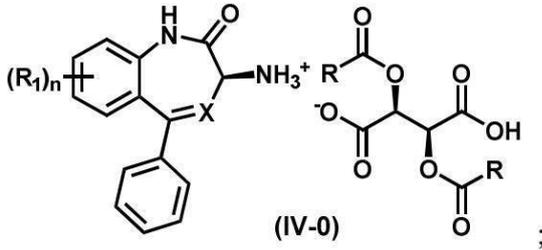
50

【化 I I I】



ここで、Rは置換されていてもよいフェニルであり、式(IV-0)の化合物を生成し、

【化 I V - 0】



そして、

(b) 式(IV-0)の化合物を塩基で処理して、式(I-0)の化合物を得る。

[1 2]

Rが下記のものである、[1 1]に記載の方法。

【化 R】



[1 3]

XがNである、[1 1]または[1 2]に記載の方法。

[1 4]

XがCHである、[1 0]または[1 1]に記載の方法。

[1 5]

工程(a)が、アセトニトリル、メタノール、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、酢酸エチル、1,2-ジメトキシエタン、ジクロロメタン、1,4-ジオキサソラン、トルエン、アニソール、エタノール、アセトン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ピリジンおよびイソプロピルアセテート、またはそれらの2つ以上の組み合わせから選択される溶媒中で行われる、[1 1] ~ [1 4]のいずれか一項に記載の方法。

[1 6]

工程(a)が、テトラヒドロフランおよび1,4-ジオキサソランから選択される溶媒中で行われる、[1 5]に記載の方法。

[1 7]

工程(b)において、塩基が、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化アンモニウム、三塩基性リン酸カリウムまたは炭酸ナトリウムである、[1 1]から[1 6]のいずれか一項に記載の方法。

[1 8]

塩基が、1N水酸化ナトリウム、5重量%炭酸カリウム、28~30%水酸化アンモニウム、10重量%三塩基性リン酸カリウムまたは5重量%炭酸ナトリウムである、[1 7]に記載の方法。

10

20

30

40

50

[1 9]

工程 (a) において、式 (I ' - 0) の化合物が、その鏡像異性体との混合物中に存在する、 [1 1] ~ [1 8] のいずれか一項に記載の方法。

[2 0]

混合物がラセミ混合物である、 [1 9] に記載の方法。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 31/12 (2006.01)

F I

A 6 1 P 31/12

審査官 安藤 倫世

(56)参考文献

国際公開第 2 0 1 1 / 1 5 1 6 5 1 (W O , A 1)

特表 2 0 0 6 - 5 0 3 0 5 4 (J P , A)

特表 2 0 1 5 - 5 2 9 2 5 2 (J P , A)

特表平 0 7 - 5 0 5 1 5 5 (J P , A)

特開昭 5 4 - 0 7 9 2 9 3 (J P , A)

特開昭 5 0 - 0 4 1 8 8 6 (J P , A)

特表 2 0 0 7 - 5 2 9 4 8 9 (J P , A)

特表 2 0 0 7 - 5 2 9 4 9 0 (J P , A)

特表 2 0 1 4 - 5 1 1 8 4 0 (J P , A)

J. Org. Chem. , 1987年 , 52(5) , 955-957

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B名)

C 0 7 D

C A p l u s / C A S R E A C T / R E G I S T R Y (S T N)