

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-501716

(P2014-501716A)

(43) 公表日 平成26年1月23日 (2014.1.23)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07C 259/06 (2006.01)	C O 7 C 259/06 C S P	4 C O 8 4
A61P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	4 C O 8 6
A61K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 2 0 6
A61K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K 37/02	4 H O 0 6
A61K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 102 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2013-538794 (P2013-538794)
 (86) (22) 出願日 平成23年11月4日 (2011.11.4)
 (85) 翻訳文提出日 平成25年7月4日 (2013.7.4)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2011/059280
 (87) 国際公開番号 W02012/154204
 (87) 国際公開日 平成24年11月15日 (2012.11.15)
 (31) 優先権主張番号 61/412, 311
 (32) 優先日 平成22年11月10日 (2010.11.10)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

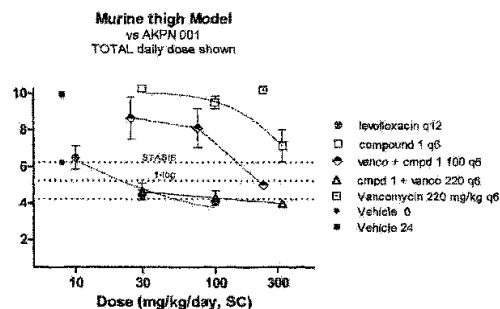
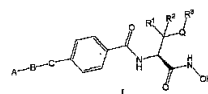
(71) 出願人 509281793
 アカオジェン インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
 80, サウス サンフランシスコ, シ
 ョアライン コート 7000, 3ア
 ルディー フロアー
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (74) 代理人 100181674
 弁理士 飯田 貴敏
 (74) 代理人 100181641
 弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒドロキサム酸誘導体および細菌感染の処置におけるその使用

(57) 【要約】

式 I の抗菌化合物、ならびにその立体異性体および薬学的に許容される塩；このような化合物を含む薬学的組成物；このような化合物を投与することによって細菌感染を処置する方法；細菌感染の処置におけるこのような化合物の使用、ならびにこのような化合物を調製するためのプロセスを提供する。本発明は、新規な化合物、これらの化合物を含む薬学的処方物、UDP-3-O-(R-3-ヒドロキシデカノイル)-N-アセチルグルコサミンデアセチラーゼ (LpxC) を阻害する方法、およびグラム陰性細菌感染を処置する方法を提供する。

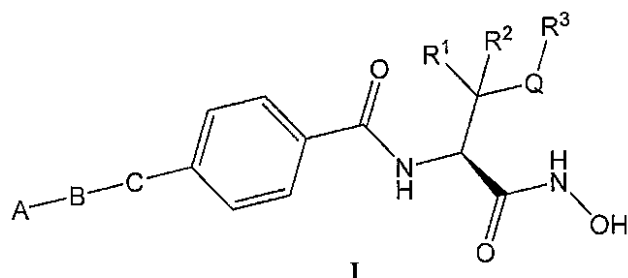


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 5 0】



10

の化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩であって、
式中、

A は、置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、少なくとも 1 つの置換基は、 $C_1 \sim C_3$ 第一級アルコールであり、

B は、存在しないか、 $-CH=CH-$ 、 $-C \quad C-$ または非置換フェニルであり、

C は、 $-CH=CH-$ 、 $-C \quad C-$ または非置換フェニルであり、B が $-CH=CH-$ である場合、C は $-CH=CH-$ ではなく、

R^1 、 R^2 および R^3 は、水素および置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルから独立に選択されるか、または

R^1 および R^2 は、結合している炭素原子と一緒にあって、非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基を形成するか、または

R^2 および R^3 は、結合している炭素原子および Q と一緒にあって、5 ~ 8 個の環原子を有する置換もしくは非置換複素環式環を形成し、該複素環式環の 1 ~ 2 個の環原子は、N、O および S から選択され、

Q は、O または NR であり、R は、水素または非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルである、
化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩。

20

30

【請求項 2】

Q が、NR である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^1 、 R^2 、および R^3 が、水素および置換または非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルから独立に選択される、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^1 、 R^2 、および R^3 が、水素および非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルから独立に選択される、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

R^1 および R^2 が、独立に、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 6】

A が、ヒドロキシメチルで置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

B が、 $-C \quad C-$ であり、C が、 $-C \quad C-$ である、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

N - ((S) - 3 - アミノ - 1 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4 - (((1 , 2 - trans) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジニル) ベンズアミド (I - 1) ;

50

N - ((S) - 3 - アミノ - 1 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4 - (((1 R , 2 R) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド (I - 2) ;

N - ((S) - 3 - アミノ - 1 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4 - (((1 S , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド (I - 3) ;

N - ((S) - 3 - アミノ - 1 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4 - (((1 , 2 - c i s) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド (I - 4) ;

N - ((S) - 3 - アミノ - 1 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4 - (((1 , 2 - t r a n s) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) エチニル) ビフェニル - 4 - カルボキサミド (I - 5) ;

N - ((S) - 1 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - メチル - 3 - (メチルアミノ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4 - (((1 , 2 - t r a n s) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド (I - 6) ;

N - ((S) - 1 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4 - (((1 , 2 - t r a n s) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド (I - 7) ;

N - ((S) - 1 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4 - (((1 , 2 - t r a n s) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド (I - 8) ;

N - ((S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4 - (((1 , 2 - t r a n s) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド (I - 9) ;

N - ((S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4 - (((1 , 2 - t r a n s) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド (I - 10) ;

N - ((S) - 3 - アミノ - 1 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4 - (((1 S , 2 R) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メチルシクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド (I - 11) ;

N - ((S) - 3 - アミノ - 1 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4 - (((1 , 3 - c i s) - 3 - (ヒドロキシメチル) シクロブチル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド (I - 12) ;

N - ((S) - 3 - アミノ - 1 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4 - (((1 , 3 - t r a n s) - 3 - (ヒドロキシメチル) シクロブチル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド (I - 13) ;

N - ((S) - 3 - アミノ - 1 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4 - (((1 , 3 - t r a n s) - 3 - (ヒドロキシメチル) シクロペンチル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド (I - 14) ;

N - ((S) - 3 - アミノ - 1 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4 - (((1 , 4 - c i s) - 4 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド (I - 15) ;

N - ((S) - 3 - アミノ - 1 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4 - (((1 , 4 - t r a n s) - 4 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド (I - 16) ;

N - ((S) - 1 - (1 - アミノシクロブチル) - 2 - (ヒドロキシアミノ) - 2 - オキソエチル) - 4 - (((t r a n s) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミドトリフルオロアセテート (I - 17) ;

N - ((S) - 1 - (1 - アミノシクロブチル) - 2 - (ヒドロキシアミノ) - 2 - オキソエチル) - 4 - (((c i s) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1

10

20

30

40

50

, 3 - ジイニル) ベンズアミドトリフルオロアセテート (I - 18) ;
 N - ((S) - 1 - (1 - (ジメチルアミノ) シクロブチル) - 2 - (ヒドロキシアミノ) - 2 - オキソエチル) - 4 - (((1 , 2 - t r a n s) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド (I - 19) ;
 N - ((S) - 2 - (ヒドロキシアミノ) - 1 - ((S) - モルホリン - 3 - イル) - 2 - オキソエチル) - 4 - (((1 , 2 - t r a n s) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド (I - 20) ;
 N - ((S) - 2 - (ヒドロキシアミノ) - 1 - ((S) - 4 - メチルモルホリン - 3 - イル) - 2 - オキソエチル) - 4 - (((1 , 2 - t r a n s) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド (I - 21) ;
 N - ((S) - 3 - アミノ - 1 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4 - ((E) - 4 - ((1 , 2 - t r a n s) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 - エン - 3 - イニル) ベンズアミド (I - 22) ; または
 N - ((S) - 3 - アミノ - 1 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4 - ((E) - 4 - ((1 , 2 - t r a n s) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 - エン - 3 - イニル) ベンズアミド (I - 23)
 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

N - ((S) - 3 - アミノ - 1 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4 - (((1 , 2 - t r a n s) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド (I - 1) ;
 N - ((S) - 3 - アミノ - 1 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4 - (((1 , 2 - t r a n s) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) エチニル) ビフェニル - 4 - カルボキサミド (I - 5) ;
 N - ((S) - 1 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - メチル - 3 - (メチルアミノ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4 - (((1 , 2 - t r a n s) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド (I - 6) ;
 N - ((S) - 1 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4 - (((1 , 2 - t r a n s) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド (I - 7) ;
 N - ((S) - 1 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4 - (((1 , 2 - t r a n s) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド (I - 8) ;
 N - ((S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4 - (((1 , 2 - t r a n s) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド (I - 9) ;
 N - ((S) - 3 - アミノ - 1 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4 - (((1 , 3 - c i s) - 3 - (ヒドロキシメチル) シクロブチル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド (I - 12) ;
 N - ((S) - 3 - アミノ - 1 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4 - (((1 , 3 - t r a n s) - 3 - (ヒドロキシメチル) シクロブチル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド (I - 13) ; または
 N - ((S) - 3 - アミノ - 1 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4 - (((1 , 3 - t r a n s) - 3 - (ヒドロキシメチル) シクロペンチル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド (I - 14)
 である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

N - ((S) - 3 - アミノ - 1 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4 - (((1 , 2 - t r a n s) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド (I - 1) ;

N - ((S) - 3 - アミノ - 1 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4 ' - (((1 , 2 - t r a n s) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) エチニル) ビフェニル - 4 - カルボキサミド (I - 5) ;

N - ((S) - 1 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - メチル - 3 - (メチルアミノ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4 - (((1 , 2 - t r a n s) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド (I - 6) ;

N - ((S) - 1 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4 - (((1 , 2 - t r a n s) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド (I - 7) ;

N - ((S) - 1 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4 - (((1 , 2 - t r a n s) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド (I - 8) ; または

N - ((S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4 - (((1 , 2 - t r a n s) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド (I - 9)

である、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、および薬学的に許容されるキャリアまたは希釈剤を含む、薬学的組成物。

【請求項 12】

細菌感染を有する被験体を処置するための方法であって、細菌感染の処置を必要としている被験体に、治療有効量の請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の化合物または請求項 11 に記載の薬学的組成物を投与する工程を含む、方法。

【請求項 13】

前記細菌感染が、グラム陰性細菌感染である、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 14】

前記グラム陰性細菌感染が、

【数 6 1】

Pseudomonas aeruginosa, *Burkholderia*, *Enterobacteriaceae*, *Francisellaceae*,
Serratia, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Salmonella*, *Providencia*,
Yersinia, *Morganella* または *Escherichia coli*

である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

前記グラム陰性細菌感染が、

【数 6 2】

Pseudomonas aeruginosa, *Burkholderia*, *Francisellaceae*, *Enterobacter*, *Yersinia*

または *Escherichia coli*

である、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

前記グラム陰性細菌感染が、*Pseudomonas aeruginosa* である、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

前記グラム陰性細菌感染が、*Escherichia coli* である、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 18】

10

20

30

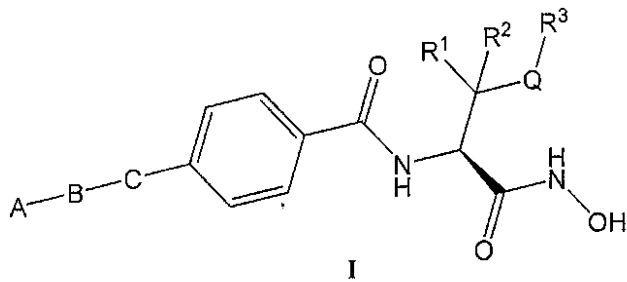
40

50

第 2 の抗菌剤と、

式 I :

【化 5 1】



10

の化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩とを含む薬学的組成物であって、式中、

A は、置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、少なくとも 1 つの置換基は、 $C_1 \sim C_3$ 第一級アルコールであり、

B は、存在しないか、 $-CH=CH-$ 、 $-C \equiv C-$ または非置換フェニルであり、

C は、 $-CH=CH-$ 、 $-C \equiv C-$ または非置換フェニルであり、B が $-CH=CH-$ である場合、C は $-CH=CH-$ ではなく、

20

R^1 、 R^2 および R^3 は、水素および置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルから独立に選択されるか、または

R^1 および R^2 は、結合している炭素原子と一緒にあって、非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基を形成するか、または

R^2 および R^3 は、結合している炭素原子および Q と一緒にあって、5 ~ 8 個の環原子を有する置換もしくは非置換複素環式環を形成し、該複素環式環の 1 ~ 2 個の環原子は、N、O および S から選択され、

Q は、O または NR であり、R は、水素または非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルである、薬学的組成物。

30

【請求項 19】

前記抗菌剤が、バンコマイシンまたはリファンピンである、請求項 18 に記載の薬学的組成物。

【請求項 20】

組み合わせが、インビボ相乗作用を実証する、請求項 18 に記載の薬学的組成物。

【請求項 21】

グラム陰性細菌においてデアセチラーゼ酵素を阻害する方法であって、デアセチラーゼ酵素の阻害を必要としている患者に、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の化合物または請求項 11 に記載の薬学的組成物を投与する工程を含む、方法。

【請求項 22】

前記グラム陰性細菌が、

40

【数 63】

Pseudomonas

aeruginosa, *Burkholderia*, *Enterobacteriaceae*, *Francisellaceae*, *Serratia*, *Proteus*,

Klebsiella, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Salmonella*, *Providencia*, *Yersinia*, *Morganella*

または *Escherichia coli*

である、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

50

グラム陰性細菌において $LpxC$ を阻害する方法であって、 $LpxC$ の阻害を必要としている患者に、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の化合物または請求項 11 に記載の薬学的組成物を投与する工程を含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

I. 関連出願への相互参照

本出願は、2010年11月10日に出願された米国仮特許出願第61/412,311号の米国特許法119条(e)項の下での利益を主張し、上記米国仮特許出願第61/412,311号は、その全容が参考として本明細書に援用される。

10

【0002】

II. 政府の権利についての申告

本発明は、米国国防総省(United States Department of Defense)によって与えられたContract HDTA1-07-C-0079のもとで政府支援によってなされた。政府は本発明において一定の権利を有する。

【背景技術】

【0003】

III. 背景

A. 分野

本発明は一般に、グラム陰性細菌によってもたらされる感染の処置に関する。さらに具体的には、本明細書に記載されている本発明は、UDP-3-O-(R-3-ヒドロキシデカノイル)-N-アセチルグルコサミンデアセチラーゼ($LpxC$)の阻害活性によるグラム陰性感染の処置に関する。本発明は、 $LpxC$ の小分子インヒビター、このようなインヒビターを含有する薬学的処方物、このような薬学的処方物によって患者を処置する方法、ならびにこのような薬学的処方物およびインヒビターを調製する方法を提供する。本明細書に記載されている本発明は、単独でまたは第2の抗菌剤との組み合わせにおいて、UDP-3-O-(R-3-ヒドロキシデカノイル)-N-アセチルグルコサミンデアセチラーゼ($LpxC$)の活性を阻害することができる化合物を投与することによる、グラム陰性感染の処置に関する。

20

【0004】

B. 関連技術についての説明

過去数十年にわたり、抗微生物耐性の発生頻度、および重大な感染性疾患とのその関連は、驚くべき速度で増加してきた。抗菌耐性の問題は、複数の抗菌薬に耐性の細菌株の存在によって複雑になっている。したがって、新たな抗菌薬、特に新規な作用機序を有する抗菌薬が必要とされている。これまで利用されていないが高度に保存されている標的である $LpxC$ は、標的関連の自然発生の耐性に(たとえあったとしても)殆ど直面しないであろう、新たなクラスの活性殺菌性化学的実体を含む広範なスペクトルの抗菌小分子を開発するための新たな機会を提供する。 $LpxC$ (酵素ウリジルジホスホ-3-O-(R-ヒドロキシデカノイル)-N-アセチルグルコサミンデアセチラーゼ)は全ての対象とするグラム陰性細菌種にわたって存在し、外膜の生合成における最初の関連ステップに関与している。このように、 $LpxC$ は生存のために必須であり、グラム陰性細菌種における抗生物質活性のための理想的な標的を提示する。

30

40

【0005】

研究者は、リピドA生合成を標的とする抗菌活性を有するいくつかの化合物を同定してきた。例えば、非特許文献1；非特許文献2；特許文献1(2001年12月20日に公開、1998年5月7日に公開された特許文献2に対応する)；特許文献3(2000年10月19日に公開)；特許文献4(2004年11月18日に公開)；および特許文献5(2008年12月18日に公開)(全ては、抗菌抗 $LpxC$ 活性を有する化合物を開示している)。これらの $LpxC$ インヒビターの商業的開発は、哺乳動物におけるこれらの化合物の抗菌活性のために必要とされる濃度またはその濃度に近い濃度での毒性によ

50

て複雑化されてきた。本明細書において提示される化合物は、抗 L p x C 活性を有する他の密接に関連した化合物よりも有意に良好に許容される。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】米国特許出願公開第2001/0053555号明細書

【特許文献2】国際公開第98/18754号

【特許文献3】国際公開第00/61134号

【特許文献4】米国特許出願公開第2004/0229955号明細書

【特許文献5】国際公開第2008/154642号

10

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】Jackmanら、J. Biol. Chem.、2000年、275巻(15号)、11002~11009頁

【非特許文献2】Wyckoffら、Trends in Microbiology、1998年、6巻(4号)、154~159頁

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

この分野はこれまでも進歩が見られてきたが、グラム陰性細菌に対する殺菌剤としての活性を有し、かつ許容される毒性/耐性プロファイルを有する L p x C インヒビターが依然として必要とされている。したがって、本発明の目的は、グラム陰性細菌感染を阻害できる無毒性抗菌薬および他の医薬品の調製において使用するための化合物およびこのような化合物の組み合わせを提供することである。本発明のさらなる目的は、抗菌剤と L p x C インヒビターとの相乗的組み合わせを提供することであり、これは、固有の抗菌特性、および他の抗菌剤に対してグラム陰性細菌の外膜の透過性を改善する能力を有する。薬物の相乗的組み合わせの使用は、従来の単一化合物による化学療法を超えた多くの利点(より低い用量の使用またはより短い処置期間による薬物の副作用の低下、入院を短縮させるような感染のより迅速な治癒、制御される病原体のスペクトルの増加、および抗生物質への耐性の発生頻度の減少を含む)を有することができる。

20

30

【課題を解決するための手段】

【0009】

I V . 概要

本発明は、新規な化合物、これらの化合物を含む薬学的処方物、UDP - 3 - O - (R - 3 - ヒドロキシデカノイル) - N - アセチルグルコサミンデアセチラーゼ (L p x C) を阻害する方法、およびグラム陰性細菌感染を処置する方法を提供する。

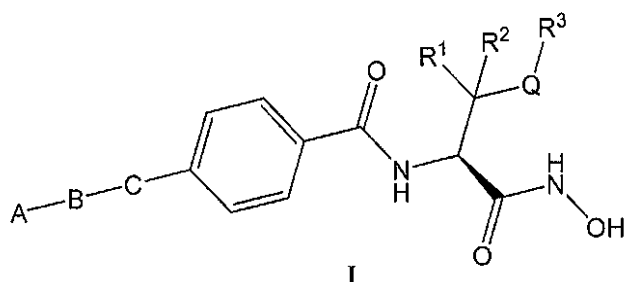
【0010】

一態様において、本発明は、式 I :

【0011】

【化1】

40



【0012】

50

の化合物、ならびにその立体異性体および薬学的に許容される塩（式中、Aは、置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、少なくとも1つの置換基は、 $C_1 \sim C_3$ 第一級アルコールであり、Bは、存在しないか、 $-CH=CH-$ 、 $-C \quad C-$ または非置換フェニルであり、Cは、 $-CH=CH-$ 、 $-C \quad C-$ または非置換フェニルであり、Bが $-CH=CH-$ である場合、Cは $-CH=CH-$ ではなく、 R^1 、 R^2 および R^3 は、水素および置換または非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルから独立に選択され、あるいは R^1 および R^2 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基を形成し、あるいは R^2 および R^3 は、それらが結合している炭素原子およびQと一緒にあって、5～8個の環原子を有する置換または非置換複素環式環を形成し、複素環式環の1～2個の環原子は、N、OおよびSから選択され、Qは、OまたはNRであり、Rは、水素または非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルである）を提供する。

10

【0013】

別の態様において、本発明は、式Iの化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩、および薬学的に許容されるキャリアまたは希釈剤を含む薬学的組成物を提供する。

【0014】

別の態様において、本発明は、有効量の式Iの抗菌化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩、および薬学的に許容されるキャリアまたは希釈剤を含む薬学的組成物を提供する。

20

【0015】

別の態様において、本発明は、グラム陰性細菌においてデアセチラーゼ酵素を阻害し、それによって細菌増殖に影響を与える方法であって、このような阻害を必要としている患者に、式IのL p x C阻害性化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法を提供する。

【0016】

別の態様において、本発明は、グラム陰性細菌においてL p x Cを阻害し、それによって細菌感染のビルレンスを調整する方法であって、このような阻害を必要としている患者に、式IのL p x C阻害性化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法を提供する。

30

【0017】

別の態様において、本発明は、細菌感染を有する被験体を処置するための方法であって、それを必要としている被験体に、抗菌の有効量の式Iの化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法を提供する。処置方法のより特定の実施形態において、細菌感染は、グラム陰性細菌感染である。1つのこのような実施形態において、細菌は、*Pseudomonas aeruginosa*、*Burkholderia*（例えば、*Burkholderia cepacia*）、*Enterobacteriaceae*、*Francisellaceae*（例えば、*Francisella tularensis*）、*Serratia*、*Proteus*、*Klebsiella*、*Enterobacter*、*Citrobacter*、*Salmonella*、*Providencia*、*Yersinia*（例えば、*Yersinia pestis*）、*Morganelle*または*Escherichia coli*である。1つの特定の実施形態において、細菌は、*Pseudomonas aeruginosa*、*Burkholderia*、*Francisellaceae*、*Enterobacter*、*Yersinia*または*Escherichia coli*である。1つのこのような実施形態において、細菌は、*Pseudomonas aeruginosa*である。別のこのような実施形態において、細菌は、*Escherichia coli*である。別の実施形態において、細菌は、*Stenotrophomonas maltophilia*、*Alcaligenes xylosoxidans*、*Haemophilus*、*Neisseria species*、*Cedecea*または*Edwardsiella species*である。さらなる特定の実施形態において、被験体は、哺乳動物で

40

50

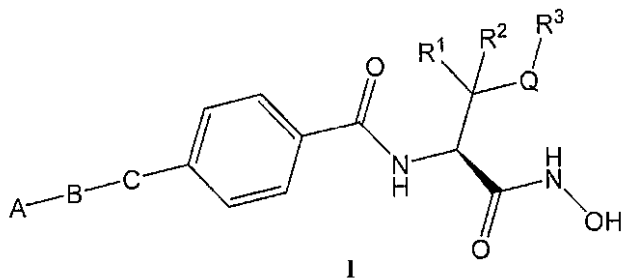
あり、特定の実施形態において、ヒトである。

【 0 0 1 8 】

本発明の一態様は、 $L \times C$ のインヒビターおよび第2の抗菌剤を含む薬学的組成物を提供する。1つの実行形態において、第2の抗菌剤は、バンコマイシン、リネゾリド、アジスロマイシン、イミペネム、テイコブラニン、ダブトマイシン、クリンダマイシン、リファンピン、セフォタキシム、ゲンタマイシン、ノボピオシン、およびテラバンシンからなる群より選択される。1つのこのような実行形態において、第2の抗菌剤は、バンコマイシンまたはリファンピンである。別の実施形態において、 $L \times C$ インヒビターは、式 I :

【 0 0 1 9 】

【 化 2 】



【 0 0 2 0 】

の化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩（式中、Aは、置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、少なくとも1つの置換基は、 $C_1 \sim C_3$ 第一級アルコールであり、Bは、存在しないか、 $-CH=CH-$ 、 $-C \equiv C-$ または非置換フェニルであり、Cは、 $-CH=CH-$ 、 $-C \equiv C-$ または非置換フェニルであり、Bが $-CH=CH-$ である場合、Cは $-CH=CH-$ ではなく、 R^1 、 R^2 および R^3 は、水素および置換または非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルから独立に選択され、あるいは R^1 および R^2 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基を形成し、あるいは R^2 および R^3 は、それらが結合している炭素原子およびQと一緒に、5 ~ 8 個の環原子を有する置換または非置換複素環式環を形成し、複素環式環の1 ~ 2 個の環原子は、N、OおよびSから選択され、Qは、OまたはNRであり、Rは、水素または非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルである）である。

【 0 0 2 1 】

本発明の別の態様は、グラム陰性細菌感染を有する患者を処置するための方法であって、相乗的、例えば、インビボの相乗的量の抗菌剤および式 I の $L \times C$ インヒビターを共投与することを含む、方法を提供する。1つの実行形態において、抗菌剤は、バンコマイシン、リネゾリド、アジスロマイシン、イミペネム、テイコブラニン、ダブトマイシン、クリンダマイシン、リファンピン、セフォタキシム、ゲンタマイシン、ノボピオシン、およびテラバンシンからなる群より選択される。1つのこのような実行形態において、抗菌剤は、バンコマイシンまたはリファンピンである。

【 0 0 2 2 】

本発明のこのような態様および他の態様は、下記の詳細な説明を参照すると明らかである。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 2 3 】

V . 図面の簡単な説明

【 図 1 】 図 1 は、細菌株 ATCC 43816 における化合物 I - 1 およびバンコマイシンのインビボ相乗作用を例示する。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 2 4 】

10

20

30

40

50

V I . 詳細な説明

本発明は、新規な化合物、グラム陰性細菌において $L p \times C$ を阻害するための方法、および細菌感染を処置するための新規な方法を提供する。本明細書において提供される化合物は、本発明の方法において有用である薬学的処方物および医薬品に処方されることができる。本発明はまた、医薬品および薬学的処方物の調製における化合物の使用、 $L p \times C$ の阻害における化合物の使用、ならびに被験体における細菌感染の処置における化合物の使用を提供する。本発明は、単独でまたは第2の抗菌化合物の投与との組み合わせにおいて、 $UDP - 3 - O - (R - 3 - \text{ヒドロキシデカノイル}) - N - \text{アセチルグルコサミンデアセチラーゼ}$ ($L p \times C$) の活性を阻害することができる化合物を投与することによる、グラム陰性感染を処置するための組成物および方法をさらに提供する。

10

【0025】

A . 定義

下記の略語および定義を、本出願にわたって使用する。

【0026】

「 $L p \times C$ 」は、 $UDP - 3 - O - (R - 3 - \text{ヒドロキシデカノイル}) - N - \text{アセチルグルコサミンデアセチラーゼ}$ を示す略語である。

【0027】

本明細書において使用する場合、別途示さない限り、下記の定義を適用する。

【0028】

「アルキル」は、1～10個の炭素原子、好ましくは1～6個の炭素原子を有する一価の飽和脂肪族ヒドロカルビル基を意味する。この用語には、例として、直鎖状および分岐状のヒドロカルビル基、例えば、メチル ($CH_3 -$)、エチル ($CH_3CH_2 -$)、 n -プロピル ($CH_3CH_2CH_2 -$)、イソプロピル ($(CH_3)_2CH -$)、 n -ブチル ($CH_3CH_2CH_2CH_2 -$)、イソブチル ($(CH_3)_2CHCH_2 -$)、 sec -ブチル ($(CH_3)(CH_3CH_2)CH -$)、 t -ブチル ($(CH_3)_3C -$)、 n -ペンチル ($CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2 -$)、およびネオペンチル ($(CH_3)_3CCH_2 -$) が含まれる。

20

【0029】

「アルコキシ」は、基 - O - アルキルを意味し、アルキルは、本明細書に定義されている通りである。アルコキシには、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、 t -ブトキシ、 sec -ブトキシ、 n -ペントキシなどが含まれる。

30

【0030】

「アミノ」は、基 - NH_2 を意味する。

【0031】

「第一級アルコール」は、基 - アルキル - OH を意味し、ヒドロキシルラジカルは、第一級炭素に連結している。例には、 $-CH_2OH$ (ヒドロキシメチル)、 $-CH_2CH_2OH$ (ヒドロキシエチル) および $-CH(CH_3)CH_2OH$ (1-ヒドロキシプロパン-2-イル) が含まれる。

【0032】

「アルケニル」は、2～6個の炭素原子、好ましくは2～4個の炭素原子を有し、かつビニル ($>C=C<$) 不飽和の少なくとも1つの部位、好ましくは1～2つの部位を有する直鎖または分岐状のヒドロカルビル基を意味する。このような基は、ビニル、アリル、およびブタ-3-エン-1-イルによって例示される。この用語に含まれるのは、 cis および $trans$ 異性体またはこれらの異性体の混合物である。

40

【0033】

「アルキニル」は、2～6個の炭素原子、好ましくは2～3個の炭素原子を有し、かつ、アセチレン - $C \equiv C$ - 不飽和の少なくとも1つの部位、好ましくは1～2つの部位を有する直鎖状または分岐状の一価のヒドロカルビル基を意味する。このようなアルキニル基の例には、アセチレニル ($-C \equiv CH$)、およびプロパルギル ($-CH_2C \equiv CH$) が含まれる。

50

【 0 0 3 4 】

「カルボキシル」または「カルボキシ」は、 $-COOH$ またはその塩を意味する。

【 0 0 3 5 】

「シアノ」または「ニトリル」は、基 $-CN$ を意味する。

【 0 0 3 6 】

「シクロアルキル」は、単一を有する 3 ~ 13 個の炭素原子の環状アルキル基を意味する。シクロアルキル基の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロオクチルなどが含まれる。

【 0 0 3 7 】

「グアニジノ」は、基 $-NHC(=NH)NH_2$ を意味する。

10

【 0 0 3 8 】

「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードを意味し、典型的にはフルオロまたはクロロである。

【 0 0 3 9 】

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は、基 $-OH$ を意味する。

【 0 0 4 0 】

「複素環」、「複素環式」および「ヘテロシクリル」は、単環を有し、かつ 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含めた 3 ~ 15 個の環原子を有する飽和または不飽和基を意味する。これらの環原子は、窒素、硫黄、または酸素からなる群より選択される。1つの実行形態において、複素環式基の窒素および/または硫黄原子(複数可)は、任意選択で酸化され、N -

20

【 0 0 4 1 】

「ニトロ」は、基 $-NO_2$ を意味する。

【 0 0 4 2 】

「ニトロソ」は、基 $-NO$ を意味する。

【 0 0 4 3 】

「オキソ」は、原子 $(=O)$ を意味する。

【 0 0 4 4 】

「置換された」は、アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、 SO_3H 、スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、およびアルキルチオからなる群より選択される置換基で置き換えられている 1 つまたは複数の水素を有する基を意味し、前記置換基は、本明細書に定義されている通りである。特定の置換環式基において、「置換された」はまた、単一の二重結合された酸素原子(オキソ基)または単一の二重結合された硫黄原子(チオキソ)によって置き換えられている 2 つの水素を有する基を意味する。いくつかの実行形態において、置換された基は、上記の置換基の 1 ~ 3 つを有する。他の実行形態において、置換された基は、上記の置換基の 1 ~ 2 つを有する。

30

40

【 0 0 4 5 】

「スルホニル」は、基 $-SO_2$ - アルキル、 $-SO_2$ - 置換アルキル、 $-SO_2$ - アルケニル、 $-SO_2$ - 置換アルケニルを意味し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、および置換アルキニルは、本明細書に定義されている通りである。スルホニルは、メチル $-SO_2$ - などの基を含む。

【 0 0 4 6 】

「スルホニルオキシ」は、基 $-OSO_2$ - アルキル、 $-OSO_2$ - 置換アルキル、 $-OSO_2$ - アルケニル、 $-OSO_2$ - 置換アルケニル、 $-OSO_2$ - アルキニル、 $-OSO_2$ - 置換アルキニルを意味し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、および置換アルキニルは、本明細書に定義されている通りである。

50

【 0 0 4 7 】

「チオアシル」は、基 $\text{H} - \text{C}(\text{S}) -$ 、アルキル - $\text{C}(\text{S}) -$ 、置換アルキル - $\text{C}(\text{S}) -$ 、アルケニル - $\text{C}(\text{S}) -$ 、置換アルケニル - $\text{C}(\text{S}) -$ 、アルキニル - $\text{C}(\text{S}) -$ 、および置換アルキニル - $\text{C}(\text{S}) -$ を意味し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、および置換アルキニルは、本明細書に定義されている通りである。

【 0 0 4 8 】

「チオール」は、基 - SH を意味する。

【 0 0 4 9 】

「チオキソ」は、原子 ($=\text{S}$) を意味する。

10

【 0 0 5 0 】

「アルキルチオ」は、基 - $\text{S} -$ アルキルを意味し、アルキルは、本明細書に定義されている通りである。他の実行形態において、硫黄は、 $-\text{S}(\text{O})-$ に酸化し得る。スルホキシドは、1つまたは複数の立体異性体として存在し得る。

【 0 0 5 1 】

別途示さない限り、本明細書において明示的に定義されていない置換基の命名は、官能基の終末部、続いて結合点の方向に向かって隣接する官能基を命名することによって起こる。例えば、置換基である「アリールアルキルオキシカルボニル」は、基 (アリール) - (アルキル) - $\text{O} - \text{C}(\text{O}) -$ を意味する。

20

【 0 0 5 2 】

一般に、特定の元素、例えば、水素または H への言及は、その元素の全ての同位体を含むことを意味する。例えば、置換基が水素または H を含むと定義される場合、これはまた、重水素およびトリチウムを含む。

【 0 0 5 3 】

本発明はまた、同位体標識された本発明の化合物を含み、これは、1個または複数の原子が、自然において通常見出される原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられているという事実以外は、本明細書において開示されているものと構造的に同一である。本発明の化合物中に組み込むことができる同位体の例には、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素および塩素の同位体、例えば、それぞれ、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F および ^{36}Cl が含まれる。上記の同位体および/または他の原子の他の同位体を含む、本発明の化合物、そのプロドラッグ、ならびに前記化合物および前記プロドラッグの薬学的に許容される塩は本発明の範囲内である。特定の同位体標識された本発明の化合物、例えば、その中に放射性同位体、例えば、 ^3H および ^{14}C が組み込まれているものは、薬物および/または基質組織分布アッセイにおいて有用である。トリチウム標識化、すなわち、 ^3H 同位体、および炭素 - 14、すなわち、 ^{14}C 同位体は、これらの調製の容易さおよび検出性のために特に好ましい。さらに、より重い同位体、例えば、重水素、すなわち、 ^2H による置換は、より大きな代謝安定性、例えば、インビボでの半減期の増加、または投与必要量の低下からもたらされる、特定の治療上の利点を与える場合があり、したがって、ある状況において好ましい場合がある。同位体標識された本発明の化合物およびそのプロドラッグは一般に、公知または参照した手順を行うことによって、および同位体標識されていない試薬を容易に利用可能な同位体標識された試薬で置換することによって調製することができる。

30

40

【 0 0 5 4 】

「立体異性体」(複数可)は、同じ原子連結を有するが、空間において異なる原子配置を有する化合物を意味する。立体異性体には、*cis-trans* 異性体、*E* および *Z* 異性体、エナンチオマー、ならびにジアステレオマーが含まれる。

【 0 0 5 5 】

「互変異性体」は、プロトンの位置が異なる分子の代替形態、例えば、エノール - ケト およびイミン - エナミン互変異性体、または $-\text{N}=\text{C}(\text{H})-\text{NH}-$ 環原子配置を含有す

50

るヘテロアリアル基の互変異性形態、例えば、ピラゾール、イミダゾール、ベンゾイミダゾール、トリアゾール、およびテトラゾールを意味する。他の互変異性の環原子配置が可能であることを当業者は認識するであろう。

【0056】

「患者」は、ヒトおよびヒトではない動物、特に、哺乳動物を意味する。

【0057】

「薬学的に許容される塩」は、化合物の薬学的に許容される塩を意味し、この塩は、当技術分野で周知の種々の有機および無機の対イオンに由来し、ほんの一例として、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウムなど；および分子が塩基性官能基を含有するとき、有機酸または無機酸の塩、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、酒石酸塩、メシル酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩、リン酸塩、硫酸塩などが含まれる。

10

【0058】

「薬学的有効量」および「治療有効量」は、特定された障害もしくは疾患、またはその症状の1つもしくは複数を処置し、かつ／あるいは疾患または障害の発生を予防するのに十分な化合物の量を意味する。

【0059】

「相乗作用」または「相乗的」という用語は、本明細書において使用する場合、組み合わせにおいて使用したときの化合物の組み合わせ効果が、個々に使用したときの化合物の相加効果より大きいことを意味する。「相乗性」は、0.5の部分阻害濃度指数 (fractional inhibitory concentration index (FICI)) として定量的に定義することができ、FICIは、2種の化合物の組み合わせにおける個々の構成要素の部分阻害濃度 (FIC) の合計として定義され、FICは、組み合わせにおける化合物の最小阻害濃度 (MIC) を化合物単独のMICで割った比として定義される。

20

【0060】

【数1】

$$FICI = \left(\frac{MIC_{\text{組み合わせにおける薬物A}}}{MIC_{\text{薬物A単独}}} \right) + \left(\frac{MIC_{\text{組み合わせにおける薬物B}}}{MIC_{\text{薬物B単独}}} \right)$$

30

【0061】

代わりに、「相乗性」、より特定すると「インビボ相乗性」は、Lp x Cインヒビターまたは第2の抗菌剤単独と比較して、組み合わせにおいて使用される薬剤の静的用量の少なくとも2分の1の減少として定量的に定義することができる。特定の場合において、1つの薬剤単独では、決して静的用量に達しない場合がある。このような場合において、単独では静的状態を達成することができない2種の化合物の合わせた投与によって細菌増殖を停止させることができる場合（感染後0時間で測定したCFU負荷と同一の24時間でのCFU負荷）、組み合わせは相乗的である。

40

【0062】

「共投与」は、単一の処方物の形態（例えば、本発明の化合物および第2の抗菌剤と、薬学的に許容される賦形剤とを合わせ、任意選択で、これらのそれぞれの放出速度および放出期間を独立に制御するように設計された異なる賦形剤混合物中に2つの活性成分を隔離する）にあつてよく、または活性剤を含有する別々の処方物の独立の投与によってもよい。「共投与」は、本発明の化合物および第2の抗菌剤の両方が、少なくとも部分的に重複する時間の間に治療有効濃度で体内に存在する限り、同時投与（本発明の化合物および第2の抗菌剤の共投与）および時間変化投与（第2の抗菌剤の投与とは異なる時間における本発明の化合物の投与）をさらに含む。

【0063】

50

「抗菌剤」という用語は、殺菌活性または静菌活性を有する薬剤を意味する。「増殖を阻害する」という用語は、特定の細菌の集団の数における増加速度を低下させることを示す。このように、この用語は、細菌集団は増加するが、増加速度が減少している状況、および集団の増殖が停止している状況、および集団中の細菌の数が減少しているか、または集団がさらに除去される状況を含む。酵素活性アッセイがインヒビターをスクリーニングするために使用される場合、酵素阻害と増殖阻害とを相関させるために、取込み/流出、溶解度、半減期などにおいて化合物に修飾を行うことができる。抗菌剤の活性は細菌に対するものと必ずしも限定されず、さらに寄生虫、ウイルス、および真菌に対する活性を包含し得る。

【0064】

文脈が別途必要としない限り、下記の明細書および特許請求の範囲にわたって、「含む (comprise)」という単語およびそのバリエーション、例えば、「含む (comprises)」および「含むこと」は、「これらに限定されないが、以下を含めた」のように、オープンで包括的な意味で解釈されるものとする。

【0065】

この明細書にわたって「1つの実施形態」または「一実施形態」への言及は、実施形態と関連して記載する特定の特色、構造または特徴が、本発明の少なくとも1つの実施形態において含まれることを意味する。したがって、この明細書にわたって、様々な場所における「1つの実施形態において」または「一実施形態において」という語句の出現は、必ずしも全てが同じ実施形態を意味しない。さらに、特定の特色、構造、または特徴は、1つまたは複数の実施形態において任意の適切な様式で組み合わせられることがある。

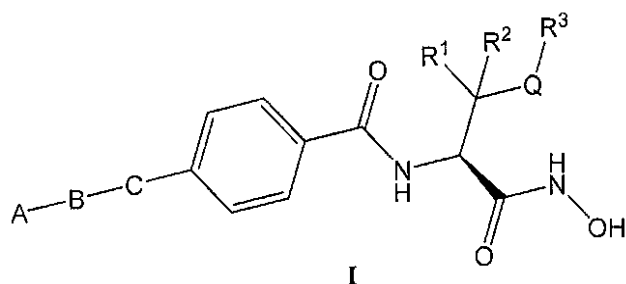
【0066】

B：化合物、組成物およびその使用

一態様において、本発明は、式 I：

【0067】

【化3】



【0068】

の化合物、ならびにその立体異性体および薬学的に許容される塩（式中、Aは、置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、少なくとも1つの置換基は、 $C_1 \sim C_3$ 第一級アルコールであり、Bは、存在しないか、 $-CH=CH-$ 、 $-C \equiv C-$ または非置換フェニルであり、Cは、 $-CH=CH-$ 、 $-C \equiv C-$ または非置換フェニルであり、Bが $-CH=CH-$ である場合、Cは $-CH=CH-$ ではなく、 R^1 、 R^2 および R^3 は、水素および置換または非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルから独立に選択され、あるいは R^1 および R^2 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基を形成し、あるいは R^2 および R^3 は、それらが結合している炭素原子およびQと一緒に、5～8個の環原子を有する置換または非置換複素環式環を形成し、複素環式環の1～2個の環原子は、N、OおよびSから選択され、Qは、OまたはNRであり、Rは、水素または非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルである）を提供する。

【0069】

特定の実施形態において、Qは、NRであり、いくつかのこのような実施形態において、Qは、NHまたは NCH_3 である。特定の実施形態において、 R^1 、 R^2 、および R^3 は、水素および置換または非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルから独立に選択され、いくつかのこ

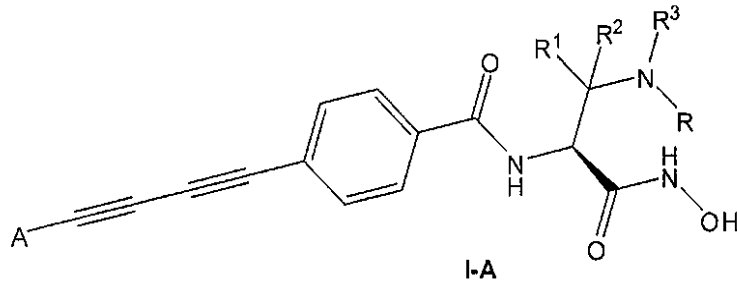
のような実施形態において、水素および非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択される。特定の実施形態において、 R^1 および R^2 は、独立に、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルである。特定の実施形態において、A は、ヒドロキシメチルで置換されている $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。他の実施形態において、B および C の両方は、 $-C-C-$ である。

【0070】

本発明の一態様は、式 I - A :

【0071】

【化4】



10

【0072】

の化合物、ならびにその立体異性体および薬学的に許容される塩（式中、A は、置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、少なくとも1つの置換基は、 $C_1 \sim C_3$ 第一級アルコールであり、 R^1 、 R^2 および R^3 は、水素および置換または非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルから独立に選択され、あるいは R^1 および R^2 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基を形成し、あるいは R^2 および R^3 は、それらが結合している炭素原子および窒素と一緒にあって、5～8個の環原子を有する置換または非置換複素環式環を形成し、複素環式環の1～2個の環原子は、N、OおよびSから選択され、R は、水素または非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルである）を提供する。特定の実施形態において、 R^1 、 R^2 および R^3 は、水素および置換または非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルから独立に選択され、いくつかのこのような実施形態において、水素および非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択される。一実施形態において、A は、 $C_1 \sim C_3$ 第一級アルコールで一置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。

20

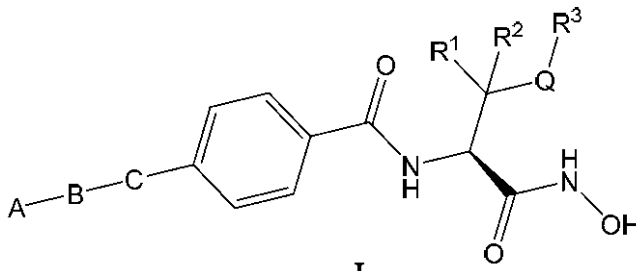
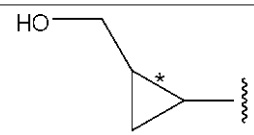


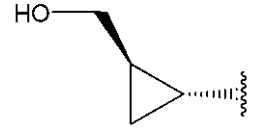


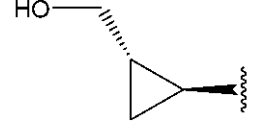


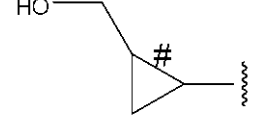


30

【0073】

本発明の化合物は、表 I に一覧表示されているものを含む。表 1 において例示されている特定の化合物は、2つのジアステレオマーの混合物を表す。このような場合、記号「*」は、環状部分に結合している2つの部分が互いに *trans* であることを示す。記号「#」は、環状部分に結合している2つの部分が互いに *cis* であることを示す。

【0074】

【表 1 - 1】

表I							
 I							
	A	B	C	R ¹	R ²	R ³	Q
I-1				CH ₃	CH ₃	H	NH
I-2				CH ₃	CH ₃	H	NH
I-3				CH ₃	CH ₃	H	NH
I-4				CH ₃	CH ₃	H	NH

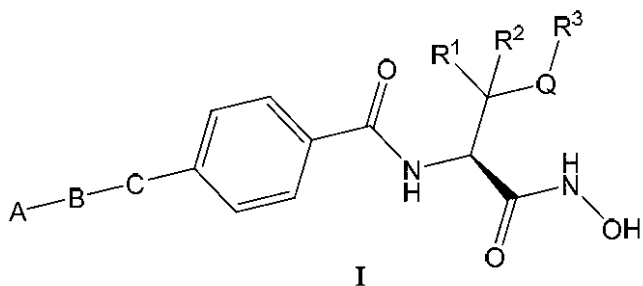
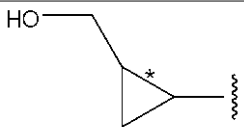

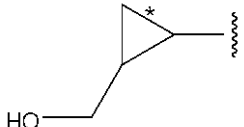


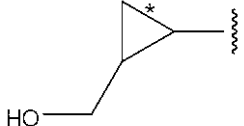


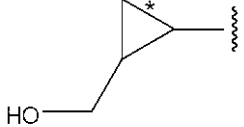


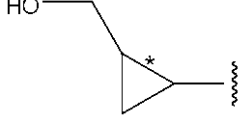


10

20

【 0 0 7 5 】

30

【表 1 - 2】

表I							
 <p style="text-align: center;">I</p>							
	A	B	C	R ¹	R ²	R ³	Q
I-5			フェニル	CH ₃	CH ₃	H	NH
I-6				CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH
I-7				CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃	NH
I-8				CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	NH
I-9				CH ₃	CH ₃	CH ₃	NCH ₃

10

20

30

【 0 0 7 6 】

【表 1 - 3】

表I							
 I							
	A	B	C	R ¹	R ²	R ³	Q
I-10				CH ₃	CH ₃	H	O
I-11				CH ₃	CH ₃	H	NH
I-12				CH ₃	CH ₃	H	NH
I-13				CH ₃	CH ₃	H	NH

10

20

30

【 0 0 7 7 】

【表 1 - 4】

表I							
<p style="text-align: center;">I</p>							
	A	B	C	R ¹	R ²	R ³	Q
I-14				CH ₃	CH ₃	H	NH
I-15				CH ₃	CH ₃	H	NH
I-16				CH ₃	CH ₃	H	NH
I-17				シクロブチル		H	NH

10

20

30

【 0 0 7 8 】

【表 1 - 5】

表I							
<p style="text-align: center;">I</p>							
	A	B	C	R ¹	R ²	R ³	Q
I-18				シクロブチル		H	NH
I-19				シクロブチル		CH ₃	NCH ₃
I-20				H	モルホリノ		NH
I-21				H	モルホリノ		NCH ₃
I-22				CH ₃	CH ₃	H	NH

【 0 0 7 9 】

【表 1 - 6】

表I							
	A	B	C	R ¹	R ²	R ³	Q
I-23				CH ₃	CH ₃	H	NH

* = trans # = cis

【 0 0 8 0 】

20

本発明の化合物は、本明細書に記載の方法、または当技術分野で周知である他の方法を使用して容易に合成することができる。例えば、ヒドロキサム酸または多種多様の置換基を有する同様の骨格の合成は、

【 0 0 8 1 】

【 数 2 】

- Kline, T., et al., "Potent, novel in vitro inhibitors of the *Pseudomonas aeruginosa* deacetylase LpxC" *J. Med. Chem.* **2002**, 45(14), 3112-29; U.S. Patent No. 5,925,659; Pirrung, M. C., et al., "A Convenient Procedure for the Preparation of Amino Acid Hydroxamate from Esters" *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 8084-8085; Nhu, K., et al., "A New and Efficient Solid Phase Synthesis of Hydroxamic Acids" *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7088-7089; International PCT Publication No. WO98/18754; Mellor, S. L., et al., "N-Fmoc-aminoxy-2-chlorotriyl Polystyrene Resin: A Facile Solid-phase Methodology for the Synthesis of Hydroxamic Acids" *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3311-3314; Khan, S. I., et al., "A Facile and Convenient Solid-phase Procedure for Synthesizing Nucleoside Hydroxamic Acids" *Tetrahedron. Lett.* **1998**, 39, 8031-8034; Zhang, Y., et al., "Design, Combinatorial Chemical Synthesis, and in vitro Characterization of Novel Urea Based Gelatinase Inhibitors" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 2823-2826; Ito, Y., et al., "Synthetic Reactions by Complex Catalysts. XXXI, A Novel and Versatile Method of Heterocycle Synthesis" *J. Am Chem. Soc.* **1973**, 95, 4447-4448; Ito, Y., et al., "Synthetic Reactions by Complex Catalysts XXXV" *Syn. Commun.* **1974**, 4, 97-103; Witte, H., et al., "Cyclische Imidsaurester aus Nitrilen und Aminoalkoholen" *Liebigs Ann. Chem.* **1974**, 996-1009; Pattenden, G., et al., "Naturally Occurring Linear Fused Thiazoline-Thiazole Containing Metabolites: Total Synthesis of (-) Didehydromirabazole A, a Cytotoxic Alkaloid from Blue-Green Algae" *J. Chem. Soc. Perkin Trans* **1993**, 1, 1629-1636; Boyce, R. J., et al., "Total Synthesis of Thiagazole, A Novel Naturally Occurring HIV-1 Inhibitor from *Polyangium* sp." *Tetrahedron* **1995**, 51, 7321-7330; Galeotti, N., et al., "Synthesis of Peptidyl Aldehydes from Thiazolines" *Tetrahedron. Lett.* **1997**, 38, 2459-2462; Charette, A. B., et al., "Mild Method for the Synthesis of Thiazolines from Secondary and Tertiary Amides" *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 908-909; Bergeron, R. J., et al., "Effects of C-4 Stereochemistry and C-4' Hydroxylation on the Iron Clearing Efficiency and Toxicity of Desferrithiocin Analogues" *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 2432-2440; Raman, P., et al., "Titanium (IV)-mediated Tandem Deprotection-cyclodehydration of Protected

【 0 0 8 2 】

【数 3】

Cysteine N-Amides: Biomimetic Synthesis of Thiazoline- and Thiazole-containing Heterocycles" *Org. Lett.* **2000**, 2, 3289-3292; Fernandez, X., et al., "Novel Synthesis of 2-Thioazolines" *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3381-3384; および Wipf, P., et al., "C. Thiolyis of Oxazolinenes: A New, Selective Method for the Direct Conversion of Peptide Oxazolines into Thiazolines" *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6395-6398,

【0083】

10

(これらは、参照により本明細書中に組み込まれている)において包括的に概説されている。

【0084】

別の態様において、本発明は、式 I の化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩、および薬学的に許容されるキャリアまたは希釈剤を含む薬学的組成物を提供する。

【0085】

別の態様において、本発明は、グラム陰性細菌においてデアセチラーゼ酵素を阻害し、それによって細菌増殖に影響を与える方法であって、このような阻害を必要としている患者に、式 I の化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法を提供する。

20

【0086】

別の態様において、本発明は、グラム陰性細菌において L p x C を阻害し、それによって細菌感染のビルレンスを調整する方法であって、このような阻害を必要としている患者に、式 I の化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法を提供する。本発明の化合物を使用した L p x C を阻害する方法の特定の実施形態において、L p x C に関して、化合物の IC₅₀ 値は、10 μM 以下である。他の実施形態において、IC₅₀ 値は、1 μM 以下であり、0.1 μM 以下であり、0.050 μM 以下であり、0.030 μM 以下であり、0.025 μM 以下であり、または 0.010 μM 以下である。

30

【0087】

別の態様において、本発明は、グラム陰性細菌感染を有する被験体を処置するための方法であって、それを必要としている被験体に、抗菌的有効量の式 I の化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法を提供する。1つのこのような実施形態において、細菌は、Pseudomonas aeruginosa、Burkholderia (例えば、Burkholderia cepacia)、Enterobacteriaceae、Francisellaceae (例えば、Francisella tularensis)、Serratia、Proteus、Klebsiella、Enterobacter、Citrobacter、Salmonella、Providencia、Yersinia (例えば、Yersinia pestis)、Morganelle または Escherichia coli である。1つの特定の実施形態において、細菌は、Pseudomonas aeruginosa、Burkholderia、Francisellaceae、Enterobacter、Yersinia または Escherichia coli である。1つのこのような実施形態において、細菌は、Pseudomonas aeruginosa である。別のこのような実施形態において、細菌は、Escherichia coli である。別の実施形態において、細菌は、Stenotrophomonas maltophilia、Alcaligenes xylosoxidans、Haemophilus、Neisseria species、Cedecea または Edwardsiella species である。

40

50

【 0 0 8 8 】

特定の実施形態において、被験体は、哺乳動物でよく、いくつかの実施形態において、ヒトでよい。

【 0 0 8 9 】

本発明による処置の影響を受けやすい細菌感染は、細菌種、ならびに1つまたは複数のさらなる感染因子、例えば、細菌、ウイルス、寄生虫および真菌によってもたらされる一次感染および共感染を含む。

【 0 0 9 0 】

本発明の化合物は、細菌が産生する内毒素によって、特に、グラム陰性細菌、およびリポ多糖 (LPS) または内毒素の生合成において $LpxC$ を使用する細菌によってもたらされる状態を処置するために使用することができる。

10

【 0 0 9 1 】

本発明の化合物はまた、敗血症、敗血症性ショック、全身性炎症、局所性炎症、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) および慢性気管支炎の急性増悪 (AECB) などの細菌が産生するリポドAおよびLPSまたは内毒素によってもたらされるか、または増悪する状態の処置において有用である。これらの状態について、処置は、本発明の化合物、または任意選択で第2の薬剤 (第2の薬剤は、第2の抗菌剤もしくは非抗菌剤である) との本発明の化合物の組み合わせを投与することを含む。

【 0 0 9 2 】

敗血症、敗血症性ショック、全身性炎症、局所性炎症、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) および慢性気管支炎の急性増悪 (AECB) について、代表的な非抗菌剤は、内毒素受容体結合抗体、内毒素結合抗体、抗CD14結合タンパク質抗体、抗リポ多糖結合タンパク質抗体およびチロシンキナーゼインヒビターを含めた抗内毒素を含む。

20

【 0 0 9 3 】

重大または慢性の気道感染の処置において、本発明の化合物はまた、吸入によって投与される非抗菌剤と共に使用し得る。この処置において使用される代表的な非抗菌剤には、抗炎症性ステロイド、非ステロイド性抗炎症剤、気管支拡張剤、粘液溶解薬、抗喘息治療剤および肺液界面活性剤が含まれる。特に、非抗菌剤は、アルブテロール、サルブテロール、ブデソニド、ベクロメタゾン、デキサメタゾン、ネドクロミル、ベクロメタゾン、フルチカゾン、フルニソリド、トリアムシノロン、イブプロフィン、ロフェコキシブ、ナプロキセン、セレコキシブ、ネドクロミル、イブラトロピウム、メタプロテレノール、ビルブテロール、サルメテロール、ホルモテロール、インダカテロール、気管支拡張剤、粘液溶解薬、カルファクタント、ベラクタント、ボラクタントアルファ、サーファキシシンまたはブルモザイム (またドルナーゼアルファ (domase alfa) と称される) でよい。

30

【 0 0 9 4 】

本発明の化合物は、重大または慢性の気道感染の処置のために、単独で、または第2の抗菌剤と組み合わせて使用することができ、該気道感染には、重大な肺感染および院内感染、例えば、

【 0 0 9 5 】

40

【 数 4 】

Enterobacter aerogenes, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Alcaligenes xylosoxidans*, *Flavobacterium meningosepticum*, *Providencia stuartii* および *Citrobacter freundii*,

【 0 0 9 6 】

50

によってもたらされるもの、共同体肺感染、例えば、*Haemophilus Influenzae*、*Legionella*種、*Moraxella catarrhalis*、*Branhamella catarrhalis*、*Enterobacter*種、*Klebsiella*種、および*Proteus*種によってもたらされるもの、他の細菌種、例えば、*Neisseria*種、*Shigella*種、*Salmonella*種、*Helicobacter pylori*、*Vibrionaceae*および*Bordetella*種によってもたらされる感染、ならびに*Brucella*種、*Francisella tularensis*および/または*Yersinia Pestis*によってもたらされる感染が含まれる。

【0097】

グラム陰性細菌感染に感染した被験体を処置するために使用するとき、本発明の化合物は、グラム陰性細菌を第2の抗菌剤の作用に対して感作させるために使用することができる。

【0098】

本発明は、式Iの化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩を含む化合物の新規な組み合わせ、およびグラム陰性細菌に感染した被験体を処置する方法を提供する。本明細書において提供する新規な組み合わせは、本発明の方法において有用な薬学的処方物および医薬品に処方することができる。本発明はまた、医薬品および薬学的処方物の調製において新規な組み合わせを使用すること、患者において細菌感染を処置することにおいて該組み合わせを使用することを提供する。

【0099】

チェッカーボードアッセイと称される相乗作用を評価するための1つの古典的な方法を使用して、抗菌剤の有効性を予測するが、これはScribnerら、(1982年、*Antimicrobial Agents and Chemotherapy*、21巻(6号):939~943頁)およびGoodman & Gilman(1980年、*The Pharmacological Basis of Therapeutics*、第6版、1097~1098頁)に記載されている。チェッカーボードアッセイは、ブロス中の個々の、および組み合わせた抗生物質の連続2倍希釈を含み、次いでこれに、試験する微生物を接種する。インキュベーション後に、個々の、および組み合わせて使用された各薬物の最小阻害濃度(MIC)を決定する(MICは、該培地中で増殖を阻害する薬物の最小濃度であることに注意されたい)。相乗性は、組み合わせて使用するときの、各薬物のMICの減少によって示される。拮抗作用は、組み合わせて使用するときの、いずれかまたは両方の薬物のMICの増加によって示される。相乗作用を評価する代替方法は、参照により本明細書中にその全体が組み込まれているGrecoら、*Pharmacological Reviews*、47巻(2号):331~285頁(1995年)に概説されている。

【0100】

しかし、チェッカーボードアッセイにおける陽性結果(すなわち、MIC未満で相乗作用を示す)は、必ずしもインビボでの相乗的挙動をもたらさない。米国特許出願公開第2004-229955A1号は、E. coli株ATCC 25922に対する、エリスロマイシンとLpxCインヒビターであるN-[(1S) - 1 - (アミノメチル) - 2 - (ヒドロキシアミノ) - 2オキソエチル] - 4 - (4 - { 4 - [({ [(3メチルフェニル)メチル]アミノ}アセチル)アミノ]フェニル}ブタ - 1,3ジイニル)ベンズアミドとの間の強力な相乗作用を報告している。国際PCT特許出願第PCT/US2010/33910号は、エリスロマイシンおよび種々のLpxCインヒビターの組み合わせが、相乗作用をインビボで示さないことを実証した。

【0101】

グラム陰性細菌における必須の遺伝子であるLpxCは、酵素であるウリジルジホスホ - 3 - O - (R - ヒドロキシデカノイル) - N - アセチルグルコサミンデアセチラーゼをコードする。この酵素は、リピドA(全てのグラム陰性細菌の必須構成要素であるリポ多

10

20

30

40

50

糖の脂質部分)の生合成における早期関連ステップを触媒する。MIC超で、LpxCインヒビターは外膜を破壊し、したがって他の抗菌化合物が外膜を通ることを可能にすると予想される。これらの薬剤が外膜を通ると、これらはバンコマイシンと同様に周辺質の標的に影響を与え得、またはこれらは次いで内膜を通して拡散して、細胞内標的、例えば、リボソーム(エリスロマイシン)もしくはRNAポリメラーゼ(リファンピン)と相互作用し得る。LpxCインヒビターの非存在下では、バンコマイシンなどの薬剤がそれらの標的にアクセスする能力は、外膜によって大幅に低下する。したがって、理論に束縛されるものではないが、観察された相乗作用の根底にあり得る生化学的機序は、LpxCインヒビターと合わせたときの、バンコマイシンなどの薬剤への外膜の透過性の増強であると考えられる。

10

【0102】

一実施形態において、式Iの化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩と組み合わせて使用される第2の抗菌剤は、バンコマイシン、リネゾリド、アジスロマイシン、イミペネム、テイコプラニン、ダプトマイシン、クリンダマイシン、リファンピン、セフォタキシム、ゲンタマイシン、ノボピオシンまたはテラバンシンである。1つのこのような実施形態において、第2の抗菌剤は、バンコマイシン、テイコプラニン、リファンピン、アジスロマイシン、テラバンシンまたはノボピオシンである。1つのこのような実施形態において、第2の抗菌剤は、バンコマイシンまたはリファンピンである。本発明のいくつかの実施形態において、第2の抗菌剤および/あるいは式Iの化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩は、治療量未満(sub-therapeutic)の用量で投与され、治療量未満の用量は、単独で投与された場合、細菌感染を処置するのに不十分な用量である。

20

【0103】

本発明の薬学的組成物は、1種もしくは複数の薬学的に許容されるキャリアまたは希釈剤と一緒に処方物される、式Iの化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩を含む。本明細書において使用する場合、「薬学的に許容されるキャリア」という用語は、任意のタイプの無毒性で不活性な固体、半固体または液体の充填剤、希釈剤、カプセル化材料または処方助剤を意味する。薬学的に許容されるキャリアとしての役割を果たすことができる材料のいくつかの例は、糖、例えば、ラクトース、グルコースおよびスクロース；デンプン、例えば、トウモロコシデンプンおよびポテトデンプン；セルロースおよびその誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロース；トラガカント粉末；麦芽；ゼラチン；タルク；賦形剤、例えば、カカオバターおよび坐剤ワックス；油、例えば、落花生油、綿実油；サフラワー油；ゴマ油；オリーブ油；トウモロコシ油およびダイズ油；グリコール、例えば、プロピレングリコール；エステル、例えば、オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル；寒天；緩衝剤、例えば、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム；アルギン酸；発熱物質なしの水；等張食塩水；リンゲル液；エチルアルコール、およびリン酸緩衝液であり、他の無毒性で適合性の滑沢剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウム、ならびに着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味剤、矯味矯臭剤および香料、保存剤および抗酸化剤がまた、処方者の判断によって組成物中に存在することができる。本発明の薬学的組成物は、ヒトおよび他の動物に、経口的、直腸、非経口的(静脈内、筋肉内もしくは皮下注射によって)、大槽内、腔内、腹腔内、局所的(粉末、軟膏剤、もしくはドロップ剤によって)、頬側、または経口もしくは鼻用スプレー、または吸入のための液体エアロゾルもしくは乾燥粉末処方物として投与することができる。

30

40

【0104】

経口投与のための液体投薬形態には、薬学的に許容されるエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁物、シロップおよびエリキシルが含まれる。活性化化合物に加えて、液体投薬形態は、例えば、水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルム

50

アミド、油（特に、綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにこれらの混合物などの当技術分野で一般に使用される不活性な希釈剤を含有し得る。不活性な希釈剤以外に、経口組成物はまた、アジュバント、例えば、湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、甘味剤、矯味矯臭剤、および香料を含むことができる。

【0105】

注射用調製物、例えば、無菌注射用の水性または油性の懸濁物は、適切な分散化剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用して、公知の技術によって処方し得る。無菌の注射用調製物はまた、無毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の無菌の注射用溶液、懸濁物またはエマルジョン、例えば、1, 3 - ブタンジオール中の溶液でよい。用いてもよい許容されるビヒクルおよび溶媒には、水、リンゲル液、1%リドカイン、U.S.P. および等張塩化ナトリウム溶液がある。さらに、無菌の固定油は、溶媒または懸濁媒として従来通り用いられる。この目的のために、合成のモノまたはジグリセリドを含めた任意の無刺激性の固定油を用いることができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸が、注射剤の調製において使用される。

10

【0106】

注射用処方物は、例えば、細菌保持フィルターを通す濾過によって、あるいは使用前に滅菌水または他の無菌の注射用媒体に溶解または分散させることができる無菌の固体組成物の形態の滅菌剤を組み込むことによって、無菌化することができる。

20

【0107】

薬物の作用を長くするために、皮下または筋肉内注射からの薬物の吸収を遅延させることが望ましいことが多い。これは、乏しい水溶解度を有する結晶性またはアモルファス性の材料の液体懸濁物の使用によって達成し得る。薬物の吸収速度は、その溶解速度によって決まることが多く、溶解速度は結晶サイズおよび結晶形態によって決まり得る。あるいは、非経口的に投与される薬物形態の吸収の遅延は、薬物を油ビヒクルに溶解または懸濁させることによって達成し得る。注射用デポー形態は、生分解性ポリマー、例えば、ポリラクチド - ポリグリコリドにおいて薬物のマイクロカプセルマトリックスを形成させることによって作製される。薬物とポリマーとの比、および用いる特定のポリマーの性質によって、薬物放出の速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例には、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物）が含まれる。注射用デポー処方物はまた、薬物を身体組織と適合性のリポソームまたはマイクロエマルジョン中に捕捉することによって調製し得る。

30

【0108】

直腸または腔投与のための組成物は好ましくは、本発明の化合物と、適切な非刺激性の賦形剤またはキャリア、例えば、カカオバター、ポリエチレングリコールまたは坐剤ワックス（周囲温度で固体であるが、体温で液体であり、したがって直腸または腔腔中で融解し、活性化化合物を放出する）とを混合することによって調製することができる坐剤である。

。

【0109】

経口投与のための固体投薬形態には、カプセル剤、錠剤、丸剤、粉末、および顆粒剤が含まれる。このような固体投薬形態において、活性化化合物は、少なくとも1種の不活性な薬学的に許容される賦形剤またはキャリア、例えば、クエン酸ナトリウムまたは第二リン酸カルシウム、ならびに/あるいはa) 充填剤または増量剤、例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、およびケイ酸、b) 結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、およびアカシア、c) 保湿剤、例えば、グリセロール、d) 崩壊剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム、ポテトデンプンまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のシリケート、および炭酸ナトリウム、e) 溶解遅延剤（solution retarding agent）、例えば、パラフィン、f) 吸収促進剤、例えば、第四級アンモニウム化

40

50

合物、g) 湿潤剤、例えば、アセチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロール、h) 吸収剤、例えば、カオリンおよびベントナイトクレイ、ならびにi) 滑沢剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、ならびにこれらの混合物と混合される。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、投薬形態はまた緩衝剤を含み得る。

【0110】

同様のタイプの固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖などの賦形剤、および高分子量ポリエチレングリコールなどを使用して、軟質および硬質の充填ゼラチンカプセル剤中の充填剤として用いてもよい。

【0111】

錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、および顆粒剤の固体投薬形態は、コーティングおよびシェル、例えば、腸溶性コーティングおよび、薬学的処方物の技術分野において周知の他のコーティングと共に調製することができる。これらの固体投薬形態は、乳白剤を任意選択で含有してもよく、これらの固体投薬形態はまた、任意選択で遅延した様式で、腸管の特定の部分において活性成分（複数可）のみを、または活性成分（複数可）を優先的に放出するような組成物でよい。使用することができる埋め込み組成物の例には、ポリマー物質およびワックスが含まれる。

【0112】

同様のタイプの固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖などの賦形剤、および高分子量ポリエチレングリコールなどを使用して、軟質および硬質の充填ゼラチンカプセル剤中の充填剤として用いてもよい。

【0113】

抗菌化合物はまた、上で述べたような1種または複数の賦形剤を有するマイクロカプセル化された形態にあってよい。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、および顆粒剤の固体投薬形態は、コーティングおよびシェル、例えば、腸溶性コーティング、放出制御コーティング、および薬学的処方物の技術分野において周知の他のコーティングと共に調製することができる。このような固体投薬形態において、活性化合物を、少なくとも1種の不活性な希釈剤、例えば、スクロース、ラクトースまたはデンプンと混合し得る。このような投薬形態はまた、通常の慣行のように、不活性な希釈剤以外のさらなる物質、例えば、錠剤化滑沢剤および他の錠剤化助剤、例えば、ステアリン酸マグネシウムおよび微結晶性セルロースを含有し得る。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、投薬形態はまた、緩衝剤を含み得る。投薬形態は、乳白剤を任意選択で含有してもよく、投薬形態はまた、任意選択で遅延した様式で、腸管の特定の部分において活性成分（複数可）のみを、または活性成分（複数可）を優先的に放出するような組成物でよい。使用することができる埋め込み組成物の例には、ポリマー物質およびワックスが含まれる。

【0114】

本発明の化合物の局所的または経皮的投与のための投薬形態には、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、粉末、溶液、スプレー剤、吸入剤またはパッチが含まれる。活性構成要素を、必要に応じて、無菌状態下にて薬学的に許容されるキャリアおよび任意の必要とされる保存剤または緩衝液と混合する。眼科用処方物、点耳剤などはまた、本発明の範囲内であると意図される。

【0115】

軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤およびゲル剤は、本発明の活性化合物に加えて、賦形剤、例えば、動物性および植物性脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、ケイ酸、タルクおよび酸化亜鉛、またはこれらの混合物を含有し得る。

【0116】

本発明の組成物はまた、液体エアロゾルまたは吸入可能な乾燥粉末としての送達のために処方し得る。液体エアロゾル処方物は、終末細気管支および呼吸細気管支（細菌は、気管支感染、例えば、慢性気管支炎および肺炎を有する患者において存在する）に送達する

10

20

30

40

50

ことができる粒径へと主に霧状にされ得る。病原性細菌は、気道全体、気管支、細気管支および肺実質まで、特に、終末細気管支および呼吸細気管支において一般に存在する。感染の増悪の間、細菌はまた肺胞中に存在することができる。液体エアロゾルおよび吸入可能な乾燥粉末処方物は好ましくは、気管支内分枝全体にわたって終末細気管支まで、および最終的には実質組織まで送達される。

【0117】

本発明のエアロゾル化処方物は、主に1～5 μmの質量媒体平均直径を有するエアロゾル粒子の形成を可能とするように好ましくは選択される、エアロゾル形成デバイス、例えば、ジェット、振動多孔プレートまたは超音波ネブライザーを使用して送達し得る。さらに、処方物は好ましくは、バランスのとれた容量オスモル濃度、イオン強度およびクロリド濃度、ならびに感染の部位に有効用量の本発明の化合物を送達することができる最も小さなエアロゾル化可能容積を有する。さらに、エアロゾル化処方物は好ましくは、気道の機能性に悪影響を与えず、望ましくない副作用をもたらさない。

10

【0118】

本発明のエアロゾル処方物の投与に適したエアロゾル化デバイスには、例えば、本発明の処方物を、主に1～5 μmの範囲のサイズのエアロゾル粒径へと霧状にすることができる、ジェット、振動多孔プレート、超音波ネブライザーおよび高エネルギー乾燥粉末吸入器が含まれる。「主に」とは、本出願において、全ての生じたエアロゾル粒子の少なくとも70%、しかし好ましくは90%超が、1～5 μmの範囲であることを意味する。ジェットネブライザーは、液体溶液をエアロゾル液滴にする空気圧によって作動する。振動多孔プレートネブライザーは、多孔プレートを通して溶媒液滴を押し出す、迅速に振動する多孔プレートによって生じる音波真空を使用することによって作動する。超音波ネブライザーは、液体を小さなエアロゾル液滴に剪断するピエゾ・エレクトリック・クリスタルによって作動する。例えば、AeroNebおよびAeroDose振動多孔プレートネブライザー(AeroGen, Inc., Sunnyvale, Calif.), SideStream7ネブライザー(Medic-Aid Ltd., West Sussex, England), Pari LC7およびPari LC Star7ジェットネブライザー(Pari Respiratory Equipment, Inc., Richmond, Va.), ならびにAerosonic (DeVilbiss Medizinische Produkte (Deutschland) GmbH, Heiden, Germany) およびUltraAire7 (Omron Healthcare, Inc., Vernon Hills, Ill.) 超音波ネブライザーを含めて、種々の適切なデバイスが利用可能である。

20

30

【0119】

本発明の化合物はまた、本発明の化合物に加えて、賦形剤、例えば、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウムおよびポリアミド粉末、またはこれらの物質の混合物を含有することができる局所用粉末およびスプレー剤として使用するために処方し得る。スプレー剤は、通例の噴射剤、例えば、クロロフルオロ炭化水素をさらに含有することができる。

【0120】

経皮パッチは、体への化合物の制御送達を実現する追加の利点を有する。このような投薬形態は、化合物を適切な媒体に溶解または分注することによって作製することができる。吸収増強剤をまた使用して、皮膚を通した化合物の流入を増加させることができる。速度は、速度制御膜を提供することによって、または化合物をポリマーマトリックスもしくはゲルに分散させることによって制御することができる。

40

【0121】

本発明の処置方法によると、細菌感染は、患者に、治療有効量の式Iの化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩を、所望の結果を達成するために必要な量および時間で投与することによって、患者、例えば、ヒトまたは下等哺乳動物において処置または予防される。本発明の化合物の「治療有効量」とは、任意の医学的処置に適用で

50

きる妥当な利益／リスク比で、細菌感染を処置するための化合物の十分な量を意味する。しかし、本発明の化合物および組成物の総１日使用量は、正しい医学的判断の範囲内で主治医が決定することが理解される。任意の特定の患者のための特定の治療有効用量レベルは、処置される障害および障害の重症度；用いる特定の化合物の活性；用いる特定の組成物；患者の年齢、体重、身体全体の健康、性別および食事；用いる特定の化合物の投与時間、投与経路、および排出率；処置期間；用いる特定の化合物と組み合わせ、または同時に使用される薬物；ならびに医学の技術分野において周知の同様の要因を含めた種々の要因によって決まる。

【０１２２】

単一用量または分割用量においてヒトまたは他の哺乳動物に投与される本発明の化合物の総１日用量は、例えば、 $0.01 \sim 200 \text{ mg/kg}$ 体重、またはより通常には $0.1 \sim 50 \text{ mg/kg}$ 体重の量でよい。特定の実施形態において、ヒトまたは他の哺乳動物に投与される総１日用量は、 $1.0 \sim 100 \text{ mg/kg}$ 体重、または $5.0 \sim 25 \text{ mg/kg}$ 体重である。単一用量の組成物は、１日用量を構成するような量またはその約数の量を含むし得る。一般に、本発明による処置レジメンは、このような処置を必要としている患者に、単一用量または複数用量で１日当たり約 10 mg ～ 約 15 g の本発明の化合物（複数可）、より通常には単一用量または複数用量で１日当たり 100 mg ～ 5 g 、またより通常には 250 mg ～ 1 g を投与することを含む。

【０１２３】

処方方法は当技術分野で周知であり、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy、Mack Publishing Company、Easton、Pa.、第１９版（１９９５年）に開示されている。本発明において使用するための薬学的組成物は、無菌の発熱性ではない液体溶液または懸濁物、コーティングされたカプセル剤、坐剤、凍結乾燥した粉末、経皮パッチまたは当技術分野において公知の他の形態の形態にあつてよい。

【０１２４】

本出願において使用される「キット」は、薬学的組成物を含むための容器を含み、また分割容器、例えば、分割ボトルまたは分割ホイルパッケージを含み得る。容器は、薬学的に許容される材料、例えば、紙もしくは段ボールの箱、ガラスもしくはプラスチックのボトルもしくはジャー、再密封可能なバッグ（例えば、異なる容器へ入れるための錠剤の「補充品」を保持する）、または治療スケジュールによってバックから押し出される個々の用量を有するプリスターバックでできている、当技術分野において公知のような任意の従来の形状または形態でよい。用いられる容器は、関与する正確な投薬形態によって決まることができ、例えば、従来の段ボール箱は一般に、液体懸濁物を保持するために使用されない。複数の容器を、単一のパッケージ中で一緒に使用し、単一の投薬形態を市販することは実現可能である。例えば、錠剤は、ボックス内に含有されているボトル中に含有されていてもよい。

【０１２５】

このようなキットの一例は、いわゆる、プリスターバックである。プリスターバックは、パッケージング産業において周知であり、薬学的単位投薬形態（錠剤、カプセル剤など）のパッケージングのために広範に使用されている。プリスターバックは一般に、好ましくは透明なプラスチック材料のホイルでカバーされた相対的に硬い材料のシートからなる。パッケージングプロセスの間、プラスチックホイルにおいてくぼみを形成する。くぼみはパッケージングされる個々の錠剤またはカプセル剤のサイズおよび形状を有するか、あるいはパッケージングされる複数の錠剤および／またはカプセル剤を収容するサイズおよび形状を有し得る。次に、錠剤またはカプセル剤を、くぼみにそれに応じて置き、相対的に硬い材料のシートを、くぼみが形成された方向とは反対のホイルの面においてプラスチックホイルに対して密封する。その結果、錠剤またはカプセル剤は、所望の通り、プラスチックホイルとシートとの間のくぼみの中に、個々に密封または集合的に密封される。好ましくはシートの強度は、錠剤またはカプセル剤を、くぼみの上へ手で加えた圧力によ

10

20

30

40

50

てブリスターパックから取り出すことができ、それによって開口部がくぼみの場所でシートに形成される強度である。次いで、錠剤またはカプセル剤を、前記開口部から取り出すことができる。

【0126】

記載式の記憶補助を提供することが望ましい場合があり、記載式の記憶補助は、医師、薬剤師または他の医療提供者、または被験体のための情報および/または指示を含有するタイプのもの（例えば、錠剤またはカプセル剤の隣にある数の形態（それによって、数は、このように特定された錠剤もしくはカプセル剤を摂取すべきレジメンの日に相当する）、または同じタイプの情報を含有するカードである）である。このような記憶補助の別の例は、例えば、下記のようにカード上にプリントされたカレンダーである。「第1週、月曜日、火曜日、...」など、「第2週、月曜日、火曜日、...」など。記憶補助の他のバリエーションは、容易に明らかである。「1日用量」は、所与の日に摂取する、単一の錠剤もしくはカプセル剤、またはいくつかの錠剤もしくはカプセル剤でよい。キットが別々の組成物を含有するとき、キットの1種または複数の組成物の1日用量は、1種の錠剤またはカプセル剤からなることができ、一方、キットの別の1種または複数の組成物の1日用量は、いくつかの錠剤またはカプセル剤からなることができる。

10

【0127】

キットの別の特定の実施形態は、これらの使用目的に従って1日用量を一回ずつ分注するように設計されたディスペンサーである。好ましくは、ディスペンサーは、レジメンに従うことをさらに容易にするための記憶補助を備えている。このような記憶補助の一例は、分注された1日用量の数を示す機械的計数器である。このような記憶補助の別の例は、液晶表示器とカップリングした電池式のマイクロチップメモリ、または例えば、最後の1日用量が摂取された日付を表示し、かつ/またはいつ次の用量を摂取するかを思い出させる可聴式合図のシグナルである。

20

【0128】

本発明のキットはまた、本発明の化合物に加えて、1種または複数のさらなる薬学的活性化合物を含み得る。例えば、さらなる化合物は第2の抗菌薬である。さらなる化合物を、本発明の化合物と同じ投薬形態で、または異なる投薬形態で投与し得る。同様に、さらなる化合物は、本発明の化合物と同時に、または異なるときに投与することができる。

30

【0129】

また、本化合物の組成物を、同様のスペクトルの他の公知の抗菌剤と組み合わせて使用して、(1)この化合物のスペクトルによってカバーされる重度のグラム陰性感染の処置を増強するか、または(2)この化合物に加えて異なるスペクトルの別の薬剤を必要とし得る複数の生物が疑われる重度の感染への適用を付け加えてもよい。可能性のある薬剤には、アミノグリコシド、ペニシリン、セファロスポリン、フルオロキノロン、マクロライド、糖ペプチド、リボペプチドおよびオキサゾリジノンのメンバーが含まれる。処置は、本発明の化合物および第2の抗菌化合物の両方を有する組成物の投与、または本発明の化合物の投与と、それに続くかもしくはそれに先行する第2の抗菌剤の投与を含むことができる。

40

【0130】

例示のために提示し、かつ本発明の概念の範囲を制限するものではない、下記の実施例を参照することにより、上記をさらに理解し得る。

【実施例】

【0131】

VII. 実施例

下記の実施例に関して、本発明の化合物は、2690分離モジュール(Milford、Mass.)を有するWaters Milleniumクロマトグラフィースystemを使用して、高速液体クロマトグラフィ(HPLC)によって特性決定した。分析カラムは、Alltech(Deerfield、Ill.)からのAlltima C-18逆相(4.6×250mm)であった。典型的には5%アセトニトリル/95%水で開

50

始し、40分の期間にわたって100%アセトニトリルに進行する勾配溶出を使用した。全ての溶媒は、0.1%トリフルオロ酢酸(TFA)を含有した。化合物は、220nmまたは254nmで紫外線光(UV)吸収によって検出した。場合によって、純度は、ガラスまたはプラスチックで裏打ちされたシリカゲルプレート、例えば、Baker-Fl exシリカゲル1B2-Fフレキシブルシートを使用して、薄層クロマトグラフィー(TLC)によって評価した。TLC結果は、紫外線光下で視覚的に、または周知のヨウ素蒸気および他の様々な染色技術を用いることによって容易に検出した。

【0132】

質量分析は、2つのLCMS機器の1つで行った。Watersシステム(Alliance HT HPLCおよびMicromass ZQ質量分析計; カラム: Eclipse XDB-C-18、2.1×50mm; 溶媒系: 水中の5~95%(または35~95%、または65~95%または95~95%)のアセトニトリル、0.05%TFAを有する; 流量0.8mL/分; 分子量範囲500~1500; コーン電圧20V; カラム温度40)、あるいはHewlett Packardシステム(シリーズ1100 HPLC; カラム: Eclipse XDB-C18、2.1×50mm; 溶媒系: 水中の1~95%アセトニトリル、0.05%TFAを有する; 流量0.4mL/分; 分子量範囲150~850; コーン電圧50V; カラム温度30)。全ての質量は、プロトン化親イオンの質量として報告する。

10

【0133】

GCMS分析は、Hewlett Packard機器(Mass Selective 検出器5973を有するHP6890シリーズガスクロマトグラフ; インジェクター容量: 1μL; 最初のカラム温度: 50 ; 最終カラム温度: 250C; 傾斜時間: 20分; ガス流量: 1mL/分; カラム: 5%フェニルメチルシロキサン、モデル# HP190915-443、寸法: 30.0m×2.5mm×0.25mm)で行った。

20

【0134】

核磁気共鳴(NMR)分析は、Varian300MHz NMR(Palo Alto、Calif.)で行った。スペクトル参照は、TMSまたは溶媒の公知の化学シフトであった。いくつかの化合物試料は、高温(例えば、75)で操作し、試料の溶解度の増加を促進した。

【0135】

本発明の化合物のいくつかの純度は、元素分析によって評価した(Desert Analytics、Tucson、Ariz.)。

30

【0136】

融点は、Laboratory Devices Mel-Temp装置(Holliston、Mass.)で決定した。

【0137】

調製的分離は、Flash40クロマトグラフィーシステムおよびKP-Sil、60A(Biotage、Charlottesville、Va.)を使用して、またはシリカゲル(230~400メッシュ)パッキング材料を使用したフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、またはC-18逆相カラムを使用したHPLCによって行った。Flash40Biotageシステムおよびフラッシュカラムクロマトグラフィーのために用いる典型的な溶媒は、ジクロロメタン、メタノール、酢酸エチル、ヘキサン、アセトン、ヒドロキシルアミン水溶液およびトリエチルアミンであった。逆相HPLCのために用いる典型的な溶媒は、0.1%トリフルオロ酢酸を有する様々な濃度のアセトニトリルおよび水であった。

40

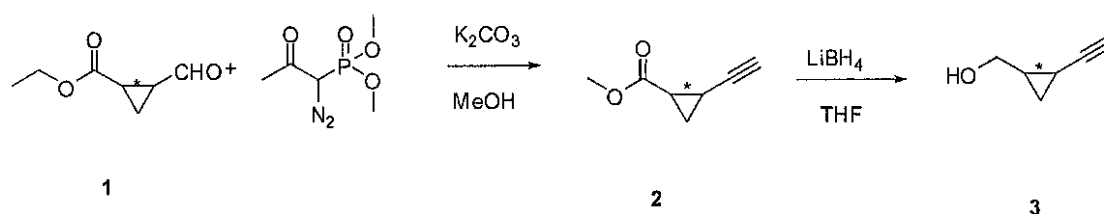
【0138】

A.N-(S)-3-アミノ-1-(ヒドロキシアミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)-4-((1,2-trans)-2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)ブタ-1,3-ジニル)ベンズアミド(I-1)の合成

【0139】

50

【化 5】



【 0 1 4 0 】

10

メチル 2 - エチニルシクロプロパンカルボキシレート (2)

ラセミのエチル 2 - ホルミルシクロプロパンカルボキシレート 1 (10 g、70.3 mmol) およびベストマン大平試薬 (16.4 g、85 mmol) を、 N_2 下で無水メタノール (100 ml) に溶解した。次いで、炭酸カリウム (19.4 g、141 mmol) を少しずつゆっくり加え、溶液を 18 時間撹拌した。溶媒を減圧下で 20 にて除去し、水 (100 ml) を加え、生成物をジクロロメタン (2×200 ml) で抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ゆっくり濃縮し、ラセミのメチル 2 - エチニルシクロプロパンカルボキシレート (4.16 g) を得て、これを NMR によって確認した。

【 0 1 4 1 】

20

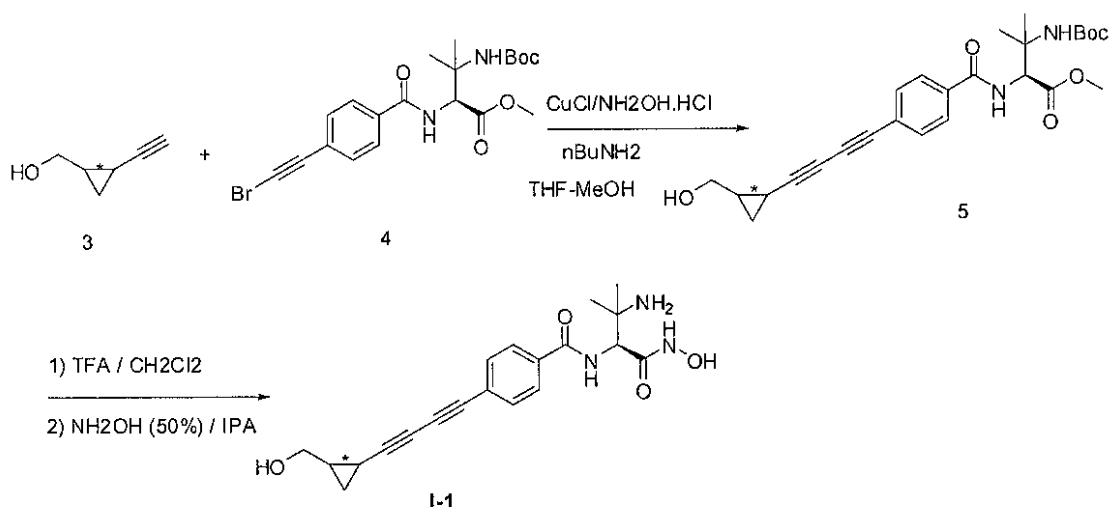
(2 - エチニルシクロプロピル) メタノール (3)

次いで、水素化ホウ素リチウム (175 mg、8.06 mmol) を、無水 THF (20 ml) 中のラセミのメチル 2 - エチニルシクロプロパンカルボキシレート (1 g、20.6 mmol) に窒素下でゆっくりと加え、撹拌を 2 時間続けた。反応混合物を数滴の酢酸でクエンチし、溶媒を除去した。粗生成物を酢酸エチル (2×50 ml) で抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ゆっくり濃縮し、ラセミの (2 - trans - エチニルシクロプロピル) メタノール 3 を黄色の液体 (735 mg) として得て、次のステップのためにそのまま使用した。

【 0 1 4 2 】

【化 6】

30



40

【 0 1 4 3 】

(2 S) - メチル 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - (4 - ((2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジエニル) ベンズアミド) - 3 - メチルブタノエート (5)

$CuCl$ (42 mg、0.416 mmol) を、THF (20 ml)、メタノール (10 ml) およびブチルアミン (10 ml) の混合物中のラセミの (2 - trans - エチ

50

ニルシクロプロピル)メタノール(400mg、4.16mmol)、メチル2-(S)-
 -(4-(プロモエチニル)ベンズアミド)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミ
 ノ)-3-メチルブタノエート(1.9g、4.16mmol)の撹拌した溶液に窒素下
 でゆっくりと加え、続いていくつかの結晶のヒドロキシルアミン塩酸塩(30mg)を加
 えた。撹拌を4時間続けた。溶媒を減圧下で除去し、水(100ml)を加え、酢酸エチ
 ル(2×150ml)で抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、ISCO上で精
 製し、432mgの(2-S)-メチル3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-
 2-(4-(2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)ブタ-1,3-ジイニル)ベン
 ズアミド)-3-メチルブタノエートを得た。

【0144】

I-1:N-(S)-3-アミノ-1-(ヒドロキシアミノ)-3-メチル-1-オ
 キソブタン-2-イル)-4-((1,2trans)-2-(ヒドロキシメチル)シ
 クロプロピル)ブタ-1,3-ジイニル)ベンズアミド

(2-S)-メチル3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-(4-((2-
 (ヒドロキシメチル)シクロプロピル)ブタ-1,3-ジイニル)ベンズアミド)-3-
 -メチルブタノエート5(0.370g、0.814mmol)を、ジクロロメタン(2
 5ml)に溶解し、TFA(2ml)で処理し、20分間撹拌した。過剰な溶媒およびT
 FAを減圧下で除去し、脱保護された材料を得て、これをIPA(10mL)に再溶解し
 、ヒドロキシルアミン水溶液(50%、2mL、過剰量)で処理し、冷蔵庫内に2日間保
 持した。過剰な溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を逆相HPLCによって精製し、42m
 gのI-1をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。LC-MS(M+1)370、化学式
 :C₂₀H₂₃N₃O₄、正確な質量:369.17。¹H NMR(DMSO-d₆)
 , TFA塩: 0.9(m, 2H), 1.24(s, 3H), 1.29
 (s, 3H), 1.40(m, 1H), 3.24(m, 1H), 3.4(m
 , 1H), 4.64(d, 1H), 4.69(d, 1H), 7.61(d,
 2H), 7.88(d, 2H), 7.90(br.d, 1NH), 8.65
 (d, 1NH), 9.1(br.S, OH)。

【0145】

B.N-(S)-3-アミノ-1-(ヒドロキシアミノ)-3-メチル-1-オキシ
 ブタン-2-イル)-4-((1R,2R)-2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピ
 ル)ブタ-1,3-ジイニル)ベンズアミド(I-2)の合成

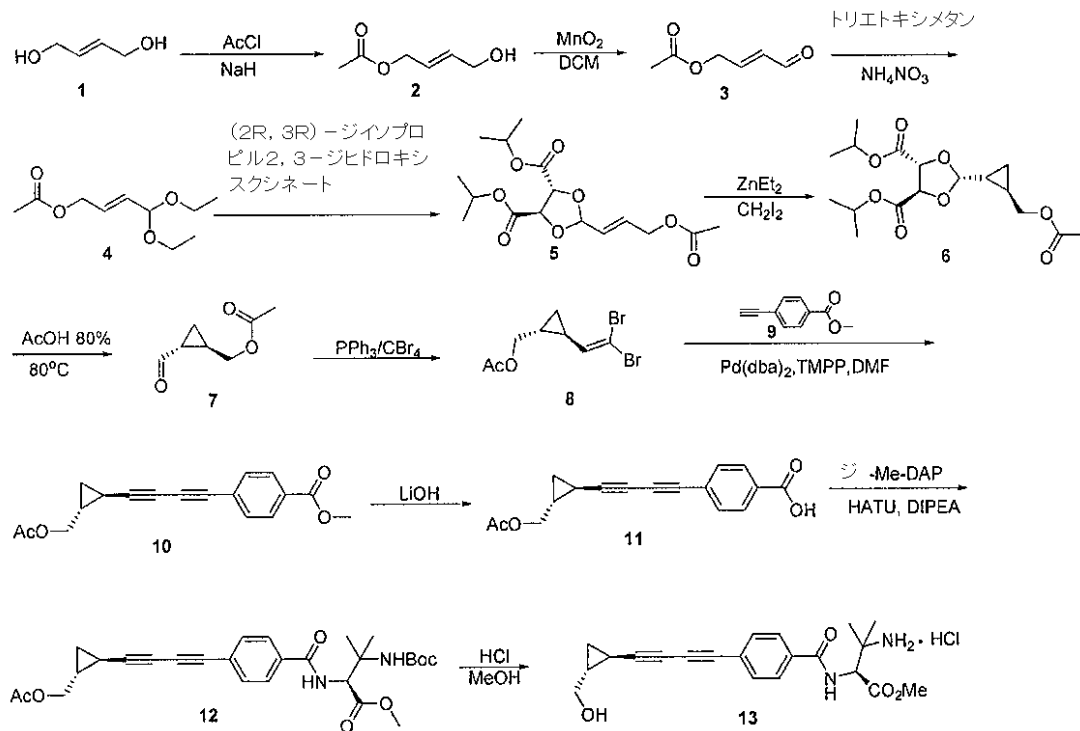
【0146】

10

20

30

【化 7】



【 0 1 4 7 】

(E) - 4 - ヒドロキシブタ - 2 - エニルアセテート (2)

【 0 1 4 8 】

【 数 5 】

試薬	MW	Eq.	mol	g, mL
化合物1	88.05	1	3	264 g
NaH(60%)	24.00	1	3	120.0 g
CH ₃ COCl	78.50	1	3	235.5 g
THF				1.5 L

【 0 1 4 9 】

(E) - ブタ - 2 - エン - 1 , 4 - ジオール 1 (2 6 4 g 、 3 . 0 m o l) の T H F (1 . 5 L) 溶液に、 - 2 0 ° C 下で水素化ナトリウム (1 2 0 g 、 3 . 0 m o l) を少しずつ加えた。添加すると、混合物の攪拌を - 2 0 ° C で 3 0 分間続けた。次いで、塩化アセチル (2 3 5 . 5 g 、 3 m o l) を滴下で添加し、混合物を室温に温め、室温でさらに 3 時間攪拌を続けた。混合物を濾過し、残渣を T H F で洗浄した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮し、粗製物 2 を得て、これをシリカゲルカラム (P E : E A = 5 : 1 ~ 2 : 1) によって精製し、2 (2 1 0 g) を無色の油として得た。収率：5 4 %。¹ H N M R : C P - 0 0 0 5 0 6 5 - 0 4 3 (C D C l 3 , 4 0 0 M H Z) : 5 . 8 5 (m , 1 H) , 5 . 6 2 (m , 1 H) , 4 . 6 7 (t , J = 6 . 2 H z , 2 H) , 4 . 2 6 (t , J = 6 . 0 H z , 2 H) , 2 . 1 0 (s , 1 H) , 2 . 0 6 (s , 3 H) 。

【 0 1 5 0 】

(E) - 4 - オキシブタ - 2 - エニルアセテート (3)

10

20

30

40

50

【 0 1 5 1 】

【 数 6 】

試薬	MW	Eq.	mol	g, mL
化合物2	130.14	1	1.5	195 g
MnO ₂ (活性)	86.94	10	15	1305 g
DCM				3 L

【 0 1 5 2 】

10

二酸化マンガン（活性、1305 g、15 mol）のジクロロメタン（2.5 L）懸濁物に、（E）-4-ヒドロキシブタ-2-エニルアセテート2（195 g）を少しずつ加えた。混合物の攪拌を室温で48時間続けた。混合物を濾過し、残渣をジクロロメタンで洗浄した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮し、粗製物3を得て、これをシリカゲルカラム（PE：EA＝10：1～5：1）によって精製し、3（130 g）を無色の油として得た。収率：64%。¹H NMR：CP-0005065-044（CDC13，400 MHz）：10.01（d，J＝6.4 Hz，1H），6.52（m，1H），6.10（m，1H），5.08（m，2H），2.10（s，3H）。

【 0 1 5 3 】

20

（E）-4，4-ジエトキシブタ-2-エニルアセテート（4）

【 0 1 5 4 】

【 数 7 】

試薬	MW	Eq.	mol	g, mL
化合物3	128.13	1	0.75	96 g
トリエトキシメタン	148.20	1.2	0.90	133.2 g
NH ₄ NO ₃	79.90	0.05	0.038	3.0 g
EtOH				500 mL

30

【 0 1 5 5 】

（E）-4-オキソブタ-2-エニルアセテート3（96.0 g、0.75 mol）およびトリエトキシメタン（133.2 g、0.9 mol）のエタノール（500 mL）溶液に、硝酸アンモニウム（3.0 g、0.038 mol）を加え、混合物の攪拌を室温で15時間続けた。混合物を800 mLのEtOAcで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄した。水層を、EtOAc（300 mL×2）で逆抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮し、粗製物4（140 g）を赤色の油として得て、これを次のステップのためにさらに精製することなく使用した。

【 0 1 5 6 】

40

（4R，5R，E）-ジイソプロピル-2-（3-アセトキシプロパ-1-エニル）-1，3-ジオキソラン-4，5-ジカルボキシレート（5）

【 0 1 5 7 】

【数 8】

試薬	MW	Eq.	mol	g, mL
化合物4	202.25	1	0.3	60.6 g
(2R,3R)-ジイソプロピル2,3-ジヒドロキシスクシネート	234.25	1.1	0.33	77.2 g
PPTS	251.09	0.05	0.015	3.8 g
ベンゼン				500 ml

10

【0158】

(E)-4,4-ジエトキシブタ-2-エニルアセテート4(60.6 g、0.3 mol)および(2R,3R)-ジイソプロピル2,3-ジヒドロキシスクシネート(77.2 g、0.33 mol)のベンゼン(500 ml)溶液に、PPTS(3.8 g、15 mmol)を加え、混合物を90 に加熱し、エタノールを15時間蒸留除去した。混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。シリカゲル(PE:EA=50:1~30:1)によって精製し、無色の油として38.5 gの5を得た。収率:37.3%。GCMS:CP-0005065-070-2(85%の純度)。

【0159】

20

(4R,5R)-ジイソプロピル-2-((1S,2R)-2-(アセトキシメチル)シクロプロピル)-1,3-ジオキソラン-4,5-ジカルボキシレート(6)

【0160】

【数 9】

試薬	MW	Eq.	mol	g, mL
化合物5	344.36	1	0.1	34.4 g
ZnEt ₂ (ヘキサン中1M)		5	0.5	500 ml
CH ₂ I ₂	267.84	10	1	267.8 g
ヘキサン				1.5 L

30

【0161】

(4R,5R,E)-ジイソプロピル-2-(3-アセトキシプロパ-1-エニル)-1,3-ジオキソラン-4,5-ジカルボキシレート5(34.4 g、0.1 mol)のヘキサン(1.5 L)溶液に、ジエチル亜鉛(ヘキサン中1M、500 mL)をアルゴン下で-20 にて少しずつ加えた。添加すると、ジヨードエタンを、-20 未満で強く攪拌しながら滴下で添加した。混合物を室温に温め、さらに8時間攪拌を続けた。反応混合物を800 mlの冷たい塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、次いでエーテル(800 ml×5)で抽出した。合わせた有機層をチオ硫酸ナトリウム水溶液、水、ブラインで洗浄し、次いで乾燥させ、濃縮し、粗製物6を得て、これをシリカゲルカラム(PE:EA=30:1~10:1)によって精製し、6(16 g)を無色の油として得た。収率:44.7%。¹H NMR:PO5 (CDC1₃, 400 MHz): 5.13 (m, 2H), 4.95 (d, J=5.6 Hz, 1H), 4.67 (d, J=3.6 Hz, 1H), 4.57 (d, J=4.0 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.38 (s, 12H), 1.23 (m, 1H), 0.83 (m, 1H), 0.66 (m, 1H)。

40

【0162】

((1R,2R)-2-ホルミルシクロプロピル)メチルアセテート(7)

【0163】

50

【数 1 0】

試薬	MW	Eq.	mmol	g. mL
化合物6	358.38	1	40	14.3g
AcOH(80%)				140 mL

【0 1 6 4】

140 mL の 80 % 酢酸中の (4R, 5R) - ジイソプロピル - 2 - ((1S, 2R) - 2 - (アセトキシメチル)シクロプロピル) - 1, 3 - ジオキソラン - 4, 5 - ジカルボキシレート 6 (14.3 g、40 mmol) の混合物を、80 に加熱し、この温度で 2 時間撹拌を続けた。TLC によって 6 が殆ど残っていないことが示されたとき、混合物を 300 mL の飽和炭酸水素ナトリウムに滴下で添加し、次いでジクロロメタン (200 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮し、粗製物 7 を得て、これをシリカゲルカラム (PE : EA = 10 : 1 ~ 5 : 1) によって精製し、7 (3.5 g) を無色の油として得た。収率 : 62 %。¹H NMR : CP - 0005065 - 072 (CDCl₃, 400 MHz) : 9.15 (s, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.39 (m, 1H), 1.12 (m, 1H)。

10

20

【0 1 6 5】

((1R, 2R) - 2 - (2, 2 - ジブロモビニル)シクロプロピル)メチルアセテート (8)

【0 1 6 6】

【数 1 1】

試薬	MW	Eq.	mmol	g. mL
化合物7	142.15	1	21	3.00 g
CB ₄	331.63	2	42	3.9 g
PPh ₃	262.29	4	84	22.0 g
DCM				120 mL

30

【0 1 6 7】

四臭化炭素 (13.9 g、42 mmol) のジクロロメタン (30 mL) 溶液に、トリフェニルホスフィン (22.0 g、84 mmol) のジクロロメタン (50 mL) 溶液を -20 にアルゴン下で滴下で添加した。混合物の撹拌をこの温度で 30 分間続け、次いで -78 に冷却した。((1R, 2R) - 2 - ホルミルシクロプロピル)メチルアセテート 7 (3.00 g、21 mmol) のジクロロメタン (40 mL) 溶液を滴下で添加し、温度をさらに 30 分維持した。混合物を 30 分にわたり室温に温めた。溶媒を除去し、シリカゲルカラム (PE : EA = 100 : 1 ~ 50 : 1) によって精製し、8 を無色の油 (4.3 g) として得た。収率 : 69 %。¹H NMR : CP - 0005065 - 075 (CDCl₃, 400 MHz) : 5.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.98 (m, 2H), 2.09 (m, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 0.88 (m, 2H)。

40

【0 1 6 8】

メチル 4 - ((1R, 2R) - 2 - (アセトキシメチル)シクロプロピル)ブタ - 1, 3 - ジエニル)ベンゾエート (10)

【0 1 6 9】

50

【数 1 2】

試薬	MW	Eq.	mmol	g, mL
化合物8	297.97	1	14.5	4.3 g
化合物9	160.17	1.1	16.0	2.56 g
Pd ₂ dba ₂	575.22	0.01	0.15	86.3 mg
TMPP	352.24	0.04	0.58	204.2 mg
NEt ₃	101.19	3	43.5	4.35 g
DMF				100 mL

10

【0 1 7 0】

((1 R , 2 R) - 2 - (2 , 2 - ジブロモビニル) シクロプロピル) メチルアセテート 8 (4 . 3 g 、 1 4 . 5 m m o l) 、 P d ₂ d b a ₂ (8 6 . 3 m g 、 0 . 1 5 m m o l) 、 トリ (4 - メチルフェニル) ホスフィン (2 0 4 m g 、 0 . 5 8 m m o l) 、 トリエチルアミン (4 . 3 5 g 、 4 3 . 5 m m o l) の D M F (1 0 0 m L) 溶液を、アルゴン下でメチル 4 - エチニルベンゾエート 9 (2 . 6 4 g 、 1 1 m m o l) で処理した。混合物の攪拌を室温で 5 時間続けた。T L C によって化合物 8 が殆ど残っていないことが示されたとき、反応物を E t O A c (3 0 0 m L) で希釈し、水 (3 × 1 0 0 m L) で洗浄し、有機層を乾燥させ、濃縮し、粗製物 1 0 を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (P E : E A = 5 0 : 1 ~ 3 0 : 1) によって精製し、1 0 (2 . 0 g) を黄色の固体として得た。収率 : 4 6 . 5 % 、 L C M S : C P - 0 0 0 5 0 6 5 - 0 8 5 - 2 (E S I) m / z = 2 9 7 (M + 1) 純度 : 9 2 . 4 % (2 1 4 n m) 。

20

【0 1 7 1】

4 - (((1 R , 2 R) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) 安息香酸 (1 1)

【0 1 7 2】

【数 1 3】

試薬	MW	Eq.	mmol	g, mL
化合物10	296.32	1	6.5	1.92 g
NaOH	40.10	10	65	2.60 g
THF				40 mL

30

【0 1 7 3】

メチル 4 - (((1 R , 2 R) - 2 - (アセトキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンゾエート 1 0 (1 . 9 2 g 、 6 . 5 m m o l) を T H F (4 0 m L) に溶解し、次いで水酸化ナトリウム (2 . 6 0 g 、 6 5 m m o l) の水 (1 0 m L) 溶液を加えた。混合物の攪拌を室温 8 時間続けた。L C M S によって化合物 1 0 が殆ど残っていないことが示されたとき、溶媒を減圧下で除去し、残渣を水 (5 0 m L) で希釈し、p H を 4 . 0 に調節し、酢酸エチル (4 × 5 0 m L) で抽出し、有機層を乾燥させ、濃縮し、粗製物 1 1 (1 . 4 g) を黄色の固体として得て、これを次のステップのためにそれ以上精製することなく使用した。L C M S : C P - 0 0 0 5 0 6 5 - 0 8 8 - 3 (E S I) m / z = 2 4 1 (M + 1) 純度 : 8 9 % (2 1 4 n m) 。収率 : 8 9 % 。

40

【0 1 7 4】

(S) - メチル 2 - (4 - (((1 R , 2 R) - 2 - (アセトキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド) - 3 - (t e r t - ブトキシカルボニル

50

アミノ) - 3 - メチルブタノエート (1 2)

【 0 1 7 5 】

【 数 1 4 】

試薬	MW	Eq.	mmol	g, mL
化合物11	240.25	1	5.0	1.20 g
Boc-ジ-Me-DAP	246.30	1.2	6.0	1.48g
HATU	390.12	1.2	6.0	2.34 g
DIPEA	129.24	4	20	3.58 g
DMF				50 mL

10

【 0 1 7 6 】

4 - (((1 R , 2 R) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) 安息香酸 1 1 (1 . 2 0 g 、 5 . 0 m m o l) 、 H A T U (2 . 3 4 g 、 6 m m o l) の D M F (5 0 m L) 溶液を、 (S) - メチル 2 - アミノ - 3 - (t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノエート (1 . 4 8 g 、 6 . 0 m m o l) および D I P E A (3 . 5 8 g 、 2 0 m m o l) で処理した。混合物の攪拌を室温で 5 時間続けた。LCMS によって化合物 1 1 が殆ど残っていないことが示されたとき、反応物を E t O A c (1 0 0 m L) で希釈し、5 % 塩化リチウム (3 × 5 0 m L) で洗浄し、有機層を乾燥させ、濃縮し、1 2 を黄色の油として得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (P E : E A = 2 : 1) による精製によって、2 . 0 g の 1 2 を無色の油として得た。収率 : 7 0 % 、 L C M S : C P - 0 0 0 5 0 6 5 - 0 9 1 - 3 (E S I) m / z = 4 6 9 (M + 1) 純度 : 9 5 % (2 1 4 n m) 。

20

【 0 1 7 7 】

(S) - メチル 3 - アミノ - 2 - (4 - (((1 R , 2 R) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド) - 3 - メチルブタノエート塩酸塩 (1 3)

【 0 1 7 8 】

30

【 数 1 5 】

試薬	MW	Eq.	mmol	g, mL
化合物12	468.23	1	4.0	1.87 g
HCl(g)	36.5			
CH ₃ OH				50 mL

【 0 1 7 9 】

40

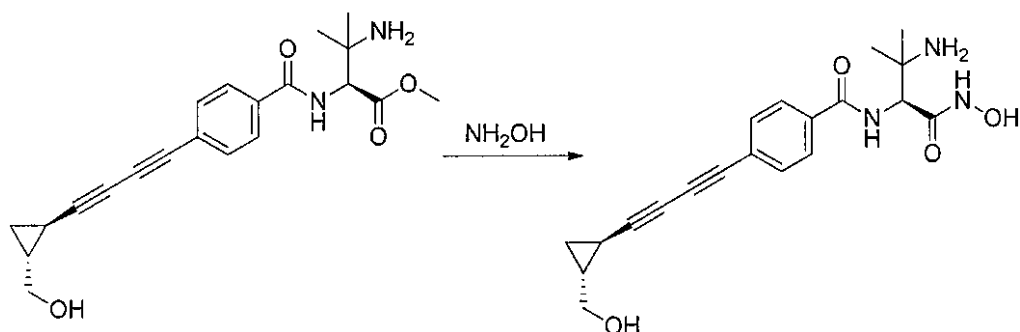
(S) - メチル 2 - (4 - (((1 R , 2 R) - 2 - (アセトキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド) - 3 - (t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノエート 1 2 (1 . 8 7 g 、 4 . 0 m m o l) をメタノール (5 0 m L) に溶解し、乾燥 H C l g で 1 0 分間処理した。LCMS によって化合物 1 2 が殆ど残っていないことが示されたとき、H C l 流を停止した。減圧下で溶媒を除去し、1 3 (1 . 4 5 g) を黄色の固体として得た。収率 : 9 1 % 、 L C M S : C P - 0 0 0 5 0 6 5 - 0 9 6 - 4 - L C M S A 0 1 9 (E S I) m / z = 3 6 9 (M + 1) 純度 : 9 8 % (2 1 4 n m) 。 ¹ H N M R : C P - 0 0 0 5 0 6 5 - 0 9 6 - 4 (D M S O - d₆ , 4 0 0 M H z) : 9 . 0 4 (d , J = 6 . 8 H z , 1 H) , 8 . 3 6 (s , 3 H) , 7 . 9 8 (d , J = 6 . 4 H z , 2 H) , 7 . 6 4 (d , J

50

= 6.8 Hz, 2H), 4.89 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.44 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 1.48 (m, 2H), 1.40 (s, 6H), 0.94 (m, 2H)。

【0180】

【化8】



10

【0181】

(S)-メチル3-アミノ-2-(4-((1R,2R)-2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)ブタ-1,3-ジイニル)ベンズアミド)-3-メチルブタノエート塩酸塩13(1.25g、3.1mmol)を、LCMSによってほぼ完了するまで、イソプロパノール(10mL)および50%ヒドロキシルアミン水溶液(4.1mL、61.7mmol、20当量)で処理した。

20

【0182】

粗材料を、逆相HPLC(水中の0~30%アセトニトリルの勾配、それぞれが0.1%TFAを含有、120分にわたる)によって精製し、所望の画分をプールし、凍結乾燥し、N-((S)-3-アミノ-1-(ヒドロキシアミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)-4-((1R,2R)-2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)ブタ-1,3-ジイニル)ベンズアミドをそのトリフルオロ酢酸塩(白色の固体、647mg、1.3mmol、43%)として得た。質量分析データ: 予測値(M+1): 370.4、観測値: 370.2。プロトンNMR(400MHz, dms o - d 6): 11.20 (s, 1H), 9.43 (br s, 1H), 8.55 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 8.00 (br s, 3H), 7.89 (dd, 2H, J = 1.8, 6.6 Hz), 7.60 (dd, 2H, J = 2.0, 6.8 Hz), 8.66 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 3.39 (dd, 1H, J = 4.8, 11.6 Hz), 3.22 (dd, 1H, J = 5.8, 11.4 Hz), 1.39 - 1.46 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 0.84 - 0.93 (m, 2H)。

30

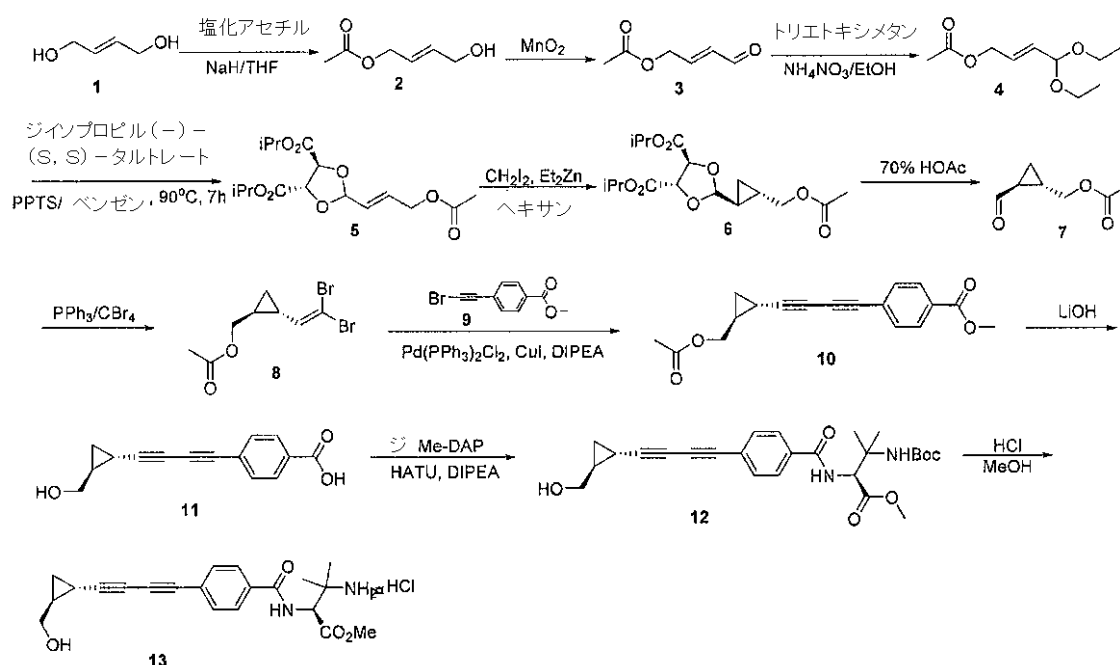
【0183】

C.N-((S)-3-アミノ-1-(ヒドロキシアミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)-4-((1S,2S)-2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)ブタ-1,3-ジイニル)ベンズアミド(I-3)の合成

40

【0184】

【化 9】



10

20

【 0 1 8 5 】

(4 S , 5 S , E) - ジイソプロピル - 2 - (3 - アセトキシプロパ - 1 - エニル) - 1 , 3 - ジオキサラン - 4 , 5 - ジカルボキシレート (5)

【 0 1 8 6 】

【 数 1 6 】

試薬	MW	Eq.	mol	g, mL
化合物4	202.25	1	0.37	75 g
ジイソプロピル(-)-(S,S)-タルトレート	234.25	1	0.37	86.8 g
PPTS	251.09	0.05	0.0185	4.66 g
ベンゼン				800 ml

30

【 0 1 8 7 】

(E)-4,4-ジエトキシブタ-2-エニルアセテート4(75g、0.37mol)およびジイソプロピル(-)- (S,S)-タルトレート(86.8g、0.3mol)のベンゼン(800ml)溶液に、PPTS(4.66g、0.0185mol)を加え、混合物を9に加熱し、エタノールを15時間蒸留除去した。混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。蒸留によって精製し、化合物5(50.0g、39%)を無色の油として得た。¹H NMR: (CDCl₃, 400 MHz): 6.04-6.01(m, 1H), 5.81-5.80(m, 1H), 5.57(d, J = 8 Hz, 1H), 5.07-5.01(m, 2H), 4.65(d, J = 4 Hz, 1H), 4.57(d, J = 4 Hz, 1H), 4.54-4.53(m, 2H), 1.99(s, 3H), 1.23-1.19(m, 12H)。

40

【 0 1 8 8 】

(4 S , 5 S) - ジイソプロピル - 2 - ((1 R , 2 S) - 2 - (アセトキシメチル) シクロプロピル) - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 , 5 - ジカルボキシレート (6)

【 0 1 8 9 】

50

【数 17】

試薬	MW	Eq.	mol	g, mL
化合物5	344.36	1	0.12	40 g
ZnEt ₂ (ヘキサン中1M)		10	1.20	1.16 L
CH ₂ I ₂	267.84	20	2.40	623 g
ヘキサン				1.0 L

10

【0190】

(4S, 5S, E) - ジイソプロピル - 2 - (3 - アセトキシプロパ - 1 - エニル) - 1, 3 - ジオキソラン - 4, 5 - ジカルボキシレート 5 (40 g、0.12 mol) のヘキサン (1.0 L) 溶液に、ジエチル亜鉛 (ヘキサン中 1 M、1.16 L) を少しずつアルゴン下で -20 にて加えた。添加すると、ジヨードメタン (623 g、2.40 mol) を、-20 未満で強く撹拌しながら滴下で添加した。混合物を室温に温め、さらに 8 時間撹拌を続けた。反応混合物を 800 mL の冷たい塩化アンモニウム水溶液によってクエンチし、次いでエーテル (800 mL × 5) で抽出した。合わせた有機層をチオ硫酸ナトリウム水溶液、水、ブラインで洗浄し、次いで乾燥させ、濃縮し、粗化合物 6 を得て、これをシリカゲルカラム (石油エーテル中の酢酸エチル (3% ~ 10% v/v) を伴う) によって精製し、化合物 6 (20.0 g、50%) を無色の油として得た。¹H NMR: (CDCl₃, 400 MHz) : 5.15 - 5.08 (m, 2H), 4.95 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.07 - 4.04 (m, 1H), 3.91 - 3.86 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.40 - 1.37 (m, 1H), 1.31 - 1.28 (m, 1.2H), 1.24 - 1.22 (m, 1H), 0.85 - 0.82 (m, 1H), 0.68 - 0.63 (m, 1H)。

20

【0191】

((1S, 2S) - 2 - ホルミルシクロプロピル) メチルアセテート (7)

30

【0192】

【数 18】

試薬	MW	Eq.	mmol	g, mL
化合物6	358.38	1	55.80	20.0 g
AcOH (80%)				200 mL

【0193】

200 mL の 80% 酢酸中の (4S, 5S) - ジイソプロピル - 2 - ((1R, 2S) - 2 - (アセトキシメチル) シクロプロピル) - 1, 3 - ジオキソラン - 4, 5 - ジカルボキシレート 6 (20.0 g、55.8 mmol) の混合物を 80 に加熱し、この温度で 2 時間撹拌を続けた。TLC によって 6 が殆ど残っていないことが示されたとき、混合物を水 (150 mL) で希釈し、酢酸エチル (200 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム、水、ブラインで洗浄し、次いで乾燥させ、濃縮し、粗化合物 7 を得て、これをシリカゲルカラム (石油エーテル中の酢酸エチル (8% ~ 20% v/v) を伴う) によって精製し、化合物 7 (3.0、38%) を無色の油として得た。¹H NMR: (CDCl₃, 400 MHz) : 9.15 (d, J = 4.8, 1H), 4.14 - 4.09 (m, 1H), 3.95 - 3.90 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.92 - 1.88 (m, 2H), 1.

40

50

3.8 - 1.36 (m, 1H), 1.12 - 1.09 (m, 1H)。

【0194】

((1S, 2S) - 2 - (2, 2 - ジブロモビニル)シクロプロピル)メチルアセテート(8)

【0195】

【数19】

試薬	MW	Eq.	mmol	g, mL
化合物7	142.15	1	21.00	3.00 g
CBr ₄	331.63	2	42.00	3.90 g
PPh ₃	262.29	4	84.00	22.00 g
DCM				120 mL

10

【0196】

四臭化炭素(13.9 g、42.0 mmol)のジクロロメタン(30 mL)溶液に、トリフェニルホスフィン(22.0 g、84.0 mmol)のジクロロメタン(50 mL)溶液を-20℃にてアルゴン下で滴下で添加した。混合物の攪拌をこの温度で30分間続け、次いで-78℃に冷却した。((1S, 2S) - 2 - ホルミルシクロプロピル)メチルアセテート7(3.0 g、21.0 mmol)のジクロロメタン(40 mL)溶液を滴下で添加し、温度をさらに30分間維持した。混合物を室温に30分にわたって温めた。溶媒を減圧下で除去し、残渣をシリカゲルカラム(石油エーテルを伴う)によって精製し、化合物8(3.20 g、51%)を無色の油として得た。GC-MSによって確認した。

20

【0197】

メチル4 - ((1S, 2S) - 2 - (アセトキシメチル)シクロプロピル)ブタ - 1, 3 - ジエニル)ベンゾエート(10)

【0198】

【数20】

試薬	MW	Eq.	mmol	g, mL
化合物8	297.97	1	10.85	3.2 g
化合物9	160.17	1.1	15.20	2.43 g
Pd ₂ dba ₂	575.22	0.01	0.11	62.4 mg
TMPP	352.24	0.04	0.43	153 mg
NEt ₃	101.19	3	14.25	1.44 g
DMF				50 mL

30

40

【0199】

((1S, 2S) - 2 - (2, 2 - ジブロモビニル)シクロプロピル)メチルアセテート8(3.2 g、10.85 mmol)、Pd₂dba₂(62.4 mg、0.11 mmol)、トリ(4 - メチルフェニル)ホスフィン(153 mg、0.43 mmol)、トリエチルアミン(1.44 g、14.25 mmol)のDMF(50 mL)溶液を、アルゴン下でメチル4 - エチニルベンゾエート9(2.43 g、15.2 mmol)で処理した。混合物の攪拌を室温で一晩続けた。反応物をEtOAc(300 mL)で希釈し、水(3 × 100 mL)で洗浄し、合わせた有機層を乾燥させ、濃縮し、粗化合物10を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中の酢酸エチル(3% ~ 1

50

0 % v / v) を伴う) によって精製し、化合物 10 (1 . 4 g 、 46 . 5 %) を黄色の固体として得た。LC - MS : 297 [M + H] ⁺。

【 0200 】

4 - (((1 S , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジニル) 安息香酸 (11)

【 0201 】

【 数 21 】

試薬	MW	Eq.	mmol	g. mL
化合物10	296.32	1	4.72	1.4 g
NaOH	40.10	4	18.90	756 mg
THF				30 mL

10

【 0202 】

メチル 4 - (((1 S , 2 S) - 2 - (アセトキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジニル) ベンゾエート 10 (1 . 4 g) の THF (30 mL) 溶液に、水酸化ナトリウム (75 mg 、 18 . 9 mmol) の水 (10 mL) 溶液を加えた。混合物の攪拌を室温で一晩続けた。この後に、溶媒を減圧下で除去し、残渣を水 (50 mL) で希釈し、1 M の HCl で pH を 4 . 0 に調節し、次いで EtOAc (4 × 50 mL) で抽出し、有機層を乾燥させ、濃縮し、化合物 11 (1 . 05 g 、 93 %) を黄色の固体として得て、これを次のステップのためにそれ以上精製することなく使用した。LC - MS : 241 [M + H] ⁺。

20

【 0203 】

(S) - メチル 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - (4 - (((1 S , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジニル) ベンズアミド) - 3 - メチルブタノエート (12)

【 0204 】

【 数 22 】

試薬	MW	Eq.	mmol	g. mL
化合物11	240.25	1	4.38	1.05 g
Boc-ジ-Me-DAP	246.30	1	4.38	1.076g
HATU	390.12	1.1	4.81	1.83 g
DIPEA	129.24	3	13.10	1.69 g
DMF				25 mL

30

【 0205 】

4 - (((1 S , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジニル) 安息香酸 11 (1 . 05 g 、 4 . 38 mmol) 、 HATU (1 . 83 g 、 4 . 81 mmol) の DMF (25 mL) 溶液に、(S) - メチル 2 - アミノ - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノエート (1 . 076 g 、 4 . 38 mmol) および DIPEA (1 . 69 g 、 13 . 1 mmol) を加えた。混合物の攪拌を室温で 5 時間続けた。この後に、反応物を水 (20 mL) で希釈し、次いで酢酸エチル (60 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、次いで乾燥させ、濃縮し、化合物 12 を黄色の油 (1 . 35 g 、 65 %) として得た。LC - MS : 469 [M + H] ⁺。

40

【 0206 】

50

(S) - メチル 3 - アミノ - 2 - (4 - (((1 S , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド) - 3 - メチルブタノエート塩酸塩 (1 3)

【 0 2 0 7 】

【 数 2 3 】

試薬	MW	Eq.	mmol	g, mL
化合物12	468.23	1	2.78	1.3 g
HCl(g)				
CH ₃ OH				20 mL

10

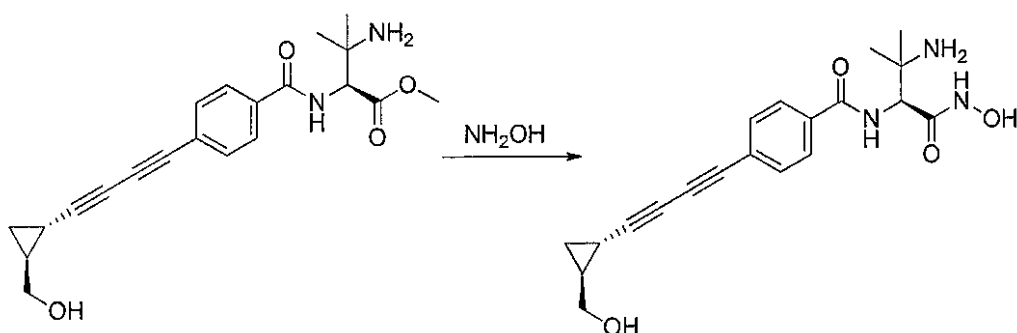
【 0 2 0 8 】

(S) - メチル 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - (4 - (((1 S , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド) - 3 - メチルブタノエート 1 2 (1 . 3 g 、 2 . 7 8 m m o l) のメタノール (2 0 m L) 溶液を、H C l 装置に取り付けた。次いで、T L C によって出発材料が全て消費されたことが示されるまで、反応物を室温で撹拌した。この後、溶液を減圧下で濃縮し、1 3 を黄色の固体 (1 . 1 g 、 9 8 %) として得た。L C - M S : 3 6 9 [M + H] ⁺。1 H - N M R : (D M S O - d ₆ , 4 0 0 M H z) : 9 . 0 4 (d , J = 6 . 8 H z , 1 H) , 8 . 3 8 (s , 3 H) , 7 . 9 8 (d , J = 6 . 8 H z , 2 H) , 7 . 6 4 (d , J = 6 . 4 H z , 2 H) , 4 . 8 8 (d , J = 6 . 8 H z , 1 H) , 3 . 7 2 (s , 3 H) , 3 . 4 5 - 3 . 4 2 (m , 1 H) , 3 . 2 8 - 3 . 2 4 (m , 1 H) , 1 . 4 9 - 1 . 4 6 (m , 2 H) , 1 . 4 0 (s , 6 H) , 0 . 9 5 - 0 . 9 0 (m , 2 H) 。

20

【 0 2 0 9 】

【 化 1 0 】



30

【 0 2 1 0 】

(S) - メチル 3 - アミノ - 2 - (4 - (((1 S , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド) - 3 - メチルブタノエート塩酸塩 1 3 (1 . 1 5 g 、 2 . 8 m m o l) を、L C M S によってほぼ完了するまで、イソプロパノール (1 0 m L) および 5 0 % ヒドロキシルアミン水溶液 (3 . 8 m L 、 5 6 . 8 m m o l 、 2 0 当量) で処理した。

40

【 0 2 1 1 】

粗材料を逆相 H P L C (水中の 0 ~ 3 0 % アセトニトリルの勾配、それぞれが 0 . 1 % T F A を含有、1 2 0 分 にわたる) によって精製し、所望の画分をプールし、凍結乾燥し、N - ((S) - 3 - アミノ - 1 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4 - (((1 S , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル)

50

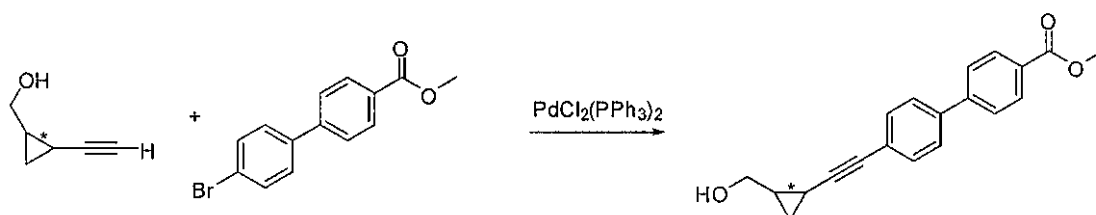
ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミドをそのトリフルオロ酢酸塩 (白色の固体、 4 4 6 mg、 0 . 9 2 mmol、 3 3 %) とし得た。質量分析データ：予測値 (M + 1) : 3 7 0 . 4、観測値：3 7 0 . 2。プロトン NMR (4 0 0 MHz, dms o - d 6) : 1 1 . 2 0 (s, 1 H), 9 . 2 2 (b r s, 1 H), 8 . 5 5 (d, 1 H, J = 9 . 6 Hz), 7 . 9 9 (b r s, 3 H), 7 . 8 9 (d d, 2 H, J = 2 . 0, 6 . 8 Hz), 7 . 6 1 (d d, 2 H, J = 1 . 6, 6 . 8 Hz), 4 . 6 6 (d, 1 H, J = 9 . 6 Hz), 3 . 4 0 (d d, 1 H, J = 5 . 0, 1 1 . 4 Hz), 3 . 2 2 (d d, 1 H, J = 5 . 8, 1 1 . 8 Hz), 1 . 3 8 - 1 . 4 6 (m, 2 H), 1 . 3 0 (s, 3 H), 1 . 2 5 (s, 1 H), 0 . 8 4 - 0 . 9 3 (m, 2 H)。

【 0 2 1 2 】

D . N - ((S) - 3 - アミノ - 1 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4 ' - (((1 , 2 - t r a n s) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) エチニル) ビフェニル - 4 - カルボキサミド (I - 5) の合成

【 0 2 1 3 】

【 化 1 1 】

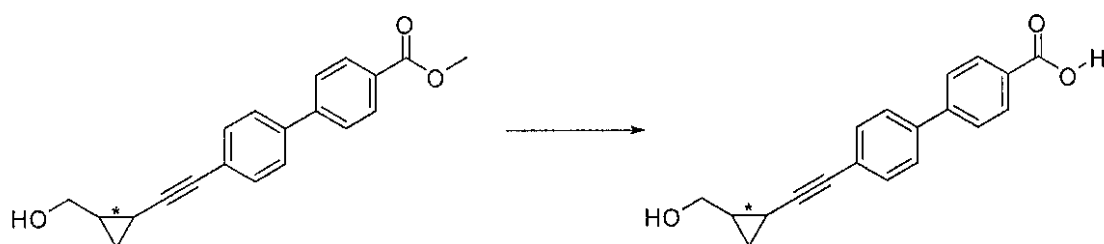


【 0 2 1 4 】

丸底フラスコに、メチル 4 ' - ブロモビフェニル - 4 - カルボキシレート (2 . 0 g、 6 . 8 7 mmol、 1 . 0 当量)、それに続いて T H F (2 0 m L) に溶解したラセミの 2 - t r a n s - エチニルシクロプロピル) メタノール (0 . 9 9 1 g、 1 0 . 3 0 mmol、 1 . 5 当量) の溶液を加えた。これに、パラジウムジクロリドビス - トリフェニルホスフィン (2 4 1 mg、 0 . 3 4 3 mmol、 0 . 0 5 当量)、ヨウ化銅 (I) (1 3 1 mg、 0 . 6 8 7 mmol、 0 . 1 当量)、次いでトリエチルアミン (6 . 8 7 mL、 4 9 . 3 mmol、 7 . 1 8 当量) を加えた。反応物を 7 5 で約 2 時間撹拌した。反応物を室温に冷却し、固体を濾別し、T H F ですすいだ。溶液を、フリーザーに 5 日間置いた。乾燥するまで濃縮する。D C M を加え、沈殿物が形成される。沈殿物を濾過し、最低限の D C M ですすぐ。T L C は、p p t が主として生成物 (約 1 . 5 g の固体) を含有することを示す。ヘキサン (5 m L) 中の 1 0 % E t O A c で粉碎し、溶媒をピペットで除去し、T L C は、固体が生成物および液体が除去された出発材料 - ブロミドおよびいくつかのベースライン不純物を含有することを示す。さらなるヘキサン (5 m L) 中の 1 0 % E t O A c を加え、3 0 分間撹拌し、濾過し、ヘキサン (5 m L) 中の 1 0 % E t O A c ですすぎ、固体を乾燥させた。9 0 0 m g の粗メチル 4 ' - (((1 , 2 - t r a n s) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) エチニル) ビフェニル - 4 - カルボキシレートを得た。1 H NMR (D M S O - d 6) : 0 . 8 2 - 0 . 8 5 (m, 2 H), 1 . 3 5 - 1 . 4 3 (m, 2 H), 3 . 2 3 - 3 . 2 9 (m, 1 H), 3 . 4 0 - 3 . 4 2 (m, 1 H), 3 . 8 4 (s, 3 H), 4 . 6 5 - 4 . 6 7 (t, 1 H), 7 . 4 3 - 7 . 4 5 (d, 2 H), 7 . 6 7 - 7 . 7 0 (d, 2 H), 7 . 8 0 - 7 . 8 2 (d, 2 H), 7 . 9 9 - 8 . 0 1 (d, 2 H)。

【 0 2 1 5 】

【化 1 2】



10

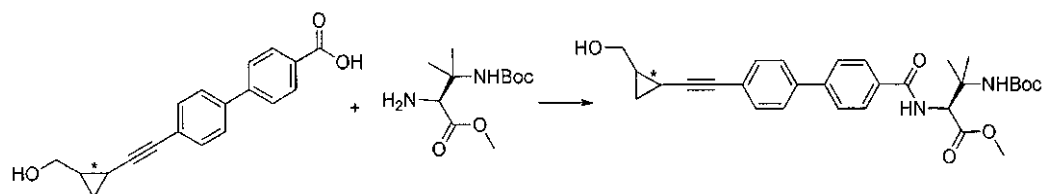
【0 2 1 6】

メチル 4' - (((1 , 2 - *trans*) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) エチニル) ビフェニル - 4 - カルボキシレート (900 mg 、 2.94 mmol 、 1.0 当量) を、メタノール (5 mL) 、 DMF (2 mL) 、 および THF (5 mL) に溶解した。室温で 1.0 M の NaOH (4.41 mL 、 4.407 mmol 、 1.5 当量) を加えた。反応物を 4 日間撹拌した。反応物を濃縮し、MeOH および THF を除去し、6 N の HCl (約 5 mL) で約 3 の pH に酸性化した。EtOAc (3 × 50 mL) で抽出し、有機層を合わせ、飽和 NaCl で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄) 、濾過し、濃縮した。890 mg の 4' - (((1 , 2 - *trans*) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) エチニル) ビフェニル - 4 - カルボン酸を得た。¹H NMR (DMSO-*d*₆) : 0.79 - 0.88 (m , 2 H) , 1.34 - 1.44 (m , 2 H) , 3.22 - 3.26 (m , 1 H) , 3.40 - 3.44 (m , 1 H) , 7.42 - 7.44 (d , 2 H) , 7.66 - 7.68 (d , 2 H) , 7.76 - 7.78 (d , 2 H) , 7.97 - 7.99 (d , 2 H) , 8.10 (s , 1 H) 。

20

【0 2 1 7】

【化 1 3】



30

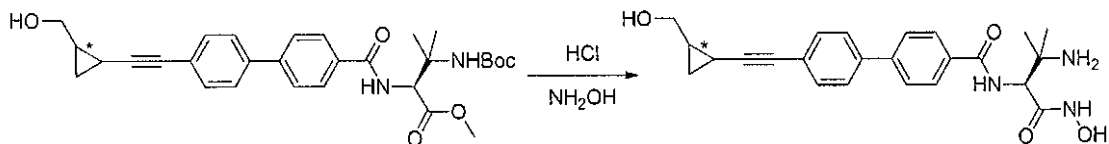
【0 2 1 8】

(S) - メチル 2 - アミノ - 3 - (*tert* - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノエート (150 mg 、 0.609 mmol 、 1.0 当量) および 4' - (((1 , 2 - *trans*) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) エチニル) ビフェニル - 4 - カルボン酸 (178 mg 、 0.609 mmol 、 1.0 当量) を、DMF (2 mL) に溶解した。これに、DIPEA (0.266 mL 、 1.523 mmol 、 2.5 当量) 、次いで HATU (278 mg 、 0.731 mmol 、 1.2 当量) を加えた。これを室温で約 48 時間撹拌した。反応物を 1 M のクエン酸および酢酸エチルに分配した。有機物を半飽和塩化ナトリウム、飽和炭酸水素ナトリウム、次いで飽和塩化ナトリウムで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、蒸発乾固させた。370 mg の粗 (S) - メチル 3 - (*tert* - ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - (4' - (((1 S , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) エチニル) ビフェニル - 4 - イルカルボキサミド) - 3 - メチルブタノエートを得た。LCMS M + 1、予測値 = 521.3、観測値 = 521.3。

40

【0 2 1 9】

【化 1 4】



【 0 2 2 0 】

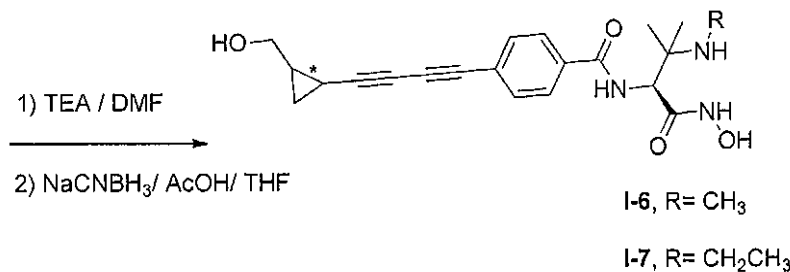
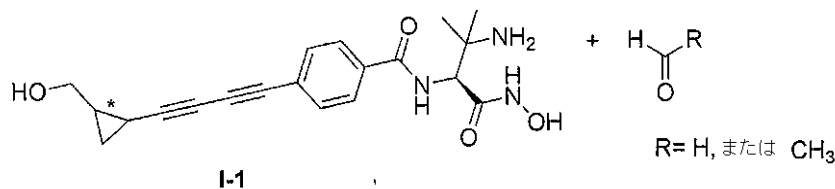
(S) - メチル - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - (4' - ((1, 2 - trans) - 2 - (ヒドロキシメチル)シクロプロピル)エチニル)ビフェニル - 4 - イルカルボキサミド) - 3 - メチルブタノエート (粗製物) を、メタノール (1 mL) に溶解した。室温でジオキサン (1.283 mL、5.13 mmol、8.43 当量) 中の 4.0 M の HCl を加えた。反応は、90 分後に完了した (HPLC)。反応物を、ロータリーエバポレーター上で 0 にて濃縮した。これに、IPA (1 mL)、次いでヒドロキシルアミン溶液 (0.804 mL、12.18 mmol、20 当量) を加えた。フラスコを 4 で約 120 時間置いた。反応物をゴム状の塊に濃縮した (反応物を 0 で保持しながら)。これに、水 (3 mL) および ACN (0.5 mL) を加えた。0 である間に、TFA (3 mL) を使用して酸性化した。さらなる水 (1 mL) および ACN (1 mL) を加えた。RP HPLC (1' ' カラム、25 mL / 分、水 / ACN 中 0.1 % TFA、10 % B で平衡化) によって精製した。シリンジフィルター (2 x 6.5 mL) を使用して、1' ' カラム (10 mL / 分、5 % B) に充填した。1 分にわたり 25 mL / 分に傾斜させた。15 分間 10 % B、次いで 80 分にわたり 10 ~ 70 % B とし、生成物は 41 ~ 48 分で溶出した。所望の画分を合わせ、凍結し、凍結乾燥器上に置いた。105 mg の N - ((S) - 3 - アミノ - 1 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4' - ((1, 2 - trans) - 2 - (ヒドロキシメチル)シクロプロピル)エチニル)ビフェニル - 4 - カルボキサミド (I - 5)、TFA を得た。LCMS M + 1、予測値 = 422.2、観測値 = 422.2。1H NMR (DMSO - d6) : 0.80 - 0.88 (m, 2H), 1.27 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.36 - 1.44 (m, 2H), 3.21 - 3.29 (m, 1H), 3.40 - 3.45 (m, 1H), 4.65 - 4.71 (m, 2H), 7.44 - 7.46 (d, 2H), 7.68 - 7.71 (d, 2H), 7.79 - 7.81 (d, 2H), 7.97 - 7.99 (d, 2H), 8.46 - 8.48 (d, 1H), 9.22 (s, 1H), 11.21 (br, 1H)。

【 0 2 2 1 】

E. N - ((S) - 1 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - メチル - 3 - (メチルアミノ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4 - ((1, 2 - trans) - 2 - (ヒドロキシメチル)シクロプロピル)ブタ - 1, 3 - ジイニル)ベンズアミド (I - 6) および N - ((S) - 1 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4 - ((1, 2 - trans) - 2 - (ヒドロキシメチル)シクロプロピル)ブタ - 1, 3 - ジイニル)ベンズアミド (I - 7) の合成

【 0 2 2 2 】

【化 1 5】



10

【0223】

250 mL の丸底フラスコ中に、DMF (20 mL) 中の N - ((S) - 3 - アミノ - 1 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4 - (((1 , 2 - trans) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジエニル) ベンズアミド (I - 1) (1 . 2 g 、 3 . 2 5 mmol) 、トリエチルアミン (2 mL 、 1 4 . 3 5 mmol) 、およびホルムアルデヒド (0 . 2 g 、 6 . 6 6 mmol) を加え、黄色の溶液を得た。反応混合物を 3 時間撹拌した。過剰なホルムアルデヒドを n - ブチルアミン (2 mL) でクエンチした。シアノ水素化ホウ素ナトリウム (5 7 0 mg 、 1 4 . 3 mmol) および酢酸 (4 mL) を、室温で 0 にて加えた。反応混合物を、LCMS によってチェックした。溶媒を除去した後、生成物を HPLC によって精製し、4 4 0 mg の N - ((S) - 1 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - メチル - 3 - (メチルアミノ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4 - (((1 , 2 - trans) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジエニル) ベンズアミド (I - 6) を得た。LC - MS (M + 1) 3 8 4 ; 化学式 : C₂₁H₂₅N₃O₄ 、正確な質量 : 3 8 3 . 1 8 。¹H NMR (DMSO - d₆) , TFA 塩 : 0 . 8 8 (m , 2 H) 1 . 3 0 (s , 3 H) , 1 . 3 5 (s , 3 H) , 1 . 4 4 (m , 1 H) , 2 . 5 1 (s , H) , 3 . 3 9 (m , 1 H) , 3 . 4 1 (m , 1 H) , 4 . 7 (br . d , 1 H) , 4 . 8 4 (d , 1 H) , 7 . 5 8 (d , 2 H) , 7 . 9 1 (d , 2 H) , 8 . 5 1 (br . m , 1 NH) 8 . 6 4 (d , 1 NH) , 9 . 2 3 (s , NH) . 1 1 . 1 7 (s , OH) 。

20

30

【0224】

250 mL の丸底フラスコに、DMF (20 mL) 中の N - ((S) - 3 - アミノ - 1 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4 - (((1 , 2 - trans) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジエニル) ベンズアミド (I - 1) (1 g 、 2 . 7 1 mmol) 、トリエチルアミン (0 . 3 7 7 mL 、 2 . 7 1 mmol) 、およびアセトアルデヒド (0 . 1 1 9 g 、 2 . 7 1 mmol) を加え、黄色の溶液を得た。反応混合物を 3 時間撹拌した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム (5 7 0 mg 、 1 4 . 3 mmol) および酢酸 (2 mL) を、室温で加えた。反応混合物を、LCMS によってチェックした。反応混合物を濃縮し、生成物を HPLC によって精製し、6 4 2 mg の N - ((S) - 1 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4 - (((1 , 2 - trans) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジエニル) ベンズアミド (I - 7) を得た。LC - MS (M + 1) 3 9 8 ; 化学式 : C₂₂H₂₇N₃O

40

50

4、正確な質量：397.20。1HNMR (DMSO-d6), TFA塩：0.85 (m, 2H), 1.14 (t, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.44 (m, 1H), 2.96 (br.m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 4.64 (br.d, 1H), 4.85 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.92 (d, 2H), 8.59 (br.m, 1NH), 8.45 (br.t, 1NH), 9.23 (s, NH), 11.15 (s, OH)。

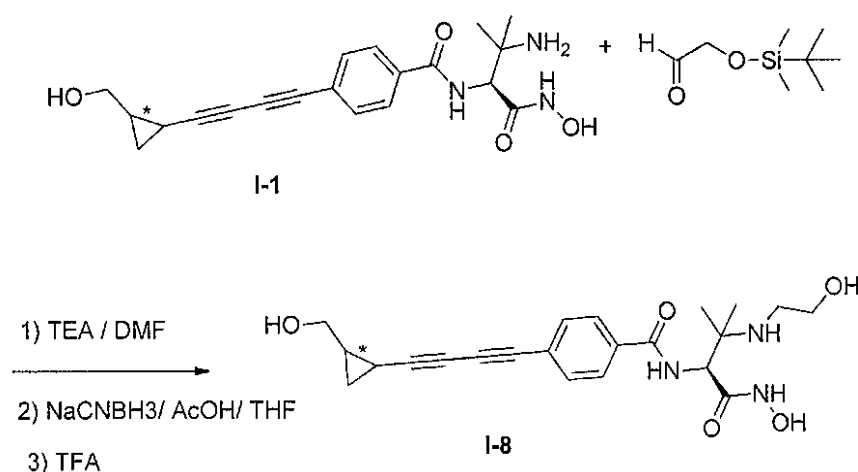
【0225】

F.N-(S)-1-(ヒドロキシアミノ)-3-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)-4-((1,2-trans)-2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)ブタ-1,3-ジニル)ベンズアミド(I-8)の合成

10

【0226】

【化16】



20

【0227】

250 mLの丸底フラスコ(t = g)に、DMF(20 mL)中のN-(S)-3-アミノ-1-(ヒドロキシアミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)-4-((1,2-trans)-2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)ブタ-1,3-ジニル)ベンズアミド(1 g、2.71 mmol)、およびトリエチルアミン(0.377 mL、2.71 mmol)を加え、黄色の溶液を得た。2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)アセトアルデヒド(0.494 g、2.83 mmol)を加えた。反応混合物を18時間攪拌し、乾燥するまで濃縮した。残渣をTHF(15 mL)および酢酸(2 mL)に溶解し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(600 mg、15 mmol)を室温に加えた。反応混合物を、LCMSによってチェックした。室温で2時間攪拌した後、TFA(5 mL)を加え、さらに3時間攪拌した。反応の完了をLCMSによって確認し、反応物を濃縮し、生成物をHPLC上で精製し、370 mgのN-(S)-1-(ヒドロキシアミノ)-3-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)-4-((1,2-trans)-2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)ブタ-1,3-ジニル)ベンズアミド(I-8)を得た。LC-MS(M+1)414; 化学式: C₂₂H₂₇N₃O₅、正確な質量: 413.20; 1HNMR (DMSO-d6), TFA塩: 0.88 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.44 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 4.64 (br.d, 1H), 4.90 (d, 1H), 5.25 (br.s, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.91 (d, 2H), 8.59 (br.m, 1NH), 8.71 (d, 1NH), 9.26 (s, NH), 11.19 (s, OH)。

30

40

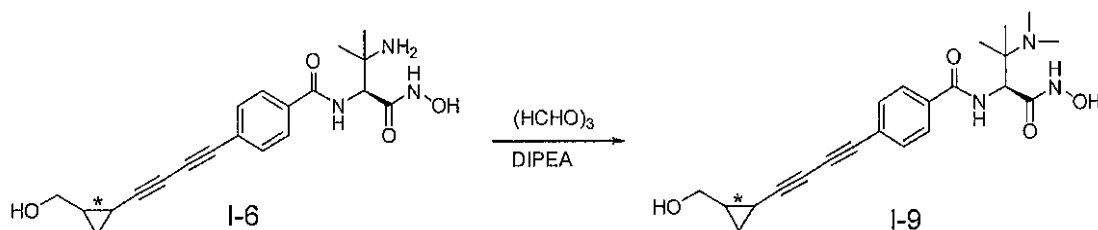
50

【0228】

G . N - ((S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4 - (((1 , 2 - t r a n s) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド (I - 9) の合成

【0229】

【化17】



10

【0230】

N - ((S) - 3 - アミノ - 1 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4 - ((2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド (300 mg、0.81 mmol) を N , N - ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解し、パラホルムアルデヒド (732 mg、8.1 mmol、10 当量) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0.56 mL、3.3 mmol、4 当量) で室温にて 16 時間処理した。トリフルオロ酢酸 (1.3 mL、16.2 mmol、20 当量) およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (101 mg、1.6 mmol、2 当量) を導入した。

20

【0231】

粗材料を逆相 HPLC によって精製し、所望の画分をプールし、凍結乾燥し、N - ((S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4 - (((1 , 2 - t r a n s) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミドをそのトリフルオロ酢酸塩 (白色の固体、2.9 mg、5.3 μmol、0.7%) として得た。質量分析データ：予測値 (M + 1) : 398.5、観測値：398.2。プロトン NMR (400 MHz, dms o - d 6) : 11.16 (s, 1H), 9.25 (b r s, 1H), 9.05 (b r s, 1H), 8.68 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 7.94 (d d, 2H, J = 1.6, 8.0 Hz), 7.59 (d d, 2H, J = 1.8, 8.2 Hz), 5.06 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 3.4 (水でピークが不明瞭), 3.21 (d d, 1H, J = 5.2, 11.2 Hz), 2.75 (d, 3H, J = 5.6 Hz), 2.73 (d, 3H, J = 5.2 Hz), 1.48 (s, 3H), 1.39 - 1.45 (m, 2H), 1.28 (s, 3H), 0.85 - 0.91 (m, 2H)。

30

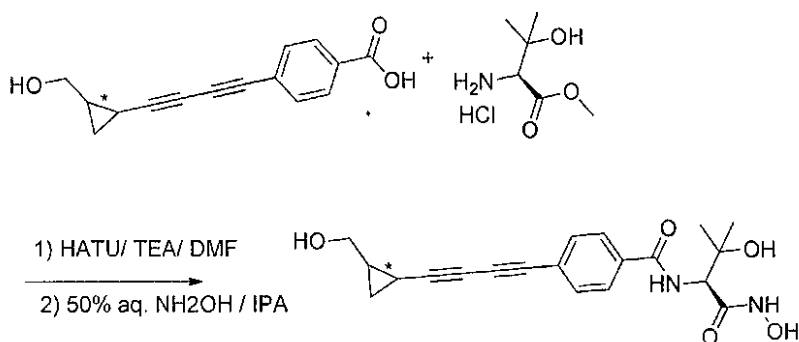
40

【0232】

H . N - ((S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4 - (((1 , 2 - t r a n s) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド (I - 10) の合成

【0233】

【化 18】



10

【0234】

撈拌した4-((1,2-trans)-2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)ブタ-1,3-ジニル)安息香酸(750mg、3.12mmol)、HATU(570mg、1.5mmol)およびDIEA(3.4ml、過剰量)のDMF(30ml)溶液に室温で、(S)-メチル2-アミノ-3-ヒドロキシ-3-メチルブタノエート塩酸塩(402mg、1.5mmol)を加えた。反応混合物を周囲温度で1時間撈拌し、続いて水(50ml)によって希釈した。溶液を酢酸エチル(100ml×3)およびブライン(20ml)で抽出した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、蒸発させた。このように得られた生成物(1.3g)をIPA(20mL)に溶解し、NH₂OH(10mL、過剰量)で処理し、室温で3日間撈拌した。過剰な溶媒を除去し、粗生成物を逆相HPLC上で精製し、178mgのN-((S)-3-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシアミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)-4-((1,2-trans)-2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)ブタ-1,3-ジニル)ベンズアミド(I-10)を得た。LC-MS(M+1)371;化学式:C₂₀H₂₂N₂O₅、正確な質量:370.15。1HNMR(DMSO-d₆), : 0.88(m, 2H), 1.11(s, 3H), 1.16(s, 3H), 1.44(m, 1H), 3.20(m, 1H), 3.40(m, 2H), 4.34(d, 1H), 4.84(d, 1H), 7.58(d, 2H), 7.84(d, 2H), 7.6(d, 1NH), 8.88(br.s, NH), 10.57(s, OH)。

20

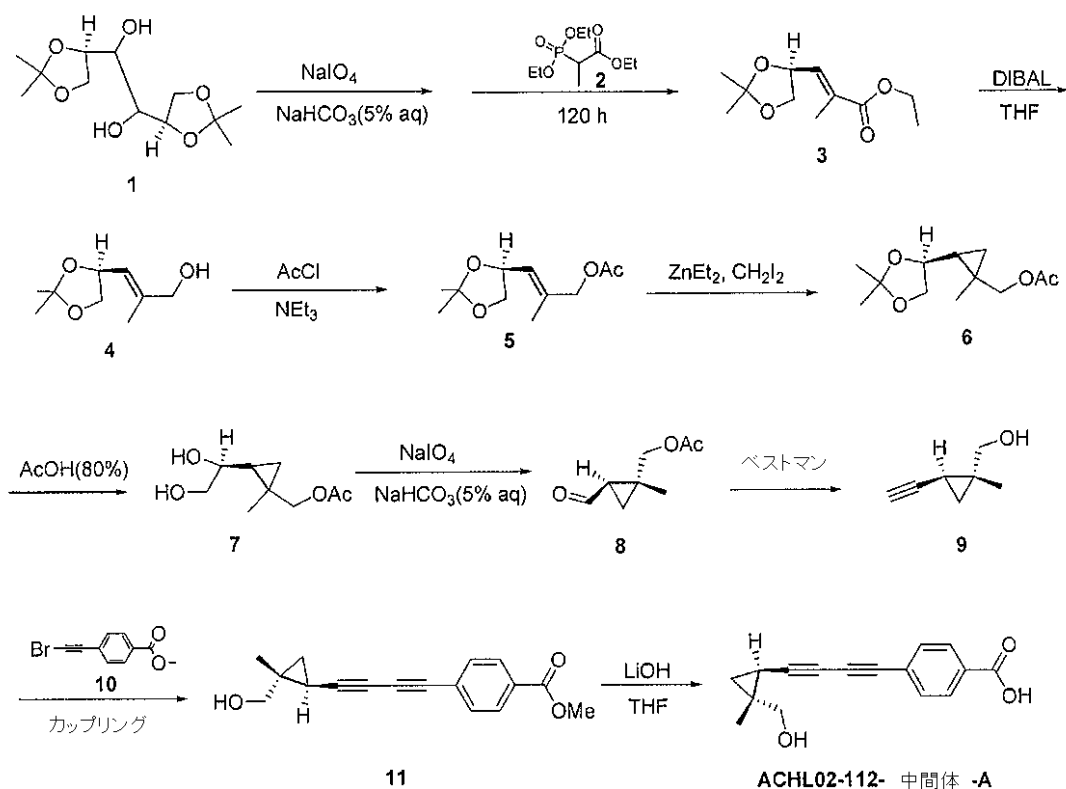
30

【0235】

I. N-((S)-3-アミノ-1-(ヒドロキシアミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)-4-((1S,2R)-2-(ヒドロキシメチル)-2-メチルシクロプロピル)ブタ-1,3-ジニル)ベンズアミド(I-11)の合成

【0236】

【化 1 9】



【 0 2 3 7】

(S, E) - エチル 3 - (2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) - 2 - メチルアクリレート (3)

【 0 2 3 8】

【数 2 4】

試薬	MW	Eq.	mmol	g. mL
化合物1	262.30	1	49.6	13.0g
NaIO ₄	213.89	1.2	59.5	12.7 g
化合物2	238.22	2	99.2	23.0 g
K ₂ CO ₃	138.15	2.1	103.6	14.3 g
NaHCO ₃ (5% aq)				60 mL

30

【 0 2 3 9】

撈拌した D - マンニールジアセトニド 1 (13 . 0 g 、 49 . 6 mmol) の炭酸水素ナトリウム (5 % aq 、 60 ml) 溶液に、過ヨウ素酸ナトリウムの飽和溶液 (12 . 74 g 、 59 . 5 mmol) を室温にて滴下で添加した。添加すると、混合物の撈拌を室温で 2 時間続けた。次いで、エチル 2 - (ジエトキシホスホリル) プロパノエート 2 (23 . 0 g 、 99 . 2 mmol) 、続いて炭酸カリウム (14 . 3 g 、 103 . 6 mmol) を加え、混合物の撈拌を室温でさらに 120 時間続けた。混合物を 500 ml の水に加え、EtOAc (300 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、次いでクロマトグラフ (PE : EA (30 / 1)) にか、所望の化合物 3 (5 . 5 g) を無色の油 (収率 : 51 . 8 %) として得た。

40

【 0 2 4 0】

(S, E) - 3 - (2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) - 2 - メチ

50

ルプロパ - 2 - エン - 1 - オール (4)

【 0 2 4 1 】

【 数 2 5 】

試薬	MW	Eq.	mmol	g, mL
化合物3	214.26	1	25	5.35 g
DIBALH	トルエン中1M	2	50	50 mL
THF				150 mL

10

【 0 2 4 2 】

(S , E) - エチル 3 - (2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) - 2 - メチルアクリレート 3 (5 . 3 5 g , 5 m m o l) の T H F (1 5 0 m l) 溶液に、アルゴン下で 0 にて D I B A L - H (5 0 m L , 5 0 m m o l) の溶液を滴下で添加した。添加すると、混合物の撹拌を 0 で 3 時間続けた。T L C によって化合物 3 が殆ど残っていないことが示されたとき、反応物を 3 0 m l のアンモニア水でクエンチし、3 0 0 m l のジクロロメタンと共にさらに 1 時間撹拌した。混合物を濾過し、残渣を T H F で洗浄し、合わせた有機層を乾燥させ、濃縮し、粗製物 4 を得て、これをシリカゲルカラム (P E : E A = 1 0 : 1 ~ 5 : 1) によって精製し、無色の油として 3 . 0 g の化合物 4 を得た。収率 : 7 0 % 。

20

【 0 2 4 3 】

(S , E) - 3 - (2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) - 2 - メチルアリルアセテート (5)

【 0 2 4 4 】

【 数 2 6 】

試薬	MW	Eq.	mmol	g, mL
化合物4	172.22	1	17	2.92 g
NEt ₃	101.19	2.5	42.5	4.3 g
AcCl	78.5	2	34	2.7 g
THF				100 mL

30

【 0 2 4 5 】

(S , E) - 3 - (2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) - 2 - メチルプロパ - 2 - エン - 1 - オール 4 (2 . 9 2 g , 1 7 m m o l) の T H F (1 0 0 m l) 溶液に、トリエチルアミン (4 . 3 g , 4 2 . 5 m m o l) を加えた。次いで、アルゴン下で 0 にて塩化アセチル (2 . 7 g , 3 4 m m o l) を滴下で添加した。添加すると、混合物の撹拌を 0 で 3 時間続けた。T L C によって化合物 4 が殆ど残っていないことが示されたとき、反応物を 1 5 0 m l の水に注いだ。E t O A c (5 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、次いでクロマトグラフ (P E : E A (1 0 / 1)) につけ、所望の化合物 5 (3 . 4 g) を無色の油 (収率 : 8 9 %) として得た。

40

【 0 2 4 6 】

((t r a n s) - 2 - ((S) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) - 1 - メチルシクロプロピル) メチルアセテート (6)

【 0 2 4 7 】

【数 2 7】

試薬	MW	Eq.	mol	g. mL
化合物5	214.26	1	15	3.2 g
Et ₂ Zn	ヘキサン中1M	5	75	75 mL
CH ₂ I ₂	267.84	10	150	40 g
ヘキサン				200 mL

10

【0 2 4 8】

(S, E) - 3 - (2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) - 2 - メチルアリルアセテート 5 (3.2 g, 15 mmol) のヘキサン (200 mL) 溶液に、アルゴン下で - 20 にジエチル亜鉛 (ヘキサン中 1 M、75 mL) を少しずつ加えた。添加の後、- 20 未満で強く撹拌しながらジヨードメタン (40 g, 150 mmol) を滴下で添加した。混合物の撹拌を - 20 未満でさらに 8 時間続け、室温に温め、さらに 8 時間撹拌を続けた。反応混合物を 100 mL の冷たい NH₄Cl 水溶液でクエンチし、次いでエーテル (100 mL × 5) で抽出した。合わせた有機層をチオ硫酸ナトリウム水溶液、水、ブラインで洗浄し、次いで乾燥させ、濃縮し、粗製物 6 を得て、これをシリカゲルカラム (PE : EA = 30 : 1 ~ 20 : 1) によって精製し、6 (3.0 g) を無色の油として得た。収率 : 88 %。

20

【0 2 4 9】

((trans) - 2 - ((S) - 1, 2 - ジヒドロキシエチル) - 1 - メチルシクロプロピル) メチルアセテート (7)

【0 2 5 0】

【数 2 8】

試薬	MW	Eq.	mol	g. mL
化合物6	228.28	1	13	2.97 g
AcOH(80%)				30 mL

30

【0 2 5 1】

30 mL の 80 % 酢酸中の ((trans) - 2 - ((S) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) - 1 - メチルシクロプロピル) メチルアセテート 6 (2.97 g, 13 mmol) の混合物の撹拌を室温で 15 時間続けた。TLC によって 6 が殆ど残っていないことが示されたとき、混合物を 300 mL の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に滴下で添加した。次いで、ジクロロメタン (200 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮し、粗製物 7 を得て、シリカゲルカラム (PE : EA = 3 : 1 ~ 1 : 1) によって精製し、化合物 7 (1.5 g) を無色の油として得た。収率 : 62 %。

40

【0 2 5 2】

((trans) - 2 - ホルミル - 1 - メチルシクロプロピル) メチルアセテート (8)

【0 2 5 3】

【数 29】

試薬	MW	Eq.	mmol	g, mL
化合物7	188.22	1	7.5	1.41 g
NaIO ₄	213.89	1.2	9	1.93 g
NaHCO ₃ (5% aq)				20 mL

【0254】

10

撈拌した((trans)-2-((S)-1,2-ジヒドロキシエチル)-1-メチルシクロプロピル)メチルアセテート7(1.41 g、7.5 mmol)の炭酸水素ナトリウム(5% aq)(20 mL)溶液に、過ヨウ素酸ナトリウムの飽和溶液(1.93 g、9 mmol)を室温にて滴下で添加した。添加すると、混合物の撈拌を室温で2時間続けた。TLCによって7が殆ど残っていないことが示されたとき、混合物を50 mLの水に加え、EtOAc(100 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、次いでクロマトグラフ(PE:EA(20/1))にかけ、所望の化合物8(1.0 g)を無色の油(収率:85%)として得た。

【0255】

((trans)-2-エチニル-1-メチルシクロプロピル)メタノール(9)

20

【0256】

【数 30】

試薬	MW	Eq.	mmol	g, mL
化合物8	156.08	1	5	780 mg
ベストマン試薬	192.11	1.5	7.5	1.44 g
K ₂ CO ₃	138.46	3	15	2.07 g
CH ₃ OH				15 mL

30

【0257】

((trans)-2-ホルミル-1-メチルシクロプロピル)メチルアセテート8(780 mg、5 mmol)のメタノール(15 mL)溶液に、ベストマン試薬(1.44 g、7.5 mmol)および炭酸カリウム(2.07 g、15 mmol)を加え、混合物の撈拌を室温で5時間続けた。TLCによって8が殆ど残っていないことが示されたとき、反応混合物を水(20 mL)で希釈した。エーテル(20 mL×3)で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ、濃縮し、粗製物9を得て、これをシリカゲルカラム(PE:Et₂O=10:1~5:1)によって精製し、9を無色の油(400 mg)として得た。収率:73%。

40

【0258】

メチル4-(((trans)-2-(ヒドロキシメチル)-2-メチルシクロプロピル)ブタ-1,3-ジイニル)ベンゾエート(11)

【0259】

【数 3 1】

試薬	MW	Eq.	mmol	g, mL
化合物9	110.17	1	3.6	400 mg
化合物10	239.07	1	3.6	870 mg
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	700.13	0.05	0.18	126 mg
CuI	190.23	0.1	0.36	68.4 mg
i-Pr ₂ NH	101.19	3	10.8	1.09 g
THF				20 mL

10

【0 2 6 0】

((t r a n s) - 2 - エチニル - 1 - メチルシクロプロピル) メタノール 9 (4 0 0 mg、3 . 6 m m o l)、Pd (P P h ₃) ₂ C l ₂ (1 2 6 mg、0 . 1 8 m m o l)、CuI (6 8 . 4 mg、0 . 3 6 m m o l)、D I P E A (1 . 0 9 g、1 0 . 8 m m o l) の T H F (2 0 m L) 溶液を、メチル 4 - (プロモエチニル) ベンゾエート 1 0 (8 7 0 mg、3 . 6 m m o l) でアルゴン下にて処理した。混合物の攪拌を室温で 5 時間続けた。T L C によって化合物 9 が殆ど残っていないことが示されたとき、溶媒を減圧下で除去し、残渣を水 (5 0 m L) で希釈し、ジクロロメタン (3 × 5 0 m L) で抽出し、有機層を乾燥させ、濃縮し、粗製物 1 1 を赤色の油として得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (P E : E A = 2 0 : 1 ~ 1 0 : 1) によって精製し、1 1 (4 3 0 mg) を黄色の固体として得た。収率 : 4 0 %。

20

【0 2 6 1】

4 - (((1 S , 2 R) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メチルシクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) 安息香酸 (A C H L 0 2 - 1 1 2 - 中間体 - A)

【0 2 6 2】

【数 3 2】

試薬	MW	Eq.	Mmol	g, mL
化合物11	268.31	1	1.5	400 mg
LiOH H ₂ O	40.10	4	6	240 mg
THF/ H ₂ O(V/V=4:1)				20 mL

30

【0 2 6 3】

攪拌したメチル 4 - (((t r a n s) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メチルシクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンゾエート 1 1 (4 0 0 mg、1 . 5 m m o l) の T H F (1 6 m l) 溶液に、水酸化リチウム一水和物 (2 4 0 mg、6 m m o l) の水 (4 m L) 溶液を加えた。添加すると、混合物の攪拌を室温で 1 5 時間続けた。L C M S によって化合物 1 1 が殆ど残っていないことが示されたとき、混合物を 5 0 m l の水に加えた。0 にて 1 M の H C l で pH を 3 . 0 に調節し、E t O A c (1 0 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、所望の化合物 (3 7 0 mg) を黄色の粉末として得た (収率 : 9 2 %)。L C M S : C P - 0 0 0 4 3 4 4 - 0 0 6 - 3 - 0 3 6 6 5 - L C M S A 0 3 5 (E S I) m / z = 2 5 5 (M + 1)。1 H N M R : C P - 0 0 0 4 3 4 4 - 0 0 6 - 3 (D M S O - d ₆ , 4 0 0 M H z) : 1 3 . 1 (s , 1 H) , 7 . 9 1 (d , J = 8 . 4 H z , 2 H) , 7 . 6 2 (d , J = 8 . 4 H z , 2 H) , 4 . 7 5 (s , 1 H) , 3 . 2 2 (m , 2 H) , 1 . 5 9 (m , 1 H) , 1 . 1 8 (s , 3 H) , 1 .

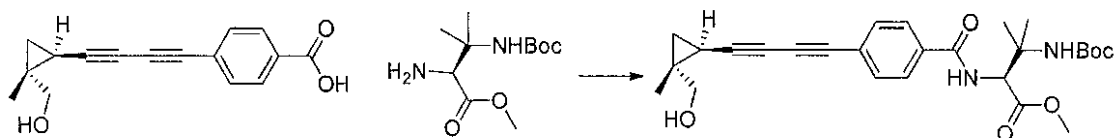
40

50

0.8 (m, 1H), 0.66 (m, 1H)。

【0264】

【化20】



【0265】

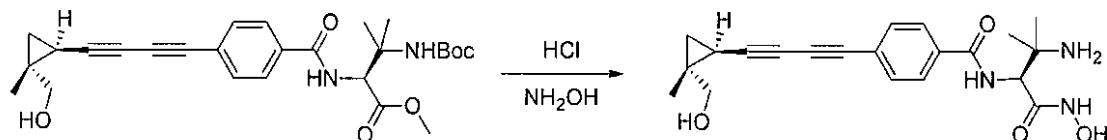
10

(S)-メチル2-アミノ-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノエート(347mg、1.408mmol、1.0当量)および4-((1S, 2R)-2-(ヒドロキシメチル)-2-メチルシクロプロピル)ブタ-1,3-ジニル)安息香酸(358mg、1.408mmol、1.0当量)を、DMF(3mL)に溶解した。これに、DIPEA(0.615mL、3.52mmol、2.5当量)、次いでHATU(642mg、1.689mmol、1.2当量)を加えた。これを室温で約16時間撹拌した。反応物を1Mのクエン酸および酢酸エチルに分配した。有機物を半飽和塩化ナトリウム、飽和炭酸水素ナトリウム、次いで飽和塩化ナトリウムで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、蒸発乾固させた。912mgの粗(S)-メチル3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-(4-((1S, 2R)-2-(ヒドロキシメチル)-2-メチルシクロプロピル)ブタ-1,3-ジニル)ベンズアミド)-3-メチルブタノエートを得た。LCMS M+1、予測値=483.2、観測値=483.2。

20

【0266】

【化21】



30

【0267】

(S)-メチル-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-(4-((1S, 2R)-2-(ヒドロキシメチル)-2-メチルシクロプロピル)ブタ-1,3-ジニル)ベンズアミド)-3-メチルブタノエート(粗製物)を、メタノール(1mL)に溶解した。室温でジオキサン(2.97mL、11.86mmol、8.43当量)中の4.0MのHClを加えた。反応は60分後に完了した(HPLC)。反応物をロータリーエバポレーター上で0にて濃縮した。これに、IPA(2mL)、次いでヒドロキシルアミン溶液(1.859mL、28.1mmol、20当量)を加えた。フラスコを4で約40時間置いた。反応物をゴム状の塊に濃縮した(反応物を0で保持しながら)。これに、水(3mL)およびACN(0.5mL)を加えた。0である間に、TFA(3mL)を使用して酸性化した。さらなる水(1mL)およびACN(1mL)を加えた。RP HPLC(2'カラム、50mL/分、水/ACN中0.1%TFA、5%Bで平衡化)によって精製した。シリジフィルター(2x6.5mL)を使用して、2'カラム(10mL/分、5%B)に充填した。1分にわたり50mL/分に傾斜させた。66分にわたり5~30%Bとし、生成物は25%Bで溶出する。所望の画分を合わせ、凍結し、凍結乾燥器上に置いた。410mgのN-((S)-3-アミノ-1-(ヒドロキシアミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)-4-((1S, 2R)-2-(ヒドロキシメチル)-2-メチルシクロプロピル)ブタ-1,3-ジニル)ベンズアミド(I-11)、TFAを得た。LCMS M+1、予測値=384.2、

40

50

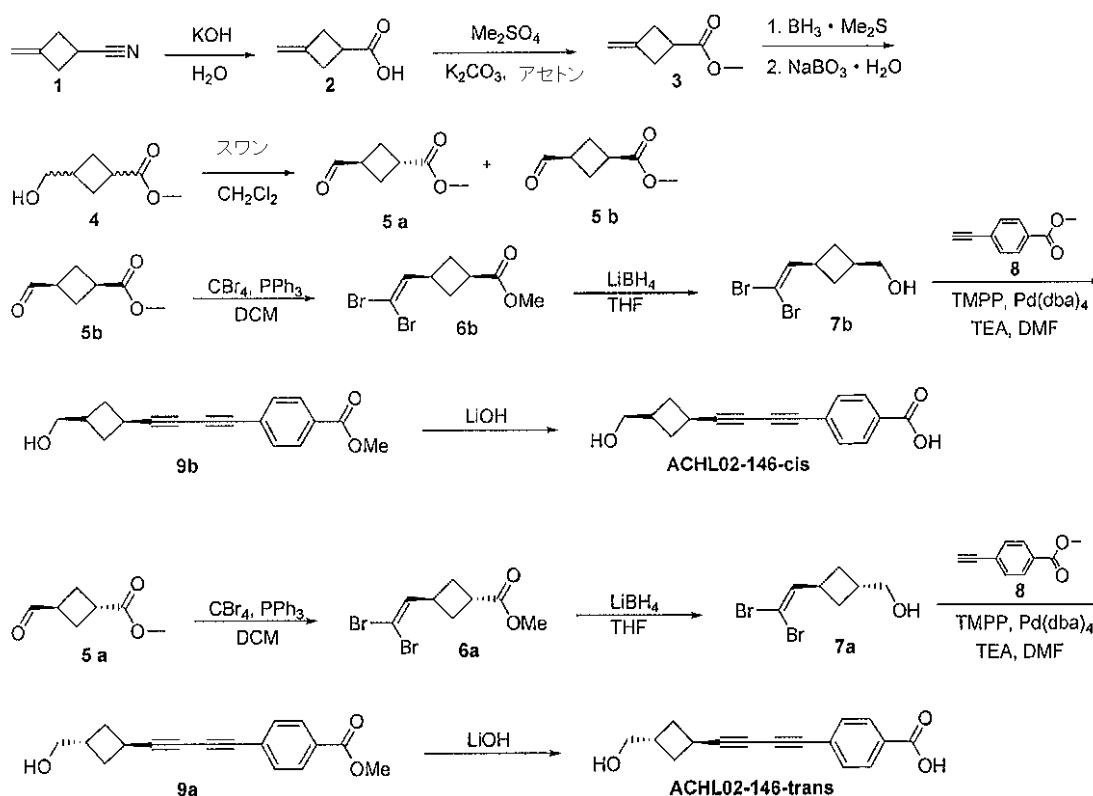
観測値 = 384.2。¹H NMR (DMSO-d₆) : 0.61 - 0.64 (t, 1H), 1.02 - 1.06 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.55 - 1.60 (m, 1H), 3.17 - 3.29 (m, 2H), 4.65 - 4.67 (d, 1H), 7.61 - 7.63 (d, 2H), 7.88 - 7.90 (d, 2H), 7.98 (s, 2H), 8.53 - 8.56 (d, 1H), 9.21 (br, 1H), 11.19 (s, 1H)。

【0268】

J. N - ((S) - 3 - アミノ - 1 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4 - ((1, 3 - cis) - 3 - (ヒドロキシメチル)シクロブチル)ブタ - 1, 3 - ジイニル)ベンズアミド (I - 12) および N - ((S) - 3 - アミノ - 1 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4 - ((1, 3 - trans) - 3 - (ヒドロキシメチル)シクロブチル)ブタ - 1, 3 - ジイニル)ベンズアミド (I - 13) の合成

【0269】

【化22】



【0270】

3 - メチレンシクロブタンカルボン酸 (2)

【0271】

【数33】

試薬	MW	Eq.	mol	g, mL
化合物1	93	1.0	0.3	27.9 g
KOH	56	5.0	1.5	84 g
EtOH				200mL
H ₂ O				200mL

10

20

30

40

50

【 0 2 7 2 】

3 - メチレンシクロブタンカルボニトリル 1 (2 7 . 9 g、0 . 3 m o l) のエタノール (2 0 0 m L) および水 (2 0 0 m L) 溶液を、水酸化カリウム (8 4 g、1 . 5 m o l) で処理した。このように得られた混合物を攪拌し、1 0 5 に 4 時間加熱した。エタノールを減圧下で除去した。残渣を 0 に冷却し、p H を 1 ~ 2 に調節し、次いで酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウム₄ 上で乾燥させ、濾過し、溶媒を除去した (3 0 . 2 g、収率 = 9 0 %)。

【 0 2 7 3 】

メチル 3 - メチレンシクロブタンカルボキシレート (3)

【 0 2 7 4 】

10

【 数 3 4 】

試薬	MW	Eq.	mol	g, mL
化合物2	112	1.0	0.260	29.12 g
Me ₂ SO ₄	126	1.2	0.312	39.312g
K ₂ CO ₃	138	2.0	0.520	70.2g
アセトン				500mL

【 0 2 7 5 】

20

3 - メチレンシクロブタンカルボン酸 2 (2 9 . 1 2 g、0 . 2 6 m o l)、炭酸カリウム (7 0 . 2 g、0 . 5 2 m o l)、アセトン (5 0 0 m L) および硫酸ジメチル (3 9 . 3 1 2 g、0 . 3 1 2 m o l) の混合物を、2 時間加熱還流させた。反応混合物を室温に冷却し、濾過した。溶媒を減圧下で除去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物を無色の油として得た (2 7 . 5 g、収率 = 8 4 %)。

【 0 2 7 6 】

メチル 3 - (ヒドロキシメチル) シクロブタンカルボキシレート (4)

【 0 2 7 7 】

【 数 3 5 】

30

試薬	MW	Eq.	mol	g, mL
化合物3	126	1.0	0.210	26.46g
BH ₃ THF (THF中1M)		0.3	0.070	70.0mL
THF				130mL
NaOH(3M)	40			30mL
H ₂ O ₂ (30%)	34	1.0	0.210	34.0g

【 0 2 7 8 】

40

乾燥した三口フラスコに、メチル 3 - メチレンシクロブタンカルボキシレート 3 (2 4 . 4 6 g、0 . 2 1 m o l) および乾燥 T H F (1 3 0 m l) をチャージし、- 1 0 に冷却し、次いでボラン - T H F 錯体 (7 0 . 0 m L) をシリンジによって滴下で添加した。このように得られた混合物を室温で 4 時間攪拌し、- 2 0 ~ - 1 0 に冷却した。メタノールを加え、1 5 分間攪拌した。水酸化ナトリウム (3 M、3 0 m L) および過酸化水素 (3 4 . 0 g、0 . 2 1 0 m o l) を順々に加えた。混合物を 2 時間攪拌し、飽和亜硫酸ナトリウム溶液 (1 0 0 m L) を加えた。反応混合物を水で希釈し、次いで酢酸エチルで抽出し、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (2 8 . 7 3 g、9 5 %) によって精製した。

【 0 2 7 9 】

50

(trans) - メチル 3 - ホルミルシクロブタンカルボキシレート (5a) および (cis) - メチル 3 - ホルミルシクロブタンカルボキシレート (5b)

【0280】

【数36】

試薬	MW	Eq.	mmol	g, mL
化合物4	144	1.0	69.4	10g
オキサリルジクロリド	128	2.0	139	17.8g
DMSO	78	4.0	278	21.7g
DCM				650mL
TEA	101	10.0	700	71g

10

【0281】

塩化オキサリル (17.8 g、139 mmol、2.0 当量) の CH_2Cl_2 (450 mL) 溶液に、ジクロロメタン (50 mL) 中の DMSO (21.7 g、278 mmol、4.0 当量) を -78 でゆっくりと加えた。30 分後、ジクロロメタン (150 mL) 中のメチル 3 - (ヒドロキシメチル) シクロブタンカルボキシレート 4 (10 g、69.4 mmol、1.0 当量) を -78 にて滴下で添加した。混合物を -78 でさらに 2 時間攪拌し、次いでトリエチルアミン (70 g、700 mmol、10.0 当量) を -78 で加えた。20 分後、混合物を室温に温め、飽和 NH_4Cl 水溶液を加えた。層を分離し、水層をジクロロメタン (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (硫酸ナトリウム)、濾過し、濃縮し、粗生成物を cis および trans 異性体の混合物として得た。精製を行ない、シリカカラムによって 5a (trans、3.1 g) および 5b (cis、2.9 g) を得た。

20

【0282】

(cis) - メチル 3 - (2, 2 - ジブロモビニル) シクロブタンカルボキシレート (6b)

【0283】

【数37】

30

試薬	MW	Eq.	mmol	g, mL
化合物5a	142	1.0	20.40	2.9g
PPh_3	262	4.0	81.80	21.41g
CBr_4	332	2.0	40.90	13.56g
DCM				200mL

【0284】

四臭化炭素 (13.56 g、40.89 mmol、2.0 当量) のジクロロメタン (40 mL) 溶液に、-20 未満にてアルゴン下でトリフェニルホスフィン (21.41 g、81.80 mmol、4.0 当量) のジクロロメタン (80 mL) 溶液を滴下で添加した。混合物の攪拌を -20 で 30 分間続け、次いで -78 に冷却した。80 mL のジクロロメタン中の (cis) - メチル 3 - ホルミルシクロブタンカルボキシレート 5b (2.9 g、20.40 mmol、1.0 当量) を滴下で添加し、-78 でさらに 1 時間攪拌を続けた。混合物を室温に温めた。反応混合物を、攪拌した 300 mL の PE に滴下で添加した。混合物を濾過し、残渣を PE で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、標的化合物を得て、これをシリカゲルカラムによって精製した (2.3 g、収率 = 37%)。

40

【0285】

50

((c i s) - 3 - (2 , 2 - ジブロモビニル) シクロブチル) メタノール (7 b)
 【 0 2 8 6 】
 【 数 3 8 】

試薬	MW	Eq.	mmol	g, mL
化合物 6b	298	1.0	8.4	2.5g
LiBH ₄	22	1.1	9.2	203mg
THF				10mL

10

【 0 2 8 7 】

THF (1 0 m L) に溶解した化合物 6 b (2 . 5 g 、 8 . 4 m m o l 、 1 . 0 当量) に、水素化ホウ素リチウム (2 0 3 m g) を 0 にて加えた。反応混合物の撹拌を室温で 3 時間続けた。水 (5 m L) を加え、酢酸エチルで抽出した。合わせた酢酸エチル層を乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製物を、シリカゲルカラム (P E : E A = 5 : 1) によって精製した (1 . 8 8 g 、 収率 = 8 3 %) 。

【 0 2 8 8 】

メチル 4 - (((c i s) - 3 - (ヒドロキシメチル) シクロブチル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンゾエート (9 b)

【 0 2 8 9 】

20

【 数 3 9 】

試薬	MW	Eq.	mmol	g, mL
化合物 7b	270	1.0	6.9	1.88g
化合物 8	160	1.4	9.7	1.56g
TMPP	352	0.04	0.28	98mg
Pd(dba) ₄	916	0.01	0.069	64mg
DMF				30mL
TEA	101	3.0	20.9	2.11g

30

【 0 2 9 0 】

乾燥 DMF (3 0 m L) 中の ((c i s) - 3 - (2 , 2 - ジブロモビニル) シクロブチル) メタノール 7 b (1 . 8 8 g 、 6 . 9 m m o l 、 1 . 0 当量) 、メチル 4 - エチニルベンゾエート 8 (1 . 5 6 g 、 9 . 7 m m o l 、 1 . 4 当量) 、トリ (4 - メチルフェニル) ホスフィン (9 8 m g 、 0 . 2 8 m m o l 、 0 . 0 4 当量) 、 P d (d b a) ₄ (6 4 m g 、 0 . 0 6 9 m m o l 、 0 . 0 1 当量) の混合物に、トリエチルアミン (2 . 1 1 g 、 2 0 . 9 m m o l 、 3 . 0 当量) を窒素雰囲気下にて加えた。反応混合物の撹拌を 8 0 で 1 5 時間続けた。LCMS によって反応をモニターした。反応混合物を N H ₄ C l 水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた酢酸エチル層を水、ブラインで洗浄し、乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させ、粗製物を得て、これをシリカゲルカラム (P E : E A = 5 : 1) によって精製した (4 5 0 m g 、 収率 = 2 4 %) 。

40

【 0 2 9 1 】

4 - (((c i s) - 3 - (ヒドロキシメチル) シクロブチル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) 安息香酸 (A C H L 0 2 - 1 4 6 - c i s)

【 0 2 9 2 】

【数 4 0】

試薬	MW	Eq.	mmol	g, mL
化合物9a	268	1.0	1.68	450mg
LiOH H ₂ O	42	4.0	6.72	282mg
THF				20mL

【0 2 9 3】

メチル 4 - ((c i s) - 3 - (ヒドロキシメチル) シクロブチル) ブタ - 1 , 3 - ジエニル) ベンゾエート 9 b (4 5 0 m g 、 1 . 0 当量) の T H F (2 0 0 m L) 溶液に、水酸化リチウム水和物 (2 8 2 m g 、 4 . 0 当量) を加え、次いで混合物を 2 5 ° で 5 時間反応させた。次いで、反応溶媒を除去し、3 N の H C l で P H 5 ~ 6 に中和し、酢酸エチルで抽出した。合わせた酢酸エチル層をブラインで洗浄し、乾燥させた。溶媒を蒸発させ、標的化合物 (4 0 0 m g 、 収率 = 9 4 %) を得た。

10

【0 2 9 4】

(t r a n s) - メチル 3 - (2 , 2 - ジブロモビニル) シクロブタンカルボキシレート (6 a)

【0 2 9 5】

【数 4 1】

20

試薬	MW	Eq.	Mmol	g, mL
化合物5a	142	1.0	16.90	2.4g
PPh ₃	262	4.0	67.60	17.7g
CBr ₄	332	2.0	33.80	11.2g
DCM				200mL

【0 2 9 6】

四臭化炭素 (1 1 . 2 g 、 3 3 . 8 0 m m o l 、 2 . 0 当量) のジクロロメタン (4 0 m L) 溶液に、- 2 0 ° 未満にてアルゴン下でトリフェニルホスフィン (1 7 . 7 g 、 6 7 . 6 0 m m o l 、 4 . 0 当量) のジクロロメタン (8 0 m L) 溶液を滴下で添加した。混合物の攪拌を - 2 0 ° で 3 0 分間続け、次いで - 7 8 ° に冷却した。8 0 m L のジクロロメタン中の (t r a n s) - メチル 3 - ホルミルシクロブタンカルボキシレート 5 a (2 . 4 g 、 1 6 . 9 0 m m o l 、 1 . 0 当量) を滴下で添加し、- 7 8 ° でさらに 1 時間攪拌を続けた。混合物を室温に温めた。反応混合物を、攪拌した 3 0 0 m L の P E に滴下で添加した。濾過し、残渣を P E で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、標的化合物を得て、これをシリカゲルカラムによって精製した (2 . 5 g 、 収率 = 5 0 %) 。

30

【0 2 9 7】

40

((t r a n s) - 3 - (2 , 2 - ジブロモビニル) シクロブチル) メタノール (7 a)

【0 2 9 8】

【数 4 2】

試薬	MW	Eq.	mmol	g, mL
化合物6a	298	1.0	8.4	2.5g
LiBH ₄	22	1.1	9.2	203mg
THF				10mL

【0 2 9 9】

THF (10 mL) に溶解した (trans) - メチル 3 - (2, 2 - ジブロモビニル) シクロブタンカルボキシレート 6a (2.5 g、8.4 mmol、1.0 当量) に、0 で水素化ホウ素リチウム (203 mg) を加えた。反応混合物の攪拌を室温で 3 時間続けた。水 (5 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。合わせた酢酸エチル層を乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製物を、シリカゲルカラム (PE : EA = 5 : 1) によって精製した (1.70 g、収率 = 75%)。

10

【0 3 0 0】

メチル 4 - ((trans) - 3 - (ヒドロキシメチル) シクロブチル) ブタ - 1, 3 - ジエニル) ベンゾエート (9a)

【0 3 0 1】

【数 4 3】

20

試薬	MW	Eq.	mmol	g, mL
化合物7a	270	1.0	6.3	1.70g
化合物8	160	1.4	8.8	1.41g
TMPP	352	0.04	0.25	89mg
Pd(dba) ₄	916	0.01	0.063	58mg
DMF				30mL
TEA	101	3.0	18.9	1.91g

30

【0 3 0 2】

乾燥 DMF (30 mL) 中の ((trans) - 3 - (2, 2 - ジブロモビニル) シクロブチル) メタノール 7a (1.70 g、6.3 mmol、1.0 当量)、化合物 8 (1.41 g、8.8 mmol、1.4 当量)、トリ (4 - メチルフェニル) ホスフィン (89 mg、0.25 mmol、0.04 当量)、Pd(dba)₄ (58 mg、0.063 mmol、0.01 当量) の混合物に、窒素下でトリエチルアミン (1.91 g、18.9 mmol、3.0 当量) を加えた。反応混合物の攪拌を 80 で 15 時間続けた。LCMS によって反応をモニターした。反応混合物を NH₄Cl 水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた酢酸エチル層を水、ブラインで洗浄し、乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させ、粗製物を得て、これをシリカゲルカラム (PE : EA = 5 : 1) によって精製した (550 mg、収率 = 33%)。

40

【0 3 0 3】

4 - ((trans) - 3 - (ヒドロキシメチル) シクロブチル) ブタ - 1, 3 - ジエニル) 安息香酸 (ACHL02 - 146 - trans)

【0 3 0 4】

【数 4 4】

試薬	MW	Eq.	mmol	g, mL
化合物9a	268	1.0	2.05	550mg
LiOH H ₂ O	42	4.0	8.21	345mg
THF				20mL

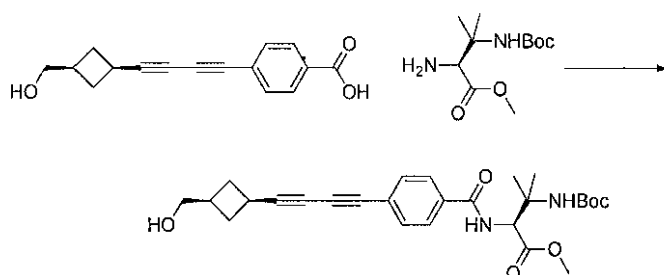
【0305】

メチル 4 - (((t r a n s) - 3 - (ヒドロキシメチル) シクロブチル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンゾエート 9 a (5 5 0 m g 、 1 . 0 当量) の T H F (2 0 m L) 溶液に、水酸化リチウム水和物 (3 4 5 m g 、 4 . 0 当量) を加え、次いで混合物を 2 5 で 5 時間反応させた。次いで、反応溶媒を除去し、3 N の H C l で p H 5 ~ 6 に中和し、酢酸エチルで抽出した。合わせた酢酸エチル層をブラインで洗浄し、乾燥させた。溶媒を蒸発させ、標的化合物 (3 4 0 m g 、 収率 = 6 5 %) を得た。

10

【0306】

【化 2 3】



20

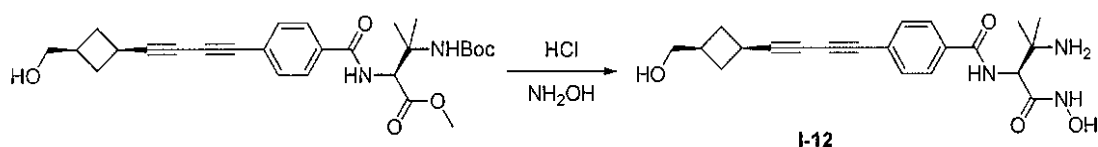
【0307】

(S) - メチル 2 - アミノ - 3 - (t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノエート (3 8 7 m g 、 1 . 5 7 3 m m o l 、 1 . 0 当量) および 4 - (((1 , 3 - c i s) - 3 - (ヒドロキシメチル) シクロブチル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) 安息香酸 (4 0 0 m g 、 1 . 5 7 3 m m o l 、 1 . 0 当量) を、D M F (3 m L) に溶解した。これに、D I P E A (0 . 6 8 7 m L 、 3 . 9 3 m m o l 、 2 . 5 当量) 、次いで H A T U (7 1 8 m g 、 1 . 8 8 8 m m o l 、 1 . 2 当量) を加えた。これを室温で約 1 6 時間撹拌した。反応物を 1 M のクエン酸および酢酸エチルに分配した。有機物を半飽和塩化ナトリウム、飽和炭酸水素ナトリウム、次いで飽和塩化ナトリウムで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、蒸発乾固させた。1 . 0 3 5 g の粗 (S) - メチル 3 - (t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - (4 - (((1 , 3 - c i s) - 3 - (ヒドロキシメチル) シクロブチル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド) - 3 - メチルブタノエートを得た。L C M S M + 1 、 予測値 = 4 8 3 . 2 、 観測値 = 4 8 3 . 2 。

30

【0308】

【化 2 4】



I-12

40

【0309】

(S) - メチル 3 - (t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - (4 - (((1 ,

50

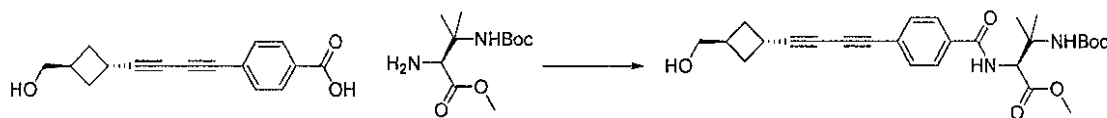
3 - c i s) - 3 - (ヒドロキシメチル) シクロブチル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド) - 3 - メチルブタノエート (粗製物) を、メタノール (1 m L) に溶解した。室温でジオキサン (3 . 3 m L 、 1 3 . 2 6 m m o l 、 8 . 4 3 当量) 中の 4 . 0 M の H C l を加えた。反応は 6 0 分後に完了した (H P L C) 。反応物を、ロータリーエバポレーター上で 0 にて濃縮した。これに、I P A (2 m L) 、次いでヒドロキシルアミン溶液 (2 m L 、 3 1 . 5 m m o l 、 2 0 当量) を加えた。フラスコを 4 で 2 4 時間置いた。反応物をゴム状の塊に濃縮した (反応物を 0 で保持しながら) 。これに、水 (3 m L) および A C N (0 . 5 m L) を加えた。0 である間に、T F A (3 m L) を使用して酸性化する。さらなる水 (1 m L) および A C N (1 m L) を加えた。R P H P L C (2 ' ' カラム、5 0 m L / 分、水 / A C N 中 0 . 1 % T F A 、 5 % B で平衡化) によって精製した。シリンジフィルター (2 x 6 m L) を使用して、2 ' ' カラム (1 0 m L / 分、5 % B) に充填する。1 分にわたり 5 0 m L / 分に傾斜させる。5 5 分にわたり 5 ~ 3 5 % B とし、生成物は 2 4 . 5 ~ 2 6 % B で溶出した。所望の画分を合わせ、凍結し、凍結乾燥器上に置いた。4 6 0 m g の N - ((S) - 3 - アミノ - 1 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4 - (((1 , 3 - c i s) - 3 - (ヒドロキシメチル) シクロブチル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド、T F A を得た。L C M S M + 1 、予測値 = 3 8 4 . 2 、観測値 = 3 8 4 . 2 。¹H N M R (D M S O - d 6) : 1 . 2 5 (s , 3 H) , 1 . 3 0 (s , 3 H) , 1 . 8 1 - 1 . 8 8 (m , 2 H) , 2 . 2 3 - 2 . 3 4 (m , 3 H) , 3 . 0 8 - 3 . 1 5 (m , 1 H) , 3 . 3 0 - 3 . 3 1 (d , 1 H) , 4 . 5 4 (b r , 1 H) , 4 . 6 5 - 4 . 6 7 (d , 1 H) , 7 . 6 1 - 7 . 6 4 (d , 2 H) , 7 . 8 9 - 7 . 9 1 (d , 2 H) , 7 . 9 9 (s , 2 H) , 8 . 5 4 - 8 . 5 6 (d , 1 H) , 9 . 2 2 (b r , 1 H) , 1 1 . 2 0 (s , 1 H) 。

10

20

【 0 3 1 0 】

【 化 2 5 】



30

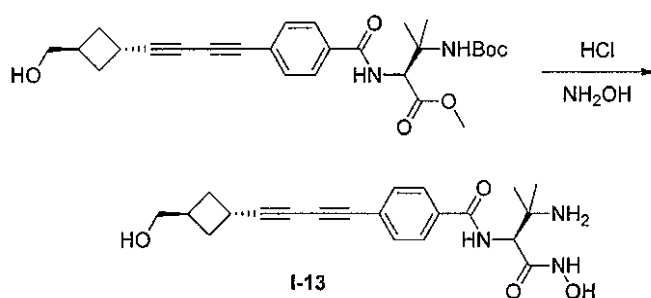
【 0 3 1 1 】

(S) - メチル 2 - アミノ - 3 - (t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノエート (3 2 9 m g 、 1 . 3 7 7 m m o l 、 1 . 0 当量) および 4 - (((1 , 3 - t r a n s) - 3 - (ヒドロキシメチル) シクロブチル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) 安息香酸 (3 4 0 m g 、 1 . 3 7 7 m m o l 、 1 . 0 当量) を、D M F (3 m L) に溶解した。これに、D I P E A (0 . 5 8 4 m L 、 3 . 3 4 m m o l 、 2 . 5 当量) 、次いで H A T U (6 1 0 m g 、 1 . 6 0 5 m m o l 、 1 . 2 当量) を加えた。これを室温で約 1 6 時間攪拌した。反応物を 1 M のクエン酸および酢酸エチルに分配した。有機物を半飽和塩化ナトリウム、飽和炭酸水素ナトリウム、次いで飽和塩化ナトリウムで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、蒸発乾固させた。9 9 0 m g の粗 (S) - メチル 3 - (t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - (4 - (((1 , 3 - t r a n s) - 3 - (ヒドロキシメチル) シクロブチル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド) - 3 - メチルブタノエートを得た。L C M S M + 1 、予測値 = 4 8 3 . 2 、観測値 = 4 8 3 . 2 。

40

【 0 3 1 2 】

【化 2 6】



10

【0313】

(S) - メチル - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - (4 - ((1, 3 - trans) - 3 - (ヒドロキシメチル)シクロブチル)ブタ - 1, 3 - ジイニル)ベンズアミド) - 3 - メチルブタノエート (粗製物) を、メタノール (1 mL) に溶解した。室温でジオキサン (2.82 mL、11.27 mmol、8.43 当量) 中の 4.0 M の HCl を加えた。反応は 60 分後に完了した (HPLC)。反応物を、ロータリーエバポレーター上で 0 にて濃縮した。これに、IPA (2 mL)、次いでヒドロキシルアミン溶液 (1.77 mL、26.7 mmol、20 当量) を加えた。フラスコを 4 で 96 時間置いた。次いで、反応物をゴム状の塊に濃縮した (反応物を 0 で保持しながら)。これに、水 (3 mL) および ACN (0.5 mL) を加えた。TFA (3 mL) を使用して、溶液を 0 で酸性化した。さらなる水 (1 mL) および ACN (1 mL) を加えた。化合物を RP HPLC (2' カラム、50 mL / 分、水 / ACN 中 0.1 % TFA、5 % B で平衡化) によって精製した。シリンジフィルター (2 x 7 mL) を使用して、2' カラム (10 mL / 分、5 % B) に充填した。1 分にわたり 50 mL / 分に傾斜させ、55 分にわたり 5 ~ 35 % B とした。生成物は 22.9 ~ 25.5 % B で溶出した。所望の画分を合わせ、凍結し、凍結乾燥器上に置いた。プロセスによって、410 mg の N - ((S) - 3 - アミノ - 1 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4 - ((1, 3 - trans) - 3 - (ヒドロキシメチル)シクロブチル)ブタ - 1, 3 - ジイニル)ベンズアミド、TFA を得た。LCMS M + 1、予測値 = 384.2、観測値 = 384.2。1H NMR (DMSO - d6) :

20

30

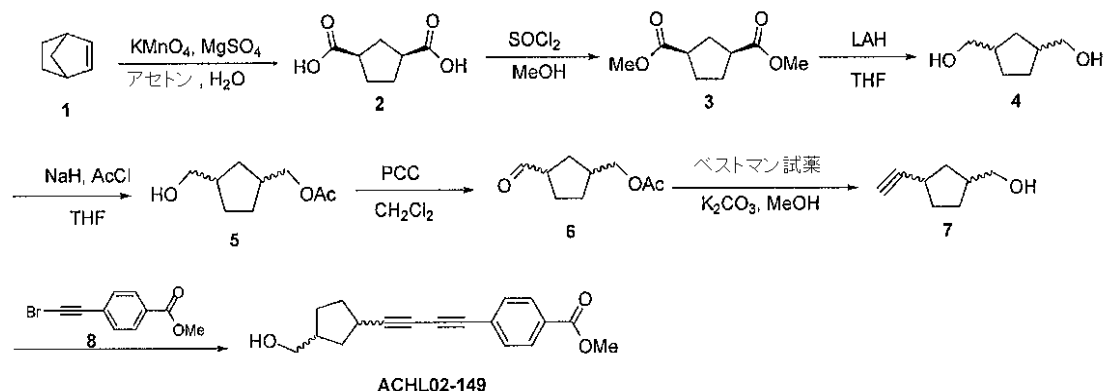
【0314】

K. N - ((S) - 3 - アミノ - 1 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4 - ((1, 3 - trans) - 3 - (ヒドロキシメチル)シクロペンチル)ブタ - 1, 3 - ジイニル)ベンズアミド (I - 14) の合成

40

【0315】

【化 2 7】



10

【 0 3 1 6】

(c i s) - シクロペンタン - 1 , 3 - ジカルボン酸 (2)

【 0 3 1 7】

【数 4 5】

試薬	MW	Eq.	mmol	g, mL
化合物1	94	1.0	106	10 g
KMnO ₄	158	2.8	297	47 g
MgSO ₄	120	0.33	35.4	4.3 g
H ₂ O				500mL
アセトン				15 mL

20

【 0 3 1 8】

5 に冷却した攪拌した過マンガン酸カリウム (47 g、0.297 mol) および硫酸マグネシウム (4.3 g、35.4 mmol) の水 (500 mL) 懸濁物に、ビスクロ [2.2.1] ヘプタ - 2 - エン 1 (10 g、0.106 mol) のアセトン (15 mL) 溶液を一度に加えた (5 ~ 40)。氷浴を除去し、反応物をさらに 2 時間攪拌した。この後に、混合物を濾過し、濾液を亜硫酸水素ナトリウムで処理し、1 N の HCl で pH = 2 に酸性化した。次いで、酢酸エチル (800 mL × 3) で抽出し、合わせた有機層を水 (1 L)、ブライン (1 L) で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、標的化合物 2 (7.5 g、46%) を次のステップのために精製せずに白色の固体として得た。

30

【 0 3 1 9】

(c i s) - ジメチルシクロペンタン - 1 , 3 - ジカルボキシレート (3)

【 0 3 2 0】

【数 4 6】

試薬	MW	Eq.	mmol	g, mL
化合物2	158	1.0	47.5	7.5 g
SOCl ₂	119	4.0	190	22.6 g
MeOH				200mL

40

【 0 3 2 1】

攪拌した (c i s) - シクロペンタン - 1 , 3 - ジカルボン酸 2 (7.5 g、47.5 mmol) のメタノール (200 mL) 溶液に、氷浴において塩化チオニル (22.6 g、0.19 mol) を加えた。次いで、反応混合物を一晩加熱還流させた。この後に、混

50

合物を濃縮し、化合物 3 (8 . 3 g、9 4 %) を次のステップのために精製せずに黄色の油として得た。GC - MS によって確認した。

【 0 3 2 2 】

シクロペンタン - 1 , 3 - ジイルジメタノール (4)

【 0 3 2 3 】

【 数 4 7 】

試薬	MW	Eq.	mmol	g, mL
化合物2	186	1	44.6	8.3 g
LiAlH ₄	38	2.0	89.2	3.4 g
THF				150 ml

10

【 0 3 2 4 】

撹拌した LAH (3 . 4 g、8 9 . 2 mmol) の THF (1 0 0 mL) 溶液に、(cis) - ジメチルシクロペンタン - 1 , 3 - ジカルボキシレート 3 (8 . 3 g、4 4 . 6 mmol) の THF (5 0 mL) 溶液を氷浴において加えた。次いで、反応混合物を室温で一晩撹拌した。この後に、混合物を水 (6 . 5 mL) で希釈し、次いで濾過し、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE : EA = 2 : 1) によって精製し、化合物 4 (4 . 0 g、6 9 %) を黄色の油として得た。HNMR (4 0 0 MHz , DMSO - d₆) 0 . 5 3 - 0 . 5 0 (m , 1 H) , 0 . 9 6 - 1 . 0 0 (m , 2 H) , 1 . 2 9 - 1 . 3 5 (m , 2 H) , 1 . 4 7 - 1 . 5 4 (m , 1 H) , 1 . 6 6 - 1 . 7 3 (m , 2 H) , 2 . 9 8 - 3 . 0 1 (m , 4 H) , 4 . 2 9 (s , 1 H) 。

20

【 0 3 2 5 】

3 - (ヒドロキシメチル) シクロペンチル) メチルアセテート (5)

【 0 3 2 6 】

【 数 4 8 】

試薬	MW	Eq.	mmol	g, mL
化合物4	130	1.0	31	4.0 g
AcCl	78	1.0	34	2.7 g
NaH (60%)	24	0.9	28	1.1 g
THF				60 mL

30

【 0 3 2 7 】

撹拌したシクロペンタン - 1 , 3 - ジイルジメタノール 4 (4 . 0 g、3 1 mmol) の THF (6 0 mL) 溶液に、氷浴において NaH (6 0 %) (1 . 1 g、2 8 mmol) を加えた。次いで、反応混合物を氷浴において 0 . 5 時間撹拌し、次いで塩化アセチル (2 . 7 g、3 4 mmol) を、反応混合物に加えた。混合物を室温で一晩撹拌した。この後に、混合物を水 (1 . 0 mL) で希釈し、次いで濾過し、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、化合物 5 (1 . 7 g、2 5 %) を黄色の油として得た。HNMR (4 0 0 MHz , DMSO - d₆) 0 . 8 4 - 0 . 8 7 (m , 1 H) , 1 . 2 8 - 1 . 3 1 (m , 2 H) , 1 . 6 2 - 1 . 6 5 (m , 2 H) , 1 . 8 0 - 1 . 8 3 (m , 1 H) , 1 . 9 9 (s , 1 H) , 2 . 1 0 - 2 . 1 8 (m , 1 H) , 3 . 2 6 - 3 . 2 9 (m , 2 H) , 3 . 8 9 (d , J = 8 , 2 H) , 4 . 4 3 (s , 1 H) 。

40

【 0 3 2 8 】

3 - ホルミルシクロペンチル) メチルアセテート (6)

50

【 0 3 2 9 】

【 数 4 9 】

試薬	MW	Eq.	mmol	g, mL
化合物5	172	1	9.9	1.7 g
PCC	215	3.0	29.7	6.4 g
CH ₂ Cl ₂				50 ml

【 0 3 3 0 】

10

撹拌した 3 - (ヒドロキシメチル) シクロペンチル) メチルアセテート 5 (1 . 7 g 、 9 . 9 m m o l) の C H ₂ C l ₂ (5 0 m L) 溶液に、 P C C (6 . 4 g 、 2 9 . 7 m m o l) を少しずつ加えた。次いで、反応混合物を室温で一晩撹拌した。この後に、混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (P E : E A = 6 : 1) によって精製し、化合物 6 (0 . 7 g 、 4 4 %) を黄色の油として得た。

【 0 3 3 1 】

3 - エチニルシクロペンチル) メタノール (7)

【 0 3 3 2 】

【 数 5 0 】

20

試薬	MW	Eq.	mmol	g, mL
化合物6	170	1.0	4.1	0.7 g
ベストマン試薬 (80%)	192	1.5	6.15	1.18 g
K ₂ CO ₃	138	1.5	6.15	0.85 g
MeOH				50 mL

【 0 3 3 3 】

30

撹拌した 3 - ホルミルシクロペンチル) メチルアセテート 6 (0 . 7 g 、 4 . 1 m m o l) の M e O H (5 0 m L) 溶液に、炭酸カリウム (0 . 8 5 g 、 6 . 1 5 m m o l) およびベストマン試薬 (1 . 1 8 g 、 6 . 1 5 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。この後に、混合物を水 (5 0 m L) で希釈し、エーテル (8 0 m L × 3) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (P E : E A = 2 : 1) によって精製し、化合物 7 (0 . 3 1 g 、 6 0 %) を黄色の油として得た。

【 0 3 3 4 】

メチル 4 - ((3 - (ヒドロキシメチル) シクロペンチル) ブタ - 1 , 3 - ジエニル) ベンゾエート (A C H L 0 2 - 1 4 9)

【 0 3 3 5 】

【数 5 1】

試薬	MW	Eq.	mmol	g, mL
化合物7	124	1.0	2.42	0.3 g
化合物8	240	1.2	2.9	0.7 g
$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	701	0.03	0.1	70 mg
CuI	191	0.1	0.242	46 mg
DIPEA	129	3.0	7.26	936 g
THF				60 mL

10

【0336】

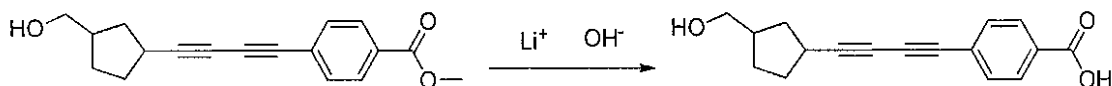
窒素下で、DIPEA (936 mg、7.26 mmol) を、THF (60 mL) 中の 3-エチニルシクロペンチル) メタノール 7 (0.3 g、2.42 mmol)、メチル 4-(プロモエチニル) ベンゾエート 8 (0.7 g、2.9 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (70 mg、0.1 mmol) および CuI (46 mg、0.242 mmol) の混合物に室温にて滴下で添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。LCMS によって反応をモニターした。反応混合物を水 (60 mL) で希釈し、酢酸エチル (80 mL \times 3) で抽出した。酢酸エチル層を飽和 NH_4Cl 水溶液、水およびブラインで洗浄した。乾燥させた後、酢酸エチル溶液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (PE : EA = 5 : 1) によって精製し、(cis および trans 異性体の混合物として) 化合物 ACHL02-149 (140 mg、25%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 7.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 3.91 (s, 1H), 3.61 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 3.53 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 2.89 - 2.87 (m, 1H), 2.43 - 2.40 (m, 1H), 2.21 - 2.17 (m, 1H), 2.02 - 1.99 (m, 1H), 1.82 - 1.76 (m, 1H), 1.54 - 1.45 (m, 1H), 1.36 - 1.31 (m, 1H)。

20

30

【0337】

【化 28】



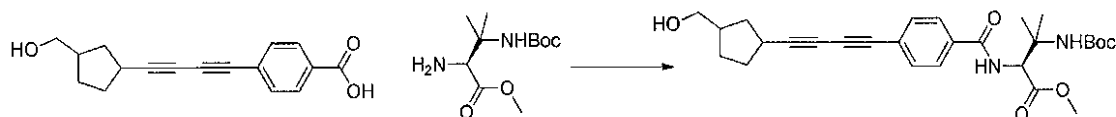
【0338】

メチル 4-((3-(ヒドロキシメチル) シクロペンチル) ブタ-1, 3-ジイニル) ベンゾエート (115 mg、0.407 mmol、1.0 当量) を MeOH (5 mL) に溶解し、続いて水酸化リチウム (29.3 mg、1.222 mmol、3.0 当量) および水 (5 mL) を加えた。これを室温で約 72 時間撹拌した。反応物を濃縮し、MeOH を除去し、6 N の HCl (約 5 mL) で約 3 の pH に酸性化した。EtOAc (3 \times 50 mL) で抽出し、有機層を合わせ、飽和 NaCl で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、濃縮する。0.14 g の粗 4-((3-(ヒドロキシメチル) シクロペンチル) ブタ-1, 3-ジイニル) 安息香酸を得た。LCMS $M + 1$ 、予測値 = 269.1、観測値 = 269.1。

40

【0339】

【化 2 9】



【 0 3 4 0】

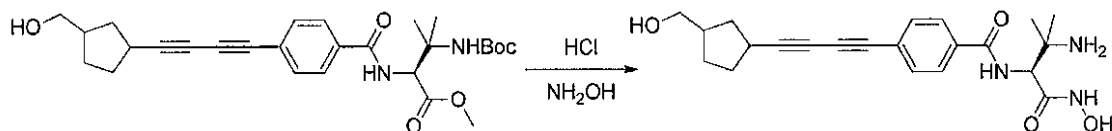
(S) - メチル 2 - アミノ - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノエート (100 mg、0.406 mmol、1.0 当量) および 4 - ((3 - (ヒドロキシメチル)シクロペンチル)ブタ - 1, 3 - ジイニル)安息香酸 (粗製物) (理論上 109 mg、0.406 mmol、1.0 当量) を、DMF (1 mL) に溶解した。これに、DIPEA (0.177 mL、1.016 mmol、2.5 当量)、次いで HATU (185 mg、0.488 mmol、1.2 当量) を加えた。これを室温で約 16 時間攪拌した。反応物を 1 M のクエン酸および酢酸エチルに分配した。有機物を半飽和塩化ナトリウム、飽和炭酸水素ナトリウム、次いで飽和塩化ナトリウムで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、蒸発乾固させた。500 mg の粗 (S) - メチル 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - ((4 - ((3 - (ヒドロキシメチル)シクロペンチル)ブタ - 1, 3 - ジイニル)ベンズアミド) - 3 - メチルブタノエート) を得た。LCMS $M + 1$ 、予測値 = 497.3、観測値 = 497.2。

10

20

【 0 3 4 1】

【化 3 0】



【 0 3 4 2】

(2S) - メチル - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - ((4 - ((3 - (ヒドロキシメチル)シクロペンチル)ブタ - 1, 3 - ジイニル)ベンズアミド) - 3 - メチルブタノエート (粗製物) を、メタノール (1 mL) に溶解した。室温でジオキサン (0.857 mL、3.43 mmol、8.43 当量) 中の 4.0 M の HCl を加えた。反応は 3 時間後に完了した (HPLC)。反応物を、ロータリーエバポレーター上で 0 にて濃縮した。これに、IPA (1 mL)、次いでヒドロキシルアミン溶液 (0.537 mL、8.14 mmol、20 当量) を加えた。フラスコを 4 で 168 時間置く。反応物をゴム状の塊に濃縮した (反応物を 0 で保持しながら)。これに、水 (3 mL) および ACN (0.5 mL) を加えた。0 である間に、TFA (3 mL) を使用して酸性化した。さらなる水 (1 mL) および ACN (1 mL) を加えた。RP HPLC (1' ' カラム、20 mL / 分、水 / ACN 中 0.1% TFA、5% B で平衡化) によって精製した。シリジフィルター (2 x 8 mL) を使用して、1' ' カラム (10 mL / 分、5% B) に充填した。1 分にわたり 20 mL / 分に傾斜させた。80 分にわたり 5 ~ 19% B とし、生成物が 19% B で溶出する。所望の画分を合わせ、凍結し、凍結乾燥器上に置いた。145 mg の N - ((S) - 3 - アミノ - 1 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4 - ((3 - (ヒドロキシメチル)シクロペンチル)ブタ - 1, 3 - ジイニル)ベンズアミド、I - 14、TFA を得た。LCMS $M + 1$ 、予測値 = 398.2、観測値 = 398.2。1H NMR (DMSO - d6) : 1.25 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.38 - 1.45 (m, 1H), 1.53 - 1.77 (m, 2H), 1.88 - 2.17 (m, 3H), 2.83 - 2.91 (m, 1H), 3.21 - 3.38 (m, 4H)

30

40

50

), 4.52 (br, 1H), 4.65 - 4.67 (d, 1H), 7.61 - 7.63 (d, 2H), 7.88 - 7.90 (d, 2H), 7.97 (s, 2H), 8.53 - 8.56 (d, 1H), 9.21 (br, 1H), 11.19 (s, 1H)。

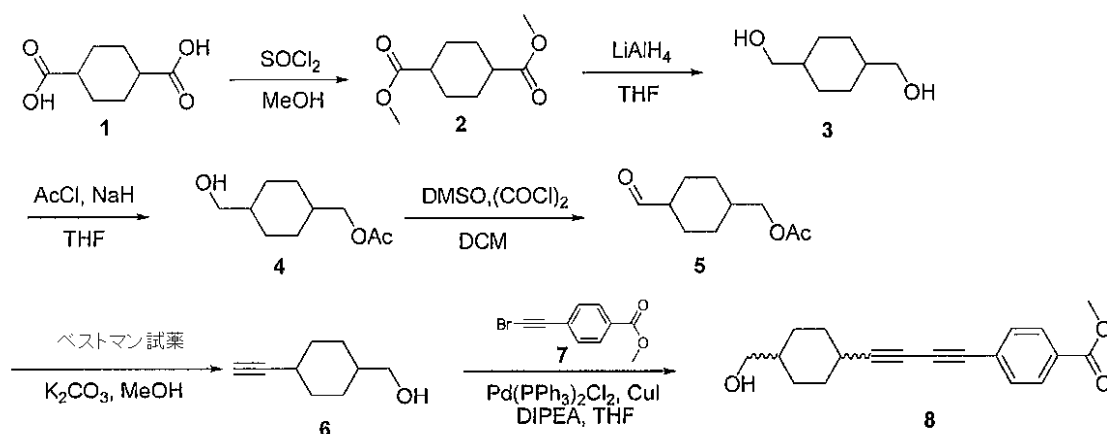
【0343】

L.N-((S)-3-アミノ-1-(ヒドロキシアミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)-4-(((1,4-cis)-4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)ブタ-1,3-ジニル)ベンズアミド (I-15) および N-((S)-3-アミノ-1-(ヒドロキシアミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)-4-(((1,4-trans)-4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)ブタ-1,3-ジニル)ベンズアミド (I-16) の合成

10

【0344】

【化31】



20

【0345】

ステップ1: ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジカルボキシレート (2)

【0346】

【数52】

30

試薬	MW	Eq.	mmol	g, mL
化合物1	172	1.0	290.7	50g
SOCl ₂	119	4.0	1162.8	138g
MeOH				500mL

【0347】

メタノール (500 mL) を氷塩浴中で冷却し、塩化チオニル (138 g、4.0 当量) を滴下で添加した。生成した HCl のメタノール溶液に、シクロヘキサン-1,4-ジカルボン酸 1 (50 g、1.0 当量) を加え、反応混合物を 1 時間還流させた。TLC によって反応をモニターした。溶媒を蒸発させ、残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を NaHCO₃ 溶液、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させた。溶媒を蒸発させ、標的化合物 (56.4 g、97%) を得た。

40

【0348】

ステップ2: シクロヘキサン-1,4-ジイルジメタノール (3)

【0349】

【数 5 3】

試薬	MW	Eq.	mmol	g, mL
化合物2	200	1	150.0	30g
LiAlH ₄	38	3.0	450.0	17.1g
THF				200ml

【0350】

氷冷却した LiAlH₄ の THF 懸濁物に、0 でジメチルシクロヘキサン - 1, 4 - ジカルボキシレート 2 の溶液を滴下で添加した。反応混合物の攪拌を室温で 30 分間続けた。TLC によって反応をモニターした。1.2 当量の水 (32.4 mL) を加え、反応物をクエンチした。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を Et₂O で希釈し、Na₂SO₄ 上で乾燥させた。Et₂O を除去し、標的化合物を集め、これを次のステップのためにそれ以上精製することなく使用した (19.9 g、92%)。

10

【0351】

ステップ 3 : (4 - (ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)メチルアセテート (4)

【0352】

【数 5 4】

試薬	MW	Eq.	mmol	g, mL
化合物3	144	1.0	138.2	19.9g
AcCl	78	1.0	138.2	10.78g
NaH (60%)	24	1.0	138.2	5.53g
THF				150mL

20

【0353】

氷冷却した NaH およびシクロヘキサン - 1, 4 - ジイルジメタノール 3 の THF 懸濁物に、AcCl を 0 にて滴下で添加した。反応物の攪拌を 15 で 3 時間続けた。TLC によって反応をモニターした。1 当量の H₂O (2.5 mL) を加え、反応物をクエンチした。反応混合物を濾過し、濾液を酢酸エチルで希釈した。酢酸エチル層をブライン (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。残渣をシリカゲルカラム (DCM : MeOH = 50 : 1 ~ 10 : 1) によって精製し、標的化合物 (8.6 g、33%) を得た。

30

【0354】

ステップ 4 : (4 - ホルミルシクロヘキシル)メチルアセテート (5)

【0355】

【数 5 5】

試薬	MW	Eq.	mmol	g, mL
化合物4	186	1.0	46.24	8.6g
(COCl) ₂	128	2.0	92.47	11.8g
DMSO	78	4.0	184.95	14.4g
DCM				200mL
TEA	101	8.0	369.92	37.36g

40

【0356】

50

塩化オキサリルの D C M (6 0 m L) 溶液に、D C M (6 0 m L) 中の D M S O を - 7 8 にて滴下で添加した。3 0 分後、D C M (8 0 m L) 中の (4 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル) メチルアセテート 4 を - 7 8 にて滴下で添加した。反応混合物を - 7 8 でさらに 2 時間攪拌し、次いで T E A を - 7 8 にて滴下で添加し、反応物をクエンチした。反応混合物を室温に温めた。反応混合物を D C M で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液およびブラインで洗浄した。D C M 層を乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (D C M) によって精製し、標的化合物 (9 . 0 g 、ジクロロメタンでまだ湿っている) を得た。

【 0 3 5 7 】

ステップ 5 : (4 - エチニルシクロヘキシル) メタノール (6)

10

【 0 3 5 8 】

【 数 5 6 】

試薬	MW	Eq.	mmol	g, mL
化合物5	184	1.0	46.2	8.5g
ベストマン試薬(80%)	192	1.3	60.0	11.56g
K ₂ CO ₃	138	3.0	138.6	19.04g
MeOH				100mL

20

【 0 3 5 9 】

C H ₃ O H (1 0 0 m L) 中の (4 - ホルミルシクロヘキシル) メチルアセテート 5 (8 . 5 g 、 1 . 0 当量) 、 K ₂ C O ₃ (1 9 . 0 4 g 、 3 . 0 当量) の混合物に、ベストマン試薬 (1 1 . 5 6 g 、 1 . 3 当量、 8 0 %) を 0 にて加えた。混合物を室温で 1 5 時間攪拌した。T L C によって反応をモニターした。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製物をシリカゲルカラム (P E : E A = 3 : 1) によって精製し、標的化合物 (2 . 6 g 、 4 0 %) を得た。

【 0 3 6 0 】

ステップ 6 : メチル 4 - ((4 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル) ブタ - 1 , 3 - ジエニル) ベンゾエート (8)

30

【 0 3 6 1 】

【 数 5 7 】

試薬	MW	Eq.	mmol	g, mL
化合物6	138	1.0	10.14	1.4g
化合物7	240	1.2	12.17	2.9g
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	701	0.03	0.304	213mg
CuI	191	0.1	1.014	194mg
DIPEA	129	3.0	30.43	3.92g
THF				150mL

40

【 0 3 6 2 】

窒素下で、D I P E A (3 . 9 2 g 、 3 . 0 当量) を、室温で T H F (1 5 0 m L) 中の (4 - エチニルシクロヘキシル) メタノール 6 (1 . 4 g 、 1 . 0 当量) 、メチル 4 - (プロモエチニル) ベンゾエート 7 (2 . 9 g 、 1 . 2 当量) 、 P d C l ₂ (P P h ₃) ₂ (2 1 3 m g 、 0 . 0 3 当量) および C u I (1 9 4 m g 、 0 . 1 当量) の混合物に滴下で添加した。反応混合物を、室温で一晩攪拌した。L C M S によって反応をモニターし

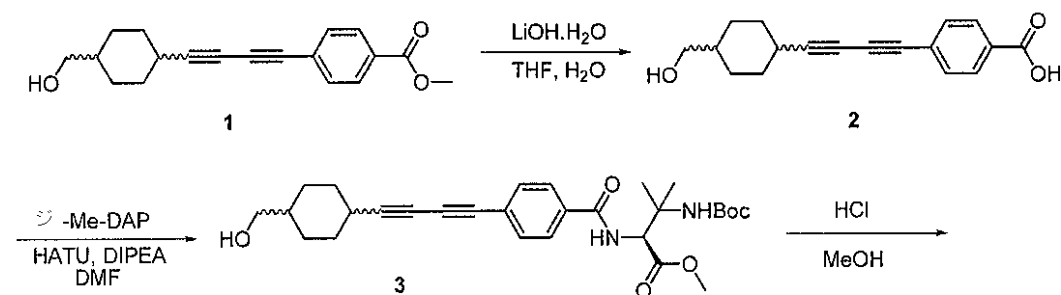
50

た。反応混合物を水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (300 mL) で抽出した。酢酸エチル層を、飽和 NH_4Cl 水溶液、水およびブラインで洗浄した。乾燥させた後、酢酸エチル溶液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (PE : EA = 5 : 1 ~ 3 : 1) によって精製し、標的化合物 (cis および trans 異性体の混合物として、1.2 g、40%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 7.959 - 7.937 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 2H), 7.682 - 7.660 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 2H), 4.421 - 4.395 (t, $J = 5.2\text{ Hz}$, 1H), 3.860 (s, 3H), 3.207 - 3.179 (t, $J = 5.6\text{ Hz}$, 2H), 2.085 (s, 1H), 1.980 - 1.941 (m, 2H), 1.747 - 1.708 (m, 2H), 1.366 - 1.328 (m, 3H), 0.935 - 0.897 (m, 2H)。

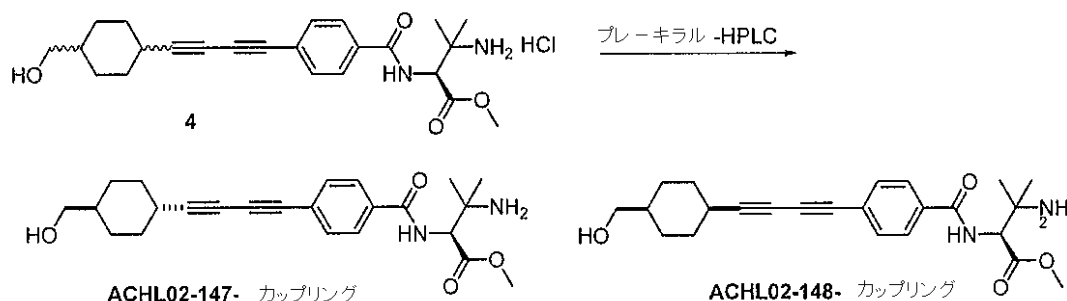
10

【0363】

【化32】



20



30

【0364】

4 - ((4 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル) ブタ - 1, 3 - ジイニル) 安息香酸 (2)

【0365】

【数58】

試薬	MW	Eq.	Mmol	g, mL
化合物1	296	1	4.1	1.2 g
LiOH.H ₂ O	42	3	12.3	517 mg
THF				20 mL
H ₂ O				5 mL

40

【0366】

メチル 4 - ((4 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル) ブタ - 1, 3 - ジイニル) ベンゾエート 1 (1.2 g、4.1 mmol) の THF (20 mL) 溶液に、水酸化リチウム水和物 (517 mg、12.3 mmol) の水 (5 mL) 溶液を加えた。混合物の攪拌を室温で一晩続けた。この後に、溶媒を減圧下で除去し、残渣を水 (40 mL) で希

50

釈し、1 MのHClでpHを4.0に調節し、次いで酢酸エチル(3×60 mL)で抽出した。有機層を乾燥させ、濃縮し、4-(4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)ブタ-1,3-ジイニル)安息香酸2(1.0 g、93%)を黄色の固体として得て、これを次のステップのためにそれ以上精製することなく使用した。LC-MS: 283 [M+H]⁺。

【0367】

(S)-メチル3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-(4-(4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)ブタ-1,3-ジイニル)ベンズアミド)-3-メチルブタノエート(3)

【0368】

10

【数59】

試薬	MW	Eq.	mmol	g, mL
化合物2	282	1	3.72	1.05 g
Boc-ジ-Me-DAP	246	1	3.72	915 mg
HATU	380	1.1	4.1	1.55 g
DIPEA	129	3	11.2	1.44 g
DMF				25 mL

20

【0369】

4-(4-(4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)ブタ-1,3-ジイニル)安息香酸2(1.05 g、3.72 mmol)、HATU(1.55 g、4.1 mmol)のDMF(25 mL)溶液に、(S)-メチル2-アミノ-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノエート(915 mg、3.72 mmol)およびDIPEA(1.44 g、11.2 mmol)を加えた。混合物の攪拌を室温で5時間続けた。この後に、反応物を水(20 mL)で希釈し、次いで酢酸エチル(60 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を水、次いでブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(PE:EA 2:1)によって精製し、(S)-メチル3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-(4-(4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)ブタ-1,3-ジイニル)ベンズアミド)-3-メチルブタノエート3を黄色の固体(1.6 g、85%)として得た。LC-MS: 511 [M+H]⁺ 455 [M-56]。

30

【0370】

(S)-メチル3-アミノ-2-(4-(4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)ブタ-1,3-ジイニル)ベンズアミド)-3-メチルブタノエート塩酸塩(4)

【0371】

【数60】

試薬	MW	Eq.	mmol	g, mL
化合物3	510	1	3.14	1.6g
HCl(g)				
CH ₃ OH				20 mL

40

【0372】

(S)-メチル3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-(4-(4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)ブタ-1,3-ジイニル)ベンズアミド)-3-メチルブタノエート3(1.6 g、3.14 mmol)のメタノール(20 mL)溶液を、

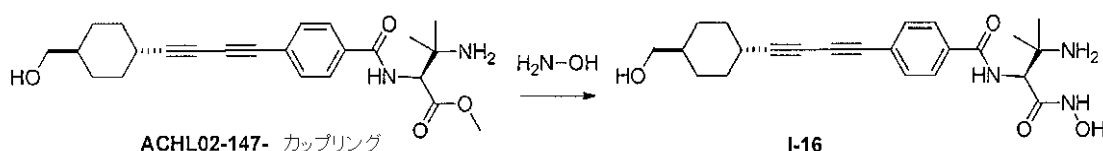
50

H C 1 装置に取り付けた。次いで、T L C によって出発材料が全て消費されたことが示されるまで、反応物を室温で攪拌した。この後、溶液を減圧下で濃縮し、(S) - メチル 3 - アミノ - 2 - (4 - ((4 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド) - 3 - メチルブタノエート塩酸塩 4 を黄色の固体 (1 . 4 g 、 9 9 %) として得た。L C - M S : 4 1 1 [M + H] ⁺。c i s および t r a n s 異性体をキラル H P L C によって分離し、(S) - メチル 3 - アミノ - 2 - (4 - (((1 , 4 - c i s) - 4 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド) - 3 - メチルブタノエート (A C H L 0 2 - 1 4 8 - カップリング、9 0 m g) をピーク 1 として、および (S) - メチル 3 - アミノ - 2 - (4 - (((1 , 4 - t r a n s) - 4 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド) - 3 - メチルブタノエート (A C H L 0 2 - 1 4 7 - カップリング、7 5 0 m g) をピーク 2 として得た。

10

【 0 3 7 3 】

【 化 3 3 】



20

【 0 3 7 4 】

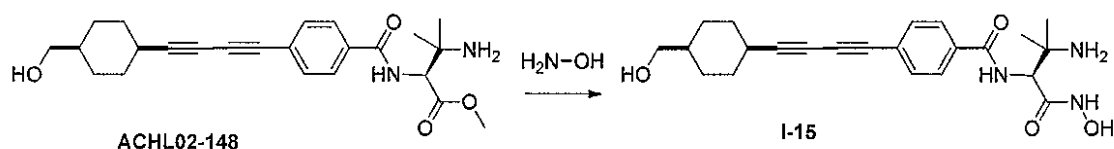
(S) - メチル - 3 - アミノ - 2 - (4 - (((1 , 4 - t r a n s) - 4 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド) - 3 - メチルブタノエート (7 5 0 m g 、 1 . 8 2 7 m m o l 、 1 . 0 当量) を、丸底フラスコに加えた。これに、I P A (6 m L) を加え、懸濁物を 5 分間超音波処理し、次いで T H F (2 m L) を加えて、溶液を形成させた。ヒドロキシルアミン溶液 (2 . 4 m L 、 3 6 . 5 m m o l 、 2 0 当量) を加え、フラスコを 4 で約 9 6 時間置いた。反応物を濃縮し、(反応物を 0 で保持しながら) I P A および T H F を除去した。0 である間に、T F A (4 m L) を使用して酸性化した。さらなる A C N (2 m L) を加えた。R P H P L C (2 ' ' カラム、5 0 m L / 分、水 / A C N 中 0 . 1 % T F A 、 1 0 % B で平衡化) によって精製した。シリンジフィルター (3 × 8 m L) を使用して、2 ' ' カラム (1 0 m L / 分、1 0 % B) に充填した。1 分にわたり 5 0 m L / 分に傾斜させた。6 0 分にわたり 1 0 ~ 4 0 % B とし、生成物は 3 0 . 5 ~ 3 5 % B で溶出する。所望の画分を合わせ、凍結し、凍結乾燥器上に置いた。7 0 6 m g の N - ((S) - 3 - アミノ - 1 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4 - (((1 , 4 - t r a n s) - 4 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド、I - 1 6、T F A を得た。L C M S M + 1、予測値 = 4 1 2 . 2、観測値 = 4 1 2 . 2。1 H N M R (D M S O - d 6) : 0 . 8 4 - 0 . 9 4 (m , 2 H) , 1 . 2 5 (s , 3 H) , 1 . 3 0 (s , 3 H) , 1 . 3 2 - 1 . 3 6 (m , 1 H) , 1 . 6 8 - 1 . 7 2 (m , 2 H) , 1 . 9 0 - 1 . 9 5 (m , 2 H) , 2 . 3 9 - 2 . 4 2 (m , 1 H) , 3 . 1 5 - 3 . 1 8 (m , 2 H) , 4 . 3 8 - 4 . 4 0 (t , 1 H) , 4 . 6 5 - 4 . 6 7 (d , 1 H) , 7 . 6 2 - 7 . 6 4 (d , 2 H) , 7 . 8 9 - 7 . 9 1 (d , 2 H) , 7 . 9 8 (b r , 2 H) , 8 . 5 4 - 8 . 5 6 (d , 1 H) , 9 . 2 2 (b r , 1 H) , 1 1 . 2 1 (b r , 1 H) 。

30

40

【 0 3 7 5 】

【化 3 4】



【 0 3 7 6 】

(S) - メチル - 3 - アミノ - 2 - (4 - (((1 , 4 - c i s) - 4 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド) - 3 - メチルブタノエート (90 mg 、 0 . 219 mmol 、 1 . 0 当量) を、丸底フラスコに加えた。これに、IPA (0 . 5 mL) を加え、溶液を 2 分間ボルテックスし、次いでヒドロキシルアミン溶液 (0 . 29 mL 、 4 . 38 mmol 、 20 当量) を加え、フラスコを 4 で約 7 2 時間置いた。反応物を濃縮し、(反応物を 0 で保持しながら) IPA を除去した。0

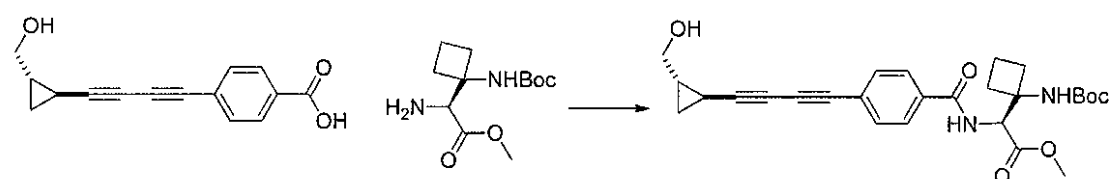
である間に、TFA (3 mL) を使用して酸性化した。アセトニトリル (0 . 5 mL) を加えた。RP HPLC (1 ' ' カラム、25 mL / 分、水 / ACN 中 0 . 1 % TFA 、 10 % B で平衡化) によって精製した。シリンジフィルター (7 mL) を使用して、1 ' ' カラム (10 mL / 分、10 % B) に充填した。1 分にわたり 25 mL / 分に傾斜させた。90 分にわたり 10 ~ 40 % B とし、生成物は 25 . 5 ~ 28 % B で溶出する。所望の画分を合わせ、凍結し、凍結乾燥器上に置いた。53 mg の N - ((S) - 3 - アミノ - 1 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4 - (((1 , 4 - c i s) - 4 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド、I - 15、TFA を得た。LCMS M + 1、予測値 = 412 . 2、観測値 = 412 . 2。1H NMR (DMSO - d6) : 1 . 20 - 1 . 35 (m , 2 H) , 1 . 26 (s , 3 H) , 1 . 30 (s , 3 H) , 1 . 47 - 1 . 59 (m , 4 H) , 1 . 71 - 1 . 75 (m , 2 H) , 2 . 97 - 2 . 99 (m , 1 H) , 3 . 21 - 3 . 22 (d , 2 H) , 4 . 30 (b r , 1 H) , 4 . 65 - 4 . 68 (d , 1 H) , 7 . 64 - 7 . 66 (d , 2 H) , 7 . 89 - 7 . 91 (d , 2 H) , 7 . 98 (b r , 2 H) , 8 . 54 - 8 . 56 (d , 1 H) , 9 . 22 (b r , 1 H) , 11 . 20 (s , 1 H) 。

【 0 3 7 7 】

M . N - ((S) - 1 - (1 - アミノシクロブチル) - 2 - (ヒドロキシアミノ) - 2 - オキソエチル) - 4 - (((t r a n s) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミドトリフルオロアセテート (I - 17) および N - ((S) - 1 - (1 - アミノシクロブチル) - 2 - (ヒドロキシアミノ) - 2 - オキソエチル) - 4 - (((c i s) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミドトリフルオロアセテート (I - 18) の合成

【 0 3 7 8 】

【化 3 5】



【 0 3 7 9 】

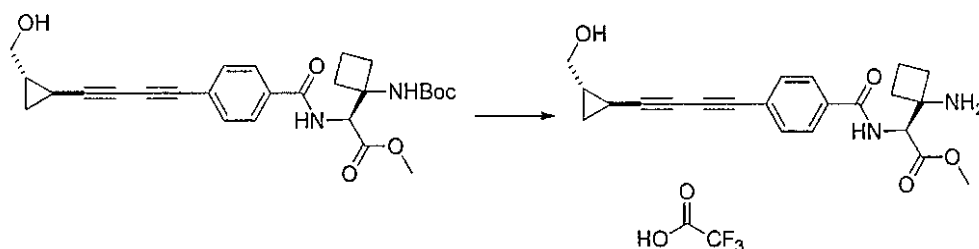
4 - (((t r a n s) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) 安息香酸 (205 mg 、 0 . 85 mmol 、 1 当量) および (S) - メチル -

2 - アミノ - 2 - (1 - (t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) シクロブチル) アセテート (220 mg、0.85 mmol、1 当量) を、N, N - ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解した。N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.45 mL、2.6 mmol、3 当量)、続いて H A T U (356 mg、0.94 mmol、1.1 当量) を加えた。混合物を室温で 2.5 時間保持し、次いで 1 M のクエン酸および酢酸エチルに分配した。有機物を 1 M のクエン酸、飽和炭酸水素ナトリウム、次いで飽和塩化ナトリウムで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、蒸発乾固させ、(S) - メチル 2 - (1 - (t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) シクロブチル) - 2 - (4 - ((t r a n s) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1, 3 - ジイニル) ベンズアミド) アセテートを得た (550 mg の粗製物、134%、それ以上精製することなく使用した)。

10

【 0380 】

【 化 36 】



20

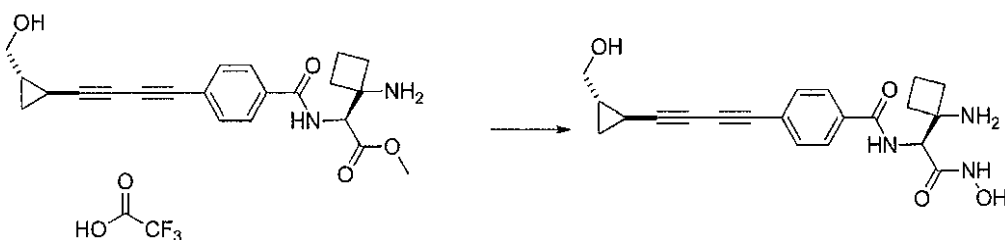
【 0381 】

(S) - メチル 2 - (1 - (t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) シクロブチル) - 2 - (4 - ((t r a n s) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1, 3 - ジイニル) ベンズアミド) アセテート (550 mg の粗製物、1.1 mmol) をジクロロメタン (6 mL) に溶解し、6 mL のトリフルオロ酢酸で 10 分間室温にて処理した。揮発性物質を除去し、残渣をジクロロメタンから再蒸発させ、(S) - メチル 2 - (1 - アミノシクロブチル) - 2 - (4 - ((t r a n s) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1, 3 - ジイニル) ベンズアミド) アセテートをそのトリフルオロ酢酸塩として得て、これをそれ以上精製することなく使用した。

【 0382 】

30

【 化 37 】



【 0383 】

40

上記の反応において得た粗 (S) - メチル 2 - (1 - アミノシクロブチル) - 2 - (4 - ((t r a n s) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1, 3 - ジイニル) ベンズアミド) アセテートトリフルオロアセテートをイソプロパノール (2 mL) に溶解し、50% ヒドロキシルアミン水溶液 (2 mL) で 4 にて 20 時間処理した。揮発性物質を除去し、残渣をトリフルオロ酢酸を有する水 / アセトニトリル (酸性化) に溶解した。材料を、下記の勾配を使用して逆相 H P L C (2 ' ' カラム、50 mL / 分、水 / A C N 中 0.1% T F A、2% で平衡化) によって精製した。

2%、10分

2 ~ 15、5分

15 ~ 45、300分。

50

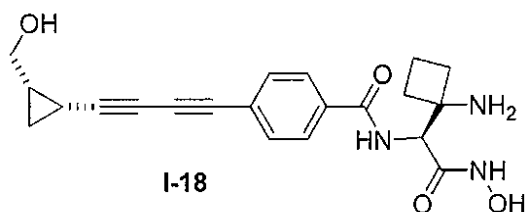
【0384】

生成物は58分～78分で溶出し、所望の画分を凍結乾燥し、N - ((S) - 1 - (1 - アミノシクロブチル) - 2 - (ヒドロキシアミノ) - 2 - オキソエチル) - 4 - (((trans) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミドをそのトリフルオロ酢酸塩 (白色の固体、120mg、0.24mmol、4 - (((trans) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) 安息香酸から28%)として得た。質量分析データ：予測値 (M + 1) : 382.4、観測値：382.1。プロトンNMR (400MHz, dms o - d 6) : 11.3 (br s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.62 (d, 1H, J = 8.8Hz), 8.17 (br s, 3H), 7.86 (d, 2H, J = 8.4Hz), 7.63 (d, 2H, J = 8.4Hz), 4.92 (d, 1H, J = 9.2Hz), 4.69 (t, 1H, J = 5.8Hz), 3.40 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.12 - 2.21 (m, 4H), 1.89 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.39 - 1.46 (m, 2H), 0.84 - 0.93 (m, 2H)。不純な画分の再精製によって、さらに80mgを得た。

10

【0385】

【化38】



20

【0386】

主にN - ((S) - 1 - (1 - アミノシクロブチル) - 2 - (ヒドロキシアミノ) - 2 - オキソエチル) - 4 - (((cis) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド (主要な異性体における不純物) を含有する画分を、別々に凍結乾燥し、同じ勾配下で再精製した。所望の画分をプールし、凍結乾燥し、N - ((S) - 1 - (1 - アミノシクロブチル) - 2 - (ヒドロキシアミノ) - 2 - オキソエチル) - 4 - (((cis) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミドをそのトリフルオロ酢酸塩 (3.2mg、8.4umol、4 - (((trans) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) 安息香酸から1%)として得た。質量分析データ：予測値 (M + 1) : 382.4、観測値：382.1。プロトンNMR (400MHz, dms o - d 6) : 11.30 (bs s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.62 (d, 1H, J = 9.2Hz), 8.16 (br s, 3H), 7.86 (d, 2H, J = 7.6Hz), 7.65 (d, 2H, J = 7.6Hz), 4.92 (d, 1H, J = 9.2Hz), 4.70 (t, 1H, J = 5.2Hz), 3.49 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.12 - 2.22 (m, 4H), 1.82 - 1.95 (m, 1H), 1.70 - 1.80 (m, 2H), 1.36 (m, 1H), 1.08 (m, 1H), 0.58 (m, 1H)。

30

40

【0387】

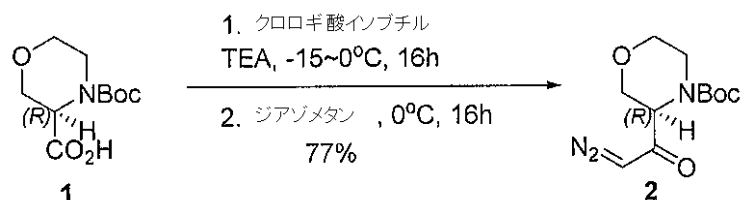
N . N - ((S) - 1 - (1 - (ジメチルアミノ) シクロブチル) - 2 - (ヒドロキシアミノ) - 2 - オキソエチル) - 4 - (((1 , 2 - trans) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド (I - 19) の合成

【0388】

50

【 0 3 9 2 】

【化 4 0】



【 0 3 9 3 】

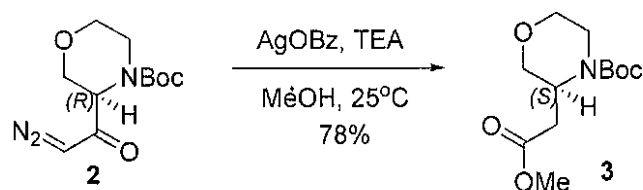
10

事前に冷却した (R) - 4 - (tert - ブトキシカルボニル) モルホリン - 3 - カルボン酸 1 (5 g、0.02162 mol) の乾燥エーテル (160 mL) 懸濁物に、トリエチルアミン (3.91 mL、0.0281 mol) を - 16 にて滴下で添加し、5 分後に、このように得られた混合物をクロロギ酸イソブチル (3.37 mL、0.0260 mol) でゆっくりと - 15 にて 30 分の期間処理し、次いで反応混合物を - 15 ~ 6 で 16 時間 (一晚) 撹拌し、LCMS によって反応プロセスをモニターし、濾過し、固体をエーテル (30 mL x 2) で洗浄し、濾液を次のステップに移した。前の濾液を、ジアゾメタン (0.24 mol) のエーテル (480 mL) 溶液で 0 ~ 7 にて 16 時間 (一晚) 処理し、次いで反応物を氷酢酸 (5 mL)、水 (50 mL) でクエンチし、有機層を炭酸水素ナトリウム (50 mL x 2)、ブライン (50 mL) で洗浄し、水層をエーテル (200 mL x 2) で再抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗残渣を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液として石油中の 20 % 酢酸エチル) によって精製し、(R) - tert - ブチル - 3 - (2 - ジアゾアセチル) モルホリン - 4 - カルボキシレート 2 を黄色の固体として得た。4.56 g (87 % 純度、LCMS、254 nm)、収率：77 %、2 ステップ。

20

【 0 3 9 4 】

【化 4 1】



30

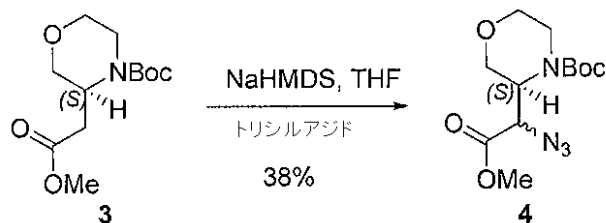
【 0 3 9 5 】

事前に冷却した (R) - tert - ブチル - 3 - (2 - ジアゾアセチル) モルホリン - 4 - カルボキシレート 2 (4.55 g、17.824 mmol) および安息香酸銀 (25 mg、0.11 mmol) のメタノール (30 mL) 懸濁物に、トリエチルアミン (250 μL、1.78 mmol) を滴下で添加し、懸濁物を暗中 25 で 16 時間撹拌し (一晚、油浴)、次いで濾過し、濾液を蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液として石油中の 10 % 酢酸エチル) によって精製し、(S) - tert - ブチル - 3 - (2 - メトキシ - 2 - オキシエチル) モルホリン - 4 - カルボキシレート 3 を無色の固体 (3.34 g、収率：78 %) として得た。

40

【 0 3 9 6 】

【化 4 2】



【 0 3 9 7 】

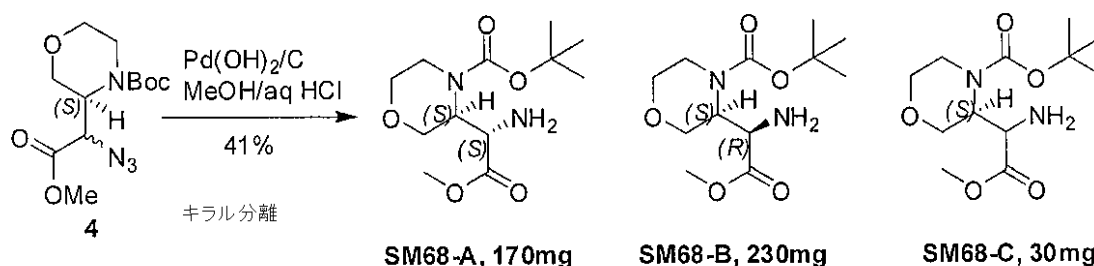
10

事前に冷却した (S) - tert - ブチル - 3 - (2 - メトキシ - 2 - オキシエチル) モルホリン - 4 - カルボキシレート 3 (2 . 7 3 7 g 、 0 . 0 1 0 6 m o l) の T H F (1 0 0 m L) 溶液に、NaHMDS (8 . 1 5 m L 、 0 . 0 1 5 9 m o l) を - 1 0 0 でゆっくりと加え、このように得られた懸濁物を - 1 0 0 で 1 時間攪拌し、次いでトリシルアジド (5 . 9 9 g 、 0 . 0 1 7 0 m o l) の T H F (1 0 m L) 溶液をゆっくりと加え (内部温度を - 1 0 0 未満に保持) 、 - 1 0 0 でさらに 1 時間攪拌を続けた。氷酢酸 (3 . 1 8 g 、 0 . 0 5 3 0 m o l) を迅速に加え、反応物をクエンチし、反応混合物を室温に温め、3 時間攪拌し、最終的に D C M (2 0 0 m L × 2) で希釈し、飽和 N a H C O ₃ (1 0 0 m L) 、ブライン (1 0 0 m L) および水 (1 0 0 m L) で洗浄した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗残渣を得て、これを逆相クロマトグラフィー (勾配 : 5 分間水中の 1 0 % アセトニトリル、3 分以内で水中の 3 0 % アセトニトリルに増加させる、3 分間水中の 3 0 % アセトニトリル、水中の 3 0 ~ 4 5 % アセトニトリル、3 分、5 分間水中の 4 5 % アセトニトリル ; 流量 : 3 0 m L / 分) によって精製し、(S) - tert - ブチル - 3 - (1 - アジド - 2 - メトキシ - 2 - オキシエチル) モルホリン - 4 - カルボキシレート 4 (2 つのジアステレオ異性体の混合物) を白色の固体 (1 . 2 2 g 、収率 : 3 8 %) として得た。

20

【 0 3 9 8 】

【化 4 3】



30

【 0 3 9 9 】

E t O A c / M e O H (2 0 m L / 3 m L) 中の (S) - tert - ブチル - 3 - (1 - アジド - 2 - メトキシ - 2 - オキシエチル) モルホリン - 4 - カルボキシレート 4 (1 . 2 g 、 4 m m o l) 、 P d (O H) ₂ / C (2 0 0 m g 、 1 5 % w t) 、 2 M の H C l (2 m L 、 4 m m o l) の混合物を脱気し、水素ガスで 3 0 にて 1 a t m 下で 1 6 時間処理した。混合物を濾過し、固体を E t O A c (2 0 m L) で洗浄した。合わせた有機物を水 (2 0 m L) 、飽和 N a H C O ₃ (2 0 m L 、 p H 8 に調節) で洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗残渣を得て、これを逆相クロマトグラフィー (勾配 : 5 分間水中の 1 0 % アセトニトリル、3 分以内で水中の 3 0 % アセトニトリルに増加させる、3 分間水中の 3 0 % アセトニトリル、水中の 3 0 ~ 4 5 % アセトニトリル、3 分、5 分間水中の 4 5 % アセトニトリル ; 流量 : 3 0 m L / 分) によって精製した。次いで、精製した残渣をキラル分離に供し、(S) - tert - ブチル - 3 - ((S) - 1 - アミノ - 2 - メトキシ - 2 - オキシエチル) モルホリン - 4 - カルボキシレート (S M 6 8 - A 、 1 7 0 m g 、黄色の油) ; (S) - tert - ブチル - 3 - ((R))

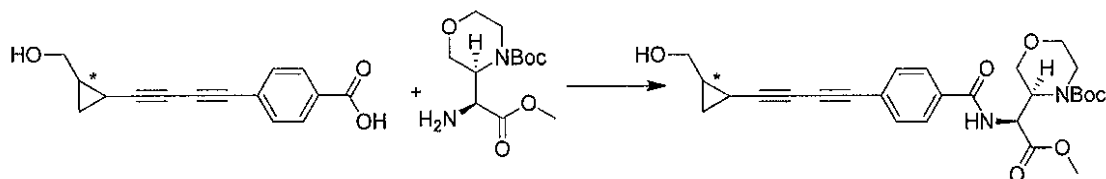
40

50

- 1 - アミノ - 2 - メトキシ - 2 - オキシエチル) モルホリン - 4 - カルボキシレート (S M 6 8 - B、230 mg、黄色の固体) ; および S M 6 8 - C (30 mg、黄色の油) を得た。総収率 : 41 %。

【0400】

【化44】



10

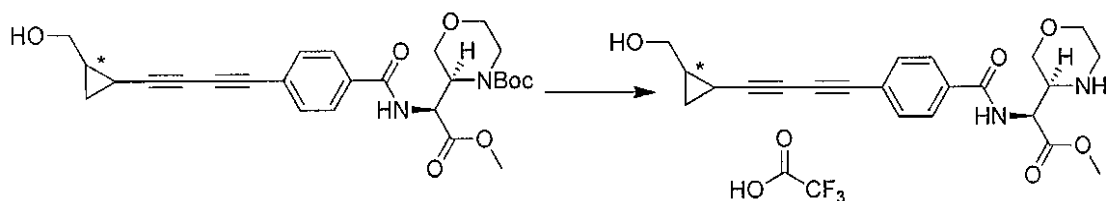
【0401】

4 - (((t r a n s) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) 安息香酸 (140 mg、0.58 mmol) および (S) - t e r t - ブチル - 3 - ((S) - 1 - アミノ - 2 - メトキシ - 2 - オキシエチル) モルホリン - 4 - カルボキシレート (160 mg、0.58 mmol) を、DMF (2 mL) に溶解した。N , N - ジイソプロピルエチルアミン (255 μ L、1.46 mmol)、続いて H A T U (266 mg、0.70 mmol) を加えた。反応物を室温で30分間保持し、次いで1 M のクエン酸および酢酸エチルに分配した。有機物を1 M のクエン酸、飽和炭酸水素ナトリウム、次いで飽和塩化ナトリウムで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、蒸発乾固させた。380 mg の粗 (S) - t e r t - ブチル - 3 - ((S) - 1 - (4 - (((1 , 2 - t r a n s) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド) - 2 - メトキシ - 2 - オキシエチル) モルホリン - 4 - カルボキシレートを得た。

20

【0402】

【化45】



30

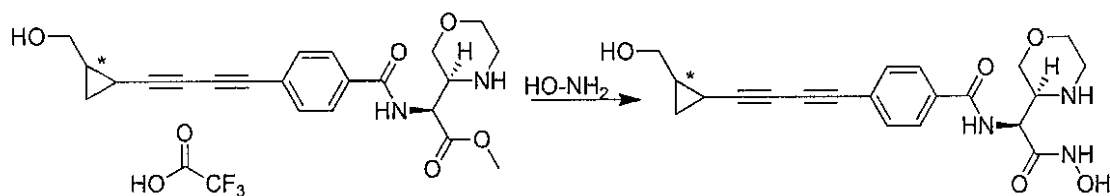
【0403】

(S) - t e r t - ブチル - 3 - ((S) - 1 - (4 - (((1 , 2 - t r a n s) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド) - 2 - メトキシ - 2 - オキシエチル) モルホリン - 4 - カルボキシレート (粗製物、380 mg) をジクロロメタン (4 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (4 mL) を加えた。5分後室温で混合物を10 mL のジクロロメタンで希釈し、蒸発させた。このように得られた (S) - メチル - 2 - (4 - (((1 , 2 - t r a n s) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド) - 2 - ((S) - モルホリン - 3 - イル) アセテート 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテートを、次のステップにおいて粗製物で利用した。

40

【0404】

【化 4 6】



【 0 4 0 5】

(S) - メチル - 2 - (4 - ((1 , 2 - t r a n s) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド) - 2 - ((S) - モルホリン - 3 - イル) アセテート 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート (上記の反応からの粗製物) をイソプロパノール (1 m L) に溶解し、ヒドロキシシリアミン水溶液 (5 0 % 、 1 m L) を加えた。溶液を 4 で 1 8 時間保持し、次いで蒸発させた。水を加え、混合物を T F A で酸性化した。粗材料を、R P H P L C (2 ' ' カラム、5 0 m L / 分、水 / A C N 中 0 . 1 % T F A 、 2 % で平衡化) によって精製した。

10

2 % 、 1 0 分

2 ~ 1 1 % 、 5 分

1 1 ~ 4 1 % 、 3 0 0 分。

【 0 4 0 6】

20

所望の化合物は 8 8 ~ 9 9 分で溶出した。所望の画分を凍結乾燥し、N - ((S) - 2 - (ヒドロキシアミノ) - 1 - ((S) - モルホリン - 3 - イル) - 2 - オキシエチル) - 4 - (((1 , 2 - t r a n s) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド I - 2 0 をそのトリフルオロ酢酸塩 (白色の固体、1 1 8 m g 、 0 . 3 0 m m o l 、 4 - ((t r a n s) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) 安息香酸から 5 2 %) として得た。質量分析データ : 予測値 (M + 1) : 3 9 8 . 2 、観測値 : 3 9 8 . 1 。プロトン N M R (4 0 0 M H z , d m s o - d 6) : 1 1 . 1 7 (s , 1 H) , 9 . 1 4 (s , 1 H) , 9 . 0 8 (b r s , 1 H) , 8 . 9 3 (b r s , 1 H) , 8 . 8 3 (d , 1 H , J = 8 . 4 H z) , 7 . 8 9 (d , 2 H , J = 8 . 0 H z) , 7 . 6 2 (d , 2 H , J = 8 . 0 H z) , 4 . 6 9 (b r s , 1 H) , 4 . 6 3 (t , 1 H , J = 8 . 8 H z) , 3 . 8 3 - 3 . 8 6 (m , 2 H) , 3 . 6 0 - 3 . 6 6 (m , 2 H) , 3 . 5 0 (t , 1 H , J = 1 1 . 0 H z) , 3 . 3 9 (m , 1 H) , 3 . 2 0 - 3 . 2 3 (m , 2 H) , 3 . 0 5 (m , 1 H) , 1 . 3 9 - 1 . 4 5 (m , 2 H) , 0 . 8 7 - 0 . 9 2 (m , 2 H) 。

30

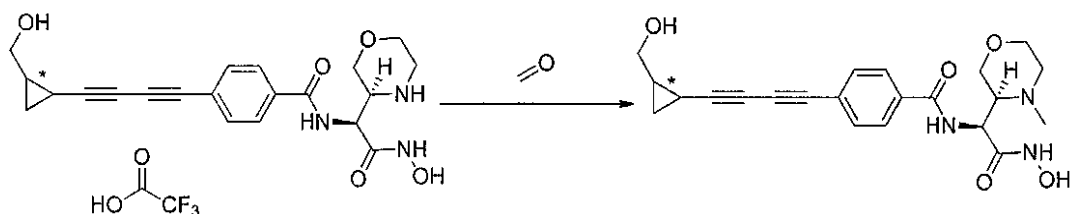
【 0 4 0 7】

P . N - ((S) - 2 - (ヒドロキシアミノ) - 1 - ((S) - 4 - メチルモルホリン - 3 - イル) - 2 - オキシエチル) - 4 - (((1 , 2 - t r a n s) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド (I - 2 1) の合成

40

【 0 4 0 8】

【化 4 7】



【 0 4 0 9】

50

N - ((S) - 2 - (ヒドロキシアミノ) - 1 - ((S) - モルホリン - 3 - イル) - 2 - オキソエチル) - 4 - (((1 , 2 - t r a n s) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミドトリフルオロアセテート I - 2 0 (1 0 m g 、 2 0 μ m o l) を、DMF (1 0 0 μ L) に溶解した。パラホルムアルデヒド (5 . 9 m g 、 2 0 0 μ m o l) 、続いて N , N - ジイソプロピルエチルアミン (6 . 8 μ L 、 3 9 μ m o l) を加えた。混合物を室温で 1 9 時間攪拌した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム (3 . 7 m g 、 5 9 μ m o l) 、メタノール (1 0 0 μ L) および酢酸 (4 . 5 μ L 、 7 8 μ m o l) を加え、混合物を室温でさらに 3 日間攪拌した。混合物を、R P H P L C (2 ' ' カラム、5 0 m L / 分、水 / A C N 中 0 . 1 % T F A 、 2 % で平衡化) によって精製した。

10

2 % 、 1 0 分

2 ~ 1 5 % 、 5 分

1 5 ~ 9 5 % 、 8 0 分。

【 0 4 1 0 】

生成物は、2 3 分 ~ 2 4 分で溶出した。所望の画分を凍結乾燥し、N - ((S) - 2 - (ヒドロキシアミノ) - 1 - ((S) - 4 - メチルモルホリン - 3 - イル) - 2 - オキソエチル) - 4 - (((1 , 2 - t r a n s) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミドをそのトリフルオロ酢酸塩 (7 . 0 m g 、 1 3 μ m o l 、 6 8 %) として得た。質量分析データ：予測値 (M + 1) : 4 1 1 . 2 、観測値 : 4 1 2 . 2 。

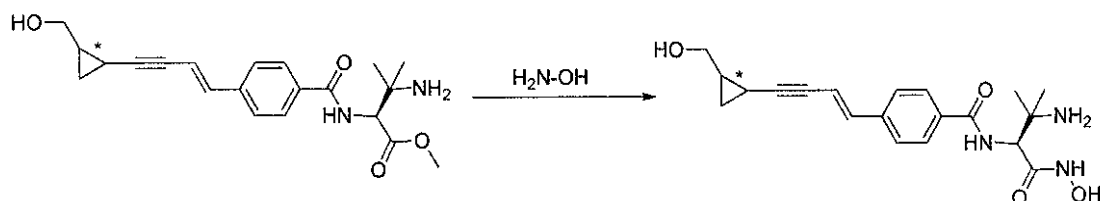
20

【 0 4 1 1 】

Q . N - ((S) - 3 - アミノ - 1 - ヒドロキシアミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4 - ((E) - 4 - (1 , 2 - t r a n s) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 - エン - 3 - イニル) ベンズアミド (I - 2 2) の合成

【 0 4 1 2 】

【 化 4 8 】



30

【 0 4 1 3 】

(S) - メチル 3 - アミノ - 2 - (4 - (E) - 4 - (1 S , 2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 - エン - 3 - イニル) ベンズアミド) - 3 - メチルブタノエート (4 0 0 m g 、 1 . 0 8 m m o l 、 1 . 0 当量) を、丸底フラスコに加えた。これに、イソプロピルアルコール (2 . 0 m L) を加え、溶液を 2 分間ボルテックスし、フラスコを氷浴中で冷却し、次いでヒドロキシルアミン溶液 (1 . 4 m L 、 2 1 . 6 0 m m o l 、 2 0 当量) を加え、フラスコを 4 で概ね 4 8 時間置いた。反応物を濃縮し、(0 で) イソプロピルアルコールを除去し、次いで T F A (3 m L) を使用して 0 で酸性化した。さらなる水 (1 5 m L) および A C N (3 m L) を加えた。生成物を、逆相 H P L C (2 ' ' カラム、5 0 m L / 分、水 / A C N 中 0 . 1 % T F A 、 2 % B で平衡化) によって精製した。シリンジフィルター (2 4 m L) を使用してカラムを 1 0 m L / 分、2 % B で充填し、次いで 1 分にわたり 5 0 m L / 分に傾斜させた。勾配 2 % B ~ 9 5 % B で、7 3 分にわたり操作した。所望の画分を合わせ、凍結し、凍結乾燥器上に置いた。反応によって、1 7 7 m g の N - ((S) - 3 - アミノ - 1 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4 - ((E) - 4 - ((1 , 2 - t r a n s) 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 - エン - 3 - イニル) ベンズアミド、I - 2 2 、T F A を得た。L C M S M + 1 、予測値 = 3 7 2 . 2 、観測値 = 3 7 2

40

50

. 2. ^1H NMR (DMSO- d_6): 0.77 - 0.81 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.34 - 1.37 (m, 1H), 3.20 - 3.24 (dd, 1H), 3.37 - 3.41 (dd, 1H), 4.65 - 4.67 (d, 1H), 6.43 - 6.47 (d, 1H), 6.87 - 6.91 (d, 1H), 7.55 - 7.57 (d, 2H), 7.84 - 7.86 (d, 2H), 7.99 (br, 2H), 8.38 - 8.41 (d, 1H), 9.22 (br, 1H), 11.20 (s, 1H)。

【0414】

R. 抗微生物活性

10

細菌のスクリーニングおよび培養

細菌分離株は、周囲空气中、ミュラー-ヒントン寒天 (Beckton Dickinson、Franklin Lakes、NJ) 上での35 にて一晚の継代によって、-70 の凍結ストックから培養した。試験した臨床分離株は、米国および外国の様々な地理的に多様な病院から得た (Focus Diagnostics、Herndon、VA および JMI、North Liberty、IA)。品質管理された株は、米国培養細胞系統保存機関 (American Type Culture Collection) ATCC; Rockville、Md.) からであった。

【0415】

感受性試験

20

最小阻害濃度 (MIC) を、臨床検査標準協議会 (CLSI) のガイドラインに従って、ブロス微量希釈法によって決定した。手短に言えば、生物懸濁物を、0.5 マックファーランド標準に調節し、 $3 \times 10^5 \sim 7 \times 10^5$ コロニー形成単位 (CFU) / mL の最終接種材料を生じさせた。薬物希釈物および接種材料を、無菌のカチオン調節ミュラー-ヒントンブロス (Beckton Dickinson) 中で作製した。100 μL の接種材料容積を、2倍連続希釈の薬物を有する100 μL のブロスを含むウェルに加えた。全ての接種した微量希釈トレイを、周囲空气中35 にて18~24時間インキュベートした。インキュベーションに続いて、目に見える増殖を防止した薬物の最も低い濃度 (OD600nm < 0.05) を、MICとして記録した。アッセイの成績は、CLSIのガイドラインに従って、実験室の品質管理された株および規定されたMICスペクトルを有する化合物であるレボフロキサシンを使用することによってモニターした。典型的には、本発明の化合物は、0.03~16 $\mu\text{g/mL}$ のMIC値を有する。この目的のために、特定の代表的な化合物についてのデータを、下記の表IIに示す。

30

【0416】

【表 2】

表Ⅱ
最小阻害濃度(MIC)

化合物番号	APAE001	AECO001	APAE002	AKPN001
I-1	A	A	A	A
I-2	A	A	A	A
I-3	A	A	A	A
I-4	A	A	A	A
I-5	A	A	A	A
I-6	A	A	A	A
I-7	A	A	A	A
I-8	A	A	A	A
I-9	A	A	A	A
I-10	A	A	A	A
I-11	A	A	A	A
I-12	A	A	A	A
I-13	A	A	A	A
I-14	A	A	A	A
I-15	A	A	A	A
I-16	A	A	A	A
I-17	A	A	A	A
I-18	A	A	A	A
I-19	A	A	A	A
I-20	A	A	A	A
I-21	B	A	A	B
I-22	A	A	A	A
I-23	A	A	A	A

10

20

30

40

【 0 4 1 7 】

M I C の 凡 例 :

A = 2 . 0 μ g / m L 以下 の M I CB = 2 . 0 μ g / m L 超 から 1 6 . 0 μ g / m L の M I CC = 1 6 . 0 μ g / m L 超 の M I C

50

* A E C O 0 0 1 は、E . c o l i (A T C C 2 5 9 2 2) である。A P A E 0 0 1 は、P s e u d o m o n a s a e r u g i n o s a (A T C C 2 7 8 5 3) である。A K P N 0 0 1 は、K l e b s i e l l a p n e u m o n i a e (A T C C 4 3 8 1 6) である。A P A E 0 0 2 は、正常レベルの流出活性を発現している P s e u d o m o n a s a e r u g i n o s a の臨床分離株である。

【 0 4 1 8 】

S . インビボ忍容性

各化合物を、マウスに皮下注射によって投与した。マウスを、18～28 および約50%湿度で群で収容(ケージごとに5匹)し、標準的げっ歯類用飼料を与えた。水および食物を自由に与えた。マウスに、体重kg当たり20mL以下の皮下用量を与えた。

10

【 0 4 1 9 】

3匹のマウスの群に、20mMの酢酸緩衝液(pH5)中の15%Captisolからなる処方物中の、皮下注射による試験化合物の単一用量として、50mg/kg/日、100mg/kg/日、200mg/kg/日、400mg/kg/日または600mg/kg/日を投与した。皮下注射を肩甲骨間領域の背中に行った。10～20mL/kgの容積を、この領域に注射した。針の先端が皮下ポケット内に入る深さまで、針を皮膚の表面に沿って挿入した。プランジャーへの穏やかで安定した圧力を使用して、シリンジの内容物を排出した。

【 0 4 2 0 】

投与後種々の時点：30秒～1分、5分、15分、30分、45分、1時間、75分、90分、105分、2時間、およびその後毎時に、動物がほぼベースラインまで回復の徴候を示すまで、または投与後4時間まで(最初に到来した方)、観察を行った。動物が警戒しており、正常、および反応性に見えた場合、マウスをモニターする最小時間範囲は投与後30分であった。動物が毒性作用を示した場合、動物がほぼベースラインまで回復の徴候を示すまで、または投与後4時間まで(最初に到来した方)、動物を密接にモニターした。生存および活動レベルのモニタリングを含めた臨床所見のために、動物を投与後72時間保持した。観察は、中枢神経系の窮迫(例えば、発作、不活発、横臥位、静止、活動亢進)、神経筋の異常(例えば、運動失調、単収縮、痙攣、広げた肢、ジャンプまたはキック)、自律神経症状(例えば、唾液分泌、流涙、排尿、排便、立毛または目を細めること)、呼吸窮迫(例えば、努力性呼吸または速い呼吸、抑制、浅速呼吸または喘ぎ呼吸)、常同行動(例えば、反復性咀嚼、回転行動、ペーシング、毛づくろい、嗅ぐ動作、頭の動きまたは猫背の姿勢)、ならびに異常行動、例えば、逃避行動または激しい震えの症状を考慮した。

20

30

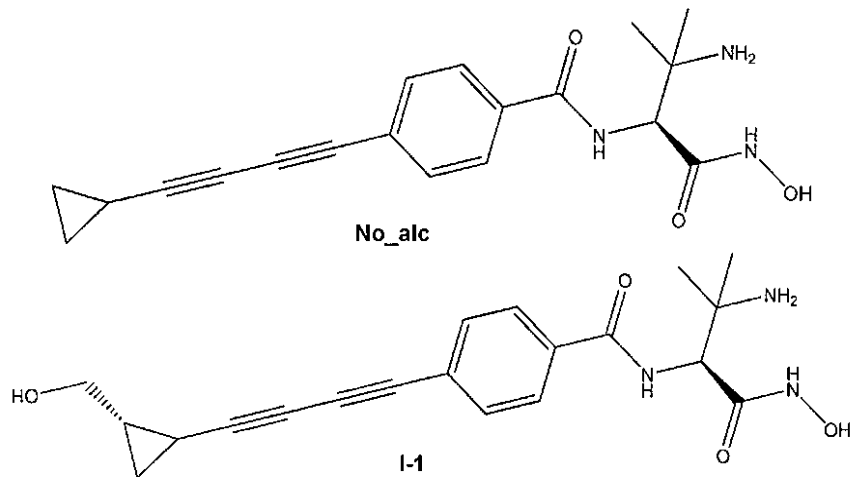
【 0 4 2 1 】

公知の化合物であるNo__a1c(その合成および活性は、国際PCT公開第2008/06676号;化合物91～12に開示されている)は、マウスの皮下に注射したときに、マウスにおいて50mg/kg未満の最大耐用量を示したが、一方、皮下注射による30mg/kgの用量は、マウスにおいてK.pneumoniaに対する静的用量として必要である。単純にシクロプロピル基のヒドロキシメチル置換によってこの公知の化合物とは異なる本発明の化合物I-1は、No__a1cの抗微生物活性と匹敵する抗微生物活性を有するが、哺乳動物において実質的により許容される(マウスにおいて皮下に注射されたときに、概ね200mg/kgの最大耐用量)。

40

【 0 4 2 2 】

【化 4 9】



10

【0423】

表ⅠⅠⅠは、皮下に投与したマウスの観察結果を提供する。忍容性を、臨床所見によって特性決定した。クラスAは、毒性症状がない動物から毒性症状が殆どない動物（例えば、動くときの時々短い休止、僅かな努力性呼吸、または迅速な回復（例えば、10分以内）を伴う僅かな不活発）に割り当てた。クラスBは、いくつかの毒性症状、例えば、動くときのより長い休止、より長い回復時間（1時間まで）を伴う僅かな不活発（その間に動物はまだ動き回ることができる）を示す動物に割り当てた。クラスCは、中等度から重度の毒性症状、例えば、不活発、横臥、目を細めることおよび努力性呼吸を伴う不活発、重度の単収縮（ジャンプ、キック）、または逃避行動を有する動物に割り当てた。最後に、クラスDは、臨床所見時間内（投与後72時間まで）に任意の致死効果（安楽死を必要とする瀕死状態を含めた）が起こったときに割り当てた。

20

【0424】

【表 3】

表Ⅲ
インビボ忍容性

化合物	50 mg/kg	100 mg/kg	200 mg/kg	400 mg/kg	600 mg/kg
No_alc	B	B (n=2) C (n=1)	C	C	
I-1			A	B	C
I-5		A	A (n=1) B (n=2)	C	
I-6			A	C	C
I-7			A	B (n=1) C (n=2)	C
I-8			A	B (n=1) C (n=2)	C
I-9			A	C	
I-12		A	A (n=1) B (n=2)	C	C
I-13		A	B	C	C (n=1) D (n=2)
I-14		A	B (n=2) C (n=1)	C (n=2)	

10

20

30

【0425】

T. 第2の抗菌剤との相乗作用

細菌分離株は、周囲空気中、ミュラー - ヒントン寒天 (Beckton Dickinson、Franklin Lakes、NJ) 上での35℃にて一晩の継代によって、*K. pneumoniae* (ATCC 43816) の - 70℃ の凍結ストックから培養した。最小阻害濃度 (MIC) を、臨床検査標準協議会 (CLSI) のガイドラインに従って、ブロス微量希釈法によって決定した。手短に言えば、生物懸濁物を、0.5 マックファーランド標準に調節し、 $3 \times 10^5 \sim 7 \times 10^5$ コロニー形成単位 (CFU) / mL の最終接種材料を生じさせた。薬物希釈物および接種材料を、無菌のカチオン調節ミュラー - ヒントンブロス (Beckton Dickinson) 中で作製した。100 μ L の接種材料容積を、2倍連続希釈の薬物を有する100 μ L のブロスを含むウェルに加えた。全ての接種した微量希釈トレイを、周囲空気中35℃にて18～24時間インキュベートした。インキュベーションに続いて、目に見える増殖を防止した薬物の最も低い濃度 ($OD_{600nm} < 0.05$) を、MICとして記録した。

40

【0426】

50

示された薬剤および N - ((S) - 3 - アミノ - 1 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4 - (((1 , 2 - t r a n s) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド (I - 1) の組み合わせで、標準的チェッカーボードアッセイを行った。表 I V は、標準的な技術によって計算した F I C I を提供する。化合物 I - 1 は、バンコマイシン、テイコブラニン、エリスロマイシン、アジスロマイシン、リファンピンおよびノボビオシンとインビトロで相乗的であった。

【 0 4 2 7 】

【表 4】

表IV

FICI

抗生物質	FICI(化合物I-1)
バンコマイシン	≤ 0.4
テイコブラニン	≤ 0.5
エリスロマイシン	0.3
アジスロマイシン	0.2
リファンピン	0.1
ノボビオシン	0.3
テラバンシン	> 2.0
ダプトマイシン	> 2.0
リネゾリド	> 1.5
クリンダマイシン	0.6
レボフロキサシン	1.0
セフトビプロール	1.0
セフォタキシム	1.0
ゲンタマイシン	0.5

10

20

30

40

50

【 0 4 2 8 】

N - ((S) - 3 - アミノ - 1 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4 - (((1 , 2 - t r a n s) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド (I - 1) とバンコマイシンとのインビボ相乗作用を、インビボの好中球減少性大腿部有効性モデルにおいて検査した。本質的には、C r a i g およびその他によって記載されたように、モデルを管理した (G u d m u n d s s o n ら、 「 M u r i n e T h i g h I n f e c t i o n M o d e l 」、H a n d b o o k o f A n i m a l M o d e l s o f I n f e c t i o n、M . A . S a n d e および O . Z a k (編) ; L o n d o n : A c a d e m i c P r e s s、1999年、137 ~ 144 頁を参照されたい)。手短に言えば、マウスを、シクロホスファミドの 2 用量によって感染前に好中球減少性にし、次いで大腿部において筋

肉内に $10^3 \sim 10^5$ CFU の *K. pneumoniae* (ATCC 43816) の接種材料で感染させた。抗生物質またはピヒクル単独 (陰性対照として) を、感染 2 時間後および 14 時間後に 2 回投与した。微生物学的読み出し情報が薬物および細菌のインビボでの相互作用を測定するように、感染に対する白血球の作用を最小化するために、実験の期間中、動物を好中球減少性に保持した。感染 24 時間後に、大腿部を収集し、ホモジナイズし、プレートに入れ、大腿部毎に生存している CFU の数を測定した。動物のサブセットから大腿部をまた、感染 2 時間後に収集し、最初の抗生物質による処理の直前に存在する CFU (処理前) を記録した。感染後 0 時間で測定した CFU 負荷と同一の、24 時間での CFU 負荷をもたらすのに必要とされる用量として定義される静的用量は、用量反応曲線から Prism (Graph Pad ソフトウェア) で標準的方法によって計算した。

10

【0429】

これらの研究の目的は、I - 1 と候補相乗作用剤との組み合わせが、このインビボ有効性モデルにおけるカウントにおいて各薬剤単独の合計よりも大きな減少をもたらしたか否かを定量的に評価することであった。

【0430】

バンコマイシンは、*K. pneumoniae* (ATCC 43816) による感染の処理のために、L p x C インヒビターと共に有意なインビボ相乗作用を提示する。図 1 において示すように、220 mg / kg / 日でのバンコマイシン単独による感染したマウスの処理は、CFU の有意な減少をもたらさない。しかし、化合物 I - 1 と共投与されるとき、L p x C インヒビターの静的用量は有意に減少する (図 1 および表 V)。

20

【0431】

【表 5】

表V

薬物	用量 レジメン	用量 (mg/kg)	平均Log ₁₀ CFU ^a		対 平均Log ₁₀ CFU の減少	
			2時間	26時間	2時間	26時間
ビヒクル	q8hr	－	検出せず	9.95	－3.71	0.00
レボフロキサシン	q12hr	10	検出せず	6.48	－0.25	3.46
		30	検出せず	4.44	1.79	5.50
		100	検出せず	4.07	2.17	5.88
I-1	q6hr	30	検出せず	10.26	－4.02	－0.31
		100	検出せず	9.51	－3.27	0.44
		300	検出せず	7.13	－0.89	2.82
I-1+ バンコマイシン	q6hr	30+220	検出せず	4.63	1.61	5.32
		100+220	検出せず	4.28	1.95	5.67
		300+220	検出せず	3.98	2.26	5.97
バンコマイシン+ I-1	q6hr	25+100	検出せず	8.65	－2.41	1.30
		75+100	検出せず	8.11	－1.87	1.84
		220+100	検出せず	4.99	1.25	4.96
バンコマイシン	q6hr	220	検出せず	10.21	－3.97	－0.26
2時間対照	適用せず	－	6.24	検出せず	0.00	3.71

【0432】

総合すれば、これらのデータは、バンコマイシンが、N - ((S) - 3 - アミノ - 1 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4 - (((1 , 2 - t r a n s) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) ブタ - 1 , 3 - ジイニル) ベンズアミド (I - 1) と驚くべきインビゴ相乗作用を実証することを示す。

【0433】

本発明による有機化合物は、互変異性の現象を提示し得ることを理解すべきである。本明細書内の化学構造は、可能性のある互変異性形態の1つのみを表すことができるため、本発明は描いた構造の任意の互変異性形態を包含することを理解すべきである。

【0434】

さらに、本発明の特定の実施形態を例示のために本明細書に示し、記載してきた一方、特に上記の教示に照らして、本発明の精神および範囲から逸脱することなく当業者は修正を行ない得るため、当然ながら、本発明はそれだけに限定されないことが理解される。したがって、添付の特許請求の範囲による場合を除いて本発明は制限されない。

【0435】

10

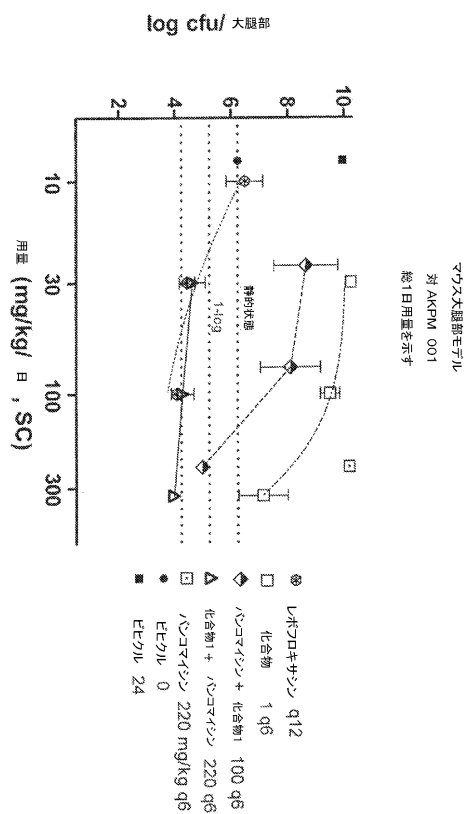
20

30

40

50

【 図 1 】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2011/059280

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07C259/06 C07D265/30 A61K31/166 A61K31/5375 A61P31/04
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>US 2010/190766 A1 (MOSER HEINZ E [US] ET AL) 29 July 2010 (2010-07-29) cited in the application page 1, paragraph [0004] pages 157-160; compounds 91-2 to 91-6, 91-10 to 91-12, 91-14, 91-16, 91-17 page 174; compounds 95-1, 95-2 pages 190,191; compounds 101-1 to 101-6 pages 218,219; compounds 112-1 to 112-5 page 225; compounds 114-15, 114-17, 114-18, 114-20 page 265; compounds 113-4 page 273; compounds 137-5 pages 275-278; compounds 137-21, 137-22, 137-25, 138-9, 138-10 ----- -/-</p>	1-23

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier application or patent but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 August 2012

Date of mailing of the international search report

05/09/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kiernan, Andrea

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2011/059280

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	W0 2004/062601 A2 (CHIRON CORPORATION) 29 July 2004 (2004-07-29) cited in the application page 1, paragraph 2 examples 202, 424,; table 1 -----	1-23
Y,P	W0 2011/005355 A1 (ACHAOGEN, INC.) 13 January 2011 (2011-01-13) cited in the application abstract; examples; tables page 1, lines 15-21 page 3, lines 14-31; compounds LpxCi-4, LpxCi-5, LpxCi-6 -----	1-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2011/059280

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2010190766 A1	29-07-2010	CA 2691987 A1 CN 101765585 A EP 2170814 A2 JP 2010530372 A TW 200904805 A US 2010190766 A1 WO 2008154642 A2	18-12-2008 30-06-2010 07-04-2010 09-09-2010 01-02-2009 29-07-2010 18-12-2008
WO 2004062601 A2	29-07-2004	AU 2004204760 A1 AU 2009212909 A1 CA 2512582 A1 CN 1777577 A CN 102267924 A EP 1618087 A2 EP 2295402 A2 IL 169475 A JP 2006519772 A JP 2010280684 A KR 20050098865 A KR 20110022732 A MX PA05007394 A SG 159388 A1 US 2004229955 A1 US 2006154988 A1 US 2007244197 A1 US 2008269221 A1 US 2009163496 A1 US 2009247506 A1 US 2010324025 A1 US 2011172174 A1 WO 2004062601 A2	29-07-2004 01-10-2009 29-07-2004 24-05-2006 07-12-2011 25-01-2006 16-03-2011 30-04-2012 31-08-2006 16-12-2010 12-10-2005 07-03-2011 12-09-2005 30-03-2010 18-11-2004 13-07-2006 18-10-2007 30-10-2008 25-06-2009 01-10-2009 23-12-2010 14-07-2011 29-07-2004
WO 2011005355 A1	13-01-2011	NONE	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 2 1	
A 6 1 K 31/166 (2006.01)		A 6 1 K 31/166		
A 6 1 K 31/535 (2006.01)		A 6 1 K 31/535		

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 カサー, ラメシュ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 6 1 0, オークランド, ベイビュー アベニュー 9 8 5

(72)発明者 リンゼル, マーティン シェリングハム

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 2, サン マテオ, イースト 1 6 ティーエイチ アベニュー 6 0 2

(72)発明者 アジェン, ジェイムズ ブラッドリー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 1 0, バーリングゲーム, カリフォルニア ドライブ 1 3 1 1

(72)発明者 リュウ, キン (ジェーン)

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, フォレセール コート 5 0

(72)発明者 ワン, ダン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 3 9, フリーモント, コニファー ストリート 4 8 3 3 1

(72)発明者 チャーチ, ティム

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 3, サン マテオ, パサディナ ドライブ 3 9 1 3

(72)発明者 モーザー, ヘインツ イー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 2, サン マテオ, アセンション ドライブ 1 5 6 6

(72)発明者 パテン, フィリップ エー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 2 8, ポートラ バレー, ラ クエスタ ドライブ 2 6 1

F ターム(参考) 4C084 AA02 AA19 DA44 MA02 NA05 ZB352

4C086 AA01 AA02 BC73 CB25 MA02 MA04 MA05 NA05 ZB35 ZC20
ZC75

4C206 AA01 AA02 GA08 MA02 MA04 MA05 NA05 NA14 ZB35 ZC20
ZC75

4H006 AA01 AA03 AB29