

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4342437号  
(P4342437)

(45) 発行日 平成21年10月14日(2009.10.14)

(24) 登録日 平成21年7月17日(2009.7.17)

(51) Int.Cl.

F 1

C07K 5/062 (2006.01)

C07K 5/062

A61K 38/00 (2006.01)

A61K 37/02

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/00

請求項の数 3 (全 106 頁)

(21) 出願番号	特願2004-511287 (P2004-511287)
(86) (22) 出願日	平成15年6月6日(2003.6.6)
(65) 公表番号	特表2006-503807 (P2006-503807A)
(43) 公表日	平成18年2月2日(2006.2.2)
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/015405
(87) 国際公開番号	W02003/104217
(87) 国際公開日	平成15年12月18日(2003.12.18)
審査請求日	平成18年5月26日(2006.5.26)
(31) 優先権主張番号	02380120.2
(32) 優先日	平成14年6月11日(2002.6.11)
(33) 優先権主張国	欧州特許庁(EP)
(31) 優先権主張番号	02380121.0
(32) 優先日	平成14年6月11日(2002.6.11)
(33) 優先権主張国	欧州特許庁(EP)

(73) 特許権者	594197872 イーライ リリー アンド カンパニー
	アメリカ合衆国 インディアナ州 462 85 インディアナポリス リリー コー ポレイト センター (番地なし)
(74) 代理人	100068526 弁理士 田村 恒生
(74) 代理人	100087114 弁理士 斎藤 みの里
(72) 発明者	エリック・デイビッド・モハ アメリカ合衆国 46142 インディアナ州 グリーンウッド、オーク・ブルック・レイ ン 492 番

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】興奮性アミノ酸のプロドラッグ

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

(1R, 4S, 5S, 6S)-4-(2'S-4'-メチルチオ-2'-アミノブタノニル)アミノ-2,2-ジオキソ-2<sup>6</sup>-チア-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-4,6-ジカルボン酸である、化合物またはその製薬的に許容される塩。

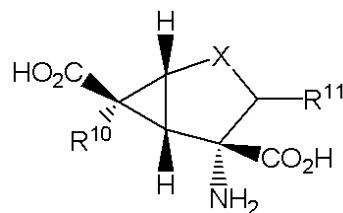
## 【請求項 2】

(1R, 4S, 5S, 6S)-4-(2'S-4'-メチルチオ-2'-アミノブタノニル)アミノ-2,2-ジオキソ-2<sup>6</sup>-チア-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-4,6-ジカルボン酸一水和物である、請求項1記載の化合物。

## 【請求項 3】

有効な量の式 II :

## 【化 1】



(II)

10

20

[式中、XはSO<sub>2</sub>であり、R<sup>10</sup>は水素であり、R<sup>11</sup>は水素である]  
で示される化合物を投与する医薬の製造における使用のための、請求項1または2記載の化合物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、合成興奮性アミノ酸プロドラッグ(式Iの化合物)およびその製造方法を提供する。本発明はさらに、神経障害および精神障害の処置のための、式Iの化合物の使用方法、ならびに該化合物を含む医薬組成物に関する。

## 【背景技術】

10

## 【0002】

## (発明の背景)

神経または精神障害、例えば不安障害の処置は、代謝調節型興奮性アミノ酸受容体の選択的活性化に関連している。例えば、(+)-4-アミノ-2-スルホニルビシクロ[3.1.0]ヘキサン-4,6-ジカルボン酸は、1997年11月18日に発行された米国特許番号5,688,826('826特許)において、活性なmGluR2受容体アゴニストとして開示されている。さらに、(+)-2-アミノ-4-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸は、1999年9月28日に発行された米国特許番号5,958,960('960特許)にて、活性なmGluR2受容体アゴニストとして開示されている。

20

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0003】

本発明は、mGluR2受容体アゴニスト化合物のプロドラッグ型を提供し、該プロドラッグは、それぞれの親化合物のインビボ効力を増強し、親化合物の経口暴露をより高める。本発明化合物は、先に開示されているmGluR2受容体アゴニストの安全性および有効性を維持しつつ、経口バイオアベイラビリティーを増大させるための最善のアプローチである。

## 【0004】

合成興奮性アミノ酸プロドラッグおよびその製造方法は、PCT出願番号PCT/US01/45866およびPCT/US02/00488に開示されている。

30

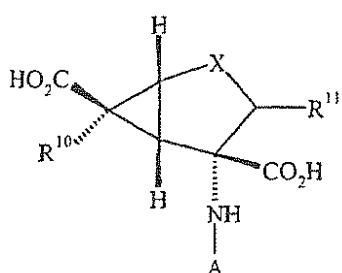
## 【課題を解決するための手段】

## 【0005】

## (発明の概要)

本発明は、式I

## 【化1】



(I)

## [式中、

AはH-(Q)<sub>p</sub>-であり、

Qはそれぞれ、アミノアシル基から独立して選択され、

pは、1から10までの整数であり、

Xは、O、S、SO、SO<sub>2</sub>またはCR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>であり、

40

50

$R^3$  は、フルオロ、 $X'OR^5$ 、 $SO_3H$ 、テトラゾール-5-イル、CN、 $PO_3R^6_2$ 、ヒドロキシもしくは $NO_2$ であり、そして $R^4$ は水素であり、または $R^3$ および $R^4$ はそれぞれフルオロであり、または $R^3$ および $R^4$ は一緒になって=O、=NOR<sup>7</sup>もしくは=CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>であり、または $R^3$ もしくは $R^4$ のうち一方はアミノであり、他方はカルボキシルであり、または $R^3$ は、N<sub>3</sub>、 $(CH_2)_mCOOR^{5a}$ 、 $(CH_2)_mPO_3R^{6a}_2$ 、 $NHC(=O)NR^{5b}$ もしくは $NHSO_2R^{5c}$ であり、そして $R^4$ は水素であり、または $R^3$ および $R^4$ は一緒になって=CHCOOR<sup>5b</sup>、=CHPO<sub>3</sub>R<sup>6a</sup><sub>2</sub>もしくは=CHCNであり、

$X'$ は、結合、 $CH_2$ またはCOであり、

mは、1から3までの整数であり、

$R^5$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ および $R^9$ は独立して、水素原子、置換されていることもある(1~6C)アルキル基、置換されていることもあります(2~6C)アルケニル基、置換されていることもあります(2~6C)アルキニル基、置換されていることもあります(2~6C)芳香族基、置換されていることもあります(2~6C)ヘテロ芳香族基、非芳香族炭素環式基、非芳香族ヘテロ環式基、1つもしくは2つの单環式芳香族もしくはヘテロ芳香族基と縮合している非芳香族单環式炭素環式基、または1つもしくは2つの单環式芳香族もしくはヘテロ芳香族基と縮合している非芳香族单環式ヘテロ環式基であり、

$R^6$ および $R^{6a}$ は独立して、水素または(1~6C)アルキル基であり、

$R^{10}$ は、水素またはフルオロであり、および

$R^{11}$ は、水素、フルオロまたはヒドロキシである】

で示される化合物、またはその製薬的に許容される塩を提供する。

#### 【0006】

本発明はまた、置換基が上に定義されている式Iの化合物またはその製薬的に許容される塩を提供するが、但し、該化合物は、Xが $CR^3R^4$ (ここに、 $R^3$ はフルオロであり、 $R^4$ は水素である)であり、pが1であり、およびQがL-アラニルである化合物ではない。

#### 【0007】

本発明はまた、Aが $H-(Q)_p-$ であり、Qがそれぞれ、アミノアシル基から独立して選択され、pが、1から3までの整数であり、Xが、O、S、 $SO$ 、 $SO_2$ または $CR^3R^4$ であり、 $R^3$ が、フルオロもしくはヒドロキシであり、そして $R^4$ が水素であり、または $R^3$ および $R^4$ が一緒になって=Oであり、 $R^{10}$ が、水素またはフルオロであり、および $R^{11}$ が、水素、フルオロまたはヒドロキシである、式Iの化合物または製薬的に許容される塩を提供する。

#### 【0008】

本発明はまた、Aが $H-(Q)_p-$ であり、QがL-アラニルであり、pが1であり、Xが $CR^3R^4$ であり、 $R^3$ がフルオロであり、 $R^4$ が水素であり、 $R^{10}$ が水素であり、および $R^{11}$ が水素である、式Iの化合物、またはその製薬的に許容される塩を提供する。

#### 【0009】

式Iの化合物は、少なくとも4つの不斉炭素原子を含むと理解されよう。本発明は、式Iの化合物のすべての立体異性形態を含み、「826特許に開示されている化合物、例えば1SR, 4RS, 5RS, 6RS-4-アミノ-(2-スルホニルビシクロ[3.1.0]ヘキサン)-4, 6-ジカルボン酸のプロドラッグ形態のような個々の鏡像異性体およびそれらの混合物を含む。

#### 【0010】

本発明のさらなる側面は、製薬的に許容される担体、希釈剤または賦形剤とともに、式Iの化合物またはその製薬的に許容される塩を含む医薬製剤を提供する。

#### 【0011】

本発明のさらなる側面は、患者におけるcAMP関連代謝型グルタミン酸受容体に作用する方法であって、興奮性アミノ酸神経伝達の調節を必要とする患者に、製薬的に有効な

量の式 I の化合物を投与する方法を提供する。本発明はまた、患者における cAMP 関連代謝型グルタミン酸受容体に作用する医薬の製造のための式 I の化合物の使用を提供する。

#### 【 0012 】

本発明のさらなる側面は、有効な量の式 II の化合物を投与する方法であって、興奮性アミノ酸神経伝達の調節を必要とする患者に、製薬的に有効な量の式 I の化合物を投与する方法を提供する。本発明はまた、有効な量の式 II の化合物を投与する医薬の製造のための式 I の化合物の使用を提供する。

#### 【 0013 】

本発明のさらなる側面は、患者における神経障害を処置する方法であって、該処置を必要とする患者に、製薬的に有効な量の式 I の化合物を投与する方法を提供する。本発明はまた、患者における神経障害を処置する医薬の製造のための式 I の化合物の使用を提供する。

#### 【 0014 】

本発明のさらなる側面は、患者における精神障害を処置する方法であって、該処置を必要とする患者に、製薬的に有効な量の式 I の化合物を投与する方法を提供する。本発明はまた、患者における精神障害を処置する医薬の製造のための式 I の化合物の使用を提供する。

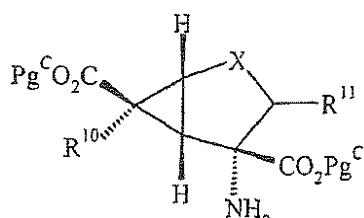
#### 【 0015 】

式 I の化合物は、構造的に類似しているヘテロ環式化合物を製造するための化学分野において知られているものと類似する製法または本明細書に記載の新規製法により製造することができる。上に定義されている式 I の化合物の製造に有用な製法および中間体を、次の手順により説明する（ここに、特に明記されなければ、一般的な基の意味は本明細書に定義のとおりである）。

#### 【 0016 】

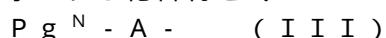
本発明は、式 I の化合物の製造方法であって、式（ i i ）：

#### 【 化 2 】



(ii)

で示される化合物を式 III



[ 式中、 Pg<sup>N</sup> は窒素保護基であり、 A は上に定義されている ]

で示される、対応するアミノアシルによりアシル化し、

次いで、上記いずれかの手順について、官能基が保護基を用いて保護されているとき、保護基を除去し、

次いで、上記いずれかの手順について、式 I の化合物の製薬的に許容される塩が必要であるとき、そのような式 I の化合物の塩基性形態を製薬的に許容される対イオンを与える酸と反応させ、または酸性部分を有する式 I の化合物については、そのような式 I の化合物の酸性形態を製薬的に許容されるカチオンを与える塩基と反応させ、または式 I の双性イオン化合物については、そのような式 I の化合物の酸付加塩形態もしくは塩基付加塩形態を中和し、または他のいずれかの従来手順による方法を提供する。

#### 【 0017 】

本発明はまた、 X が C H<sub>2</sub> であり、 R<sup>1~0</sup> がフルオロであり、および他の変数が上に定義されている、式 I の化合物を提供する。

10

20

30

40

50

**【0018】**

(発明の詳細な説明)

本発明の化合物は、代謝型グルタミン酸受容体の選択的アゴニストである化合物の有用なプロドラッグであることが見出され、それゆえに本発明化合物は神経疾患のような中枢神経系の疾患、例えば神経変性疾患の処置に有用であり、抗精神病剤、抗不安剤、薬物離脱剤、抗鬱剤、抗痙攣剤、鎮痛剤および制吐剤として有用である。

**【0019】**

式Iの化合物は、少なくとも4つの不斉炭素原子を含み、3つはシクロプロパン環にあり、1つはアミノ酸基の - 炭素にあると理解されよう。従って、本発明化合物は、鏡像異性的に純粋な形態、ラセミ形態またはジアステレオマー混合物として存在し、そのような形態として単離することができる。10

**【0020】**

アミノ酸部分は、好ましくは、D-グリセロールアルデヒドと相対的な天然アミノ酸立体配置、すなわちL-立体配置を有する。

**【0021】**

本発明は、式Iの化合物の製薬的に許容される塩を含む。これらの塩は、分子の酸性または塩基性部分と結合して存在することができ、酸付加塩、第1級、第2級、第3級もしくは第4級アンモニウム塩、アルカリ金属塩、またはアルカリ土類金属塩として存在することができる。一般に、酸付加塩は、酸と式Iの化合物との反応により製造することができる。あるいは、酸付加塩は、最後から二番目の化合物（保護されている中間体）を適切な当量の酸と反応させ、対応する塩形態を生成することにより製造してよく、該塩は、順に反応し、式Iの化合物または他の塩を生成することがある。アルカリ金属塩およびアルカリ土類金属塩は、一般に、所望の金属塩の水酸化物形態と式Iの化合物との反応により製造する。20

**【0022】**

いくつかの特定の塩は結晶形態であるため、一定の製剤学的利点を提供する。化合物の非結晶アモルファス形態は吸湿性をもつことがある。医薬化合物の結晶形態は好ましい固体特性を示すので、時にはより望ましい形態である。

**【0023】**

そのような塩を形成するために一般に用いられる酸としては、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸もしくはリン酸、または有機カルボン酸のような有機酸、例えばグリコール酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、サリチル酸、o-アセトキシ安息香酸、または有機スルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、トルエン-p-スルホン酸、メタン-スルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ベンゼンスルホン酸もしくはエタンスルホン酸が挙げられる。30

**【0024】**

製薬的に許容される塩に加えて、他の塩が本発明に含まれる。それらは、化合物の精製または他の製薬的に許容される酸付加塩の製造における中間体として使用でき、または同定、特性付けもしくは精製に有用である。

**【0025】**

本発明において、式Iの化合物はその溶媒和物を含む。特に、式Iの化合物はその水和物を含む。40

**【0026】**

さらに、本発明は、国際出願番号PCT/JP99/03984、PCT/JP99/00324およびPCT/JP01/05550に開示されているフッ素化化合物のプロドラッグを包含する。国際公開番号WO/0012464、WO/9938839およびWO/0200605をそれぞれ参照。例えば、本発明は、1S, 2R, 5S, 6S-2-アミノ-6-フルオロ-4-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、1S, 2R, 4S, 5S, 6S-2-アミノ-6-フルオロ-4-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、1S, 2R, 3R, 5S, 6S-2-アミノ-3-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカル50

ポン酸、および 1S, 2R, 3S, 5S, 6S-2-アミノ-6-フルオロ-3-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸のプロドラッグを包含する。

#### 【0027】

種々の生理作用は、興奮性アミノ酸伝達の過度のまたは不適切な刺激により影響を受けることが示されている。本発明の式Iの化合物はこの状態を伴う哺乳動物において、例えば心臓バイパス外科手術および移植後の脳欠陥、脳梗塞、脳虚血、脊髄損傷、頭部外傷、周生期低酸素症、心停止、ならびに低血糖性神経損傷のような急性神経障害などの種々の神経障害を処置する能力を有すると考えられる。式Iの化合物は、種々の慢性的神経障害、例えばアルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、筋萎縮性側索硬化症、AIDS誘発性痴呆、眼球損傷および網膜症、認知障害、ならびに特発性および薬物誘発性パーキンソン病を処置する能力を有すると考えられる。本発明はまた、これらの障害を処置する方法であって、該処置を必要とする患者に、有効な量の式Iの化合物またはその製薬的に許容される塩を投与する方法を提供する。10

#### 【発明の効果】

#### 【0028】

本発明の式Iの化合物は、例えば筋肉痙攣、痙攣、片頭痛、尿失禁、疼痛、月経前不快気分障害(PDD)、精神病(例えば統合失調症)、薬物耐性、薬物離脱、薬物中断および薬物渴望(例えばニコチン、麻酔剤、コカイン、ベンゾジアゼピン類およびエタノール)、不安および関連障害、嘔吐、脳浮腫、慢性疼痛、ならびに遅発性ジスキネジーなどのグルタミン酸機能不全を伴う患者における他の種々の神経障害を処置する。式Iの化合物はまた、抗鬱剤および鎮痛剤として有用である。それゆえ、本発明はまた、これらの障害を処置する方法であって、該処置を必要とする患者に、有効な量の式Iの化合物またはその製薬的に許容される塩を投与する方法を提供する。20

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0029】

次の定義は、本明細書に使用する種々の用語の意味および範囲を説明するものである。本明細書に使用する一般的な用語は、それらの通常の意味を有する。

#### 【0030】

用語「作用する」は、式IIの化合物が興奮性アミノ酸受容体においてアゴニストとして振る舞うことを意味する。用語「興奮性アミノ酸受容体」は、代謝型グルタミン酸受容体、すなわちGTP結合タンパク質を介して細胞エフェクターに結合する受容体を意味する。用語「cAMP関連代謝型グルタミン酸受容体」は、アデニル酸シクラーゼ活性の阻害に関する代謝調節型受容体を意味する。30

#### 【0031】

用語「神経障害」は、心臓バイパス外科手術および移植後の脳欠陥、脳虚血(例えば心停止に起因する脳梗塞)、脊髄損傷、頭部外傷、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、筋萎縮性側索硬化症、AIDS誘発性痴呆、周生期低酸素症、低血糖性神経損傷、眼球損傷および網膜症、認知障害、特発性および薬物誘発性パーキンソン病などの、急性および慢性的神経変性状態の両者を意味する。この用語はまた、例えば筋肉痙攣、片頭痛、尿失禁、薬物耐性、薬物離脱、薬物中断および薬物渴望(すなわち、麻酔剤、ベンゾジアゼピン類、ニコチン、コカインまたはエタノール)、禁煙、嘔吐、脳浮腫、慢性疼痛、睡眠障害、痙攣、トゥーレット症候群、注意力欠如障害、ならびに遅発性ジスキネジーなどのグルタミン酸機能不全により引き起こされる他の神経状態を含む。40

#### 【0032】

用語「精神障害」は、統合失調症、不安および関連障害(例えばパニック発作およびストレス関連心血管障害)、鬱病、双極性障害、精神病、強迫障害、全般性不安障害、急性ストレス障害、ならびにパニック障害などの、急性および慢性的精神状態の両者を意味する。

#### 【0033】

10

20

30

40

50

本明細書にて使用する用語「有効な量」は、患者への単回または複数回用量投与における化合物の量または用量を意味し、診断または処置下の患者に所望の効果を提供する。

#### 【0034】

有効な量は、当業者としての主治医により、既知の技術の使用により、および類似する環境下にて得られた結果を観察することにより、容易に決定することができる。投与される化合物の有効な量または用量を決定する際、哺乳動物の種、その大きさ、年齢および全身の健康、関与する特定の疾患、疾患の関与の程度または重篤度、個々の患者の応答、投与される特定の化合物、投与の形態、投与される調製物のバイオアベイラビリティー特性、選択される投与レジメ、併用薬の使用、ならびに他の関連する環境を含むが、これらに限定されない多くの因子が、主治医により考慮される。例えば、典型的な日用量は、約 5 mg から約 300 mg までの活性成分を含むことがある。化合物は、例えば経口、直腸、経皮、皮下、静脈内、筋肉内、口腔または鼻腔内経路などの種々の経路により投与することができる。あるいは、化合物は、持続注入により投与してもよい。

#### 【0035】

本明細書にて使用する用語「患者」は、哺乳動物、例えばマウス、モルモット、ラット、イヌまたはヒトを意味する。好ましい患者はヒトであると理解される。

#### 【0036】

本明細書にて使用する用語「処置する」(または「処置」)は、結果として起こる症状の進行の禁制、阻止、制限、および減退、抑制、または転換を包含するその一般的に許容される意味を含む。そのようなものとして、本発明の方法は、治療的および予防的投与の両者を包含する。

#### 【0037】

本明細書にて使用する一般的な化学用語は、それらの通常の意味を有する。例えば、用語「(1~6C)アルキル」は、直鎖または分枝鎖基を意味する。(1~6C)アルキル基のための意義の例としては、(1~4C)アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルおよびイソブチルが挙げられる。用語「(2~6C)アルケニル」としては、アリルのような(2~4C)アルケニルが挙げられる。用語「(2~6C)アルキニル」としては、プロピニルのような(2~4C)アルケニルが挙げられる。

#### 【0038】

本明細書中の用語「置換されていることもある(1~6C)アルキル基」、「置換されていることもあります(2~6C)アルケニル基」および「置換されていることもあります(2~6C)アルキニル基」に使用されている、用語「置換されていることもあります」は、1つ以上、好ましくは、1~3つの置換基が存在していることがあることを意味し、該置換基は、式Iの化合物中に存在するとき、式Iの化合物が代謝型グルタミン酸受容体機能を調節することを妨げない原子および基から選択される。

#### 【0039】

置換されていることもあります(1~6C)アルキル基、置換されていることもあります(2~6C)アルケニル基または置換されていることもあります(2~6C)アルキニル基に存在することができる原子および基の例は、置換されていることもあります芳香族基、置換されていることもありますヘテロ芳香族基、非芳香族炭素環式基、非芳香族ヘテロ環式基、1つもしくは2つの单環式芳香族基もしくはヘテロ芳香族基と縮合している非芳香族单環式炭素環式基、および1つもしくは2つの单環式芳香族基もしくはヘテロ芳香族基と縮合している非芳香族单環式ヘテロ環式基である。

#### 【0040】

用語「ヘテロ芳香族基」としては、酸素、硫黄および窒素から選択される1~4つのヘテロ原子を含む芳香5~6員環、ならびに酸素、硫黄および窒素から選択される1~4つのヘテロ原子を含む5~6員環からなり、ベンゼン環または酸素、硫黄および窒素から選択される1~4つのヘテロ原子を含む5~6員環と縮合している、芳香族二環式基が挙げられる。ヘテロ芳香族基の例は、フリル、チオフェニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピリミジル、ベンゾフリル、ベンゾチ

10

20

30

40

50

オフェニル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリルおよびインドリルである。

【0041】

用語「芳香族基」としては、フェニルおよび多環式芳香族炭素環式環、例えばナフチルが挙げられる。

【0042】

本明細書中の用語「置換されていることもあるヘテロ芳香族基」および「置換されていることもある芳香族基」に使用されている、用語「置換されていることもある」は、1つ以上の置換基が存在していることがあることを意味し、該置換基は、式Iの化合物中に存在するとき、式Iの化合物が代謝型グルタミン酸受容体機能を調節することを妨げない原子および基から選択される。

10

【0043】

置換されていることがあるヘテロ芳香族基または置換されていることがある芳香族基に存在することができる原子および基の例は、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、ハロゲノ、(1~6C)アルキル、(1~6C)アルコキシ、(1~6C)アルキルチオ、カルボキシ、(1~6C)アルコキシカルボニル、カルバモイル、(1~6C)アルカノイルアミノ、(1~6C)アルキルスルホニル、(1~6C)アルキルスルホニルアミノ、置換されていることもあるフェニル、フェノキシ、フェニルチオ、フェニルスルホニル、フェニルスルホニルアミノ、トルエンスルホニルアミノ、(1~6C)フルオロアルキルおよび(1~6C)フルオロアルコキシである。特定の意義の例は、アミノ、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、メチル、メトキシ、メチルチオ、カルボキシ、アセチルアミノ、メタンスルホニル、ニトロ、アセチル、フェノキシ、フェニルチオ、フェニルスルホニル、メタンスルホニルアミノおよびトリフルオロメチルである。

20

【0044】

置換されていることがある芳香族基のための意義の例は、1-ナフチル、2-ナフチル、フェニル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニル、2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、ペントフルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、2-ブロモフェニル、3-ブロモフェニル、4-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2,3-ジメトキシフェニル、2,5-ジメトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3,5-ジメトキシフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、2-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチル-4-フルオロフェニル、3-トリフルオロメチル-5-フルオロフェニル、2-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニル、2-フェノキシフェニル、3-フェノキシフェニル、3-カルボキシフェニルおよび4-カルボキシフェニルである。

30

【0045】

用語「非芳香族炭素環式基」としては、単環式基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニルまたはシクロデシルのような(3-10C)シクロアルキル基、ならびに1-アダマンチルまたは2-アダマンチル、1-デカリル、2-デカリル、4a-デカリル、ビシクロ[3,3,0]オクタ-1-イル、-2-イルまたは-3-イル、ビシクロ[4,3,0]ノナ-1-イル、-2-イル、-3-イルまたは-7-イル、ビシクロ[5,3,0]デカ-1-イル、-2-イル、-3-イル、-4-イル、-8-イルまたは-9-イル、およびビシクロ[3.3.1]ノナ-1-イル、-2-イル、-3-イルまたは9-イルのような縮合している多環式基が挙げられる。

40

50

## 【0046】

用語「非芳香族ヘテロ環式基」としては、酸素、硫黄および窒素から選択される1つまたは2つのヘテロ原子を含む4~7員環、例えばアゼチジン-1-イルまたは-2-イル、ピロリジン-1-イル、-2-イルまたは-3-イル、ピペリジン-1-イル、-2-イル、-3-イルまたは-4-イル、ヘキサヒドロアゼピン-1-イル、-2-イル、-3-イルまたは-4-イル、オキセタン-2-イルまたは-3-イル、テトラヒドロフラン-2-イルまたは-3-イル、テトラヒドロピラン-2-イル、-3-イルまたは-4-イル、ヘキサヒドロオキセピン-2-イル、-3-イルまたは-4-イル、チエタン-2-イルまたは-3-イル、テトラヒドロチオフェン-2-イルまたは-3-イル、テトラヒドロチオピラン-2-イル、-3-イルまたは-4-イル、ヘキサヒドロチエピン-2-イル、-3-イルまたは-4-イル、ピペラジン-1-イルまたは-2-イル、モルホリン-1-イル、-2-イルまたは-3-イル、チオモルホリン-1-イル、-2-イルまたは-3-イル、テトラヒドロピリミジン-1-イル、-2-イル、-4-イルまたは-5-イル、イミダゾリン-1-イル、-2-イルまたは-4-イル、イミダゾリジン-1-イル、-2-イルまたは-4-イル、オキサゾリン-2-イル、-3-イル、-4-イルまたは-5-イル、オキサゾリジン-2-イル、-3-イル、-4-イルまたは-5-イル、チアゾリン-2-イル、-3-イル、-4-イルまたは-5-イル、あるいはチアゾリジン-2-イル、-3-イル、-4-イルまたは-5-イルが挙げられる。10

## 【0047】

用語「1つもしくは2つの単環式芳香族もしくはヘテロ芳香族基と縮合している非芳香族単環式炭素環式基」としては、ベンゼン環または酸素、硫黄および窒素から選択される1~4つのヘテロ原子を含む芳香5~6員環と縮合している(3-10C)シクロアルキル基、例えばインダニル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタ-1-イルまたは-2-イル、5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-イル、-6-イル、-7-イルまたは8-イル、5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-5-イル、-6-イル、-7-イルまたは8-イル、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチオフェン-4-イル、-5-イル、-6-イルまたは-7-イル、ジベンゾ[2,3,6,7]シクロヘプタン-1-イルまたは-4-イル、ジベンゾ[2,3,6,7]シクロヘプタ-4-エン-1-イルまたは-4-イル、あるいは9-フルオレニルが挙げられる。20

## 【0048】

用語「1つもしくは2つの単環式芳香族もしくはヘテロ芳香族基と縮合している非芳香族単環式ヘテロ環式基」としては、ベンゼン環または酸素、硫黄および窒素から選択される1~4つのヘテロ原子を含む芳香5~6員環と縮合している、酸素、硫黄および窒素から選択される1つまたは2つのヘテロ原子を含む4~7員環、例えば2,3-ジヒドロベンゾピラン-2-イル、-3-イルまたは-4-イル、キサンテン-9-イル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-イル、-2-イル、-3-イルまたは-4-イル、9,10-ジヒドロアクリジン-9-イルまたは-10-イル、2,3-ジヒドロベンゾチオピラン-2-イル、-3-イルまたは-4-イル、あるいはジベンゾチオピラン-4-イルが挙げられる。30

## 【0049】

本明細書にて使用し、「Pg<sup>N</sup>」で示される用語「窒素保護基」は、合成手順の間、望ましくない反応に対して窒素基を保護またはブロックするための基を意味する。用いる適切な窒素保護基の選択は当業者によく知られているように、保護が必要な次の反応工程に用いられる状況に依存するであろう。一般的に用いられる窒素保護基は、T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups In Organic Synthesis, 第3版(John Wiley & Sons, New York (1999))に開示されている。好ましい窒素保護基は、tert-ブトキシカルボニルである。40

## 【0050】

本明細書にて使用し、「Pg<sup>C</sup>」で示される用語「カルボキシ保護基」は、反応が化合物の他の官能基上にて進行するように、カルボン酸基をブロックまたは保護するために一50

般に用いられるカルボン酸基のエステル誘導体の一つを意味する。特定の意義としては、例えばメチル、エチル、*t* *e* *r* *t* - プチル、ベンジル、メトキシメチル、トリメチルシリルなどが挙げられる。そのような基のさらなる例は、T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, 第3版 (John Wiley & Sons, New York (1999)) 中に見出すことができる。好ましいカルボキシ保護基は、メチルおよびエチルである。エステルは、分子の別の部分に作用しない従来の手順を用いることにより分解される。

#### 【0051】

用語「ヒドロキシル保護基」は、GreeneおよびWutsの第2章に記載されている型の有機化学分野における当業者により理解される基を意味する。代表的なヒドロキシル保護基としては、例えばエーテル基、置換エチルエーテル基、イソプロピルエーテル基、フェニルおよび置換フェニルエーテル基、ベンジルおよび置換ベンジルエーテル基、アルキルシリルエーテル基、エステル保護基などが挙げられる。用いるヒドロキシル保護基の種は、誘導体化されているヒドロキシル基が中間体分子の他の位置での次の反応の状況に安定である限り重大ではなく、その他のヒドロキシル保護基を含み、分子の残りを分裂せずに適切な時点にて選択的に除去することができる。

#### 【0052】

用語「アミノアシル」は、本明細書に定義する天然および非天然アミノ酸からなる群から選択されるアミノ酸に由来するアミノアシルを意味する。天然アミノ酸は、側鎖の置換基に依存して中性、陽性または陰性であることがある。「中性アミノ酸」は、帯電していない側鎖置換基を含むアミノ酸を意味する。典型的な中性アミノ酸としては、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、トリプトファン、メチオニン、グリシン、セリン、スレオニン、システイン、グルタミンおよびアスパラギンが挙げられる。「陽性アミノ酸」は、側鎖置換基が生理的pHにて陽性に帯電しているアミノ酸を意味する。典型的な陽性アミノ酸としては、リジン、アルギニンおよびヒスチジンが挙げられる。「陰性アミノ酸」は、側鎖置換基が生理的pHにて正味の負電荷を有するアミノ酸を意味する。典型的な陰性アミノ酸としては、アスパラギン酸およびグルタミン酸が挙げられる。好ましいアミノ酸は、-アミノ酸である。最も好ましいアミノ酸は、

-炭素においてL立体化学を有する-アミノ酸である。典型的な天然-アミノ酸は、バリン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、トリプトファン、メチオニン、グリシン、セリン、スレオニン、システイン、チロシン、アスパラギン、グルタミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、アスパラギン酸およびグルタミン酸である。

#### 【0053】

「非天然アミノ酸」は、核酸コドンのないアミノ酸を意味する。非天然アミノ酸の例としては、例えば上に示されている天然-アミノ酸のD異性体；Aib(アミノ酪酸)、Aib(3-アミノイソ酪酸)、Nva(ノルバリン)、-Ala、Aad(2-アミノアジピン酸)、Aad(3-アミノアジピン酸)、Abu(2-アミノ酪酸)、Gabaa(-アミノ酪酸)、Acp(6-アミノカブロン酸)、Dbu(2,4-ジアミノ酪酸)、-アミノピメリン酸、TMSA(トリメチルシリル-Ala)、al1e(アロイソロイシン)、N1e(ノルロイシン)、tert-Leu、Cit(シトルリン)、Orn、Dpm(2,2'-ジアミノピメリン酸)、Dpr(2,3-ジアミノプロピオン酸)、-または-Nal、Cha(シクロヘキシル-Ala)、ヒドロキシプロリン、Sar(サルコシン)、O-メチルチロシン、フェニルグリシンなど；環状アミノ酸；N-アルキル化アミノ酸がMeGly(N-メチルグリシン)、EtGly(N-エチルグリシン)およびEtAsn(N-エチルアスパラギン)ならびに-炭素が2つの側鎖置換基を有するアミノ酸のようなN-(1-10C)アルキルアミノ酸であるN-アルキル化アミノ酸が挙げられる。典型的な非天然-アミノ酸としては、D-アラニン、D-ロイシンおよびフェニルグリシンが挙げられる。本明細書にて使用する天然および非天然アミノ酸ならびにその残基の名前は、「Nomenclature and Symbolism for Amino Acid and Peptides (Recommendations, 1983)」European Journal of Biochemistry, 138, 9-37 (1984)に定められている生化学的命名法(JCBN)においてIUPAC-IUB

10

20

30

40

50

合同委員会により提供される命名法に従う。本明細書および特許請求の範囲にて使用するアミノ酸およびその残基の名称および略語が記載されているものと異なる範囲において、異なる名称および略語は明白とされよう。

**【0054】**

すべての式Iの化合物は、有用で活性なmGluR2受容体アゴニストであるが、いくつかの化合物が好ましい。次の段落は、好ましいクラスを定義する。

**【0055】**

A) Qが、グリシル、アラニル、バリル、ロイシル、イソロイシル、プロリル、フェニルアラニル、チロシル、トリプトフィル、メチオニル、リジルまたはセリニルである。

B) Qがアラニルである。

10

C) Qがメチオニルである。

D) pが1である。

E) pが2である。

F) XがSO<sub>2</sub>である。

G) XがCR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>である。

H) R<sup>3</sup>がフルオロであり、R<sup>4</sup>が水素である。

I) R<sup>3</sup>がヒドロキシであり、R<sup>4</sup>が水素である。

J) R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>が一緒になって=Oを示す。

K) R<sup>1</sup><sup>0</sup>が水素である。

L) R<sup>1</sup><sup>0</sup>がフルオロである。

20

M) R<sup>1</sup><sup>1</sup>が水素である。

N) 化合物が遊離塩基である。

O) 化合物が塩である。

P) 化合物が塩酸塩である。

Q) 化合物がメシレート塩である。

R) 化合物がエシレート塩である。

S) 化合物がトシレート塩である。

**【0056】**

先の段落を組み合わせて、さらなる好ましいクラスの化合物を定義してもよい。

式Iの化合物は哺乳動物の障害の処置に有用であり、好ましい哺乳動物はヒトである。

30

**【0057】**

本発明の化合物は、種々の手順により製造することができ、そのうちのいくつかは以下の反応式に例示する。式Iの化合物を生成するために必要な工程の特定の順序は、合成される特定の化合物、出発化合物、および置換部分の相対的不安定性に依存する。いくつかの置換基は、明瞭のために次の反応式中で消去されていることがあり、反応式の教示を限定することを何ら意図しない。当業者が十分理解するように、置換基R<sup>1</sup><sup>5</sup>およびR<sup>1</sup><sup>6</sup>は、所望のアミノアシリルを形成するために適切な側鎖を示す。

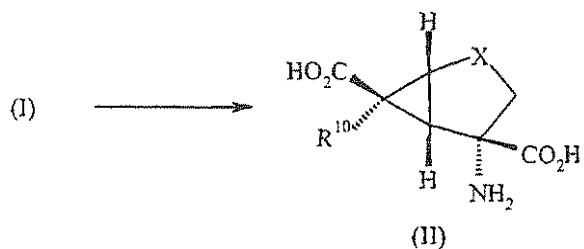
**【0058】**

商業的に入手不可能ならば、有機およびヘテロ環化学の標準的技術、すなわち既知の構造的に類似している化合物の合成に類似する技術から選択される手順、ならびに新規手順などの本製造例および実施例に記載されている手順により、次の反応式に必要な出発物質を製造することができる。

反応式1

40

## 【化3】

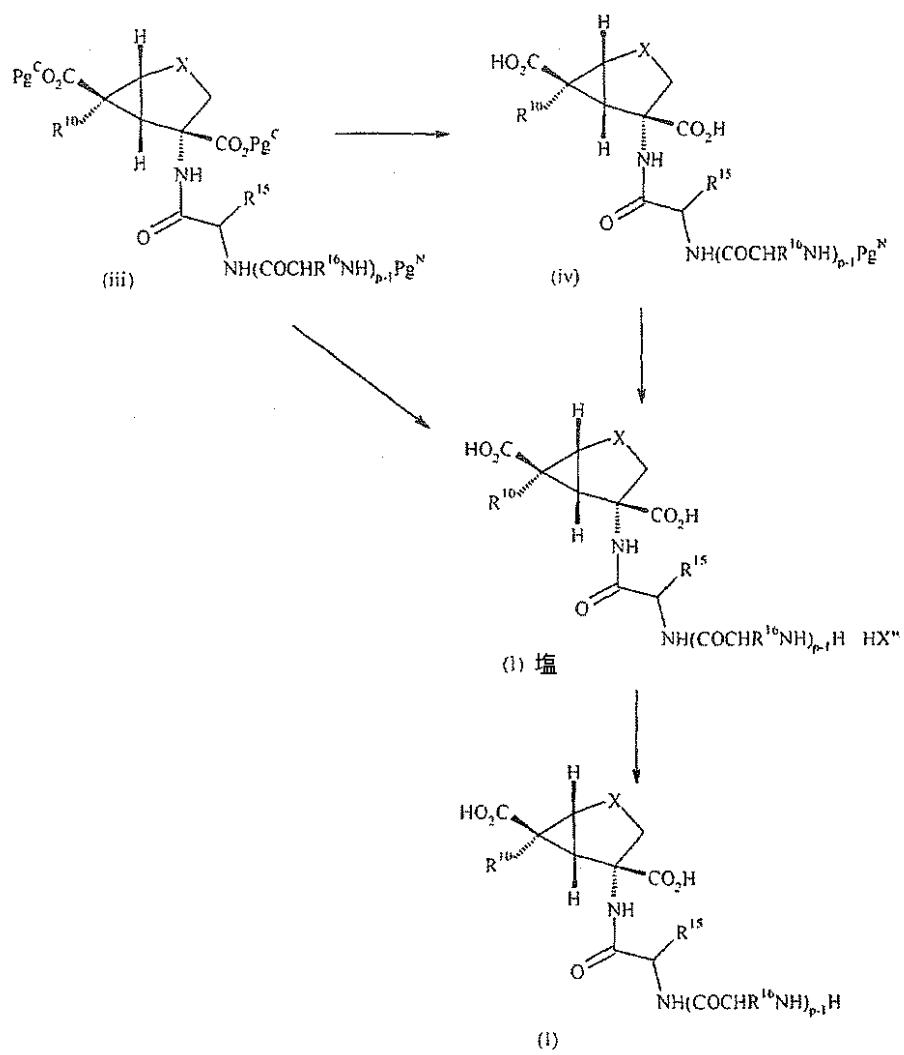


## 【0059】

式Iの化合物は、上の反応式1に示されるように、酵素または加水分解工程を介して変換され、インビポにて式IIの化合物を形成する。特に、式Iの化合物の結晶形態を、以下の反応式2により製造することができる。

## 反応式2

## 【化4】



## 【0060】

THFまたはTHF／水のような適切な溶媒中、水酸化リチウムまたは水酸化ナトリウムのような適切な塩基による式(iii)のジエステル保護ペプチジル化合物の加水分解により、式(iv)の二酸保護ペプチジル化合物を得る。式(iv)の化合物を、適切な溶媒中、適切な酸により脱保護することができる。そのような条件は、式Iの塩で示される二酸ペプチジル化合物の対応する酸塩をアモルファス固体または直接的に結晶固体(ここに、X'は対応するアニオンを示す)として生成することができる。アモルファス固体の場合には、続く結晶化は、適切な溶媒により起こることがある。カルボン酸塩を、酢

10

20

30

40

50

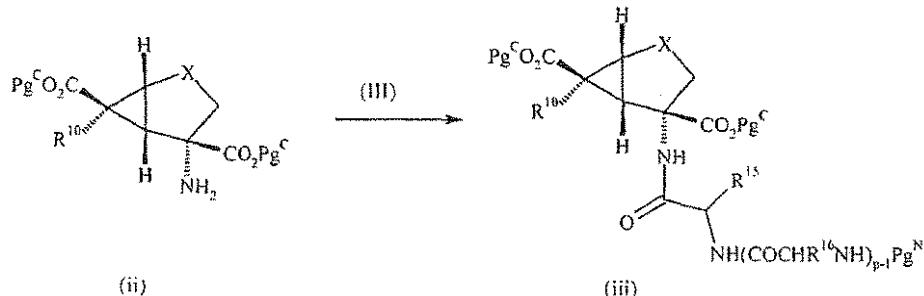
酸ナトリウムのような試薬によるカチオン種の導入により形成することができる。最後に、双性イオン化合物を、結晶塩化合物の適切な塩基との処理により得ることができる。

### 【0061】

例えば、式(iii)の二酸保護ペプチジル化合物は、適切な溶媒中、塩酸ガスで処理したとき、アモルファス固体として脱保護された塩酸塩を提供する。次いでアモルファス塩酸化合物は、アセトンおよび水により結晶化され、結晶塩酸塩化合物を与えることができる。直接形成される結晶固体の場合には、反応混合物のろ過は、結晶塩を与えることができる。双性イオン化合物は、結晶塩酸塩化合物の水酸化ナトリウムとの処理により得られ、あるいは、メシレート塩化合物またはトシレート塩化合物の水酸化ナトリウムとの処理によってもまた該双性イオン化合物は得られるだろう。示された中間体を単離しない手順により、式Iの化合物を製造することがあることを当業者は十分理解するだろう。

### 反応式3

#### 【化5】



10

20

### 【0062】

式(iii)のジエステルは、式IIの化合物により適切なカップリング剤を用いてアシリ化され、式(iii)のジエステル保護ペプチジル化合物を与える。あるいは、この変換は、式IIの化合物の酸塩化物を用いて達成することができる。

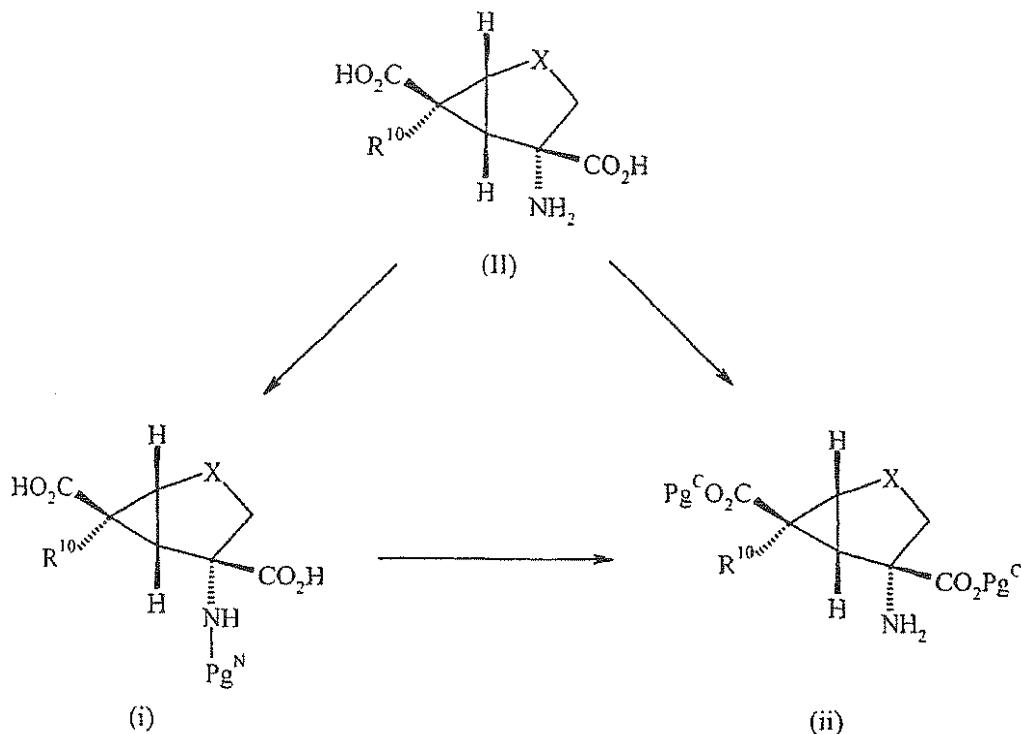
### 【0063】

適切なペプチドカップリング試薬としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(EDC)、クロロギ酸イソブチル、ジフェニルクロロホスフェート、2-クロロ-4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン(CDMT)、ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリドおよびベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートが挙げられる。

### 反応式4

30

## 【化6】



## 【0064】

上記反応式4において、式IIの化合物である二酸を、適切なカルボキシ保護剤、例えば触媒量の塩酸または塩化チオニルおよびメタノールまたはエタノールにより処理し、対応する式(iii)のジエステル体を得る。あるいは、まず、式IIの化合物を窒素保護剤、例えばBOC<sub>2</sub>Oにより処理し、式(i)の窒素保護化合物を得ることができる。次に、式(i)の化合物をカルボキシ保護剤、例えば炭酸カリウムのような塩基存在下でのヨウ化メチル、次いで窒素脱保護剤、例えば塩酸またはトリフルオロ酢酸により処理し、式(iii)の化合物を得ることができる。

## 【0065】

さらに、適切な保護剤がXに応じて必要な場合があることを当業者は認識するだろう。例えば、XがCR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>であり、R<sup>3</sup>がヒドロキシ、R<sup>4</sup>が水素である場合、上記反応式のいずれかを行う前に適切なヒドロキシル保護基が必要なことがあるのを当業者は十分理解するだろう。

## 【0066】

式IIの化合物は当分野において既知である。例えば、これらの化合物の製造は、米国特許番号5,688,826(‘826特許)および5,958,960(‘960特許)に見つけることができる。

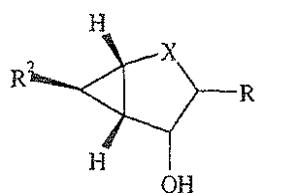
## 【0067】

この先に開示されている工程に対して、式IIの化合物を合成する経路に種々の改善がなされている。改善には、硫黄およびアルコール酸化、ならびに以下に記載の種々の中間体の光学分割が含まれる。

## 【0068】

最初の改善は、‘826特許8欄、22～34行目、および7欄33欄の初め(式V)に記載されている、‘826特許の式VIIの化合物

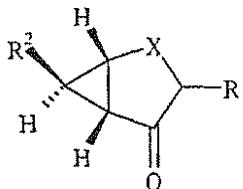
## 【化7】



'826特許の式(VII)'

を酸化し、'826特許の式Vの化合物

## 【化8】



'826特許の式(V)'

10

を形成させる変換に関する。

## 【0069】

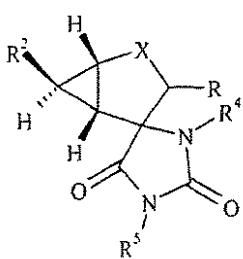
当分野において既知の多くの酸化方法のうち、DMSOとともに無水トリフルオロ酢酸または三酸化硫黄 - ピリジン錯体を用いることが好ましいものであることが見出されている。

20

## 【0070】

第二には、'826特許8欄、3~7行目および6欄、1行目の初め(式III)中に引用される式IIIの化合物

## 【化9】



'826特許の式(III)'

30

[式中、R<sup>2</sup>はカルボキシル基を示す]

の分割に關し、(R)- - -メチルベンジルアミンおよびキニンが好ましいことが見出されている。(R)- - -メチルベンジルアミンが特に好ましい。

## 【0071】

さらに、'826特許の式IIIの化合物のスルフィド(ここに、Xは硫黄である)を酸化し、'826特許の式IIIの化合物(ここに、Xはスルホニルである)が形成されるとき、'826特許8欄、39~53行目に記載のように、塩基性水系および触媒と組み合わせて用いる過酸化水素が好ましいことが見出されている。

40

## 【0072】

さらに次の実施例は、本発明化合物およびそれらの合成方法を説明する。本実施例は、いかなる観点によっても本発明の範囲を限定するものではなく、そのように理解されるべきではない。すべての実験は、乾燥窒素またはアルゴンの陽圧下にてなされる。すべての溶媒および試薬は、特に明記されなければ、商業的供給源から購入し、受け取って使用する。乾燥テトラヒドロフラン(THF)は、使用前にナトリウムまたはナトリウムベンゾフェノンケチルから蒸留することにより得ることができる。プロトン核磁気共鳴(<sup>1</sup>H NMR)スペクトルは、500MHzでのBruker Avance II bay-500、200MHzでのBruker Avance I bay-200または500MHzでのVarian Inova/Varian 300/Varian 400により得る。エレクトロスプレー質量分析(ESI)は、移動相としてアセトニトリル/酢酸アンモニウム水

50

溶液を用い、Agilent MSD/B機器により行う。遊離原子衝撃質量分析（F A B M S）は、V G ZAB-2SE機器により行う。電界脱離質量分析（F D M S）は、VG 70SEまたはVarian MAT 731機器のいずれかを用いて行う。旋光度は、Perkin-Elmer 241偏光計により測定する。Waters Prep 500 LCにおけるクロマトグラフィー分離は一般に、本文に示す溶媒の線形濃度勾配を用いて行う。反応は一般に、薄層クロマトグラフィー（T L C）を用いて完了についてモニターする。薄層クロマトグラフィーは、E. Merck Kieselgel 60 F<sub>254</sub>プレート，5 cm X 10 cm, 厚さ0.25 mmを用いて行う。スポットは、U Vおよび化学的検出（プレートをモリブデン酸セリウムアンモニウム溶液 [10 % 硫酸水溶液 500 mL 中のモリブデン酸アンモニウム 75 g および硫酸セリウム（I V）4 g] に浸した後、ホットプレート上で加熱する）の組合せを用いて検出する。フラッシュクロマトグラフィーは、Stillら Still, KahnおよびMitra, J. Org. Chem., 43, 2923 (1978)に記載されているように行う。炭素、水素および窒素についての元素分析は、Control Equipment Corporation 440元素分析器により決定し、またはComplutense大学分析センター（Facultad de Farmacia, マドリッド, スペイン）により行う。融点は、Gallenkamp熱風浴融点装置またはBuchi融点装置のオーブングラスキャピラリーにより決定し、校正しない。

## 【0073】

本実施例に使用する略語、記号および用語は、次の意味を有する。

A c = アセチル

A n a l . = 元素分析

A T R = 減衰全内部反射

B n または B z 1 = ベンジル

B u = ブチル

B O C = t - プロキシカルボニル

c a l c d = 計算値

D<sub>2</sub>O = 重水

D C C = ジシクロヘキシルカルボジイミド

D C M = 1, 2 - ジクロロメタン

D I B A L - H = 水素化ジイソブチルアルミニウム

D M A P = 4 - ジメチルアミノピリジン

D M F = ジメチルホルムアミド

D M S O = ジメチルスルホキシド

D S C = 示差走査熱量測定

E D C = N - エチル - N' N' - ジメチルアミノプロピルカルボジイミド塩酸塩

E S = エレクトロスプレー

E t = エチル

E t O H = エタノール

F A B = 高速原子衝撃（質量分析）

F D M S = 電界脱離質量スペクトル

F T I R = フーリエ変換赤外分光分析

H O A t = 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール

H O B t = 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール

H P L C = 高速液体クロマトグラフィー

H R M S = 高分解能質量スペクトル

i - P r O H = イソプロパノール

I R = 赤外スペクトル

L = リットル

M e = メチル

M e O H = メタノール

M P L C = 中圧液体クロマトグラフィー

M p = 融点

10

20

30

40

50

M T B E = t - ブチルメチルエーテル  
 N B S = N - プロモスクシンイミド  
 N M R = 核磁気共鳴  
 P C - T L C = 分取用遠心分離薄層クロマトグラフィー  
 P h = フェニル  
 p . o . = 経口投与  
 i - P r = イソプロピル  
 ロッセル塩 = 酒石酸カリウムナトリウム  
 r t = 室温  
 S M = 出発物質 10  
 T B S = t e r t - ブチルジメチルシリル  
 T E A = トリエチルアミン  
 T e m p . = 温度  
 T F A = トリフルオロ酢酸  
 T H F = テトラヒドロフラン  
 T L C = 薄層クロマトグラフィー  
 t - B O C = t e r t - ブトキシカルボニル

## 【実施例】

## 【0074】

## 一般的手順A 20

アミンとN - B O C - ( L ) - アミノ酸のE D Cカップリング

出発アミノジアルキルエステル(反応式3、式i iの化合物)1.0当量を窒素雰囲気下、乾燥ジクロロメタン中にて懸濁する。対応するN - B O C - ( L ) - アミノ酸1.5~2.0当量、E D C 1.5~2.0当量、H O B t 1.5~2.0当量およびジメチルアミノピリジン(D M A P)0.1~0.2当量を続けて加える。特に明記されなければ、T L Cにより完了と判断するまで反応混合物を室温にて攪拌する。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および/または硫酸水素ナトリウム水溶液、ならびにブラインで続けて洗浄する。硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した後、粗製の残渣(式i iの化合物)を適切な溶離液(典型的には酢酸エチル/ヘキサン)を用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製する。 30

## 【0075】

## 一般的手順B

アミンとN - B O C - ( L ) - アミノ酸イソブチル無水物の無水物カップリング

対応するN - B O C - ( L ) - アミノ酸1.5当量の乾燥ジクロロメタン10mL溶液に、-20 窒素雰囲気下にてN - メチルモルホリン(N M M)1.5当量(ジクロロメタン1mL中)を加えた後、クロロギ酸イソブチル(I B C F)1.5当量(ジクロロメタン5mL中)を内部反応温度が-15 を超えない速度にて滴加する。得られた混合物を-20 にて30分間攪拌した後、(1S, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-(2'-アミノ-プロピオニルアミノ)-4-ヒドロキシ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸ジエチルエステル塩酸塩1.0当量の-20 ジクロロメタン10mL溶液を、内部反応温度が-15 を超えない速度にて加える。添加完了後、冷却バスを除去し、T L Cにより完了と判断するまで反応混合物を室温にて攪拌する。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、硫酸水素ナトリウム水溶液およびブラインで続けて洗浄する。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した後、粗製の残渣を適切な溶離液(典型的にはヘキサン/酢酸エチル)を用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製する。 40

## 【0076】

## 一般的手順C

N - B O C およびエステル保護基の連続的除去

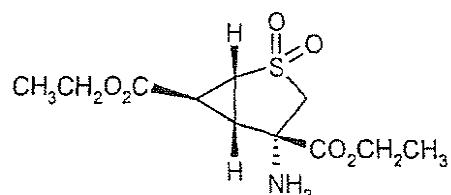
対応するN - B O C ジエステルペプチド誘導体(反応式2、式i iの化合物)1.0 50

当量を T H F / 2 . 5 N 水酸化リチウム 1 0 ~ 2 0 当量の 1 : 1 混液中、室温にて 4 時間にわたって攪拌する。反応物を水で希釈し、酢酸エチルで洗浄する。有機層を廃棄する。水相を 1 N 塩酸で pH 2 に調節し（抽出率を増強するために隨時、水相に塩化ナトリウムを加える）、N - B O C ジカルボン酸生成物（式 i v の化合物）を酢酸エチルで徹底的に抽出する。すべての有機抽出物を集め、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、減圧乾燥し、所望のカルボン酸生成物を泡沢状固体として得る。酢酸エチルに溶解し、0 まで冷却する。塩酸で飽和するまで反応混合物を無水塩酸ガスでバージする。得られた反応混合物を 0 にて 4 時間にわたって攪拌する。窒素雰囲気下ろ過することにより、または反応混合物を濃縮し、乾燥した後、酢酸エチルまたはジエチルエーテルで粉末化して濃縮し、白色粉状物を得ることにより、完全に脱保護されたペプチド誘導体（式 I の化合物）をその塩酸塩として単離する。場合により、残存する溶媒および過剰の塩酸を除去するために、生成物を水中にて再構成し、凍結させた後、凍結乾燥し、所望の塩酸塩生成物を得る。

## 【 0 0 7 7 】

## 製造例 1

( 1 R , 4 S , 5 S , 6 S ) - 4 - アミノ - 2 , 2 - ジオキソ - 2 <sup>6</sup> - チア - ピシク  
口 [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 4 , 6 - ジカルボン酸ジエチルエステル  
【 化 1 0 】



( 1 R , 4 S , 5 S , 6 S ) - 4 - アミノ - 2 , 2 - ジオキソ - 2 <sup>6</sup> - チア - ピシク  
口 [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 4 , 6 - ジカルボン酸 1 0 g ( 4 2 . 5 m m o l 、米国特許  
番号 5,688,826 ) の 2 B エタノール 1 0 0 m L スラリーに、室温にて塩化チオニル 1 5 .  
5 m L ( 2 1 2 . 6 m m o l ) を 2 0 分にわたって滴加した後、エタノール 4 0 m L です  
すいだ。スラリーを加熱還流し、一晩攪拌した。濃縮したアリコートの 500MHz <sup>1</sup>H NMR ( C  
D<sub>3</sub>OD ) による分析により、出発物質および中間体モノエステルが完全に消費されたことが  
示された。得られた溶液を室温まで冷却した後、濃縮し、ゼラチン状残渣を得た。酢酸エチル  
5 0 m L をゼラチン状物に加え、さらに濃縮し、固体を得た後、さらなる酢酸エチル  
9 4 m L で希釈した。1 5 % 炭酸ナトリウム水溶液 7 0 m L を手でかき混ぜながら混合物  
にゆっくり加えて徐々に溶解させ、最終 pH 7 . 9 5 を得た。得られた炭酸ナトリウム沈  
殿物をろ過した後、層を抽出した。水相を酢酸エチル ( 2 × 1 0 0 m L ) で逆抽出した。  
集めた有機抽出物をブライン ( 1 × 1 0 0 m L ) で洗浄し、乾燥（硫酸マグネシウム）し  
、ろ過し、減圧濃縮し、淡黄色油状物を得、これを凝固させ、標記化合物を灰白色固体 1  
1 . 7 1 g ( 9 5 % 収率 ) として得た。

## 【 0 0 7 8 】

## 再結晶

標記化合物 2 0 0 m g の酢酸エチル 8 0 0 μ L 中の混合物を 5 6 まで加熱し、このとき溶解が起こった。1 5 分間 5 6 にて攪拌した後、ヘプタン 1 m L を溶液に滴加した。加熱を止めた。溶液を 5 2 まで冷却し、このとき沈殿が起こった。冷却し、さらにヘプ  
タン 6 0 0 μ L で希釈した後、スラリーを形成した。得られたスラリーを室温にて 1 時間  
攪拌した後、ろ過し、ヘプタン ( 2 × 5 0 0 μ L ) で洗浄し、4 5 にて一晩乾燥し、標  
記化合物 1 4 5 m g ( 7 3 % 回収率 ) を白色固体として得た。

mp 80-83 .

[ ]<sup>25</sup><sub>D</sub> -57.7 ° ( c 1.04, CH<sub>3</sub>OH ).

500MHz <sup>1</sup>H NMR ( CD<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub> ) 4.31 ( q, 2H, J = 7.0Hz ), 4.20 ( m, 2H ), 3.78 ( d, 1H, J =  
15.0Hz ), 3.36 ( dd, 1H, J = 4.0, 7.0Hz ), 2.93 ( dd, 1H, J = 4.0, 7.0Hz ), 2.81 ( d,

10

20

30

40

50

1H, J = 15.0Hz), 2.46 (t, 1H, J = 4.0), 1.34 (t, 3H, J = 7.0), 1.30 (t, 3H, J = 7.0).

<sup>13</sup>C NMR (125MHz, CD<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub>) 171.68, 168.57, 63.26, 62.42, 59.96, 56.06, 43.78, 32.25, 22.49, 14.31, 14.25.

FTIR (ATR) 3364.15 (s), 1725.95 (s), 1304.91 (s), 1259.24 (s), 1200.84 (s), 1104.91 (s), 1022.99 (s), 896.45 (s), 851.21 (s) cm<sup>-1</sup>.

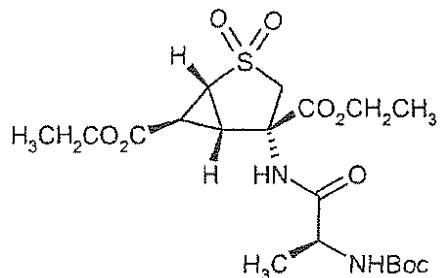
元素分析 C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>6</sub>Sとして計算値: C, 45.35; H, 5.88; N, 4.81. 実測値: C, 45.02; H, 5.75; N, 4.82.

### 【0079】

#### 製造例 2

(1R, 4S, 5S, 6S)-4-(2'S-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピオニルアミノ)-2,2-ジオキソ-2<sup>6</sup>-チア-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-4,6-ジカルボン酸ジエチルエステル

#### 【化11】



N-BOC-L-アラニン 43.52 g (230mmol) および N-メチルモルホリン 25.5 mL (232mmol) のジクロロメタン 457 mL 溶液に、-30 にて窒素雰囲気下、クロロギ酸イソブチル 30.4 mL (234mmol) を 10 分にわたって滴加した。得られた薄いスラリーを -25 ~ -30 にて 30 分間攪拌し、このとき (1R, 4S, 5S, 6S)-4-アミノ-2,2-ジオキソ-2<sup>6</sup>-チア-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-4,6-ジカルボン酸ジエチルエステル 63.90 g (219mmol、製造例 1) のジクロロメタン 213 mL 溶液を、反応温度が -25 を超えないように、25 分にわたって加えた。添加完了後、冷却バスを除去し、常温にて 60 分間攪拌し、このとき反応温度は 19 に達し、色は淡橙色を呈した。反応物を 1N 塩酸 350 mL で処理し、層を分離した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 × 350 mL) およびブライン (1 × 350 mL) で洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、ろ過し、減圧濃縮し、白色泡沫状物 105.2 g (104%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.62 (brs, 1H), 4.90 (brd, 1H, J = 7.1Hz), 4.34-4.10 (m, 6H), 3.39 (ddd, 1H, J = 7.2, 3.9, 1.0Hz), 3.00 (dd, 1H, J = 7.1, 3.9Hz), 2.90 (brd, 1H, J = 14.9Hz), 2.43 (t, 1H, J = 4.1Hz), 1.46 (s, 9H), 1.31 (m, 9H).

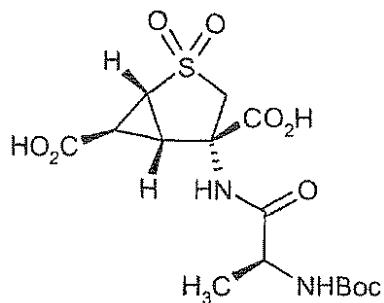
<sup>13</sup>C NMR (75MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 173.0, 168.6, 167.6, 80.9, 76.5, 63.3, 62.3, 59.9, 55.7, 42.8, 31.5, 28.2, 22.7, 16.6, 14.0, 13.9. MS (ES) m/z 461.0 [M-H]<sup>-</sup>.

### 【0080】

#### 製造例 3

(1R, 4S, 5S, 6S)-4-(2'S-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピオニルアミノ)-2,2-ジオキソ-2<sup>6</sup>-チア-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-4,6-ジカルボン酸

## 【化12】



10

(1R,4S,5S,6S)-4-(2'S-tert-butylsulfonyl)-2,2-dioxo-2,3-dihydro-1H-thiopyran-6-carboxylic acid (181.4 g (392 mmol, 理論値、製造例2) の THF 292 mL 溶液に、室温にて 2N 水酸化ナトリウム 490 mL (980 mmol) を加えた。二相混合物を室温にて 1.25 時間激しく攪拌させ、このとき反応物は均一であった。混合物を酢酸エチル 490 mL で希釈し、層を分離した。水相を酢酸エチル 490 mL で希釈し、混合物の pH を濃塩酸で 1.5 まで低下させた。層を分離し、水層を酢酸エチル 245 mL で逆抽出した。集めた有機層を乾燥 (硫酸ナトリウム) し、ろ過し、濃縮し、標記化合物を白色泡沫状物 167.9 g (105%) として得た。この物質を特性付けせずに実施例1および2に用いた。

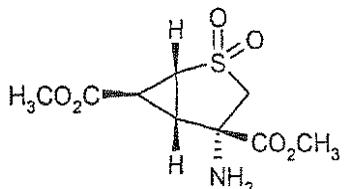
20

## 【0081】

## 製造例4

(1R,4S,5S,6S)-4-アミノ-2,2-ジオキソ-2<sup>6</sup>-チア-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-4,6-ジカルボン酸ジメチルエステル

## 【化13】



30

塩化チオニル 6.2 mL (85.0 mmol) を急速に攪拌している (1R,4S,5S,6S)-4-アミノ-2,2-ジオキソ-2<sup>6</sup>-チア-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-4,6-ジカルボン酸 10.0 g (42.5 mmol, 米国特許番号5,688,826) の MeOH 170 mL (5) 懸濁液に滴加した。添加完了後、反応混合物を室温までゆっくり昇温させ、次いで 48 時間還流下、昇温した。揮発物を減圧下除去し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 200 mL および酢酸エチル 400 mL で分液した。層を分離し、水層を酢酸エチル (2×それぞれ 400 mL) で抽出した。集めた有機層を炭酸カリウムで乾燥し、減圧下濃縮し、標記化合物 8.10 g (30.8 mmol) を 72% 収率にて得た。

40

$[\alpha]^{23}_{\text{D}} = -84^\circ (\text{c} = 0.5, \text{MeOH})$ .

元素分析  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_6\text{S}$  として計算値: C, 41.06; H, 4.98; N, 5.32. 実測値: C, 40.94; H, 4.93; N, 5.30.

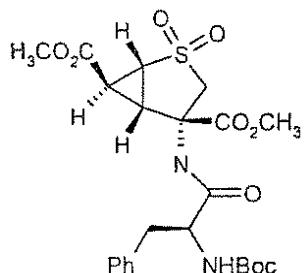
MS (ES)  $m/z$  264.0 [ $\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 【0082】

## 製造例5

(1R,4S,5S,6S)-4-(2'S-tert-butylsulfonyl)-2,2-dioxo-2,3-dihydro-1H-thiopyran-6-carboxylic acid (181.4 g (392 mmol, 理論値、製造例2) の THF 292 mL 溶液に、室温にて 2N 水酸化ナトリウム 490 mL (980 mmol) を加えた。二相混合物を室温にて 1.25 時間激しく攪拌させ、このとき反応物は均一であった。混合物を酢酸エチル 490 mL で希釈し、混合物の pH を濃塩酸で 1.5 まで低下させた。層を分離し、水層を酢酸エチル 245 mL で逆抽出した。集めた有機層を乾燥 (硫酸ナトリウム) し、ろ過し、濃縮し、標記化合物を白色泡沫状物 167.9 g (105%) として得た。この物質を特性付けせずに実施例1および2に用いた。

## 【化14】



商業的に入手可能な N - BOC - ( L ) - フェニルアラニンおよび ( 1 R , 4 S , 5 S , 6 S ) - 4 - アミノ - 2 , 2 - ジオキソ - 2 <sup>6</sup> - チア - ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 4 , 6 - ジカルボン酸ジメチルエステル ( 製造例 4 ) を用いて一般的手順 A により製造した。反応混合物を一晩還流した。 P C - T L C 、 4 mm 二酸化ケイ素ローター、 ( 1 0 % 酢酸エチル / ヘキサン ~ 1 0 0 % 酢酸エチル ) により精製した。白色泡沫状物の収率 0 . 8 5 g ( 8 8 % 、 1 . 6 7 m m o l ) 。 10

[ ]<sup>23</sup>D = -35.2° ( c = 0.45, CHCl<sub>3</sub> ).

<sup>1</sup>H NMR ( 300MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 1.43 ( 9H, s ), 2.38-2.40 ( 1H, m ), 2.86 ( 1H, d, J = 15.0Hz ), 2.91 ( 1H, dd, J = 4.4, 7.3Hz ), 3.04 ( 2H, d, J = 7.3Hz ), 3.35-3.39 ( 1H, m ), 3.77 ( 3H, s ), 3.84 ( 3H, s ), 4.11 ( 1H, d, J = 14.3 ), 4.30 ( 1H, app. q, J = 7.3 ), 4.96 ( 1H, bd, J = 6.6Hz ), 6.96 ( 1H, bs ), 7.22-7.36 ( 5H, m ). 20

元素分析 C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>ON<sub>2</sub>O<sub>9</sub>S · 0.1H<sub>2</sub>O として計算値： C, 53.92; H, 5.94; N, 5.47. 実測値： C, 53.62; H, 5.90; N, 5.28.

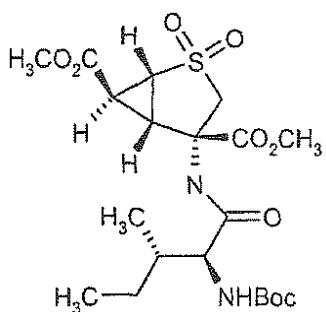
MS ( ES ) m/z 509.16 [M-H]<sup>-</sup>; 411.2 [M-Boc]<sup>+</sup>.

## 【0083】

## 製造例 6

( 1 R , 4 S , 5 S , 6 S ) - 4 - ( 2 ' S - t e r t - プトキシカルボニルアミノ - 3 ' S - メチル - ペンタノイルアミノ ) - 2 , 2 - ジオキソ - 2 <sup>6</sup> - チア - ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 4 , 6 - ジカルボン酸ジメチルエステル

## 【化15】



商業的に入手可能な N - BOC - ( L ) - イソロイシンおよび ( 1 R , 4 S , 5 S , 6 S ) - 4 - アミノ - 2 , 2 - ジオキソ - 2 <sup>6</sup> - チア - ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 4 , 6 - ジカルボン酸ジメチルエステル ( 製造例 4 ) を用いて一般的手順 A により製造した。反応混合物を一晩還流した。 P C - T L C 、 4 mm 二酸化ケイ素ローター、 ( 1 0 % 酢酸エチル / ヘキサン ~ 1 0 0 % 酢酸エチル ) により精製した。白色泡沫状物の収率 0 . 7 5 g ( 8 3 % 、 1 . 5 7 m m o l ) 。 30

[ ]<sup>23</sup>D = -32.65° ( c = 0.49, CHCl<sub>3</sub> ).

<sup>1</sup>H NMR ( 300MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 0.91 ( 3H, t, J = 7.3Hz ), 0.93 ( 3H, d, J = 6.6Hz ), 1.10-1.18 ( 1H, m ), 1.46 ( 9H, s ), 1.42-1.52 ( 1H, m ), 1.81-1.86 ( 1H, bm ), 2.51 ( 1H, t, J = 4.0Hz ), 2.95 ( 1H, d, J = 15.0Hz ), 3.06 ( 1H, dd, J = 4.4, 7.3Hz ), 3.43 ( 3H, d d, J = 3.7, 7.0Hz ), 3.78 ( 3H, s ), 3.85 ( 3H, s ), 3.82-3.90 ( 1H, m ), 4.20 ( 1H, d, J = 14.7Hz ), 4.94 ( 1H, d, J = 8.4Hz ), 7.19 ( 1H, bs ). 40

元素分析 C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>Sとして計算値: C, 50.41; H, 6.77; N, 5.88. 実測値: C, 50.32; H, 6.92; N, 5.76.

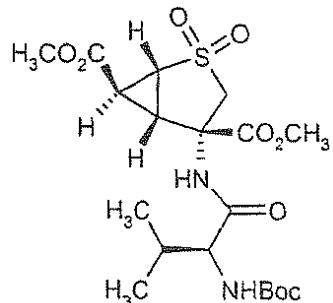
MS (ES) m/z 475.1 [M-H]<sup>-</sup>.

【0084】

製造例 7

(1R, 4S, 5S, 6S)-4-(2'S-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3'-メチル-ブチリルアミノ)-2, 2-ジオキソ-2<sup>6</sup>-チア-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-4, 6-ジカルボン酸ジメチルエステル

【化16】



商業的に入手可能なN-BOC-(L)-バリンおよび(1R, 4S, 5S, 6S)-4-アミノ-2, 2-ジオキソ-2<sup>6</sup>-チア-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-4, 6-ジカルボン酸ジメチルエステル(製造例4)を用いて一般的な手順Aにより製造した。反応混合物を一晩還流した。PC-TLC、4 mmニ酸化ケイ素ローター、(10%酢酸エチル/ヘキサン~100%酢酸エチル)により精製した。白色泡状物の収率0.41g(47%、0.89mmol)。

[ ]<sup>23</sup><sub>D</sub> = -35.36° (c = 0.51, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.93 (3H, d, J = 7.0Hz), 0.96 (3H, d, J = 6.6Hz), 1.46 (9H, s), 2.06-2.13 (1H, m), 2.50 (1H, t, J = 4.0Hz), 2.94 (1H, d, J = 15.0Hz), 3.04 (1H, dd, J = 4.4, 7.3Hz), 3.43 (1H, dd, J = 3.3, 6.6), 3.78 (3H, s), 3.80-3.86 (1H, m), 3.86 (3H, s), 4.24 (1H, d, J = 15.0Hz), 4.94 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.15 (1H, bs).

元素分析 C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>Sとして計算値: C, 49.34; H, 6.54; N, 6.06. 実測値: C, 49.33; H, 6.44; N, 6.05.

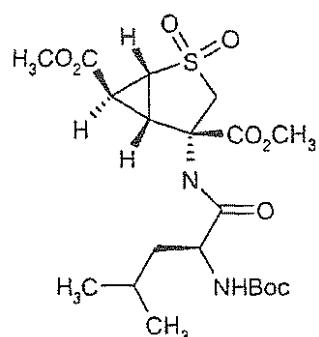
MS (ES) m/z 461.2 [M-H]<sup>-</sup>

【0085】

製造例 8

(1R, 4S, 5S, 6S)-4-(2'S-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4'-メチル-ペントノイルアミノ)-2, 2-ジオキソ-2<sup>6</sup>-チア-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-4, 6-ジカルボン酸ジメチルエステル

【化17】



商業的に入手可能なN-BOC-(L)-ロイシン-水和物および(1R, 4S, 5S, 6S)-4-アミノ-2, 2-ジオキソ-2<sup>6</sup>-チア-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-4, 6-ジカルボン酸ジメチルエステル

10

20

30

40

50

サン - 4 , 6 - ジカルボン酸ジメチルエステル(製造例4)を用いて一般的手順Aにより製造した。反応混合物を一晩還流した。P C - T L C、4 mm二酸化ケイ素ローター、(10%酢酸エチル/ヘキサン~100%酢酸エチル)により精製した。白色泡沫状物の収率0.85g(94%、1.78mmol)。

[ $\beta$ ]<sup>23</sup><sub>D</sub> = -46.15°(c = 1.04, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.92 (3H, d, J = 6.2Hz), 0.95 (3H, d, J = 6.6Hz), 1.47 (9H, s), 1.42-1.47 (1H, m), 1.63-1.67 (1H, m), 2.46 (1H, t, J = 3.7Hz), 2.87 (1H, d, J = 15.0Hz), 3.04 (1H, dd, J = 4.4, 7.3Hz), 3.41 (1H, dd, J = 3.7, 7.0), 3.78 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.00-4.05 (1H, m), 4.20 (1H, d, J = 15.0Hz), 4.75 (1H, d, J = 6.6Hz), 7.43 (1H, bs). 10

元素分析 C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>Sとして計算値: C, 50.41; H, 6.77; N, 5.88. 実測値: C, 50.30; H, 6.82; N, 5.75.

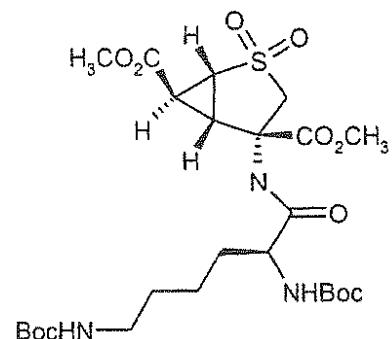
MS (ES) m/z 475.2 [M-H]<sup>-</sup>.

### 【0086】

製造例9

(1R, 4S, 5S, 6S)-4-(2'S, 6')-ビス-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ヘキサノイルアミノ)-2, 2-ジオキソ-2<sup>6</sup>-チア-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-4, 6-ジカルボン酸ジメチルエステル

### 【化18】



商業的に入手可能なN-BOC-Lys(BOC)-OHおよび(1R, 4S, 5S, 6S)-4-アミノ-2, 2-ジオキソ-2<sup>6</sup>-チア-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-4, 6-ジカルボン酸ジメチルエステル(製造例4)を用いて一般的手順Aにより製造した。反応混合物を一晩還流した。P C - T L C、4 mm二酸化ケイ素ローター、(10%酢酸エチル/ヘキサン~100%酢酸エチル)により精製した。白色泡沫状物の収率1.04g(93%、1.76mmol)。

[ $\beta$ ]<sup>23</sup><sub>D</sub> = -32.0°(c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.44 (9H, s), 1.46 (9H, s), 1.39-1.53 (3H, m), 1.56-1.65 (1H, m), 1.77-1.84 (2H, m), 2.50 (1H, t, J = 4.4Hz), 2.98-3.20 (4H, m), 3.42 (1H, dd, J = 3.7, 7.0Hz), 3.76 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.01 (1H, dd, J = 7.7, 13.2Hz), 4.09-4.19 (1H, m), 4.71 (1H, t, J = 7.3Hz), 5.13 (1H, bs), 7.59 (1H, bs).

元素分析 C<sub>25</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>11</sub>Sとして計算値: C, 50.75; H, 6.98; N, 7.10. 実測値: C, 50.36; H, 6.99; N, 6.87. 40

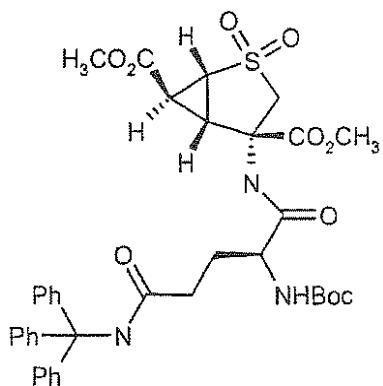
MS (ES) m/z 590.2 [M-H]<sup>-</sup>.

### 【0087】

製造例10

(1R, 4S, 5S, 6S)-4-[2'S-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4'--(トリチルカルバモイル)ブチリルアミノ]-2, 2-ジオキソ-2<sup>6</sup>-チア-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-4, 6-ジカルボン酸ジメチルエステル

## 【化19】



10

商業的に入手可能なN-BOC-(L)-グルタミン(Trt)-OHおよび(1R, 4S, 5S, 6S)-4-アミノ-2, 2-ジオキソ-2<sup>6</sup>-チア-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-4, 6-ジカルボン酸ジメチルエステル(製造例4)を用いて一般的の手順Aにより製造した。反応混合物を一晩還流した。PC-TLC、4mm二酸化ケイ素ローター、(10%酢酸エチル/ヘキサン~100%酢酸エチル)により精製した。白色泡沫状物の収率0.53g(48%、0.72mmol)。

[ ]<sup>23</sup>D = -8.0°(c = 0.50, MeOH).

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.42 (9H, s), 1.83-1.88 (1H, m), 2.03-2.18 (1H, m), 2.16 (1H, t, J = 4.0Hz), 2.57-2.64 (1H, m), 2.60 (1H, d, J = 15.0Hz), 2.64-2.80 (1H, m), 2.88 (1H, dd, J = 4.4, 7.3Hz), 3.26 (1H, dd, J = 4.0, 7.0Hz), 3.47 (3H, s), 3.76-3.90 (1H, m), 3.81 (3H, s), 4.05 (1H, d, J = 15.0Hz), 5.47 (1H, bs), 7.02 (1H, bs), 7.20-7.35 (1H, m), 8.68 (1H, bs).

20

元素分析 C<sub>38</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>Sとして計算値: C, 62.20; H, 5.91; N, 5.73. 実測値: C, 61.83; H, 6.09; N, 5.57.

MS (ES) m/z 731.9 [M-H]<sup>-</sup>;

HRMS C<sub>38</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>S [M+Na]<sup>+</sup>として計算値, 756.2567. 実測値, 756.2585.

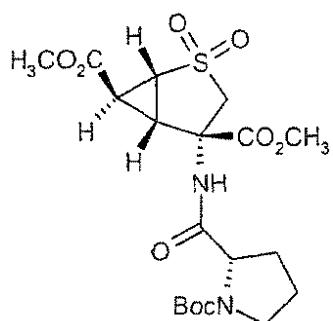
## 【0088】

## 製造例11

(1R, 4S, 5S, 6S)-4-[[(1'-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2'-S-カルボニル)アミノ]-2, 2-ジオキソ-2<sup>6</sup>-チア-ビシクロ[3.1.0.]ヘキサン-4, 6-ジカルボン酸ジメチルエステル

30

## 【化20】



40

商業的に入手可能なBOC-(L)-プロリン0.61g(2.9mmol)および(1R, 4S, 5S, 6S)-4-アミノ-2, 2-ジオキソ-2<sup>6</sup>-チア-ビシクロ[3.1.0.]ヘキサン-4, 6-ジカルボン酸ジメチルエステル0.5g(1.9mmol、製造例4)を用いて一般的の手順Aにより製造した。PC-TLC(酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、標記化合物0.87g(99.2%)を得た。

[ ]<sup>23</sup>D = -61.2 (c=0.49, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.51 (9H, s), 1.75-1.98 (3H, m), 2.35-2.5 (2H, m), 2.84 (1H, d, J=14.7Hz), 2.9-3.03 (1H, m), 3.25-3.4 (1H, m), 3.3-4.1 (2H, m), 3.76 (3

50

H, s), 3.86 (3H, s), 4.14-4.31 (2H, m), 8.66 (1H, s).

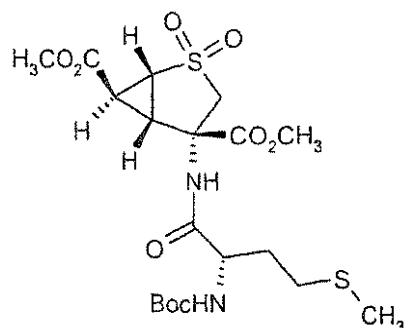
MS (ES) m/z 459.2 [M-1]<sup>-</sup>.

### 【0089】

#### 製造例 12

(1R, 4S, 5S, 6S)-4-[2'S-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4'-メチルスルファニル-ブチリルアミノ]-2, 2-ジオキソ-2<sup>6</sup>-チア-ビシクロ[3.1.0.]ヘキサン-4, 6-ジカルボン酸ジメチルエステル

### 【化21】



10

商業的に入手可能なBOC-(L)-メチオニン0.71g(2.9mmol)および(1R, 4S, 5S, 6S)-4-アミノ-2, 2-ジオキソ-2<sup>6</sup>-チア-ビシクロ[3.1.0.]ヘキサン-4, 6-ジカルボン酸ジメチルエステル0.5g(1.9mmol、製造例4)を用いて一般的の手順Aにより製造した。PC-TLC(酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、標記化合物0.85g(90.5%)を得た。

[ ]<sup>23</sup>D = -20.4 (c=0.49, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.46 (9H, s), 1.69 (1H, s), 1.8-2.05 (2H, m), 1.9-2.0 (1H, m), 1.95-2.3 (3H, bs), 2.0-2.2 (1H, m), 2.4-2.8 (2H, m), 2.48 (1H, t, J=4.0Hz), 2.58 (1H, bs), 2.92 (1H, d, J=14.7Hz), 3.01 (1H, dd, J=4.4, 7.0Hz), 3.42 (1H, dd, J=3.7, 7.3Hz), 3.78 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.22-4.24 (2H, m), 5.06 (1H, d, J=7.7Hz), 7.27 (1H, s).

MS (ES) m/z 493.1 [M-1]<sup>-</sup>.

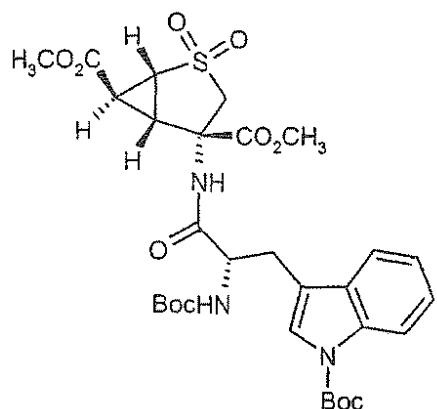
### 【0090】

30

#### 製造例 13

(1R, 4S, 5S, 6S)-4-[2'S-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3'--(1-tert-ブトキシカルボニル-1H-インドール-3-イル)プロピオニルアミノ]-2, 2-ジオキソ-2<sup>6</sup>-チア-ビシクロ[3.1.0.]ヘキサン-4, 6-ジカルボン酸ジメチルエステル

### 【化22】



40

商業的に入手可能なBOC-(L)-トリプトファン(BOC)1.1g(2.8mmol)および(1R, 4S, 5S, 6S)-4-アミノ-2, 2-ジオキソ-2<sup>6</sup>-チア-ビシクロ[3.1.0.]ヘキサン-4, 6-ジカルボン酸ジメチルエステル0.5g

50

(1.9 mmol、製造例4)を用いて一般的手順Aにより製造した。P C - T L C (酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、標記化合物0.7g(56.7%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.44 (9H, s), 1.67 (9H, s), 2.37 (1H, bs), 2.86 (1H, d, J=15.0Hz), 2.88 (1H, t, J=4.4Hz), 3.15 (2H, d, J=6.6Hz), 3.39 (1H, dd, J=3.7, 7.0Hz), 3.73 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.18 (1H, d, J=14.7Hz), 4.37-4.44 (1H, m), 5.01 (1H, bd, J=8.1Hz), 7.11 (1H, bs), 7.25-7.59 (4H, m), 8.14 (1H, bd, J=8.4Hz). [ ]<sup>23</sup>D = -19.6 (c=0.51, CHCl<sub>3</sub>).

元素分析 C<sub>30</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>11</sub>S・1.0C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>として計算値: C, 55.35; H, 6.42; N, 5.70. 実測値: C, 54.98; H, 6.09; N, 6.07.

HRMS C<sub>30</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>11</sub>Na<sub>1</sub>Sとして計算値, 672.2203. 実測値, 672.2180.

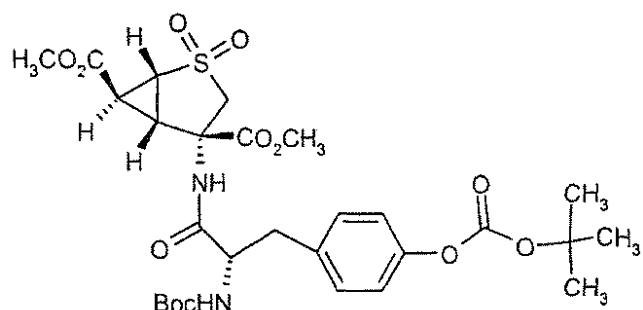
10

### 【0091】

#### 製造例14

(1R, 4S, 5S, 6S)-4-[2'S-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3'--(4-tert-ブトキシカルボニルオキシ-フェニル)プロピオニルアミノ]-2,2-ジオキソ-2<sup>6</sup>-チア-ビシクロ[3.1.0.]ヘキサン-4,6-ジカルボン酸ジメチルエステル

### 【化23】



20

商業的に入手可能な2S-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-tert-ブトキシカルボニルオキシ-フェニル)プロピオン酸1.1g(2.9mmol)および(1R, 4S, 5S, 6S)-4-アミノ-2,2-ジオキソ-2<sup>6</sup>-チア-ビシクロ[3.1.0.]ヘキサン-4,6-ジカルボン酸ジメチルエステル0.5g(1.9mmol、製造例4)を用いて一般的手順Aにより製造した。P C - T L C (酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、標記化合物0.94g(79.0%)を得た。

30

[ ]<sup>23</sup>D = +4 (c=1.00, CH<sub>3</sub>OH).

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.44 (9H, s), 1.56 (9H, s), 2.44 (1H, t, J=4.0Hz), 2.88 (1H, d, J=14.7Hz), 2.98 (1H, dd, J=4.4, 7.3Hz), 3.04 (2H, d, J=7.3Hz), 3.38 (1H, dd, J=4.0, 7.3Hz), 3.77 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.11 (1H, d, J=14.3Hz), 4.22-4.29 (1H, app q, J=7.3Hz), 4.92 (1H, bd, J=7.7Hz), 7.07 (1H, bs), 7.1-7.26 (4H, m)

HRMS C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>Naとして計算値, 649.2043. 実測値, 649.2001.

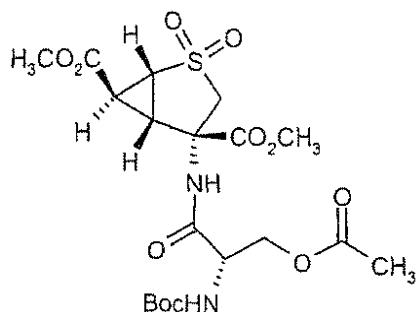
### 【0092】

40

#### 製造例15

(1R, 4S, 5S, 6S)-4-(3'-アセトキシ-2'S-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピオニル)アミノ-2,2-ジオキソ-2<sup>6</sup>-チアビシクロ[3.1.0.]ヘキサン-4,6-ジカルボン酸ジメチルエステル

## 【化24】



10

3 - アセトキシ - 2 S - (tert - プトキシカルボニルアミノ) プロピオン酸 0 . 2 5 g (1 . 0 mmol、製造例44) および (1R, 4S, 5S, 6S) - 4 - アミノ - 2 , 2 - ジオキソ - 2 <sup>6</sup> - チア - ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 4 , 6 - ジカルボン酸ジメチルエステル 0 . 2 g (0 . 8 mmol、製造例4) を用い、D M A P を用いずに、一般的手順Aにより製造した。P C - T L C (酢酸エチル / ヘキサン) を用いて精製し、標記化合物 0 . 19 g (48 . 2 %) を得た。

[ ]<sup>23</sup><sub>D</sub> = -24 (c=1.0, CH<sub>3</sub>OH).

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.47 (9H, s), 2.10 (3H, s), 2.51 (1H, t, J=4.4Hz), 2.99 -3.07 (2H, m), 3.43 (1H, dd, J=4.0, 7.3Hz), 3.77 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.14-4.40 (4H, m), 5.29 (1H, bd, J=7.3Hz), 7.64 (1H, bs).

20

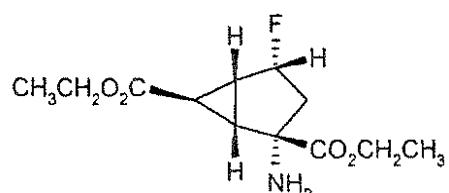
HRMS C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub>SNaとして計算値, 515.1312. 実測値, 515.1305.

## 【0093】

## 製造例16

(1R, 2S, 4R, 5R, 6R) - 2 - アミノ - 4 - フルオロビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボン酸ジエチルエステル

## 【化25】



30

(1R, 2S, 4R, 5R, 6R) - 2 - アミノ - 4 - フルオロビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボン酸 14 . 45 g (71 . 12 mmol、米国特許番号5, 958, 960) の無水エタノール 202 mL スラリーに、室温にて塩化チオニル 26 mL (356 mmol) を 20 分にわたって滴加した。スラリーを加熱還流し、3 時間攪拌した。室温まで冷却し、一晩攪拌した。得られた溶液を減圧濃縮し、残渣を得た後、酢酸エチル 136 mL で希釈し、15 分間手でかき混ぜながら最終 pH が 10 となるように 10 % 炭酸ナトリウム水溶液 306 mL で処理した。層を分離し、水層を酢酸エチル (1 x 136 mL) で洗浄した。集めた有機抽出物をブライン (1 x 136 mL) で洗浄し、乾燥 (硫酸マグネシウム) し、ろ過し、減圧濃縮し、標記化合物を白色固体 17 . 07 g (93 %) を得た。

40

[ ]<sup>23</sup><sub>D</sub> = +20.37 ° (c = 1.1, MeOH).

m.p. = 64-66 .

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.28 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.31 (3H, t, J = 6.8Hz), 1.34-1.45 (1H, m), 1.85 (2H, bs), 2.17-2.21 (2H, m), 2.32-2.34 (1H, m), 2.49 (1H, dd, J = 7.8, 14.1Hz), 4.24 (2H, dq, J = 1.5, 7.3Hz), 5.33-5.52 (1H, m).

元素分析 C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>FNO<sub>4</sub>として計算値: C, 55.59; H, 7.00; N, 5.40. 実測値: C, 55.29; H, 6.75; N, 5.45.

MS (ES) m/z 実測値 260.3 [M+H]<sup>+</sup>.

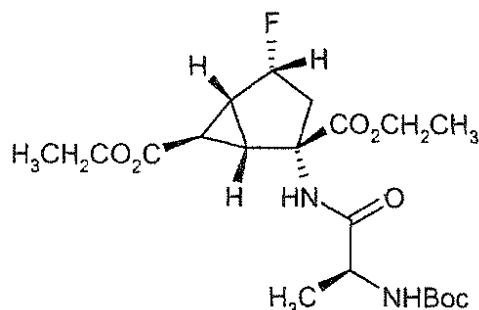
50

## 【0094】

## 製造例 17

(1R, 2S, 4R, 5R, 6R)-2-[2'-S-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピオニル]アミノ-4-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸ジエチルエステル

## 【化26】



10

N-BOC-L-アラニン 38.62 g (204 mmol) のジクロロメタン 396 mL 溶液に、-22 室素雰囲気下 N-メチルモルホリン 22.44 mL (204 mmol)、次いでクロロギ酸イソブチル 26.48 mL (204 mmol) を、反応温度が -18 を超えないように、15 分にわたって滴加した。得られた薄いスラリーを -20 にて 30 分間攪拌し、このとき (1R, 2S, 4R, 5R, 6R)-2-アミノ-4-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸ジエチルエステル 49.46 g (191 mmol、製造例 16) のジクロロメタン 247 mL 溶液を、反応温度が -16 を超えないように、40 分にわたって加えた。添加完了後、反応物を冷却バスから取り出し、常温にて 70 分間攪拌し、このとき反応温度は 15 に達し、色は淡橙色を呈した。反応物を 1N 塩酸 408 mL で処理し、5 分間攪拌した後、層を分離した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 × 408 mL) で洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、ろ過し、減圧濃縮し、白色泡状物 88.16 g を得た。

元素分析 C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>7</sub> · 0.1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> として計算値: C, 55.00; H, 7.16; N, 6.38. 実測値: C, 55.18; H, 7.18; N, 6.49.

MS (ES) m/z 431.3 [M+H]<sup>+</sup>, 331.2 [M+H-Boc]<sup>+</sup>.

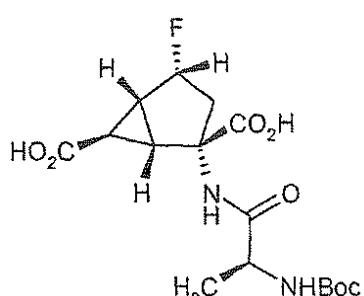
30

## 【0095】

## 製造例 18

(1R, 2S, 4R, 5R, 6R)-2-[2'-S-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピオニル]アミノ-4-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸

## 【化27】



40

(1R, 2S, 4R, 5R, 6R)-2-[2'-S-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピオニル]アミノ-4-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸ジエチルエステル 88.16 g (191 mmol、製造例 17) の THF 238 mL 溶液に、室温にて 2N 水酸化ナトリウム 238 mL (477 mmol) を加えた。二相混合物を室温にて 2.5 時間激しく攪拌し、このとき反応物は均一であった。混合物を t-ブチルメチルエーテル 238 mL で希釈し、次いで層を混合し、分離した。さ

50

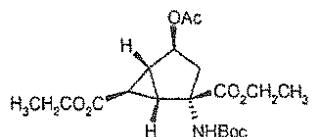
らに、水層を水 238 mL で希釈し、ろ過し、粒子状物質を除去した。溶液を濃塩酸 42.9 mL (515 mmol) で 30 分かけて処理し、次いで場合により、標記化合物で種晶添加し、1 時間攪拌した。得られたスラリーをろ過し、水 (2 × 100 mL) で洗浄し、45 ℃ にて 40 時間減圧乾燥し、標記化合物を白色固体 72.2 g として得た。固体の一部 69.5 g をアセトン 490 mL で 1 時間攪拌し、濁った溶液を得、ろ過し、アセトン (2 × 100 mL) で洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、白色泡沢状物を得、これをさらに 45 ℃ にて 16 時間減圧乾燥し、標記化合物 61.8 g (86%、12% w t / w t アセトンを修正) を得た。この物質を実施例 14 ~ 18 に特性付けせずに用いた。

## 【0096】

製造例 19

(1S, 2S, 4S, 5R, 6R)-4-アセチルオキシ-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸ジエチルエステル

## 【化28】



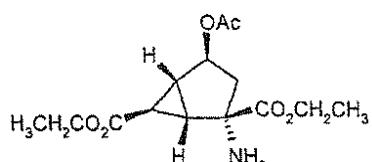
(1S, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸ジエチルエステル 1.50 g (4.20 mmol、米国特許番号5958960)、ピリジン 0.365 mL (4.62 mmol) および DMAPO 0.513 g (4.20 mmol) のジクロロメタン 40 mL 溶液に、窒素雰囲気下、無水酢酸 0.514 mL (5.0 mmol) を加えた。室温にて 16 時間攪拌し、ジクロロメタンで希釈し、10% クエン酸水溶液 50 mL に注いだ。有機層を水 50 mL およびブライン 50 mL で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、標記化合物を白色固体 1.295 g (75%) として得た。  
LCMS: m/z 400 [M+H]<sup>+</sup> および m/z 300 [M+H-CO<sub>2</sub>tBu]<sup>+</sup> 室温にて 1.39 分.

## 【0097】

製造例 20

(1S, 2S, 4S, 5R, 6R)-4-アセチルオキシ-2-アミノビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸ジエチルエステル

## 【化29】



(1S, 2S, 4S, 5R, 6R)-4-アセチルオキシ-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸ジエチルエ斯特ル 1.25 g (3.13 mmol、製造例 19) を 95% TFA / デシメタノン 60 mL 溶液に溶解し、窒素雰囲気下室温にて 5 分間攪拌した。この後、TFA / デシメタノンを減圧留去した。粗生成物を炭酸水素ナトリウム 1.00 g / デシメタノン 50 mL の懸濁液に溶解し、30 分間攪拌した。懸濁液をろ過し、デシメタノン (3 × 25 mL) で洗浄し、減圧濃縮し、生成物を黄色油状物 916 mg (98%) として得た。  
LCMS: m/z 300 [M+H]<sup>+</sup> 室温にて 0.92 分.

## 【0098】

製造例 21

(1S, 2S, 4S, 5R, 6R)-4-アセチルオキシ-2-[2'S-(tert-ブトキシカルボニル)アミノプロピオニル]アミノビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸ジエチルエ斯特ル

10

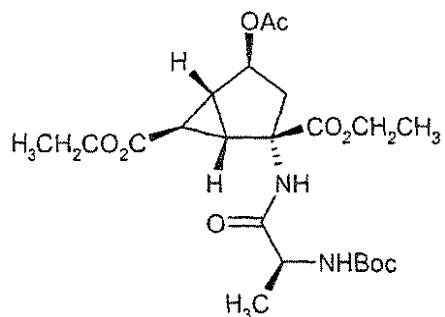
20

30

40

50

## 【化30】



10

(1S, 2S, 4S, 5R, 6R)-4-アセチルオキシ-2-アミノビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸ジエチルエステル 0.80 g (1.94 mmol) 1、製造例20) および BOC-L-Ala 0.477 g (2.52 mmol) の無水ジクロロメタン 50 mL 懸濁液に、窒素雰囲気下、EDC 0.519 g (2.72 mmol) 、HOBT 0.314 g (2.32 mmol) 、触媒量の DMAP 0.024 g (0.19 mmol) およびトリエチルアミン 1.08 mL (7.76 mmol) を続けて加えた。室温にて約15分間攪拌した後、初めの白色懸濁物が完全に溶解した。反応物を16時間攪拌し、ジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 50 mL、1.0 N 塩酸水溶液 (3 × 20 mL) および飽和ブライン溶液 40 mL で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた粗製のアミドを酢酸エチルおよびヘキサンの(4:1)混液を溶離液として用いたカラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物を白色固体 638 mg (75%) として得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD)<sup>\*</sup>: 5.05 (1H, d, 5.7Hz), 4.09 (2H, q, 7.3Hz), 4.02 (2H, q, 7.3Hz), 4.01-3.94 (1H, m), 2.65-2.59 (2H, m), 2.38 (1H, d, 14Hz), 2.10-2.03 (3H, m), 1.91 (3H, s), 1.78 (1H, dd, 5.9Hz, 16Hz), 1.59 (1H, br s), 1.34 (9H, s), 1.16 (6H, 2x t, 7.3Hz);

\* 注 NMR により観察されない交換可能なプロトン = 2

LCMS: m/z 471 [M+H]<sup>+</sup> および m/z 371 [M+H-CO<sub>2</sub>tBu]<sup>+</sup> 室温にて1.30分.

R<sub>f</sub> 0.50 (80% 酢酸エチル:ヘプタン).

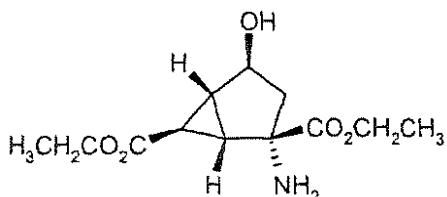
## 【0099】

30

## 製造例22

(1S, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-アミノ-4-ヒドロキシ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸ジエチルエステル

## 【化31】



40

(1S, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキシ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸ジエチルエステル 5.0 g (14.0 mmol)、米国特許番号5958960) の酢酸エチル溶液を 0 度まで冷却した。無水塩酸(ガス)を飽和するまで溶液中にバブリングさせ、0.5 時間攪拌した。反応物を室温まで昇温し、1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、酢酸エチルおよび水で分液した。水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で処理し、酢酸エチルで抽出した。有機物を炭酸カリウムで乾燥し、白色固体 2.2 g (59.7%) を得た。

[ ]<sup>23</sup>D = -30.8 (c=0.52, CH<sub>3</sub>OH).

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.26 (3H, t, J=7.33Hz), 1.36 (3H, t, 7.33Hz), 1.60 (1H, dd, J=5.87, 15.40Hz), 1.64 (1H, t, J=2.93Hz), 2.27 (2H, bs), 2.15-2.29 (3H, m),

50

3.93 (1H, bs), 4.13 (2H, q, J=6.97Hz), 4.27-4.36 (3H, m).

元素分析  $C_{12}H_{19}NO_5$  として計算値: C, 56.02; H, 7.44; N, 5.44. 実測値: C, 55.75; H, 7.36; N, 5.40.

MS (ES) m/z 258.1 [M+H]<sup>+</sup>.

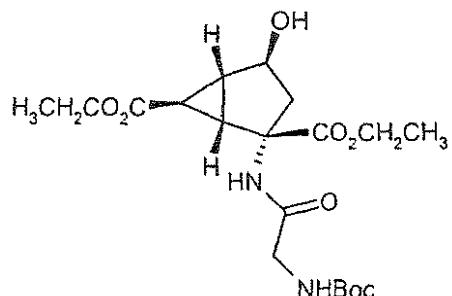
### 【0100】

#### 製造例 23

(1S, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-(2'-tert-ブトキシカルボニルアミノ-アセチルアミノ)-4-ヒドロキシ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸ジエチルエステル

### 【化32】

10



BOC-グリシン 458 mg (2.62 mmol, Aldrich) および (1S, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-アミノ-4-ヒドロキシ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸ジエチルエステル 450 mg (1.75 mmol、製造例 22) を用いて一般的手順 A により製造した。ヘキサン / 酢酸エチル 50 / 50 ~ 20 / 80 の濃度勾配で溶出したシリカ 35 g 上にて精製した。

収率: 560 mg (77%)

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.28 (3H, t, J=7.3Hz), 1.29 (3H, t, J=7.3Hz), 1.48 (9H, s), 1.57 (2H, m), 2.21 (1H, m), 2.41 (1H, dd, J=2.9, 5.8Hz), 2.81 (1H, d, J=15.6Hz), 3.76 (1H, d, J=5.8Hz), 4.10-4.18 (3H, m), 4.26 (2H, q, J=7.3Hz), 4.33 (1H, m), 5.10 (1H, bs), 6.86 (1H, bs).

元素分析  $C_{19}H_{30}N_2O_8$  として計算値: C, 55.06; H, 7.30; N, 6.76. 実測値: C, 55.24; H, 7.50; N, 6.76.

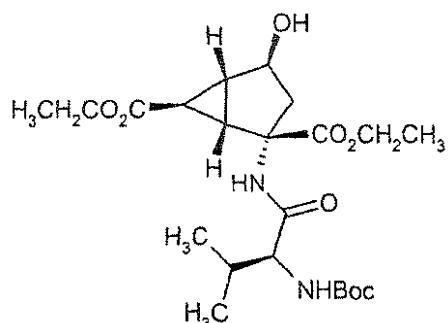
MS (ES) m/z 415.2 [M+H]<sup>+</sup>, 437.2 [M+Na]<sup>+</sup>.

### 【0101】

#### 製造例 24

(1S, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-(2'-S-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3'-メチル-ブチリルアミノ)-4-ヒドロキシ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸ジエチルエステル

### 【化33】



BOC-L-バリン 569 mg (2.62 mmol, Sigma) および (1S, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-アミノ-4-ヒドロキシ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸ジエチルエステル 450 mg (1.75 mmol、製造例 22) を用

40

50

いて一般的手順 A により製造した。粗製物質をシリカ 35 g 上にて精製し、ヘキサン / 酢酸エチル 70 / 30 ~ 20 / 80 の濃度勾配で溶出した。

収率： 白色泡沢状物 694 mg (87%)

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.95 (3H, d, J=6.8Hz), 1.00 (3H, d, J=6.8Hz), 1.29 (6H, t, J=7.3Hz), 1.45 (9H, s), 1.52-1.60 (2H, m), 2.08 (1H, m), 2.20 (1H, m), 2.42 (1H, m), 2.81 (1H, d, J=15.6Hz), 3.86 (1H, dd, J=6.3, 8.8Hz), 4.14 (2H, q, J=7.3 Hz), 4.21-4.32 (4H, m), 5.00 (1H, d, J=8.3Hz), 6.63 (1H, s).

元素分析 C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>として計算値： C, 57.88; H, 7.95; N, 6.14. 実測値： C, 57.87; H, 8.03; N, 6.12.

MS (ES) m/z 457.2 [M+H]<sup>+</sup>, 479.2 [M+Na]<sup>+</sup>.

10

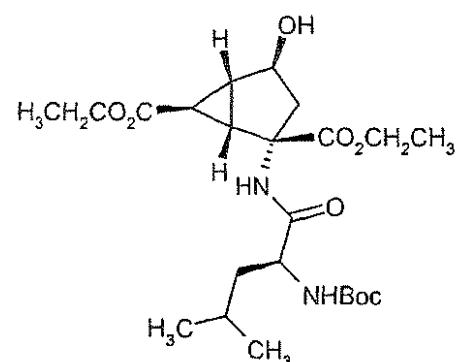
### 【0102】

製造例 25

(1S, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-(2'-S-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4'-メチル-ペンタノイルアミノ)-4-ヒドロキシ-ビシクロ[3.1.0]

ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸ジエチルエステル

### 【化34】



20

BOC-L-ロイシン 606 mg (2.62 mmol, Chemlog) および (1S, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-アミノ-4-ヒドロキシ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸ジエチル 450 mg (1.75 mmol、製造例 22) を用いて一般的手順 A により製造した。粗製物質をシリカ 35 g 上にて精製し、ヘキサン / 酢酸エチル 70 / 30 ~ 20 / 80 の濃度勾配で溶出した。

30

収率： 白色泡沢状物 689 mg (84%)

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.96 (6H, m), 1.28 (3H, t, J=7.3Hz), 1.29 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.46 (9H, s), 1.45-1.73 (5H, m), 2.20 (1H, m), 2.42 (1H, m), 2.80 (1H, d, J=16.1Hz), 4.07-4.35 (7H, m), 4.81 (1H, bd), 6.86 (1H, bs).

元素分析 C<sub>23</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> · 0.1H<sub>2</sub>O として計算値： C, 58.48; H, 8.15; N, 5.93. 実測値： C, 58.22; H, 7.94; N, 5.92.

MS (ES) m/z 471.2 [M+H]<sup>+</sup>, 493.2 [M+Na]<sup>+</sup>.

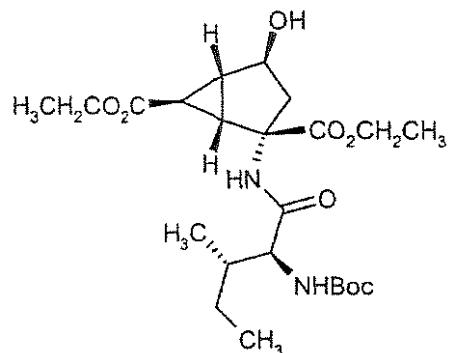
### 【0103】

製造例 26

(1S, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-(2'-S-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3'-S-メチル-ペンタノイルアミノ)-4-ヒドロキシ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸ジエチルエステル

40

## 【化35】



10

B O C - L - イソロイシン 606 mg (2.62 mmol, Aldrich) および (1S, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-アミノ-4-ヒドロキシ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸ジエチルエステル 450 mg (1.75 mmol、製造例22) を用いて一般的手順Aにより製造した。粗製物質をシリカ35 g 上にて精製し、ヘキサン / 酢酸エチル 70 / 30 ~ 20 / 80 の濃度勾配で溶出した。

収率： 731 mg (89%)

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.92 (3H, t, J=7.3Hz), 0.97 (3H, d, J=6.8Hz), 1.17 (1H, m), 1.29 (6H, t, J=6.8Hz), 1.46 (9H, s), 1.53 (1H, dd, J=5.8, 15.6Hz), 1.58 (1H, t, J=2.4Hz), 1.74 (1H, m), 1.83 (1H, m), 2.20 (1H, m), 2.43 (1H, m), 2.80 (1H, d, J=15.6Hz), 3.88 (1H, dd, J=7.3, 8.8Hz), 4.12-4.32 (6H, m), 4.98 (1H, d, J=7.3Hz), 6.60 (1H, s).

元素分析 C<sub>23</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> · 0.2H<sub>2</sub>O として計算値： C, 58.25; H, 8.16; N, 5.91. 実測値： C, 58.17; H, 8.11; N, 5.91.

MS (ES) m/z 471.2 [M+H]<sup>+</sup>, 493.2 [M+Na]<sup>+</sup>.

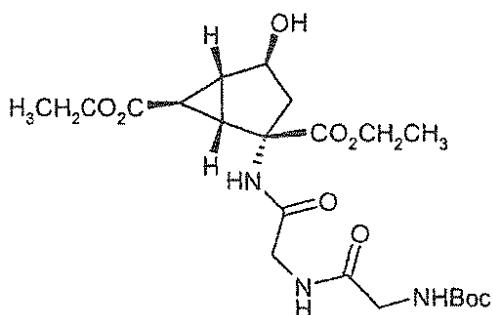
## 【0104】

## 製造例27

(1S, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-[2'-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-アセチルアミノ)アセチルアミノ]-4-ヒドロキシ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸ジエチルエステル

30

## 【化36】



40

B O C - G 1 y - G 1 y 474 mg (2.04 mmol) および (1S, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-アミノ-4-ヒドロキシ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸ジエチルエ斯特塩酸塩 400 mg (1.36 mmol、製造例22) において塩基による反応停止処理をせず) を用い、次の例外を伴って一般的手順Aにより製造した。D M A P を使用しない。トリエチルアミン 1 当量を加えた。粗製の物質をシリカ35 g 上にて精製し、酢酸エチルで溶出した。

収率： 517 mg (81%)

[ ]<sup>23</sup><sub>D</sub> = -18.18 (c=0.55, MeOH).

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.26 (3H, t, J=6.8Hz), 1.27 (1H, t, J=7.3Hz), 1.28 (3H, t, J=6.8Hz), 1.46 (9H, s), 1.59 (1H, t, J=3.4Hz), 1.62 (1H, dd, J=6.3, 16.1Hz),

50

2.21 (1H, dd, J=2.9, 5.8Hz), 2.46 (1H, dd, J=2.4, 5.8Hz), 2.73 (1H, d, J=15.6Hz), 3.78-3.91 (3H, m), 4.01-4.15 (3H, m), 4.24 (2H, q, J=6.8Hz), 4.32 (1H, d, J=5.8Hz), 5.28 (1H, b), 6.87 (1H, bt, J=4.9Hz), 7.39 (1H, bs).

HRMS C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>として計算値, 472.2295. 実測値, 472.2303.

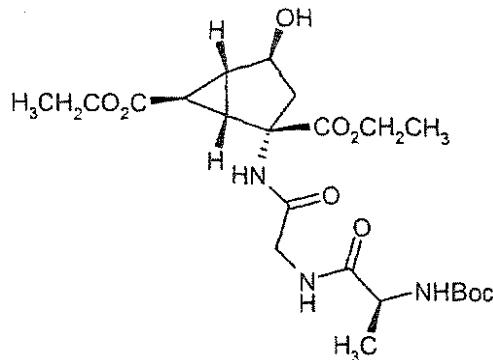
HPLC: 16.755分. カラム: C18対称, 3.5um, 4.6X150 mm. = 230 nM. 流速: 1 mL /分. 濃度勾配: 25分にわたって0.1% TFAを含む10%~50%ACN/水

#### 【0105】

製造例 2 8

(1S, 2S, 4S, 5R, 6R) - 2 - [2' - (2S - t e r t - プトキシカルボニルアミノ - プロピオニルアミノ) アセチルアミノ] - 4 - ヒドロキシ - ビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸ジエチルエステル

#### 【化37】



10

20

BOC - Ala - Gly 502mg (2.04mmol) および (1S, 2S, 4S, 5R, 6R) - 2 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - ビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸ジエチルエステル塩酸塩 400mg (1.36mmol、製造例 2 2 において塩基による反応停止処理をせず) を用い、次の例外を伴って一般的手順 A により製造した。DMAP を使用しない。トリエチルアミン 1 当量を加えた。粗製の物質を、酢酸エチルで溶出したシリカ 35g 上にて精製した。

収率: 500mg (76%)

[ ]<sup>23</sup><sub>D</sub> = -31.37(c=0.55, MeOH).

30

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.27 (3H, t, J=6.8Hz), 1.28 (3H, t, J=6.8Hz), 1.42 (3H, d, J=6.8Hz), 1.45 (9H, s), 1.58 (1H, t, J=3.4Hz), 1.64 (1H, dd, J=5.8, 15.6Hz), 2.23 (1H, dd, J=3.4, 5.8Hz), 2.50 (1H, dd, J=2.9, 6.3Hz), 2.69 (1H, d, J=15.6Hz), ABq of doublets (2H, v<sub>A</sub> = 3.87, v<sub>B</sub> = 3.98 J<sub>AB</sub>=17.1Hz, J<sub>d</sub>=6.3Hz), 3.92 (1H, m), 4.07-4.16 (3H, m), 4.24 (2H, q, J=7.3Hz), 4.32 (1H, b), 5.08 (1H, b), 6.84 (1H, bt, J=4.88Hz), 7.14 (1H, bs).

HRMS C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>として計算値, 486.2452. 実測値, 486.2451.

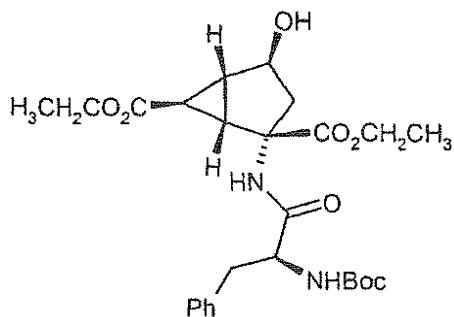
#### 【0106】

製造例 2 9

(1S, 2S, 4S, 5R, 6R) - 2 - (2' - t e r t - プトキシカルボニルアミノ - 3' - フェニル - プロピオニルアミノ) - 4 - ヒドロキシ - ビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸ジエチルエステル

40

## 【化38】



10

B O C - L - フェニルアラニン 772 mg (2.91 mmol es) および (1S, 2S, 4S, 5R, 6R) - 2 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - ビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボン酸ジエチルエステル 480 mg (1.94 mmol es、製造例 22) を用い、一般的手順 A により製造した。粗製の反応混合物を濃縮し、ジクロロメタンに溶解し、フラッシュショートシリカゲルプラグに酢酸エチル / DCM (1 : 1) で流し、減圧濃縮し、黄色油状物を得た。30% 酢酸エチル / ヘキサン ~ 80% 酢酸エチル / ヘキサンで溶出したシリカゲルクロマトグラフィーにより得られた物質をさらに精製し、標記化合物 852 mg (87%) を得た。

[ ]<sup>23</sup>D = -23.66 (c=0.93, MeOH).

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 1.22-1.30 (6H, m), 1.35 (9H, s), 1.59 (1H, t, J = 2.9Hz), 1.70 (1H, dd, J = 5.5, 15.4Hz), 2.06 (1H, m), 2.40 (1H, d, J = 15.4Hz), 2.63 (1H, dd, J = 2.9, 5.9Hz), 2.76 (1H, dd, J = 9.2, 13.9Hz), 4.08-4.33 (6H, m), 7.20-7.29 (5H, m).

20

MS 実測値 505.0 [M+H]<sup>+</sup>.

HRMS C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> として計算値, 505.2550. 実測値, 505.2559.

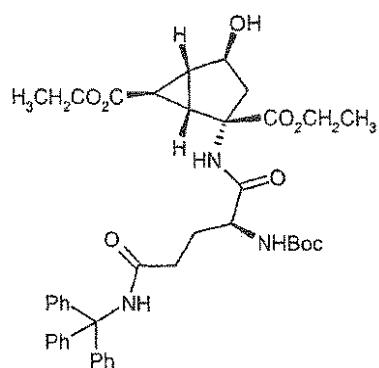
## 【0107】

## 製造例 3 0

(1S, 2S, 4S, 5R, 6R) - 2 - [2' - t e r t - プトキシカルボニルアミノ - 4' - (トリチル - カルバモイル) ブチリルアミノ] - 4 - ヒドロキシ - ビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボン酸ジエチルエステル

30

## 【化39】



40

B O C - L - グルタミン (トリチル) - OH 1.40 g (2.86 mmol es) および (1S, 2S, 4S, 5R, 6R) - 2 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - ビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボン酸ジエチルエステル 490 mg (1.90 mmol es、製造例 22) を用い、D M A P を使用せずに一般的手順 A により製造した。粗製の反応混合物を濃縮し、ジクロロメタンに溶解し、酢酸エチルでフラッシュショートシリカゲルプラグに通し、減圧濃縮し、黄色油状物を得た。30% 酢酸エチル / ヘキサン ~ 100% 酢酸エチル / ヘキサンで溶出したシリカゲルクロマトグラフィーによりさらに精製し、標記化合物 1.3 g (94%) を得た。

[ ]<sup>23</sup>D = -21.28 (c=0.94, MeOH).

50

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 1.18-1.26 (6H, m), 1.44 (9H, s), 1.62-1.74 (3H, m), 1.91-2.00 (1H, m), 2.05 (1H, m), 2.38-2.48 (3H, m), 2.54 (1H, m), 4.00-4.27 (6H, m), 7.18-7.30 (15H, m).

MS 実測値 728.2 [M+H]<sup>+</sup>.

HRMS C<sub>41</sub>H<sub>49</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>として計算値, 728.3547. 実測値, 728.3533.

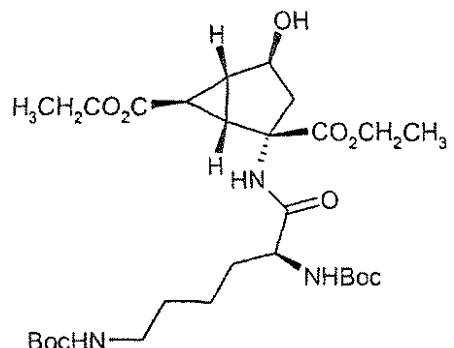
### 【0108】

製造例 3 1

(1S, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-(2'S, 6'-ビス-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ヘキサノイルアミノ)-4-ヒドロキシ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸ジエチルエステル

10

### 【化40】



20

BOC-L-リジン (BOC)-OH 910mg (2.63mmoles) および (1S, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-アミノ-4-ヒドロキシ-ビシクロ[3.1.0.]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸ジエチルエステル 450mg (1.75mmoles、製造例22) を用い、反応混合物に DMAP を加えずに一般的手順 A により製造した。粗製の反応混合物を濃縮し、ジクロロメタンに溶解し、フラッシュショートシリカゲルブラグに酢酸エチルで流し、減圧濃縮し、黄色油状物を得た。酢酸エチル/ヘキサン (1:1) で溶出したシリカゲルクロマトグラフィーにより得られた物質をさらに精製し、標記化合物 800mg (78%) を得た。

[ ]<sup>23</sup>D = -30.19 (c=0.53, MeOH).

30

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 1.21-1.24 (6H, m), 1.26-1.77 (27H, m), 2.07 (1H, m), 2.42 (1H, d, J = 15.8Hz), 2.59 (1H, dd, J = 2.6, 5.5Hz), 3.03 (1H, t, J = 6.2Hz), 3.99 (1H, m), 4.07-4.28 (5H, m).

MS 実測値 586.1 [M+H]<sup>+</sup>.

HRMS C<sub>28</sub>H<sub>47</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>として計算値, 586.3340. 実測値, 586.3348.

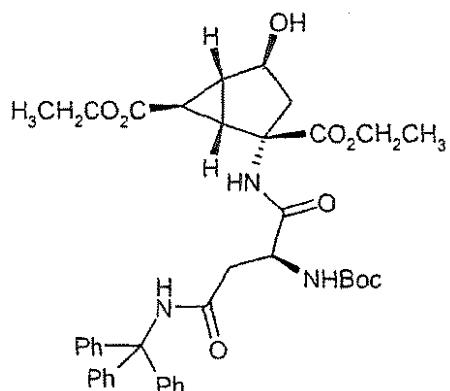
### 【0109】

製造例 3 2

(1S, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-[2'-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3'-(トリチル-カルバモイル)プロピオニルアミノ]-4-ヒドロキシ-ビシクロ[3.1.0.]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸ジエチルエステル

40

## 【化41】



10

B O C - L - アスパラギン (トリチル) - OH 1 . 35 g (2 . 84 mmol es) および (1S, 2S, 4S, 5R, 6R) - 2 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボン酸ジエチルエステル 476 mg (1 . 85 mmol es、製造例 22) を用い、反応混合物に D M A P を加えずに一般的な手順 A により製造した。粗製の反応混合物を濃縮し、ジクロロメタンに溶解し、フラッシュショートシリカゲルプラグに酢酸エチルで流し、減圧濃縮し、黄色油状物を得た。20% 酢酸エチル / ヘキサン ~ 50% 酢酸エチル / ヘキサンで溶出したシリカゲルクロマトグラフィーにより得られた物質をさらに精製し、標記化合物 1 . 07 g (81%) を得た。

20

$[\alpha]^{23}_{D} = -25.45$  ( $c=0.55$ , MeOH).

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 1.19-1.26 (6H, m), 1.45 (9H, s), 1.61-1.69 (2H, m), 2.05 (1H, m), 2.44 (1H, d, J = 15.4Hz), 2.51-2.72 (3H, m), 4.02-4.21 (4H, m), 4.25 (1H, d, J = 5.5Hz), 4.36 (1H, dd, J = 4.8, 8.8Hz), 7.18-7.30 (15H, m).

MS 実測値 714.1 [M+H]<sup>+</sup>.

HRMS C<sub>40</sub>H<sub>47</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>として計算値, 714.3391. 実測値, 714.3380.

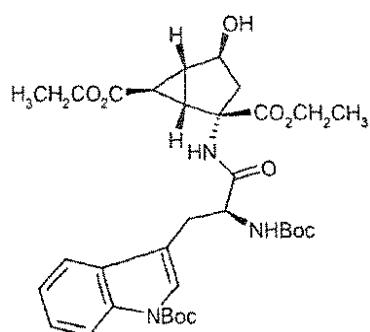
## 【0110】

## 製造例 33

(1S, 2S, 4S, 5R, 6R) - 2 - [2' - t e r t - プトキシカルボニルアミノ - 3' - (1' - t e r t - プトキシカルボニル - 1H - インドール - 3' - イル) プロピオニルアミノ] - 4 - ヒドロキシ - ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボン酸ジエチルエステル

30

## 【化42】



40

B O C - L - トリプトファン (B O C) - OH 1 . 18 g (2 . 91 mmol es) および (1S, 2S, 4S, 5R, 6R) - 2 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - ビシクロ [3 . 1 . 0 . ] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボン酸ジエチルエステル 520 mg (1 . 90 mmol es、製造例 22) を用い、一般的な手順 A により製造した。粗製の反応混合物を濃縮し、ジクロロメタンに溶解し、フラッシュショートシリカゲルプラグに酢酸エチルで流し、減圧濃縮し、黄色油状物を得た。酢酸エチル / D C M (1 : 1) で溶出したシリカゲルクロマトグラフィーにより得られた物質を精製し、標記化合物 1 . 2 g (92%) を得た。

50

[ ]<sup>23</sup>D = -12.5 (c=0.96, MeOH).

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 1.18-1.27 (6H, m), 1.34 (9H, s), 1.62 (1H, t, J = 2.9Hz), 1.67 (9H, s), 1.74 (1H, dd, J = 5.9, 15.2Hz), 2.07 (1H, m), 2.46 (1H, d, J = 15.7Hz), 2.60 (1H, d, J = 2.9, 5.9Hz), 2.89 (1H, dd, J = 9.3, 15.0Hz), 3.16 (1H, dd, J = 4.9, 15.2Hz), 4.04-4.12 (2H, m), 4.18-4.24 (2H, m), 4.27 (1H, d, J = 5.4Hz), 4.43 (1H, dd, J = 5.4, 9.3Hz), 7.26 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.64 (1H, d, J = 7.3Hz), 8.10 (1H, d, J = 8.3Hz).

MS 実測値 644.8 [M+H]<sup>+</sup>, 666.8 [M+Na]<sup>+</sup>.

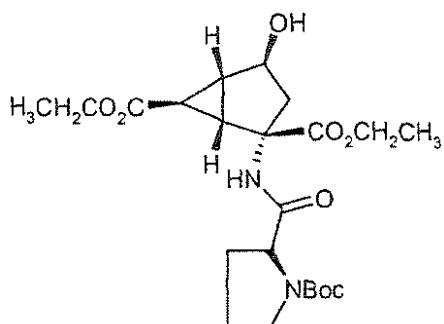
HRMS C<sub>33</sub>H<sub>44</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>として計算値, 666.3002. 実測値, 666.2988.

#### 【0111】

##### 製造例 3 4

(1S, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-[1'-tert-ブトキシカルボニル-ビロリジン-2'-S-カルボニル]-4-ヒドロキシ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸ジエチルエステル

#### 【化43】



BOC-L-プロリンおよび(1S, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-アミノ-4-ヒドロキシ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸ジエチルエステル(製造例22)を用い、一般的手順Aにより製造した。粗製の物質を80%酢酸エチル/ヘキサン~100%酢酸エチルの濃度勾配で溶出したISCO系のシリカ110g上にて精製し、標記化合物699mg(84%)を得た。

[ ]<sup>23</sup>D = -52.53 (c=0.99, MeOH).

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 1.26 (6H, m), 1.44 (9H, s), 1.62 (1H, m), 1.73 (1H, dd, J=5.4, 15.3Hz), 1.84 (1H, m), 1.97 (1H, m), 2.07 (4H, m), 2.41 (1H, d, J=15.3Hz), 2.50 (1H, m), 2.59 (1H, m), 4.12 (2H, m), 4.20 (1H, q, J=7.4Hz), 4.27 (1H, d, J=5.4Hz).

MS 実測値 454.9 [M+H]<sup>+</sup>, 476.8 [M+Na]<sup>+</sup>.

HRMS C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>Naとして計算値, 477.2213. 実測値, 477.2210

#### 【0112】

##### 製造例 3 5

(1S, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-[2'-S-tert-ブトキシカルボニルオキシ-フェニル]プロピオニルアミノ-3'--(4-tert-ブトキシカルボニルオキシ-フェニル)プロピオニルアミノ]-4-ヒドロキシ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸ジエチルエステル

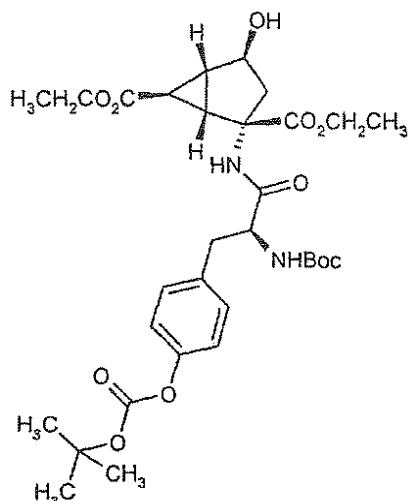
10

20

30

40

## 【化44】



10

2S - t e r t - プトキシカルボニルアミノ - 3 - ( 4 - t e r t - プトキシカルボニルオキシ - フェニル ) プロピオン酸および ( 1 S , 2 S , 4 S , 5 R , 6 R ) - 2 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - ビシクロ [ 3 . 1 . 0 . ] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボン酸ジエチルエステル ( 製造例 22 ) を用い、一般的手順 A により標記化合物を製造した。粗製の物質を 60 % 酢酸エチル / ヘキサン ~ 90 % 酢酸エチル / ヘキサンの濃度勾配で溶出した I S C O 系のシリカ 110 g 上にて精製し、標記化合物 1.09 g ( 91 % ) を得た。

20

[ ]<sup>23</sup><sub>D</sub> = -12 ( c=1.0, MeOH ).

<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, CD<sub>3</sub>OD ) 1.25 ( 6H, m ), 1.37 ( 9H, s ), 1.52 ( 9H, s ), 1.68 ( 1H, dd, J= 5.4, 15.3Hz ), 2.06 ( 1H, m ), 2.38 ( 1H, d, J= 15.3Hz ), 2.64 ( 1H, m ), 2.79 ( 1H, dd, J= 8.4, 13.9Hz ), 3.05 ( 1H, dd, J= 5.4, 13.9Hz ), 4.20 ( 6H, m ), 7.04 ( 2H, d, J= 8.4Hz ), 7.26 ( 2H, d, J= 8.4Hz ).

MS 実測値 621.8 [M+H]<sup>+</sup>, 643.8 [M+Na]<sup>+</sup>.

HRMS C<sub>31</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub>Na として計算値, 643.2843. 実測値, 643.2845.

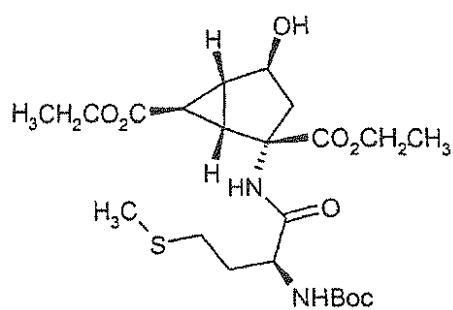
## 【0113】

## 製造例 3 6

30

( 1 S , 2 S , 4 S , 5 R , 6 R ) - 2 - ( 2 ' S - t e r t - プトキシカルボニルアミノ - 4 ' - メチルスルファニル - プチリルアミノ ) - 4 - ヒドロキシ - ビシクロ [ 3 . 1 . 0 . ] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボン酸ジエチルエステル

## 【化45】



40

( BOC - L - メチオニン ) および ( 1 S , 2 S , 4 S , 5 R , 6 R ) - 2 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - ビシクロ [ 3 . 1 . 0 . ] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボン酸ジエチルエステル ( 製造例 22 ) を用い、一般的手順 A により標記化合物を製造した。粗製の物質を 80 % 酢酸エチル / ヘキサン ~ 100 % 酢酸エチルの濃度勾配で溶出した I S C O 系のシリカ 110 g 上にて精製し、標記化合物 1.0 g ( 92 % ) を得た。

[ ]<sup>23</sup><sub>D</sub> = -30 ( c=1.0, MeOH ).

<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, CD<sub>3</sub>OD ) 1.26 ( 6H, m ), 1.43 ( 9H, s ), 1.84 ( 6H, m ), 2.06 ( 1H, m ), 2.2 ( 1H, m ), 2.48 ( 1H, m ), 2.61 ( 1H, m ), 3.37 ( 1H, m ), 2.49 ( 1H, m ), 4.2 ( 6H, m )

50

).

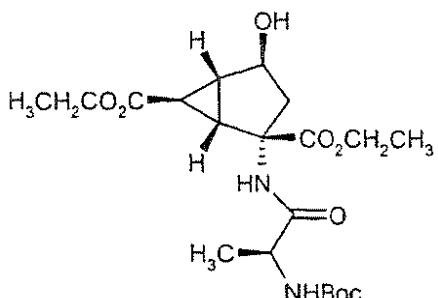
MS 実測値 488.8 [M+H]<sup>+</sup>, 510.8 [M+Na]<sup>+</sup>.HRMS C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>SnAとして計算値, 511.2090. 実測値, 511.2071.

## 【0114】

## 製造例 37

(1S, 2S, 4S, 5R, 6R) - 2 - (2'S - t e r t - プトキシカルボニルアミノ - プロピオニルアミノ) - 4 - ヒドロキシ - ビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸ジエチルエステル

## 【化46】



商業的に入手可能な N - B O C - ( L ) - アラニンおよび(1S, 2S, 4S, 5R, 6R) - 2 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - ビシクロ [3.1.0.] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸ジエチルエステル(製造例22)を用い、一般的の手順Aにより製造した。反応混合物を一晩還流した。分取用HPLC, 1 X 500 g SiO<sub>2</sub>カラム、(10%酢酸エチル / ヘキサン ~ 100%酢酸エチル)により精製した。

白色泡沢状物の収率3.0g(90%、7.00mmol)。

[ ]<sup>23</sup>D = -32.31°(c = 0.37, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.28 (6H, t, J = 7.3Hz), 1.34 (3H, d, J = 7.3Hz), 1.46 (9H, s), 1.51-1.58 (2H, m), 1.64 (1H, s), 2.19 (1H, dd, J = 3.3, 6.2Hz), 2.40 (1H, dd, J = 2.9, 6.2Hz), 2.80 (1H, d, J = 15.8Hz), 4.10-4.36 (6H, m), 4.92 (1H, b s), 6.94 (1H, bs).

元素分析 C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> · 0.1H<sub>2</sub>Oとして計算値: C, 55.83; H, 7.54; N, 6.51. 実測値: C, 55.57; H, 7.64; N, 6.44.

MS (ES) m/z 429.2 [M+H]<sup>+</sup>, 329.1 [M-Boc]<sup>+</sup>.

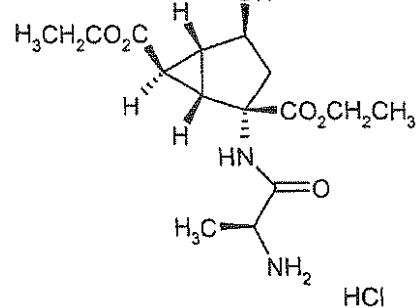
## 【0115】

## 製造例 38

(1S, 2S, 4S, 5R, 6R) - 2 - (2'S - アミノ - プロピオニルアミノ) - 4 - ヒドロキシ - ビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸ジエチルエス

テル塩酸塩

## 【化47】



(1S, 2S, 4S, 5R, 6R) - 2 - (2'S - t e r t - プトキシカルボニルアミノ - プロピオニルアミノ) - 4 - ヒドロキシ - ビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸ジエチルエス 2.95g(6.88mmol、製造例37)の酢酸エチル30mL溶液に0にて、溶液が塩酸で飽和するまで、無水塩酸ガスをバージした

10

20

20

30

30

40

50

。得られた反応混合物を 0 ℃ にて、TLCにより反応が完了したと判断されるまで攪拌した。反応混合物を 30 分間窒素でバージし、過剰の塩酸ガスを除去した。得られた懸濁液を濃縮し、減圧乾燥し、所望のアミノ塩酸塩 2.47 g (98%、6.78 mmol)を得た。さらなる精製は必要としなかった。

[ $\delta$ ]<sup>23</sup><sub>D</sub> = -28.0 ° (c = 0.50, MeOH).

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.24 (3H, t, J = 7.0Hz), 1.28 (3H, t, J=7.3Hz), 1.50 (3H, d, J = 7.3Hz), 1.61 (1H, t, J = 2.9Hz), 1.76 (1H, dd, J = 5.9, 15.8Hz), 2.10 (1H, dd, J = 3.3, 5.9Hz), 2.43 (1H, d, J = 15.4Hz), 2.60 (1H, dd, J = 2.9, 6.2Hz), 3.90 (1H, q, J = 7.0, 13.9Hz), 4.15 (2H, q, J = 7.3Hz), 4.14-4.31 (3H, m).

元素分析 C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> · HCl · 0.7H<sub>2</sub>Oとして計算値：C, 47.73; H, 7.05; N, 7.42. 実測値：C, 47.96; H, 6.91; N, 7.04.

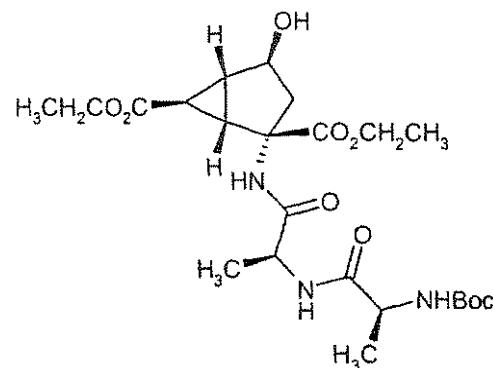
MS (ES) m/z 329.1 [M+H]<sup>+</sup>.

### 【0116】

#### 製造例 3 9

(1S, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-[2'S-(2S-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピオニルアミノ)プロピオニルアミノ]-4-ヒドロキシ-ビシクロ[3.1.0.]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸ジエチルエステル

#### 【化48】



(1S, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-[2'S-(2S-アミノ-プロピオニルアミノ)-4-ヒドロキシ-ビシクロ[3.1.0.]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸ジエチルエステル塩酸塩 0.2 g (0.55 mmol、製造例 3 8) および BOC-(L)-アラニン 0.16 g (0.82 mmol) を用い、D MAP を使用せずに一般的の手順 A により製造した。PC-TLC (酢酸エチル/ヘキサン) を用いて精製し、標記化合物 0.13 g (47.3%)を得た。

[ $\delta$ ]<sup>23</sup><sub>D</sub> = -46.2 (c=0.52, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.27 (3H, t, J=7.0Hz), 1.28 (3H, t, J=7.0Hz), 1.36 (3H, d, J = 7.0Hz), 1.37 (3H, d, J = 7.0Hz), 1.44 (9H, s), 1.58-1.65 (2H, m), 2.19 (1H, dd, J=3.0, 5.9Hz), 2.46 (1H, dd, J=2.6, 5.9Hz), 2.70 (1H, d, J=15.4Hz), 4.09-4.33 (7H, m), 4.48 (1H, app p, J=7.0Hz), 5.05 (1H, bd, J=6.6Hz), 6.79 (1H, bd, J=7.7Hz), 7.26 (1H, s).

HRMS C<sub>23</sub>H<sub>38</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>として計算値, 500.2608. 実測値, 500.2598.

### 【0117】

#### 製造例 4 0

(1S, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-[2'S-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-アセチルアミノ)プロピオニルアミノ]-4-ヒドロキシ-ビシクロ[3.1.0.]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸ジエチルエステル

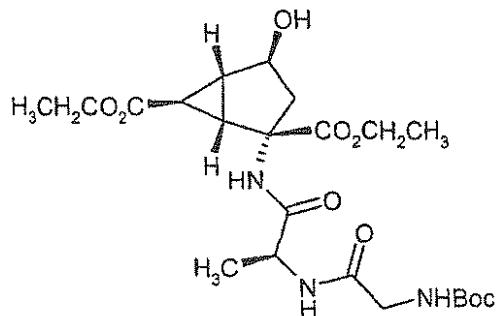
10

20

30

40

## 【化49】



10

$\text{B O C - G r e s i n } 0.29 \text{ g (1.6 mmol)}$  および  $(1S, 2S, 4S, 5R, 6R) - 2 - (2'S - \text{アミノ - プロピオニルアミノ}) - 4 - \text{ヒドロキシ - ビシクロ [3.1.0]ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸ジエチルエステル塩酸塩} 0.4 \text{ g (1.1 mmol}$ 、製造例38) を用い、D M A P を使用せずに一般的な手順Aにより製造した。P C - T L C (酢酸エチル / ヘキサン) を用いて精製し、標記化合物  $0.14 \text{ g (26.2\%)}$  を得た。

[ ]<sup>23</sup><sub>D</sub> = -14 (c=1.00,  $\text{CDCl}_3$ ).

<sup>1</sup>H NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.27 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.29 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.38 (3H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.45 (9H, s), 1.57-1.65 (2H, m), 2.19 (1H, dd,  $J=3.3, 5.9\text{Hz}$ ), 2.44 (1H, dd,  $J=2.9, 5.9\text{Hz}$ ), 2.74 (1H, d,  $J=15.8\text{Hz}$ ), 3.70-3.86 (2H, m), 4.08-4.34 (6H, m), 4.56 (1H, app p,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 5.31 (1H, bs), 6.88 (1H, bd,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 7.50 (1H, s).

20

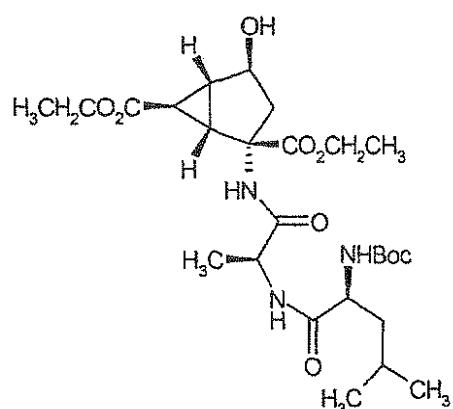
HRMS  $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_9$  として計算値, 486.2452. 実測値, 486.2444.

## 【0118】

## 製造例41

$(1S, 2S, 4S, 5R, 6R) - 2 - [2' - (2S - \text{tert - プトキシカルボニルアミノ - 4 - メチル - ペンタノイルアミノ}) \text{プロピオニルアミノ}] - 4 - \text{ヒドロキシ - ビシクロ [3.1.0]ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸ジエチルエステル}$

## 【化50】



30

商業的に入手可能な  $\text{N - B O C - (L) - ロイシン - 水和物}$  および  $(1S, 2S, 4S, 5R, 6R) - 2 - (2'S - \text{アミノ - プロピオニルアミノ}) - 4 - \text{ヒドロキシ - ビシクロ [3.1.0]ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸ジエチルエステル塩酸塩} 0.2 \text{ g (0.55 mmol}$ 、製造例38) を用い、一般的な手順Bにより製造した。P C - T L C, 4mm二酸化ケイ素ローター, (10% 酢酸エチル / ヘキサン ~ 100% 酢酸エチル) により精製した。

40

白色泡沫状物の収率  $0.54 \text{ g (62\%, 1.00 mmol)}$ 。

[ ]<sup>23</sup><sub>D</sub> = -61.2° (c = 0.49, MeOH).

<sup>1</sup>H NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.93 (3H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 0.94 (3H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 1.25 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.27 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.36 (3H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.43 (9H, s), 1.53 (50

1H, d,  $J=9.5\text{Hz}$ ), 1.55-1.69 (5H, m), 2.18 (1H, dd,  $J=2.9, 5.9\text{Hz}$ ), 2.44 (1H, dd,  $J=2.9, 6.2\text{Hz}$ ), 2.70 (1H, d,  $J=15.8\text{Hz}$ ), 4.06 (1H, bs), 4.13 (4H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.18-4.28 (2H, m), 4.31 (1H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 4.41-4.45 (1H, m), 4.85 (1H, bs), 6.57 (1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 6.97 (1H, bs).

元素分析  $C_{26}H_{43}N_3O_9 \cdot 0.1H_2O$  として計算値: C, 57.46; H, 8.01; N, 7.73. 実測値: C, 57.18; H, 8.00; N, 7.64.

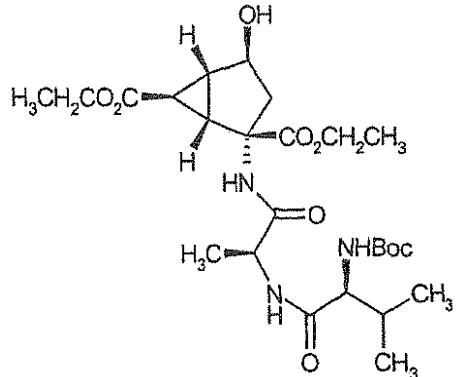
HRMS C<sub>26</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub> [M+Na]<sup>+</sup>として計算値, 564.2897. 実測値, 564.2922.

【 0 1 1 9 】

製造例 4-2

( 1 S , 2 S , 4 S , 5 R , 6 R ) - 2 - [ 2 ' - ( 2 S - t e r t - プトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル - ブチリルアミノ ) プロピオニルアミノ ] - 4 - ヒドロキシ - ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボン酸ジエチルエステル

【化 5 1】



商業的に入手可能なN-BOC-(L)-バリンおよび(1S,2S,4S,5R,6R)-2-(2'S-アミノ-プロピオニルアミノ)-4-ヒドロキシ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸ジエチルエステル塩酸塩0.2g(0.55mmol、製造例38)を用い、一般的手順Bにより製造した。PCTLC, 4mm二酸化ケイ素ローター、(10%酢酸エチル/ヘキサン~67%酢酸エチル)により精製した。

白色泡沫状物の収率 0.36 g (43%、0.68 mmol)。

$$[\quad]^{23}\text{D} = -65.5^\circ \text{ (c = 0.58, MeOH).}$$

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.91 (3H, d, J=7.0Hz), 0.97 (3H, d, J=6.6Hz), 1.27 (3H, t, J=7.3Hz), 1.28 (3H, t, J=7.0Hz), 1.37 (3H, d, J=17.3Hz), 1.44 (9H, s), 1.54-1.61 (3H, m), 2.12-2.20 (2H, m), 2.42 (1H, dd, J=2.6, 5.9Hz), 2.70 (1H, d, J=15.4Hz), 3.90 (1H, t, J=6.6Hz), 4.13 (2H, q, J=7.0Hz), 4.20-4.29 (2H, m), 4.31 (1H, d, J=5.9Hz), 4.40-4.48 (1H, m), 4.93 (1H, bs), 6.41 (1H, d, J=7.3Hz), 6.91 (1H, bs).

元素分析  $C_{25}H_{41}N_3O_9 \cdot 0.2CH_2Cl_2$  として計算値: C, 55.58; H, 7.66; N, 7.72. 実測値: C, 55.76; H, 7.27; N, 7.49.

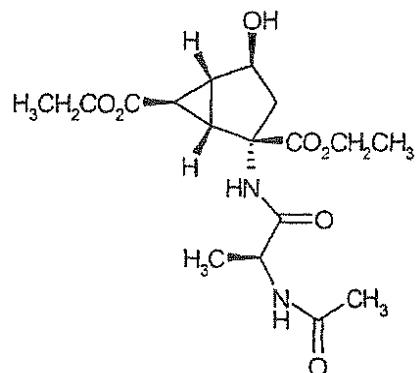
MS (ES) m/z 528.3 [M+H]<sup>+</sup>.

【 0 1 2 0 】

製造例 4 3

( 1 S , 2 S , 4 S , 5 R , 6 R ) - 2 - ( 2 ' S - アセチルアミノ - プロピオニルアミノ ] - 4 - ヒドロキシ - ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボン酸ジエチルエステル

## 【化52】



10

(1S, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-(2'-S-アミノ-プロピオニルアミノ)-4-ヒドロキシ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸ジエチルエステル塩酸塩0.30g(0.82mmol、製造例38)のジクロロメタン30mL溶液を0にて、トリエチルアミン0.16g(1.6mmol)、次いで塩化アセチル0.10g(1.18mmol)を続けて加えて攪拌した。反応混合物を一晩攪拌しながら昇温した。反応混合物を酢酸エチル700mLで希釈し、硫酸水素ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。P C - T L C, 4mm二酸化ケイ素ローター、(10%酢酸エチル/ヘキサン～100%酢酸エチル)により精製し、白色泡沢状物0.24g(79%、0.65mmol)を得た。

20

[ ]<sup>23</sup><sub>D</sub> = -48°(c = 0.5, MeOH).

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.27 (3H, t, J=7.3Hz), 1.28 (3H, t, J=7.3Hz), 1.37 (3H, d, J=7.0Hz), 1.55-1.62 (2H, m), 1.99 (3H, s), 2.19 (1H, dd, J=3.3, 6.6Hz), 2.40 (1H, dd, J=2.6, 5.9Hz), 2.77 (1H, d, J=15.8Hz), 4.07 (2H, q, J = 7.0Hz), 4.21-4.31 (2H, m), 4.33 (1H, d, J=6.2Hz), 4.43-4.47 (1H, m), 6.13 (1H, bs), 7.06 (1H, bs).

元素分析 C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>として計算値: C, 55.13; H, 7.08; N, 7.56. 実測値: C, 55.05; H, 7.12; N, 7.29.

HRMS C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> [M+Na]<sup>+</sup>として計算値, 393.1638. 実測値, 393.1644.

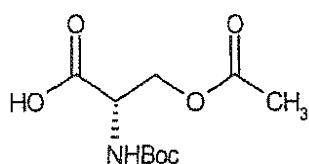
## 【0121】

30

製造例44

3-アセトキシ-2S-(tert-ブтокシカルボニルアミノ)プロピオン酸

## 【化53】



N-メチルモルホリン2.8g(27.2mmoles)およびジ-tert-ブチルジカルボネート5.8g(25.2mmoles)をO-アセチル-L-セリン3.7g(25.2mmoles)の1:1ジオキサン:水溶液に加えた。反応物を24時間攪拌した後、酢酸エチルおよび水で分液した。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を廃棄した。硫酸水素ナトリウム水溶液でpHを0~1に調節した。水層を酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、2.6g(41.7%)を得た。物質を製造例15に特性付けせずに用いた。

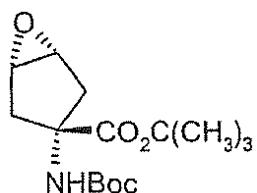
40

## 【0122】

製造例45

(1S, 5R)-3-(tert-ブтокシカルボニルアミノ)-3-(tert-ブтокシカルボニル)-6-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン

## 【化54】



メチルマロン酸 *t* - ブチル 129 g (0.75 mol) の THF 385 mL 溶液を水素化リチウム 14.9 g (1.875 mol) の THF 900 mL スラリーおよび N,N -ジメチルプロピレンウレア (DMPU) 155 g (1.2 mol) に、30 分にわたって温度を 0 ~ 5 に維持しながら加えた。反応混合物を 65 に加熱し、シス - 1,4 - ジクロロ - 2 - ブテン (95%) 100 g (0.8 mol, 1.08 当量) の THF 100 mL 溶液を 5.5 時間にわたって、温度を 63 ~ 67 に維持しながら加えた。反応物を 4 時間 65 にて攪拌した。反応混合物を水 / M T B E で反応停止処理し、1 - (メトキシカルボニル) - 1 - (tert - プトキシカルボニル) シクロペタ - 3 - エンを得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.57 (s, 2H, CH=CH), 3.71 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.95 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.42 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

IR (film) 1734 (C=O), 1646, 1268, 1149 cm<sup>-1</sup>.

## 【0123】

1 - (メトキシカルボニル) - 1 - (tert - プトキシカルボニル) シクロペタ - 3 - エンを含む反応溶液を 10 ~ 15 に冷却し、1 N 水酸化ナトリウム 1.3 L (1.3 mol) の冷却した溶液 (10 ~ 15) に 30 分にわたって加えた。反応溶液を 25 にて 24 時間攪拌し、GC アッセイによりモニターした。加水分解反応が完了したとき、M T B E 645 mL を反応混合物に加え、溶液を 5 分間攪拌した。層を安定させて分離した。有機層を廃棄した。1.5 M 硫酸水素ナトリウム溶液 1470 mL を加え、水層を酸性 (pH 2 ~ 3) にした。M T B E 1.3 L を加え、層を分離した。水層を M T B E 385 mL で抽出し、集めた有機層を 5% 塩化リチウム溶液で洗浄した。有機層を減圧濃縮し、ヘプタン 780 mL で希釈した。溶液を約 500 mL に濃縮し、得られたスラリーを 1 時間常温にて攪拌した。固体をろ過し、ヘプタン 250 mL で洗浄し、35 にて減圧乾燥し、1 - (カルボン酸) - 1 - (tert - プトキシカルボニル) シクロペタ - 3 - エンを白色固体 103.29 g (61% 収率) として得た。

mp = 119.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>), 5.61 (s, 2H, CH=CH), 3.00 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.46 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

IR: 3800-3000 (br, COOH), 1741 (CO<sub>2</sub>R), 1705 (CO<sub>2</sub>H), 1283, 1149 cm<sup>-1</sup>.

## 【0124】

1 - (カルボン酸) - 1 - (tert - プトキシカルボニル) シクロペタ - 3 - エン 50 g (236 mmol) を 70 : 30 トルエン : M T B E 850 mL に、窒素雰囲気下メカニカルスターーラーを備えた 1 L フラスコ中にて溶解した。温度を 23 に維持しながら、塩化チオニル 33.6 g (283 mmol, 1.2 当量) を攪拌した反応混合物に加えた。反応溶液を 0 ~ 5 に冷却し、トリエチルアミン 32.2 g (318 mmol, 1.35 当量) を 30 分にわたって滴加した。反応混合物を 23 まで昇温し、1 時間攪拌した。温度を 20 ~ 25 に維持しながら、反応混合物を脱イオン水 625 mL に急速に滴加した。層を分離し、有機層を 1 M 炭酸水素ナトリウム溶液 500 mL で洗浄した。有機層を濃縮し、1 - (クロロカルボニル) - 1 - (tert - プトキシカルボニル) シクロペタ - 3 - エンを明黄色液体として単離した。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.61 (s, 2H, CH=CH), 3.04 (app q, J = 15.1Hz, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.49 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

IR (film) 1796 (COCl), 1743 (CO<sub>2</sub>R), 1274, 1233, 1158 cm<sup>-1</sup>.

10

20

30

40

50

## 【0125】

硫酸水素テトラブチルアンモニウム 0.81 g (2.4 mmol) の脱イオン水 700 mL 溶液をアジ化ナトリウム 20.16 g (31.0 mmol) に加えた。1-(クロロカルボニル)-1-(tert-ブトキシカルボニル)シクロペンタ-3-エンを含むMTBE / トルエン溶液をアジド溶液に45分にわたって加えた。反応溶液のGC分析により確認し、1-(クロロカルボニル)-1-(tert-ブトキシカルボニル)シクロペンタ-3-エンが消費されるまで、反応混合物を3時間23にて搅拌した。層を分離し、有機層を1M炭酸水素ナトリウム 540 mL および脱イオン水 (540 mL、次いで270 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。溶液を減圧濃縮し、1-(アシルアジド)-1-(tert-ブトキシカルボニル)シクロペンタ-3-エンを油状物として得た。  
10

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.58 (s, 2H, CH=CH), 2.96 (app t, J = 2.3Hz, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.46 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

IR (film) 2137 (CON<sub>3</sub>), 1720 (CO<sub>2</sub>R), 1246 (s, 1185, 1136 cm<sup>-1</sup>.

## 【0126】

1-(アシルアジド)-1-(tert-ブトキシカルボニル)シクロペンタ-3-エンの溶液を1時間にわたってトルエン 110 mL に 95 にて加えた。このような条件下、窒素ガスの発生により添加速度が制御された。添加の間、MTBE を反応物から蒸留により除去した。反応物を1時間95にて搅拌し、23まで一晩冷やした。溶媒を減圧濃縮し、1-(イソシアネート)-1-(tert-ブトキシカルボニル)シクロペンタ-3-エンを油状物として得た。  
20

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.67 (s, 2H, CH=CH), 3.01 (d, J = 15.6Hz, 2H), 2.61 (d, J = 15.6Hz, 2H), 1.50 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

IR (film) 2258 (-NCO), 1732 (-CO<sub>2</sub>R), 1157 cm<sup>-1</sup>.

## 【0127】

t-ブタノール 35 g (471 mmol) をカリウム t-ブトキシド (1M / THF) 471 mL (471 mmol) 溶液に窒素雰囲気下加えた。反応溶液を 0 ~ 5 まで冷却し、1-(イソシアネート)-1-(tert-ブトキシカルボニル)シクロペンタ-3-エンを含むトルエン溶液を60分にわたって、温度を 0 ~ 10 に維持しながら加えた。反応物を 23 まで昇温し、2時間搅拌し、イソシアネート出発物質の消失についてGCによりアッセイした。反応混合物を脱イオン水 1.2 L および MTBE 1.2 L の混液に 15 にて加えた。溶液を 20 分間搅拌し、層を分離した。有機層を 20 % ブライン溶液 250 mL で洗浄し、層を分離した。有機層を移し替え、蒸留により濃縮し、約 250 mL とした。ヘプタン 500 mL を加え、溶液を全容積 250 mL に濃縮した。得られたスラリー溶液を 0 まで冷却し、2時間搅拌し、ろ過した。フィルター-ケーキを冷ヘプタン (2 × 100 mL) で洗浄し、減圧乾燥し、1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(tert-ブトキシカルボニル)シクロペンタ-3-エン 34.54 g (1-(カルボン酸)-1-(tert-ブトキシカルボニル)シクロペンタ-3-エンから 52 % 収率) を白色固体として得た。  
30

m.p. 87-89 .

40

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.63 (s, 2H, CH=CH), 5.1 (bs, 1H, NH), 2.99 (d, J = 17.2Hz, 2H), 2.57 (d, J = 16.0Hz, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.44 (s, 9H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) 173.3, 154.9, 127.7, 81.1, 64.5, 44.8, 28.3, 27.8.

IR (KBr): 3451, 2981, 2932, 1712, 1489, 1369, 1154 cm<sup>-1</sup>.

MS (FIA) m/e (相対強度 %) 284.2 (M<sup>+</sup>+1, 56), 228.2 (73), 172.1 (97), 128.0 (100).

## 【0128】

1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(tert-ブトキシカルボニル)シクロペンタ-3-エン 20.00 g (71 mmol) の酢酸エチル 100 mL 溶液を、硫酸水素テトラブチルアンモニウム 4.08 g (10 mmol、0.17 当量)、モノペルオキシタル酸マグネシウム水和物 (MMPA) 52.4 g (4.76 % 活性酸素 = 50

2.1当量) および脱イオン水 100 mL の混合物に加えた。反応物をメカニカルスター<sup>10</sup>で 19 時間攪拌した。亜硫酸ナトリウム 18 g の脱イオン水 100 L 溶液を反応混合物に 30 分にわたって加えた。混合物を酢酸エチル 100 mL で希釈し、層を分離した。有機層を脱イオン水 100 mL、2 N 水酸化ナトリウム (2 × 100 mL) および脱イオン水 (2 × 100 mL) で洗浄した。有機層を 75 ~ 90 常圧にて、容積が 40 mL に達するまで蒸留した。溶液を 75 まで冷却し、熱ヘプタン 120 mL を加えた。溶液を 65 まで冷却し、場合により、所望の生成物を種晶添加した。得られたスラリーを常温まで冷却した後、氷浴中にて 1 時間冷やした。生成物をろ過し、冷 4 : 1 ヘブタン : 酢酸エチル 80 mL で洗浄した後、40 にて減圧乾燥し、標記化合物を白色固体 15.45 g (73 % 収率) として得た。化合物を 2 : 1 イソプロパノール : 水で再結晶することによりさらに精製することができる。

m.p. 130-133 .

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.0 (bs, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.41 (d, J = 15.3Hz, 2H), 2.20 (d, J = 15.2Hz, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.40 (s, 9H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) 171.3, 154.3, 81.2, 79.5, 62.8, 57.0, 38.6, 28.3, 27.7.

IR (KBr): 3453, 2982, 2932, 1726, 1708, 1489, 1369, 1293, 1156, 840 cm<sup>-1</sup>.

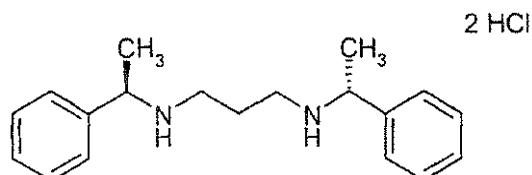
MS (FIA) m/e (相対強度 %) 300.3 (M<sup>+</sup>+1, 65), 244.4 (68), 188.2 (100) 144.1 (99).

#### 【0129】

製造例 4 6

(1R, 3R)-1,3-ジ(メチルベンジルアミノ)プロパン二塩酸塩

#### 【化55】



(R)-メチルベンジルアミン (98% ee) 121 g (1 mol) を 100 まで窒素雰囲気下加熱した。ジブロモプロパン 25.4 mL (50.5 g, 250 mmol) を 70 分にわたって滴加した。混合物をさらに 3 時間加熱した後、80 まで冷却した。濃 (50%) 水酸化ナトリウム溶液 30 mL を 10 分にわたって滴加した。水 30 mL を加え、固体を溶解し、混合物を室温まで 30 分にわたって冷却した。MTBE 100 mL を加えた。水 100 mL を加えることにより沈殿物を溶解し、層を分離した。有機層をブライン 50 mL で洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、減圧濃縮し、明黄色油状物 126.0 g を得た。油状物を 70 (ヘッド温度) にて 12 インチカラムを用いて減圧蒸留し、過剰の (R)-メチルベンジルアミンを除去した。ポット残渣 (粗製のジアミン 68 g) を i-PrOH 1 L に、メカニカルスター<sup>30</sup>を備えた 2 L フラスコ中にて溶解した。濃塩酸 (12 M) 45 mL (540 mmol) を 10 分にわたって滴加した。さらに i-PrOH 100 mL を加え、粘稠なスラリーを徹底的に混合した。混合物を 90 分間攪拌し、ろ過した。ケーキを i-PrOH で洗浄し、40 にて減圧乾燥し、標記化合物 64.32 g (ジブロモプロパンに基づき 72% 収率) を白色固体として得た。

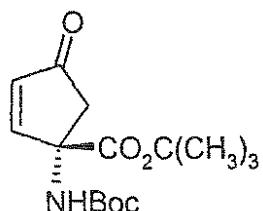
<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.93 (bs, 2H), 9.47 (bs, 2H), 7.56 (d, J = 7.0Hz, 4H), 7.37 (m, 6H), 4.27 (m, 2H), 2.84 (m, 2H) 2.48 (m, 2H), 2.1 (m, 2H), 1.56 (d, J = 6.7Hz, 6H).

#### 【0130】

製造例 4 7

(1S)-1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(tert-ブトキシカルボニル)シクロペンタ-4-エン-3-オン

## 【化56】



(1R, 3R)-1,3-ジ(メチルベンジルアミノ)プロパン二塩酸塩 24.65 g (69.3 mmol、製造例46)を攪拌しながら水150mLに溶解した。得られた溶液に、5N水酸化ナトリウム溶液35mL (175mmol)、次いでMTBE150mLを加えた。15分攪拌した後、層を分離し、水層をMTBE100mLで抽出した。集めた有機層をブライン100mLで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮し、1R, 3R-ジ(メチルベンジルアミノ)プロパン18.06g (92%収率)を無色油状物として得た。

## 【0131】

オーバーヘッド(overhead)スターラーを備えた四ツロフラスコ500mL中にて、それぞれ30mLの乾燥MTBEおよびTHFに1R, 3R-ジ(メチルベンジルアミノ)プロパン20.59g (73.5mmol)を窒素雰囲気下、溶解させた。溶液を-45に冷却し、n-ブチルリチウム(2.5M/ヘキサン)溶液59mL (147mmol)を17分にわたって滴加した。明黄色溶液を2時間-45にて攪拌した。(1S, 3S, 5R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(tert-ブトキシカルボニル)-6-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン10.00g (33.4mmol)の乾燥THF55mL溶液を28分にわたって温度を-40以下に保ちながら加えた。滴下漏斗をさらなるTHF5mLですすいだ。反応混合物を18時間-45にて攪拌した後、4N硫酸水溶液75mLを滴加することによりクエンチした。冷却バスを酸添加完了後、除去した。層を分離し、水層をMTBE50mLで抽出した。集めた有機層をそれぞれ50mLの水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮し、粗製の578242を白色固体9.78gとして得た。固体を熱MTBE33mLに溶解し、ヘプタン66mLを少しづつ加えた。攪拌した溶液を室温まで冷却した後、混合物を1時間0にて攪拌した。固体をろ過し、冷2:1ヘプタン:MTBE(2×10mL)で洗浄し、4時間35にて減圧乾燥し、(1S, 3R)-1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシシクロペンタ-4-エン8.52g (85%収率)を白色固体として得た。

m. p. 111-112.

キラルHPLCアッセイ: 99.7% ee.

[ ]<sub>D</sub> = +114 (c 1, MeOH).

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.1 (bs, 1H), 5.9 (bs, 1H), 5.55 (d, J = 5.0Hz, 1H), 4.8 (m, 1H), 4.44 (d, J = 10.5Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 14.5, 7.5Hz, 1H), 2.00 (d, J = 14.5Hz, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.42 (s, 9H).

IR (KBr): 3413, 2983, 1703, 1491, 1370, 1309, 1255, 1155, 1055 cm<sup>-1</sup>.

MS (FIA) m/e (相対強度%) 300.3 (M<sup>+</sup>+1, 15), 226.2 (29), 170.1 (100), 126.1 (89), 108.3 (20).

## 【0132】

2, 2, 6, 6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシ(遊離基)(TEMPO)0.84g (5.3mmol)および臭化カリウム0.63g (5.3mmol、水2mL中)を(1S, 3R)-1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシシクロペンタ-4-エン20g (66.8mmol)のMTBE200mL溶液に加えた。反応混合物を0まで冷却し、炭酸水素ナトリウム8.4gを含む次亜塩素酸ナトリウム(3.14%)240g (100mmol)溶液を、温度を5以下に保ちながら滴加した。反応物を1時間0にて攪拌し、室温ま

で昇温した。層を分離し、水層を M T B E ( 2 × 2 0 0 m L ) で抽出した。集めた有機層を、ヨウ化カリウム 2 . 2 1 g を含む 1 N 塩酸溶液 2 0 0 m L 、次いで 1 0 % 亜硫酸ナトリウム溶液 2 0 0 m L で洗浄した。有機層を水 ( 2 × 2 0 0 m L ) で洗浄し、濃縮し、減圧乾燥した。粗生成物を M T B E 6 0 m L に 5 0 にて溶解し、ヘプタン 2 0 0 m L を 1 時間にわたって添加することにより結晶化させた。混合物を 0 まで 2 時間にわたって冷却した後、ろ過した。フィルターケーキを冷ヘプタン : M T B E ( 6 5 : 3 5 ) 1 0 0 m L で洗浄し、減圧乾燥し、標記化合物 1 6 . 9 9 g ( 8 9 % 収率) を白色固体として得た。

m.p. 116-118 .

[ ]<sub>D</sub> = +123 (c 1, MeOH). 10

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.4 (bs, 1H), 6.32 (d, J = 5.5Hz, 1H), 5.6 (bs, 1H), 2.87 (d, J = 18.2Hz, 1H), 2.9 (d, J = 18.2Hz, 1H), 1.43 (s, 18H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) 206.1, 170.2, 160.8, 154.9, 136.1, 84.5, 66.1, 46.6, 28.9, 28.4.

IR (KBr): 3419, 2983, 1722, 1487, 1730, 1300, 1259, 1151, 1012 cm<sup>-1</sup>.

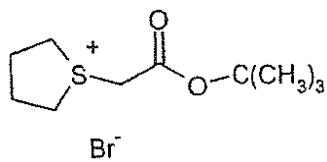
MS (FIA) m/e (相対強度 %) 254.2 (M<sup>+</sup>+1, 11), 242.3 (18), 228.2 (13), 186.1 (76), 143.2 (11), 242.3 (100).

### 【0133】

製造例 4 8

臭化 1 - ( 2 - t e r t - プトキシ - 2 - オキソエチル ) テトラヒドロチオフェニウム

### 【化 5 7】



プロモ酢酸 t - ブチル 2 . 4 4 L ( 1 6 . 5 2 m o l e 、 1 当量) をテトラヒドロチオフェン 2 . 1 9 L ( 2 4 . 8 m o l e 、 1 . 5 当量) のアセトン 1 1 . 3 8 L 溶液に、2 2 L フラスコ中 3 0 ~ 6 0 分にわたって、温度を水浴を用いて 1 5 ~ 2 5 に維持しながら加えた。反応物を 2 2 時間攪拌し、サンプルを <sup>1</sup>H NMRによりアッセイし、反応の完了を確認した。沈殿物をろ過し、アセトン 2 L で洗浄し、3 日間 2 8 ~ 3 3 にて減圧乾燥し、標記化合物 4 . 3 2 8 K g ( 9 2 . 5 % 収率) を得た。 30

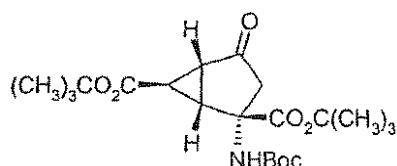
<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO d-6) 4.40 (s, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

### 【0134】

製造例 4 9

( 1 S , 2 S , 5 R , 6 R ) - 2 - ( t e r t - プトキシカルボニルアミノ ) - 4 - オキソ - ピシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボン酸ジ - t e r t - ブチルエステル

### 【化 5 8】



カリウム t - プトキシド 4 2 m L ( 4 2 m m o l 、 1 M T H F 溶液、 2 . 5 当量) を臭化 1 - ( 2 - t e r t - プトキシ - 2 - オキソエチル ) テトラヒドロチオフェニウム 1 1 . 9 g ( 4 2 m m o l 、 2 . 5 当量、 製造例 4 8 ) の 0 アセトニトリル 3 0 m L 溶液に、窒素雰囲気下 1 0 分にわたって、温度を 5 以下に保ちながら加えた。乳濁溶液を 1 . 5 時間攪拌して冷却した。トリフルオロエタノール 6 . 9 g ( 6 9 m m o l 、 4 . 1 当量) を滴加した。 ( 1 S ) - 1 - ( t e r t - プトキシカルボニルアミノ ) - 1 - ( t e 50

r t - プトキシカルボニル) シクロペンタ - 4 - エン - 3 - オン 5 g ( 16 . 8 mmol 、製造例 47 ) およびトリフルオロエタノール 13 . 3 g ( 132 mmol 、 7 . 9 当量 ) のアセトニトリル 20 mL 溶液を 5 分にわたって、温度を 3 ~ 5 に維持しながら加えた。溶液を 4 . 5 時間 0 ~ 5 にて攪拌した。MTBE 155 mL および水 80 mL を冷反応混合物に加えた。層を分離し、有機層を水 50 mL 、次いで 20 % ブライン 50 mL で洗浄した。有機層を濃縮し、常圧蒸留し、約 30 mL とした。ヘプタン 100 mL を加え、溶液を濃縮した。蒸留物の蒸気温度が 93 に達するまで必要に応じてさらにヘプタンを加えた。THF 65 mL を加え、標記化合物の溶液を得た。

## 【 0135 】

製造例 50

10

( 1S , 2S , 5R , 6R ) - 2 - ( tert - プトキシカルボニルアミノ ) - 4 - オキソ - ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボン酸ジ - tert - プチルエステル

飽和炭酸カリウム水溶液 1 . 7 L を臭化 1 - ( 2 - tert - プトキシ - 2 - オキソエチル ) テトラヒドロチオフェニウム 757 g ( 2 . 67 mol 、製造例 48 ) の 0 ジクロロメタン 2 . 2 L 溶液に、温度を 10 以下に保ちながら加えた。二相混合物を 1 . 5 時間攪拌した後、50 % 水酸化ナトリウム溶液 223 mL を、温度を 5 以下に保ちながら滴加した。混合物を 3 時間攪拌し、ろ過した。塩をジクロロメタンですすいだ。層を分離し、水層をジクロロメタン 600 mL で抽出した。集めた有機層を固体炭酸カリウムで乾燥し、減圧濃縮し、( 2 - tert - プトキシ - 2 - オキソエチル ) テトラヒドロチオフェニウム 533 . 3 g ( 98 % 収率 ) を淡黄色油状物として得た。冷蔵庫に貯蔵し、油状物を結晶化させ、灰白色固体を得た。

20

mp 48-50 .

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.12 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.85 (s, 1H), 2.41 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.38 (s, 9H).

## 【 0136 】

トリフルオロエタノール 474 mL ( 6 . 5 mol 、 10 当量 ) を ( 1S ) - 1 - ( tert - プトキシカルボニルアミノ ) - 1 - ( tert - プトキシカルボニル ) シクロペンタ - 4 - エン - 3 - オン 194 g ( 653 mmol ) の 0 ジクロロメタン 650 mL 溶液に加えた。( 2 - tert - プトキシ - 2 - オキソエチル ) テトラヒドロチオフェニウム 396 g ( 1 . 96 mol ) のジクロロメタン 325 mL 溶液を 40 分にわたって、温度を 10 以下に保ちながら滴加した。1 時間後冰浴を除去した。脱イオン水 680 mL を加え、層を分離した。水層をジクロロメタン 400 mL で抽出した。集めた有機層をブライン 500 mL で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮し、コハク色油状固体 587 g を得た。得られた固体をジクロロメタン 400 mL に溶解し、5 : 1 : 1 ヘキサン : メチル tert - プチルエーテル : ジクロロメタンを溶離液として用いた 1 . 6 Kg シリカゲルに通して溶出し、全溶出液 13 . 2 L を得た。この溶出液を濃縮し、白色固体 398 . 7 g を得た。固体を還流している 70 : 30 ヘキサン : MTBE 3 L に溶解した。溶液を室温まで冷却した後、冰浴中にて 1 時間冷やした。固体をろ過し、冷溶媒 ( 約 700 mL ) ですすぎ、35 にて減圧乾燥し、( 1S , 2S , 5R , 6R ) - 2 - ( tert - プトキシカルボニルアミノ ) - 4 - オキソ - ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボン酸ジ - tert - プチルエステル 173 g ( 64 % 収率 ) を白色固体として得た。

30

mp 144-46 .

[ ]<sub>D</sub> = +30.5 ( c 1, CHCl<sub>3</sub> ).

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.36 (d, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.64 (dd, J = 5.2, 3.2Hz, 1H), 2.37 (d, J = 2.7Hz, 1H), 2.23 (bs, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.43 (s, 18H).

<sup>13</sup>C NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) 206.2, 171.2, 168.5, 155.3, 83.4, 82.7, 80.7, 61.2, 43.2, 36.0, 34.3 28.4, 28.2, 28.0, 25.3.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 2982, 1744, 1719, 1485, 1394, 1309 cm<sup>-1</sup>.

40

50

MS (ES+) m/e (相対強度 %) 412.2 ( $M^++1$ , 79), 356.2 (50), 300.1 (97), 276.1 (68), 244.1 (100).

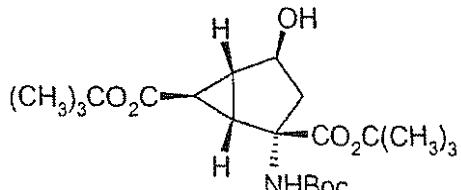
元素分析  $C_{21}H_{33}NO_7$  として計算値 (411.29): C, 61.30; H, 8.08; N, 3.40. 実測値: C, 61.32; H, 8.04; N, 3.51.

【0137】

製造例 5 1

(1S, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-(tert-butylsilylcarbamoyl)-4-hydroxy-6-(tert-butylsilylcarbonyl)-2-methylheptane-2,6-dicarboxylate

【化59】



製造例 4 9 で得られた溶液を 0 まで窒素雰囲気下冷却し、水素化ホウ素トリ - s e c - プチルリチウム (L-Selectride<sup>TM</sup>、1 M / THF、21 mmol) を滴加した。反応混合物を 45 分間 0 にて攪拌した。2 M 炭酸ナトリウム溶液 31 mL を、温度を 8 以下に保ちながら滴加した。30% 過酸化水素水 7.15 g (63 mmol) の水 20 mL 溶液を、温度を 15 以下に保ちながら加えた。10 分間攪拌した後、MTBE 210 mL および脱イオン水 100 mL を加えた。層を分離し、有機層を飽和亜硫酸ナトリウム溶液 40 mL および 1 M 硫酸水素ナトリウム溶液 40 mL で洗浄した。有機層を常圧蒸留により濃縮し、約 90 mL の容積を得た。蒸留を続け、ヘプタンを加えて一定の容積を維持した。蒸留物の蒸気温度が 93 に達したとき、溶液を 70 まで冷却し、THF 7 mL を加えた。溶液を 0 まで冷却し、1 時間攪拌した。固体をろ過し、冷ヘプタン 10 mL で洗浄し、50 にて減圧乾燥し、(1S, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-(tert-butylsilylcarbamoyl)-4-hydroxy-6-(tert-butylsilylcarbonyl)-2-methylheptane-2,6-dicarboxylate 4.68 g (67% 収率) を白色固体として得た。

m.p. 187-88 .

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) 5.31(bs, 1H), 4.38 (d, J<sub>AB</sub> = 10.5Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 11.0, 6.0Hz, 1H), 2.68 (d, J = 15.3Hz, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.58 (m, J = 15.2Hz, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.43 (s, 9H).

<sup>13</sup>C NMR (75MHz, CDCl<sub>3</sub>) 175.2, 170.5, 155, 83.2, 81.3, 80.1, 73.7, 66.9, 43.1, 36.0, 34.4, 29.3, 28.3, 28.1, 27.4, 22.1.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3445, 2982, 1714, 1485, 1361 cm<sup>-1</sup>.

MS (ES+) m/e (相対強度 %) 414.2 ( $M^++1$ , 58), 358.1 (75), 302.1 (78), 246.0 (100).

[ ]<sub>D</sub> = -28.6 (c 1, MeOH).

【0138】

製造例 5 2

(1R, 2S, 4R, 5R, 6R)-2-(2'-S-2'-(tert-butylsilylcarbamoyl)-4-(tert-butylsilylcarbonyl)-1-methylbutyl)-4-(tert-butylsilylcarbonyl)-2-methylheptane-2,6-dicarboxylate

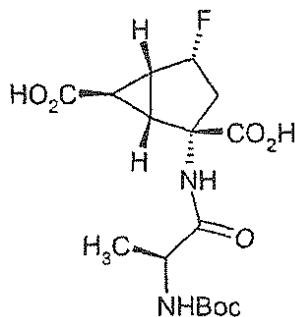
10

20

30

40

## 【化60】



10

(1S, 2S, 4S, 5R, 6R) - 2 - (tert - プトキシカルボニルアミノ) - 4 - ヒドロキシ - ビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸ジ - tert - ブチルエステル 25.00 g (60.5 mmol、製造例 51) のジクロロメタン 230 mL 溶液を、Deoxofluor™ 16.05 g (72.6 mmol、1.2 当量) の - 78 デジクロロメタン 105 mL 溶液に 2 時間にわたって加えた。反応混合物を 1.5 時間攪拌し、さらに Deoxofluor™ 1.66 g を加えた。溶液を 30 分間攪拌し、- 10 まで昇温させた。飽和炭酸水素ナトリウム溶液 105 mL を 20 分にわたって、5 以下の温度を保ちながら滴加した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液 160 mL を加えることにより水層の pH を 7 に調節した。混合物を常温まで昇温させ、層を分離した。水層をジクロロメタン 100 mL で抽出した。集めた有機層をブライン 250 mL で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、ヘプタン 75 mL を粗生成物に加えた。すべての固体が溶解するまで、得られた混合物を 50 まで加熱し、常温にて 24 時間攪拌した。混合物を 0 まで氷浴中にて冷却し、ろ過した。生成物を冷ヘプタンですすぎ、減圧乾燥し、(1R, 2S, 4R, 5R, 6R) - 2 - (tert - プトキシカルボニルアミノ) - 4 - フルオロ - ビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸ジ - tert - ブチルエステル 20.23 g (80% 収率) を白色固体として得た。

m.p. 140-143.

[ ]<sub>D</sub> = + 20.6 (c 1, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) 5.45 (dd, J<sub>H-F</sub> = 56, J<sub>H-H</sub> = 4.8Hz, 1H), 5.28 (bs, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.23 (bs, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.37 (m, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz) 177.7, 170.5, 155.0, 94.4, 92.0, 82.2, 81.5, 80.2, 64.7, 37.7, 33.2, 29.7, 29.3, 28.3, 28.1, 27.8, 20.4.

MS (ES+) m/e (相対強度 %) 416.2 (M<sup>+</sup>+1, 66), 360.1 (67), 304.1 (100), 248.0 (60).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3444, 2981, 1715, 1485, 1369 cm<sup>-1</sup>.

## 【0139】

塩化チオニル 21.29 g (13.05 mL, 0.179 mol e、5 当量) を (1R, 2S, 4R, 5R, 6R) - 2 - (tert - プトキシカルボニルアミノ) - 4 - フルオロ - ビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸ジ - tert - ブチルエステル 14.87 g (0.036 mol e) の EtOH (無水、149 mL) 溶液に 10 分にわたって冷却せずに滴加し、穏やかに還流している溶液を得た。溶液を一晩還流した。溶媒を反応物から減圧留去した。残渣を酢酸エチル 150 mL に溶解し、10% 炭酸ナトリウム溶液 75 mL を 5 ~ 10 分にわたって攪拌しながら滴加した。層を分離し、水層を酢酸エチル 50 mL で抽出した。集めた有機抽出物をブライン (1 × 50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、生成物 (1R, 2S, 4R, 5R, 6R) - 2 - アミノ - 4 - フルオロ - ビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸ジエチルエステルを減圧濃縮し、粘稠な液体を得、これを放置して凝固 (11.02 g) させた。

## 【0140】

N - メチルモルホリン 22.44 mL (204 mmol) を N - BOC - L - アラニン

20

30

40

50

38.62 g (204 mmol) のジクロロメタン 396 mL 溶液に、-22 室素雰囲気下にて加え、次いでクロロギ酸イソブチル 26.48 mL (204 mmol) を、反応温度が -18 を超えないように、15 分にわたって滴加した。得られた粘稠なスラリーを -20 にて 30 分間攪拌した後、(1R, 2S, 4R, 5R, 6R)-2-アミノ-4-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸ジエチルエステル 49.46 g (191 mmol) のジクロロメタン 247 mL 溶液に、反応温度が -16 を超えないように、40 分にわたって滴加した。反応物を冷却バスから取り出し、常温にて 70 分間攪拌した。1N 塩酸 408 mL を加え、5 分間攪拌し、層を分離した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 × 408 mL) で洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、ろ過し、生成物 (1R, 2S, 4R, 5R, 6R)-2-(2'-S-2'-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピオニル)アミノ-4-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸ジエチルエステルを減圧濃縮し、白色泡沢状物 88.16 g を得た。  
10

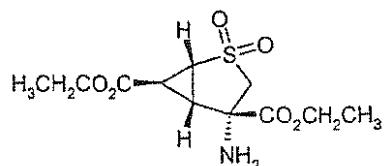
## 【0141】

2N 水酸化ナトリウム 46.7 mL (93.4 mmol) を粗製の (1R, 2S, 4R, 5R, 6R)-2-(2'-S-2'-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピオニル)アミノ-4-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸ジエチルエステル 17.5 g (理論値 37.3 mmol) のテトラヒドロフラン 46.6 mL 溶液に室温にて加えた。二相混合物を室温にて均一になるまで激しく攪拌した後、さらに 1 時間 (計 3 時間) 攪拌した。混合物を t-ブチルメチルエーテル 46 mL で希釈した後、10 分間混合し、層を分離した。分液フラスコ中にて、水 93 mL、次いで濃塩酸 8.4 mL (101 mmol) を加えた。場合により、(1R, 2S, 4R, 5R, 6R)-2-(2'-S-2'-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピオニル)アミノ-4-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸の種結晶を酸溶液に加えた後、上記で得られた水層を加えた。穏やかに粘稠なスラリーが形成されるよう、水層を最初はゆっくり加えた。このとき、添加速度 (全添加時間 40 分) を早めた。滴下漏斗を水 16 mL ですすいだ。得られたスラリーを 2 時間攪拌し、ろ過し、水 (2 × 32 mL) で洗浄し、45 にて一定質量まで減圧乾燥し、標記化合物 13.9 g (99%) を白色固体として得た。  
20

## 【0142】

## 製造例 5 3

(1R, 4S, 5S, 6S)-4-アミノ-2,2-ジオキソ-2<sup>6</sup>-チア-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-4,6-ジカルボン酸ジエチルエステル  
【化 6 1】



塩化チオニル 15.5 mL (212.6 mmol) を (1R, 4S, 5S, 6S)-4-アミノ-2,2-ジオキソ-2<sup>6</sup>-チア-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-4,6-ジカルボン酸 10 g (42.5 mmol、米国特許番号 5,688,826) の 2B エタノール 100 mL スラリーに、室温にて 20 分にわたって滴加した後、エタノール 40 mL ですすいだ。スラリーを加熱還流し、一晩攪拌した。得られた溶液を室温まで冷却し、濃縮し、ゼラチン状残渣を得た。酢酸エチル 50 mL を残渣に加えた後、さらなる酢酸エチル 94 mL で希釈した。15% 炭酸ナトリウム水溶液 70 mL を混合物に手でかき混ぜながら徐々に溶解するようゆっくり加え、最終 pH 7.95 を得た。ろ過し、層を分離した。水層を酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出した。集めた有機抽出物をブライン (1 × 100 mL) で洗浄し、乾燥 (硫酸マグネシウム) し、ろ過し、減圧濃縮し、標記化合物を淡黄色油状物として得、これを凝固させ、灰白色固体 11.71 g (95% 収率) を得た  
40  
50

。  
m.p. 80-83 .

[ ]<sup>25</sup><sub>D</sub> -57.7 (c 1.04, CH<sub>3</sub>OH).

500MHz <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 4.31 (q, 2H, J = 7.0Hz), 4.20 (m, 2H), 3.78 (d, 1H, J = 15.0Hz), 3.36 (dd, 1H, J = 4.0, 7.0Hz), 2.93 (dd, 1H, J = 4.0, 7.0Hz), 2.81 (d, 1H, J = 15.0Hz), 2.46 (t, 1H, J = 4.0), 1.34 (t, 3H, J = 7.0), 1.30 (t, 3H, J = 7.0).

<sup>13</sup>C NMR (125MHz, CD<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub>) 171.68, 168.57, 63.26, 62.42, 59.96, 56.06, 43.78, 32.25, 22.49, 14.31, 14.25.

FTIR (ATR) 3364.15 (s), 1725.95 (s), 1304.91 (s), 1259.24 (s), 1200.84 (s), 1104.91 (s), 1022.99 (s), 896.45 (s), 851.21 (s) cm<sup>-1</sup>. 10

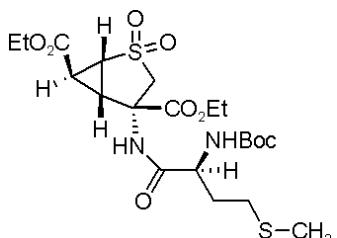
元素分析 C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>6</sub>Sとして計算値: C, 45.35; H, 5.88; N, 4.81. 実測値: C, 45.02; H, 5.75; N, 4.82.

### 【0143】

#### 製造例 54

(1R, 4S, 5S, 6S)-4-(2'S-4'-メチルチオ-2'--(tert-ブトキシカルボニル)アミノブタノニル)アミノ-2,2-ジオキソ-2<sup>6</sup>-チア-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-4,6-ジカルボン酸ジエチルエステル

#### 【化62】



20

N-メチルモルホリン14.4mL (130.9mmol)をN-BOC-L-メチオニン32.64g (130.9mmol)のジクロロメタン110mL透明溶液に、-22窒素雰囲気下にて加えた後、クロロギ酸イソブチル17mL (130.9mmol)を7分にわたって滴加し、反応温度を-22に維持した。添加完了後、得られた粘稠スラリーが形成された。-22~-26にて30分間攪拌した。(1R, 4S, 5S, 6S)-4-アミノ-2,2-ジオキソ-2<sup>6</sup>-チア-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-4,6-ジカルボン酸ジエチルエステル35.65g (122.4mmol、製造例53)のジクロロメタン107mL溶液を15分間加えた後、ジクロロメタン36mLですすいだ。反応物を冷却バスから取り出し、室温にて70分間攪拌した。5N塩酸51mLを溶液に加えた後、層を分離した。水層をジクロロメタン(2×107mL)で逆抽出した。集めた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1×107mL)で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)し、ろ過し、減圧濃縮し、標記化合物65.82g (103%重量収率)を白色泡沫状物として得た。

[ ]<sup>25</sup><sub>D</sub> -12.7 (c 1.2, CH<sub>3</sub>OH).

40

500MHz <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.53 (s, 1H), 5.06 (d, 1H, J = 8.0Hz), 4.34-4.20 (m, 6H), 3.41 (dd, 1H, J = 4.0, 7.0), 2.97-2.89 (m, 2H), 2.64-2.59 (m, 2H, J = 4.0), 2.12-1.89 (m, 5H), 1.47 (s, 9H), 1.32 (t, 6H, J = 7.0).

<sup>13</sup>C NMR (125MHz, CD<sub>3</sub>OD) 172.53, 169.03, 167.88, 156.00, 80.62, 63.45, 62.56, 60.20, 55.33, 52.78, 42.81, 31.52, 31.38, 30.12, 28.49, 22.69, 15.44, 14.23, 14.143.

FTIR (ATR) 3341.88 (w), 2979.38 (s), 1733.03 (s), 1674.92 (s), 1514.58 (s), 1315.80 (s), 1255.15 (s), 1161.47 (s), 1142.63 (s), 1025.68 (s), 854.85 (s), 763.53 (s) cm<sup>-1</sup>.

### 【0144】

50

## 製造例 5 5

(1R, 4S, 5S, 6S)-4-(2'S-4'-メチルチオ-2'--(tert-ブトキシカルボニル)アミノブタノニル)アミノ-2,2-ジオキソ-2<sup>6</sup>-チア-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-4,6-ジカルボン酸モノナトリウム塩

2N水酸化ナトリウム141mL(282mmol)を(1R, 4S, 5S, 6S)-4-(2'S-4'-メチルチオ-2'--(tert-ブトキシカルボニル)アミノブタノニル)アミノ-2,2-ジオキソ-2<sup>6</sup>-チア-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-4,6-ジカルボン酸ジエチルエステル58.95g(理論値112.8mmol、製造例54)のテトラヒドロフラン141mL溶液に、室温にて加えた。混合物を室温にて2分間激しく攪拌した。溶液をtert-ブチルメチルエーテル141mLで希釈した後、層を分離した。さらに水層を水141mLで希釈し、濃塩酸を滴加し、pHを4.46まで低下させた。10分間攪拌し、粘稠なスラリーを得た。より濃い塩酸をスラリーに滴少し、pHを1.4とした(全濃塩酸の使用量17mL、204mmol)。2時間攪拌した後、スラリーをろ過した。ケーキを水(2×118mL)で洗浄し、天秤に移す前に45にて1時間減圧乾燥した。ケーキを再び45にて16時間減圧乾燥し、58にて5時間減圧乾燥し、標記化合物52.96g(96%重量収率)を白色固体として得た。

mp(分解) 258.

[ ]<sup>25</sup><sub>D</sub> -25.2 (c 1.03, H<sub>2</sub>O).

500MHz <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) 4.07-4.01 (m, 2H), 3.45-3.43 (m, 1H), 3.11 (d, 1H, J = 15.0Hz), 2.85 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.47-2.35 (m, 3H), 1.96-1.90 (m, 4H), 1.78-1.72 (m, 1H), 1.28 (s, 9H).

<sup>13</sup>C NMR (125MHz, CD<sub>3</sub>OD) 174.45, 173.58, 172.80, 157.46, 81.71, 61.41, 55.04, 53.24, 42.29, 31.71, 30.85, 29.41, 27.79, 23.65, 14.41.

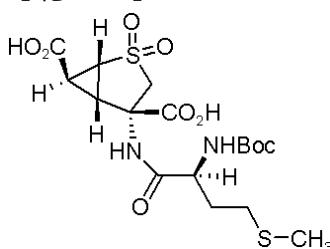
FTIR (ATR) 3287.62 (s), 1698.00 (s), 1528.91 (s), 1327.36 (s), 1283.74 (s), 1245.90 (s), 1174.81 (s), 1109.06 (s), 1053.05 (s), 874.27 (s), 808.95 (s) cm<sup>-1</sup>.

## 【0145】

## 製造例 5 6

(1R, 4S, 5S, 6S)-4-(2'S-4'-メチルチオ-2'--(tert-ブトキシカルボニル)アミノブタノニル)アミノ-2,2-ジオキソ-2<sup>6</sup>-チア-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-4,6-ジカルボン酸

## 【化63】



2N水酸化ナトリウム397mL(795mmol)を(1R, 4S, 5S, 6S)-4-(2'S-4'-メチルチオ-2'--(tert-ブトキシカルボニル)アミノブタノニル)アミノ-2,2-ジオキソ-2<sup>6</sup>-チア-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-4,6-ジカルボン酸ジエチルエステル166.15g(318mmol、製造例54)のテトラヒドロフラン480mL溶液に、室温にて加えた。混合物を室温にて2分間激しく攪拌し、このとき反応物は均一になり、透明な淡黄色/緑色溶液を形成した。室温にてさらに2時間攪拌した。溶液をtert-ブチルメチルエーテル480mLで希釈した後、層を分離した。水層を濃塩酸71.5mL(858mmol)の水960mL溶液に滴加した。酢酸エチル500mL、次いで残りの水層を加え、乳液を得、さらに酢酸エチル460mLで希釈した。乳液を40分間攪拌し、ろ過し、水(2×250mL)で洗浄した。ろ液の層を分離し、水層を酢酸エチル500mLで抽出した。集めた有機層をブライン75mLで洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)し、ろ過し、減圧濃縮し、標記化合物1

10

20

30

40

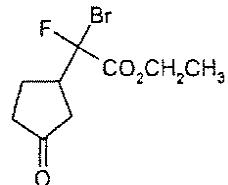
50

25.26 g (84%修正収率)を白色泡沢状物として得た。

**【0146】**

製造例 5 7

2 - ブロモ - 2 - フルオロ - 2 - (3 - オキソシクロペンチル) 酢酸エチル  
【化 6 4】



10

塩化トリエチルシリル 8.45 mL (50.4 mmol) を活性化した亜鉛 2.99 g (45.8 mmol) の無水アセトニトリル 100 mL 懸濁液に、-20 にて加え、混合物を 5 分間攪拌した。2,2 -ジブロモ -2 -フルオロ酢酸エチル 8.0 mL (57.3 mmol) を加え、混合物を 90 分間 -20 にて攪拌した。2 -シクロペンテン -1 -オン 1.86 mL (22.9 mmol) を加え、温度を室温までゆっくり上昇させながら、反応混合物を一晩攪拌した。1 N 塩酸 125 mL および酢酸エチル 100 mL を加えた。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム (2 × 150 mL)、水 (2 × 150 mL) およびブライン (2 × 150 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル / ヘキサン (1 : 8) を溶離液として用いたカラムクロマトグラフィーにより精製し、標記化合物 5.36 g (88%総収率) を無色油状物、ジアステレオ異性体の混合物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.34-1.41 (m, 6H), 1.91-1.95 (m, 1H), 2.04-2.68 (m, 11H), 3.12-3.31 (m, 2H), 4.33-4.43 (m, 4H).

**【0147】**

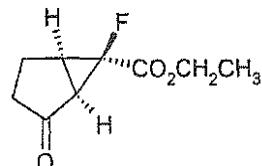
亜鉛の活性化：濃塩酸 10 mL を亜鉛粉末 100 g の水 900 mL 懸濁液に加えた。混合物を 20 分間室温にて攪拌した。水をデカンテーションし、残渣を水 (3 × 250 mL)、アセトン (3 × 150 mL) およびエーテル (2 × 100 mL) で洗浄した。残渣を 35 にて一晩減圧乾燥した。

**【0148】**

製造例 5 8

(1R S, 5 R S, 6 R S) - 6 - フルオロ - 2 - オキソビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 6 - カルボン酸エチル

**【化 6 5】**



30

エチルジイソプロピルアミン 13.0 mL (75.0 mmol) を 2 - ブロモ - 2 - フルオロ - 2 - (3 - オキソシクロペンチル) 酢酸エチル 2.0 g (7.5 mmol)、製造例 5 7 の DMF 8 mL 溶液に 0 にて加え、混合物を一晩室温にて攪拌した。1 N 塩酸 20 mL 溶液、水 15 mL および酢酸エチル 75 mL を加えた。有機層を抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム (2 × 100 mL)、水 (2 × 100 mL) およびブライン (2 × 100 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル / ヘキサン (1 : 4) を溶離液として用いたカラムクロマトグラフィーにより精製し、標記化合物 1.17 g (84%) を、トランス : シス 5 : 1 の異性体混合物として無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.33 (t, 3H, J = 7.1Hz), 2.19-2.34 (m, 3H), 2.41-2.49 (m, 1H), 2.59 (d, 1H, J = 6.6Hz), 2.71-2.76 (m, 1H), 4.29 (q, 2H, J = 7.1Hz).

40

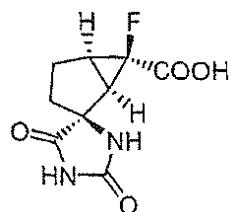
50

## 【0149】

## 製造例59

(1R S, 2S R, 5R S, 6R S)-2-スピロ-5'-ヒダントイン-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸

## 【化66】



10

(1R S, 5R S, 6R S)-6-フルオロ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸エチル 0.1 g (0.54 mmol, 製造例58) および 1N 水酸化ナトリウム 0.55 mL (0.55 mmol) の混合物を EtOH 1 mL 中にて 10 分間氷冷しながら攪拌した。1N 塩酸を混合物に pH 1 になるまで加え、得られた混合物を酢酸エチルおよびブラインで分液した。水相を酢酸エチルで 2 回抽出し、集めた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣の混合物、炭酸アンモニウム 0.31 g (3.2 mmol) および EtOH / 水 (1:1) 2 mL 中のシアノ化カリウム 0.11 g (1.62 mmol) を 60 °C にて一晩攪拌した。冰浴中にて冷却し、混合物を 1 N 硫酸水素カリウムで処理することにより酸性化した。溶媒を減圧留去し、残渣を MeOH に再溶解させ、ろ過し、減圧濃縮した。粗製物はさらに精製せずに用いることができる。

20

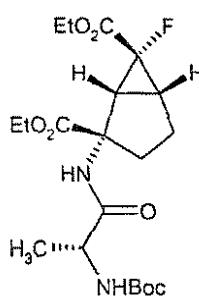
## 【0150】

## 製造例60

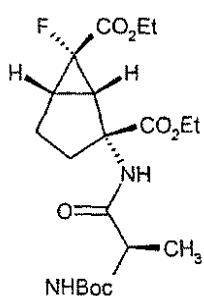
(1R, 2S, 5R, 6R)-ジエチル-2-(2'R-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピオニルアミノ)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸および(1S, 2R, 5S, 6S)-ジエチル-2-(2'R-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピオニルアミノ)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸

## 【化67】

30



異性体A



異性体B

40

水酸化バリウム 1.59 g (5.0 mmol) を (1R\*, 2S\*, 5R\*, 6R\*)-2-スピロ-5'-ヒダントイン-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸 (製造例59) 0.32 g (1.5 mmol) の水 10 mL 溶液に加え、混合物を 105 °C にて一晩攪拌した。溶液を pH 1 まで 1N 塩酸で 0 °C にて酸性化した後、減圧濃縮した。残渣を再溶解し、固体が完全に乾燥するまで、無水 EtOH で何回か減圧濃縮した。塩化チオニル 0.37 mL (5.0 mmol) を、無水 EtOH 20 mL に溶解させた残渣に 0 °C にて加えた後、混合物を 5 時間還流温度にて攪拌した。溶液を飽和炭酸水素ナトリウムで塩基性化し、酢酸エチル 25 mL を加えた。有機層を分離し、水層をさらに酢酸エチル (2 × 25 mL) で抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を DCM - DMF (4:1) の混液 20 mL、H

50

A T U O . 7 3 g ( 1 . 9 m m o l ) 、 H O A t 0 . 2 6 g ( 1 . 9 m m o l ) 、 L - A 1 a 0 . 3 5 g ( 1 . 8 m m o l ) に溶解した。ジイソプロピルエチルアミン 2 . 7 mL ( 1 5 . 3 m m o l ) を加え、混合物をアルゴン雰囲気下、一晩攪拌した。D C M 1 5 mL を加え、分離し、飽和炭酸水素ナトリウム ( 2 × 2 5 mL ) 、水 ( 2 × 2 5 mL ) およびブライン ( 2 × 2 5 mL ) で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで洗浄し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル / ヘキサン ( 1 : 2 ) を溶離液として用いたカラムクロマトグラフィーにより精製し、標記化合物 0 . 3 3 g ( 5 1 % 総収率 ) をジアステレオマー 1 : 1 混合物として無色油状物として得た。

## 【 0 1 5 1 】

ジアステレオマー混合物を次の分析手法を用いたキラルH P L C により分離した：キラルパックAD 10m, 4.6 x 250mm; 溶離液：1 0 % I P A / ヘキサン；流速：1.0mL/分；UV: 215nm. 異性体 A 保持時間= 5.9分. 異性体 B 保持時間= 9.2分. 異性体 A : ( 1 R , 2 S , 5 R , 6 R , 2 ' R ) - ジエチル - 2 - ( 2 ' - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - プロピオニルアミノ ) - 6 - フルオロ - ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボン酸

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)：1.18 (t, 3H, J = 7.1Hz), 1.23 (t, 1H, J = 7.1Hz) , 1.36 (s, 9H), 1.56-1.68 (m, 1H), 2.03-2.11 (m, 2H), 2.21-2.31 (m, 1H), 2.37-2.45 (m, 1H), 2.61-2.63 (m, 1H), 4.09-4.16 (m, 5H), 5.10 (bd, 1H, J= 6.6Hz), 7.11 (bs, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (75MHz, CDCl<sub>3</sub>)：13.9, 14.0, 17.7, 24.9 (d, J = 1.0Hz), 28.1, 31.5 (d, J = 10.9Hz), 34.9 (d, J = 9.4Hz), 36.4 (d, J = 8.8Hz), 49.1, 61.5, 61.8, 67.4, 77.2, 81.5 (d, J = 242.6Hz), 155.4, 168.6 (d, J = 25.1Hz), 171.8および172.7ppm.

異性体 B : ( 1 S , 2 R , 5 S , 6 S , 2 ' R ) - ジエチル - 2 - ( 2 ' - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - プロピオニルアミノ ) - 6 - フルオロ - ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボン酸

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)：1.13 (t, 3H, J = 7.1Hz), 1.18 (t, 1H, J = 7.1Hz) , 1.31 (s, 9H), 1.51-1.60 (m, 1H), 1.98-2.07 (m, 2H), 2.15-2.22 (m, 1H), 2.26-2.39 (m, 1H), 2.55-2.60 (m, 1H), 4.07-4.12 (m, 5H), 5.20 (sd, 1H), 7.22 (bs, 1H).

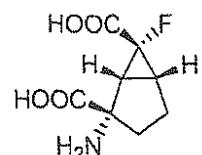
<sup>13</sup>C-NMR (75MHz, CDCl<sub>3</sub>)：13.7, 13.8, 18.0, 24.7, 28.0, 31.4 (d, J = 10.9Hz), 34.5 (d, J = 8.9Hz), 36.3 (d, J = 9.4Hz), 49.1, 61.4, 61.7, 67.3, 77.2, 81.4 (d, J = 242.6Hz), 155.2, 168.5 (d, J = 25.1Hz), 171.7および172.8 ppm.

## 【 0 1 5 2 】

## 製造例 6 1

( 1 R , 2 S , 5 R , 6 R ) - 2 - アミノ - 6 - フルオロ - ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボン酸

## 【 化 6 8 】



製造例 6 0 の異性体 A 3 0 m g ( 0 . 0 7 m m o l ) の 6 N 塩酸 2 mL 溶液を一晩還流した。溶媒を減圧留去し、残渣をエーテルで洗浄し、M e O H 1 mL に溶解し、酸化プロピレン 2 mL を加えた。混合物を室温にて一晩攪拌した。溶媒をデカンテーションし、残渣をエーテルで洗浄し、アルゴン流で乾燥し、標記化合物 1 2 m g ( 8 5 % ) を白色固体として得た。

[ ]<sub>D</sub> = -25.0 (c=0.80 mg/mL, H<sub>2</sub>O).

## 【 0 1 5 3 】

## 製造例 6 2

( 1 S , 2 R , 5 S , 6 S ) - 2 - アミノ - 6 - フルオロ - ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘ

10

20

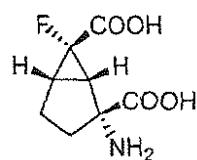
30

40

50

## キサン - 2 , 6 - ジカルボン酸

【化 6 9】



製造例 6 0 の異性体 B の溶液で始め、標記化合物を実質的に製造例 6 1 のように製造した。

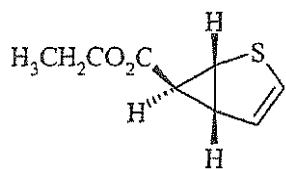
$$[\ ]_D = 21.7 \ (c=0.46 \text{ mg/mL}, \ H_2O).$$

10

【0 1 5 4】

## 製造例 6 3

( 6 S ) - 4 - チアビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサ - 2 - エン - 6 - カルボン酸エチル  
【化 7 0】



5 リットル三ツ口フラスコにスターラー、熱電対およびテフロン添加チューブを取り付け、窒素吸入口をチオフェン 2 0 0 0 m l ( d = 1.05g/mL, ジアゾ酢酸エチルのチオフェン溶液を始めに 2 5 . 0 m o l 加え、 4 5 m o l に増加、これはジアゾ酢酸エチルの全添加量に基づき 1 7 . 1 当量であり、 E D A の効力は修正せず、修正したジアゾ酢酸エチルの効力に基づき 1 9 . 0 当量 ) に充填した。これに窒素雰囲気下、 R h<sub>2</sub> ( オクタノエート )<sub>4</sub> 0 . 9 6 8 g ( 1 . 2 4 m m o l e s 、ジアゾ酢酸エチルの質量に基づき効力を修正せずに 0 . 0 4 7 2 m o l % 、純粋ジアゾ酢酸エチルのモル数に基づき 0 . 0 5 2 m o l e % , Johnson Mathey: Lot No. 059255001 ) を加えた。懸濁液を 4 6 まで加熱し、 4 6 にて 1 0 分間攪拌し、溶解させ、緑色溶液とした。溶液に容積移送式ポンプにより、ジアゾ酢酸エチル 3 0 0 g ( 9 0 % 純度、 2 . 6 3 m o l e s 、純粋に 2 . 3 7 m o l e s 、 1 . 0 0 当量、 Aldrich: Lot No. 17603PI ) のチオフェン 1 6 0 0 m L 溶液を加えた。添加速度は全添加時間が 8 時間となる速度とし、遅い添加速度はマレイン酸エチルエステルおよびフマル酸エチルエステルの形成を抑制する。ジアゾ酢酸エチルが残存しなくなつて ( 約 3 0 分 ) 、暗コハク色反応物 3 . 9 8 5 g を 2 3 まで冷却した。反応混合物を分割し、より大きい部分 ( 全 3 . 9 8 5 g 中の 3 . 2 4 0 g = 8 1 . 3 % ) を直接濃縮し、油状物を得た。粗生成物を薄膜蒸留装置 ( wiped film distillation apparatus ) に 1 . 5 t o r r 、 2 3 にて通し、生成物を脱気し、残存するチオフェンを留去した。次いで生成物を 1 2 0 、 1 . 3 t o r r にて蒸留した。標記化合物 ( 淡黄色 ) を 2 つのフラクション 1 5 5 . 0 g および 3 2 . 2 g に集めた。 H P L C による分析は、 2 つの量についてそれぞれ 7 8 % および 7 6 % の効力を決定した。上記で得られた蒸留物の結晶化は、メタノール ( 蒸留物 1 g あたり 2 m L ) に溶解し、 - 1 0 まで冷却することにより達成し、このとき溶液は、結晶の成長が観察されなければ場合により種晶添加した。いったん結晶の成長が開始されると、混合物をさらに - 4 5 まで冷却し、 2 ~ 3 時間攪拌し、ろ過し、冷 ( - 4 5 ) メタノール ( 蒸留物 1 g あたり 1 × 1 m L ) で洗浄した。得られた物質を 2 4 にて減圧乾燥し、標記化合物を白色 ~ 灰白色固体として 8 0 ~ 8 5 % 回収率および > 9 8 % 効力にて得た。

20

30

30

30

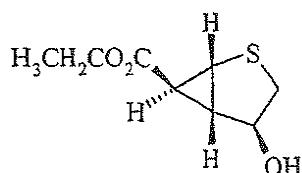
【0 1 5 5】

製造例 6 4

( 4 S , 6 S ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - チアビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 6 - カルボン酸エチル

40

## 【化71】



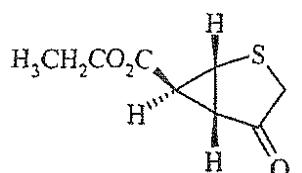
(6S)-4-チアビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-6-カルボン酸エチル 22.2 g (131 mmol) のテトラヒドロフラン 136 mL 溶液に、窒素雰囲気下 0 にてボラン - THF 錯体 98 mL (98 mmol) を 15 ~ 20 分にわたって加えた。0 にて 30 分間攪拌した後、反応物を 15 まで昇温させ、HPLC により完了するまで攪拌した (1.5 ~ 2 時間)。反応物を 0 まで冷却し、10 ~ 15 分にわたって前冷却した (0) 1 N pH 7 緩衝液 111 mL に、温度を 0 にて維持しながら移した。混合物に過ホウ素酸ナトリウム - 水和物 15.6 g (157 mmol) を固体として 5 回に分けて、温度が 20 以下を維持するように加えた。溶液を室温まで昇温し、1 時間攪拌した後、水 222 mL を加えた。2 時間攪拌した後、過酸化物を水 24 mL に溶解したチオ硫酸ナトリウムペント水和物 9.7 g を加えた後、10 分間攪拌することによりクエンチした。混合物を酢酸エチル (2 × 222 mL) で抽出した。集めた有機抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 × 222 mL)、次いでブライン (1 × 222 mL) で洗浄し、減圧濃縮し、乾燥した。粗生成物を 1,2-ジクロロエタン (粗製の油状物 1 g あたり 1 mL) に溶解し、シリカゲルカラム (15% 酢酸エチル - ヘプタン中にスラリー化し、集めた粗製の油状物 1 g あたりシリカゲル 4 g) に充填した。カラムを、生成物が TLC により確認されるまで、15% 酢酸エチル - ヘプタンで溶出し、このとき溶媒を 50% 酢酸エチル - ヘプタンに切り替えた。標記化合物を含むすべてのフラクションを集め、減圧濃縮し、油状物を得た。総収率は、55 ~ 65% の範囲であった。

## 【0156】

## 製造例 65

(6S)-4-オキソ-2-チアビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸エチル

## 【化72】



ジメチルスルホキシド 33.4 mL (471 mmol) のジクロロメタン 194 mL 溶液に、-70 にて無水トリフルオロ酢酸 33.2 mL (235 mmol) のジクロロメタン 73 mL 溶液を 30 分にわたってゆっくり加えた (温度を -66 以下に維持した)。20 分間攪拌した後、(4S,6S)-4-ヒドロキシ-2-チアビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸エチル 34.1 g (181 mmol) のジクロロメタン 194 mL 溶液を 60 分にわたって温度が -60 以下を維持するように加えた。1 時間攪拌した後、反応物をトリエチルアミン 75.7 mL (543 mmol) で 35 分にわたって温度が -50 以下を維持するように処理した。反応物をさらに 1 時間攪拌し、このとき冷却バスを除去し、2 N 塩酸 400 mL を加えた。0 まで昇温した後、層を分離し、有機層を 2 N 塩酸 (1 × 300 mL)、1 N 炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 × 670 mL) および水 (1 × 300 mL) で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、赤色油状物を得、これを放置して凝固させた。粗生成物をシリカゲルパッド (ジクロロメタンで集めた出発アルコール 1 g あたり 2 g) に適用し、ジクロロメタン 200 ~ 300 mL で溶出した。生成物を含むすべてのフラクションを集め、濃縮し、標記化合物を橙 / 茶色固体として得た。典型的に修正された収率は 85 ~ 90% の範囲であった。

## 【0157】

10

20

30

40

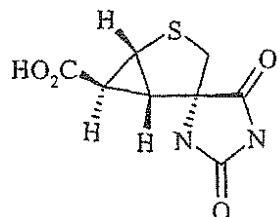
50

50

## 製造例 6 6

( 6 S , 1 1 S ) - 8 , 1 0 - ジオキソ - 2 - チアスピロ [ ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 4 , 5 ' - イミダゾリジン ] - 6 - カルボン酸

## 【化 7 3】



10

炭酸アンモニウム 2 . 4 6 g ( 2 5 . 6 m m o l ) およびシアノ化カリウム 0 . 8 1 7 mg ( 1 2 . 5 m m o l ) をメタノール 1 9 . 9 mL 中にて混合し、30分間攪拌した。混合物を ( 6 S ) - 4 - オキソ - 2 - チアビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 6 - カルボン酸エチル 2 . 3 9 g ( 1 2 . 8 m m o l ) のメタノール 1 9 . 9 mL 溶液で処理し、反応物を 30 まで加熱し、23時間攪拌した。揮発物を留去し、残渣を 2 . 7 5 N 水酸化ナトリウム 1 3 . 1 mL に溶解し、1時間攪拌した。水 1 3 . 1 mL で希釈した後、pH を濃塩酸で 3 . 1 まで低下させ、場合により ( 6 S , 1 1 R ) - 8 , 1 0 - ジオキソ - 2 - チアスピロ [ ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 4 , 5 ' - イミダゾリジン ] - 6 - カルボン酸で種晶添加した。pH を 1 . 0 まで低下させ、懸濁液を 0 まで冷却し、1 . 2 5 時間攪拌した。黄褐色固体を集め、冷水 ( 2 . 3 mL および 0 . 8 mL ) で洗浄し、一晩 4 0 にて減圧乾燥し、( 6 S , 1 1 R ) - 8 , 1 0 - ジオキソ - 2 - チアスピロ [ ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 4 , 5 ' - イミダゾリジン ] - 6 - カルボン酸 2 . 0 0 g ( 5 5 % 修正純度 ) を得た。ろ液を酢酸エチル 5 0 mL で希釈し、塩化ナトリウム 1 8 g で処理した。15分間攪拌した後、層を分離し、水層をさらに酢酸エチル ( 2 × 5 0 mL ) で洗浄した。集めた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、スラリー ( 約 5 mL ) を得、これに、tert - ブチルメチルエーテル 2 5 mL を加えた後、一晩攪拌した。固体を集め、tert - ブチルメチルエーテルで洗浄し、4 0 にて2時間減圧乾燥し、標記化合物 0 . 6 4 g ( 1 0 % 修正収率 ) をヒダントインの 1 : 1 ジアステレオマー混合物として得た。ヒダントインの二回目の収量を最初の収量と混合し、次の工程に用いた。

20

## 【 0 1 5 8 】

## 分割

ラセミ酸 1 5 g ( 6 5 . 7 m m o l 、ヒダントインのジアステレオマー比約 6 : 1 ) のエタノール 3 0 0 mL および水 7 5 mL スラリーに、( R ) - フェニルグリシノール 9 . 0 g ( 6 5 . 7 m m o l ) を加えた。混合物を約 8 0 まで加熱し、溶解させた。暗色溶液をゆっくり冷却し、沈殿物を 4 0 ~ 4 5 にて観察した。スラリーをさらに 0 まで冷却し、1 ~ 1 . 5 時間保った。固体を集め、4 : 1 エタノール : 水 ( 1 × 6 0 mL 、0 まで予め冷やす ) で ( 攪拌しながら ) 洗浄し、6 5 にて 1 2 ~ 2 4 時間減圧乾燥した。分割した塩の典型的な収率は、観測される > 9 8 % d e および > 9 8 % e e を伴った 3 7 ~ 4 5 % の範囲であった。分割した塩は 6 倍容積 ( mL / g ) の水に溶解させた後、1 . 1 当量の濃塩酸で処理した。スラリーを 0 まで冷却し、1時間攪拌した後、ろ過し、1 倍容積の冷水ですすぎ、6 0 にて減圧乾燥した。標記化合物の典型的収率は、% d e および % e e > 9 9 % を伴った > 9 0 % であった。

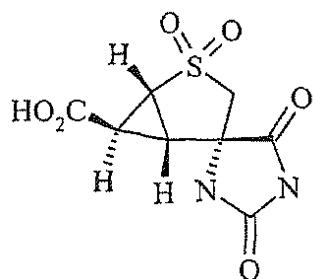
30

## 【 0 1 5 9 】

## 製造例 6 7

( 6 S , 1 1 S ) - 2 , 2 , 8 , 1 0 - テトラオキソ - 2 - チアスピロ [ ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 4 , 5 ' - イミダゾリジン ] - 6 - カルボン酸

## 【化74】



水 6 . 8 mL、50% 水酸化ナトリウム水溶液 0 . 7 mL およびタングステン酸 186 mg (0 . 74 mmol) の混合物に、(6S,11S)-8,10-ジオキソ-2-チアスピロ[ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-4,5'-イミダゾリジン]-6-カルボン酸 3 . 4 g (14 . 9 mmol) を加えた。得られた溶液を 50 mL まで加熱し、35% 過酸化水素 7 . 7 mL (74 . 5 mmol) でゆっくり 66 分にわたって処理した。その後、反応物を 47 ~ 48 ℃ にて 5 時間攪拌した後、0 ℃ まで冷却し、薄いセライトパッド上でろ過し、冷水 (1 × 2 mL) ですすいだ。ろ液を 50 mL まで加熱し、濃塩酸で処理し、pH = 1 . 5 とした。スラリーを室温まで冷却し、一晩攪拌した。0 ℃ まで冷却した後、スラリーをろ過し、冷水 (2 × 2 mL) で洗浄し、55 ℃ にて一定質量まで減圧乾燥し、標記化合物 3 . 19 g (82%) を白色固体として得た。

[ ]<sup>25</sup><sub>D</sub> -48.6 (c, 1.19, 1N NaOH).

mp 275 ℃ (灰色), 295 ℃ (茶色).

500MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 13.15 (br s, 1H), 10.99 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 3.85 (d, 1H, J = 15.0Hz), 3.74 (dd, 1H, J = 7.0, 4.0Hz), 3.03 (d, 1H, J = 15.5Hz), 2.80 (dd, 1H, J = 7.0, 4.0Hz), 2.39 (t, 1H, J = 4.0Hz).

<sup>13</sup>C NMR (125MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 174.39, 169.87, 156.35, 62.67, 52.59, 44.16, 31.69, 21.92;

FTIR (KBr) 3317 (s), 3250 (s), 3211 (s), 3086 (w), 1791 (s), 1742 (s), 1713 (s), 1327 (s), 1192 (s), 1140 (s) cm<sup>-1</sup>.

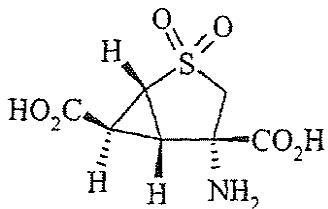
元素分析 C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S として計算値: C, 36.93; H, 3.10; N, 10.77. 実測値: C, 36.76; H, 3.07; N, 10.60.

## 【0160】

製造例 6 8

(1R,4S,5S,6S)-4-アミノ-(2-スルホニルビシクロ[3.1.0]ヘキサン)-4,6-ジカルボン酸

## 【化75】



ステンレス製 Parr 反応容器に、(6S,11S)-2,2,8,10-テトラオキソ-2-チアスピロ[ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-4,5'-イミダゾリジン]-6-カルボン酸 2 . 50 g (9 . 60 mmol) および 2N 水酸化ナトリウム 24 . 0 mL (48 . 0 mmol) を加えた。混合物を 95 ℃ まで加熱し、21 時間攪拌した後、混合物を室温まで冷却し、活性炭 1 . 25 g で処理した。混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を 17 g まで濃縮し、水で希釈し、24 g の質量を得た。濃塩酸を用いて pH を 6 . 5 まで低下させ、混合物を 62 ℃ まで加熱した。濃塩酸を用いて pH を 2 . 5 に低下させた後、結晶化が起こった。懸濁液を 30 ℃ まで冷却した後、pH を 1 . 7 に調節し、その温度を 5 ℃ まで低下させた。懸濁液をこの温度にて 18 時間保った後、固体を集め、冷

10

20

30

40

50

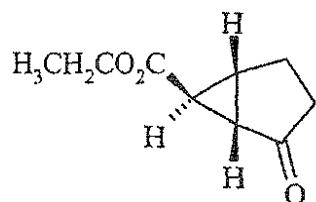
水(2×2.9mL)で洗浄した。白色固体を4.5にて減圧乾燥し、標記化合物1.81g(80%)を得た。標記化合物を10倍容積の水中にてスラリー化し、8.5まで3~4時間加熱し、室温まで冷却し、2~3時間攪拌し、ろ過し、水(1×1容積)で洗浄した。回収率は、>95%であった。

## 【0161】

## 製造例69

(6S)-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸エチル

## 【化76】



10

臭化(エトキシカルボニルメチル)ジメチルスルホニウム13.4g(58.5mmol)のアセトニトリル48.6mL懸濁液に、室温にて1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン87.4mL(58.5mmol)を15分にわたって滴加した。1時間攪拌した後、黄色混合物を2-シクロヘキセン-1-オン4.0g(48.7mmol)で10分にわたって処理した。混合物を一晩攪拌し、このときtert-ブチルメチルエーテル48.0mLを加えた後、1N塩酸(1×24.0mL)で洗浄した。水層をtert-ブチルメチルエーテル(1×24.0mL)で洗浄した。集めた有機抽出物をブライン(1×40.0mL)で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)し、ろ過し、減圧濃縮し、粗製の(6S)-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸エチルを橙色固体84.8gとして得た。粗製物質を蒸留(~138、10mmHg)により精製した後、凝固した蒸留物をヘプタン中にてスラリー化し、ろ過し、乾燥した。

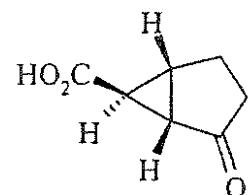
20

## 【0162】

## 製造例70

(±)(6S)-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸

## 【化77】



30

粗製の(6S)-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸エチル30.2g(18.0mmol、修正せず)のエタノール30mL溶液に、室温にて2N水酸化ナトリウム8.9mL(17.8mmol)を加えた。80分間攪拌した後、反応混合物をtert-ブチルメチルエーテル(1×9.0mL)で洗浄し、水層を濃塩酸1.8mLで処理し、pH=1.0とした。混合物を塩化ナトリウム1.5gで処理した後、酢酸エチル(3×9.0mL)で洗浄した。集めた有機抽出物を乾燥(硫酸ナトリウム)し、ろ過し、減圧濃縮し、標記化合物23.8g(94%、修正せず)を灰白色固体として得た。

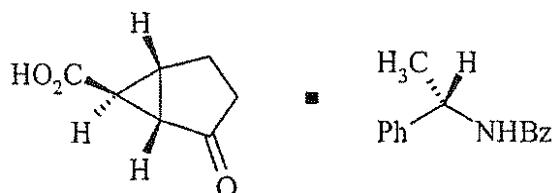
40

## 【0163】

## 製造例71

(+)(6S)-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸N-ベンジル- -メチルベンジルアミン塩

## 【化78】



粗製の(±)(6S)-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸  
11.9g(84.9mmol、100%効力と仮定)の6:1酢酸エチル:エタノール  
溶液に、還流温度にて(S)-N-ベンジル- -メチルベンジルアミン18g(85.  
1mmol)を加えた。溶解した後、混合物を冷やし、次いで場合により52にて種晶  
添加した。室温まで冷却し、さらに13.5時間攪拌した後、結晶を集め、6:1酢酸エ  
チル:エタノール(2×48mL)で洗浄した。減圧乾燥し、分割した塩10.8g(3  
6%、77%de)を固体として得た。

## 【0164】

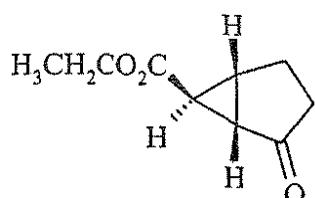
塩のdeを次のようにして製造した誘導体化されたメチルエステルのキラルGC分析により決定した： 分割した塩150mgをジクロロメタン5mLに溶解し、1N硫酸(2  
×1mL)で洗浄した。有機層を乾燥し、ろ過し、メタノール2mLで希釈し、2Mトリ  
メチルシリルジアゾメタン/ヘキサン1mLで処理した。室温にて15分間攪拌した後、  
混合物を減圧濃縮し、キラルGC分析に適切なメチルエステルを得た。

GC条件: 30mX0.25mmX0.25μ -DEX 325カラム, 140 オープン温度, 1mL/分  
におけるヘリウムキャリアガス, 250 でのFID検出, 1 μLスプリット1:100, ジクロロメ  
タン中1mg/mLにおけるサンプル.

## 【0165】

## 製造例72

(6S)-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸エチル  
【化79】



(6S)-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸N-ベンジル  
- -メチルベンジルアミン塩46.3g(132mmol)の酢酸エチル200mL懸  
濁液に、2N水酸化ナトリウム198mL(198mmol)を加えた。よく混合した後  
、層を分離し、水層を酢酸エチル(1×200mL)で洗浄した。水層を濃塩酸18mL  
(211mmol)および塩化ナトリウム100gで処理した。混合物を30分間攪拌し  
た後、酢酸エチル(2×200mL)で洗浄した。集めた有機物を乾燥(硫酸マグネシウム)  
し、ろ過し、減圧濃縮し、分割した酸[(+)(6S)-2-オキソビシクロ[3.  
1.0]ヘキサン-6-カルボン酸]18.3g(99%)を白色固体として得た。

## 【0166】

次に、上記で得られた粗製の分割した酸生成物10g(71mmol)をエタノール4  
2mLに溶解し、濃硫酸4mL(71mmol)を滴加して処理した。混合物を45まで加熱し、75分間攪拌した。室温まで冷却した後、水42mLを酢酸エチル20mLお  
よび炭酸水素ナトリウム12gとともに加えた。数分間攪拌した後、混合物を酢酸エチル  
(2×50mL)で洗浄した。集めた有機物を乾燥(硫酸マグネシウム)し、ろ過し、減  
圧濃縮し、粗製の(6S)-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン  
酸エチル11g(92%)を白色固体として得た。6:1/ヘプタン:t<sub>tert</sub>-ブチル  
メチルエーテル(3.5mL/基質質量)による結晶化により、キラルGC分析により決

10

20

30

40

50

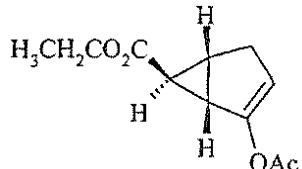
定したように、標記化合物を約 80 % 収率および > 98 % e.e. にて得た。

**【0167】**

製造例 7 3

(6S)-6-(エトキシカルボニル)ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-2-イルアセテート

**【化80】**



10

酢酸イソプロペニル 2.26 L 中の (6S)-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸エチル 380.1 g (2.26 mmol) および硫酸 (18 M, 6.3 mL, 0.11 mol) 混合物を Dean-Stark 装置を用いて 2.5 時間還流温度にて加熱し、このとき GC 分析は、標記化合物対 (6S)-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸エチルの 9 : 1 混合物を示した。溶媒 950 mL を蒸留により 1 時間にわたって留去した後、GC は生成物 / 出発物質比が 17 : 1 であることを示した。さらに酢酸イソプロペニル 900 mL および濃硫酸 3.15 mL を加え、混合物を還流温度にてさらに 1.5 時間攪拌し、このとき GC は 27 : 1 生成物 / 出発物質を示した。さらに溶媒 1.35 L を蒸留して除き、混合物を室温まで冷却した後、MTBE 2 L、水 250 mL および飽和炭酸水素ナトリウム 600 mL で希釈した。層を分離し、有機層をブライン 400 mL で洗浄した。集めた水層を MTBE 400 mL で抽出し、集めた有機層を乾燥 (硫酸ナトリウム) し、ろ過し、濃縮し、暗赤 / 茶色油状物 540 g を得た。粗製の油状物を 2 つに等しく分け、フラッシュシリカゲルパッド (それぞれのバッチで 713 g) に通してろ過し、10 : 1 / ヘプタン : 酢酸エチルで溶出した。両方のプラグから生成物を含むフラクションを集め、濃縮し、標記化合物を黄色油状物 460 g (97% ; NMR により溶媒を修正して 90%) として得た。酢酸エチル / ヘキサン (1 : 5) で溶出したシリカゲルクロマトグラフィーにより、分析的に純粋な標記化合物のサンプルを無色油状物として得た。

[ ]<sup>25</sup><sub>D</sub> +185 (c 1.48, CHCl<sub>3</sub>).

30

500MHz <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 5.19-5.18 (m, 1H), 4.12 (q, 1H, J = 7.0Hz), 4.11 (q, 1H, J = 7.0Hz), 2.74-2.69 (m, 1H), 2.48-2.43 (m, 2H), 2.22-2.19 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.39 (dd, 1H, J = 2.5, 2.5Hz), 1.25 (t, 3H, J = 7.0Hz).

<sup>13</sup>C NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) 173.37, 169.01, 152.26, 111.56, 61.28, 32.47, 32.40, 29.72, 24.97, 21.67, 14.95.

FTIR (CHCl<sub>3</sub>) 3026 (m), 2985 (m), 1724 (s), 1272 (s), 1187 (s) cm<sup>-1</sup>.

ES HRMS C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub> [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> として計算値 228.1236, 実測値 228.1252.

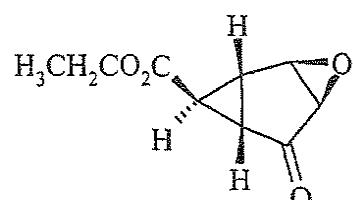
**【0168】**

製造例 7 4

(3S, 1R, 6R)-7-オキサ-5-オキソトリシクロ[4.1.0.0<2,4]>ヘプタン-3-カルボン酸エチル

40

**【化81】**



1,4-ジオキサン 2.02 L 中の (6S)-6-(エトキシカルボニル)ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-2-イルアセテート 212.2 g (1.01 mol) お

50

より 2 , 3 - ジクロロ - 5 , 6 - デシアノ - 1 , 4 - ベンゾキノン 252.0 g ( 1 . 1 1 mol ) の混合物を加熱還流し、17時間攪拌し、このとき G C 分析により ( 6S ) - 4 - オキソビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサ - 2 - エン - 6 - カルボン酸エチルに完全に変換したことを示した。混合物を室温まで冷却し、T H F 564 mL で希釈した。混合物を 8 まで冷却した後、1 , 8 - ディアゼビシクロ [ 5 . 4 . 0 ] ウンデカ - 7 - エン 377 mL ( 2 . 52 mol ) を 30 分にわたって、反応温度が 10 以下を維持するように加えた。次いで混合物を 5 まで冷却し、tert - ブチルヒドロペルオキシド ( 70 重量 % / 水 ) 210 mL ( 1 . 51 mol ) を 50 分にわたって、反応温度が 9 以下を維持するように加えた。混合物をさらに 50 分間攪拌した後、反応物をろ過し、茶色ケーキを M T B E ( 2 × 800 mL ) で洗浄した。よく混合した後、ろ液に 1 N 塩酸 1 . 20 L を加え、層を分離した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 1 . 20 L 、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 1 . 20 L およびブライン 600 mL で続けて洗浄した。溶液を乾燥 ( 硫酸ナトリウム ) した後、これを濃縮し、橙色泥状物を得、これをヘプタン 200 mL で希釈した。揮発物を留去し、橙色固体を得、これをヘプタン 350 mL で粉末化し、ケーキをさらなるヘプタン ( 2 × 175 mL ) で洗浄してろ過した。集めた固体を室温にて 17 時間減圧乾燥し、標記化合物 138.7 g ( 75 % ) を茶 - 黄色固体として得た。M T B E による結晶化により、標記化合物の分析的に純粋なサンプルを白色固体として得た。

[ ]<sup>25</sup><sub>D</sub> +2.3 ( c 1.20, CHCl<sub>3</sub> ), +8.4 ° ( c 1.28, アセトン ); mp 129-130 .

500MHz <sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) 4.16 ( q, 2H, J = 7.0Hz ), 3.99 ( t, 1H, J = 2.5Hz ), 3.24-3 .23 ( m, 1H ), 2.96-2.94 ( m, 1H ), 2.21-2.19, ( m, 1H ), 2.08 ( t, 1H, J = 3.0Hz ), 1.26 ( t, 3H, J = 7.0Hz ).

<sup>13</sup>C NMR ( 125MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 201.19, 168.84, 62.42, 57.04, 51.25, 31.16, 30.54, 29.60, 14.79.

FTIR ( KBr ) 3087 ( w ), 3059 ( w ), 3051 ( w ), 3007 ( w ), 2993 ( w ), 2963 ( w ), 1753 ( s ), 1719 ( s ), 1273 ( s ), 1191 ( s ), 1009 ( m ), 848 ( m ) cm<sup>-1</sup>.

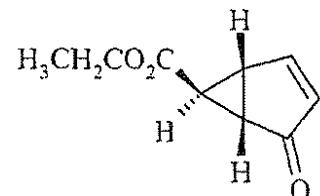
元素分析 C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub> として計算値: C, 59.34; H, 5.53. 実測値: C, 59.32; H, 5.43.

### 【 0169 】

製造例 75

( 6S ) - 4 - オキソビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサ - 2 - エン - 6 - カルボン酸エチル

### 【 化 82 】



標記化合物を ( 3S , 1R , 6R ) - 7 - オキサ - 5 - オキソトリシクロ [ 4 . 1 . 0 . 0 < 2 , 4 > ] ヘプタン - 3 - カルボン酸エチルの製造において典型的に系中にて使用したが、標記化合物の分析的に純粋なサンプルは、この化合物を含む反応混合物をろ過し、ろ液の溶媒を留去し、茶色固体を得ることにより得た。固体を酢酸エチル中にて再懸濁し、懸濁液をろ過し、ろ液を濃縮した。残渣の酢酸エチル / ヘキサン ( 1 : 5 ~ 1 : 2 ) を用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより、標記化合物を得、これを熱酢酸エチルにより再結晶し、先の条件を用いて再びクロマトグラフィーを行い、標記化合物を白色固体として得た。

[ ]<sup>25</sup><sub>D</sub> -268 ( c 1.17, CHCl<sub>3</sub> ).

mp 97-98 .

500MHz <sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) 7.60 ( ddd, 1H, J = 5.5, 2.5, 0.75Hz ), 5.73 ( dd, 1H, J = 5.0, 0.5Hz ), 4.15 ( q, 2H, J = 7.0Hz ), 2.96-2.94 ( m, 1H ), 2.63-2.61 ( m, 1H ), 2.60 ( t, 1H, J = 2.5Hz ), 1.26 ( t, 3H, J = 7.0Hz ).

10

20

30

40

50

<sup>13</sup>C NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) 203.96, 168.61, 160.33, 130.29, 62.03, 46.53, 30.72, 29.62, 14.82.

FTIR (KBr) 3080 (m), 2996 (m), 1717 (s), 1695 (s), 1266 (s), 1291 (m), 1191 (s), 1179 (s) cm<sup>-1</sup>.

元素分析 C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>として計算値: C, 65.05; H, 6.07. 実測値: C, 64.97; H, 6.01.

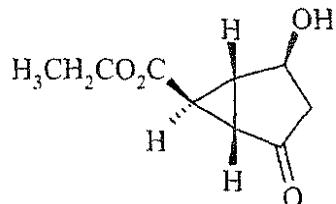
### 【0170】

#### 製造例 7 6

(4S, 6S)-4-ヒドロキシ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸エチル

### 【化83】

10



(3S, 1R, 6R)-7-オキサ-5-オキソトリシクロ[4.1.0.0<2, 4>]ヘプタン-3-カルボン酸エチル 36.3 g (0.20 mol) の攪拌しているアセトン 66.7 mL 溶液を、酢酸ナトリウム 36.1 g (0.44 mol)、ヨウ化ナトリウム 65.8 g (0.44 mol) および酢酸 27.5 mL (0.48 mol) で続けて処理した。混合物を 30 分で 15 時間攪拌した後、茶色固体を残してアセトンを減圧留去し、これを酢酸エチル 323 mL および水 323 mL で分液した。層を分離し、水層を酢酸エチル (3 × 323 mL) で洗浄した。集めた有機物を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 364 mL および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 364 mL で続けて洗浄した。それぞれの水性洗液を酢酸エチル 323 mL で逆抽出した。集めた有機物を乾燥 (硫酸ナトリウム) し、ろ過し、濃縮し、赤茶色油状物を得、これをエタノール 300 mL に溶解した。揮発物を留去し、標記生成物を赤茶色油状物 41.8 g (114%) として得た。酢酸エチル / ヘキサン (1 : 2 ~ 2 : 1) を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーした後、熱 M T B E により結晶化することにより、標記化合物の分析的に純粋なサンプルを白色固体として得た。

20

[ ]<sup>25</sup>D +3.9 (c 1.39, CHCl<sub>3</sub>), +6.0° (c 1.69, MeOH).

mp 81-82 .

500MHz <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 4.60 (br s, 1H), 4.16 (q, 2H, J = 7.0Hz), 2.66 (dd, 1H, J = 5.0, 4.0Hz), 2.42-2.40 (m, 1H), 2.34 (dd, 1H, J = 19.0, 5.5Hz), 2.24, (br d, 1H, J = 3.0Hz), 2.07 (d, 1H, J = 19.0Hz), 1.91 (t, 1H, J = 3.0Hz), 1.27 (t, 3H, J = 7.0Hz).

<sup>13</sup>C NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) 209.74, 170.07, 69.04, 62.32, 43.47, 36.89, 34.95, 26.14, 14.83.

FTIR (CHCl<sub>3</sub>) 3607 (w), 3447 (w), 3025 (m), 2985 (w), 1739 (s), 1728 (s), 1270 (s) 1187 (s) cm<sup>-1</sup>.

30

元素分析 C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>として計算値: C, 58.69; H, 6.57. 実測値: C, 58.48; H, 6.63.

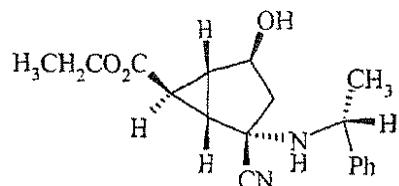
### 【0171】

#### 製造例 7 7

2-[((1R)-1-フェニルエチル)アミノ]-2-シアノ-4-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸エチル

40

## 【化 8 4】



(4S,6S)-4-ヒドロキシ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸エチル 68.2 g (エタノールの混入により 60.0 g に修正、0.326 mol) のエタノール 33.2 mL および水 33.2 mL の混液に、(R)-メチルベンジルアミン 46.3 mL (0.359 mol) およびシアノ化ナトリウム 20.8 g (0.424 mol) を、温度が 20 ~ 25 °C を維持するように加えた。次いで濃塩酸 35.3 mL (0.424 mol) を 10 分にわたって、上記反応温度を維持しながら加えた。暗茶色混合物を 1 時間攪拌した後、場合によりこれを標記化合物で種晶添加し、結晶化を開始させた。懸濁液を 1 時間攪拌した後、水 66.4 mL を加えた。懸濁液をさらに 1.75 時間攪拌した後、標記化合物を黄褐色固体として集め、これを水 33.2 mL で洗浄した。フィルター上の湿ケーキを通して 25 分間空気を引いた後、物質を直接ニトリル加水分解に用いた (湿ケーキ重量 14.5 g)。標記化合物は 25 °C より高い温度における減圧乾燥中すばやく分解したが、少量のサンプルを室温における減圧乾燥により分解せずに得ることは可能であった。

$[\alpha]^{25}_D +81.6$  (c 1.18,  $\text{CHCl}_3$ ).

mp 70-72 (分解).

500MHz  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 7.39 (d, 2H,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 7.26-7.16 (m, 3H), 4.31 (d, 1H,  $J = 5.0\text{Hz}$ ), 4.22 (q, 1H,  $J = 6.5\text{Hz}$ ), 3.93-3.85 (m, 2H), 2.33 (d, 1H,  $J = 15.0\text{Hz}$ ), 2.01 (br t, 1H,  $J = 4.5\text{Hz}$ ), 1.64 (dd, 1H,  $J = 15.0, 5.0\text{Hz}$ ), 1.55-1.54 (m, 1H), 1.40-1.39 (m, 4H), 1.17 (t, 3H,  $J = 7.0\text{Hz}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 170.54, 144.85, 128.61, 127.45, 127.38, 121.88, 72.17, 61.02, 60.66, 56.57, 45.82, 36.70, 34.45, 25.83, 21.75, 14.22.

FTIR (KBr) 3568 (m), 3489 (m), 3285 (m), 2923 (m), 2228 (w), 1712 (s), 1298 (m).  
1197 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

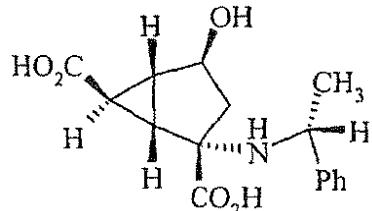
FAB HRMS  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$  [ $\text{M}+\text{H}]^+$  として計算値 315.1709, 実測値 315.1704.

## 【0172】

製造例 7 8

2-[((1R)-1-フェニルエチル)アミノ]-4-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸

## 【化 8 5】



2-[((1R)-1-フェニルエチル)アミノ]-2-シアノ-4-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸エチル湿ケーキ 0.326 mmol (理論値) の DMSO 22.0 mL 溶液に、30% 過酸化水素 44.5 mL (0.426 mol) を、温度が 27 °C 以下を維持するようにゆっくり加えた。温度を 19 °C まで低下させ、5N 水酸化ナトリウム 52.3 mL (0.262 mol) を、温度が 22 ~ 27 °C を維持するように、15 分にわたって初めは注意深く、ゆっくり加えた。適切な容量の氷浴が本反応の発熱を処理するために必要であった。茶色不均一混合物を 20 分間上記温度の範囲内にて攪拌した後、HPLC により出発物質が消費され、アミド中間

10

20

30

40

50

体を得たことが示された。反応物をさらに1.5時間攪拌した後、チオ硫酸ナトリウム13.7g(0.109mol)を加え、混合物を15分間攪拌し、このとき混合物を試験し、ヨウ素デンプン紙による過酸化物について陰性であった。3N水酸化ナトリウム29.1mL(0.873mol)を添加した後、混合物を85まで加熱し、18時間攪拌した。均一な茶色混合物を30まで冷却し、温度を30~35に維持しながら、濃塩酸を加えてpHを3.6まで低下させた。pH3.6にて結晶化が開始した後、懸濁液を15分間攪拌し、pHを2.5まで低下させた。混合物をさらに10分間攪拌した後、これを2まで冷却して2時間攪拌した後、灰色固体を集め、冷水400mLおよびEtOH300mLで洗浄した。集めた固体を4.5にて17時間減圧乾燥し、標記化合物42.9g(製造例18から始まり43%)を得た。反応中に生成するすべての標記化合物を次の工程に用いるために、次の方法にて母液から回収した。母液のエタノール部分を留去し、残渣を母液の水性部分と混合した。水485mLの減圧蒸留後、母液のpHを5N水酸化ナトリウム70mLおよび50%水酸化ナトリウム5mLで12.9に調節した。溶液をn-ブタノール(3×800mL)で洗浄した後、pHを濃塩酸で2.5に調節し、溶液を濃縮した。残渣をEtOH100mLで希釈し、揮発物を留去(2X)した。残渣をEtOH150mLで希釈し、さらなる標記化合物および塩を含む黄褐色固体をEtOH75mLで洗浄し、50にて減圧乾燥し、102gの重量を得た。標記化合物の両方の收量を次のエステル化に用いた。

[ ]<sup>25</sup><sub>D</sub> +4.5 (c 1.41, 1N NaOH).

mp 220 (灰白色から灰色), 280 (茶色).

500MHz <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, KOD) 7.39 (d, 2H, J = 7.0Hz), 7.19-7.04 (m, 5H), 3.92 (d, 1H, J = 5.0Hz), 3.67 (q, 1H, J = 7.0Hz), 1.76 (d, 1H, J = 15.0Hz), 1.54-1.52 (m, 1H), 1.37 (dd, 1H, J = 15.0, 5.0Hz), 1.15 (d, 3H, J = 6.5Hz), 1.12 (dd, 1H, J = 6.0, 3.0Hz), 0.92 (t, 1H, J = 3.3Hz).

<sup>13</sup>C NMR (125MHz, D<sub>2</sub>O, KOD) 185.82, 182.96, 148.01, 131.31, 129.97, 129.78, 74.99, 73.84, 58.78, 46.91, 38.05, 35.02, 27.34, 27.15.

FTIR (KBr) 3366 (m), 3072 (s), 2886 (s), 1696 (m), 1611 (m), 1560 (m), 1455 (m), 1377 (m), 1278 (m), 1202 (m), 1188 (m) cm<sup>-1</sup>.

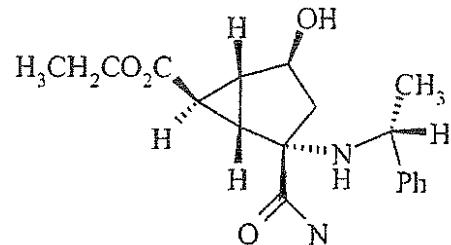
元素分析 C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>として計算値: C, 62.94; H, 6.27; N, 4.59. 実測値: C, 62.70; H, 6.21; N, 4.67.

### 【0173】

#### 製造例 7 9

2 - [ ((1R) - 1 - フェニルエチル) アミノ ] ( 2S, 4S, 6R ) - 2 - カルバモイル - 4 - ヒドロキシビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 6 - カルボン酸エチル

#### 【化86】



2 - [ ((1R) - 1 - フェニルエチル) アミノ ] ( 2S, 4S, 6R ) - 4 - ヒドロキシビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボン酸の製造において典型的に系中にて使用したが、ニトリル加水分解中のエステル加水分解を伴うことによりいくらかの收率損失を伴ったが該化合物を単離することができた。単離において、2 - [ ((1R) - 1 - フェニルエチル) アミノ ] ( 2S, 4S, 6R ) - 2 - シアノ - 4 - ヒドロキシビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 6 - カルボン酸エチルが消費されるとすぐに、ニトリル加水分解反応混合物をジクロロメタンおよび水で分液した。有機層を乾燥(硫酸マグネシウム)し、濃縮した後、残渣を酢酸エチル / ヘキサン ( 2 : 1 ) ~ 酢酸エチルを用いたシ

10

20

30

40

50

リカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、標記化合物を白色泡沫状物として得た。

[ ]<sup>25</sup><sub>D</sub> +61.3 (c 1.20, CHCl<sub>3</sub>).

500MHz <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.32-7.20 (m, 5H), 7.19 (br d, 1H, J = 4.0Hz), 5.49 (br d, 1H, J = 4.0Hz), 4.88 (d, 1H, J = 11.5Hz), 4.24 (dd, 1H, J = 11.5, 6.0Hz), 4.06-4.00 (m, 2H), 3.77 (q, 1H, J = 7.0Hz), 2.21 (d, 1H, J = 15.0Hz), 2.18-2.15 (m, 2H), 1.71 (br s, 1H), 1.54 (dd, 1H, J = 14.5, 6.0Hz), 1.38, (d, 3H, J = 6.5Hz), 1.32 (t, 1H, J = 3.3Hz), 1.24 (t, 3H, J = 7.0Hz).

<sup>13</sup>C NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) 180.42, 171.47, 146.05, 128.97, 127.43, 126.48, 73.16, 70.76, 61.08, 56.00, 42.82, 35.97, 35.67, 26.13, 21.53, 14.34.

FTIR (CHCl<sub>3</sub>) 3441 (m), 3345 (m), 2975 (w), 1725 (s), 1665 (s), 1288, 1186 (m) cm<sup>-1</sup>.

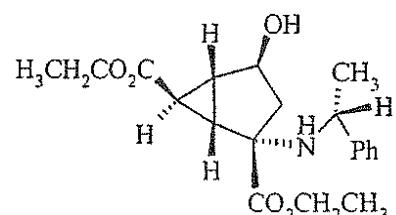
元素分析 C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>として計算値: C, 65.04; H, 7.28; N, 8.43. 実測値: C, 65.41; H, 7.58; N, 8.32.

#### 【0174】

##### 製造例 80

2 - [ ((1R)-1-フェニルエチル)アミノ] (2S, 4S, 6R) - 2 - (エトキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 6 - カルボン酸エチル

#### 【化87】



2 - [ ((1R)-1-フェニルエチル)アミノ] (2S, 4S, 6R) - 4 - ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボン酸 4 g (13mmol) のエタノール 4.8 mL 懸濁液に、室温にて塩化アセチル 11.2 mL (15.7mmol) を、穏やかな還流を維持するように、滴下漏斗により加えた。得られた混合物をさらに 16 時間還流温度にて攪拌し、室温まで冷却し、減圧濃縮し、固体残渣を得た。固体を炭酸水素ナトリウム 6.6 g の水 100 mL 溶液でゆっくり処理した後、酢酸エチル (2 × 100 mL) で洗浄した。集めた有機物を乾燥 (硫酸マグネシウム) し、ろ過し、減圧濃縮し、標記化合物 4.7 g (99%) を固体として得た。ジクロロメタン / MeOH (95:5) で溶出したシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行った後、ジエチルエーテルによる結晶化により、標記化合物の分析的に純粋なサンプルを白色固体として得た。

[ ]<sup>25</sup><sub>D</sub> +52.5 (c 1.30, CHCl<sub>3</sub>).

mp 73-74 .

500MHz <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.29-7.14 (m, 5H), 4.25 (dq, 1H, 11.0, 7.0Hz), 4.18 (dd, 1H, J = 9.5, 5.5Hz), 4.10 (dq, 1H, J = 11.0, 7.0Hz), 3.92 (dq, 1H, J = 11.0, 7.0Hz) 3.82 (dq, 1H, J = 11.0 Hz, 7.0Hz), 3.67 (q, 1H, J = 7.0Hz), 2.73 (d, 1H, J = 9.5Hz), 2.15-2.12 (m, 2H), 2.01-1.99 (m, 1H), 1.89 (dd, 1H, J = 6.0, 3.0Hz), 1.61 (dd, 1H, J = 15.0, 6.0Hz), 1.36 (t, 1H, J = 3.5Hz), 1.33-1.30 (m, 6H), 1.18 (t, 3H, J = 7.0Hz).

<sup>13</sup>C NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) 178.11, 171.59, 146.32, 128.41, 127.07, 126.85, 73.33, 70.15, 62.07, 60.75, 56.66, 44.72, 36.78, 33.61, 26.24, 20.07, 14.37, 14.23.

FTIR (KBr) 3492 (s), 3303 (m), 3055 (w), 2981 (w), 2896 (w), 1722 (s), 1705 (s), 1289 (m), 1251 (m), 1177 (m) cm<sup>-1</sup>.

元素分析 C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>として計算値: C, 66.46; H, 7.52; N, 3.88. 実測値: C, 66.42; H, 7.44; N, 3.92.

10

20

30

40

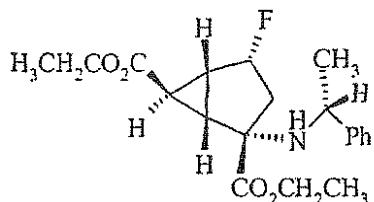
50

## 【0175】

## 製造例 8 1

2 - [ ( ( 1 R ) - 1 - フェニルエチル ) アミノ ] ( 2 S , 4 R , 6 R ) - 2 - ( エトキシカルボニル ) - 4 - フルオロビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 6 - カルボン酸エチル

## 【化 8 8】



10

2 - [ ( ( 1 R ) - 1 - フェニルエチル ) アミノ ] ( 2 S , 4 S , 6 R ) - 2 - ( エトキシカルボニル ) - 4 - ヒドロキシビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 6 - カルボン酸エチル 59.0 g (粗製、0.163 mol) のジクロロメタン 690 mL 溶液に、-20

にて Deoxo-Fluor (登録商標) 45.1 mL (0.245 mol) を 15 分にわたって、温度を -15 ~ -20 に維持して加えた。混合物を 20 分間この温度にて、15 分間 0 にて攪拌した後、15 % 炭酸ナトリウム水溶液 650 mL を、温度を 10 以下に維持しながらゆっくり加えた。層を分離し、水層をジクロロメタン 150 mL で逆抽出した。集めた有機層を乾燥 (硫酸ナトリウム) し、濃縮し、茶色油状物 73 g を得た。油状物を酢酸エチル / ヘプタン (1 : 6) で溶出したシリカゲルパッド 400 g で精製し、標記化合物を黄色油状物 49.7 g (84%) として得た。

[ ]<sup>25</sup><sub>D</sub> +36.2 (c 1.30, CHCl<sub>3</sub>).

500MHz <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.29-7.14 (m, 5H), 5.22 (ddt, 1H, J = 8.0, 4.5Hz, J<sub>HF</sub> = 56.0Hz), 4.16 (dq, 1H, J = 11.0, 7.0Hz), 4.05 (dq, 1H, 11.0, 7.0Hz), 3.96 (dq, 1H, 10.5, 7.0Hz), 3.85 (dq, 10.5, 7.0Hz), 3.66 (q, 1H, 6.5Hz), 2.45 (dd, 1H, J = 14.0, 8.0Hz), 2.16-2.12 (m, 1H), 1.95 (t, 1H, J = 3.5Hz), 1.81 (dt, 1H, J = 3.5Hz, J<sub>HF</sub> = 3.5Hz), 1.51 (ddd, 1H, J = 14.0, 8.0Hz, J<sub>HF</sub> = 22.0Hz), 1.32 (d, 3H, J = 6.5Hz), 1.27 (t, 3H, J = 7.0Hz), 1.21 (t, 3H, J = 7.0Hz).

<sup>13</sup>C NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) 175.29, 171.66, 146.21, 128.45, 127.03, 126.90, 92.65 (d, J<sub>CF</sub> = 182Hz), 68.68 (d, J<sub>CF</sub> = 4.9Hz), 61.70, 60.92, 56.13, 38.60 (d, J<sub>CF</sub> = 23.0Hz), 33.07 (d, J<sub>CF</sub> = 7.6Hz), 32.23 (d, J<sub>CF</sub> = 22.0Hz), 26.26, 20.22 (d, J<sub>CF</sub> = 3.9Hz), 14.41, 14.24.

FTIR (CHCl<sub>3</sub>) 3028 (w), 2983 (w), 1724 (s), 1705 (s), 1293 (m), 1242 (m), 1190 (m), 1037 (m), 1013 (m) cm<sup>-1</sup>.

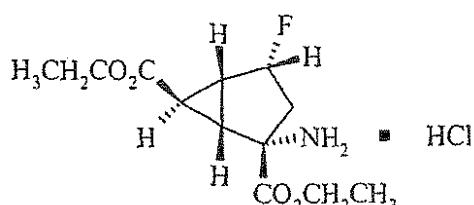
元素分析 C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>FNO<sub>4</sub> として計算値: C, 66.10; H, 7.21; N, 3.85. 実測値: C, 66.02; H, 7.00; N, 3.95.

## 【0176】

## 製造例 8 2

1 R , 2 S , 4 R , 5 R , 6 R - 2 - アミノ - 4 - フルオロビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボン酸塩酸塩

## 【化 8 9】



40

2 - [ ( ( 1 R ) - 1 - フェニルエチル ) アミノ ] ( 2 S , 4 R , 6 R ) - 2 - ( エトキシカルボニル ) - 4 - フルオロビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 6 - カルボン酸エチル

50

ル 68.4 g (0.188 mol)、濃塩酸 15.7 mL (0.188 mol) および 10% パラジウム / カーボン (乾燥) 13.7 g の EtOH 400 mL 中の混合物を水素雰囲気 (50 psi) 下 18 時間放置した。触媒をろ別し、ろ液の溶媒を留去し、標記化合物を灰白色泡沢状物 59.2 g (106%、EtOH 混入により 97% に修正) として得た。酢酸エチル / MTEによる結晶化により、標記化合物の分析的に純粋なサンプルを白色固体として得た。

[ ]<sup>25</sup><sub>D</sub> +55.6 (c 1.17, CHCl<sub>3</sub>).

mp 86-88.

500MHz <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 9.20 (br s, 2H), 5.50 (ddt, 1H, J = 8.0, 4.5Hz, J<sub>HF</sub> = 56.0Hz), 4.31 (q, 1H, J = 7.0Hz), 4.20-4.07 (m, 3H), 2.88 (t, 1H, J = 3.0Hz), 2.71 (dd, 1H, J = 14.5, 8.0Hz), 2.48-2.43 (m, 2H), 2.16 (ddd, 1H, J = 14.5, 7.5Hz, J<sub>HF</sub> = 22.0Hz), 1.34 (t, 3H, J = 7.0Hz), 1.25 (t, 3H, J = 7.0Hz)

<sup>13</sup>C NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) 171.12, 169.41, 91.94 (d, J<sub>CF</sub> = 189Hz), 63.85, 63.66 (d, J<sub>CF</sub> = 3.8Hz), 61.73, 34.55 (d, J<sub>CF</sub> = 26.4Hz), 31.58 (d, J<sub>CF</sub> = 7.8Hz), 30.80 (d, J<sub>CF</sub> = 24.1Hz), 20.22, 14.31, 14.21.

FTIR (KBr) 3353 (m), 3173 (w), 2745 (m), 1729 (s), 1547 (m), 1294 (m), 1269 (m), 1195 (m), 1011 (m) cm<sup>-1</sup>.

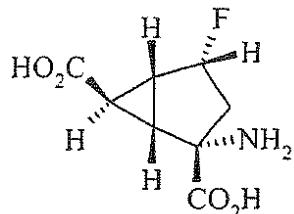
元素分析 C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>FNO<sub>4</sub> として計算値: C, 48.74; H, 6.48; N, 4.74. 実測値: C, 48.80; H, 6.41; N, 4.76.

### 【0177】

製造例 8 3

1R, 2S, 4R, 5R, 6R-2-アミノ-4-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸

### 【化90】



3N 水酸化ナトリウム 251 mL (0.753 mol) 溶液を、1R, 2S, 4R, 5R, 6R-2-アミノ-4-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸塩酸塩 59.2 g (粗製、0.188 mol 理論値) に、温度を 26 以下に維持しながらゆっくり加えた。混合物を 10 分間攪拌した後、均一にした。混合物を 1.25 時間室温にて攪拌した後、温度を 20 ~ 26 に維持しながら、濃塩酸を用いて pH をゆっくり低下させ、pH 2.8 とした。pH 2.8 にて、混合物は結晶化し始め、懸濁液をこの pH にて 10 分間攪拌した後、pH を濃塩酸で低下させ、2.1 とした。さらに 15 分間攪拌した後、i-PrOH 67 mL を加え、懸濁液を 0 まで冷却し、2 時間攪拌した。固体を集め、冷水 / i-PrOH (4:1) 37 mL で洗浄した。集めた固体を 40 にて 18 時間減圧乾燥し、標記化合物を白色固体 33.1 g (製造例 23 から始め 87%) として得た。

### 【0178】

製造例 8 4

1R, 2S, 4R, 5R, 6R-2-アミノ-4-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸の再スラリー化

1R, 2S, 4R, 5R, 6R-2-アミノ-4-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 33.0 g (0.162 mmol) の攪拌している水 165 mL 懸濁液を 89 まで 1 時間にわたって昇温し、i-PrOH 41 mL を加えた。次いで混合物を 5 分間還流温度 (83) にて攪拌した後、これを室温まで冷却し、4 時間

10

20

30

40

50

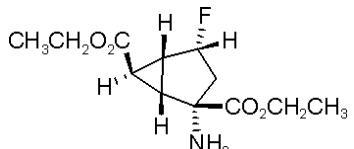
搅拌した。生成物を集め、i - PrOH / 水 (1 : 4) 40 mL および i - PrOH 25 mL で洗浄し、40 °C にて 18 時間減圧乾燥し、標記化合物を白色固体 30.6 g (93 %) として得た。

## 【0179】

## 製造例 85

1 R , 2 S , 4 R , 5 R , 6 R - 2 - アミノ - 4 - フルオロビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボン酸エチルエステル

## 【化91】



10

1 R , 2 S , 4 R , 5 R , 6 R - 2 - アミノ - 4 - フルオロビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボン酸 14.45 g (71.12 mmol) の無水エタノール 202 mL スラリーに、室温にて塩化チオニル 26 mL (356 mmol) を 20 分にわたって滴加した。スラリーを加熱還流し、3 時間搅拌した後、室温まで一晩冷却した。得られた溶液を減圧濃縮し、残渣を得、これを酢酸エチル 136 mL で希釈し、最終 pH が 10 となるように手でかき混ぜながら、10 % 炭酸ナトリウム水溶液 306 mL で 15 分にわたって処理した。層を分離し、水層を酢酸エチル (1 × 136 mL) で洗浄した。集めた有機抽出物をブライン (1 × 136 mL) で洗浄し、乾燥 (硫酸マグネシウム) し、ろ過し、減圧濃縮し、標記化合物 17.07 g (93 %) を白色固体として得た。

20

FDMS: M<sup>+</sup>+1 = 260.

元素分析 C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>FNO<sub>4</sub> · 0.1 H<sub>2</sub>O として計算値: C, 55.21; H, 7.03; N, 5.37. 実測値: C, 55.10; H, 6.96; N, 5.22.

m.p. = 64-66 °C.

[ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +20 (c = 0.96, MeOH), [ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +15 (c = 1.21, DMSO)

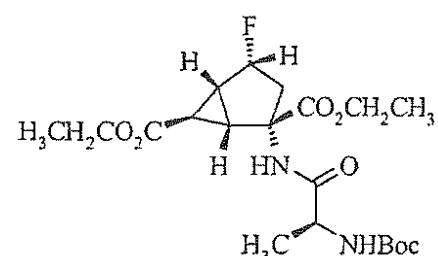
## 【0180】

## 製造例 86

1 R , 2 S , 4 R , 5 R , 6 R - 2 - [2'S-2' - (tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピオニル] アミノ - 4 - フルオロビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボン酸エチルエステル

30

## 【化92】



N - BOC - L - アラニン 38.62 g (204 mmol) のジクロロメタン 396 mL 溶液に、-22 °C にて窒素雰囲気下、N - メチルモルホリン 22.44 mL (204 mmol) を加えた後、クロロギ酸イソブチル 26.48 mL (204 mmol) を 15 分にわたって、反応温度が -18 °C を超えないように滴加した。得られた薄いスラリーを -20 °C にて 30 分間搅拌し、このとき 1 R , 2 S , 4 R , 5 R , 6 R - 2 - アミノ - 4 - フルオロビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボン酸エチルエステル 49.46 g (191 mmol) のジクロロメタン 247 mL 溶液を 40 分にわたって、反応温度が -16 °C を超えないように加えた。添加完了後、反応物を冷却バスから取り出し、常温にて 70 分間搅拌し、このとき反応温度は 15 °C に達し、色は淡橙色を呈した。反応物を 1 N 塩酸 408 mL で処理した後、5 分間搅拌し、層を分離した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 × 408 mL) で洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、ろ過し、

40

50

減圧濃縮し、白色泡沢状物 8.8 . 1.6 g を得た。

FDMS:  $M^+ + 1 = 260$ .

元素分析  $C_{12}H_{18}FN_0_4 \cdot 0.1 H_2O$  として計算値: C, 55.21; H, 7.03; N, 5.37. 実測値: C, 55.10; H, 6.96; N, 5.22.

m.p. = 64-66 .

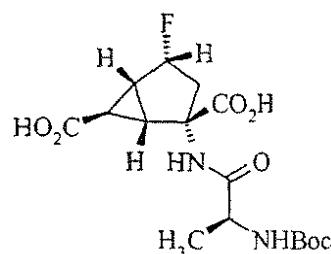
$[\alpha]_D^{25} = +20$  ( $c = 0.96$ , MeOH),  $[\alpha]_D^{25} = +15$  ( $c = 1.21$ , DMSO).

### 【0181】

#### 製造例 8 7

1 R , 2 S , 4 R , 5 R , 6 R - 2 - [ 2 ' S - 2 ' - ( t e r t - プトキシカルボニルアミノ ) プロピオニル ] アミノ - 4 - フルオロビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 , 10  
6 - ジカルボン酸

### 【化 9 3】



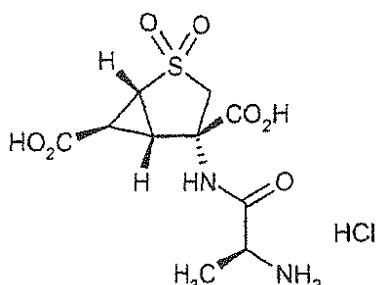
1 R , 2 S , 4 R , 5 R , 6 R - 2 - [ 2 ' S - 2 ' - ( t e r t - プトキシカルボニルアミノ ) プロピオニル ] アミノ - 4 - フルオロビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 , 20  
6 - ジカルボン酸エチルエステル 8.8 . 1.6 g ( 191 mmol ) のテトラヒドロフラン 238 mL 溶液に、室温にて 2 N 水酸化ナトリウム 238 mL ( 477 mmol ) を加えた。二相混合物を室温にて 2 . 5 時間激しく攪拌し、このとき反応物は均一であった。混合物を t - ブチルメチルエーテル 238 mL で希釈した後、層を混合し、分離した。水層をさらに水 238 mL で希釈し、ろ過し、粒子状物を除去した。溶液を濃塩酸 42 . 9 mL ( 515 mmol ) で 30 分にわたって処理した後、場合により標記化合物を種晶添加し、1 時間攪拌した。得られたスラリーをろ過し、水 ( 2 × 100 mL ) で洗浄し、45  
にて 40 時間減圧乾燥し、標記化合物 7.2 . 2 g を白色固体として得た。固体 6.9 . 5 g の一部をアセトン 490 mL で 1 時間攪拌し、濁った溶液を得、これをろ過し、アセトン ( 2 × 100 mL ) で洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、白色泡沢状物を得、これをさらに 30  
45 にて 16 時間減圧乾燥し、標記化合物 6.1 . 8 g ( 12% w t / w t アセトンを修正 ) を得た。

### 【0182】

#### 実施例 1

( 1 R , 4 S , 5 S , 6 S ) - 4 - ( 2 ' S - アミノプロピオニル ) アミノ ] - 2 , 2 - ジオキソ - 2 <sup>6</sup> - チア - ビシクロ [ 3 . 1 . 0 . ] ヘキサン - 4 , 6 - ジカルボン酸 塩酸塩

### 【化 9 4】



( 1 R , 4 S , 5 S , 6 S ) - 4 - ( 2 ' S - t e r t - プトキシカルボニルアミノ - プロピオニルアミノ ) - 2 , 2 - ジオキソ - 2 <sup>6</sup> - チア - ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 4 , 6 - ジカルボン酸 110 . 0 g ( 271 mmol , 製造例 3 ) の酢酸エチル 50

6.3 mL 懸濁液に、塩酸の酢酸エチル（3.7 M）514 mL 溶液を20分にわたって加えた。懸濁液を2.5時間攪拌した後、ケーキをろ過し、酢酸エチル（1×200 mL、1×115 mL）で洗浄した。46にて18時間減圧乾燥した後、標記化合物を白色固体85.77 g（92%）として得た。

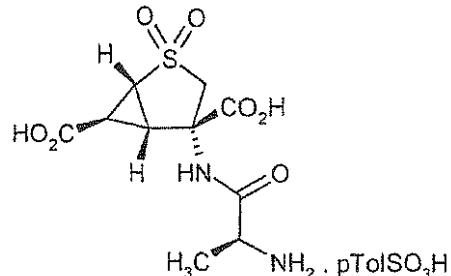
<sup>1</sup>H NMR (300MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) : 4.12 (brd, 1H, J = 14.6Hz), 3.94 (q, 1H, J = 7.1Hz), 3.52 (ddd, 1H, J = 7.0, 3.9, 0.9Hz), 3.16 (d, 1H, J = 14.6Hz), 3.02 (dd, 1H, J = 7.0, 4.4Hz), 2.49 (t, 1H, J = 4.1Hz), 1.52 (d, 3H, J = 7.1Hz).

### 【0183】

#### 実施例2

(1R, 4S, 5S, 6S) - 4 - (2'S - 2' - アミノプロピオニル) アミノ - 2, 2 - ジオキソ - 2<sup>6</sup> - チア - ビシクロ [3.1.0.] ヘキサン - 4, 6 - ジカルボン酸トシレート

#### 【化95】



(1R, 4S, 5S, 6S) - 4 - (2'S - t e r t - プトキシカルボニルアミノ - プロピオニルアミノ) - 2, 2 - ジオキソ - 2<sup>6</sup> - チア - ビシクロ [3.1.0.] ヘキサン - 4, 6 - ジカルボン酸 300 mg (0.738 mmol、製造例3) およびトルエンスルホン酸一水和物 140 mg (0.738 mmol) のトルエン 3 mL 懸濁液を75まで加熱し、45分間攪拌した後、これを室温まで冷却し、16時間攪拌した。懸濁液をろ過し、ケーキをトルエン (2×1 mL) で洗浄した。45にて1時間減圧乾燥した後、標記化合物 307 mg (87%) を白色固体として集めた。

mp (DSC) 233 .

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.70 (d, 2H, J = 8.5Hz), 7.24 (d, 2H, J = 8.0Hz), 4.11 (d, 1H, J = 15Hz), 3.94 (q, 1H, J = 7.0Hz), 3.53 (dd, 1H, J = 7.0, 4.0Hz), 3.13 (dd, 1H, J = 14, 1.0Hz), 3.02 (dd, 1H, J = 7.0, 4.5Hz), 2.48 (t, 1H, J = 4.5Hz), 2.37 (s, 3H), 1.52 (d, 3H, J = 7.5Hz).

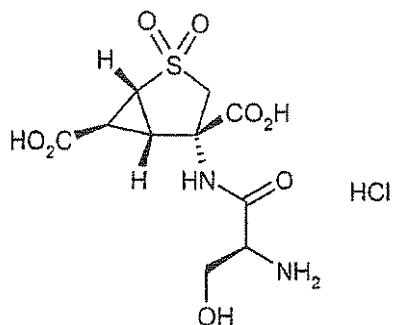
<sup>13</sup>C NMR (125MHz, CD<sub>3</sub>OD) 170.70, 170.32, 169.80, 142.04, 140.78, 128.79, 125.79, 60.20, 54.73, 48.77, 42.44, 30.84, 22.22, 20.20, 16.09.

### 【0184】

#### 実施例3

(1R, 4S, 5S, 6S) - 4 - (2'S - アミノ - 3' - ヒドロキシ - プロピオニル) アミノ - 2, 2 - ジオキソ - 2<sup>6</sup> - チア - ビシクロ [3.1.0.] ヘキサン - 4, 6 - ジカルボン酸塩酸塩

#### 【化96】



10

20

30

40

50

(1R, 4S, 5S, 6S)-4-(3'-アセトキシ-2'S-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピオニル)アミノ-2, 2'-ジオキソ-2<sup>6</sup>-チアビシクロ[3.1.0]ヘキサン-4, 6-ジカルボン酸ジメチルエステル 380 mg (0.77 mol e s、製造例 15) を用い、一般的手順 C により製造した。

[ ]<sup>23</sup>D = -19.23 (c=0.52, MeOH).

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 2.48 (1H, t, J=4.0Hz), 3.04 (1H, dd, J=4.4, 7.3Hz), 3.17 (1H, d, J=14.7Hz), 3.51 (1H, dd, J=4.4, 7.0Hz), 3.77 (1H, dd, J=7.0, 10.6Hz), 3.94-4.12 (3H, m).

元素分析 C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S・HCl・H<sub>2</sub>Oとして計算値: C, 31.88; H, 4.55; N, 7.44; Cl, 9.4

1. 実測値: C, 31.53; H, 4.40; N, 7.32; Cl, 9.24.

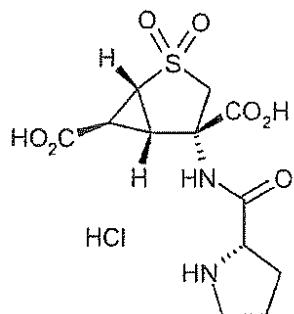
HRMS C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>Sとして計算値, 323.0549. 実測値, 323.0533.

### 【0185】

#### 実施例 4

(1R, 4S, 5S, 6S)-4-[ (ピロリジン-2'S-カルボニル)アミノ]-2, 2'-ジオキソ-2<sup>6</sup>-チア-ビシクロ[3.1.0.]ヘキサン-4, 6-ジカルボン酸塩酸塩

### 【化97】



(1R, 4S, 5S, 6S)-4-[ (1'-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2'S-カルボニル)アミノ]-2, 2'-ジオキソ-2<sup>6</sup>-チア-ビシクロ[3.1.0.]ヘキサン-4, 6-ジカルボン酸ジメチルエステル 0.8 g (1.7 mmol) 1. 製造例 11) を用い、一般的手順 C により製造し、標記化合物 0.42 g (67.0 %) を得た。

[ ]<sup>23</sup>D = -32 (c=1.00, CH<sub>3</sub>OH).

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) 1.98-2.12 (3H, m), 2.40-2.50 (1H, m), 2.52 (1H, t, J=4.4Hz), 2.99 (1H, dd, J=4.4, 7.0Hz), 3.2 (1H, d, J=14.7Hz), 3.29-3.42 (3H, m), 3.54 (1H, m), 4.13 (1H, d, J=15.8Hz), 4.30 (1H, dd, J=6.2, 9.2Hz).

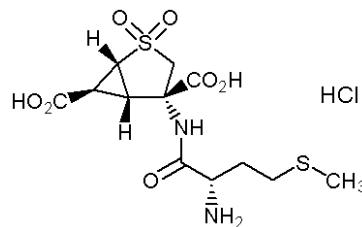
HRMS C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>Sとして計算値, 333.0756. 実測値, 333.0740.

### 【0186】

#### 実施例 5

(1R, 4S, 5S, 6S)-4-(2'S-アミノ-4'-メチルスルファニル-ブチリルアミノ)-2, 2'-ジオキソ-2<sup>6</sup>-チア-ビシクロ[3.1.0.]ヘキサン-4, 6-ジカルボン酸塩酸塩 40

### 【化98】



(1R, 4S, 5S, 6S)-4-(2'S-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4'-メチルスルファニル-ブチリルアミノ)-2, 2'-ジオキソ-2<sup>6</sup>-チア-ビシ

10

20

30

40

50

クロ [ 3 . 1 . 0 . ] ヘキサン - 4 , 6 - ジカルボン酸ジメチルエステル 0 . 77 g ( 1 . 6 mmol 、 製造例 12 ) を用い、一般的手順 C により製造し、標記化合物 0 . 41 g ( 54 . 9 % ) を得た。

$[\alpha]^{23}_{\text{D}} = +4$  (c=1.00, MeOH).

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) 2.1-2.2 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.47 (1H, t, J=4.4Hz), 2.58-2.63 (2H, m), 3.02 (1H, dd, J=4.0, 7.0Hz), 3.12 (1H, d, J=14.7Hz), 3.52 (1H, dd, J=3.3, 6.6Hz), 3.98 (1H, t, J=6.2Hz), 4.14 (1H, d, J = 14.7Hz).

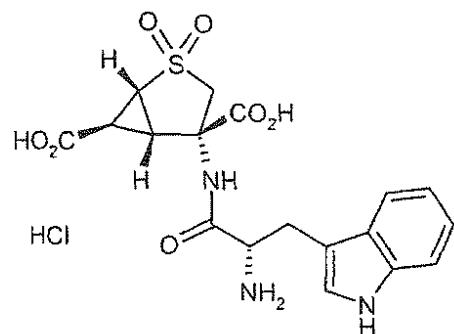
HRMS C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub> として計算値, 367.0634. 実測値, 367.0634.

### 【 0187 】

#### 実施例 6

( 1 R , 4 S , 5 S , 6 S ) - 4 - [ 2 ' S - アミノ - 3 ' - ( 1 H - インドール - 3 - イル ) プロピオニルアミノ ] - 2 , 2 - ジオキソ - 2 <sup>6</sup> - チア - ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 4 , 6 - ジカルボン酸塩酸塩

#### 【 化 99 】



( 1 R , 4 S , 5 S , 6 S ) - 4 - [ 2 ' S - t e r t - プトキシカルボニルアミノ - 3 ' - ( 1 - t e r t - プトキシカルボニル - 1 H - インドール - 3 - イル ) プロピオニルアミノ ] - 2 , 2 - ジオキソ - 2 <sup>6</sup> - チア - ビシクロ [ 3 . 1 . 0 . ] ヘキサン - 4 , 6 - ジカルボン酸ジメチルエステル 0 . 54 g ( 0 . 83 mmol 、 製造例 13 ) を用い、一般的手順 C により製造し、標記化合物 0 . 28 g ( 73 . 6 % ) を得た。

$[\alpha]^{23}_{\text{D}} = +7.8$  (c=1.02, CH<sub>3</sub>OH).

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) 2.47-2.53 (1H, m), 3.05-3.18 (3H, m), 3.44-3.57 (2H, m), 4.13-4.23 (2H, m), 7.07-7.41 (3H, m), 7.71-7.78 (2H, m), 8.22 (1H, app d, J=7.7Hz).

元素分析 C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S · HCl として計算値: C, 47.22; H, 4.40; N, 9.18. 実測値: C, 46.51; H, 3.96; N, 8.54.

MS (ES) m/z 420.1 [M-1]<sup>-</sup>.

### 【 0188 】

#### 実施例 7

( 1 R , 4 S , 5 S , 6 S ) - 4 - [ 2 ' S - アミノ - 3 ' - ( 4 - ヒドロキシ - フェニル ) プロピオニルアミノ ] - 2 , 2 - ジオキソ - 2 <sup>6</sup> - チア - ビシクロ [ 3 . 1 . 0 . ] ヘキサン - 4 , 6 - ジカルボン酸塩酸塩

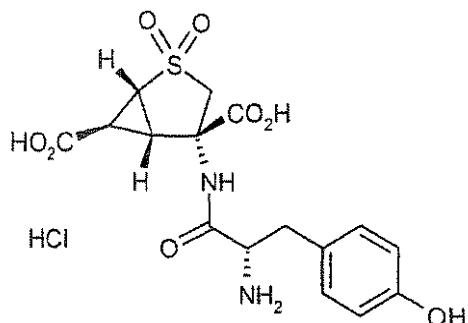
10

20

30

40

## 【化100】



10

(1R, 4S, 5S, 6S)-4-[2'S-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3'--(4-tert-ブトキシカルボニルオキシ-フェニル)プロピオニルアミノ]-2,2-ジオキソ-2<sup>6</sup>-チア-ビシクロ[3.1.0.]ヘキサン-4,6-ジカルボン酸ジメチルエステル 0.33g (0.53mmol、製造例14)を用い、一般的手順Cにより製造し、標記化合物 0.13g (56.4%)を得た。

[ ]<sup>23</sup>D = -6 (c=1.00, H<sub>2</sub>O).

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) 2.47 (1H, t, J=4.0Hz), 2.87 (1H, dd, J=9.2, 14.7Hz), 3.05-3.12 (2H, m), 3.23 (1H, dd, J=5.1, 14.7Hz), 3.55 (1H, dd, J=4.0, 7.0Hz), 4.00 (1H, dd, J=4.8, 9.2Hz), 4.13 (1H, d, J=14.7Hz), 6.80 (2H, d, J=8.4Hz), 7.13 (2H, d, 8.8Hz).

20

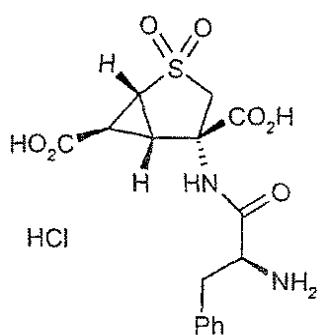
HRMS C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>Sとして計算値, 399.0862. 実測値, 399.0844.

## 【0189】

## 実施例8

(1R, 4S, 5S, 6S)-4-[2'S-アミノ-3'-フェニル-プロピオニルアミノ]-2,2-ジオキソ-2<sup>6</sup>-チア-ビシクロ[3.1.0.]ヘキサン-4,6-ジカルボン酸塩酸塩

## 【化101】



30

(1R, 4S, 5S, 6S)-4-[2'S-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3'-フェニル-プロピオニルアミノ]-2,2-ジオキソ-2<sup>6</sup>-チア-ビシクロ[3.1.0.]ヘキサン-4,6-ジカルボン酸ジメチルエステル(製造例5)を用い、一般的手順Cにより製造した。白色固体の収率 0.55g (85%、1.31mmol)。

40

[ ]<sup>23</sup>D = +4.17 (c = 0.48, MeOH).

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) 2.45 (1H, t, J=4.0Hz), 2.98 (1H, dd, J=9.2, 14.7Hz), 3.06 (1H, dd, J=4.4, 7.0Hz), 3.10 (1H, d, J=14.6Hz), 3.33 (1H, dd, J=4.8, 13.6Hz), 3.52 (1H, dd, J=3.3, 7.3Hz), 4.08 (1H, dd, J=5.1, 8.8Hz), 4.10 (1H, d, J=15.4Hz), 7.31-7.42 (5H, m).

<sup>13</sup>C NMR (300MHz, 1,4-ジオキサンを含むD<sub>2</sub>O): 172.55, 171.94, 170.01, 134.31, 130.39, 130.27, 130.01, 129.00, 61.38, 54.76, 54.37, 43.07, 37.36, 31.57, 23.18.

元素分析 C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S・1.5 HClとして計算値: C, 43.97; H, 4.50; N, 6.41. 実測値: C, 43.59; H, 4.17; N, 6.46.

MS (ES) m/z 実測値 383.1 [M+H]<sup>+</sup>.

50

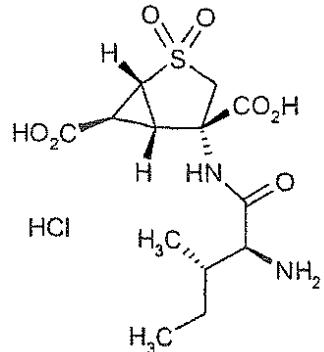
HRMS C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S [M+H]<sup>+</sup>として計算値: 383.0913. 実測値: 383.0923.

【0190】

実施例 9

(1R, 4S, 5S, 6S)-4-(2'S-アミノ-3'S-メチル-ペントノニルアミノ)-2, 2-ジオキソ-2<sup>6</sup>-チア-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-4, 6-ジカルボン酸塩酸塩

【化102】



10

(1R, 4S, 5S, 6S)-4-(2'S-tert-butylsulfanyl-3'S-methylpentanoylaminomethyl)-2, 2-ジオキソ-2<sup>6</sup>-チア-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-4, 6-ジカルボン酸ジメチルエステル(製造例6)を用い、一般的手順Cにより製造した。白色固体の収率0.43g(80%、1.12mmol)。

20

[ ]<sup>23</sup><sub>D</sub> = +4.08 (c = 0.49, MeOH).

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) 0.98 (3H, t, J=7.3Hz), 1.07 (3H, d, J=7.0Hz), 1.15-1.24 (1H, m), 1.53-1.62 (1H, m), 1.95-2.04 (1H, m), 2.44 (1H, t, J=4.0Hz), 3.06 (1H, dd, J=4.4, 7.0Hz), 3.14 (1H, d, J = 15.0Hz), 3.52 (1H, dd, J=3.7, 7.0Hz), 3.73 (1H, d, J=5.1Hz), 4.10 (1H, d, J=14.7Hz).

元素分析 C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S · HCl · 0.5 H<sub>2</sub>Oとして計算値: C, 39.64; H, 5.63; N, 7.11. 実測値: C, 39.38; H, 5.39; N, 7.04.

MS (ES) m/z 実測値 349.1 [M+H]<sup>+</sup>.

HRMS (ES) C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S [M+H]<sup>+</sup>として計算値, 349.1069. 実測値, 349.1086.

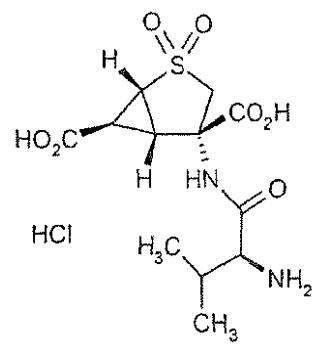
30

【0191】

実施例 10

(1R, 4S, 5S, 6S)-4-(2'S-アミノ-3'-メチル-ブチリルアミノ)-2, 2-ジオキソ-2<sup>6</sup>-チア-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-4, 6-ジカルボン酸塩酸塩

【化103】



40

(1R, 4S, 5S, 6S)-4-(2'S-tert-butylsulfanyl-3'M-ethylbutanoylaminomethyl)-2, 2-ジオキソ-2<sup>6</sup>-チア-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-4, 6-ジカルボン酸ジメチルエステル(製造例7)を用い、一般的手順Cにより製造した。白色固体の塩酸塩としての収率0.18g(88%、0.49mm)

50

ο 1 )。

[ ]<sup>23</sup><sub>D</sub> = +7.84 (c = 0.51, MeOH).

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) 1.04 (3H, d, J=6.6Hz), 1.09 (3H, d, J=7.0Hz), 2.22-2.29 (1H, m), 2.44 (1H, t, J=4.0Hz), 3.05 (1H, dd, J=4.4, 7.0Hz), 3.10 (1H, d, J=14.7Hz), 3.52 (1H, dd, J=4.0, 7.3Hz), 3.67 (1H, d, J=5.5Hz), 4.10 (1H, d, J=14.7Hz)

元素分析 C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S · HCl · 0.4H<sub>2</sub>Oとして計算値: C, 38.12; H, 5.20; N, 7.41. 実測値: C, 37.78; H, 4.90; N, 7.15.

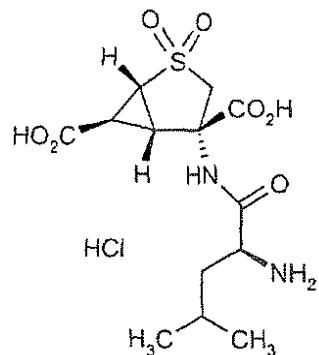
MS (ES) m/z 実測値 335.1 [M+H]<sup>+</sup>.

### 【0192】

#### 実施例 1 1

(1R, 4S, 5S, 6S)-4-(2'S-アミノ-4'-メチル-ペントノイルアミノ)-2,2-ジオキソ-2<sup>6</sup>-チア-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-4,6-ジカルボン酸塩酸塩

### 【化104】



(1R, 4S, 5S, 6S)-4-(2'S-tert-butylsulfamoyl)-2,2-dioxo-2,6-dihydro-1H-thiacyclohexan-4,6-dicarboxylic acid (製造例 8) を用い、一般的手順 C により製造した。白色固体の塩酸塩としての収率 0.50g (76%, 1.30 mmol)。

[ ]<sup>23</sup><sub>D</sub> = -4.0 (c = 0.50, MeOH).

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) 1.00 (3H, d, J=5.5Hz), 1.02 (3H, d, J=5.9Hz), 1.62-1.79 (3H, m), 2.42 (1H, t, J=4.0Hz), 3.04 (1H, dd, J=4.4, 7.3Hz), 3.13 (1H, d, J=15.0Hz), 3.52 (1H, dd, J=3.3, 7.0Hz), 3.84-3.89 (1H, m), 4.10 (1H, d, J=15.0Hz).

元素分析 C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S · HCl · 0.3H<sub>2</sub>Oとして計算値: C, 40.01; H, 5.58; N, 7.18. 実測値: C, 39.66; H, 5.57; N, 6.99.

MS (ES) m/z 実測値 349.1 [M+H]<sup>+</sup>.

### 【0193】

#### 実施例 1 2

(1R, 4S, 5S, 6S)-4-(2'S, 6'-ジアミノ-ヘキサノイルアミノ)-2,2-ジオキソ-2<sup>6</sup>-チア-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-4,6-ジカルボン酸ビス塩酸塩

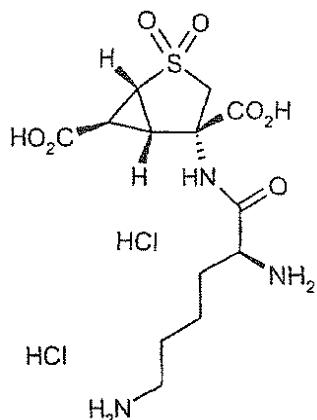
10

20

30

40

## 【化105】



10

(1R, 4S, 5S, 6S)-4-[2'S, 6'-ビス-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ヘキサノイルアミノ]-2, 2-ジオキソ-2<sup>6</sup>-チア-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-4, 6-ジカルボン酸ジメチルエステル(製造例9)を用い、一般的手順Cにより製造した。白色固体のビス塩酸塩としての収率0.56g(86%、1.28mmol)。

[ ]<sup>23</sup>D = -4.0 (c = 0.50, MeOH).

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) 1.48-1.55 (2H, m), 1.67-1.74 (2H, m), 1.89-1.97 (2H, m), 2.47 (1H, t, J=4.0Hz), 2.97 (2H, app t, J=4.0), 3.08 (1H, dd, J=4.4, 7.0Hz), 3.20 (1H, d, J=15.0Hz), 3.53 (1H, dd, J=3.7, 7.0Hz), 3.93 (1H, app. t, J=6.2Hz), 4.08 (1H, d, J=14.7Hz).

20

元素分析 C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S · 2HCl · 0.2H<sub>2</sub>Oとして計算値: C, 35.49; H, 5.36; N, 9.55. 実測値: C, 35.30; H, 5.48; N, 9.42.

MS (ES) m/z 実測値 364.1 [M+H]<sup>+</sup>.

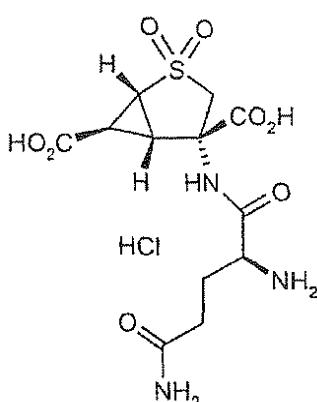
## 【0194】

## 実施例13

(1R, 4S, 5S, 6S)-4-[2'S-アミノ-4'-カルバモイル-ブチリルアミノ]-2, 2-ジオキソ-2<sup>6</sup>-チア-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-4, 6-ジカルボン酸塩酸塩

30

## 【化106】



40

(1R, 4S, 5S, 6S)-4-[2'S-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4'-(トリチル-カルバモイル)ブチリルアミノ]-2, 2-ジオキソ-2<sup>6</sup>-チア-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-4, 6-ジカルボン酸ジメチルエステル0.48g(0.65mmol、製造例10)を2.5N水酸化リチウムおよびTHFの1:1混液(全容積6mL)中、室温にて4時間攪拌した。反応混合物を1N塩酸でpH=2に調節し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機物を集め、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、(1R, 4S, 5S, 6S)-4-[2'S-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4'-(トリチル-カルバモイル)ブチリルアミノ]-2, 2-ジオキソ-2<sup>6</sup>-チア-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-4, 6-ジカルボン酸ジメチルエステルとしての収率0.42g(85%)を得た。

50

カルボニルアミノ - 4' - (トリチル - カルバモイル) プチリルアミノ] - 2 , 2 - ジオキソ - 2<sup>6</sup> - チア - ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 4 , 6 - ジカルボン酸 0 . 46 g を白色泡沢状物として得た。二酸を D C M に溶解し、室温にてアニソール 0 . 28 g ( 2 . 6 mmol ) として搅拌した後、T F A 3 . 70 g ( 32 . 5 mmol ) を連續して加えた。得られた反応混合物を室温にて 2 時間搅拌し、減圧濃縮した。自由に流动する白色沈殿物が形成されるまで、得られた黄色油状物をジエチルエーテル中にて粉末化した。窒素雰囲気下、吸引ろ過により T F A 塩を集めた。生成物を 1 N 塩酸 1 mL に溶解し、凍結乾燥し、所望の生成物を塩酸塩として得た。白色固体の收率 0 . 16 g ( 62 % 、 0 . 40 mmol )。

[ ]<sup>23</sup>D = +8.0 (c = 1.0, H<sub>2</sub>O).

10

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) 2.00-2.08 (2H, m), 2.37-2.41 (3H, m), 2.93 (1H, dd, J=4.4, 7.3Hz), 3.04 (1H, d, J=14.7Hz), 3.45 (1H, dd, J=3.7, 7.0Hz), 3.86 (1H, app. t, J=5.9Hz), 4.05 (1H, d, J=14.7Hz).

元素分析 C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>S · HCl · 2.0H<sub>2</sub>O として計算値: C, 33.07; H, 5.09; N, 9.64. 実測値: C, 33.37; H, 4.69; N, 9.39.

MS (ES) m/z 実測値 363.9 [M+H]<sup>+</sup>.

HRMS (ES) C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>S [M+H]<sup>+</sup> として計算値: 364.0815. 実測値: 364.0825.

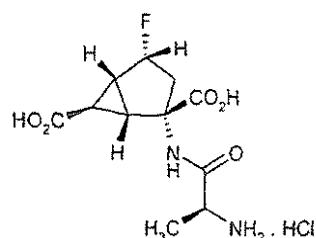
### 【0195】

#### 実施例 14

( 1 R , 2 S , 4 R , 5 R , 6 R ) - 2 - ( 2 ' S - アミノ - プロピオニル ) アミノ - 4 - フルオロビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボン酸塩酸塩 20

20

### 【化107】



( 1 R , 2 S , 4 R , 5 R , 6 R ) - 2 - ( 2 ' S - 2 ' - ( t e r t - ブトキシカルボニルアミノ ) プロピオニル ) アミノ - 4 - フルオロ - ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボン酸 ( アセトンを修正して 53 . 0 g 、 142 mmol ) のアセトン 447 mL スラリーを 50 にて 35 分間搅拌した。濁った溶液をろ過し、溶液を澄ました後、アセトン 100 mL ですすいだ。濃塩酸 22 . 1 mL ( 265 mmol ) を透明な灰白色ろ液に 5 分にわたって滴加した。混合物を 45 ~ 50 まで昇温し、90 分間搅拌した。場合により混合物を ( 1 R , 2 S , 4 R , 5 R , 6 R ) - 2 - ( 2 ' S - アミノプロピオニル ) アミノ - 4 - フルオロビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボン酸塩酸塩により種晶添加した後、加熱を止め、徐々に室温まで冷却した。2 時間後、温度は 25 まで達し、アセトン 942 mL をスラリーに 90 分にわたって加えた。スラリーをさらに 16 時間搅拌した後、ろ過し、アセトン ( 2 × 200 mL ) で洗浄し、45 にて 9 時間、室温にてさらに 64 時間減圧乾燥し、標記化合物 40 . 2 g ( 91 % ) を白色固体として得た。

30

### 【0196】

#### 再結晶

1 . 06 g を水 0 . 5 mL およびアセトン 2 . 12 mL に、50 にて加熱しながら溶解した後、さらにアセトン 5 . 3 mL で希釈し、場合により種晶添加した。さらにアセトン 4 . 2 mL をかすかに濁った混合物に加えた後、場合により再び種晶添加し、加熱を止め、1 時間にわたって徐々に室温まで冷却した。得られたスラリーをさらなるアセトン 9 . 5 mL で 30 分にわたって希釈した後、15 時間搅拌した。ろ過し、アセトン ( 2 × 5 mL ) で洗浄し、45 にて 10 時間、室温にて 60 時間減圧乾燥した後、標記化合物 0

40

50

. 905 g (85%回収率)を白色固体として得た。

mp (DSC) 183 .

[ ]<sup>25</sup><sub>D</sub> +33° (c 1.06, CH<sub>3</sub>OH).

500MHz <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 5.58-5.42 (m, 1H), 3.92 (q, 1H, J = 7.0Hz), 2.96 (dd, 1H, J = 14, 8.0Hz), 2.41-2.39 (m, 1H), 2.35-2.30 (m, 1H), 2.10 (t, 1H, J = 3.0Hz), 1.52 (d, 3H, J = 7.5Hz), 1.51-1.42 (m, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (125MHz, CD<sub>3</sub>OD) 173.74, 173.62, 170.00, 93.48および92.04 (C-F分割), 63.95および63.92 (C-F分割), 48.80, 36.89および36.70 (C-F分割), 32.97および32.91 (C-F分割), 30.05および29.87 (C-F分割), 19.37, 16.28.

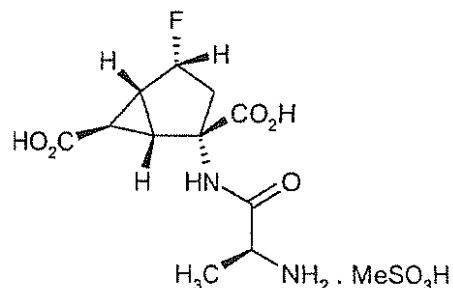
FTIR (DRIFT) 3430 (w), 3016 (s), 1721 (s), 1662 (s), 1496 (s), 1190 (m), 1024 (m 10), 637 (w) cm<sup>-1</sup>.

### 【0197】

#### 実施例 15

(1R, 2S, 4R, 5R, 6R)-2-(2'-S-アミノ-プロピオニル)アミノ-4-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸メシレート

### 【化108】



20

(1R, 2S, 4R, 5R, 6R)-2-[2'-S-(tert-butylsulfonylaminomethyl)-2'-S-アミノ-4-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 (修正して 1.87 g、4.98 mmol、製造例 18) のアセトン 16.8 mL スラリーを、50 にて 15 分間攪拌した。濁った溶液をろ過し、溶液を澄ました後、アセトン (3 × 1.25 mL) ですすいだ。透明なろ液を水 0.935 mL で希釈し、50 にて加熱したバス中に置き、メタンスルホン酸 0.647 mL (9.97 mmol) を滴加し、処理した (気体発生を観察)。白色スラリーが 25 分後に生成した。全 2 時間攪拌した後、さらにアセトン 35.5 mL を 5 ~ 10 分にわたって加えた。加熱を止め、スラリーを 2 時間にわたって徐々に室温まで冷却した後、ろ過し、アセトン (2 × 8 mL) で洗浄し、45 にて 14 時間減圧乾燥し、標記化合物 1.77 g (95%) を淡桃色固体として得た。この物質のサンプルを次のように再結晶した： 1.65 g を水 1.16 mL およびアセトン 4.95 mL に 50 にて加熱しながら溶解した後、さらにアセトン 1.65 mL で希釈し、場合により種晶添加した。加熱を止め、混合物を徐々に室温まで冷却した。アセトン 26.4 mL を 40 分にわたって同時に加えた。得られたスラリーをさらに 3 時間攪拌した。ろ過し、アセトン (2 × 6 mL) で洗浄し、45 にて 6 時間、室温にて 60 時間減圧乾燥した後、標記化合物 1.59 g (96%回収率) を白色固体として得た。

30

mp (DSC) 206 .

[ ]<sup>25</sup><sub>D</sub> +30 (c 1.05, CH<sub>3</sub>OH).

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CD<sub>3</sub>OD) 5.58-5.42 (m, 1H), 3.92 (q, 1H, J = 7.0Hz), 2.96 (dd, 1H, J = 14, 8.0Hz), 2.70 (s, 3H), 2.41-2.39 (m, 1H), 2.35-2.30 (m, 1H), 2.10 (t, 1H, J = 3.0Hz), 1.52 (d, 3H, J = 7.5Hz), 1.51-1.42 (m, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (125MHz, CD<sub>3</sub>OD) 173.73, 173.61, 170.02, 93.50および92.05 (C-F分割), 63.91, 48.79, 38.30, 36.89および36.70 (C-F分割), 32.97および32.91 (C-F分割), 30.02および29.84 (C-F分割), 19.37, 16.26.

40

FTIR (DRIFT) 3472 (w), 3077 (s), 1717 (s), 1691 (s), 1557 (m), 1220 (s), 1019 (m 50

), 781 (m), 563 (m)cm<sup>-1</sup>.

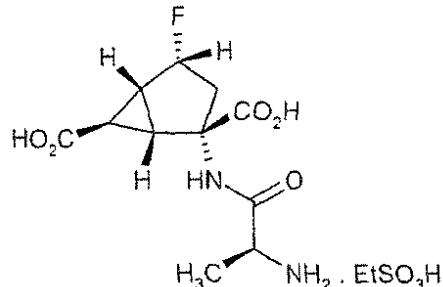
元素分析 C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>8</sub>Sとして計算値: C, 38.92; H, 5.17; N, 7.56. 実測値: C, 38.96; H, 4.97; N, 7.51.

### 【0198】

#### 実施例16

(1R, 2S, 4R, 5R, 6R)-2-(2'-S-アミノ-プロピオニル)アミノ-4-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エシレート

### 【化109】



10

(1R, 2S, 4R, 5R, 6R)-2-[2'-S-((tert-butylsulfonyl)amino)-2-methylpropionyl]amino-4-fluorocyclohexane-2,6-dicarboxylic acid 0.2 g (0.534 mmol, 製造例18) のアセトン 1.8 mL スラリーを 50 ℃ にて 5 分間攪拌した。濁った溶液をろ過し、溶液を澄ました後、アセトン (1 × 0.4 mL) ですすいだ。透明なろ液を水 0.1 mL で希釈し、50 ℃ にて加熱したバス中に置き、エタンスルホン酸 0.124 mL (1.07 mmol) を滴加し、処理した（気体発生を観察）。白色スラリーが 90 分後に生成した。全 2 時間攪拌した後、さらにアセトン 1.8 mL を 5 分にわたって加えた。加熱を止め、スラリーを 1 時間にわたって徐々に室温まで冷却した後、さらに 2 時間攪拌した。ろ過し、アセトン (2 × 1 mL) で洗浄し、45 ℃ にて 4 時間、室温にて 60 時間減圧乾燥し、標記化合物 0.173 g (84%) を白色固体として得た。

mp (DSC) 210 (分解).

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CD<sub>3</sub>OD) 5.58-5.42 (m, 1H), 3.92 (q, 1H, J = 7.0Hz), 2.96 (dd, 1H, J = 14, 8.0Hz), 2.80 (q, 2H, 7.3Hz), 2.42-2.37 (m, 1H), 2.35-2.30 (m, 1H), 2.09 (t, 1H, J = 3.0Hz), 1.52 (d, 3H, J = 7.5Hz), 1.51-1.40 (m, 1H), 1.30 (t, 3H, J = 7.5Hz).

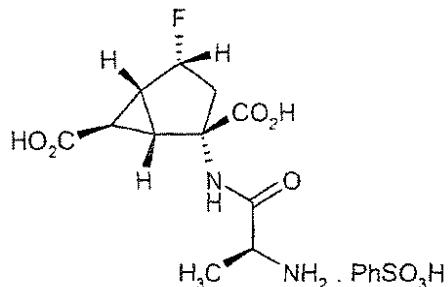
30

### 【0199】

#### 実施例17

(1R, 2S, 4R, 5R, 6R)-2-(2'-S-アミノ-プロピオニル)アミノ-4-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸ベシレート

### 【化110】



40

(1R, 2S, 4R, 5R, 6R)-2-[2'-S-((tert-butylsulfonyl)amino)-2-methylpropionyl]amino-4-fluorocyclohexane-2,6-dicarboxylic acid 0.402 g (1.07 mmol, 製造例18) のアセトン 3.6 mL スラリーを 50 ℃ にて 10 分間攪拌した。濁った溶液を少量のセライトで処理し、ろ過し、溶液を澄ました後、アセトン (2 × 0.4 mL) ですすいだ。透明なろ液を 50 ℃ にて加

50

熱したバス中に置き、ベンゼンスルホン酸 226 mg (90%、1.29 mmol) で水 0.113 mL 溶液として処理した後、アセトン 0.4 mL ですすいだ（気体発生を観察）。穏やかな還流温度にて4時間攪拌した後、加熱を止め、反応物をアセトン 8 mL で10分にわたって処理した後、場合により種晶添加した。スラリーが1時間にわたって形成され、これをアセトン 3.2 mL で希釈した後、室温にてさらに 15.5 時間攪拌した。ろ過し、アセトン (2 × 10 mL) で洗浄し、45 ℃ にて 24 時間減圧乾燥し、標記化合物 313 mg (10重量%アセトンを修正して 62%) を白色固体として得た。

mp (DSC) 132 .

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.86-7.80 (m, 2H), 7.46-7.37 (m, 3H), 5.58-5.42 (m, 1H), 3.92 (q, 1H, J = 7.0Hz), 2.96 (dd, 1H, J = 14, 8.0Hz), 2.42-2.37 (m, 1H), 2.35-2.30 (m, 2H), 2.09 (t, 1H, J = 3.0Hz), 1.52 (d, 3H, J = 7.5Hz), 1.51-1.40 (m, 1H).

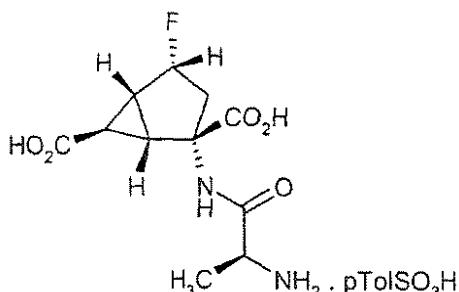
10

### 【0200】

#### 実施例 18

(1R, 2S, 4R, 5R, 6R)-2-[2'-S-(アミノ-プロピオニル)アミノ-4-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸トシレート

#### 【化111】



20

(1R, 2S, 4R, 5R, 6R)-2-[2'-S-(tert-butylsulfonyl)amino-4-fluorobicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic acid tert-butyl ester (修正して 1.04 g, 2.78 mmol, 製造例 18) のアセトン 9.36 mL スラリーを 50 ℃ にて 15 分間攪拌した。濁った溶液を少量のセライトで処理し、ろ過し、溶液を澄ました後、アセトン (1 × 2.08 mL、次いで 1 × 1.04 mL) ですすいだ。透明な溶液を 50 ℃ にて加熱したバス中に置き、p-トルエンスルホン酸一水和物 634 mg (3.33 mmol) で水 0.317 mL 溶液として処理した後、アセトン 0.317 mL ですすいだ（気体発生を観察）。穏やかな還流温度にて4時間攪拌した後、反応物を加熱バスから取り出し、アセトン 10.4 mL で 10 分にわたって処理した。透明な無色溶液を場合により種晶添加し、沈殿物が 30 分にわたって形成されたことを観察し、このときさらにアセトン 10.4 mL を 20 分にわたって加えた。スラリーをさらに 4 時間攪拌した後、ろ過し、アセトン (2 × 10 mL) で洗浄し、45 ℃ にて 14 時間減圧乾燥し、標記化合物 995 mg (3重量%アセトンを修正して 78%) を白色固体として得た。

30

mp (DSC) 155 .

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.70 (d, 2H, J = 7.5Hz), 7.34 (d, 2H, J = 8.5Hz), 5.58-5.42 (m, 1H), 3.92 (q, 1H, J = 7.0Hz), 2.96 (dd, 1H, J = 14, 8.0Hz), 2.42-2.30 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.09 (t, 1H, J = 3.0Hz), 1.52 (d, 3H, J = 7.5Hz), 1.51-1.40 (m, 1H).

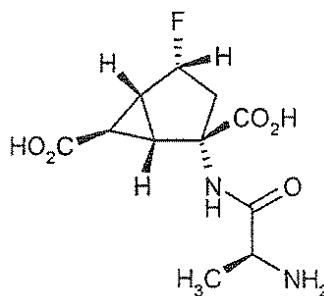
40

### 【0201】

#### 実施例 19

(1R, 2S, 4R, 5R, 6R)-2-[2'-S-(アミノ-プロピオニル)アミノ-4-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸

## 【化112】



(1R, 2S, 4R, 5R, 6R)-2-(2'S-アミノ-プロピオニル)アミノ-  
4-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸メシレート 0.5  
g (1.35 mmol、実施例15)の水1mL溶液に、50にて3Aエタノール5m  
Lを加えて数分後、5N水酸化ナトリウム水溶液0.27mL (1.35 mmol)を加  
えた。加熱を止め、無色透明な溶液をエタノール2.5mLで希釈し、場合により種晶添  
加し、さらにエタノール7.5mLで30分にわたって希釈した。得られたスラリーを室  
温まで冷却した後、1時間にわたって攪拌し、続いて室温にて2時間攪拌した。固体を集  
め、エタノール(1×10mL)で洗浄した後、45にて18.5時間減圧乾燥し、標  
記化合物0.301g (1.6重量%メタンスルホン酸ナトリウムおよび3重量%エタノ  
ールを修正して78%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, D<sub>2</sub>O) 5.45-5.30 (m, 1H), 3.88 (q, 1H, J = 7.0Hz), 2.58 (dd, 1H,  
J = 14, 8.0Hz), 2.33-2.30 (m, 1H), 2.27-2.26 (m, 1H), 1.92 (t, 1H, J = 3.0Hz),  
1.36 (d, 3H, J = 7.1Hz), 1.41-1.32 (m, 1H).

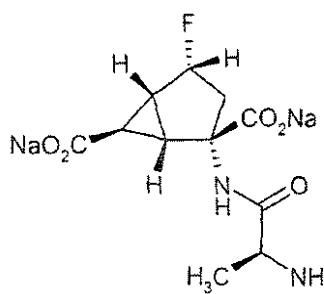
<sup>13</sup>C NMR (125MHz, D<sub>2</sub>O) 177.46, 176.92, 170.42, 94.56および93.19 (C-F分割), 65.3  
6, 49.01, 36.75および36.57 (C-F分割), 33.61および33.55 (C-F分割), 30.54および30.  
36 (C-F分割), 20.27, 16.67.

## 【0202】

## 実施例20

(1R, 2S, 4R, 5R, 6R)-2-(2'S-アミノ-プロピオニル)アミノ-  
4-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸ジナトリウム塩

## 【化113】



(1R, 2S, 4R, 5R, 6R)-2-(2'S-アミノ-プロピオニル)アミノ-  
4-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸メシレート 7.0 m  
g (0.19 mmol、実施例15)のメタノール420μL溶液に、60にて酢酸ナ  
トリウム46.5mg (0.57 mmol)のメタノール470μL温溶液をメタノール  
230μLですすぎながら加えた。加熱を止めた。攪拌している濁った溶液をメタノール  
280μLで希釈し、場合により種晶添加し、結晶化を助けた。得られたスラリーを常温  
まで1時間にわたってゆっくり冷却し、常温にて2時間攪拌した。生成物をろ過により単  
離し、メタノール(2×280μL)で洗浄し、45にて15時間減圧乾燥し、標記化  
合物52.5mg (2.3重量%メタンスルホン酸ナトリウムおよび0.2重量%メタノ  
ールを修正し、85%収率)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, D<sub>2</sub>O) 5.44-5.29 (m, 1H), 3.89 (q, 1H, J = 7.0Hz), 2.65 (s, 3H),  
2.56 (dd, 1H, J = 14, .8.0Hz), 2.16-2.13 (m, 1H), 2.10-2.09 (m, 1H), 1.74 (t, 1H)

, J = 3.1Hz), 1.38 (d, 3H, J = 7.1Hz), 1.36-1.28 (m, 1H).

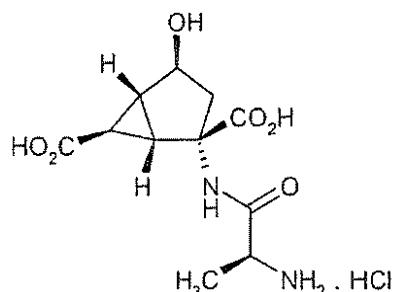
<sup>13</sup>C NMR (125MHz, D<sub>2</sub>O) 180.00, 178.72, 170.13, 95.40および93.99 (C-F分割), 65.97, 49.06, 37.25および37.07 (C-F分割), 33.01および32.94 (C-F分割), 29.64および29.46 (C-F分割), 22.48, 16.68.

### 【0203】

#### 実施例21

(1S, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-(2'-S-アミノプロピオニル)アミノ-4-ヒドロキシ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸塩酸塩

#### 【化114】



(1S, 2S, 4S, 5R, 6R)-4-アセチルオキシ-2-[2'-S-(tert-ブトキシ)カルボニルアミノプロピオニル]アミノビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸ジエチルエステル0.600g (1.28mmol、製造例21) のTHF 30mL および水30mL 溶液に、水酸化リチウム一水和物0.535g (12.8mmol) を加えた。室温にて3時間攪拌した後、反応物を水で希釈し、酢酸エチル(2×25mL)で洗浄した。水層を1N 塩酸水溶液でpH 1まで酸性化し、酢酸エチル(3×30mL)で抽出した。集めた有機抽出物を濃縮し、1N 塩酸/酢酸エチル60mLに再溶解した後、窒素雰囲気下室温にて16時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、生成物400mg (99%) を白色固体として得た。

LCMS: m/z 273 [M+H]<sup>+</sup> 室温にて0.20分。

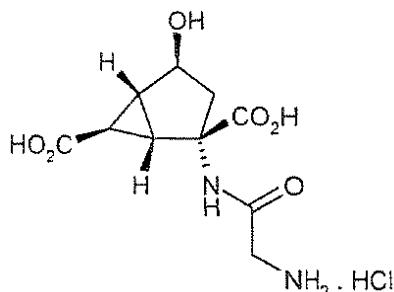
<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD)<sup>\*</sup>: 4.13 (1H, d, 5.9Hz), 3.80 (1H, q, 6.7Hz), 2.41-2.31 (2H, m), 1.93 (1H, dd, 6.0Hz, 2.7Hz), 1.62 (1H, dd, 5.9Hz, 15.5Hz), 1.44 (1H, t, 3.0Hz), 1.38 (3H, d, 6.8Hz); \*注 NMRにより観察されない交換可能なプロトン=6

### 【0204】

#### 実施例22

(1S, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-(2'-アミノ-アセチルアミノ)-4-ヒドロキシ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸塩酸塩

#### 【化115】



(1S, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-(2'-tert-ブトキシカルボニルアミノ-アセチルアミノ)-4-ヒドロキシ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸ジエチルエステル300mg (0.84mmoles、製造例23) を用い、tert-ブトキシカルボニル保護基を4M 塩酸/ジオキサンで処理することにより除去したことを利用して、一般的の手順Cにより製造した。収率156mg (63%)。

[ ]<sup>23</sup>D = -36 (c=0.5, MeOH).

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 1.56 (1H, t, J=2.9Hz), 1.74 (1H, dd, J=5.8, 15.4Hz), 2.

10

20

30

40

50

12 (1H, m), 2.48 (1H, d, J=15.4Hz), 2.61 (1H, m), 3.62 (2H, s), 4.32 (1H, d, J=5.49Hz).

元素分析 C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> · 1.3HCl · H<sub>2</sub>Oとして計算値: C, 37.11; H, 5.39; N, 8.66. 実測値: C, 37.36; H, 4.99; N, 8.30.

MS (ES) m/z 258.8 [M+H]<sup>+</sup>.

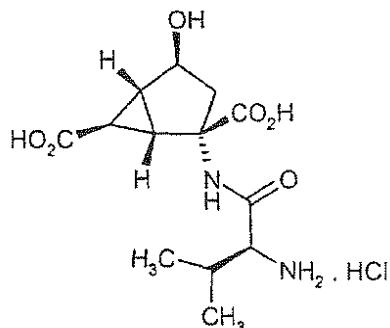
### 【0205】

#### 実施例 23

(1S, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-(2'S-アミノ-3'-メチル-ブチリルアミノ)-4-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸塩酸塩

10

### 【化116】



20

(1S, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-(2'S-tert-Butoxycarbonylaminomethyl-3'-methylbutylamino)-4-hydroxybicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic acid diethyl ester 480 mg (1.19 mmol) (例24)を用い、tert-Butoxycarbonyl保護基を4M塩酸/ジオキサンで処理することにより除去したことを除いて、一般的手順Cにより製造した。収率307mg (76%).

[ ]<sup>23</sup><sub>D</sub> = +8.33 (c=0.48, MeOH).

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 1.07 (3H, d, J=6.8Hz), 1.11 (3H, d, J=7.3Hz), 1.55 (1H, t, J=2.9Hz), 1.76 (1H, dd, J=5.8, 15.6Hz), 2.14 (1H, dd, J=3.4, 5.8Hz), 2.24 (1H, m), 2.50 (1H, d, J=15.6Hz), 2.64 (1H, dd, J=2.9, 5.8Hz), 3.66 (1H, d, J=5.4Hz), 4.32 (1H, d, J=5.8Hz).

30

元素分析 C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> · HCl · 1.1H<sub>2</sub>Oとして計算値: C, 43.79; H, 6.56; N, 7.86. 実測値: C, 43.77; H, 6.20; N, 7.47.

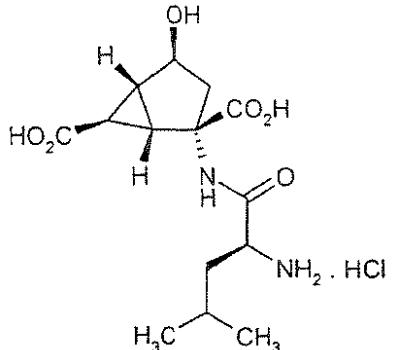
HRMS C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>として計算値, 301.1400. 実測値, 301.1400.

### 【0206】

#### 実施例 24

(1S, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-(2'S-アミノ-4'-メチル-ペントナイルアミノ)-4-ヒドロキシ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸塩酸塩

### 【化117】



40

50

(1S, 2S, 4S, 5R, 6R) - 2 - (2'S - t e r t - プトキシカルボニルアミノ - 4' - メチル - ペンタノイルアミノ) - 4 - ヒドロキシ - ビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸ジエチルエステル 460 mg (1.11 mmoles、製造例 25) を用い、t e r t - プトキシカルボニル保護基を 4 M 塩酸 / ジオキサンで処理することにより除去したことを除いて、一般的手順 C により製造した。収率 371 mg (95%)。

[ ]<sup>23</sup>D = +4 (c=0.5, MeOH).

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 1.01 (3H, d, J=5.8Hz), 1.03 (3H, d, J=6.3Hz), 1.54 (1H, t, J=2.9Hz), 1.63-1.82 (4H, m), 2.14 (1H, dd, J=2.9, 5.8Hz), 2.49 (1H, d, J=15.6Hz), 2.62 (1H, dd, J=2.9, 5.8Hz), 3.83-3.86 (1H, m), 4.32 (1H, d, J=5.8Hz). 10

元素分析 C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> · HCl · 1.4H<sub>2</sub>O として計算値: C, 44.72; H, 6.92; N, 7.45. 実測値: C, 44.52; H, 6.57; N, 7.13.

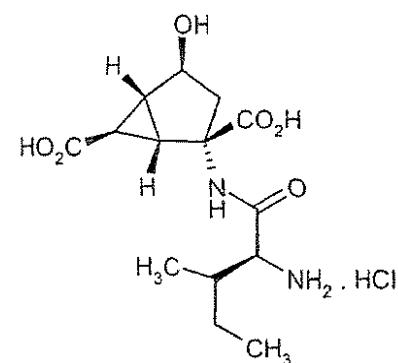
HRMS C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> として計算値, 315.1556. 実測値, 315.1569.

### 【0207】

#### 実施例 25

(1S, 2S, 4S, 5R, 6R) - 2 - (2'S - アミノ - 3'S - メチル - ペンタノイルアミノ) - 4 - ヒドロキシ - ビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸塩酸塩

### 【化118】



20

(1S, 2S, 4S, 5R, 6R) - 2 - (2'S - t e r t - プトキシカルボニルアミノ - 3'S - メチル - ペンタノイルアミノ) - 4 - ヒドロキシ - ビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸ジエチルエステル 410 mg (0.99 mmoles、製造例 26) を用い、t e r t - プトキシカルボニル保護基を 4 M 塩酸 / ジオキサンで処理することにより除去したことを除いて、一般的手順 C により製造した。収率 330 mg (95%). 30

[ ]<sup>23</sup>D = +8 (c=0.5, MeOH).

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 0.99 (3H, t, J=7.3Hz), 1.08 (3H, t, J=7.3Hz), 1.17-1.27 (1H, m), 1.53 (1H, t, J=2.9Hz), 1.59-1.65 (1H, m), 1.76 (1H, dd, J=5.8, 15.6Hz), 1.96-2.00 (1H, m), 2.14 (1H, dd, J=2.9, 5.8Hz), 2.46 (1H, d, J=15.6Hz), 2.66 (1H, dd, J=2.9, 5.8Hz), 3.70 (1H, d, J=5.4Hz), 4.31 (1H, d, J=5.8Hz). 40

元素分析 C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> · 1.1HCl · 1.2H<sub>2</sub>O として計算値: C, 44.71; H, 6.83; N, 7.45.

実測値: C, 44.38; H, 6.51; N, 7.08.

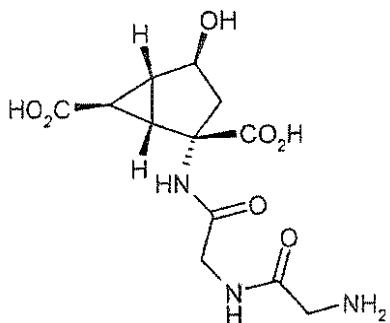
HRMS C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> として計算値, 315.1556. 実測値, 315.1566.

### 【0208】

#### 実施例 26

(1S, 2S, 4S, 5R, 6R) - 2 - [2' - (2 - アミノ - アセチルアミノ) アセチルアミノ] - 4 - ヒドロキシ - ビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸

## 【化119】



10

(1S, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-[2'-(2-tert-ブトキカルボニルアミノ-アセチルアミノ)アセチルアミノ]-4-ヒドロキシ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸ジエチルエステル 360mg (0.77mmoles、製造例27)を過剰の4M塩酸/ジオキサンで処理し、40分間攪拌し、減圧濃縮した。酢酸エチルを加え、濃縮した。固体をTHF(3M)および1N水酸化リチウム3.0当量で処理した。1時間攪拌した後、1N塩酸をpH=3になるまで加えた。反応物を減圧濃縮した。DOWEX(登録商標)50WX8-100イオン交換樹脂により精製した。収率188mg(78%)。

$[\alpha]^{23}\text{D} = +3.92$  ( $c=0.51, \text{H}_2\text{O}$ ).

$^1\text{H NMR}$  300MHz,  $\text{D}_2\text{O}$  1.43 (1H, t,  $J=2.9\text{Hz}$ ), 1.53 (1H, dd,  $J=5.9, 15.4\text{Hz}$ ), 1.98 (1H, m), 2.23-2.31 (2H, m), 3.70 (2H, s), 3.82 (2H, app d,  $J=1.1\text{Hz}$ ), 4.16 (1H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ).

20

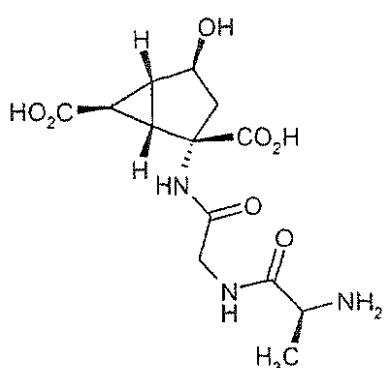
HRMS  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_7$ として計算値, 316.1145. 実測値, 316.1123.

## 【0209】

## 実施例27

(1S, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-[2'-(2S-アミノ-プロピオニルアミノ)アセチルアミノ]-4-ヒドロキシ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸

## 【化120】



30

(1S, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-[2'-(2S-tert-ブトキカルボニルアミノ-プロピオニルアミノ)アセチルアミノ]-4-ヒドロキシ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸ジエチルエステル 410mg (0.84mmoles、製造例28)を用い、実施例26に記載の一般的手順により製造した。収率200mg(72%).

40

$[\alpha]^{23}\text{D} = +23.53$  ( $c=0.51, \text{H}_2\text{O}$ ).

$^1\text{H NMR}$  300MHz,  $\text{D}_2\text{O}$  1.36 (3H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.37 (1H, t,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 1.49 (1H, dd,  $J=5.9, 15.4\text{Hz}$ ), 1.91 (1H, dd,  $J=2.9, 5.9\text{Hz}$ ), 2.15 (1H, dd,  $J=2.9, 5.9\text{Hz}$ ), 2.27 (1H, d,  $J=15.4\text{Hz}$ ), 3.79 (2H, s), 3.95 (1H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.13 (1H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ).

HRMS  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_7$ として計算値, 330.1301. 実測値, 330.1290.

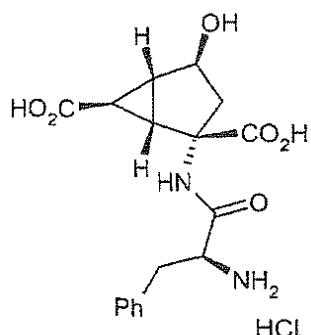
## 【0210】

50

## 実施例 28

(1S, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-(2'S-アミノ-3'-フェニル-プロピオニルアミノ)-4-ヒドロキシ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸塩酸塩

## 【化121】



10

(1S, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-(2'-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3'-フェニル-プロピオニルアミノ)-4-ヒドロキシ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸ジエチルエステル 400 mg (0.89 mmoles、製造例29) を用い、一般的の手順Cにより製造した。収率 290 mg (85%)。

[ ]<sup>23</sup><sub>D</sub> = +3.64 (c=0.55, MeOH).

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 1.45 (1H, t, J = 3.3Hz), 1.60 (1H, dd, J = 5.5, 15.4Hz), 2.03 (1H, dd, J = 2.6, 5.9Hz), 2.37 (1H, d, J = 15.4Hz), 2.55 (1H, dd, J = 2.9, 5.9Hz), 2.90 (1H, dd, J = 8.4, 14.3Hz), 3.22 (1H, dd, J = 5.1, 14.7Hz), 3.97 (1H, dd, J = 5.5, 8.8Hz), 4.21 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.19-7.31 (5H, m).

20

HRMS C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>として計算値, 349.1400. 実測値, 349.1388.

元素分析 C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> · HCl · H<sub>2</sub>O: C, 50.69; H, 5.76; N, 6.95; Cl, 8.80. 実測値: C, 50.66; H, 5.65; N, 6.85; Cl, 8.20.

MS 実測値 349.0 [M+H]<sup>+</sup>.

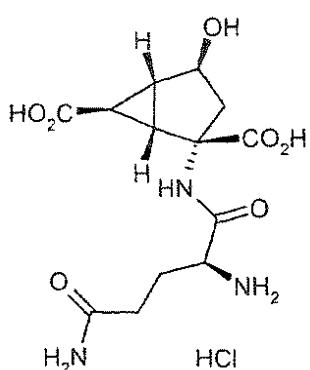
## 【0211】

## 実施例 29

(1S, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-(2'S-アミノ-4'-カルバモイル-ブチリルアミノ)-4-ヒドロキシ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸塩酸塩

30

## 【化122】



40

(1S, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-[2'-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4'-(トリチルカルバモイル)ブチリルアミノ]-4-ヒドロキシ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸ジエチルエステル 1.18 mmoles (製造例30) を THF 10 mL に溶解し、溶液を 2.5 N 水酸化リチウム 1.2 mL で処理することにより標記化合物を製造した。溶液を 3 時間攪拌した後、2.5 N 塩酸で pH = 2 に調節した。生成物を酢酸エチルで 4 回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮し、白色粉状物を得た。二酸生成物 0.74 mmol を 1, 2-ジクロロエタン 3.7

50

m L に溶解し、アニソール 0.3 mL およびトリフルオロ酢酸 3.72 mL で処理した。反応混合物を 23 ℃ にて 2.5 時間攪拌した後、減圧濃縮し、茶色油状物を得た。茶色油状物を水に溶解し、ジクロロメタンで 5 回抽出し、水層を減圧濃縮し、1 N 塩酸 0.74 mL で処理し、凍結乾燥した。固体をさらなる 1 N 塩酸 2 mL で処理し、再び凍結乾燥し、標記化合物 446 mg (定量的) を得た。

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> = +8.16 (c=0.49, MeOH).

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 1.60 (1H, t, J = 3.3Hz), 1.79 (1H, dd, J = 5.5, 15.4Hz), 2.10-2.17 (3H, m), 2.46-2.55 (3H, m), 2.60 (1H, dd, J = 2.9, 5.9Hz), 3.94 (1H, t, J = 6.2Hz), 4.33 (1H, d, J=5.5Hz).

MS 実測値 330.0 [M+H]<sup>+</sup>, 351.9 [M+Na]<sup>+</sup>.

HRMS C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>として計算値, 330.1301. 実測値, 330.1295.

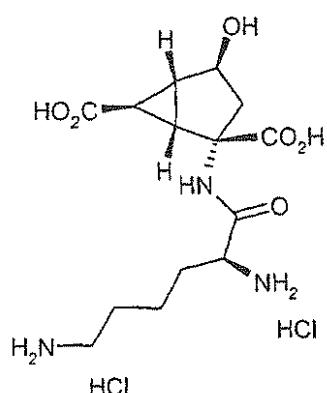
10

### 【0212】

#### 実施例 30

(1S, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-(2'S, 6'-ジアミノ-ヘキサノイルアミノ)-4-ヒドロキシ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸ビス塩酸塩

### 【化123】



20

(1S, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-(2'S, 6'-ビス-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ヘキサノイルアミノ)-4-ヒドロキシ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸ジエチルエステル (製造例 31) を用い、一般的手順 C により製造した。

30

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 1.47-1.59 (3H, m), 1.66-1.78 (2H, m), 1.84 (1H, dd, J=5.4, 15.2Hz), 1.91 (2H, m), 2.16 (1H, dd, J=3.4, 5.7Hz), 2.45 (1H, d, J=15.7Hz), 2.66 (1H, dd, J=2.9, 5.9Hz), 2.97 (2H, t, J=7.3Hz), 3.92 (1H, t, J=6.4Hz), 4.33 (1H, d, J=5.4Hz).

MS 実測値 330.0 [M+H]<sup>+</sup>.

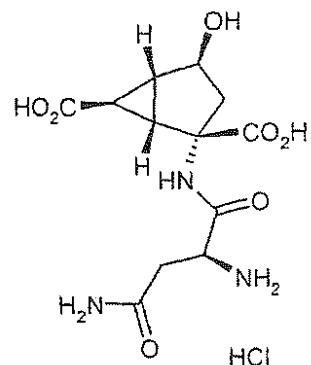
### 【0213】

#### 実施例 31

(1S, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-(2'S-アミノ-3'-カルバモイル-ブロピオニルアミノ)-4-ヒドロキシ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸

40

## 【化124】



(1S, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-[2'-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3'-(トリチル-カルバモイル)プロピオニルアミノ]-4-ヒドロキシ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸ジエチルエステル 1.07 mmol e s (製造例32)をTHF 12 mLに溶解し、溶液を2.5N水酸化リチウム 12 mLで処理することにより、標記化合物を製造した。溶液を3時間攪拌し、2.5N塩酸でpH = 2に調節した。生成物を酢酸エチルで4回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮し、白色粉状物を得た。二酸生成物 1.22 mmol を1, 2-ジクロロエタン 6 mLに溶解し、アニソール 1 mL およびトリフルオロ酢酸 6 mL で処理した。反応混合物を23にて10時間攪拌した後、減圧濃縮し、茶色油状物を得た。茶色油状物をジエチルエーテルで希釈し、生成物を白色固体として晶出させた。ろ過し、大量のエーテルで洗浄した。固体を最少量の水に溶解し、0.5N塩酸 5 mL で処理し、3回凍結乾燥し、標記化合物 386 mg (90%)を得た。

[ ]<sup>23</sup><sub>D</sub> = 0 (c=0.5, MeOH).

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 1.59 (1H, t, 3.4Hz), 1.76 (1H, dd, J = 5.9, 16.1Hz), 2.11 (1H, dd, J = 2.9, 5.9Hz), 2.53 (1H, d, J = 16.1Hz), 2.55 (1H, dd, J = 2.9, 5.9Hz), 2.74 (1H, dd, J = 9.8, 17.1Hz), 2.95 (1H, dd, J = 3.9, 17.1Hz), 4.19 (1H, dd, J = 3.9, 9.8Hz), 4.32 (1H, d, J = 5.9Hz).

MS 実測値 316.0 [M+H]<sup>+</sup>, 337.9 [M+Na]<sup>+</sup>.

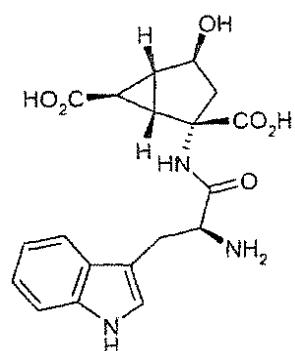
HRMS C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>Naとして計算値, 338.0964. 実測値, 338.0953.

## 【0214】

## 実施例32

(1S, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-[2'-S-アミノ-3'-(1H-インドール-3-イル)プロピオニルアミノ]-4-ヒドロキシ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸

## 【化125】



2-[2'-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3'-(1'-tert-ブトキシカルボニル-1H-インドール-3'-イル)プロピオニルアミノ]-4-ヒドロキシ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸ジエチルエステル 0.93 m

10

20

30

40

50

m o l e s ( 製造例 3 3 ) を T H F 1 1 m L に溶解し、溶液を 2 . 5 N 水酸化リチウム 1 1 m L で処理することにより製造した。溶液を 3 時間攪拌した後、2 . 5 N 塩酸で pH = 2 に調節した。生成物を酢酸エチルで 4 回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮し、白色粉状物を得た。二酸生成物 0 . 7 8 m m o l を 4 M 塩酸 / ジオキサン 2 0 m L 溶液に溶解し、反応混合物を 3 時間 2 3 ℃ にて攪拌した。反応混合物を濃縮し、ジクロロメタンで希釈し、再び減圧濃縮した。粗生成物をメタノールに溶解し、ラジアル・クロマトグラフィー (シリカゲル) プレートに適用し、遠心分離し、MeOH 1 0 % / 水酸化アンモニウム 1 % / クロロホルム ~ MeOH 6 0 % / 水酸化アンモニウム 2 % / クロロホルムで溶出した。生成物を水に溶解し、2 回凍結乾燥し、標記化合物 1 3 9 m g ( 4 6 % )を得た。

10

[ ]<sup>23</sup>D = +19.23 (c=0.52, MeOH).

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 1.43 (1H, t, J = 2.9Hz), 1.57 (1H, dd, J = 5.9, 15.2Hz), 2.05 (1H, dd, J = 3.4, 6.4Hz), 2.41 (1H, d, J = 14.7Hz), 2.46 (1H, dd, J = 2.4, 5.9Hz), 3.15 (1H, dd, J = 5.4, 14.7Hz), 3.49 (1H, dd, J = 5.4, 14.7Hz), 4.05 (1H, dd, J = 5.4, 9.3Hz), 4.17 (1H, d, J = 5.4Hz), 7.09 (2H, m), 7.27 (1H, s), 7.37 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.75 (1H, d, J = 7.8Hz).

MS 実測値 388.0 [M+H]<sup>+</sup>, 409.9 [M+Na]<sup>+</sup>.

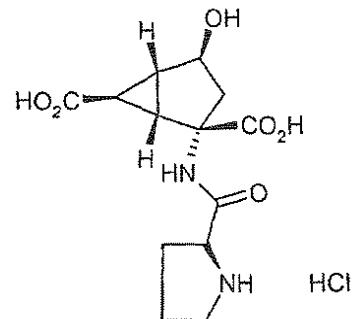
HRMS C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>として計算値, 388.1508. 実測値, 388.1502.

### 【 0 2 1 5 】

#### 実施例 3 3

( 1 S , 2 S , 4 S , 5 R , 6 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - [ ( ピロリジン - 2 ' S - カルボニル ) アミノ ] ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボン酸塩酸塩

### 【 化 1 2 6 】



20

( 1 S , 2 S , 4 S , 5 R , 6 R ) - 2 - ( 1 ' - t e r t - プトキシカルボニル - ピロリジン - 2 ' S - カルボニル ) - 4 - ヒドロキシ - ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボン酸ジエチルエステル ( 製造例 3 4 ) を用い、t e r t - プトキシカルボニル保護基を 4 M 塩酸 / ジオキサンで処理することにより除去したことを探して、一般的手順 C により製造した。

30

[ ]<sup>23</sup>D = -40 (c=0.5, MeOH).

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 1.59 (1H, t, J= 3Hz), 1.78 (1H, dd, J= 5.9, 15.3Hz), 2.06 (4H, m), 2.42 (1H, m), 2.59 (2H, m), 3.35 (m, 3H), 4.27 (1H, m), 4.32 (1H, d, J= 5.9Hz).

40

HRMS C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>として計算値, 299.1243. 実測値, 299.1242.

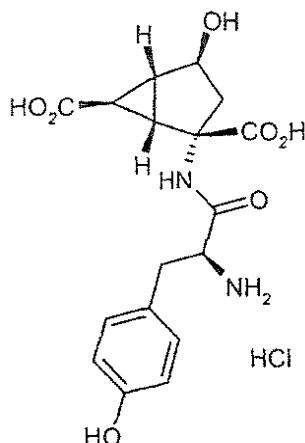
元素分析 C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> · HCl · H<sub>2</sub>O として計算値: C, 44.26; H, 6.00; N, 7.94. 実測値: C, 44.13; H, 5.78; N, 7.62.

### 【 0 2 1 6 】

#### 実施例 3 4

( 1 S , 2 S , 4 S , 5 R , 6 R ) - 2 - [ 2 ' S - アミノ - 3 ' - ( 4 - ヒドロキシ - フェニル ) プロピオニルアミノ ] - 4 - ヒドロキシ - ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボン酸塩酸塩

## 【化127】



10

(1S, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-[2'S-tert-ブトキカルボニルアミノ-3'-(4-tert-ブトキカルボニルオキシ-フェニル)プロピオニルアミノ]-4-ヒドロキシ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸ジエチルエステル(製造例35)を用い、tert-ブトキカルボニル保護基を4M塩酸/ジオキサンで処理することにより除去したことを除いて、一般的手順Cにより製造した。収率199mg(50%)。

[ ]<sup>23</sup><sub>D</sub> = +8 (c=0.5, MeOH).

20

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 1.48 (1H, t, J = 3Hz), 1.62 (1H, dd, J = 5.9, 15.3Hz), 2.03 (1H, m), 2.38 (1H, d, J = 15.3Hz), 2.55 (1H, m), 2.8 (1H, dd, J = 8.9, 14.4Hz), 3.12 (1H, dd, J = 5.4, 14.4Hz), 3.90 (1H, q, J = 5.4Hz), 4.21 (1H, d, J = 5.9Hz), 6.7 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.4Hz).

HRMS C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>として計算値, 365.1349. 実測値, 365.1374.

元素分析 C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> · 1.1 HCl · 1.1 H<sub>2</sub>O: C, 48.12; H, 5.54; N, 6.60. 実測値: C, 47.89; H, 5.37; N, 6.50.

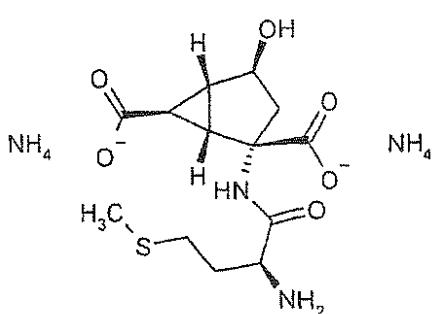
## 【0217】

## 実施例35

(1S, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-(2'S-アミノ-4'-メチルスルファニル-ブチリルアミノ)-4-ヒドロキシ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸ビスマニウム塩

30

## 【化128】



40

(1S, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-(2'S-tert-ブトキカルボニルアミノ-4'-メチルスルファニル-ブチリルアミノ)-4-ヒドロキシ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸ジエチルエステル(製造例36)を用い、tert-ブトキカルボニル保護基を4M塩酸/ジオキサンで処理することにより除去したことを除いて、一般的手順Cにより製造した。最終化合物を2mm Chromatotronプレート上にMeOHで充填し、50/49.5/0.5クロロホルム/MeOH/水酸化アンモニウムで溶出した。溶出過程において水酸化アンモニウムの量を1%増加し、双性イオン化合物を得た。収率136mg(37%)。

50

[ ]<sup>23</sup><sub>D</sub> = +28 (c=1.0, MeOH).

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 1.63 (1H, dd, J= 6.0, 15.6Hz), 2.03 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.18 (1H, m), 2.35 (1H, m), 2.49 (1H, d, J= 15.6Hz), 2.65 (2H, t, J= 8.4Hz), 3.84 (1H, t, J= 6.0Hz), 4.19 (1H, d, J= 6.0Hz).

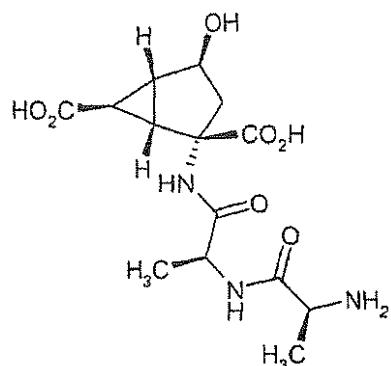
HRMS C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Sとして計算値, 333.1120. 実測値, 333.1105.

### 【0218】

#### 実施例36

(1S, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-[2'S-(2S-アミノ-プロピオニルアミノ)プロピオニルアミノ]-4-ヒドロキシ-ビシクロ[3.1.0.]ヘキサン)-2,6-ジカルボン酸

### 【化129】



10

20

(1S, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-[2'S-(2S-tert-butylamino-propionylamino)propionylamino]-4-hydroxy-bicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic acid diethyl ester 0.045g (0.1mmol、製造例39)を4N塩酸/ジオキサン1mL中にて40分間攪拌した後、反応物を減圧濃縮した。粗製の物質をTHF 5mLおよび0.5N水酸化リチウム0.35mmol中にて1時間攪拌した。0.5N塩酸でpH=2に調節し、反応物を濃縮した。粗生成物をカチオン交換クロマトグラフィー (Dowex (登録商標) 50X8-100; 10%ピリジン/水で溶出) を用いて精製し、標記化合物19mg (55.3%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, D<sub>2</sub>O) 1.23 (3H, d, J=7.3Hz), 1.36 (3H, d, J=7.3Hz), 1.40-1.45 (1H, m), 1.50 (1H, dd, J=5.5, 15.4Hz), 1.90-1.96 (1H, m), 2.20 (1H, dd, J=2.6, 5.9Hz), 2.29 (1H, d, J=15.4Hz), 3.90 (1H, q, J=7.3Hz), 4.15-4.22 (2H, m).

MS (ES) m/z 342.1 [M-1]<sup>-</sup>.

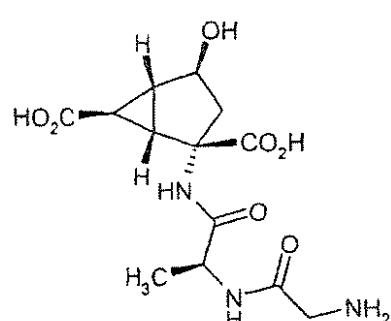
HRMS C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>として計算値, 344.1458. 実測値, 344.1457.

### 【0219】

#### 実施例37

(1S, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-[2'S-(2-アミノ-アセチルアミノ)プロピオニルアミノ]-4-ヒドロキシ-ビシクロ[3.1.0.]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸

### 【化130】



30

(1S, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-[2'S-(2-tert-butylamino-propionylamino)-4-hydroxy-bicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic acid diethyl ester 0.045g (0.1mmol、製造例39)を4N塩酸/ジオキサン1mL中にて40分間攪拌した後、反応物を減圧濃縮した。粗製の物質をTHF 5mLおよび0.5N水酸化リチウム0.35mmol中にて1時間攪拌した。0.5N塩酸でpH=2に調節し、反応物を濃縮した。粗生成物をカチオン交換クロマトグラフィー (Dowex (登録商標) 50X8-100; 10%ピリジン/水で溶出) を用いて精製し、標記化合物19mg (55.3%)を得た。

40

50

ニルアミノ - アセチルアミノ) プロピオニルアミノ] - 4 - ヒドロキシ - ビシクロ [ 3 . 1 . 0 . ] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボン酸ジエチルエステル 0 . 12 g ( 0 . 25 mmol、製造例 40 ) を THF 5 ml および 1 N 水酸化リチウム 1 . 0 mmol 中にて 1 時間攪拌した。1 N 塩酸を用いて混合物を pH = 2 に調節し、濃縮した。粗製の物質を飽和塩酸(ガス) / 酢酸エチル溶液中 0 °C にて攪拌した。過剰の塩酸(ガス)を窒素でバージすることにより除去し、反応物を濃縮した。粗生成物をカチオン交換クロマトグラフィー(Dowex (登録商標) 50X8-100; 10%ピリジン / 水で溶出) を用いて精製し、標記化合物 0 . 06 g ( 72 . 9 % ) を得た。

[  $\delta$  ]<sup>23</sup><sub>D</sub> = -42.11 (c = 0.57, H<sub>2</sub>O).

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, D<sub>2</sub>O) 1.21 (3H, d, J=7.3Hz), 1.39 (1H, m), 1.50 (1H, dd, J=5.7, 15.8Hz), 1.91 (1H, m), 2.15 (1H, dd, J=2.6, 5.9Hz), 2.28 (1H, d, J=15.0Hz), 3.65 (2H, s), 4.14 (1H, app d, J=5.9Hz), 4.20 (1H, app q, J=7.3Hz). 10

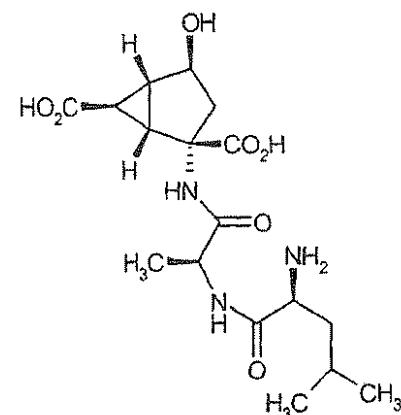
HRMS C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>として計算値, 330.1301. 実測値, 330.1299.

### 【0220】

#### 実施例 38

( 1 S , 2 S , 4 S , 5 R , 6 R ) - 2 - [ 2 ' S - ( 2 S - アミノ - 4 - メチル - ペンタノイルアミノ) プロピオニルアミノ] - 4 - ヒドロキシ - ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボン酸

### 【化 131】



20

30

( 1 S , 2 S , 4 S , 5 R , 6 R ) - 2 - [ 2 ' - ( 2 S - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - メチル - ペンタノイルアミノ) プロピオニルアミノ] - 4 - ヒドロキシ - ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボン酸ジエチルエステル ( 製造例 41 ) を用い、一般的手順 C により製造した。白色固体の収率 0 . 21 g ( 57 %, 0 . 50 mmol e s ).

[  $\delta$  ]<sup>23</sup><sub>D</sub> = -3.64 ° (c = 0.55, MeOH).

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) 0.89 (3H, d, J=4.4Hz), 0.91 (3H, d, J=4.0Hz), 1.29 (3H, d, J=7.0Hz), 1.52 (1H, t, J=3.3Hz), 1.55-1.67 (4H, m), 1.97 (1H, dd, J=2.9, 5.9Hz), 2.38 (1H, dd, J=2.9, 5.9Hz), 2.45 (1H, d, J=15.4Hz), 3.75-3.80 (1H, m), 4.18 (1H, d, J=5.9Hz), 4.33 (1H, app. q, J=7.0Hz), 40

元素分析 C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> · 1.0 HCl · 1.6 H<sub>2</sub>O として計算値: C, 45.30; H, 6.98; N, 9.32; Cl, 7.87. 実測値: C, 44.95; H, 6.54; N, 9.12; Cl, 7.53.

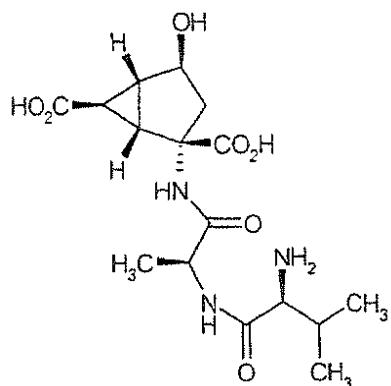
HRMS (ES) C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> [M+H]<sup>+</sup> として計算値, 386.1927. 実測値, 386.1911.

### 【0221】

#### 実施例 39

( 1 S , 2 S , 4 S , 5 R , 6 R ) - 2 - [ 2 ' S - ( 2 - アミノ - 3 - メチル - ブチリルアミノ) プロピオニルアミノ] - 4 - ヒドロキシ - ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボン酸

## 【化132】



10

(1S, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-[2'-(2S-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリルアミノ)プロピオニルアミノ]-4-ヒドロキシ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸ジエチルエステル(製造例42)を用い、一般的手順Cにより製造した。白色固体の収率0.15g(88%、0.37mmoles)。

[ ]<sup>23</sup><sub>D</sub> = -15.69°(c = 0.51, MeOH).

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) 0.92 (3H, d, J=7.0Hz), 0.95 (3H, d, J=7.0Hz), 1.28 (3H, d, J=7.0Hz), 1.52 (1H, t, J=2.9Hz), 1.60 (1H, dd, J=5.9, 15.4Hz), 1.98 (1H, dd, J=3.3, 5.9Hz), 2.03-2.15 (1H, m), 2.39 (1H, dd, J=2.9, 6.2Hz), 2.45 (1H, d, J=15.4Hz), 3.56 (1H, d, J=5.5Hz), 4.18 (1H, d, J=5.9Hz), 4.33 (1H, app. q, J=7.0Hz), 8.82 (1H, s).

20

元素分析 C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> · 1.0 HCl · 1.5H<sub>2</sub>Oとして計算値: C, 44.19; H, 6.72; N, 9.66; Cl, 8.15. 実測値: C, 44.32; H, 6.48; N, 9.14; Cl, 7.66.

HRMS (ES) C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> [M+H]<sup>+</sup>として計算値, 372.1771. 実測値, 372.1758.

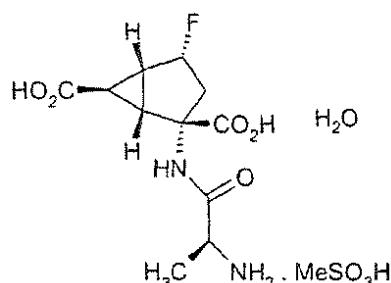
## 【0222】

## 実施例40

(1R, 2S, 4R, 5R, 6R)-2-(2'S-2'-アミノプロピオニル)アミノ-4-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸メシレート一水和物

30

## 【化133】



40

水16mL、次いでメタンスルホン酸11.4mL(175mmol)を、濁った(1R, 2S, 4R, 5R, 6R)-2-(2'S-2'-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピオニル)アミノ-4-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸32.8g(87.5mmol、製造例52)のアセトン295mL溶液に、穏やかな還流温度にて滴加し、透明な淡黄色溶液を得、これから5分後スラリーを得た。130分間攪拌し、加熱源を除去し、さらにアセトン295mLを30分にわたって加えた。スラリーを室温まで冷却した後、さらに2時間攪拌した。スラリーをろ過し、アセトン(2×82mL)で洗浄し、45にて16時間減圧乾燥し、標記化合物31.5g(93%)を白色固体として得た。

## 【0223】

50

得られた物質をさらに再結晶することがある。上記粗生成物 30.5 g をアセトン 152.5 mL および水 35 mL と混合した。55まで加熱し、水 3.66 mL を加え、完全に溶解させた。溶液をアセトン 61 mL で希釈し、場合により種晶添加した。加熱源を除去し、よい核生成が開始されるまで、混合物を徐々に冷却した。アセトン 396 mL をスラリーに 70 分にわたって加えた後、室温にてさらに 3 時間攪拌した。ろ過し、アセトン (3 × 91 mL) で洗浄し、45にて数時間（典型的に一晩）減圧乾燥し、標記化合物 27.7 g (91% 回収率) を白色固体として得た。

mp (DSC) 200.

[ ]<sup>25</sup><sub>D</sub> +34° (c 1.0, CH<sub>3</sub>OH)

400MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 12.76 (br s, 2H), 9.18 (s 1H), 8.07 (br s, 3H), 5.50-5.36 (m, 1H), 3.87 (d, 1H, J = 6.8Hz), 2.82 (dd, 1H, J = 14, 8.0Hz), 2.38 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 1.96 (t, 1H, J = 3.0Hz), 1.39 (m, 1H), 1.37 (d, 3H, J = 6.8Hz). 100MHz <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 173.1, 172.3, 169.7, 92.8 (d, C-F分割), 63.2 (d, C-F分割), 48.0, 39.7, 36.4 (d, C-F分割), 32.5(d, C-F分割), 29.3 (d, C-F分割), 19.3 (d, C-F分割), 16.9.

FTIR (KBr) 3461 (w), 3379 (w), 3269 (m), 2653 (s), 2591 (s), 2529 (s), 1724 (s), 1691 (s), 1353 (m), 1287 (s), 1271 (s), 1256 (s), 1212 (s), 1147 (s), 1052 (s), 1024 (s), 787 (m) cm<sup>-1</sup>.

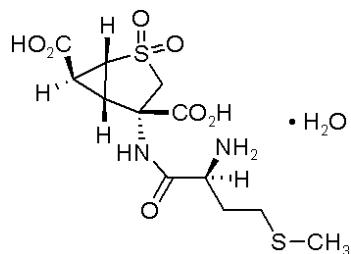
元素分析 C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>9</sub>Sとして計算値：C, 37.11; H, 5.45; N, 7.21. 実測値：C, 37.12; H, 5.45; N, 7.16.

#### 【0224】

##### 実施例 4 1

(1R, 4S, 5S, 6S)-4-(2'S-4'-メチルチオ-2'-アミノブタノニル)アミノ-2, 2-ジオキソ-2<sup>6</sup>-チア-ビシクロ [3.1.0]ヘキサン-4, 6-ジカルボン酸一水和物

#### 【化134】



(1R, 4S, 5S, 6S)-4-(2'S-4'-メチルチオ-2'-アミノブタノニル)アミノ-2, 2-ジオキソ-2<sup>6</sup>-チア-ビシクロ [3.1.0]ヘキサン-4, 6-ジカルボン酸モノナトリウム塩 110.04 g (225.3 mmol、製造例 55) のアセトン 110 mL および水 550 mL スラリーを 55まで加熱した。濃塩酸 56 mL (675.8 mmol) を攪拌しているスラリーに滴加し、徐々に溶解させた。添加完了後、溶液を 55にて 2 時間攪拌した。加熱源を除去し、溶液を室温まで冷却した。溶液をろ過し、水 20 mL ですすいだ。2N 水酸化ナトリウム 165 mL (330 mmol) を溶液にゆっくり加え、pHを 1.71 に上げ、このとき沈殿が起こった。10 分間攪拌し、薄いスラリーが形成され、pHを 0.98 に落とした。さらに 2N 水酸化ナトリウム 62 mL (124 mmol) を得られたスラリーを加え、pHを 3.06 まで上げた後、3 時間攪拌し、最終 pH 3.24 を得た。スラリーをろ過し、水 (2 × 165 mL) で洗浄し、45にて 15 時間減圧乾燥し、標記化合物 73.27 g (85% 重量収率) を白色固体として得た。

mp (DSC) 203.

[ ]<sup>25</sup><sub>D</sub> +13.4 (c 1.19, 1N HCl).

500MHz <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) 3.99 (t, 1H, J = 6.0Hz), 3.93 (d, 1H, J = 15.0Hz), 3.50 (d, 1H, J = 1.0, 4.0Hz), 3.12 (d, 1H, J = 15.0Hz), 2.95 (dd, 1H, J = 4.0, 7.0Hz), 10

50

20

30

40

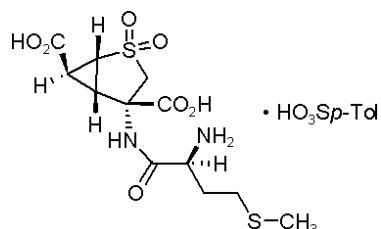
2.48 (t, 2H, J = 8.0Hz), 2.33 (t, 1H, J = 4.0), 2.09-1.98 (m, 5H).  
<sup>13</sup>C NMR (125MHz, D<sub>2</sub>O) 173.50, 172.60, 169.18, 61.66, 54.76, 52.19, 42.55, 31.70, 30.10, 28.09, 23.53, 14.14.  
FTIR (ATR) 3558.54 (s), 3024.05 (s), 2959.87 (s), 1748.83 (s), 1692.89 (s), 1681.99 (s), 1617.50 (s), 1567.63 (s), 1497.65 (s), 1314.11 (s), 1282.22 (s), 1263.26 (s), 1239.01 (s), 1101.46 (s), 884.62 (s), 809.95 (s), 773.46 (s) cm<sup>-1</sup>.  
元素分析 C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>Oとして計算値: C, 37.49; H, 5.24; N, 7.29. 実測値: C, 37.34; H, 5.04; N, 7.15.

## 【0225】

## 実施例42

(1R, 4S, 5S, 6S)-4-(2'S-4'-メチルチオ-2'-アミノブタノニル)アミノ-2, 2-ジオキソ-2<sup>6</sup>-チア-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-4, 6-ジカルボン酸トシレート

## 【化135】



(1R, 4S, 5S, 6S)-4-(2'S-4'-メチルチオ-2'-アミノブタノニル)アミノ-2, 2-ジオキソ-2<sup>6</sup>-チア-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-4, 6-ジカルボン酸(修正して118.09g、253mmol、製造例56)およびp-トルエンスルホン酸一水和物54g(278mmol)の混合物をトルエン1180mL中にて75まで加熱し、これにより粘稠なスラリーを得た。スラリーを還流温度にて165分間攪拌した。加熱源を除去し、スラリーを室温まで冷却した後、一晩攪拌した。スラリーをろ過し、トルエン(3×240mL)で洗浄し、45にて22時間減圧乾燥し、標記化合物134.92g(98%収率)を得た。

mp (DSC) 255.

[α]<sup>25</sup><sub>D</sub> +8.3 (c 1.2, CH<sub>3</sub>OH).

500MHz <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 7.71 (d, 2H, J = 8.0Hz), 7.24 (d, 2H, J = 8.0Hz), 4.14 (d, 1H, J = 15Hz), 4.00 (t, 1H, J = 6.0Hz), 3.54 (dd, 1H, J = 4.0, 7.0Hz), 3.13 (d, 1H, J = 15Hz), 3.01 (dd, 1H, J = 4.0, 7.0Hz), 2.60 (t, 2H, J = 8.0Hz), 2.49 (t, 1H, J = 4.0Hz), 2.37 (s, 3H), 2.19-2.12 (m, 5H).

<sup>13</sup>C NMR (125MHz, CD<sub>3</sub>OD) 170.49, 169.69, 168.99, 142.18, 140.67, 182.73, 125.79, 60.26, 54.76, 52.21, 42.44, 30.90, 30.77, 27.20, 22.33, 20.17, 13.96.

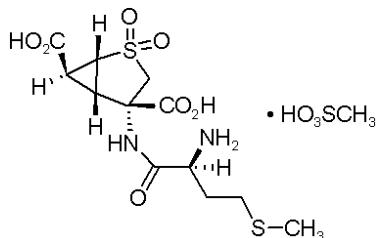
FTIR (ATR) 3091.19 (w), 1730.91 (s), 1668.22 (s), 1563.97 (s), 1518.49 (s), 1312.69 (m), 1247.46 (s), 1212.05 (s), 1156.33 (s), 1123.09 (s), 1035.95 (s), 1011.36 (s), 892.41 (s), 814.02 (s), 683.69 (s) cm<sup>-1</sup>.

## 【0226】

## 実施例43

(1R, 4S, 5S, 6S)-4-(2'S-4'-メチルチオ-2'-アミノブタノニル)アミノ-2, 2-ジオキソ-2<sup>6</sup>-チア-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-4, 6-ジカルボン酸メシレート

## 【化136】



(1R, 4S, 5S, 6S)-4-(2'S-4'-メチルチオ-2'--(tert-ブトキシカルボニル)アミノブタノニル)アミノ-2,2-ジオキソ-2<sup>6</sup>-チア-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-4,6-ジカルボン酸 1.08 g (2.31 mmol、製造例56)のプロピオニトリル13 mLスラリーを85まで加熱した。水540 μLをスラリーに加えた後、メタンスルホン酸225 μL (3.47 mmol)を滴加した。スラリーを90分間攪拌した。加熱源を除去し、プロピオニトリル30 mLを加えた。スラリーを室温まで冷却し、90分間攪拌した。ろ過し、プロピオニトリル(3×2.7 mL)で洗浄し、45にて一晩乾燥し、標記化合物1.04 g (97%)を得た。

mp (DSC) 244.

[ ]<sup>25</sup><sub>D</sub> +10.2 (c 1.16, CH<sub>3</sub>OH).

500MHz <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 4.16 (d, 1H, J = 15Hz), 4.00 (t, 1H, J = 6.0Hz), 3.54 (d d, 1H, J = 4.0, 7.0Hz), 3.15 (d, 1H, J = 15Hz), 3.01 (dd, 1H, J = 4.0, 7.0Hz), 2.71 (s, 3H), 2.61 (t, 2H, J = 8.0), 2.51 (t, 1H, J = 4.0), 2.20-2.14 (m, 5H).  
<sup>13</sup>C NMR (125MHz, CD<sub>3</sub>OD) 170.50, 169.71, 169.00, 60.27, 54.78, 52.18, 42.43, 38.35, 30.90, 30.78, 28.20, 22.35, 13.96.

FTIR (ATR) 3055.57 (m), 1725.90 (s), 1693.60 (s), 1527.33 (s), 1528.96 (s), 1320.89 (s), 1176.86 (s), 1152.70 (s), 1118.55 (s), 1051.42 (s), 816.49 (s), 786.63 (s) cm<sup>-1</sup>.

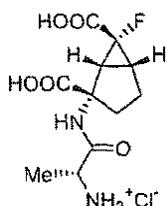
元素分析 C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub> · CH<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Sとして計算値: C, 33.76; H, 4.79; N, 6.06. 実測値: C, 33.98; H, 4.82; N, 5.98.

## 【0227】

## 実施例44

(1R, 2S, 5R, 6R)-2-(2'R-アミノプロピオニル)アミノ-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸塩酸塩

## 【化137】



2.5N水酸化リチウム1.13 mL (2.8 mmol)を製造例60で得られた異性体A 0.20 g (0.47 mmol)のTHF 1.2 mL溶液に加え、得られた混合物を一晩室温にて攪拌した。溶液をエーテルで洗浄し、0にて1N塩酸で中和し、酢酸エチル(3×3 mL)で抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。粗製物を1N塩酸/酢酸エチル3.76 mLに溶解し、一晩攪拌した。溶媒をデカンテーションし、エーテルで洗浄し、生成物をアルゴン流で乾燥し、標記化合物83 mg (57%収率)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.28 (d, 3H, J = 7.1Hz), 1.64-1.69 (m, 1H), 1.86-2.02 (m, 1H), 2.11-2.21 (m, 3H), 2.54 (d, 1H, J = 7.1Hz), 3.84 (q, 1H, J = 7.1Hz).

## 【0228】

## 実施例45

10

20

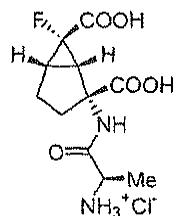
30

40

50

(1S, 2R, 5S, 6S)-2-(2'R-アミノプロピオニル)アミノ-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸塩酸塩

## 【化138】



10

製造例60の異性体Bの溶液で開始し、標記化合物を実質的に実施例44のように製造した。

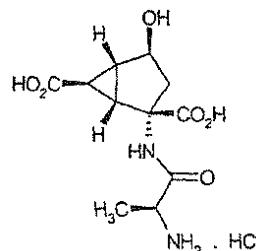
<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.30 (d, 3H, J = 7.1Hz), 1.59-1.65 (m, 1H), 1.85-2.03 (m, 1H), 2.05-2.25 (m, 3H), 2.53 (d, 1H, J = 6.6Hz), 3.85 (q, 1H, J = 7.1Hz).

## 【0229】

## 実施例46

(1S, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-(2'S-アミノプロピオニル)アミノ-4-ヒドロキシ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸塩酸塩

## 【化139】



20

(1S, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-(2'S-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピオニルアミノ)-4-ヒドロキシ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸ジエチルエステル 0.47g (1.1mmol、製造例37) を用い、一般的手順Cにより製造し、標記化合物 0.23g (67.7%)を得た。

30

[ ]<sup>23</sup>D = -4.1 (c=0.49, MeOH).

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 1.51 (3H, d, J=7.0Hz), 1.56 (1H, t, J=2.9Hz), 1.77 (1H, dd, J=5.8, 15.8Hz), 2.1-2.13 (1H, m), 2.52 (1H, d, J=16.1Hz), 2.57 (1H, dd, J=2.9, 5.9Hz), 3.88 (1H, dd, J=7.0, 14.3Hz), 4.32 (1H, d, J=5.5Hz).

元素分析 C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> · 1.1HCl · 0.9H<sub>2</sub>Oとして計算値: C, 40.12; H, 5.80; N, 8.53. 実測値: C, 39.85; H, 5.41; N, 8.36.

HRMS C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Naとして計算値, 295.0906. 実測値, 295.0883.

## 【0230】

本発明のプロドラッグ化合物は、種々の細胞取り込みアッセイ (cellular uptake assay) によって、対応する親化合物に対して評価することができる。これらのアッセイは、細胞内に容易に吸収され、優れて暴露される化合物を当業者が同定するための比較データを提供できる。そのようなアッセイの二つとして、以下に記載する、Gly-Sar取り込みアッセイおよびCaco-2アッセイが挙げられる。

40

## 【0231】

## Gly-Sar取り込みアッセイ

いくつかの経口投与されるペプチド模倣薬は、腸内ペプチドトランスポート系を通して吸収されると考えられている。Yangら, Pharm. Res. 16(9) (1999)。特に、腸内ペプチドトランスポーター hPepT1は、そのペプチジル取り込み阻害の発現およびその対応する細胞内認識レベルについて研究されている。Meredithら, Eur. J. Biochem., 267, 372-3728 (2000)。さらに、hPepT1トランスポーターにおけるアミノ酸の腸内吸収機

50

序の特性付けは、改善された経口薬吸収を同定するための効果的戦略と目されている。Hannら, Polym. Prepr. (Am. Chem. Soc., Div. Polym. Chem) 40(1): 259-260 (1999); Sawadaら, J. Pharmacol. Exp. Ther., 291(2): 705-709 (1999)。

#### 【0232】

米国特許番号5,849,525は、hPept1トランスポーターに対する本発明化合物の親和力レベルを測定するために使用することができる方法を記載する。

#### 【0233】

例えば、hPept1トランスポーターを過剰発現する、安定にトランスフェクトされたチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞は、本発明化合物を試験するために使用することができる。このCHO細胞をGly-Sarの取り込みについてモニターすることにより、本発明のプロドラッグ化合物の存在下での取り込みが、本発明のプロドラッグ化合物が存在しない細胞よりも多い場合、それはアゴニスト活性の指標であり、本発明のプロドラッグ化合物の取り込みが、本発明のプロドラッグ化合物の非存在下の取り込みよりも少ない場合、それは阻害活性の指標となるであろう。本発明化合物は一般に、5 mMより低いEC<sub>50</sub>値を示す。  
10

#### 【0234】

##### Caco-2 アッセイ

本発明化合物の細胞への取り込みを測定する別の具体的な方法は、ヒト腸内細胞系Caco-2のペプチドトランスポートキャリアーを調べることである。10%ウシ胎仔血清および1%最小必須培地非必須アミノ酸溶液を含み、ピルビン酸ナトリウムまたは抗生剤の添加なしのダルベッコ改变イーグル培地中に、ヒト腺癌細胞 (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Rye, NYおよび/またはATCC, Rockville, MD) を継代する。これらの細胞は、マイコプラズマ不含であり、継代数28~40にて使用した。フラックス測定 (flux measurement) について、5~10×10<sup>4</sup>の細胞をコラーゲンコートされたマルチウェルディッシュ中にて13~18日間成育させ、培地を2~3日ごとに置き換える。  
20

#### 【0235】

クラスター・トレイ (cluster-tray) 法 (Gazzolaら, Anal. Biochem. 115, 368-74 (1981) 参照) を用い、試験化合物について薬物取り込みを37にて測定する。フラックス緩衝液は、水酸化カリウムでpH 6.0に滴定した25 mM Mes および塩化ナトリウムの代わりに塩化コリンを含む重炭酸フリーのアール平衡塩 (Earle's balanced salt) 溶液である。フラックス緩衝液の浸透圧を、塩化コリンで300±5 mosmol/kg に調節する。洗浄手順中に細胞に付着する細胞外流動体のためのマーカーとして [<sup>3</sup>H]イヌリンを用い、取り込み速度を決定するためのゼロ時間を見積もる。試験化合物およびジペプチドの新鮮な溶液を毎日調製する。実験の終わりに、水中にて細胞溶解し、LC/MS/MS を用いて試験化合物を細胞溶解物中にて検出できる。タンパク質を、Smithら, Anal. Biochem. 150, 76-85 (1985) に記載の方法により測定する。  
30

#### 【0236】

取り込みを40分にわたって測定する。初期取り込み速度は経時回帰の直線領域にて計算し、上記のように見積もられたゼロ時間は、直線回帰を用いて計算する。ジペプチドの非存在下に測定される対照取り込み速度に基づき、パーセント阻害を計算する。本Caco-2アッセイの例については、Dantzig & Bergin, Biochim. Biophys. Acta 1027, 211-17 (1990) を参照のこと。  
40

#### 【0237】

##### ラット血漿濃度により測定されるインビボ暴露

式Iの化合物を経口投与した後の、式IIの化合物のインビボ暴露を式IIの化合物と比較して研究するために、ラットにおける式IIの各化合物の血漿濃度を測定する研究を行う。成熟したFischer 344オスマット (190~270グラム) をHarlan Sprague-Dawley, Cumberland, IN, USAから得、3日間飼育し、研究に順応させる。4日目、試験化合物を緩衝水 (1 mg/ml = 試験化合物 / 20 mM リン酸二水素カリウム、pH = 2) に溶解し、単回用量5mg/kgとして経口投与する。眼窩洞を通してまたは心臓穿刺 (最  
50

後の時間点)により、0.5および1時間、あるいは1および3時間にて血液サンプルを集め。分析の前は、フッ化フェニルメチルスルホニル、プロテアーゼ阻害剤の存在下に血漿サンプルを-20°Cにて貯蔵する。血漿サンプルおよび内部標準化合物を固相抽出(SAXサポート、メタノール/水/希酢酸)により前処理する。

#### 【0238】

以下の第1A表および第1B表に示すように、各試験化合物についての式IIの各化合物の血漿濃度(n g/ml)を、LC/MS/MSにより決定し、0.5および1時間、あるいは1および3時間のサンプル時間点における濃度の合計として示す。

#### 【表1】

第1A表 インビボ暴露アッセイ	
化合物	ラット暴露((1R, 4S, 5S, 6S)-4-(2'-S-アミノプロピオニル)アミノ)-2, 2-ジオキソ-2λ <sup>6</sup> -チアーピシクロ[3.1.0]ヘキサン-4, 6-ジカルボン酸塩酸塩のn g/ml)
実施例1	2251 ng/ml (10 mg/kg経口投与後)
実施例1の非プロドラッグ型	1521 ng/ml (5 mg/kg経口投与後) 3981 ng/ml (10 mg/kg経口投与後)

#### 【表2】

第1B表 インビボ暴露アッセイ	
化合物	ラット暴露((1R, 2S, 4R, 5R, 6R)-2-(2'-S-アミノプロピオニル)アミノ-4-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸塩酸塩のn g/ml)
実施例14	5271 ng/ml (5 mg/kg経口投与後)
実施例14の非プロドラッグ型	1162 ng/ml (5 mg/kg経口投与後) 1342 ng/ml (10 mg/kg経口投与後)

#### 【0239】

上記第1A表および第1B表に示すように、経口的にラットに与えたとき、本発明化合物は、親化合物と同程度の血漿濃度を示す。これは、本発明化合物がインビボにて親化合物、式IIの化合物に変換されることを示す。

#### 【0240】

本発明化合物は、好ましくは投与の前に製剤化される。それゆえ、本発明の別の側面は、式Iの化合物またはその製薬的に許容される塩、および製薬的に許容される担体、希釈剤または賦形剤を含む医薬製剤である。医薬製剤は、当業者によく知られている手順により製造することができる。本発明の組成物を製造する際、活性成分は通常、担体と混合するか、または担体により希釈するか、または担体中に封入し、およびカプセル、サシェ、ペーパーまたは他の容器の形態であることがある。担体を希釈剤として使用するとき、担体はビヒクル、賦形剤または活性成分のための媒体として振る舞う固体、半固体または液体物質であることがある。組成物は、錠剤、丸剤、散剤、ロゼンジ、サシェ、カシェ、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、溶液剤、シロップ剤、エアゾール、例えば10重量%までの活性化合物を含む軟膏剤、軟および硬ゼラチンカプセル剤、坐剤、無菌注射用溶液剤、ならびに無菌パッケージ散剤の形態であることができる。

#### 【0241】

適切な担体、賦形剤および希釈剤のいくつかの例としては、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアゴム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、ウォーター・シロップ(water syrup)、メチル

10

20

30

40

50

セルロース、ヒドロキシ安息香酸メチルおよびプロピル、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ならびに鉱油が挙げられる。製剤は、滑沢剤、湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、保存剤、甘味料、または香料をさらに含むことができる。本発明の組成物は、当業者によく知られている手順を用いることによる患者への投与後の活性成分の即時型、持続型または遅延型放出を提供するために製剤化することがある。

【0242】

組成物は、好ましくは、単位投与形態に製剤化され、各投与は約5mg～約500mgの活性成分、好ましくは、約25mg～約300mgの活性成分を含む。本明細書にて使用する用語「活性成分」は、式Iの範囲内に含まれる化合物を意味する。

【0243】

用語「単位投与形態」は、ヒト対象および他の哺乳動物のための单一投与として適切な、物理的に分離した単位を意味し、各単位は、所望の治療効果を生じると計算された規定量の活性物質を、適切な医薬担体、希釈剤または賦形剤とともに含む。

10

---

フロントページの続き

(31)優先権主張番号 60/415,936  
(32)優先日 平成14年10月3日(2002.10.3)  
(33)優先権主張国 米国(US)  
(31)優先権主張番号 60/415,937  
(32)優先日 平成14年10月3日(2002.10.3)  
(33)優先権主張国 米国(US)

(72)発明者 ジェイムズ・アレン・モン  
アメリカ合衆国 4 6 2 6 8 インディアナ州インディアナポリス、アレンウッド・コート 7 5 1 8 番  
(72)発明者 コンセプション・ペドレガル - テルセロ  
スペイン、エ - 2 8 1 0 0 アルコベンダス、アベニダ・デ・ラ・インドゥストリア 3 0 番、リリー  
・ソシエダッド・アノニマ  
(72)発明者 ハイメ・ゴンサロ・プランコ - ウルゴイティ  
スペイン、エ - 2 8 1 0 0 アルコベンダス、アベニダ・デ・ラ・インドゥストリア 3 0 番、リリー  
・ソシエダッド・アノニマ  
(72)発明者 イバン・コリヤド・カノ  
スペイン、エ - 2 8 1 0 0 アルコベンダス、アベニダ・デ・ラ・インドゥストリア 3 0 番、リリー  
・ソシエダッド・アノニマ

審査官 高堀 栄二

(56)参考文献 特表2 0 0 0 - 5 0 0 7 4 8 (JP, A)  
特開2 0 0 8 - 2 0 1 7 7 9 (JP, A)  
特表2 0 0 5 - 5 2 8 3 7 8 (JP, A)  
特表2 0 0 4 - 5 2 4 2 9 2 (JP, A)  
国際公開第0 3 / 0 6 1 6 9 8 (WO, A 1)  
国際公開第0 2 / 0 5 5 4 8 5 (WO, A 1)  
国際公開第9 9 / 0 3 8 8 3 9 (WO, A 1)  
特表2 0 0 1 - 5 2 5 8 2 5 (JP, A)  
国際公開第0 0 / 0 1 2 4 6 4 (WO, A 1)  
国際公開第0 2 / 0 0 0 6 0 5 (WO, A 1)  
国際公開第9 3 / 0 0 6 1 2 7 (WO, A 1)  
J.Med.Chem., Vol.35, No.10(1992)p.1764-1773  
Anticancer Drug Des., Vol.14, No.6(1999)p.539-548  
Mol.Cancer Ther., Vol.1, No.4(2002.Feb.)p.239-246  
Pharm.Res., Vol.6, No.1(1989)p.66-70  
Bioorg.Med.Chem.Lett., Vol.5, No.19(1995)p.2195-2198  
Expert Opin.Biol.Ther., Vol.1, No.2(2001)p.159-175

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
BIOSIS/WPI(DIALOG)  
PubMed  
CA/REGISTRY(STN)