

(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2004-511577

(P2004-511577A)

(43) 公表日 平成16年4月15日(2004.4.15)

(51) Int. Cl.⁷

C07D 493/08

C07F 3/14

F 1

C07D 493/08

C07F 3/14

テーマコード(参考)

4 C071

4 H048

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 86 頁)

(21) 出願番号 特願2002-537727 (P2002-537727)
 (86) (22) 出願日 平成13年10月26日 (2001.10.26)
 (85) 翻訳文提出日 平成15年4月28日 (2003.4.28)
 (86) 國際出願番号 PCT/AU2001/001379
 (87) 國際公開番号 WO2002/034736
 (87) 國際公開日 平成14年5月2日 (2002.5.2)
 (31) 優先権主張番号 PR 1057
 (32) 優先日 平成12年10月27日 (2000.10.27)
 (33) 優先権主張国 オーストラリア (AU)

(71) 出願人 501130855
 モナシュ ユニバーシティ
 Monash University
 オーストラリア国 ビクトリア3800
 クレイトン ウエリントン ロード
 (74) 代理人 100089705
 弁理士 社本 一夫
 (74) 代理人 100076691
 弁理士 増井 忠式
 (74) 代理人 100075270
 弁理士 小林 泰
 (74) 代理人 100080137
 弁理士 千葉 昭男
 (74) 代理人 100096013
 弁理士 富田 博行

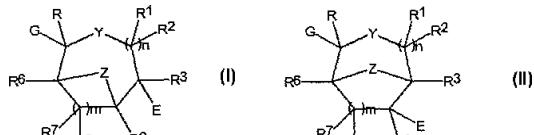
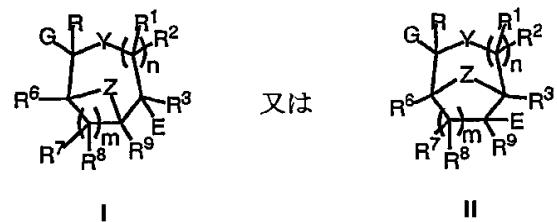
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】二環式及び多環式分子の調製方法

(57) 【要約】

式(I)又は式(II)

【化1】



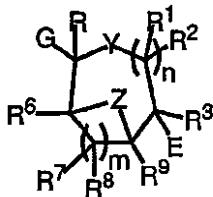
(式中: Eは、親電子基を表し; R、R¹、R²、R³、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、及びXの各々は、請求項1で定義される共通の有機置換基を独立して表し; Yは、C(R¹~²)R¹~³、O、NR¹~⁴、又はSを表し; Zは、O、NR¹~⁵、S、又はCR¹~⁶Wを表し; Gは、W又はXを表し; Wは、電子吸引基を表し; Xは、Rと同じ定義を有し、W=Wであり; そして、n及びmの各々は、0~100の整数を表す。)の二環式又は多環式

【特許請求の範囲】

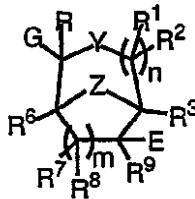
【請求項 1】

式 I 又は式 I I

【化 1】



又は



I

II

10

〔式中；

E は、親電子基を表し；

R、R¹、R²、R³、R⁶、R⁷、R⁸、及びR⁹の各々は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ハロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アルケニルオキシ、アリールオキシ、ベンジルオキシ、ハロアルコキシ、ハロアルケニルオキシ、ハロアリールオキシ、ニトロ、ニトロアルキル、ニトロアルケニル、ニトロアルキニル、ニトロアリール、ニトロヘテロ環、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルケニルアミノ、アルキニルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ベンジルアミノ、ジベンジルアミノ、アシル、アルケニルアシル、アルキニルアシル、アリールアシル、アシルアミノ、ジアシルアミノ、アシルオキシ、アルキルスルホニルオキシ、アリールスルフェニルオキシ、ヘテロ環、ヘテロ環オキシ、ヘテロ環アミノ、ハロヘテロ環、アルキルスルフェニル、アリールスルフェニル、カルボアルコキシ、カルボアリールオキシ、メルカプト、アルキルチオ、ベンジルチオ、及びアシルチオを独立して表し、各々は場合によって置換されることができ、そして、R、R¹～R³、及びR⁶～R⁹のいずれか2つ又はそれを超えるものが、場合によって置換されたアルキル、アルケニル、又はアルキニル鎖を形成することができ、この鎖は、1又はそれを超えるO、N、又はS原子もその中に場合によって包含することができ；

20

Y は、C(R¹～R³)R¹～R³、O、NR¹～R⁴、又はS(式中、R¹～R³、及びR¹～R⁴各々は、Rと同じ定義を独立して有する)を表し；

30

G は、W又はXを表し；

W は、電子吸引基を表し；

X は、Rと同じ定義を有し；

Z は、O、NR¹～R⁵、S、又はCR¹～R⁶W、(式中、R¹～R⁵及びR¹～R⁶各々は、Rと同じ定義を有し、そしてW'は、Wと同じ定義を有する)を表し；そして、

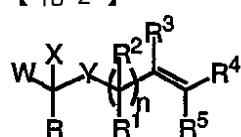
n及びmの各々は、0～100の整数を表す。】

の二環式又は多環式化合物の合成の方法であって、該方法が、

(a) 式 I I I

40

【化 2】



III

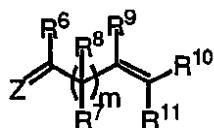
(式中、R、R¹～R³、W、X、及びYは、式 I 及び式 I I の化合物について上で定義された通りであり、そしてR⁴及びR⁵各々は、Rと同じ定義を独立して有する。)

の化合物を活性化し；

50

(b) 式 I V

【化 3】



IV

(式中、R⁶ ~ R¹¹ 及び Z は、式 I 及び I I の化合物について上で定義された通りであり、そして R¹⁰ 及び R¹¹ 各々は、R と同じ定義を独立して有する。) の化合物を化合物 I I I の活性化された形態による親核付加に付し；

(c) 工程 (b) の生成物を閉環メタセシスに付し；そして、

(d) 工程 (c) の生成物を立体選択的閉環に付する工程を含んでなる方法。

【請求項 2】

請求項 1 記載の方法であって、式 I 又は式 I I の化合物が、炭素環、酸素環、窒素環、又は硫黄環である方法。

【請求項 3】

請求項 1 又は 2 のいずれか 1 項に記載の方法であって、式 I 又は式 I I の化合物が、单糖類、オリゴ糖類、トロパンアルカロイド、環状 - 及び / 又は - アミノ酸、スクアレスタチン、ザラゴジン酸、フマギリン類、又はこれらの類似体もしくは誘導体である方法。

【請求項 4】

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法であって、E が、H、ヒドロキシ、アルコキシ、アシル、アシルオキシ、アルキルスルホニルオキシ、アリールスルフェニルオキシ、ヘテロ環オキシ、カルボアルコキシ、カルボアリールオキシ、アルキルチオ、ベンジルチオ、アシルチオ、シアノ、ハロ、アリールオキシ、ベンジルオキシ、ハロアルコキシ、ハロアルケニルオキシ、ハロアリールオキシ、リン又は硫黄の酸又はエステル、及び金属塩からなる群から選択される方法。

【請求項 5】

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法であって、n 及び m の各々が、0 ~ 50 の整数を表す方法。

【請求項 6】

請求項 5 記載の方法であって、n 及び m の各々が、0 ~ 25 の整数を表す方法。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法であって、W が、キラル補助基を含有する方法。

【請求項 8】

請求項 7 記載の方法であって、該キラル補助基が、Oppolzer のスルタム、Evans の補助基、及び Nagao の補助基からなる群から選択される方法。

【請求項 9】

前述の請求項のいずれか 1 項に記載の方法であって、式 I I I の化合物が、塩基で処理されて対応するエノレートを形成する方法。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法であって、W がハロゲンである方法。

【請求項 11】

請求項 10 記載の方法であって、該活性化工程 (a) が、式 I I I の化合物において W が付いている炭素原子において金属 - ハロゲン交換反応を行って、対応する有機マグネシウムハライド又は有機金属試薬を生成することを包含する方法。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の方法であって、式 I I I の化合物がキラルである

10

20

40

50

方法。

【請求項 1 3】

請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の方法であって、式 I V の化合物がキラルである方法。

【請求項 1 4】

請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の方法であって、鏡像異性体的に富化された添加剤系が工程 (b) において使用されて、式 I I I と I V の化合物の立体選択的カップリングが促進される方法。

【請求項 1 5】

請求項 1 4 記載の方法であって、該添加剤系が触媒又は促進剤を包含する方法。

【請求項 1 6】

請求項 1 4 記載の方法であって、該添加剤が、キラルな非ラセミ体ジアミンリガンドと組み合わさった S n (I I) 塩、キラルな非ラセミ体 B i n o l 金属錯体、及びキラルな非ラセミ体セミコリン類 (s e m i c o r r i n s) の錯体からなる群から選択される方法。

【請求項 1 7】

請求項 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の方法であって、化合物 I I I における W が酸であり、 R が N H 2 であり、そして式 I 又は式 I I の化合物が - アミノ酸である方法。

【請求項 1 8】

請求項 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の方法であって、 Z が N を含有し、そして式 I 又は式 I I の化合物が - アミノ酸である方法。

【請求項 1 9】

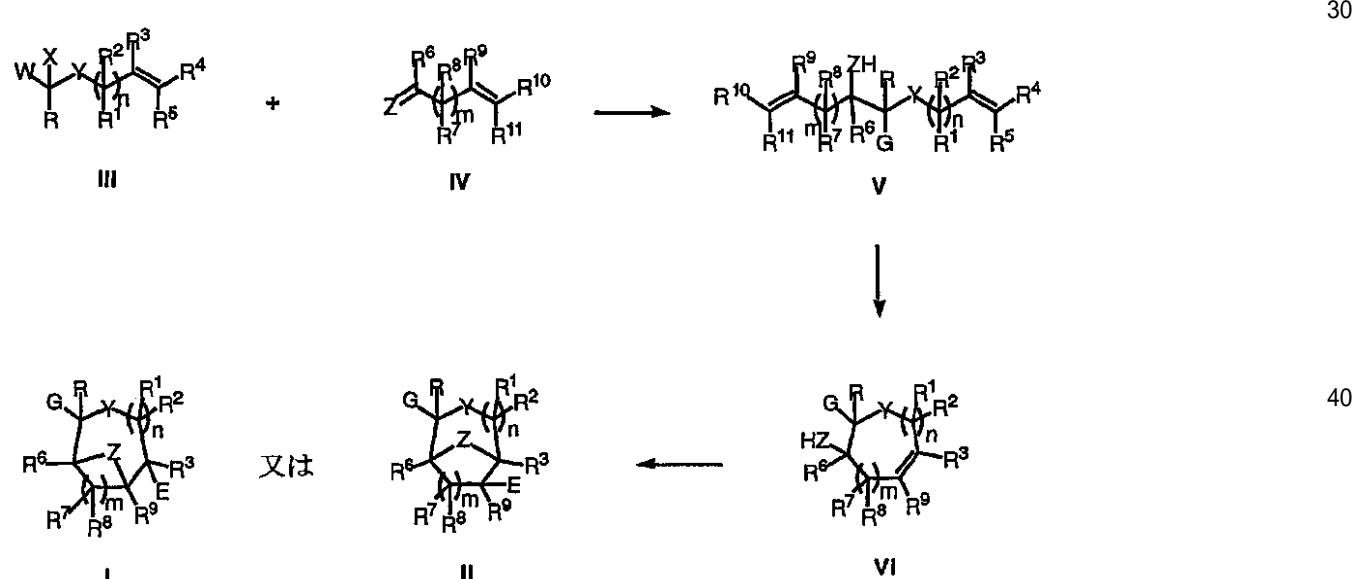
請求項 1 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載の方法であって、 R と Z 両方が N を含有し、そして式 I 又は式 I I の化合物が , - ジアミノ酸である方法。

【請求項 2 0】

請求項 1 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の方法であって、該方法が、スキーム 1 :

【化 4】

スキーム 1



(式中 :

E 、 R 、 R 1 ~ R 1 1 、 G 、 W 、 X 、 Y 、 及び Z は、請求項 1 で定義された通りである。

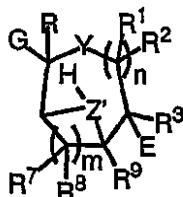
)

に記載される合成経路に従う方法。

【請求項 2 1】

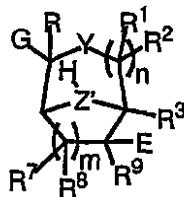
式 X 又は式 X I :

【化 5】



X

又は



XI

10

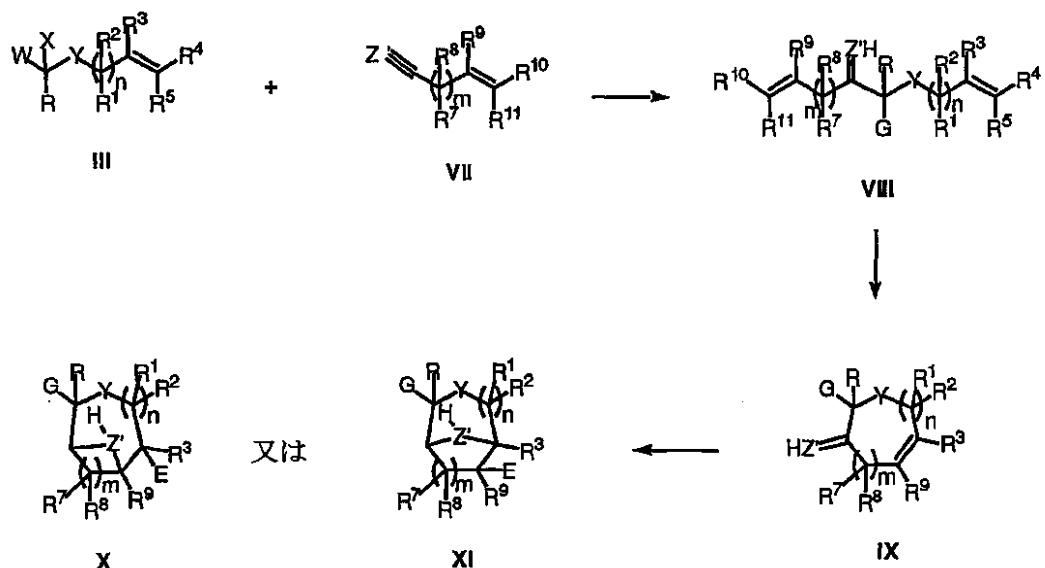
〔式中：

E、R、R¹～R¹¹、G、X、W、及びYは、請求項1において、式I、II、III、及びIVの化合物について定義された通りであり、そして、Z'は、N又はCW" (W"はWと同じ定義を有する)である。〕

の二環式又は多環式化合物の合成方法であって、反応スキーム2：

【化 6】

スキーム2：



20

30

40

に記載される工程を含んでなる方法。

【請求項22】

請求項21記載の方法であって；

(a) 式IIIの化合物を活性化し、

(b) 式VIIの化合物を化合物IIIの活性化形態による親核付加に付し、

(c) 工程(b)の生成物を閉環メタセシスに付し；そして、

(d) 工程(c)の生成物を立体選択的閉環に付する；

工程を包含する方法。

【請求項23】

2つの環を有し、該2つの環に共通する炭素原子C^aとC^b又は炭素原子C^aとC^cを有する化合物を形成する方法であって：

(a) 第一化合物であって、該第一化合物中の1つの位置に炭素原子C^cをアルケニル炭素原子として含有し、そして、該化合物の別の位置にそれに付けられた電子吸引基を有する炭素原子C^dを含有し、該炭素原子C^dが該アルケニル二重結合の該炭素原子C^cと同じ側にあるところの第一化合物を提供し；

(b) 第二化合物であって、該第二化合物の1つの位置に炭素原子C^bをアルケニル炭素原子として含有し、そして、該化合物の別の位置に炭素原子C^aを該炭素原子C^aとC^a

50

上の置換基の間で二重結合又は三重結合を有するように含有し、該炭素原子 C^a が該アルケニル二重結合の炭素原子 C^b と同じ側にあるところの第二化合物を提供し；

(c) 前記第一化合物の炭素原子 C^d を活性化し；

(d) 該第二化合物を該第一化合物の活性化形態による親核付加に付して、炭素原子 C^d と C^a を連結させ；

(e) 工程 (d) の生成物を閉環メタセシスに付し、それによって二重結合を介して炭素原子 C^b と C^c を連結させ；そして、

(f) 工程 (e) の生成物を立体選択的閉環に付して、 C^b と C^c の間のアルケニル結合の喪失を伴なう、 C^a と、 C^b と C^c の一方又は両方との間に架橋を形成させて、2つの環を含有する前記化合物を生成させること；

を含んでなる方法。

【請求項 24】

請求項 23 記載の方法であって、炭素原子 C^c と C^d の間の該第一化合物の断片が、置換もしくは未置換の、分岐状、未分岐状、又は環状の、場合によって1又はそれを超えるO、N、及びS原子が散在する炭化水素基である方法。

【請求項 25】

請求項 23 記載の方法であって、炭素原子 C^a と C^b の間の該第二化合物の断片が、置換もしくは未置換の、分岐状、未分岐状、又は環状の、場合によって1又はそれを超えるO、N、及びS原子が散在する、炭化水素基である方法。

【請求項 26】

請求項 23～25 のいずれか1項に記載の方法であって、工程 (d) において、該それぞれの二重結合を介して C^b 及び C^c につなげられている末端断片が、該閉環メタセシスの前に分断される方法。

【請求項 27】

請求項 23～26 のいずれか1項に記載の方法であって、該第一化合物の C^d に付けられた電子吸引基がキラル補助基を包含する方法。

【請求項 28】

請求項 23～27 のいずれか1項に記載の方法であって、該第二化合物の炭素原子 C^a に付けられている置換基が、該置換基が二重結合を介して連結している時には、O、 NR^1 、 $CR^{1-8}W^x$ 及びSからなる群から選択され、該置換基が三重結合を介して連結している時には、N及び CW^y (R^{1-7} 及び R^{1-8} 各々は、請求項1で定義された式IのRと同じ定義を有し、そして W^x 及び W^y 各々は、請求項1で定義された式IのWと同じ定義を有する) からなる群から選択される方法。

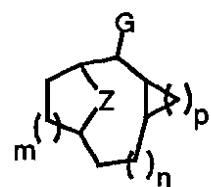
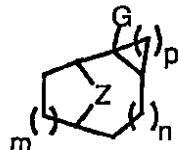
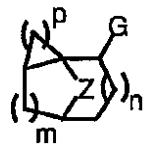
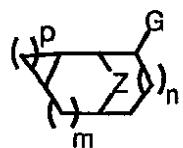
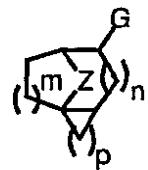
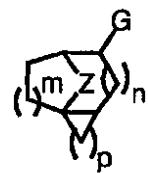
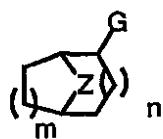
【請求項 29】

請求項 1～28 のいずれか1項において定義された方法により形成される化合物、又はその付加物もしくは誘導体。

【請求項 30】

次の式：

【化7】



10

20

30

40

(式中、R、G、Z、m、及びnは、請求項1で定義された通りであり、そしてpは、0～100の整数であり、ここにおいて、示された化合物の各々は、1又はそれを超える非有害置換基で場合によって置換される。)

のいずれか1つの化合物。

【請求項32】

望ましい生物学的又は薬学的活性について試験されるために適する化合物のライブラリーであって、請求項1～30のいずれか1項で定義された方法によって調製される複数の化合物を含んでなるライブラリー。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、二環式及び多環式分子の合成のための方法に関する。特に、本発明は、単環式、二環式、及び多環式分子を包含する環状分子の合成において、親核付加をした後に1又はそれを超える閉環をするという順序を使用することに関する。本発明の方法は、医薬候

50

補又は薬剤合成における中間体の合成に有用である。

【0002】

【発明の背景】

環状構造は、多くの重要な生体活性分子において、特に、コカインとその誘導体、オピオイドのような他のアルカロイド、及び数クラスの抗生物質を包含するトロパンアルカロイド類のようなアルカロイドにおいて見出される。それらは、アミノ又は他の基で置換された分子を包含する、コンホメーション的に制限された環状アミノ酸及びペプチド、単糖類及びオリゴ糖類、そして、スクアレステチン類似体のように、他の領域においても大きな潜在性を示す。

従って、二環式及び多環式構造のようなこれら環状構造は、医療的見地から大変重要なものであることが明らかである。二環式及び多環式分子の選択された例の合成については多くの報告があるが、これらのいずれも、これら構造クラス全体の合成の問題に一般的な解決策を提供しない。従って、当該技術分野において、これら化合物の合成をできるようにする新規で一般的な方法についての大きな必要性が存在する。

【0003】

本発明者らは、多種多様な鏡像異性体的に純粋な環状化合物を構築するための、親核付加をした後に1又はそれを超える閉環をする(NARC)という順序の使用を包含する、高度に官能化された環状分子を合成する一般的アプローチを開発した。これらは、変動するが十分に確定された、大きさ、置換パターン、及び立体化学の、単環式、二環式、及び多環式の、炭素環、酸素環、窒素環、及び硫黄環を包含する。これら化合物は、直接に又は更なる合成のための中間体として使用されることも、次いで、多種多様の潜在的用途、例えば薬剤スクリーニングにおける用途を有する分子の大きなライブラリーを提供するために、さらに官能化されることもできる。

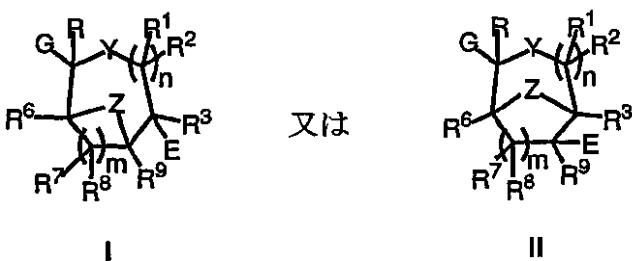
【0004】

【発明の要旨】

第一の側面においては、本発明は、一般式I又は一般式II

【0005】

【化8】



【0006】

〔式中〕

Eは、親電子基を表し；
 R、R¹、R²、R³、R⁶、R⁷、R⁸、及びR⁹の各々は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ハロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アルケニルオキシ、アリールオキシ、ベンジルオキシ、ハロアルコキシ、ハロアルケニルオキシ、ハロアリールオキシ、ニトロ、ニトロアルキル、ニトロアルケニル、ニトロアルキニル、ニトロアリール、ニトロヘテロ環、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルケニルアミノ、アルキニルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ベンジルアミノ、ジベンジルアミノ、アシル、アルケニルアシル、アルキニルアシル、アリールアシル、アシルアミノ、ジアシルアミノ、アシルオキシ、アルキルスルホニルオキシ、アリールスルフェニルオキシ、ヘテロ環、ヘテロ環オキシ、ヘテロ環アミノ、ハロヘテロ環、アルキルスルフェニル、アリールスルフェニル、カルボアルコキシ、カルボアリールオキシ、メルカプト、アルキルチオ、ベンジルチオ

10

20

30

40

50

、及びアシリルチオを独立して表し、それらの各々は場合によって置換されることができ、そしてここにおいて、R、R¹～R³、及びR⁶～R⁹のいずれか2つ又はそれを超えるものが、場合によって置換されたアルキル、アルケニル、又はアルキニル鎖を形成することができ、この鎖は、1又はそれを超えるO、N、又はS原子をもその中に場合によって包含することができ；

Yは、C(R¹～R³)R¹～R³、O、NR¹～R⁴、又はS(R¹～R³、R¹～R³、及びR¹～R⁴各々は、Rと同じ定義を独立して有する)を表し；

Gは、W又はXを表し；

Wは、電子吸引基を表し；

Xは、Rと同じ定義を有し；

Zは、O、NR¹～R⁵、S、又はCR¹～R⁶W、(R¹～R⁵は、Rと同じ定義を有し、Wは、Wと同じ定義を有する)を表し；そして、

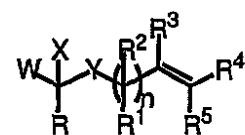
n及びmの各々は、0～100の整数を表す。】

の二環式又は多環式化合物の合成方法であって、

(a) 一般式 I I I

【0 0 0 7】

【化 9】



III

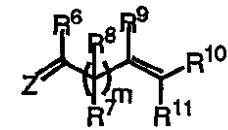
【0 0 0 8】

(式中、R、R¹～R³、W、X、及びYは、式I及び式I Iの化合物について上で定義された通りであり、そして、R⁴及びR⁵各々は、Rと同じ定義を独立して有する。)の化合物を活性化し；

(b) 一般式 I Vの化合物を化合物I I Iの活性化形態による親核付加に付し；

【0 0 0 9】

【化 1 0】



IV

【0 0 1 0】

(式中、R⁶～R¹～R³及びZは、式I及びI Iの化合物について上で定義された通りであり、そして、R¹～R³及びR¹～R³各々は、Rと同じ定義を独立して有する。)

(c) 工程(b)の生成物を閉環メタセシスに付し；そして、

(d) 工程(c)の生成物を立体選択的閉環に付す；

工程を含んでなる方法を提供する。

置換基R、R¹～R³、及びR⁶～R⁹の定義を参照することによって、式I又は式I Iの化合物は、上で定義された方法で形成された2つの環に加えて更なる環を含有しうることが理解される。

【0 0 1 1】

単独で、又は“場合によって置換されたアルキル”もしくは“場合によって置換されたシクロアルキル”のような化合物句中で使用される用語“アルキル”は、直鎖状、分岐状、又は单環式もしくは多環式のアルキルを表す。アルキル基の鎖長は臨界的でないこと、及び、他のタイプの有機合成と対照的に実際的な上限が無いであろうことが明瞭に理解され

10

20

30

40

50

る。しかしながら、好ましくはそのアルキルは、C₁ ~ C₃₀ アルキル又はシクロアルキルである。直鎖状及び分岐状アルキルの例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、アミル、イソアミル、sec-アミル、1,2-ジメチルプロピル、1,1-ジメチルプロピル、ヘキシル、4-メチルペニチル、1-メチルベンチル、2-メチルベンチル、3-メチルベンチル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、1,2,2-トリメチルプロピル、1,1,2-トリメチルプロピル、ヘブチル、5-メチルヘキシル、1-メチルヘキシル、2,2-ジメチルベンチル、3,3-ジメチルベンチル、4,4-ジメチルベンチル、1,2-ジメチルベンチル、1,3-ジメチルベンチル、1,4-ジメチルベンチル、1,2,3-トリメチルブチル、1,1,2-トリメチルブチル、ノニル、1-、2-、3-、4-、5-、6-又は7-メチルオクチル、1-、2-、3-、4-又は5-エチルヘブチル、1-、2-又は3-プロピルヘキシル、デシル、1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-及び8-メチルノニル、1-、2-、3-、4-、5-又は6-エチルオクチル、1-、2-、3-又は4-プロピルヘブチル、ウンデシル、1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-、8-又は9-メチルデシル、1-、2-、3-、4-、5-、6-又は7-エチルノニル、1-、2-、3-、4-又は5-プロピルオクチル、1-、2-又は3-ブチルヘブチル、1-ベンチルヘキシル、ドデシル、1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-、8-、9-又は10-メチルウンデシル、1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-又は8-エチルデシル、1-、2-、3-、4-、5-又は6-プロピルノニル、1-、2-、3-又は4-ブチルオクチル、1-2-ベンチルヘブチル等が含まれる。環状アルキルの例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロベンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、及びシクロデシル等が含まれる。アルキルは、何らかの非有害置換基により場合によって置換ができる。

【0012】

単独で、又は“アルケニルオキシ”のように化合物句中で使用される用語“アルケニル”は、エチレン様にモノ-、ジ-又は多不飽和の、上で定義されたアルキル又はシクロアルキル基、好ましくは、C₂ ~ C₂₀ アルケニルを包含する、直鎖状、分岐状、又は環状のアルケンから形成される基を表す。アルケニルの例には、ビニル、アリル、1-メチルビニル、ブネテニル、イソブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、シクロペニテニル、1-メチル-シクロペニテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、シクロヘキセニル、1-ヘプテニル、3-ヘプテニル、1-オクテニル、シクロオクテニル、1-ノネニル、2-ノネニル、3-ノネニル、1-デセニル、3-デセニル、1,3-ブタジエニル、1,4-ペンタジエニル、1,3-シクロペンタジエニル、1,3-ヘキサジエニル、1,4-ヘキサジエニル、1,3-シクロヘキサジエニル、1,4-シクロヘキサジエニル、1,3-シクロヘプタジエニル、1,3,5-シクロヘプタトリエニル及び1,3,5,7-シクロオクタテトラエニルが含まれる。

【0013】

単独で、又は“場合によって置換されたアルコキシ”のような化合物句中で使用される用語“アルコキシ”は、直鎖状又は分岐状アルコキシ、好ましくはC₁ ~ C₃₀ アルコキシを表す。アルコキシの例には、メトキシ、エトキシ、n-プロピルオキシ、イロプロピルオキシ及び異なるブトキシ異性体が含まれる。

単独で、又は“場合によって置換されたアシル”もしくは“場合によって置換されたアシルオキシ”のような化合物句中で使用される用語“アシル”は、カルバモイル、脂肪族アシル基、及び芳香環を含有し芳香族アシルと呼ばれるアシル基又はヘテロ環を含有しヘテロ環アシルと呼ばれるアシル基、好ましくはC₁ ~ C₃₀ アシルを表す。アシルの例には、カルバモイル；ホルミル、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、2-メチルプロパノイル、ペンタノイル、2,2-ジメチルプロパノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、ヘプタデカノイル、オクタデカノイル、ノナデカ

ノイル及びイコサノイルのような直鎖状又は分岐状アルカノイル；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、t-ペンチルオキシカルボニル、及びヘプチルオキシカルボニルのようなアルコキシカルボニル；シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル及びシクロヘキシルカルボニルのようなシクロアルキルカルボニル；メチルスルホニル及びエチルスルホニルのようなアルキルスルホニル；メトキシスルホニル及びエトキシスルホニルのようなアルコキシスルホニル；ベンゾイル、トルイル及びナフトイルのようなアロイル；フェニルアルカノイル（例えば、フェニルアセチル、フェニルプロパノイル、フェニルブタノイル、フェニルイソブチル、フェニルペンタノイル及びフェニルヘキサノイル）、及びナフチルアルカノイル（例えば、ナフチルアセチル、ナフチルプロパノイル及びナフチルブタノイル）のようなアラルカノイル；フェニルアルケノイル（例えば、フェニルプロペノイル、フェニルブテノイル、フェニルメタクリリル、フェニルペンテノイル及びフェニルヘキサノイル）、及びナフチルアルケノイル（例えば、ナフチルプロペノイル、ナフチルブテノイル及びナフチルペンテノイル）のようなアラルケノイル；フェニルアルコキシカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニル）のようなアラルコキシカルボニル；フェノキシカルボニル及びナフチルオキシカルボニルのようなアリールオキシカルボニル；フェノキシアセチル及びフェノキシプロピオニルのようなアリールオキシアルカノイル；フェニルカルバモイルのようなアリールカルバモイル；フェニルチオカルバモイルのようなアリールチオカルバモイル；フェニルグリオキシロイル及びナフチルグリオキシロイルのようなアリールグリオキシロイル；フェニルスルホニル及びナフチルスルホニルのようなアリールスルホニル；ヘテロ環カルボニル；チエニルアセチル、チエニルプロパノイル、チエニルブタノイル、チエニルペンタノイル、チエニルヘキサノイル、チアゾリルアセチル、チアジアゾリルアセチル及びテトラゾリルアセチルのようなヘテロ環アルカノイル；ヘテロ環プロペノイル、ヘテロ環ブテノイル、ヘテロ環ペンテノイル及びヘテロ環ヘキセノイルのようなヘテロ環アルケノイル；及び、チアゾリルグリオキシロイル及びチエニルグリオキシロイルのようなヘテロ環グリオキシロイルが含まれる。

【0014】

単独で、又は“場合によって置換されたアリール”、“場合によって置換されたアリールオキシ”、もしくは“場合によって置換されたヘテロアリール”のような化合物句中で使用される用語“アリール”は、芳香族炭化水素又は芳香族ヘテロ環系の、単環式、多環式、共役性及び縮合した残基を表す。アリールの例には、フェニル、ビフェニル、テルフェニル、クウォーターフェニル（quarter phenyl）、フェノキシフェニル；ナフチル、テトラヒドロナフチル、アントラセニル、ジヒドロアントラセニル、ベンズアントラセニル、ジベンズアントラセニル、フェナントレニル、フルオレニル、ピレンニル、インデニル、アズレニル、クリセニル、ピリジル、4-フェニルピリジル、3-フェニルピリジル、チエニル、フリル、ピリル、ピロリル、フラニル、イミダゾイル、ピロリジニル、ピリジニル、ピペリジニル、インドリル、ピリダジニル、ピラゾリル、ピラジニル、チアゾリル、ピリミジニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ブリニル、キナゾリニル、フェナジニル、アクリジニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル等が含まれる。好ましくは、その芳香族ヘテロ環系は、その環内に、N、O、及びSから独立して選択される1～4のヘテロ原子を含有し、9の炭素原子までを含有する。

【0015】

単独で、又は“場合によって置換された飽和又は不飽和ヘテロ環”のような化合物句中で使用される用語“ヘテロ環”は、窒素、硫黄及び酸素から選択される少なくとも1のヘテロ原子を含有する単環式又は多環式ヘテロ環基を表す。適するヘテロ環基には、1～4の窒素原子を含有する不飽和の3～6員ヘテロ单環基、例えば、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、又はテトラゾリルのようなN含有ヘテロ環基；

ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジノ又はピペラジニルのような、1～4の窒素

10

20

30

40

50

原子を含有する飽和の3～6員ヘテロ単環基；
 インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル又はテトラゾロピリダジニルのような、1～5の窒素原子を含有する不飽和縮合ヘテロ環基；
 ピラニル又はフリルのような、酸素原子を含有する不飽和3～6員ヘテロ単環基；
 チエニルのような、1～2の硫黄原子を含有する不飽和3～6員ヘテロ単環基；
 オキサゾリル、イソキサゾリル、又はオキサジアゾリルのような、1～2の酸素及び1～3の窒素原子を含有する不飽和3～6員ヘテロ単環基；
 モルホリニルのような、1～2の酸素原子及び1～3の窒素原子を含有する飽和3～6員ヘテロ単環基；
 10 ベンゾキサゾリル又はベンゾキサジアゾリルのような、1～2の酸素原子及び1～3の窒素原子を含有する不飽和縮合ヘテロ環；
 チアゾリル又はチアジアゾリルのような、1～2の硫黄原子及び1～3の窒素原子を含有する不飽和3～6員ヘテロ単環基；
 チアゾリジニルのような、1～2の硫黄原子及び1～3の窒素原子を含有する飽和3～6員ヘテロ単環基；及び、
 ベンゾチアゾリル又はベンゾチアジアゾリルのような、1～2の硫黄原子及び1～3の窒素原子を含有する不飽和縮合ヘテロ環が含まれる。

【0016】

本明細書においては、“場合によって置換された”は、ある基が、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ハロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アルケニルオキシ、アリールオキシ、ベンジルオキシ、ハロアルコキシ、ハロアルケニルオキシ、ハロアリールオキシ、ニトロ、ニトロアルキル、ニトルアルケニル、ニトロアルキニル、ニトロアリール、ニトロヘテロ環、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルケニルアミノ、アルキニルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ベンジルアミノ、ジベンジルアミノ、アシル、アルケニルアシル、アルキニルアシル、アリールアシル、アシルアミノ、ジアシルアミノ、アシルオキシ、アルキルスルホニルオキシ、アリールスルフェニルオキシ、ヘテロ環、ヘテロ環オキシ、ヘテロ環アミノ、ハロヘテロ環、アルキルスルフェニル、アリールスルフェニル、カルボアルコキシ、カルボアリールオキシ、メルカプト、アルキルチオ、ベンジルチオ、アシルチオ、リン含有性基等から選択される1又はそれを超える置換基で更に置換されてもされなくてもよいことを意味する。“非有害置換基”とは、目標化合物の形成を妨害しないか、又は主題化合物の形成を妨害しない上で概説した置換基のいずれかのことを言う。好ましい置換基は、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、モノ又はジアルキルアミノ、モノ又はジアリールアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、チオアルコキシ、チアリールオキシからなる群から選択されるか、又は、その各々が飽和であっても不飽和であってもよい1又はそれを超えるアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、又はアルキルヘテリル基である。

【0017】

“ハロ”、即ちハロゲンは、クロロ、ブロモ、フルオロ、又はヨードを意味する。40 親電子基は、例えば、J. March, “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure”, 4th Edition, John Wiley & Sons, New York, 1992 p 205に開示されている親電子基のような、あらゆる適する公知のタイプのものでありうる。親電子基は、有機物でも、有機金属でもよい。好ましくは、親電子基は、H、ヒドロキシ、アルコキシ、アシル、アシルオキシ、アルキルスルホニルオキシ、アリールスルフェニルオキシ、ヘテロ環オキシ、カルボアルコキシ、カルボアリールオキシ、アルキルチオ、ベンジルチオ、アシルチオ、シアノ、ハロ、アリールオキシ、ベンジルオキシ、ハロアルコキシ、ハロアルケニルオキシ、ハロアリールオキシ、リン又は硫黄の酸又はエステル、及び、Auハロゲン化物、Hgハロゲン化物、Pdハロゲン化物、Sハ 50

ロゲン化物、及びSeハロゲン化物のような金属塩からなる群から選択される。

【0018】

電子吸引基、即ち、基(WとW')も、例えば、J., March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4th Edition, John Wiley & Sons, New York, 1992 pp 18-19に開示された電子吸引基の1つのような、あらゆる適する公知のタイプのものでありうる。従って、電子吸引基は、その各々が場合によって置換されてもよい、アルケニル、アルキニル、アリール、ハロ、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ハロアリール、アルコキシ、アルケニルオキシ、アリールオキシ、ベンジルオキシ、ハロアルコキシ、ハロアルケニルオキシ、ハロアリールオキシ、ニトロ、ニトロアルケニル、ニトロアルキニル、ニトロアリール、ニトロヘテロ環、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルケニルアミノ、アルキニルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ベンジルアミノ、ジベンジルアミノ、アシル、アルケニルアシル、アルキニルアシル、アリールアシル、アシルアミノ、ジアシルアミノ、アシルオキシ、アルキルスルホニルオキシ、アリールスルフェニルオキシ、ヘテロ環、ヘテロ環オキシ、ヘテロ環アミノ、ハロヘテロ環、アルキルスルフェニル、アリールスルフェニル、カルボアルコキシ、カルボアリールオキシ、メルカプト、アルキルチオ、ベンジルチオ及びアシルチオ、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アルキルスルフェニル、アリールスルフェニル、アルキルホスホニル、アリールホスホニルからなる群から選択されうる。

10

20

30

40

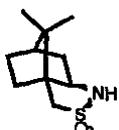
【0019】

好ましくは、その親電子基は、キラル補助基を含有する。キラル補助基は、1又はそれを超える合成的変換の立体選択性に影響を及ぼすために、分子に一時的に付けられる基である。キラル補助基が反応の立体選択性に影響を及ぼすやり方の十分な説明は、G. L. In, Y. Li. A. S. C. Chan, *Principals and Applications of Asymmetric Synthesis*, Wiley Interscience, New York, 2001, pp 49-53, D. A. Evans, V. J. Nelson, E. Vogel, T. R. Taber, J. Am. Chem. Soc., 1981, 103, 3099-3111, W. Oppolzer, J. Blauff, I. Rodriguez, e. Walther, J. Am. Chem. Soc., 1990, 112, 2767-2772、及びD. A. Evans, *Aldrichimica Acta.*, vol. 15. No. 2, 1982, p 319に見出される。反応、即ち合成的変換が完結すれば、その補助基は、どのようにしてもその分子の残りに影響を与えない非常に温和な条件下で、除去されても、再利用されることがあつてもよい。適するキラル補助基は、上で引用された Lin et al に開示されたキラル補助基の1つから選択されうる。本発明者によつて使用されたいくつかの具体的な例は、

Oppolzer のスルタム(Oppolzer et al., 1990)、

【0020】

【化11】



【0021】

Evans の補助基 (Evans et al., 1982)、

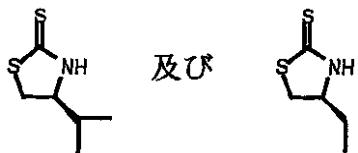
【化12】



【0022】

及び、Nagaoの補助基 (Nagao et al., 1992)

【化13】



10

【0023】

である。

これら3例の各々においては、補助基は、窒素原子を介して（水素原子の除去を伴なって）その化合物に付けられる。

キラル補助基は、合成の間、化合物の他の場所でに使用されるのも有益である。

好ましくは、nとmの各々は、0～50の整数、より好ましくは0～25を表す。

本化合物は、炭素環、酸素環、窒素環、又は硫黄環であることができ、好ましくは、単糖類、オリゴ糖類、トロパンアルカロイド、環状及び/又は-アミノ酸、スクアレスタン類、ザラゴジン酸類、フマギリン類、及びこれらの類似体からなる群から選択される。

20

【0024】

工程(a)及び(b)に関して、一般式I IIの化合物を活性化して親核付加を行うために使用される方法は、電子吸引基Wの性質により必要に応じて変動させてもよい。適する方法は、例えば、J. in Advanced Organic Chemistry, Third Ed., John Wiley & Sons Inc., 1985, Chapter 10: Aliphatic Nucleophilic Substitution p 255-447、及びChapter 16: Addition to Carbon Hetero Multiple Bonds p 780-873の参照により、当該技術分野で公知である。

30

工程(a)及び(b)を行うための1つの選択では、Xが水素であることが必要とされ、その方法は、対応するエノレートを生成させるために式I IIの化合物を塩基で処理することを包含する。この態様においては、式I又はIIの化合物におけるGは、電子吸引基Wである。

【0025】

工程(a)及び(b)を行うための別の選択肢では、その反応でWがハロゲンであることが必要とされ、その方法は、金属-ハロゲン交換反応を使用して、対応する有機金属試薬又はグリニヤール試薬を生成することを包含する。この状況では、電子吸引基がグリニヤール試薬に転化され、従って、Wはその化合物から引き離される。従って、この合成経路が利用されれば、この態様においては、式I又はIIの化合物におけるGはXになる。

40

工程(c)に関して、用語“閉環メタセシス”は、2つのつながれたアルケンがカップリングして、アルケンの喪失を伴ないながら新たなアルケンを含んでなる環を形成することを意味するものと理解される (Grubbs and Chang 1998; Schuster and Bleicher 1997; Schwab et al., 1996)。

工程(b)における鏡像異性体選択性は、2つの方法で達成される。式I II及びIVの出発化合物の一方又は両方がキラルであるか、又は鏡像異性体的に富化された使用され、添加剤系が式I II及びIVの化合物の立体選択性的カップリングを促進する。

50

【0026】

その添加剤は、触媒又は促進剤であることができ、そして、化学量論より少ない量～化学量論量又はそれより多い量で存在しうる。従って、添加剤は触媒でありうる。添加剤には、キラルで非ラセミ体のジアミンリガンドと組み合わさったSn(II)塩(Kobayashi et al., 1989, 1994)、キラルで非ラセミ体のBinal金属錯体(Yamada et al., 1998; Mikami et al., 1993)、及びキラルで非ラセミ体のセミコリンの金属錯体(Evans, 1999)が含まれるが、これらに限られない。

この手順の最終工程は、シクロアルケンを交差する架橋を生み出して、その結果、アルケニル二重結合が飽和されることによる、第二環の形成を包含する。その環化反応はジアステレオ選択性である。即ち、それらは、新たに形成される環においてキラリティーを誘発する出発化合物の構造に依拠する。この反応の典型的な例は、分子内オキシ水銀化反応である。この最終工程を行うための適する試薬には、金属塩、例えば、HgCl₂、Hg(OCOR)₂、PdCl₂；ハロゲン、例えば、Br₂、Cl₂、I₂；過酸、例えば、RCOOH、ArCO₃；及び、親電子的セレン化試薬、例えば、PhSeBr、のような親電子体を包含する。

10

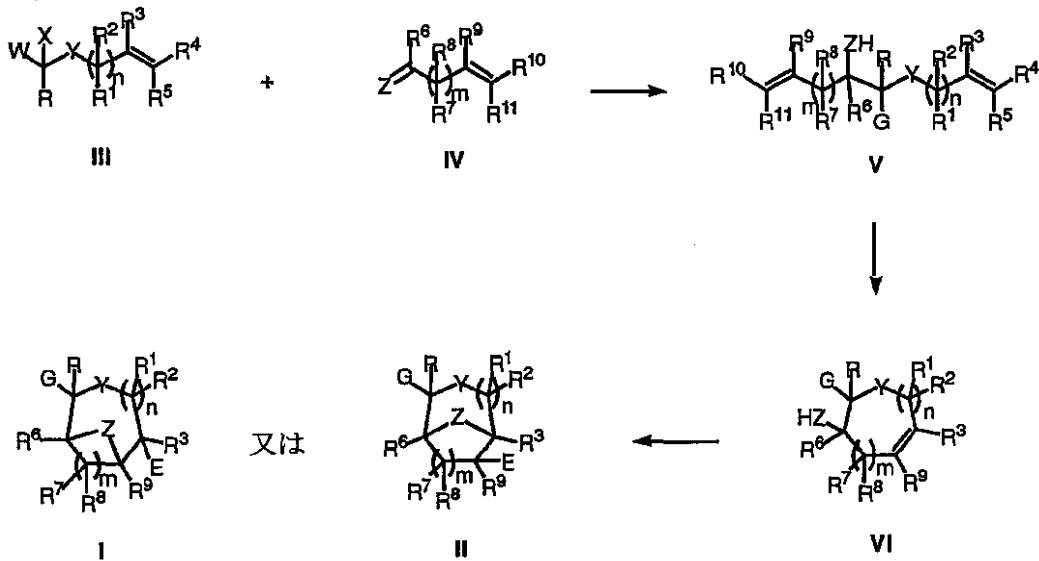
置換基Wを有する炭素原子と置換基Zを有する炭素原子の間で形成された結合は、新たな立体化学を生じる。化合物IIIにおけるWが酸であり、RがNH₂であれば、その生成物は-アミノ酸となる。ZがNを含有すれば、その生成物は-アミノ酸となる。RとZ両方がNを含有すれば、その生成物は-, -ジアミノ酸となる。

20

一般的合成戦略が、スキーム1：

【0027】

【化14】



30

スキーム1

40

【0028】

(式中、E、R、R¹～R¹¹、G、W、X、Y、及びZは上で定義された通りである。)

に概説される。

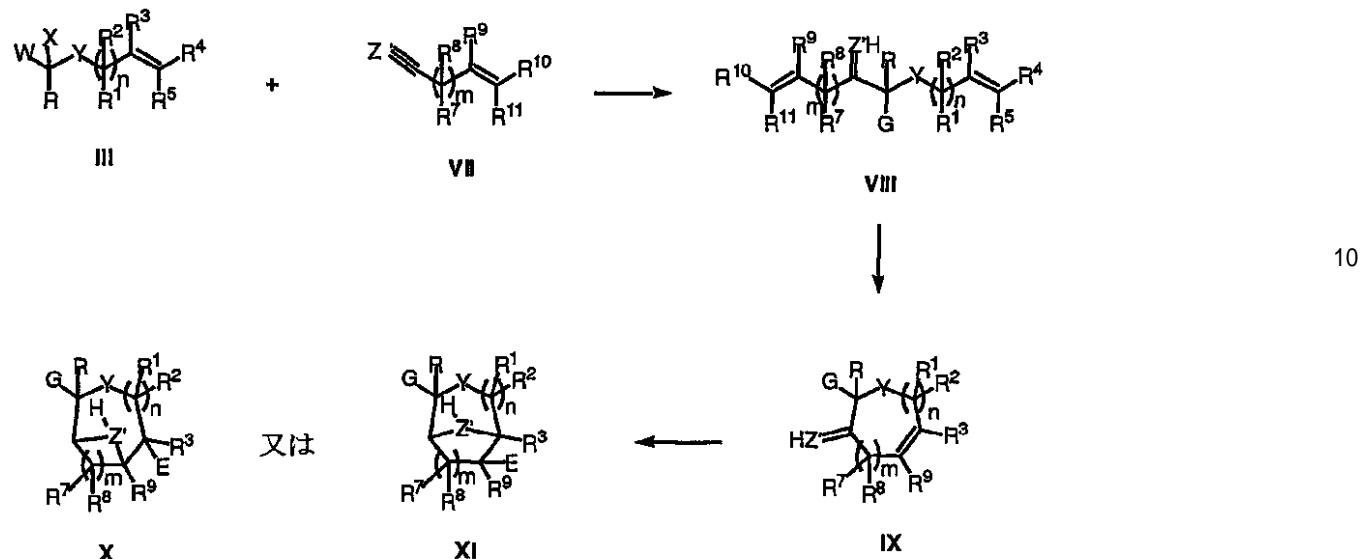
本発明者によつて、類似の方法を使用して、式I及び/又は式IIの化合物に密接に対応する、ZがZ'によって置き換えられた化合物を形成されうることも分かつた。この方法は、Zへの二重結合を含有する式IVの化合物がZ'への三重結合を含有する式VIの化合物によって置き換えられることを除いて、上に記載した方法と同じ反応工程を包含する。従つて、この態様においては、Z'は、CW"とN(W"は、式I及びIIの化合物におけるWと同じ定義を有する)からなる群から選択される。

50

この反応は、スキーム 2：

【0029】

【化15】



スキーム 2：

20

【0030】

[式中、E、R、R¹～R¹¹、G、X、W及びYは、式I、II、III及びIVの化合物について上で定義された通りであり、そしてZ'は、N又はCW" (W"はWと同じ定義を有する)である。] 30

に記載される。

式I、II、X、及びXIの化合物は、更なる反応に付されて、それらの誘導体に形成されることが理解される。例えば、親電子基Eは、式I及びIIのRと同じ定義を有する置換基R¹～R⁹によって置換されうる。

ある化合物に高い立体選択性で2つの環を形成するために本発明者らによって開発された合成手順は、上に概説された構造に制限されることなく、非常に広い範囲の化合物の合成に適用されうるであることが、本発明の当業者によって認識される。

【0031】

従って、第三の側面によると、本発明は、2つの環を有し、該2つの環に共通する炭素原子C^aとC^b又は炭素原子C^aとC^cを有する化合物を形成する方法であつて：

(a) 第一化合物であつて、該第一化合物中の1つの位置に炭素原子C^cをアルケニル炭素原子として含有し、そして、該化合物の別の位置にそれに付けられた電子吸引基を有する炭素原子C^dを含有し、該炭素原子C^dが該アルケニル二重結合の該炭素原子C^cと同じ側にあるところの第一化合物を提供し；

(b) 第二化合物であつて、該第二化合物の1つの位置に炭素原子C^bをアルケニル炭素原子として含有し、そして、該化合物の別の位置に炭素原子C^aを該炭素原子C^aとC^a上の置換基の間で二重結合又は三重結合を有するように含有し、該炭素原子C^aが該アルケニル二重結合の炭素原子C^bと同じ側にあるところの第二化合物を提供し；

(c) 前記第一化合物中の炭素原子C^dを活性化し；

(d) 該第二化合物を該第一化合物の活性化形態による親核付加に付して、炭素原子C^dとC^aを連結させ；

(e) 工程(d)の生成物を閉環メタセシスに付し、それによって二重結合を介して炭素原子C^bとC^cを連結させ；そして、

(f) 工程(e)の生成物を立体選択性的閉環に付して、C^bとC^cの間のアルケニル結合の喪失を伴なう、C^aと、C^bとC^cの一方又は両方との間に架橋を形成させて、2つの

40

50

環を含有する前記化合物を生成させること；
を含んでなる方法を提供する。

【0032】

この反応で形成される2つの環は、本反応の出発物質を形成する第一又は第二化合物に既に存在する他の環に加えて、存在できることが理解される。

炭素原子C^cとC^dの間の第一化合物の断片は、目標化合物を形成するために行われるその後の反応を妨害しないいずれの構造のものであってもよい。従って、その断片は、置換又は未置換の、分岐状、未分岐状又は環状の、1又はそれを超えるO、N及びS原子が場合によって散在する炭化水素基を含有しうる。それら置換基は、上で定義された非有害置換基のいずれか1つであっても、2つの環を形成するための反応を保護されなければ妨害しうるより広い範囲の在り得る置換基の1つの保護形態であってもよい。

工程(d)においては、それぞれの二重結合を介してC^b及びC^cにつなげられている末端断片が、閉環メタセシスの前に分断される。従って、第一及び第二化合物のこれら断片は、工程(c)、(d)、及び(e)を妨害しないという条件で、いずれの構成のものであってもよい。

【0033】

第一化合物のC^dに付けられている電子吸引基は、当該技術分野で周知のいずれの電子吸引基であることができ、従って、式IとIIにおいて上で概説されたWと同じ定義を有する。工程(c)と(d)は、塩基を使用して第一化合物を活性化してエノレートを形成し、これを第二化合物と反応させることによって行われる。これら工程を行うためのこの技術の1つの好ましい態様においては、その電子吸引基はキラル補助基を包含する。キラル補助基は上で詳細に説明されている。工程(c)及び(d)を行うための別の方法では、その電子吸引基はハロゲンであり、C^dは、第一化合物をマグネシウムと反応させ対応する有機マグネシウムハライドを形成させるか、第一化合物を(金属リチウムのような)別の適する試薬と反応させて対応する有機金属試薬を形成ことによって活性化される。

第二化合物の炭素原子C^aに付けられている置換基は、好ましくは、その置換基が二重結合を介してつなげられる時には、O、NR^{1~7}、CR^{1~8}W^x及びSから、そして、その置換基が三重結合を介してつなげられる時には、N又はCW^y(R^{1~7}及びR^{1~8}各々は式IのRと同じ定義を有し、W^x及びW^y各々は式IのWと同じ定義を有する)からなる群から選択される。

【0034】

本発明の第三の側面の方法の好ましい特徴は、上で概説された本発明の第一の側面の説明から容易に分かる。

選択された目標化合物の例、及びそれらの出発物質が、以下の表1に記載されている。これら目標化合物は、式I又はIIの化合物の誘導体であることができる。各々の場合において、置換基R、W、X、G及びZ並びに符号m及びnは、式I及びIIの化合物について上で説明されたものと同じ定義を有する。目標分子についての骨格構造だけが示されているが；各々が、式I及びIIについて上で説明された1又はそれを超える置換基R^{1~11}及びEを含有することが、明瞭に理解されるであろう。以下に記載されるこれら化合物のいくつかは、符号pを伴なった炭化水素基によって表される更なる炭化水素環を包含しうることも留意されるべきである。“p”は、式I及びIIのm及びnと同じ定義を有する。

【0035】

【表1】

10

20

30

40

表1
目標分子の例

化合物III	化合物IV	目標

10

20

30

40

【0036】

本明細書に記載された化合物は、医薬もしくは農薬開発のためのリード候補としても、他の化合物の合成における中間体としても有用である。有用な生物学的又は薬学的活性のための候補化合物をスクリーニングする方法は、当該技術分野において非常に広く知られている。例えば、Tait (1992) を参照のこと。使用されるアッセイ、及び有用とみなされる境界活性値は、化合物の性質及び使用される具体的なアッセイ及び活性に依存する。

従って、第二の側面において、本発明は、望ましい生物学的又は薬学的活性について試験

50

されるのに適する化合物のライブラリーであって、本発明の方法によって調製された複数の化合物を含んでなるライブラリーを提供する。

一般式 I 又は一般式 I I の化合物のいくつは新規であり、これらは、本発明の範囲内にあることが明瞭に理解されるであろう。特に、表 1 に列挙される化合物は、本発明の範囲内にある。

好ましくは、その化合物は、鏡像異性体的に純粋な形態である。より好ましくは、その化合物は、本発明の方法により生成される。

この明細書の目的のために、用語“含んでなる”は、“包含するが、それらに限られない”を意味することが明らかに理解される。

【0037】

10

【発明の詳しい説明】

本発明は、次の非限定的実施例だけの参照により詳細に説明される。

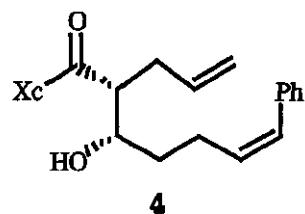
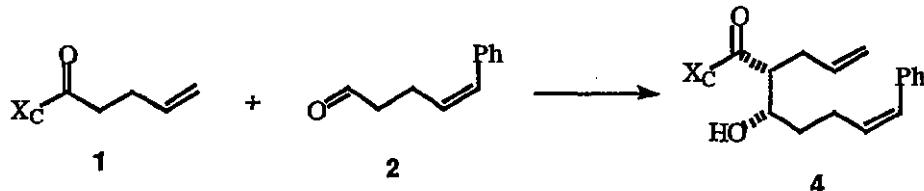
【実施例】

実施例 1 1 アルドール付加体 (4) の合成

【0038】

20

【化 1 6】



30

【0039】

ジエチルボロントリフレートの溶液が、新たに蒸留されたトリフルオロメタンスルホン酸 (440 μ L, 5.0 mmol) のトリエチルボラン (ヘキサン中 1 M, 5 mL, 5.0 mmol) への滴下によって生成された。この溶液は、殆ど均一になるまで室温で 20 分間攪拌された。その溶液が均一にならなければ、約 40° で 20 分間加温されてもよい。そのトリフレート溶液は -5° まで冷却され、そして、ジクロロメタン (5 mL) 中のアシルスルタム (1) (743 mg, 2.5 mmol) の溶液が加えられ、続いて N, N-ジイソプロピルエチルアミンの溶液 (ジクロロメタン 1 M, 5 mL, 5.0 mmol) が加えられた。-5° で 20 分間攪拌した後、その溶液は -78° まで冷却され、そしてジクロロメタン (1 mL) 中のアルデヒド (2) (610 mg, 3.8 mmol) の溶液が加えられた。2 時間の攪拌の後、その反応は、0.5 M の pH 7 のリン酸緩衝液 (10 mL) の添加によって停止され、そして室温まで温まるよう放置された。

その混合物はエーテル (30 mL) 中に取り込まれ、その水層が分離され、そしてその有機層が飽和 NH₄Cl (2 × 50 mL) で洗浄された。乾燥 (MgSO₄) と (周囲温度での) 減圧での溶媒の除去の後、そのアルドール付加体は、ヘキサン / 酢酸エチル (4:1) で溶離されるカラムクロマトグラフィーによって精製された。ヘキサン / 酢酸エチル (5:1) 中で R_f (0.25)。アルドール付加体 (4) は、無色結晶として 843 mg、77% 得られた。融点: 85 ~ 87°。

【0040】

40

[]_D -58° (c 1.0, CH₂Cl₂)。

50

I R (ヌジョール法 / CH_2Cl_2 フィルム) : 3495, 2923, 2854, 1685, 1461, 1377, 1335, 1267, 1237, 1213, 1166, 1134, 1066, 992, 917, 769, 740, 701 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 0.97 (s, 3 H, CH_3), 1.15 (s, 3 H, CH_3), 1.36 (m, 2 H, CH_2), 1.58 (m, 1 H, CH), 1.76 (m, 1 H, CH), 1.90 (m, 3 H, CH_2 及び CH), 2.02 (d, 2 H, $J = 6.7\text{ Hz}$, CH_2), 2.50 (m, 4 H, $2 \times \text{CH}_2$), 3.24 (m, 1 H, CHCO), 3.44 及び 3.52 (A B quatr., 2 H, $J = 13.7\text{ Hz}$, CH_2SO_2), 3.90 (t, 1 H, $J = 6.6\text{ Hz}$, CHN), 4.00 (dt, 1 H, $J = 3.6, 9.3\text{ Hz}$, CHOH), 4.98 (d, 1 H, $J = 10.2\text{ Hz}$, H2), 5.08 (dd, 1 H, $J = 1.0, 17.0\text{ Hz}$, H1), 5.66 (dt, 1 H, $J = 7.4, 11.7\text{ Hz}$, H5), 5.84 (m, 1 H, H3), 6.43 (d, 1 H, $J = 11.5\text{ Hz}$, H4), 7.30 (m, 5 H, Ph).

^1C NMR (50 MHz, CDCl_3) 19.8 (8), 20.8 (9), 25.2 (5), 26.3 (CH_2), 32.1 (CH_2), 32.9 (CH_2), 34.3 (6), 38.2 (3), 44.6 (4), 47.6 (7), 48.1 (1), 49.2 (CHCO), 53.2 (10), 65.2 (2), 70.4 (CHOH), 117.4 ($\text{CH}_2 = \text{C}$), 126.4 (Ph), 128.0 (Ph), 128.7 (Ph), 129.3 ($\text{CH} = \text{C}$), 131.9 ($\text{CH} = \text{C}$), 135.0 ($\text{CH} = \text{C}$), 137.5 (Ph), 175.1 (CO).

MS (エレクトロスプレー法) 458.4 ($M + 1$, 100%).

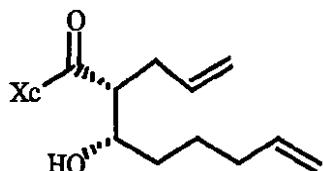
$\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{NSO}_4$ についての元素分析計算値: C, 68.24; H, 7.71;

N, 3.06: 実測値: C, 68.04; H, 7.60; N, 3.13.

実施例 2 アルドール付加体(5)の合成

【0041】

【化17】



30

【0042】

(4)に類似するやり方で、ジエチルボロントリフレートの溶液がトリフルオロメタンスルホン酸 (550 mL, 6.2 mmol) とトリエチルボラン (ヘキサン中 1 M, 6.2 mL, 6.2 mmol) から生成された。この溶液に、ジクロロメタン (10 mL) 中のアシルスルタム (1) (993 mg, 3.1 mmol) が加えられ、続いてジクロロメタン (1 mL) 中の N, N - デイソプロピルエチルアミン (1.1 mL, 6.2 mmol) の溶液が加えられ、そしてアルデヒド (3) (616 mg, 6.28 mmol) が加えられた。この反応は 0.5 M の pH 7 のリン酸緩衝液 (12 mL) の添加によって停止され、エーテル (30 mL) 中へ取り込まれ、水層が分離され、そして有機層が飽和 NH_4Cl (2 × 50 mL) で洗浄された。乾燥 (MgSO_4) と (周囲温度での) 減圧での溶媒の除去の後、そのアルドール付加体は、ヘキサン / �酢酸エチル (5:1) で溶離されるカラムクロマトグラフィーによって精製された。アルドール付加体 (5) が、オイルとして 853 mg、70% 得られた。

【0043】

ヘキサン / 酢酸エチル (5:1) 中で R_f (0.25)。

[]_D - 78° (c 1.4, CH_2Cl_2)。

40

50

I R (ヌジョール法 / CH_2Cl_2 フィルム) : 3528, 3075, 2926, 1682, 1458, 1415, 1377, 1336, 1266, 1236, 1213, 1166, 1135, 1065, 1040, 992, 912, 739 cm^{-1} .

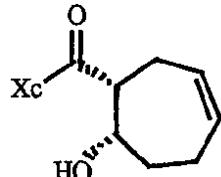
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 0.96 (s, 3H, CH_3), 1.15 (s, 3H, CH_3), 1.30-1.68 (m, 7H, $3 \times \text{CH}_2$ 及び CH), 1.82-2.34 (m, 7H, $3 \times \text{CH}_2$ 及び OH), 2.50 (m, 2H, CH_2), 3.23 (m, 1H, CHCO), 3.42 及び 3.46 (ABq, 2H, CH_2 , $J = 12.5$ Hz, CH_2SO_2), 3.90 (t, 1H, $J = 5.0$ Hz, CHN), 3.96 (m, 1H, CHOH), 4.91-5.13 (m, 4H, $2 \times \text{CH} = \text{C}$), 5.82 (m, 2H, $2 \times \text{CH} = \text{C}$). 10

^1C NMR (50 MHz, CDCl_3) 20.6 (8), 21.5 (9), 25.9 (CH_2), 27.0 (5), 32.4 (6), 33.6 (CH_2), 34.1 (CH_2), 34.2 (CH_2), 38.9 (3), 45.3 (4), 48.3 (7), 48.8 (1), 49.4 (CHCO), 53.8 (10), 65.9 (2), 72.1 (CHOH), 115.1 ($\text{CH}_2 = \text{C}$), 117.9 ($\text{CH}_2 = \text{C}$), 135.6 ($\text{CH} = \text{C}$), 139.1 ($\text{CH} = \text{C}$), 175.9 (CO).

実施例3 シクロヘプテン化合物(6)の合成

【0044】

【化18】



【0045】

アルドール付加体 (4) (98 mg, 0.2 mmol) が、アルゴン気流下、脱気されたジクロロメタン (15 mL) 中に溶解された。ジクロロメタン (1 mL) 中の Grubbs の触媒 (17 mg, 0.02 mmol) の溶液が加えられ、そしてこの反応液は一晩攪拌された。溶媒を留去してから、ヘキサン / 酢酸エチル (4:1) で溶離されるクロマトグラフィーに付することで、シクロヘプテン (6) が無色結晶として 59 mg、79% 与えられた。

ヘキサン / 酢酸エチル (4:1) 中の R_f (0.25)、融点 141~143°。

【0046】

$[\eta]_D = 4.0$ (c 0.4, CH_2Cl_2).

I R (ヌジョール法 / CH_2Cl_2 film) : 3512, 2924, 2854, 1653, 1456, 1411, 1377, 1327, 1289, 1268, 1237, 1219, 1165, 1139, 1122, 1072, 1002, 945, 772, 737, 706 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 0.98 (s, 3H, CH_3), 1.16 (s, 3H, CH_3), 1.36 (m, 2H, CH_2), 1.58 (m, 1H, CH), 1.85-2.05 (m, 8H, $4 \times \text{CH}_2$), 2.58 (m, 1H, HCH), 2.92 (m, 1H, HCH), 3.08 (dt, 1H, $J = 1.3, 11.2$ Hz, CHCO), 3.44 及び 3.52 (ABquar, 2H, $J = 13.8$ Hz, CH_2SO_2), 3.84 (t, 1H, $J = 1.6$ Hz, CHO), 3.88 (t, 1H, $J = 6.4$ Hz, CHN), 4.38 (s, 1H, OH), 5.85 (m, 2H, $\text{CH} = \text{CH}$). 40

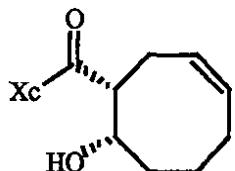
^1C NMR (75 MHz, CDCl_3) 20.0 (8), 20.9 (9), 21.0 (CH_2), 24.9 (CH_2), 26.5 (5), 31.9 (CH_2), 50

32.9(6), 38.4(3), 44.6(4), 47.8(7), 47.9(C
HCO), 48.4(1), 53.1(10), 64.9(2), 68.9(CHO
H), 129.3(CH=C), 134.0(CH=C), 176.1(CO).
C₁₈H₂₇NSO₄Na (M+Na⁺)についての正確な質量計算値 376.473
7, 実測値 376.1539.

実施例4 シクロオクテン化合物(7)の合成

【0047】

【化19】



10

【0048】

アルドール付加体(5)(484mg, 1.22mmol)が、アルゴン気流下、脱気されたジクロロメタン(390mL)中に溶解された。ジクロロメタン(10mL)中のGrubbsの触媒(85mg, 0.1mmol)の溶液が加えられ、そしてその反応液が50°で60時間攪拌された。溶媒を留去してから、ヘキサン/酢酸エチル(4:1)で溶離されるクロマトグラフィーに付することで、シクロオクテン(7)を無色結晶として193mg、43%与えられた。ヘキサン/酢酸エチル(2:1)中のRf(0.55)、融点153~155°。

【0049】

[]_D -78°(c 0.8, CH₂Cl₂)。

IR(ヌジョール法/CH₂Cl₂フィルム): 3528, 3055, 2927, 1670, 1456, 1414, 1334, 1285, 1236, 1214, 1165, 1133, 1063, 896, 744 cm⁻¹.

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): 0.98(s, 3H, CH₃), 1.15(s, 3H, CH₃), 1.32-2.20(4ブロードマルチプレット, 13H, 6×CH₂及びCH), 2.36(m, 2H, HCH及びOH), 2.82(m, 1H, HCH), 3.27(dt, 1H, J=2.7, 12.2Hz, CHCO), 3.42及び3.54(ABquar, 2H, J=13.5Hz, CH₂SO₂), 3.85(t, 1H, J=5.4Hz, CHN), 4.18(dd, 1H, J=2.7, 8.1Hz, CHOH), 5.72(m, 2H, CH=CH).
¹³C NMR(75MHz, CDCl₃): 19.9(8), 21.0(9), 25.7(CH₂), 25.9(CH₂), 26.2(CH₂CH₂), 26.5(5), 31.4(CH₂), 32.0(6), 38.5(3), 44.7(4), 47.8(7), 48.3(1), 50.8(CHCO), 53.2(10), 65.2(2), 70.9(CHOH), 127.3(CH=C), 131.8(CH=C), 175.1(CO).

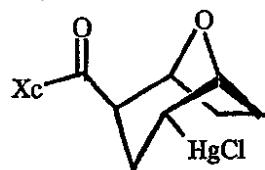
30

C₁₉H₂₉NSO₄(M⁺)についての正確な質量計算値 367.519, 実測値 368.188.

実施例5 二環式水銀化合物(8)の合成

【0050】

【化20】



40

50

【0051】

シクロアルケン(6)(109mg, 0.31mmol)がジクロロメタン(25mL)中に溶解され、そしてHg(OAc)₂(99mg, 0.31mmol)が加えられた。この混合物が室温で一晩攪拌され、その後飽和NaClの溶液(10mL)が加えられ、そしてこの反応液が、少なくともさらに1時間攪拌された。

有機相を分離した後、ジクロロメタン(5mL)で再抽出し、乾燥(MgSO₄)し、そして、減圧で溶媒を留去して、二環式水銀化合物(8)と(9)の混合物が、定量的収率で得られた。この混合物の¹H NMRは、(8)対(9)の比率を4:1と示した。この混合物を再結晶(ジクロロメタン/ヘキサン)することで、(8)が無色結晶(91mg, 50%)として与えられ、ヘキサン/酢酸エチル(1:1)中でRf(0.28)であつた。酢酸エチル蒸気の存在下で(8)のジクロロメタン溶液をゆっくり晶析させることで、X線に適する結晶が与えられた。融点154~156°。

【0052】

[]_D + 19.4°(c 1.0, CH₂Cl₂)。

IR(ヌジョール法): 3500, 2924, 2854, 1695, 1461, 1378, 1318, 1203, 1127 cm⁻¹.

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): 0.97(s, 3H, CH₃), 1.14(s, 3H, CH₃), 1.38(m, 2H, CH₂), 1.90(m, 5H, 2xCH₂及びCH), 2.15(m, 5H, 2xCH₂及び¹HCH), 2.53(dt, 1H, J=6.7, 13.7Hz, ¹HCH), 2.96(d, 1H, J=6.5Hz, CHHg), 3.44及び3.49(ABquar, 2H, J=13.9Hz, CH₂SO₂), 3.53(m, 1H, CHCO), 3.93(t, 1H, J=6.3Hz, CHN), 4.58(m, 1H, CHO), 4.65(m, 1H, CHO).

¹³C NMR(75MHz, CDCl₃): 19.9(8), 21.1(9), 26.5(5), 29.6(CH₂), 29.7(CH₂), 29.9(CH₂), 32.9(6), 38.8(3), 44.6(4), 47.4(CHCO), 47.8(7), 48.4(1), 53.1(10), 55.0(CHHg), 65.6(2), 74.9(CHO), 78.3(CHO), 171.6(CO).

C₁₈H₂₆NSO₄HgClについての元素分析計算値: C, 36.74; H, 4.45; N, 2.38: 実測値: C, 36.75, H, 4.57; N, 2.57.

【0053】

二環式水銀化合物(10)及び(11)

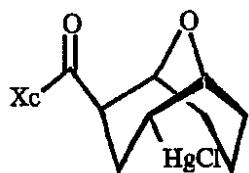
シクロアルケン(7)(160mg, 0.43mmol)が、ジクロロメタン(40mL)に溶解され、そしてHg(OAc)₂(153mg, 0.48mmol)が加えられた。この混合物が室温で一晩攪拌され、その後飽和NaClの溶液(10mL)が加えられ、そして、この反応液は、少なくともさらに1時間攪拌された。

有機相を分離した後、ジクロロメタン(10mL)で再抽出し、乾燥(MgSO₄)、そして減圧で溶媒を留去して、二環式水銀化合物(10)と(11)の混合物が得られた(205mg, 97%)。ヘキサン/酢酸エチル(2:1)で溶離されるクロマトグラフィーに付することで、ヘキサン/酢酸エチル(2:1)中でRf(0.21)である二環式水銀化合物(10)(105mg, 40%)と、ヘキサン/酢酸エチル(2:1)中でRf(0.27)である二環式水銀化合物(11)(60mg, 23%)が与えられた。

実施例6 二環式水銀化合物(10)の合成

【0054】

【化21】



【0055】

E_t ₂ Oと共に磨り潰した後の非晶質固体。融点 135 ~ 145 ° (分解)。

[]_D - 2 ° (C 1.0, C_{H₂} C₁₂)。

IR (ヌジョール法 / C_{H₂} C₁₂ フィルム) : 3438, 2926, 2854, 1686, 1458, 1377, 1327, 1265, 1235, 1211, 1164, 1132, 1060, 1023, 982, 845, 772, 736 cm⁻¹.

¹ H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.97 (s, 3H, CH₃), 1.14 (s, 3H, CH₃), 1.40 (m, 2H, CH₂), 1.72 (m, 2H, CH₂), 1.88 (m, 3H, CH₂ 及び CH), 2.02 - 2.36 (m, 7H, 3xCH₂ 及び HCH), 2.86 (dq, 1H, J = 6.7, 12.2 Hz, HCH), 3.12 (m, 1H, CHHg), 3.45 及び 3.51 (ABq, 2H, J = 13.8 Hz, CH₂ SO₂), 3.62 (pent., 1H, J = 6.0 Hz, CHCO), 3.91 (t, 1H, J = 6.4 Hz, CHN), 4.22 (bt, 1H, J = 5.8 Hz, CHO), 4.28 (m, 1H, CHO).

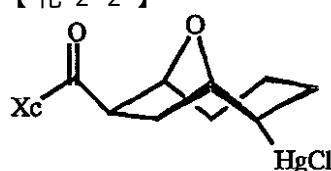
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl₃) : 18.2 (CH₂), 19.9 (8), 21.1 (9), 26.4 (5), 29.2 (CH₂), 29.6 (CH₂), 32.8 (6 及び CH₂), 38.7 (3), 44.6 (4), 45.1 (CHCO), 47.8 (7), 48.4 (1), 52.9 (CHHg), 53.1 (10), 65.3 (2), 66.7 (CHO), 69.4 (CHO), 172.7 (CO).

C₁₉H₂₈NSO₄HgC₁についての元素分析計算値: C, 37.87; H, 4.68; N, 2.33: 実測値: C, 38.13, H, 4.84; N, 2.33.

実施例7 二環式水銀化合物(11)の合成

【0056】

【化22】



【0057】

C_{H₂} C₁₂ / E_t OH から得られた無色結晶。融点 129 ~ 131 ° (分解)。

[]_D - 54 ° (C 1.0, C_{H₂} C₁₂)。

IR (ヌジョール法 / C_{H₂} C₁₂ フィルム) : 3441, 2925, 2634, 1686, 1459, 1377, 1330, 1264, 1213, 1165, 1132, 1053, 986, 904, 743 cm⁻¹.

¹ H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.98 (s, 3H, CH₃), 1.15 (s, 3H, CH₃), 1.40 (m, 2H, CH₂), 1.50 - 2.90 (5マルチプレット, 13H, 6xCH₂ 及び CH), 2.90 (dt, 1H, J = 4.3, 11.6 Hz, CHHg), 3.42 及び 3.56 (ABquar, 2H, J = 13.7 Hz, CH₂ SO₂), 3.60 (m, 1H, CHCO), 3.88 (t, 1H, J = 6.3 Hz, CHN), 4.80 (d, 1H, J = 8.4 Hz, CHO), 4.86 (pent., 1H, J = 4.3 Hz, CHO).

¹ ³ C NMR (75 MHz, CDCl₃) 20.0 (8), 21.0 (9), 26.5 (5), 26.6 (CH₂), 30.1 (CH₂), 32.9 (6), 34.4 (CH₂), 37.5 (CH₂), 38.4 (3), 44.6 (4), 47.8 (7), 48.5 (1), 53.2 (10), 54.1 (CHCO), 60.2 (CHHg), 65.5 (2), 79.3 (CHO), 81.9 (CHO), 172.7 (CO).

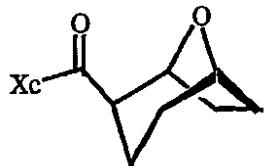
C₁₉H₂₈NSO₄HgC 1についての元素分析計算値: C, 37.87; H, 4.68; N, 2.33: 実測値: C, 37.89, H, 4.77; N, 2.39.

実施例 8 二環式化合物 (12) の合成

10

【0058】

【化23】



【0059】

トルエン (6 mL) 中の、二環式水銀化合物 (8) (178 mg, 0.3 mmol)、AIBN (59 mg, 0.36 mmol) の溶液が、アルゴン気流下で攪拌され、そして塩化トリプチルスズ (1 mL, 3.6 mmol) が加えられた。次いで、この溶液が室温で一晩攪拌され、70~90°で1時間加温され、放置して室温まで冷やし、CCl₄ (1 mL) が加えられ、そして、この反応液は更に1時間攪拌された。

この反応溶液が水銀残渣から分離された後、ジクロロメタン (20 mL) 中に取り込まれ、1M KF 溶液で洗浄され、そして水 (20 mL) で洗浄された。不必要な塩を除去しつつエマルジョンを解消するために、ろ過が必要であった。乾燥 (MgSO₄) して、ヘキサン / �酢酸エチル (2:1) で溶離されるクロマトグラフィーに付した後、二環式水銀化合物 (8) がオイルとして得られ、それは放置すると結晶化し、49 mg、47%、融点 136~138°であった。

【0060】

30

ヘキサン / �酢酸エチル (2:1) 中で Rf (0.33)。

[]_D -66.2° (C1.0, MeOH)。

IR (CH₂Cl₂ フィルム): 3054, 2962, 1698, 1422, 1329, 1266, 1209, 1132, 1064, 989 cm⁻¹.

¹ H NMR (300 MHz, CDCl₃): 0.96 (s, 3H, CH₃), 1.14 (s, 3H, CH₃), 1.30 (m, 2H, CH₂), 1.50-2.21 (m, 13H, 6 × CH₂ 及び CH), 2.87 (dd, 1H, J = 1.2, 5.7 Hz, CHCO), 3.44 及び 3.48 (AB quart, 2H, J = 13.8 Hz, CH₂SO₂), 3.94 (t, 1H, J = 6.6 Hz, CHN), 4.44 (m, 1H, CHO), 4.71 (d, 1H, J = 6.9 Hz, CHO).

¹ ³ C NMR (75 MHz, CDCl₃): 19.3 (CH₂), 19.9 (8), 20.8 (9), 26.4 (5), 27.5 (CH₂), 28.7 (CH₂), 29.2 (CH₂), 32.8 (6), 38.7 (3), 44.2 (CHCO), 44.5 (4), 47.7 (7), 48.2 (1), 53.1 (10), 65.5 (2), 73.8 (CHO), 74.6 (CHO), 172.7 (CO).

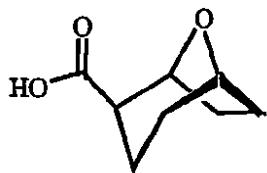
C₁₈H₂₇NSO₄ (M + Na⁺) についての正確な質量計算値 376.4749, 実測値 376.1565.

実施例 9 二環式酸化合物 (13) の合成

【0061】

【化24】

50



【0062】

T H F (2 m L) と H₂ O (0 . 5 m L) 中の二環式化合物 (1 2) (4 9 m g , 0 . 1 4 m m o l) の冷却された溶液に、 L i O H (1 2 m g , 0 . 2 8 m m o l) 、そして 3 0 % H₂ O₂ 溶液 (5 7 m L , 0 . 5 m m o l) が逐次的に加えられた。その反応液は、ゆっくりと室温まで温まるよう放置され、 2 時間攪拌された。 2 M H C l で酸性化した後、 H₂ O (7 m L) が加えられ、そしてこの溶液が酢酸エチル (2 × 7 m L) で抽出され、乾燥 (M g S O₄) された。

スルタムのいくらかは、ヘキサン / 酢酸エチル (1 : 2) で溶離されるカラムクロマトグラフィーで粗製混合物から除去された。しかしながら、酸 (1 3) は、 0 . 5 M N a H C O₃ (5 m L) 中に取り込まれた時に最終的に精製された。この水溶液が、ジクロロメタン (5 m L) で抽出され、濃 H C l の滴下によって酸性化され、そしてジクロロメタン (5 × 5 m L) で抽出された。その最終有機抽出物を乾燥 (M g S O₄) して溶媒除去した後、酸 (1 3) 1 2 m g 、 5 5 % がオイルとして与えられ、それは放置すると結晶化した。再結晶 (ヘキサン / 酢酸エチル) すると、融点 1 1 2 ~ 1 1 4 ° となつた。

【0063】

ヘキサン / 酢酸エチル (1 : 3) 中で R_f (0 . 3 5) 。

[]_D + 3 2 . 7 ° (c 0 . 7 , C H₂ C l₂) 。

I R (ヌジョール法 / C H₂ C l₂ フィルム) : 3 2 2 8 , 2 9 2 5 , 2 8 5 4 , 1 7 3 5 , 1 4 6 6 , 1 3 7 7 , 1 2 0 9 , 1 1 6 9 , 1 1 0 6 , 1 0 2 0 , 9 8 6 , 8 6 6 , 7 4 8 c m⁻¹ .

¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D C 1₃) 1 . 3 2 (m , 1 H , H C H) , 1 . 7 9 (m , 3 H , H C H 及び C H₂) , 2 . 0 2 (m , 4 H , 2 × C H₂) , 2 . 3 9 (d , 1 H , J = 5 . 7 H z , C H C O) , 4 . 4 3 (b s , 1 H , C H O) , 4 . 7 7 (d , 1 H , J = 6 . 8 H z , C H O) .

¹ ³ C N M R (7 5 M H z , C D C 1₃) 1 7 . 2 (C H₂) , 2 7 . 9 (C H₂) , 2 8 . 6 (C H₂) , 2 8 . 7 (C H₂) , 4 5 . 1 (C H C O) , 7 5 . 6 (C H O) , 7 5 . 7 (C H O) , 1 7 7 . 6 (C O) .

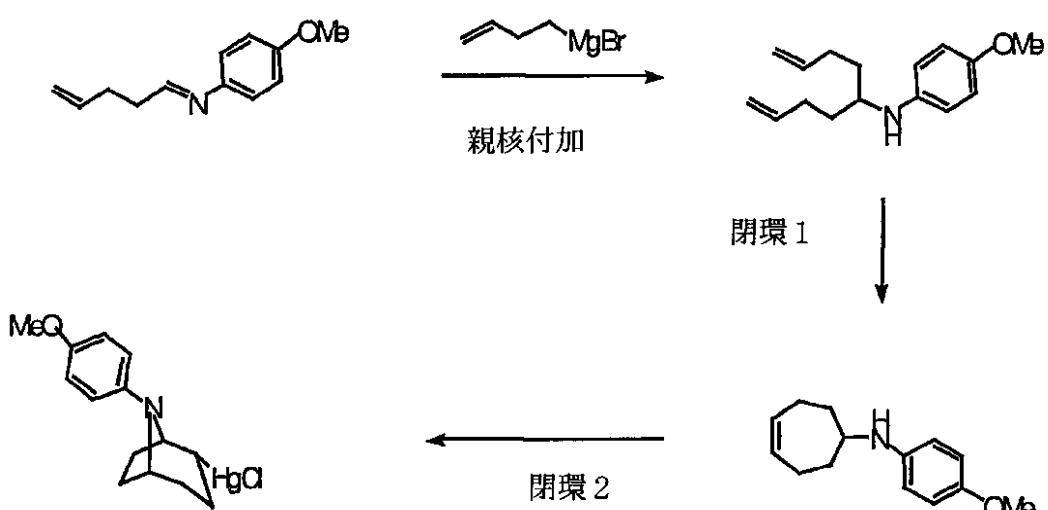
C₈ H₁₂ O₃ (M⁺) についての正確な質量計算値、実測値

実施例 1 0 - 1 4

次の反応スキーム :

【0064】

【化 2 5】



〔 0 0 6 5 〕

に従って二環性化合物 16 が形成された。

実施例 1 0 ジエン (1 4) の合成

[0 0 6 6]

【化 2 6 】

The chemical structure shows a benzene ring substituted with a methoxy group (-OCH₃) at the para position. Attached to the ring is an amino group (-NH-), which is further connected to a propyl group. The propyl group has a double bond at the end, indicating it is an allyl group.

[0 0 6 7]

4 - ペンテナールの *p* - アニシジンイミンが、*p* - アニシジン (4.58 mg, 3.72 mmol) をジエチルエーテル (3.5 mL) 中の 4 - ペンテナール (31.7 mg, 3.72 mmol) の氷冷溶液に加えることによって調製された。冷却しながら 15 分間攪拌した後、4 ペレットの KOH が加えられ、そしてこの混合液はさらに 15 分間攪拌された。粗製イミン溶液が、その溶液を固体 KOH から濾別することによって得られた。

4 - ブロモ - 1 - ブテン (755 μ L, 7.4 mmol) が、窒素雰囲気下、室温で攪拌しながら乾燥 THF (13 mL) 中のマグネシウム (200 mg, 8.2 mmol) の溶液に加えられた。マグネシウムが消費された後、その溶液は -30 まで冷却され、CuI (1.41 g, 7.4 mmol) が加えられ、そして攪拌が -30 で 10 分間続けられた。この混合液は -78 まで冷却され、そして BF_3OEt (910 μ L, 9.9 mol) がゆっくりと加えられ、そしてその混合液が定常的に攪拌された。その粗製イミン溶液（上に記載されたもの）が、この混合物に加えられ、そして -78 で 10 分間攪拌された。この混合液は、攪拌しながら、室温までゆっくりと温まるようにされた。10% 水酸化ナトリウム水溶液 (20 mL) が加えられ、そしてその混合液は酢酸エチル (3 \times 50 mL) によって抽出され、無水硫酸マグネシウムで乾燥され、濃縮され、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー (20 : 1、ヘキサン : 酢酸エチル) によって精製された。ジエン (14) が、黄色オイル (412 mg, 45%) として得られた。

〔 0 0 6 8 〕

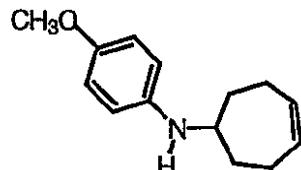
¹ H NMR (200 MHz, CDCl₃) 1.60 (m, 4 H, 2 x CH₂), 2.01 (m, 4 H, 2 x CH₂), 3.30 (pent, 1 H, J = 6 Hz, CH), 3.63 (s, 3 H, CH₃), 5.00 (m, 4 H, 2 x CH = C), 5.80 (m, 2 H, 2 x C = CH), 6.53 (d, 2 H, J = 8.9 Hz, 2 x Ar - H), 6.75 (d, 2 H, J = 8.9 Hz, 2 x Ar - H).

¹ ³ C NMR (75 MHz, CDCl₃) 30.6 (CH₂) , 34.5 (CH₂) , 53.2 (CH₃) , 56.1 (CH) , 114.6 (CH=C) , 114.9 (CH₂=C) , 115.2 (CH-Ar) , 138.7 (CH-Ar) , 142.3 (C-Ar) , 151.8 (C-Ar) . C₁₆H₂₃NO (M⁺)についての正確な質量計算値 245.1779 , 実測値 254.1779 .

実施例 1 1 シクロヘプテン (15) の合成

【0069】

【化27】



10

【0070】

ジエン (14) (200 mg, 0.81 mmol) が、脱気されたジクロロメタン (60 mL) に加えられ、そして Grubbs の触媒 (65 mg, 0.08 mmol) が加えられた。この反応混合液は、室温で一晩攪拌された。溶媒を留去して濃度勾配溶離 (ヘキサンから CH₂Cl₂ へ) に付した後、シクロヘプテン (15) が、黄色オイルとして得られた。(101 mg, 57%)

¹ H NMR (200 MHz, CDCl₃) 1.38 (m, 2H, CH₂) , 2.05 (m, 4H, 2xCH₂) , 2.23 (m, 2H, CH₂) , 3.45 (oct, 1H, J = 3.8 Hz, CH) , 3.75 (s, 3H, CH₃) , 5.79 (m, 2H, CH=CH) , 6.57 (d, 2H, J = 9.0 Hz, 2xAr-H) , 6.78 (d, 2H, J = 9.0 Hz, 2xAr-H) .

¹ ³ C NMR (75 MHz, CDCl₃) 24.6 (CH₂) , 33.3 (CH₂) , 55.7 (CH₃) , 56.2 (CH) , 114.7 (C=C) , 114.8 (CH-Ar) , 131.6 (CH-Ar) , 141.1 (C-Ar) , 151.7 (C-Ar) .

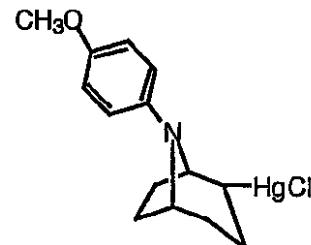
20

C₁₄H₂₀NO (M+H) についての正確な質量計算値 218.1544 , 実測値 218.1553 .

実施例 1 2 二環性化合物 (16) の合成

【0071】

【化28】



30

【0072】

酢酸水銀 (37 mg, 0.115 mmol) が、乾燥ジクロロメタン (12 mL) 中のシクロヘプテン (15) (29 mg, 0.115 mmol) の溶液に加えられた。生じた混合液は、室温で一晩攪拌された。飽和塩化ナトリウム水溶液 (5 mL) で停止し、30分間攪拌した後、その有機層が分離され、無水硫酸マグネシウムで乾燥され、そして濃縮された。濃度勾配溶離 (ヘキサンから CH₂Cl₂ へ) をすることで、二環式化合物 (16) を白色固体 (29 mg, 48%) として与えられた。

50

【0073】

¹ H NMR (200 MHz, CDCl₃) 1.25 (m, 1H, CH-H), 1.60-2.20 (m, 6H, CH₂), 2.40 (dq, 1H, J = 1.4, 0.7 Hz, CH-H), 3.35 (dd, 1H, J = 3.8, 9.0 Hz, CH-Hg), 3.75 (s, 3H, CH₃), 4.02 (bs, 1H, CHN), 4.38 (bs, 1H, CHN), 6.74 (bs, 2H, Ar-H), 6.85 (d, 2H, J = 9.0 Hz, Ar-H).
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl₃) 25.5 (CH₂), 28.5 (CH₂), 29.9 (CH₂), 30.6 (CH₂), 55.3 (CH₃), 55.7 (CH), 55.9 (CH), 59.2 (CH), 115.2 (CH-Ar), 116.3 (CH-Ar), 139.9 (C-Ar), 151.5 (C-Ar).
m/z, エレクトロスプレー法, C₁₄H₂₀NO (M⁺)についての計算値 452.3486, 実測値 450.2, 451.2, 452.2, 454.2, 455.2, 456.2

本発明が明確性と理解のためにかなり詳しく記載されてきたが、本明細書に開示された本発明の概念の範囲から逸脱することなく、本明細書に記載された態様と方法に様々な修飾や変更がなされうることが、当業者にとっては明らかである。

本明細書に引用された文献は、以下に列挙されており、そしてこの引用により本明細書に組み込まれる。

【0074】

20

参考文献

- Crimmins, M. T. 及び King, B. W., J. Org. Chem., 1996, 61, 4192-4193.
- Evans, D. A., Ennis, M. D. 及び Mathre, D. J., J. Am. Chem. Soc., 1982, 104, 1737-1739.
- Grubbs, R. H. 及び Chang, S., Tetrahedron, 1998, 54, 4413-4450.
- Kobayashi, S., Fujishita, Y., Mukaiyama, T., Chemistry Lett., 1989, 2069-2072.
- Kobayashi, S., Horibe, M., J. Am. Chem. Soc., 1994, 116, 9805-9806.
- March, J. in Advanced Organic Chemistry, Third Ed., John Wiley & Sons Inc., 1985. Chapter 10: Aliphatic Nucleophilic Substitution p255-447 及び Chapter 16: Addition to Carbon Hetero Multiple Bonds p780-873.
- Mikami, K., Matsukawa, S., J. Am. Chem. Soc., 1993, 115, 7039-7040.
- Nagao, Y., Kumagai, T., Nagase, Y., Tamai, S., Inoue, Y. 及び Shiro, M., J. Org. Chem., 1992, 57, 4232-4237.
- Oppolzer, W., Blagg, J., Rodriguez, I. 及び Walther, E., J. Am. Chem. Soc., 1990, 112, 2767-2772.
- Perlmutter, P., Curr. Med. Chem., 1996, 3, 139.
- Perlmutter, P., Topics in Current Chemistry, 1997, 190, 87-101.
- Schuster, M.; Blechert, S. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1997, 36, 2037-2056.

50

- Schwab P. ; Grubbs R. H. ; Ziller J. W. J., Amer. Chem. Soc. 1996, 118, 100-110.
- Tait, R. M., Anal. Biochem. 1992, 203, 310-316.
- Yamada, Y. M. A., Shibasaki, M. Tetrahedron Lett. 1998, 39, 5561-5564.

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
2 May 2002 (02.05.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/34736 A1(51) International Patent Classification⁷: C07D 305/14. (81) Designated States (*initials*): AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CI, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KH, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SL, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(21) International Application Number: PCT/AU01/01379

(22) International Filing Date: 26 October 2001 (26.10.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
PR 1057 27 October 2000 (27.10.2000) AU(71) Applicant (*for all designated States except US*):
MONASH UNIVERSITY [AU/AU], Wellington Road, Clayton, Victoria 3800 (AU).(72) Inventors: and
(75) Inventors/Applicants (*for US only*): PERLMUTTER, Patrick [AU/AU]; 465 Kooyong Road, Elsternwick, Victoria 3125 (AU); ROSK, Mark [AU/AU]; 2 Junction Street, Saldan, Victoria 3011 (AU); THIENTHONG, Neeramit [TH/AU]; 5 Lime Court, Heidelberg, Victoria 3081 (AU).

(74) Agent: GRIFFITH JACK; Level 3, 509 St Kilda Road, Melbourne, Victoria 3004 (AU).

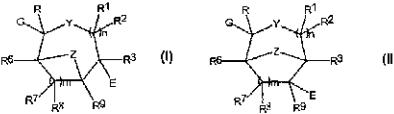
(84) Designated States (*regional*): ARPO patent (GI, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), European patent (AM, AZ, BY, BG, CZ, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IL, LU, MC, NL, PL, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CL, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
 — with international search report
 — before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
 — entirely in electronic form (except for this front page) and available upon request from the International Bureau

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PROCESS FOR PREPARATION OF BICYCLIC AND POLYCYCLIC MOLECULES

WO 02/34736 A1



(57) Abstract: A method of synthesis of a bicyclic or polycyclic compound of formula (I) or formula (II) in which: R represents an electron-withdrawing group; each of R, R1, R2, R3, R6, R7, R8, R9 and X independently represents the common organic substituent groups defined in claim 1; Y represents Cr(12)R13, O, NR14, or S; Z represents O, NR15, S or CR16W; G represents W or X; W represents an electron withdrawing group; X has the same definition as R, and W—W; and each of n and m represents an integer from 0 to 100. The method comprises the steps of (a) activating a compound of formula (IV) to metathesis addition with the activated form of compound (III); (b) subjecting the product of step (b) to ring closing metathesis; and (d) subjecting the product of step (c) to stereoselective ring closure. The methods of invention are useful in the synthesis of candidate pharmaceutical agents or intermediates in drugs synthesis.

WO 02/34736

PCT/AU01/01379

PROCESS FOR PREPARATION OF BICYCLIC AND POLYCYCLIC MOLECULES

This invention relates to methods for the synthesis of bicyclic and polycyclic molecules. In particular the 5 invention relates to the use of a sequence of nucleophilic addition followed by one or more ring closures in the synthesis of cyclic molecules, including monocyclic, bicyclic and polycyclic molecules. The methods of the invention are useful in the synthesis of candidate pharmaceutical agents or 10 intermediates in drug synthesis.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Cyclic structures are found in many important 15 bioactive molecules, particularly alkaloids such as the tropane alkaloids, which include cocaine and its derivatives, other alkaloids such as opiates, and several classes of antibiotics. They also show great potential in other areas such as conformationally-restricted cyclic amino acids and 20 peptides, and monosaccharides and oligosaccharides, including such molecules which are substituted with amino or other groups, and squalenestatin analogues.

It is evident, therefore, that these cyclic 25 structures, such as bicyclic and polycyclic structures, are of great importance from a medicinal point of view. Although there are many reports on the synthesis of selected examples of bicyclic and polycyclic molecules, none of these offers a general solution to the problem of synthesis of all these 30 structural classes. There is, therefore, a great need in the art for a new general process to enable the synthesis of these compounds.

We have now developed a general approach for the synthesis of highly functionalised cyclic molecules, which involves the use of a sequence of nucleophilic addition

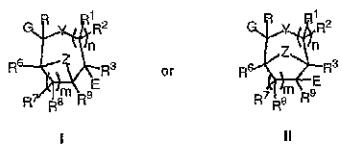
- 2 -

followed by one or more ring closures ("MARC") to construct a wide variety of enantiomerically pure cyclic compounds. These include mono-, bi- and polycyclic carbocycles, oxacycles, azacycles and thiacycles of varying, but well-defined, size, 5 substitution pattern and stereochemistry. These compounds can be used directly or as intermediates for further syntheses, or can then be further functionalised to provide large libraries of molecules with a wide range of potential applications, for example in drug screening.

10

SUMMARY OF THE INVENTION

In a first aspect, the invention provides a method of synthesis of a bicyclic or polycyclic compound of general 15 formula I or general formula II



in which:

20 E represents an electrophile;
 each of R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ and R⁶ independently represents hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, halo, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkynyl, haloaryl, hydroxy, alkoxy, alkenyloxy, aryloxy, benzyloxy, haloalkoxy, haloalkenyl, haloalkynyl, haloaryl, nitro, nitroalkyl, nitroalkenyl, nitroalkynyl, nitroaryl, nitroheterocyclyl, amino, alkylamino, dialkylamino, alkenylamino, alkynylamino, arylamino, diarylamino, benzylamino, dibenzylamino, acyl,

- 3 -

alkenylacyl, alkynylacyl, arylacyl, acylamino, diacylamino, acyloxy, alkylsulphonyloxy, arylsulphonyloxy, heterocyclyl, heterocycloxy, heterocyclamino, haloheterocyclyl, alkylsulphenyl, arylsulphenyl, carboalkoxy, carboaryloxy, 5 mercapto, alkylthio, benzylthio and acylthio, each of which may optionally be substituted, and wherein any two or more of R, R¹-R³ and R⁶-R⁹ may form an optionally substituted alkyl, alkenyl or alkynyl chain, which chain may also optionally include one or more O, N or S atoms therein;

10 Y represents C(R¹²)R¹³, O, NR¹⁴, or S, wherein R¹², R¹³ and R¹⁴ each independently have the same definition as R;

G represents W or X;

W represents an electron withdrawing group;

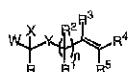
X has the same definition as R;

15 Z represents O, NR¹⁵, S or CR¹⁶W', where R¹⁵ has the same definition as R and W' has the same definition as W; and each of n and m represents an integer from 0 to

100;

and the method comprises the steps of

20 (a) activating a compound of general formula III;



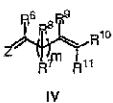
III

25 in which R, R¹-R³, W, X and Y are as defined above for the compounds of formulae I and II, and R⁴ and R⁵ each independently have the same definition as R;

(b) subjecting a compound of general formula IV to nucleophilic addition by the activated form of

- 4 -

Compound III;



5

in which R⁶-R¹¹ and Z are as defined above for the compounds of formulae I and II, and R¹⁰ and R¹¹ each independently have the same definition as R;

10 (c) subjecting the product of step (b) to ring closing metathesis; and
 (d) subjecting the product of step (c) to stereoselective ring closure.

15 It will be understood by reference to the definitions for substituents R, R¹ - R³ and R⁶ - R⁸ that the compound of formula I or formula II may contain further rings in addition to the two rings formed in the method defined above.

20 The term "alkyl" used either alone or in a compound word such as "optionally substituted alkyl" or "optionally substituted cycloalkyl" denotes straight chain, branched or mono- or poly- cyclic alkyl. It will be clearly understood that the chain length of the alkyl group is not critical, and
 25 that in contrast to other types of organic syntheses, there appears to be no practicable upper limit. However, preferably the alkyl is C₁₋₃₀ alkyl or cycloalkyl. Examples of straight chain and branched alkyl include methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl,

- 5 -

amyl, isoamyl, sec-amyl, 1,2-dimethylpropyl, 1,1-dimethylpropyl, hexyl, 4-methylpentyl, 1-methylpentyl, 2-methylpentyl, 3-methylpentyl, 1,1-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 3,3-dimethylbutyl, 1,2-dimethylbutyl, 1,3-dimethylbutyl, 1,2,2-trimethylpropyl, 1,1,2-trimethylpropyl, heptyl, 5-methylhexyl, 1-methylhexyl, 2,2-dimethylpentyl, 3,3-dimethylpentyl, 4,4-dimethylpentyl, 1,2-dimethylpentyl, 1,3-dimethylpentyl, 1,4-dimethylpentyl, 1,2,3-trimethylbutyl, 1,1,2-trimethylbutyl, nonyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- or 7-10 methyloctyl, 1-, 2-, 3-, 4- or 5-ethylheptyl, 1-2- or 3-propylhexyl, decyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- and 8-methylnonyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5- or 6-ethyloctyl, 1-, 2-, 3- or 4-propylheptyl, undecyl 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- or 9-methyldecyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- or 7-ethylnonyl, 1-, 2-, 3-, 4- or 5-propyloctyl, 1-, 2- or 3-butylheptyl, 1-pentylhexyl, dodecyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- or 10-methylundecyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- or 8-ethyldecyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5- or 6-propylnonyl, 1-, 2-, 3- or 4-butyoctyl, 1-2-pentylheptyl and the like. Examples of 20 cyclic alkyl include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclononyl and cyclodecyl and the like. The alkyl may optionally be substituted by any non-deleterious substituent.

The term "alkenyl" used either alone or in compound 25 words such as "alkenylxy" denotes groups formed from straight chain, branched or cyclic alkenes including ethylenically mono-, di- or poly-unsaturated alkyl or cycloalkyl groups as defined above, preferably C2-20 alkenyl. Examples of alkenyl include vinyl, allyl, 1-methylvinyl, 30 butenyl, iso-butenyl, 3-methyl-2-butenyl, 1-pentenyl, cyclopentenyl, 1-methyl-cyclopentenyl, 1-hexenyl, 3-hexenyl, cyclohexenyl, 1-heptenyl, 3-heptenyl, 1-octenyl, cyclooctenyl, 1-nonenyl, 2-nonenyl, 3-nonenyl, 1-decenyl, 3-decenyl, 1,3-butadienyl, 1-4, pentadienyl, 1,3-

- 6 -

cyclopentadienyl, 1,3-hexadienyl, 1,4-hexadienyl, 1,3-cyclohexadienyl, 1,4-cyclohexadienyl, 1,3-cycloheptadienyl, 1,3,5-cycloheptatrienyl and 1,3,5,7-cyclooctatetraenyl.

The term "alkoxy" used either alone or in compound 5 words such as "optionally substituted alkoxy" denotes straight chain or branched alkoxy, preferably C1-30 alkoxy. Examples of alkoxy include methoxy, ethoxy, n-propyloxy, isopropyloxy and the different butoxy isomers.

The term "acyl" used either alone or in compound 10 words such as "optionally substituted acyl" or "optionally substituted acyloxy" denotes carbamoyl, aliphatic acyl group and acyl group containing an aromatic ring, which is referred to as aromatic acyl or a heterocyclic ring which is referred to as heterocyclic acyl, preferably C1-30 acyl. Examples of 15 acyl include carbamoyl; straight chain or branched alkanoyl such as formyl, acetyl, propanoyl, butanoyl, 2-methylpropanoyl, pentanoyl, 2,2-dimethylpropanoyl, hexanoyl, heptanoyl, octanoyl, nonanoyl, decanoyl, undecanoyl, dodecanoyl, tridecanoyl, pentadecanoyl, hexadecanoyl, 20 heptadecanoyl, octadecanoyl, nonadecanoyl and icosanoyl; alkoxy carbonyl such as methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, t-butoxycarbonyl, t-pentyloxycarbonyl and heptyloxycarbonyl; cycloalkyl carbonyl such as cyclopropyl carbonyl, cyclobutyl carbonyl, cyclopentyl carbonyl and 25 cyclohexyl carbonyl; alkylsulfonyl such as methylsulfonyl and ethylsulfonyl; alkoxy sulfonyl such as methoxysulfonyl and ethoxysulfonyl; aroyl such as benzoyl, toluoyl and naphthoyl; aralkanoyl such as phenylalkanoyl (e.g. phenylacetyl, phenylpropionyl, phenylbutanoyl, phenylisobutyl, phenylpentanoyl and phenylhexanoyl) and naphthylalkanoyl 30 (e.g. naphthylacetyl, naphthylpropanoyl and naphthylbutanoyl); aralkenoyl such as phenylalkenoyl (e.g. phenylpropenoyl, phenylbutenoyl, phenylmethacrylyl, phenylpentenoyl and phenylhexenoyl and naphthylalkenoyl (e.g.

- 7 -

naphthylpropenoyl, naphthylbutenoyl and naphthylpentenoyl); aralkoxycarbonyl such as phenylalkoxycarbonyl (e.g. benzoxycarbonyl); aryloxycarbonyl such as phenoxy carbonyl and naphthoxy carbonyl; aryloxyalkanoyl such as 5 phenoxyacetyl and phenoxypropionyl; arylcarbamoyl such as phenylcarbamoyl; arylthiocarbamoyl such as phenylthiocarbamoyl; arylglyoxyloyl such as phenylglyoxyloyl and naphthylglyoxyloyl; arylsulfonyl such as phenylsulfonyl and naphthylsulfonyl; heterocyclic carboxylic acid;

10 heterocyclic alkanoyl such as thiethylacetyl, thiethylpropionyl, thiethylbutanoyl, thiethylpentanoyl, thiethylhexanoyl, thiazolylacetyl, thiadiazolylacetyl and tetrazolylacetyl; heterocyclic alkenoyl such as heterocyclic propenoyl, heterocyclic butenoyl, heterocyclic pentenoyl and 15 heterocyclic hexenoyl; and heterocyclic glyoxyloyl such as thiazolylglyoxyloyl and thiethylglyoxyloyl.

The term "aryl" used either alone or in compound words such as "optionally substituted aryl", "optionally substituted aryoxy" or "optionally substituted heteroaryl" 20 denotes single, polynuclear, conjugated and fused residues of aromatic hydrocarbons or aromatic heterocyclic ring systems. Examples of aryl include phenyl, biphenyl, terphenyl, quaterphenyl, phenoxyphenyl, naphthyl, tetrahydronaphthyl, anthracenyl, dihydroanthracenyl, benzanthracenyl, 25 dibenzanthracenyl, phenanthrenyl, fluorenyl, pyrenyl, indenyl, azulenyl, chrysanyl, pyridyl, 4-phenylpyridyl, 3-phenylpyridyl, thiienyl, furyl, pyrrolyl, furanyl, imidazolyl, pyrrolydinyl, pyridinyl, piperidinyl, indolyl, pyridazinyl, pyrazolyl, pyrazinyl, thiazolyl, pyrimidinyl, 30 quinolinyl, isoquinolinyl, benzofuranyl, benzothienyl, purinyl, quinazolinyl, phenazinyl, acridinyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl and the like. Preferably, the aromatic heterocyclic ring system contains 1 to 4 heteroatoms independently selected from N, O and S and containing up to 9

- 8 -

carbon atoms in the ring.

The term "heterocyclyl" used either alone or in compound words such as "optionally substituted saturated or unsaturated heterocyclyl" denotes monocyclic or polycyclic 5 heterocyclyl groups containing at least one heteroatom atom selected from nitrogen, sulphur and oxygen. Suitable heterocyclyl groups include N-containing heterocyclic groups, such as, unsaturated 3 to 6 membered heteromonocyclic groups containing 1 to 4 nitrogen atoms, for example, pyrrolyl, 10 pyrrolinyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazolyl or tetrazolyl; saturated 3 to 6-membered heteromonocyclic groups containing 1 to 4 nitrogen atoms, such as, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, piperidino or piperazinyl; 15 unsaturated condensed heterocyclic groups containing 1 to 5 nitrogen atoms, such as indolyl, isoindolyl, indolizinyl, benzimidazolyl, quinolyl, isoquinolyl, indazolyl, benzotriazolyl or tetrazolopyridazinyl; unsaturated 3 to 6-membered heteromonocyclic group containing 20 an oxygen atom, such as, pyranyl or furyl; unsaturated 3 to 6-membered heteromonocyclic group containing 1 to 2 sulphur atoms, such as, thietyl; unsaturated 3 to 6-membered heteromonocyclic group containing 1 to 2 oxygen atoms and 1 to 3 nitrogen atoms, such as, 25 oxazolyl, isoxazolyl or oxadiazolyl; saturated 3 to 6-membered heteromonocyclic group containing 1 to 2 oxygen atoms and 1 to 3 nitrogen atoms, such as, morpholinyl; unsaturated condensed heterocyclic group containing 1 to 2 30 oxygen atoms and 1 to 3 nitrogen atoms, such as, benzoxazolyl or benzoxadiazolyl; unsaturated 3 to 6-membered heteromonocyclic group containing 1 to 2 sulphur atoms and 1 to 3 nitrogen atoms, such as, thiazolyl or thiadiazolyl;

- 9 -

saturated 3 to 6-membered heteromonocyclic group containing 1 to 2 sulphur atoms and 1 to 3 nitrogen atoms, such as, thiazolidinyl; and unsaturated condensed heterocyclic group containing 1 to 2 sulphur atoms and 1 to 3 nitrogen atoms, such as, 5 benzothiazolyl or benzothiadiazolyl.

In this specification "optionally substituted" means that a group may or may not be further substituted with one or more groups selected from alkyl, alkenyl, alkynyl, 10 aryl, halo, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkynyl, haloaryl, hydroxy, alkoxy, alkenyloxy, aryloxy, benzylxy, haloalkoxy, haloalkenylxy, haloarylxy, nitro, nitroalkyl, nitroalkenyl, nitroalkynyl, nitroaryl, nitroheterocyclyl, amino, alkylamino, dialkylamino, alkenylamino, alkynylamino, 15 arylamino, diarylamino, benzylamino, dibenzylamino, acyl, alkylacyl, alkynylacyl, arylacyl, acylamino, diacylamino, acyloxy, alkylsulphonyloxy, arylsulphonyloxy, heterocyclyl, heterocycloxy, heterocyclamino, halo(heterocyclyl, alkylsulphenyl, arylsulphenyl, carboalkoxy, carboaryloxy, 20 mercapto, alkylthio, benzylthio, acylthio, phosphorus-containing groups and the like. A "non-deleterious substituent" refers to any of the substituents outlined above which does not interfere with the formation of the target compound or has not interfered with the formation of 25 the subject compound. Preferred substituents are selected from the group consisting of halo, hydroxy, amino, nitro, cyano, mono- or di alkylamino, mono- or diarylamino, alkoxy, aryloxy, thioalkoxy, thiarylxy, or is one or more alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, or alkylheteryl groups, each of which 30 may be saturated or unsaturated.

"Halo" or halogen means chloro, bromo, fluoro, or iodo.

The electrophile may be of any suitable known type, such as, for example, those electrophiles disclosed in J.

- 10 -

March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4th Edition, John Wiley & Sons, New York, 1992 p 205. The electrophile may be organic or organometallic. Preferably the electrophile is selected from the group consisting of H, hydroxy, alkoxy, acyl, acyloxy, alkylsulphonyloxy, arylsulphonyloxy, heterocyclyloxy, carboalkoxy, carboaryloxy, alkylthio, benzylthio, acylthio, cyano, halo, aryloxy, benzyloxy, haloalkoxy, haloalkenyloxy, haloaryloxy, acids or esters of phosphorous or sulphur, and metal salts, such as AuHal, HgHal, PdHal, SHal, and SeHal. The electron-withdrawing group or groups (W and W') may also be of any suitable known type, such as, for example, one of the electron-withdrawing groups disclosed in J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4th Edition, John Wiley & Sons, New York, 1992 pp18-19. The electron-withdrawing group could therefore be selected from the group consisting of alkenyl, alkynyl, aryl, halo, haloalkenyl, haloalkynyl, haloaryl, alkoxy, alkenyloxy, aryloxy, benzyloxy, haloalkoxy, haloalkenyloxy, haloaryloxy, nitro, nitroalkenyl, nitroalkynyl, nitrocaryl, nitroheterocyclyl, alkylamino, dialkylamino, alkenylamino, alkynylamino, arylamino, diarylamino, benzylamino, dibenzylamino, acyl, alkenylacyl, alkynylacyl, arylacyl, acylamino, diacylamino, acyloxy, alkylsulfonyloxy, arylsulfonyloxy, heterocyclyl, heterocycloxy, heterocyclamino, haloheterocyclyl, alkylsulphenyl, arylsulphenyl, carboalkoxy, carboaryloxy, mercapto, alkylthio, benzylthio and acylthio, alkylsulfinyl, arylsulfinyl, alkylsulfenyl, arylsulfenyl, alkylphosphonyl, arylphosphonyl, each of which may optionally be substituted.

Preferably, the electron withdrawing group contains a chiral auxiliary. A chiral auxiliary is a group which is attached temporarily to a molecule in order to influence the

WO 02/34736

PCT/AU01/01379

- 11 -

stereoselectivity of one or more synthetic transformations. A full description of the way in which chiral auxiliaries influence stereoselectivity of reactions can be found in G. Lin, Y. Li, A.S.C. Chan, *Principals and Applications of Asymmetric Synthesis*, Wiley Interscience, New York, 2001, pp49-53, D. A. Evans, V. J. Nelson, E. Vogel, T. R. Taber, *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, 103, 3099-3111, W. Oppolzer, J. Blagg, I. Rodriguez, e. Walther, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, 112, 2767-2772 and D. A. Evans, *Aldrichimica Acta.*, Vol.15, No. 2, 1982, p319. Once the reaction or synthetic transformation has been completed, the auxiliary can be removed, and sometimes recycled, under very mild conditions which do not affect the rest of the molecule in any way. Suitable chiral auxiliaries may be selected from one of the chiral auxiliaries disclosed in the Lin et al text referred to above. Some specific examples used by the applicant are Oppolzer's sultam (Oppolzer et al., 1990),



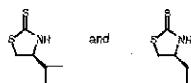
20

Evans' auxiliary (Evans et al., 1982),



and Nagao's auxiliary (Nagao et al., 1992)

25



In each of these three examples, the auxiliary is attached to

- 12 -

the compound via the nitrogen atom (with removal of the hydrogen atom).

A chiral auxiliary may also be advantageously used in other locations of the compound during synthesis.

5 Preferably each of n and m represents an integer from 0 to 50, more preferably 0 to 25.

The compound may be a carbocycle, oxacycle, azacycle or thiacycle, and is preferably a compound selected from the group consisting of monosaccharides,

10 oligosaccharides, tropane alkaloids, cyclic α - and/or β -amino acids, squalenolins, zaragozic acids, fumagillinins, and analogues thereof.

Regarding steps (a) and (b), the methods employed for activating the compound of general formula III and 15 conducting the nucleophilic addition may be varied as necessary according to the nature of the electron withdrawing group W. Suitable methods are well known in the art, for example by reference to March, J. in *Advanced Organic Chemistry*, Third Ed., John Wiley & Sons Inc., 1985, Chapter 20: Aliphatic Nucleophilic Substitution p 255- 447, and Chapter 16: Addition to Carbon Hetero Multiple Bonds p 780- 873.

One option for conducting steps (a) and (b) 25 requires X to be hydrogen, and the method involves treating the compound of formula III with a base in order to generate the corresponding enolate. In this embodiment, G in the compound of formula I or II will be the electron withdrawing group W.

Another option for conducting steps (a) and (b) the 30 reaction requires W to be a halogen, and the method involves employing metal-halogen exchange to generate the corresponding organometallic reagent or Grignard reagent. In this situation, the electron withdrawing group is converted to the Grignard reagent, and W is therefore detached from the

- 13 -

compound. Accordingly, if this synthetic route is utilised, in this embodiment, G in the compound of formula I or II will be X.

Regarding step (c), the term "ring closing metathesis" is to be understood to mean the coupling of two tethered alkenes to form a ring comprising a new alkene, with concomitant loss of an alkene (Grubbs and Chang 1998; Schuster and Bleichert 1997; Schwab et al, 1996).

Enantiomeric selectivity in step (b) may be 10 achieved in two ways. Either one or both of the starting compounds of formulae III and IV is chiral, or an enantiomerically-enriched additive system is used to promote stereoselective coupling of the compounds of formulae III and IV.

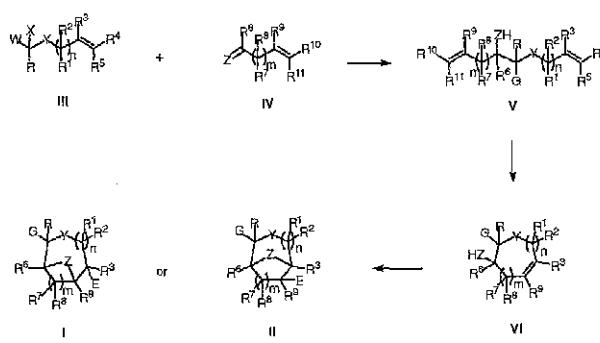
15 The additive may be a catalyst or a promoter, and may be present in an amount ranging from sub-stoichiometric to stoichiometric or greater. Thus the additive may be a catalyst. The additive includes but is not limited to Sn (II) salts in combination with chiral, non-racemic diamine 20 ligands (Kobayashi et al, 1989, 1994), chiral, non-racemic Binol metal complexes (Yamada et al, 1998; Mikami et al, 1993) and chiral, non-racemic metal complexes of semicorrins (Evans, 1999).

25 The final step of the procedure involves the formation of the second ring by creating a bridge across the cycloalkene, with the consequent saturation of the alkenyl double bond. The cyclisation reactions are diastereoselective, ie they rely on the structures of the starting materials to induce chirality in the newly-formed 30 ring. A typical example of this reaction is intramolecular oxymercuration. Suitable reagents for conducting this final step include electrophiles, such as metal salts, eg HgCl₂, Hg(OCOR)₂, PdCl₄; halogens, eg Br₂, Cl₂, I₂; peracids, eg RCO₃H, ArCO₃; and electrophilic selenating reagents eg PhSeBr.

- 14 -

The bond formed between the carbon atoms carrying substituents W and Z generates new stereochemistry. If W in compound III is an acid and R is NH₂, the product will be an α-amino acid. If Z contains N, then the product is a β-amino acid. If R and Z both contain N, then the product is an α, β-diamino acid.

The general synthetic strategy is outlined in
10 Scheme 1:



Scheme 1

15

in which:

E, R, R' - R²¹, G, W, X, Y and Z are as defined above.

20 It has also been appreciated by the present applicant that a similar method could be used to form

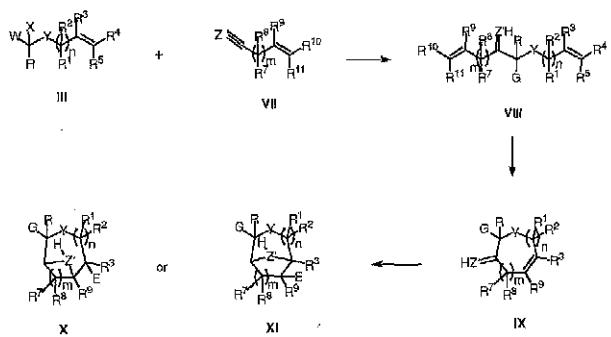
WO 02/34736

PCT/AU01/01379

- 15 -

compounds closely corresponding to those of formula I and/or formula II in which Z is replaced by Z'. This method involves the same reaction steps as the method set out above, with the exception that the compound of formula IV 5 containing a double bond to Z is replaced by a compound of formula VII containing a triple bond to Z'. Accordingly, in this embodiment, Z' is selected from the group consisting of CW" and N, in which W" has the same definition as W in the compounds of formulae I and II.

10 This reaction is set out in Scheme 2:



Scheme 2:

15

in which:

E, R, R¹ - R¹¹, G, X, W and Y are as defined above for the compounds of formulae I, II, III and IV, and Z' is N or CW", where W" has the same definition as W.

20

It will be understood that the compounds of

WO 02/34736

PCT/AU01/01379

- 16 -

formulae I, II, X and XI may be subjected to further reactions to form derivatives thereof. For instance, the electrophile E may be replaced by a substituent R⁹ having the same definition as R in formulae I and II.

5 It will be appreciated by persons skilled in the art of the invention that the synthetic procedure developed by the applicant for the formation of two rings in a compound with high stereoselectivity can be applied to synthesis of a 10 very large range of compounds without being restricted to the structures outlined above.

According to a third aspect, the present invention accordingly provides a method of forming a compound with two rings, with carbon atoms C^a and C^b, or carbon atoms C^a and C^c, 15 being common to the two rings, the method comprising:
(a) providing a first compound containing carbon atom C^c as an alkenyl carbon atom at one position in the first compound, and a carbon atom C^d at another position in the compound with an electron withdrawing group attached thereto, the carbon 20 atom C^d being to the same side of the alkenyl double bond as the carbon atom C^c;
(b) providing a second compound containing a carbon atom C^b as an alkenyl carbon atom at one position in the second compound, and a carbon atom C^e at another position in the 25 compound with a double bond or a triple bond between carbon atom C^a and a substituent on C^e, the carbon atom C^a being to the same side of the alkenyl double bond as carbon atom C^b;
(c) activating carbon atom C^d in said first compound;
(d) subjecting the second compound to nucleophilic addition 30 by the activated form of the first compound to connect carbon atoms C^d and C^a;
(e) subjecting the product of step (d) to ring closing metathesis to thereby connect carbon atoms C^b and C^e via a double bond; and

WO 02/34736

PCT/AU01/01379

- 17 -

(f) subjecting the product of step (e) to stereoselective ring closure to form a bridge between C^a and one or both of C^b and C^c with the loss of the alkenyl bond between C^b and C^c to yield said compound containing two rings.

5

It will be understood that the two rings formed in this reaction may be in addition to other rings already present in the first and second compounds which form the starting materials for the reaction.

10

The fragments of the first compound between carbon atoms C^c and C^d may be of any constitution that does not interfere with the subsequent reactions being conducted to form the target compound. Accordingly, the fragment may 15 contain a substituted or unsubstituted, branched, unbranched or cyclic hydrocarbon group, optionally interspersed with one or more O, N and S atoms. The substituents may be any one of the non-deleterious substituents as defined above, or may be the protected form of one of the broader range of possible 20 substituents that could interfere in the reactions for forming the two rings if not protected.

The fragments of the second compound between carbon atoms C^a and C^b may likewise be of any constitution that does not interfere with the subsequent reactions being conducted 25 to form the target compound. Accordingly, the fragment may contain a substituted or unsubstituted, branched, unbranched or cyclic hydrocarbon group, optionally interspersed with one or more O, N and S atoms. The substituents may be any one of the non-deleterious substituents as defined above, or may be 30 the protected form of one of the broader range of possible substituents that could interfere in the reactions for forming the two rings if not protected.

In step (d), the end fragments joined to C^b and C^c via the respective double bonds prior to the ring closing

- 18 -

metathesis are disconnected. Accordingly these fragments of the first and second compounds may be of any constitution provided that they do not interfere with steps (c), (d) and (e).

5 The electron withdrawing group attached to C^a in the first compound can be any of the well-known electron withdrawing groups known in the art, and therefore has the same definition as W in formulae I and II outlined above. Steps (c) and (d) may be conducted by activating the first 10 compound using a base to form an enolate and reacting this with the second compound. In one preferred embodiment of this technique for conducting these steps, the electron withdrawing group includes a chiral auxiliary radical. Chiral auxiliaries are described in detail above. In an 15 alternative method for conducting steps (c) and (d), the electron-withdrawing group is a halogen, and C^a is activated by reacting the first compound with magnesium to form the corresponding organomagnesium halide, or by reacting the first compound with another suitable reagent (such as lithium 20 metal) to form the corresponding organometallic reagent.

The substituent attached to carbon atom C^a of the second compound is preferably selected from the group consisting of O, NR¹⁷, CR¹⁸W¹ and S, when the substituent is connected via a double bond, and N or CW¹ when the 25 substituent is connected via a triple bond, wherein R¹⁷ and R¹⁸ each have the same definition as R in formula I, and W¹ and W² each have the same definition as W in formula I.

The preferred features of the method of the third aspect of the invention will be readily apparent from the 30 description of the first aspect of the invention outlined above.

Selected examples of target compounds and their starting materials are set out in Table 1 below. The target

WO 02/34736

PCT/AU01/01379

- 19 -

compounds may be derivatives of the compounds of formulae I or II. In each case the substituents R, W, X, G and Z as well as the descriptors m and n have the same definitions as those set out above for the compounds of formulae I and II.

5 Only skeleton structures for the target molecules are shown; it will be clearly understood that each may contain one or more of the substituents R¹ to R¹¹ and E set out above for formulae I and II. It is also to be noted that some of the compounds set out below may include further hydrocarbon

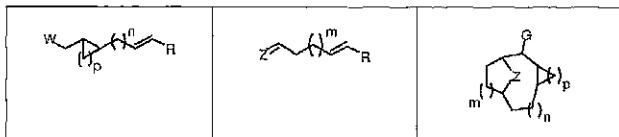
10 rings, as denoted by the hydrocarbon groups with the descriptor p. "p" has the same definition as m and n in Formulae I and II.

- 20 -

Table 1
Examples of target molecules

Compound III	Compound IV	Targets

- 21 -



The compounds described herein are useful either as lead candidates for pharmaceutical or agrochemical development, or as intermediates in synthesis of other 5 compounds. Methods of screening of candidate compounds for useful biological or pharmacological activity are very widely known in the art. See for example Tait (1992). The assays to be used and the threshold activity regarded as useful will depend on the nature of the compound and the specific assay 10 and activity used.

Thus in a second aspect, the invention provides a library of compounds suitable to be tested for a desired 15 biological or pharmacological activity, comprising a plurality of compounds prepared by the method of the invention.

Some of the compounds of general formula I or 20 general formula II are novel, and it will be clearly understood that these are within the scope of the invention. In particular the compounds listed in Table I are within the scope of the invention.

Preferably the compound is in enantiomerically pure form. More preferably the compound is produced by the method of the invention.

For the purposes of this specification it will be 25 clearly understood that the word "comprising" means "including but not limited to", and that the word "comprises" has a corresponding meaning.

WO 02/34736

PCV/AU0101379

- 22 -

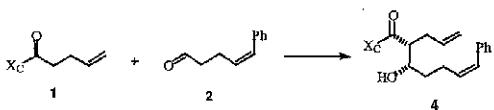
DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The invention will now be described in detail by way of reference only to the following non-limiting examples.

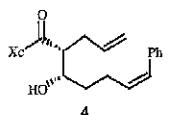
5

Example 1

Synthesis of aldol adduct (4)



10



15 A solution of diethyl boron triflate was generated
by dropwise addition of freshly distilled triflic acid
(440 μ l, 5.0mmol) to triethyl borane (1M in hexane, 5ml,
5.0mmol). The solution was stirred at RT for 20 minutes until
mostly homogeneous. If the solution is not homogeneous, it
20 may be warmed at approx. 40° for 20 min.

The triflate solution was cooled to -5° and a solution of the acyl sultam (1) (743mg, 2.5mmol) in dichloromethane (5ml), followed by a solution of NN-di isopropyl ethylamine (1M in dichloromethane, 5ml, 5.0mmol) were added. After stirring at -5° for 20 minutes the solution was cooled to -78° and a solution of the aldehyde (2) (610mg, 3.8mmol) in dichloromethane (1ml) was added. After stirring for 2 hours the reaction was quenched by addition of 0.5M pH

WO 02/34736

PCT/AU01/01379

- 23 -

7 phosphate buffer (10ml) and left to warm to RT.

The mixture was taken up in ether (30ml), the aqueous layer separated and the organic layer washed with sat. NH_4Cl (2x 50ml). After drying (MgSO_4) and removal of solvent in vacuo (at ambient temperature) the aldol adduct was purified by column chromatography eluting hexane/ ethyl acetate (4:1). R_f (0.25) in hexane/ ethyl acetate (5:1). The aldol adduct (**4**) was obtained as a colourless crystals 843mg, 77%. mp 85-87.

10

[α]_D -58° (c 1.0, CH_2Cl_2).

IR (nujol/ CH_2Cl_2 film): 3495, 2923, 2854, 1685, 1461, 1377, 1335, 1267, 1237, 1213, 1166, 1134, 1066, 992, 917, 769, 740, 15 701 cm^{-1} .

¹H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 0.97 (s, 3H, CH_3), 1.15 (s, 3H, CH_3), 1.36 (m, 2H, CH_2), 1.58 (m, 1H, $\underline{\text{HCH}}$), 1.76 (m, 1H, $\underline{\text{HCH}}$), 1.90 (m, 3H, CH_2 and CH), 2.02 (d, 2H, J = 6.7 Hz, CH_2), 2.50 20 (m, 4H, 2x CH_2), 3.24 (m, 1H, CHCO), 3.44 and 3.52 (AB quartet, 2H, J = 13.7 Hz, CH_2SO_2), 3.90 (t, 1H, J = 6.6 Hz, CHN), 4.00 (dt, 1H, J = 3.6, 9.3 Hz, $\underline{\text{CHOH}}$), 4.98 (d, 1H, J = 10.2 Hz, H_2), 5.08 (dd, 1H, J = 1.0, 17.0 Hz, H_1), 5.66 (dt, 1H, J = 7.4, 11.7 Hz, H_5), 5.84 (m, 1H, H_3), 6.43 (d, 1H, J = 25 11.5 Hz, H_4), 7.30 (m, 5H, Ph).

¹³C NMR (50MHz, CDCl_3) δ 19.8(8), 20.8(9), 25.2(5), 26.3(CH_2), 32.1(CH_2), 32.9(CH_2), 34.3(6), 38.2(3), 44.6(4), 47.6(7), 48.1(1), 49.2(CHCO), 53.2(10), 65.2(2), 70.4(CHOH), 117.4 ($\text{CH}_2=\text{C}$), 126.4(Ph), 128.0(Ph), 128.7(Ph), 129.3($\underline{\text{CH}}=\text{C}$), 30 131.9($\underline{\text{CH}}=\text{C}$), 135.0($\underline{\text{CH}}=\text{C}$), 137.5(Ph), 175.1(CO).

MS (Electro spray) 458.4 (M+1, 100%).

Anal. calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{NSO}_4$: C, 68.24; H, 7.71; N, 3.06;

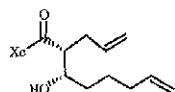
WO 02/34736

PCT/AU01/01379

- 24 -

Found: C, 68.04; H, 7.60; N, 3.13.

5

Example 2Synthesis of aldol adduct (5)

10

In a similar fashion to (4) a solution of diethyl boron triflate was generated from triflic acid (550mL, 6.2mmol) and triethyl borane (1M in hexane, 6.2mL, 6.2mmol). To this solution was added the acetyl sultam (1) (993mg, 3.1mmol) in dichloromethane (10mL), followed by a solution of NN-diisopropylethylamine (1.1mL, 6.2mmol) in dichloromethane (1mL), and the aldehyde (3) (616mg, 6.28mmol). The reaction was quenched by addition of 0.5M pH 7 phosphate buffer (12mL), taken up in ether (30mL), the aqueous layer separated and the organic layer washed with sat. NH₄Cl (2x 50mL). After drying (MgSO₄) and removal of solvent *in vacuo* (at ambient temperature) the aldol adduct was purified by column chromatography eluting hexane/ ethyl acetate (5:1). The aldol adduct (5) was obtained as an oil 853mg, 70%.

15

R_f (0.58) in hexane/ ethyl acetate (2:1).[α]_D -78° (c 1.4, CH₂Cl₂).

30 IR (nujol/ CH₂Cl₂ film): 3528, 3075, 2926, 1682, 1458, 1415, 1377, 1336, 1266, 1236, 1213, 1166, 1135, 1065, 1040, 992,

WO 02/34736

PCT/AU01/01379

- 25 -

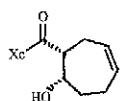
912, 739 cm^{-1} .

5 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 0.96 (s, 3H, CH_3), 1.15 (s, 3H, CH_3),
 1.30- 1.68 (m, 7H, 3x CH_2 and CH), 1.82- 2.34 (m, 7H, 3x CH_2
 and OH), 2.50 (m, 2H, CH_2), 3.23 (m, 1H, CHCO), 3.42 and 3.46
 (AB quartet, 2H, $J= 12.5$ Hz, CH_2SO_2), 3.90 (t, 1H, $J= 5.0$ Hz,
 CHN), 3.96 (m, 1H, CHOH), 4.91- 5.13 (m, 4H, 2x $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.82
 (m, 2H, 2x $\text{CH}=\text{C}$).

10 ^{13}C NMR (50MHz, CDCl_3) δ 20.6(8), 21.5(9), 25.9(CH_2), 27.0(5),
 32.4(6), 33.6(CH_2), 34.1(CH_2), 34.2(CH_2), 38.9(3), 45.3(4),
 48.3(7), 48.8(1), 49.4(CHCO), 53.8(10), 65.9(2), 72.1(CHOB),
 115.1($\text{CH}_2=\text{C}$), 117.9($\text{CH}_2=\text{C}$), 135.6($\text{CH}=\text{C}$), 139.1($\text{CH}=\text{C}$),
 175.9(CO).

15

Example 3 Synthesis of cycloheptene compound (6)



20 The aldol adduct (4) (98mg, 0.2mmol) was dissolved
 in degassed dichloromethane (15mL) under argon. A solution of
 Grubbs' catalyst (17mg, 0.02mmol) in dichloromethane (1mL)
 was added and the reaction stirred overnight. Evaporation of
 the solvent, followed by chromatography eluting hexane/ ethyl
 acetate (4:1), gave the cycloheptene (6) as colourless
 25 crystals 59mg, 79%.

R_f (0.17) in hexane/ ethyl acetate (4:1), mp 141-143°.

30 $[\alpha]_D -40^\circ$ (c 0.4, CH_2Cl_2).

WO 02/34736

PCT/AU01/01379

- 26 -

IR (nujol/ CH_2Cl_2 film): 3512, 2924, 2854, 1653, 1456, 1411, 1377, 1327, 1289, 1268, 1237, 1219, 1165, 1139, 1122, 1072, 1002, 945, 772, 737, 706 cm^{-1} .

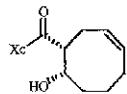
5 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 0.98 (s, 3H, CH_3), 1.16 (s, 3H, CH_3), 1.36 (m, 2H, CH_2), 1.58 (m, 1H, CH), 1.85- 2.05 (m, 8H, 4x CH_2), 2.58 (m, 1H, HCH), 2.92 (m, 1H, HCH) 3.08 (dt 1H, J = 1.3, 11.2Hz, CHCO), 3.44 and 3.52 (AB quartet, 2H, J = 13.8 Hz, CH_2SO_2), 3.84 (t, 1H, J = 1.6Hz, CHOH), 3.88 (t, 1H, J = 6.4Hz, CHN), 4.38 (s, 1H, OH), 5.85 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$).

10 ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) δ 20.0(8), 20.9(9), 21.0(CH_2), 24.9(CH_2), 26.5(5), 31.9(CH_2), 32.9(6), 38.4(3), 44.6(4), 47.8(7), 47.9(CHCO), 48.4(1), 53.1(10), 54.9(2), 68.9(CHOH), 129.3($\text{CH}=\text{C}$), 134.0($\text{CH}=\text{C}$), 176.1(CO).

15 Exact mass calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NSO}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 376.4737, found 376.1539.

Example 4 Synthesis of cyclooctene compound (7)

20



The aldol adduct (5) (484mg, 1.22mmol) was dissolved in degassed dichloromethane (390ml) under argon. A 25 solution of Grubbs' catalyst (85mg, 0.1mmol) in dichloromethane (10ml) was added and the reaction stirred at 50° for 60 hours. Evaporation of the solvent, followed by chromatography eluting hexane/ ethyl acetate (4:1), gave the cyclooctene (7) as colourless crystals 193mg, 43%. R_f (0.55) 30 in hexane/ ethyl acetate (2:1), mp 153-155°.

- 27 -

[α]_D -78° (c 0.8, CH₂Cl₂).

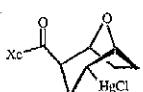
IR (nujol/ CH₂Cl₂ film): 3528, 3055, 2927, 1670, 1456, 1414, 1334, 1285, 1236, 1214, 1165, 1133, 1063, 896, 744 cm⁻¹.

5 ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.98 (s, 3H, CH₃), 1.15 (s, 3H, CH₃), 1.32- 2.20 (four broad multiplets, 13H, 6xCH₂ and CH), 2.36 (m, 2H, HCH and OH), 2.82 (m, 1H, HCH) 3.27 (dt 1H, J= 2.7, 12.2Hz, CHCO), 3.42 and 3.54 (AB quartet, 2H, J= 13.5 Hz, CH₂SO₂), 3.85 (t, 1H, J= 5.4Hz, CHN), 4.18 (dd, 1H, J= 2.7, 8.1Hz, CHOH), 5.72 (m, 2H, CH=CH).

10 ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ 19.9(8), 21.0(9), 25.7(CH₂), 25.9(CH₂), 26.2(CH₂), 26.5(5), 31.4(CH₂), 32.0(6), 38.5(3), 44.7(4), 47.8(7), 48.3(1), 50.8(CHCO), 53.2(10), 65.2(2), 70.9(CHOH), 127.3(CH=C), 131.8(CH=C), 175.1(CO).

Exact mass calcd. for C₁₉H₂₉NSO₄ (M⁺) 367.519, found 368.188.

20 Example 5 Synthesis of bicyclic mercurial compound (8)



25 The cycloalkene (6) (109mg, 0.31mmol) was dissolved in dichloromethane (25ml) and Hg(OAc)₂ (99mg, 0.31mmol) was added. The mixture was stirred at RT overnight after which a solution of sat. NaCl (10ml) was added and the reaction stirred for at least 1 hour more.

30 After separation of the organic phase, re-extraction with dichloromethane (5ml), drying (MgSO₄) and evaporation of solvent *in vacuo*, a mixture of bicyclic

WO 02/34736

PCT/AU01/01379

- 28 -

mercurials (**8**) and (**9**) was obtained in quantitative yield. ^1H NMR of this mixture showed the ratio of (**8**) to (**9**) as 4:1. Recrystallisation of this mixture (dichloromethane/ hexane) gave (**8**) as colourless crystals (91mg, 50%), R_f (0.28) in 5 hexane/ ethyl acetate (1:1). Slow crystallisation of a dichloromethane solution of (**8**) in the presence of ethyl acetate vapour gave crystals suitable for x-ray. mp 154-156°.

10 [α]_D+19.4° (c 1.0, CH_2Cl_2).

IR (nujol): 3500, 2924, 2854, 1695, 1461, 1378, 1318, 1203, 1127 cm^{-1} .

15 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 0.97 (s, 3H, CH_3), 1.14 (s, 3H, CH_3), 1.38 (m, 2H, CH_2), 1.90 (m 5H, 2x CH_2 and CH), 2.15 (m 5H, 2x CH_2 and HCH), 2.53 (dt, 1H, J = 6.7, 13.7Hz, HCH), 2.96 (d 1H, J = 6.5Hz CHHg), 3.44 and 3.49 (AB quartet, 2H, J = 13.9 Hz, $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2$), 3.53 (m, 1H, CHCO), 3.93 (t, 1H, J = 6.3Hz, CHN), 4.58 20 (m, 1H, CHO), 4.65 (m, 1H, CHO).

25 ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) δ 19.9(8), 21.1(9), 26.5(5), 29.6(CH_2), 29.7(CH_2) 29.9(CH_2), 32.9(6), 38.8(3), 44.6(4), 47.4(CHCO), 47.8(7), 48.4(1), 53.1(10), 55.0(CHHg), 65.6(2), 74.9(CHO), 78.3(CHO), 171.6(CO).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NSO}_4\text{HgCl}$: C, 36.74; H, 4.45; N, 2.38: Found: C, 36.75, H, 4.57; N, 2.57.

30 *Bicyclic mercurials (**10**) and (**11**)*

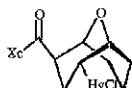
The cycloalkene (**7**) (160mg, 0.43mmol) was dissolved in dichloromethane (40ml) and $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ (153mg, 0.48mmol) was added. The mixture was stirred at RT overnight after which a solution of sat. NaCl (10ml) was added and the reaction

- 29 -

stirred for at least 1 hour more.

After separation of the organic phase, re-extraction with dichloromethane (10ml), drying ($MgSO_4$) and evaporation of solvent *in vacuo*, a mixture of bicyclic 5 mercurials (10) and (11) was obtained (205mg, 97%). 1H NMR of this mixture showed the ratio of (10) to (11) as 2:1. Chromatography, eluting hexane/ ethyl acetate (2:1), gave bicyclic mercurial (10) (105mg, 40%), R_f (0.21) in hexane/ ethyl acetate (2:1) and bicyclic mercurial (11) (60mg, 23%), 10 R_f (0.27) in hexane/ ethyl acetate (2:1).

Example 6 Synthesis of bicyclic mercurial compound (10)



15

Amorphous solid following trituration with Et_2O . mp 135- 145° dec.

[α]_D-2° (σ 1.0, CH_2Cl_2).

20

IR (nujol/ CH_2Cl_2 film): 3438, 2926, 2854, 1686, 1458, 1377, 1327, 1265, 1235, 1211, 1164, 1132, 1060, 1023, 982, 845, 772, 736 cm^{-1} .

25 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 0.97 (s, 3H, CH_3), 1.14 (s, 3H, CH_3), 1.40 (m, 2H, CH_2), 1.72 (m, 2H, CH_2), 1.88 (m, 3H, CH_2 and CH), 2.02- 2.36 (m, 7H, 3x CH_2 and CH), 2.86 (dq 1H, J = 6.7, 12.2Hz, CH), 3.12 (m, 1H, $CHHg$), 3.45 and 3.51 (AB quartet, 2H, J = 13.8 Hz, CH_2SO_2), 3.62 (pent., 1H, J = 6.0Hz, $CHCO$), 3.91 (t, 1H, J = 6.4Hz, CHN), 4.22 (bt 1H, J = 5.8Hz, CHO), 4.28 (m, 1H, CHO).

WO 02/34736

PCT/AU01/01379

- 30 -

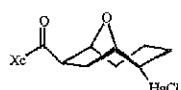
¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ 18.2 (CH₂), 19.9 (8), 21.1 (9),
 26.4 (5), 29.2 (CH₂), 29.6 (CH₂), 32.8 (6 and CH₂), 38.7 (3),
 44.6 (4), 45.1 (CHCO), 47.8 (7), 48.4 (1), 52.9 (CHHg), 53.1 (10),
 65.3 (2), 66.7 (CHO), 69.4 (CHO), 172.7 (CO).

5

Anal. Calcd. for C₁₉H₂₈NSO₄HgCl: C, 37.87; H, 4.68; N, 2.33;
 Found: C, 38.13, H, 4.84; N, 2.33.

10

Example 7 Synthesis of bicyclic mercurial compound (11)



15 Colourless crystals from CH₂Cl₂/ EtOH. mp 129- 131° dec.

[α]_D-54° (c 1.0, CH₂Cl₂).

IR (nujol/ CH₂Cl₂ film): 3441, 2925, 2634, 1686, 1459, 1377,
 20 1330, 1264, 1213, 1165, 1132, 1053, 986, 904, 743 cm⁻¹.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.98 (s, 3H, CH₃), 1.15 (s, 3H, CH₃),
 1.40 (m, 2H, CH₂), 1.50- 2.90 (five multiplets, 13H, 6xCH₂
 and CH), 2.90 (dt 1H, J= 4.3, 11.6Hz CHHg), 3.42 and 3.56 (AB
 quartet, 2H, J= 13.7 Hz, CH₂SO₂), 3.60 (m, 1H, CHCO), 3.88
 (t, 1H, J= 6.3Hz, CHN), 4.80 (d, 1H, J= 8.4Hz, CHO), 4.86
 (pent., 1H, J= 4.3Hz, CHO).

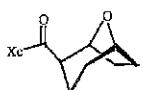
¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ 20.0 (8), 21.0 (9), 26.5 (5),
 26.6 (CH₃), 30.1 (CH₂), 32.9 (6), 34.4 (CH₂), 37.5 (CH₂), 38.4 (3),
 44.6 (4), 47.8 (7), 48.5 (1), 53.2 (10), 54.1 (CHCO),
 60.2 (CHHg), 65.5 (2), 79.3 (CHO), 81.9 (CHO), 172.7 (CO).

WO 02/34736

PCT/AU01/01379

- 31 -

Anal. Calcd. for $C_{19}H_{28}NSO_4HgCl$: C, 37.87; H, 4.68; N, 2.33.
 Found: C, 37.89, H, 4.77; N, 2.39.

5 Example 8 Synthesis of bicyclic compound (12)

10 A solution of the bicyclic mercurial (8) (178mg, 0.3mmol), AIBN (59mg, 0.36mmol), in toluene (6ml) was stirred under argon and tributyl tin hydride (1mL, 3.6mmol) was added. The solution was then stirred at RT overnight, warmed between 70- 90° for 1 hour, left to cool to RT, CCl_4 (1ml) was added and the reaction stirred for 1 hour more.

15 After the reaction solution was separated from the mercury residues, it was taken up in dichloromethane (20ml), washed with 1M KF soln. (20ml) and water (20ml). Filtration was necessary to remove unwanted salts and to break up emulsions. After drying ($MgSO_4$) and chromatography eluting 20 hexane/ ethyl acetate (2:1), the bicyclic mercurial (8) was obtained as an oil that crystallised on standing 49mg, 47%. mp 136- 138°.

R_f (0.33) in hexane/ ethyl acetate (2:1).

25 $[\alpha]_D^{25} -66.2^\circ$ (c 1.0, MeOH).

IR (CH₂Cl₂ film): 3054, 2962, 1698, 1422, 1329, 1266, 1209, 1132, 1064, 989 cm⁻¹.

30 ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.96 (s, 3H, CH₃), 1.14 (s, 3H, CH₃),

WO 02/34736

PCT/AU01/01379

- 32 -

1.30 (m, 2H, CH_2), 1.50- 2.21 (m, 13H, 6x CH_2 and CH), 2.87 (dd 1H, $J= 1.2, 5.7\text{Hz}$ CHCO), 3.44 and 3.48 (AB quartet, 2H, $J= 13.8\text{ Hz}$, CH_2SO_2), 3.94 (t, 1H, $J= 6.6\text{Hz}$, CHN), 4.44 (m, 1H, CHO), 4.71 (d, 1H, $J= 6.9\text{ Hz}$, CHO).

5

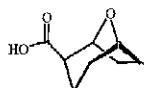
^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) d 19.3(CH_2), 19.9(8), 20.8(9), 26.4(5), 27.5(CH_2), 28.7(CH_2) 29.2(CH_2), 32.8(6), 38.7(3), 44.2(CHCO), 44.5(4), 47.7(7), 48.2(1), 53.1(10), 65.5(2), 73.8(CHO), 74.6(CHO), 172.7(CO).

10

Exact mass calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NSO}_4$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 376.4749, found 376.1565.

15

Example 9 Synthesis of bicyclic acid compound (13)



To a chilled solution of the bicyclic (12) (49mg, 0.14mmol) in TF (2ml) and H_2O (0.5ml), was added 20 successively LiOH (12mg, 0.28mmol) and 30% H_2O_2 soln. (57ml, 0.5 mmol). The reaction was left slowly warming to RT and stirring for 3 hours. After acidification with 2M HCl , H_2O (7ml) was added and the solution was extracted with ethyl acetate (2x 7ml) and dried (MgSO_4). 25 Some of the sultam was removed from the crude mixture by chromatography, eluting hexane/ ethyl acetate (1:2); however the acid (13) was finally purified when taken up in 0.5M NaHCO_3 (5ml). This aqueous solution was extracted with dichloromethane (5ml), acidified by dropwise addition of 30 conc. HCl and extracted with dichloromethane (5x 5ml). The final organic extracts, after drying (MgSO_4) and solvent

WO 02/34736

PCT/AU01/01379

- 33 -

removal, gave the acid (13) 12mg 55% as an oil that crystallised on standing. Recrystallisation (hexane/ ethyl acetate) gave mp 112- 114°.

5 R_f (0.35) in hexane/ ethyl acetate (1:3).

[α]_D+32.7° (c 0.7, CH₂Cl₂).

10 IR (nujol/ CH₂Cl₂ film): 3228, 2925, 2854, 1735, 1466, 1377, 1209, 1169, 1106, 1020, 986, 866, 748cm⁻¹.

15 ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.32 (m, 1H, HCH), 1.79 (m, 3H, HCH and CH₂), 2.02 (m, 4H, 2x CH₂), 2.39 (d, 1H, J= 5.7Hz, CHCO), 4.43 (bs, 1H, CHO), 4.77 (d, 1H, J= 6.8Hz, CHO).

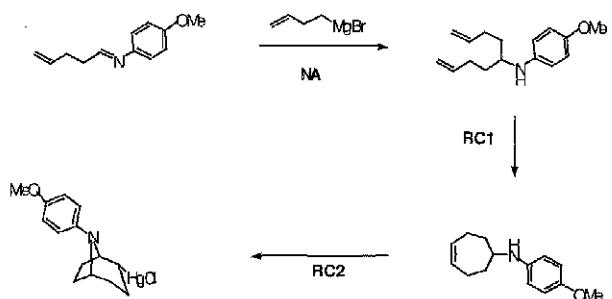
Exact mass calcd. for C₈H₁₂O₃ (M⁺) , found .

20 Examples 10 - 14

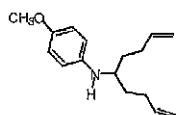
The following reaction scheme was followed to form the bicyclic compound 16:

25

- 34 -

Example 10 Synthesis of diene (14)

5



The *p*-anisidine imine of 4-pentenal was prepared by addition of *p*-anisidine (458 mg, 3.72 mmol) to an ice cold solution of 4-pentenal (317 mg, 3.72 mmol) in diethyl ether (3.5 mL). After stirring in the cold for 15 minutes, 4 pellets of KOH were added and the mixture was stirred for an additional 15 minutes. The crude imine solution was obtained by filtering the solution from the solid KOH.

15 4-Bromo-1-butene (755 μ L, 7.4 mmol) was added to a

WO 02/34736

PCT/AU01/01379

- 35 -

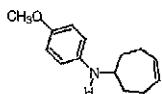
solution of magnesium(200 mg, 8.2 mmol) in dry THF (13mL) under nitrogen atmosphere with stirring at room temperature. After the magnesium was consumed, the solution was cooled to -30°C and CuI (1.41 g, 7.4 mmol) was added and stirring was continued for 10 minutes at -30°C. The mixture was cooled to -78°C and BF_3OEt_2 (910 μL , 9.9 mmol) was slowly added and the mixture was stirred constantly. The crude imine solution(describe above)was added to this mixture and stirred for 10 minutes at -78°C. The mixture was allowed to warm to room temperature slowly with stirring. 10% Aqueous sodium hydroxide (20 mL) was added and the mixture was extracted by ethyl acetate (3x 50 mL) and dried over anhydrous magnesium sulfate, concentrated and purified by flash column chromatography (20 : 1, hexane : ethyl acetate). The diene (14) was obtained as a yellow oil (412 mg, 45%)

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 1.60 (m, 4H, 2 \times CH_2), 2.01(m, 4H, 2 \times CH_2), 3.30 (pent, 1H, J = 6Hz, CH), 3.63 (s, 3H, CH_3), 5.00 (m, 4H, 2 \times $\text{CH}=\text{C}$), 5.80(m, 2H, 2 \times $\text{C}=\text{CH}$), 6.53 (d, 2H, J = 8.9Hz, 2 \times Ar-H), 6.75 (d, 2H, J = 8.9Hz, 2 \times Ar-H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 30.6(CH_2), 34.5(CH_2), 53.2(CH_3), 56.1(CH), 114.6($\text{CH}=\text{C}$), 114.9($\text{CH}_2=\text{C}$), 115.2(CH-Ar), 138.7 (CH-Ar), 142.3(C-Ar), 151.8(C-Ar).
Exact mass calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}$ (M^+) 245.1779 , found 254.1779

Example 11 Synthesis of cycloheptene (15)

30



- 36 -

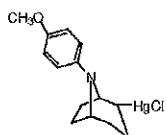
Diene (14) (200 mg, 0.81 mmol) was added to degassed dichloromethane (60 ml) and Grubbs' catalyst (65 mg, 0.08 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature over night. Following evaporation of solvent and gradient elution (hexane to CH_2Cl_2) the cycloheptene (15) was obtained as a yellow oil. (101 mg, 57%)

10 ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 1.38 (m, 2H, CH_2), 2.05 (m, 4H, 2x CH_2), 2.23 (m, 2H, CH_2), 3.45 (oct, 1H, $J = 3.8\text{Hz}$, CH), 3.75 (s, 3H, CH_3), 5.79 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$), 6.57 (d, 2H, $J = 9.0\text{Hz}$, 2xAr-H), 6.78 (d, 2H, $J = 9.0\text{Hz}$, 2xAr-H).

15 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 24.6 (CH_2), 33.3 (CH_2), 55.7 (CH_3), 56.2 (CH), 114.7 (C=C), 114.8 (CH-Ar), 131.6 (CH-Ar), 141.1 (C-Ar), 151.7 (C-Ar).

Exact mass calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$) 218.1544, found 218.1553

Example 12 Synthesis of Bicyclic (16)



25

Mercuric acetate (37 mg, 0.115 mmol) was added to a

WO 02/34736

PCT/AU01/01379

- 37 -

solution of cycloheptene (15) (29 mg, 0.115 mmol) in dry dichloromethane (12 ml). The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. After quenching with saturated aqueous sodium chloride (5 ml) and stirring for half an hour, 5 the organic layer was separated and dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. Gradient elution (hexane to CH_2Cl_2) gave the bicyclic (16) as a white solid (29 mg, 48%).

10 ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 1.25 (m, 1H, $\text{CH}-\text{H}$), 1.60-2.20 (m, 6H, CH_2), 2.40 (dq, 1H, $J= 1.4, 0.7\text{Hz}$, $\text{CH}-\text{H}$), 3.35 (dd, 1H, $J= 3.8, 9.0\text{Hz}$, $\text{CH}-\text{Hg}$), 3.75 (s, 3H, CH_3), 4.02 (bs, 1H, CHN), 4.38 (bs, 1H, CHN), 6.74 (bs, 2H, Ar-H), 6.85 (d, 2H, $J= 9.0\text{Hz}$, Ar-H).

15 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 25.5 (CH_2), 28.5 (CH_2), 29.9 (CH_2), 30.6 (CH_2), 55.3 (CH_2), 55.7 (CH), 55.9 (CH), 59.2 (CH), 115.2 (CH-Ar), 116.3 (CH-Ar), 139.9 (C-Ar), 151.5 (C-Ar).

20 M/z Electrospray calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO} (\text{M}^+)$ 452.3486, found 450.2, 451.2, 452.2, 454.2, 455.2, 456.2

25 It will be apparent to the person skilled in the art that while the invention has been described in some detail for the purposes of clarity and understanding, various modifications and alterations to the embodiments and methods described herein may be made without departing from the scope of the inventive concept disclosed in this specification.

30 References cited herein are listed on the following pages, and are incorporated herein by this reference.

- 38 -

REFERENCES

Crimmins, M. T. and King, B. W.,
J. Org. Chem., 1996, 61, 4192-4193.

5 Evans, D. A., Ennis, M. D. and Mathre, D. J.,
J. Am. Chem. Soc., 1982, 104, 1737- 1739.

Grubbs, R. H. and Chang, S.,
10 *Tetrahedron*, 1998, 54, 4413-4450.

Kobayashi, S., Fujishita, Y., Mukaiyama, T.,
Chemistry Lett., 1989, 2069-2072.

15 Kobayashi, S., Horibe, M.,
J. Am. Chem. Soc., 1994, 116, 9805-9806.

March, J. in *Advanced Organic Chemistry*, Third Ed., John Wiley & Sons Inc., 1985.

20 Chapter 10: Aliphatic Nucleophilic Substitution p 255- 447 and Chapter 16: Addition to Carbon Hetero Multiple Bonds p 780- 873.

Mikami, K., Matsukawa, S.,
25 *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, 115, 7039-7040.

Nagao, Y., Kumagai, T., Nagase, Y., Tamai, S., Inoue, Y. and Shiro, M.,
J. Org. Chem. 1992, 57, 4232- 4237.

30 Oppolzer, W., Blagg, J., Rodriguez, I. and Walther, E.,
J. Am. Chem. Soc., 1990, 112, 2767- 2772.

Perlmutter, P.

WO 02/34736

PCT/AU01/01379

- 39 -

Curr. Med. Chem. 1996, 3, 139.

Perlmutter, P.

Topics in Current Chemistry, 1997, 190, 87-101

5

Schuster, M.; Blechert, S.

Angew. Chem. Int. Ed. Eng. 1997, 36, 2037-2056.

Schwab P.; Grubbs R. H.; Ziller J. W.

10 *J. Amer. Chem. Soc.* 1996, 118, 100-110.

Tait, R. M.,

Anal. Biochem. 1992, 203, 310- 316.

15 Yamada, Y. M. A., Shibasaki, M.

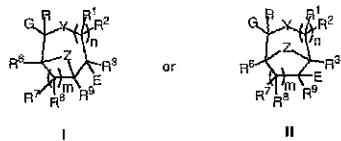
Tetrahedron Lett. 1998, 39, 5561-5564.

- 40 -

CLAIMS:

1. A method of synthesis of a bicyclic or polycyclic compound of formula I or formula II

5



in which:

E represents an electrophile;

10 each of R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ and R⁶ independently represents hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, halo, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkynyl, haloaryl, hydroxy, alkoxy, alkenyloxy, aryloxy, benzyloxy, haloalkoxy, haloalkenyl, haloalkynyl, nitroaryl, nitroalkyl, nitroalkenyl, nitroalkynyl, nitroaryl, nitroheterocyclyl, amino, alkylamino, dialkylamino, alkenylamino, alkynylamino, arylamino, diarylamino, benzylamino, dibenzylamino, acyl, alkynylacyl, alkynylacyl, arylacyl, acylamino, diacylamino, acyloxy, alkylsulphonyloxy, arylsulphonyloxy, heterocyclyl, heterocycloxy, heterocyclamino, haloheterocyclyl, alkylsulphenyl, arylsulphenyl, carboalkoxy, carboaryloxy, mercapto, alkylthio, benzylthio and acylthio, each of which may optionally be substituted, and wherein any two or more of R, R¹-R² and R⁴-R⁵ may form an optionally substituted alkyl, 15 alkenyl or alkynyl chain, which chain may also optionally include one or more O, N or S atoms therein;

20 Y represents C(R¹²)R¹³, O, NR¹⁴, or S, wherein R¹², R¹³ and R¹⁴ each independently have the same definition as R;

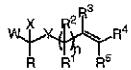
25 G represents W or X;

G represents W or X;

- 41 -

W represents an electron withdrawing group;
 X has the same definition as R;
 Z represents O, NR¹⁵, S or CR¹⁶W', where R¹⁵ and R¹⁶
 each have the same definition as R, and W' has the same
 5 definition as W; and
 each of n and m represents an integer from 0 to
 100;
 and the method comprises the steps of
 (a) activating a compound of formula III;

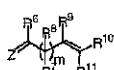
10



III

15 in which R, R¹-R³, W, X and Y are as defined
 above for the compounds of formulae I and II,
 and R⁴ and R⁵ each independently have the same
 definition as R;
 (b) subjecting a compound of formula IV to
 nucleophilic addition by the activated form of
 compound III;

20



IV

25

- 42 -

in which R⁶-R¹¹ and Z are as defined above for the compounds of formulae I and II, and R¹⁰ and R¹¹ each independently have the same definition as R;

5 (c) subjecting the product of step (b) to ring closing metathesis; and

(d) subjecting the product of step (c) to stereoselective ring closure.

10 2. The method as claimed in claim 1, wherein the compound of formula I or formula II is a carbocycle, an oxacycle, an azacycle or a thiacycle.

15 3. The method as claimed in any one of the preceding claims, wherein the compound of formula I or formula II is a monosaccharide, an oligosaccharide, a tropane alkaloid, a cyclic α - and/or β -amino acid, a squalenestatin, a zaragozic acid, a fumagillin or an analogue or derivative thereof.

20 4. The method as claimed in any one of the preceding claims, wherein E is selected from the group consisting of E, hydroxy, alkoxy, acyl, acyloxy, alkylsulphonyloxy, arylsulphonyloxy, heterocyclyloxy, carboalkoxy, carboaryloxy, alkylthio, benzylthio, acylthio, cyano, halo, aryloxy, 25 benzylthio, haloalkoxy, haloalkenyloxy, haloaryloxy, acids or esters of phosphorous or sulphur, and metal salts.

5. The method as claimed in any one of the preceding 30 claims, wherein each of n and m represents an integer from 0 to 50.

6. The method as claimed in claim 5, wherein each of n and m represents an integer from 0 to 25.

- 43 -

7. The method as claimed in any one of the preceding claims, wherein W contains a chiral auxiliary.

5 8. The method as claimed in claim 7, wherein the chiral auxiliary is selected from the group consisting of Oppolzer's sultam, Evan's auxiliary and Nagao's auxiliary

9. The method as claimed in any one of the preceding 10 claims, the compound of formula III is treated with a base to form the corresponding enolate.

10. The method as claimed in any one of claims 1 to 6, wherein W is a halogen.

15 11. The method as claimed in claim 10, wherein the activation step (a) involves conducting a metal-halogen exchange at the carbon atom to which W is attached in the compound of formula III to generate the corresponding 20 organomagnesium halide or organometallic reagent.

12. The method as claimed in any one of the preceding claims, wherein the compound of formula III is chiral.

25 13. The method as claimed in any one of the preceding claims, wherein the compound of formula IV is chiral.

14. The method as claimed in any one of the preceding 30 claims, wherein an enantiomerically-enriched additive system is used in step (b) to promote stereoselective coupling of the compounds of formulae III and IV.

15. The method as claimed in claim 14, wherein the additive system includes a catalyst or a promoter.

- 44 -

16. The method as claimed in claim 14, wherein the additive is selected from the group consisting of Sn (II) , salts in combination with chiral, non-racemic diamine 5 ligands, chiral, non-racemic Binol metal complexes, and chiral, non-racemic metal complexes of semicorrins.

17. The method as claimed in any one of the preceding claims, wherein W in compound III is an acid and R is NH₂, 10 and the compound of formula I or formula II is an α -amino acid.

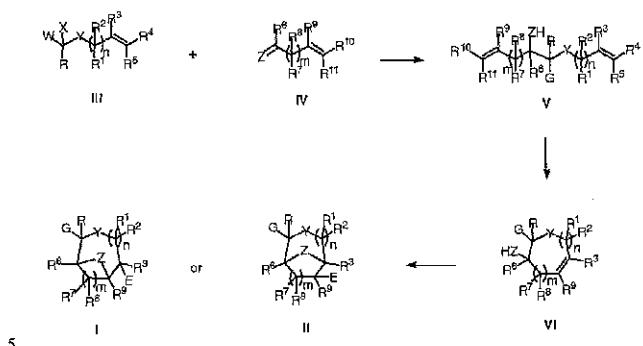
18. The method as claimed in any one of claims 1 to 18, wherein Z contains N and the compound of formula I or formula 15 II is a β -amino acid.

19. The method as claimed in any one of claims 1 to 17, wherein R and Z both contain N, and the compound of formula I or formula II is an α , β -diamino acid.

20. The method as claimed in any one of the preceding claims, wherein the method follows the synthetic route set out in scheme 1:

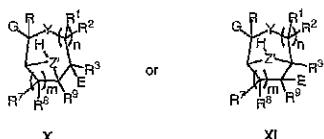
- 45 -

Scheme 1



5 in which:
 E, R, R¹ - R¹¹, G, W, X, Y and Z are as defined in
 claim 1.

10 21. A method of synthesis of a bicyclic or polycyclic
 compound of formula X or formula XI:

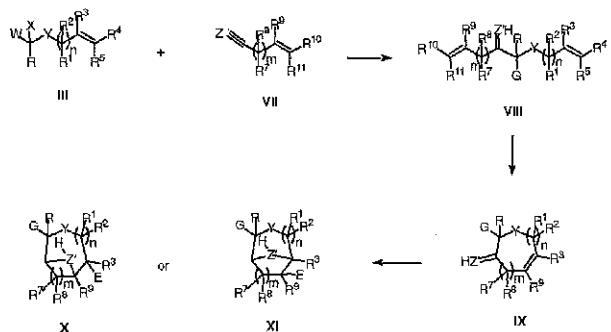


15 in which:
 E, R, R¹ - R¹¹, G, X, W and Y are as defined in

- 46 -

claim 1 for the compounds of formulae I, II, III and IV, and Z' is N or CW', where W' has the same definition as W, the method comprising the steps set out in reaction Scheme 2;

5 Scheme 2:



10 22. The method as claimed in claim 21, wherein the method includes the steps of:

- (a) activating the compound of formula III;
- (b) subjecting the compound of formula VII to nucleophilic addition by the activated form of compound III
- 15 (c) subjecting the product of step (b) to ring closing metathesis; and
- (d) subjecting the product of step (c) to stereoselective ring closure.

20 23. A method of forming a compound with two rings, with

- 47 -

carbon atoms C^a and C^b, or carbon atoms C^a and C^c, being common to the two rings, the method comprising:

(a) providing a first compound containing carbon atom C^c as an alkenyl carbon atom at one position in the first compound, 5 and a carbon atom C^d at another position in the compound with an electron withdrawing group attached thereto, the carbon atom C^d being to the same side of the alkenyl double bond as the carbon atom C^c;

(b) providing a second compound containing a carbon atom C^b 10 as an alkenyl carbon atom at one position in the second compound, and a carbon atom C^a at another position in the compound with a double bond or a triple bond between carbon atom C^a and a substituent on C^b, the carbon atom C^a being to the same side of the alkenyl double bond as carbon atom C^b;

(c) activating carbon atom C^a in said first compound; 15

(d) subjecting the second compound to nucleophilic addition by the activated form of the first compound to connect carbon atoms C^d and C^a

(e) subjecting the product of step (d) to ring closing 20 metathesis to thereby connect carbon atoms C^b and C^c via a double bond; and

(f) subjecting the product of step (e) to stereoselective 25 ring closure to form a bridge between C^a and one or both of C^b and C^c with the loss of the alkenyl bond between C^b and C^c to yield said compound containing two rings.

24. The method as claimed in claim 23, wherein the fragment of the first compound between carbon atoms C^c and C^d is a substituted or unsubstituted, branched, unbranched or 30 cyclic hydrocarbon group, optionally interspersed with one or more O, N and S atoms.

25. The method as claimed in claim 23, wherein the fragment of the second compound between carbon atoms C^a and C^b

- 48 -

is substituted or unsubstituted, branched, unbranched or cyclic hydrocarbon group, optionally interspersed with one or more O, N and S atoms.

5 26. The method as claimed in any one of claims 23 to 25, wherein in step (d), the end fragments joined to C^b and C^c via the respective double bonds prior to the ring closing metathesis are disconnected.

10 27. The method as claimed in any one of claims 23 to 26, wherein the electron withdrawing group attached to C^d in the first compound includes a chiral auxiliary radical.

15 28. The method as claimed in any one of claims 23 to 27, wherein the substituent attached to carbon atom C^a of the second compound is selected from the group consisting of O, NR¹⁷, CR¹⁸W^x and S, when the substituent is connected via a double bond, and is selected from the group consisting of N and CW^y when the substituent is connected via a triple bond, 20 wherein R¹⁷ and R¹⁸ each have the same definition as R in formula I as defined in claim 1, and W^x and W^y each have the same definition as W in formula I as defined in claim 1.

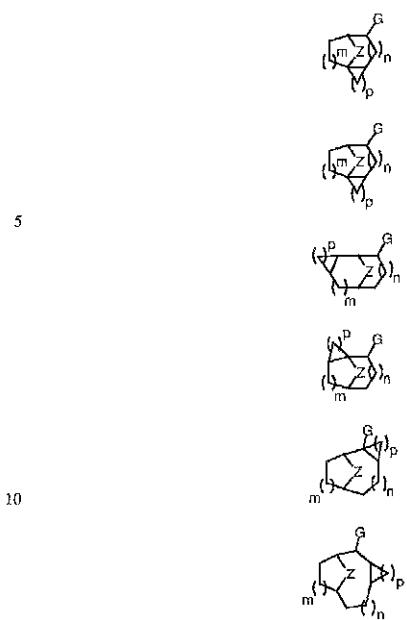
25 29. A compound formed by the method as defined in any one of the preceding claims, or an adduct or derivative thereof.

30. A compound of any one of the following formulae:

30



- 49 -



in which R, G, Z, m and n are as defined in claim 1, and p an
 15 integer from 0 to 100, and wherein each of the compounds
 illustrated is optionally substituted by one or more non-
 deleterious substituents.

32. A library of compounds suitable to be tested for a
 20 desired biological or pharmacological activity, comprising a

WO 02/34736

PCT/AU01/01379

- 50 -

plurality of compounds prepared by the method as defined in
any one of claims 1 to 30.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/AU01/01379
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
Int. Cl.?: C07D 305/14, 451/00, 471/08		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Monitored documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Documentation searched other than monitored 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 practicable, search terms used)		
CA: Substructure search		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category ^a	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/02526 A1 (ORGANIX INC.) 21 January 1999 see page 7 line 23 - page 9 line 10; examples	30, 32
X	WO 97/40859 A1 (PRESIDENT AND FELLOWS OF HARVARD COLLEGE) 6 November 1997 see page 4 (line 17 - page 5 line 33; compounds (3), (4), (5a)-(5d), (6b), (7a), (7c), (7d) in the examples	30, 32
X	KOZIKOWSKI, A P ET AL: "Synthesis of 8-Oxa Analogues of Norcocaine Endowed with Interesting Cocaine-like Activity" BIOORG. & MED. CHEM. LETT. VOL. 9, PP. 1831-1836 (1999) see compounds 1-8	30, 32
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C <input checked="" type="checkbox"/> 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 *B* earlier application 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 events *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 23 January 2002		Date of mailing of the international search report 01 MAR 2002
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA E-mail address: pct@ipaustralia.gov.au Facsimile No: (02) 6285 3929		Authorized officer J.G. HANSON Telephone No: (02) 6283 2262

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/AU01/01379
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MELTZER, P. C. ET AL.: "Bicyclo[3.2.1]octanes: Synthesis and Inhibition of Binding at the Dopamine and Serotonin Transporters" BIOCORG. AND MED. CIBA. LETT. VOL. 9; PP. 857-862; (1999) see compounds 4, 5a, 6a and 7a.	30, 32
X	MELTZER, P. C. ET AL.: "Structure Activity Relationships of Inhibition of the Dopamine Transporter by 3-Arylbicyclo[3.2.1]octanes" MTD. CHEM. RES. VOL. 8 NO. 1/2; PP. 12-34; (1998) see Figure 1; Table 1 compounds 2a-d, 6, 7; Table 2 compounds 8a-g; Table 3 compounds 2a, 2b, 2c, 2d; Table 4 compounds 11a-c, 12a-c; Table 5 compounds 14a-g; Table 6 compounds 15a-c; Table 7 compounds 16a-c, 17a-c; Table 9a compounds 19a-h; Table 9b compounds 20a-h; Table 10b compounds 22a-c	30, 32
X	KOVALEV, I. P. ET AL.: "Catalytic Codimerization of α,β - with γ,δ -Unsaturated Ketones: Novel Stereoselective Method of the Synthesis of Functionalized 8-Oxabicyclo[3.2.1]octanes" TET. LETT. VOL. 33 NO. 13; PP. 1791-1794; (1992) see Table 1, compounds 3a-e.	30, 32
X	BOWERS, K. G. ET AL.: "Thromboxane A ₂ Analogs from 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ones" J. CHEM. SOC. PERKIN TRANS. I PP. 1657-1666 (1987) see compounds (1), (10)	30, 32
X	BROWNBRIDGE, P. ET AL.: "A Simple Route to the 8-Oxabicyclo[3.2.1]octyl and 9-Oxabicyclo[3.3.1]nonyl Systems. Synthesis of the 8-Oxa Analog of Cocaine" TET. LETT. NO. 46 PP. 4437-4440 (1979) see compounds 2, 10 and 11	30, 32

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/AU01/01379
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)		
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
1.	<input type="checkbox"/> Claims Nos :	because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2.	<input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos : 1-32 (in part)	because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically: The definitions of E, G, R, R ¹ -R ⁵ , X, Y, and Z are numerous and vague, and the reaction steps comprising the claimed method are also similarly vague, to the extent that it is not economically or practically possible to carry out a meaningful search on these claims. Only certain embodiments of compound claims 30 and 32, based off the examples given in the description, and their methods of synthesis, have been indexed and searched.
3.	<input type="checkbox"/> Claims Nos :	because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)		
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:		
1.	<input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.	
2.	<input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.	
3.	<input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:	
4.	<input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:	
Remark on Protest <input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family membersInternational application No.
PCT/AU01/01379

This Annex lists the known "A" publication level patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document Cited in Search Report		Patent Family Member			
WO 99/02526	EP 996619	US 5948933	US 6291512		
	US 2002010207				
WO 97/40859	US 5770180	WO 9404146	US 5506359		

END OF ANNEX

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,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,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,P,T,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(74)代理人 100098590

弁理士 中田 隆

(72)発明者 バールマター,パトリック

オーストラリア国ヴィクトリア 3185,エルスター・ウェイク,クーヨン・ロード 465

(72)発明者 ローズ,マーク

オーストラリア国ヴィクトリア 3011,セドン,ジャンクション・ストリート 2

(72)発明者 ティエンソン,ニーラナト

オーストラリア国ヴィクトリア 3081,ハイデルバーグ,ライム・コート 5

F ターム(参考) 4C071 BB01 CC11 EE05 FF17 HH28 KK01

4H048 AA02 AC43 VA12 VA22 VA32 VA69 VB10

【要約の続き】

化合物の合成の方法。本方法は、(a)式(III)の化合物を活性化し；(b)式(IV)の化合物を、化合物Iの活性化形態での親核付加に付し；(c)工程(b)の生成物を、閉環メタセシスに付し；そして、(d)工程(c)の生成物を、立体選択的閉環に付する工程を含んでなる。本発明の方法は、薬学的剤候補又は薬剤合成における中間体の合成において有用である。