

(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2005-521664

(P2005-521664A)

(43) 公表日 平成17年7月21日(2005.7.21)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/18	A 6 1 K 31/18	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/185	A 6 1 K 31/185	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/197	A 6 1 K 31/197	
A 6 1 K 31/221	A 6 1 K 31/221	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 224 頁) 最終頁に続く

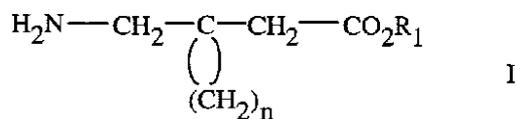
(21) 出願番号	特願2003-563539 (P2003-563539)	(71) 出願人	503181266
(86) (22) 出願日	平成15年1月20日 (2003. 1. 20)		ワーナー・ランバート カンパニー リミ
(85) 翻訳文提出日	平成16年9月30日 (2004. 9. 30)		テッド ライアビリティー カンパニー
(86) 国際出願番号	PCT/IB2003/000232		アメリカ合衆国, ニュージャージー 07
(87) 国際公開番号	W02003/063845		950, モリス プレインズ, テイバー
(87) 国際公開日	平成15年8月7日 (2003. 8. 7)		ロード 201
(31) 優先権主張番号	60/353, 632	(74) 代理人	100099759
(32) 優先日	平成14年1月31日 (2002. 1. 31)		弁理士 青木 篤
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100077517
			弁理士 石田 敬
		(74) 代理人	100087413
			弁理士 古賀 哲次
		(74) 代理人	100108903
			弁理士 中村 和広

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 耳鳴を治療するためのアルファ2デルタ・リガンド

(57) 【要約】

本発明は、例えば化学式(1)の化合物及び医薬的に受容されるその塩、ここでR1は水素又は直鎖又は枝分かれした低級アルキルであり、nは4から6までの整数である、などのアルファ2デルタ・リガンドを投与することによって耳鳴を治療する方法に関する。



【特許請求の範囲】

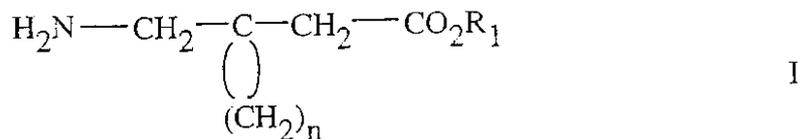
【請求項 1】

耳鳴に悩む哺乳類における耳鳴を治療する方法であって、治療的に有効な量の、ガバペンチン又はチアガピン以外のアルファ 2 デルタ・リガンド、又は医薬的に許容されるその塩、を投与するステップを含む方法。

【請求項 2】

前記アルファ 2 デルタ・リガンドが以下の化学式 I :

【化 1】



10

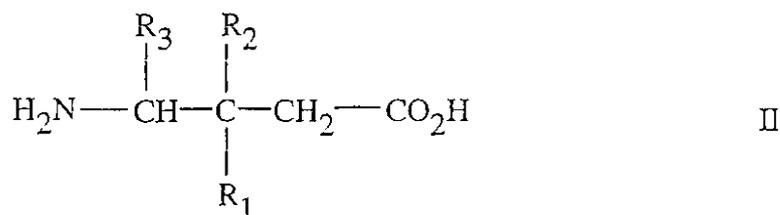
{ 式中、 R_1 は水素又は直鎖又は枝分かれした低級アルキルであり、 n は 4 から 6 までの整数である。 } により表される化合物及び医薬的に許容されるその塩である、
請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 3】

前記アルファ 2 デルタ・リガンドが以下の化学式 II :

【化 2】



30

{ 式中、 R_1 は 1 乃至 6 炭素原子の直鎖又は枝分かれした置換されないアルキル、置換されないフェニル、又は 3 乃至 6 炭素原子の置換されないシクロアルキルであり；

R_2 は水素又はメチルであり；

R_3 は水素、メチル、又はカルボキシルである。 } により表される化合物及び医薬的に許容されるその塩である、
請求項 1 に記載の方法。

40

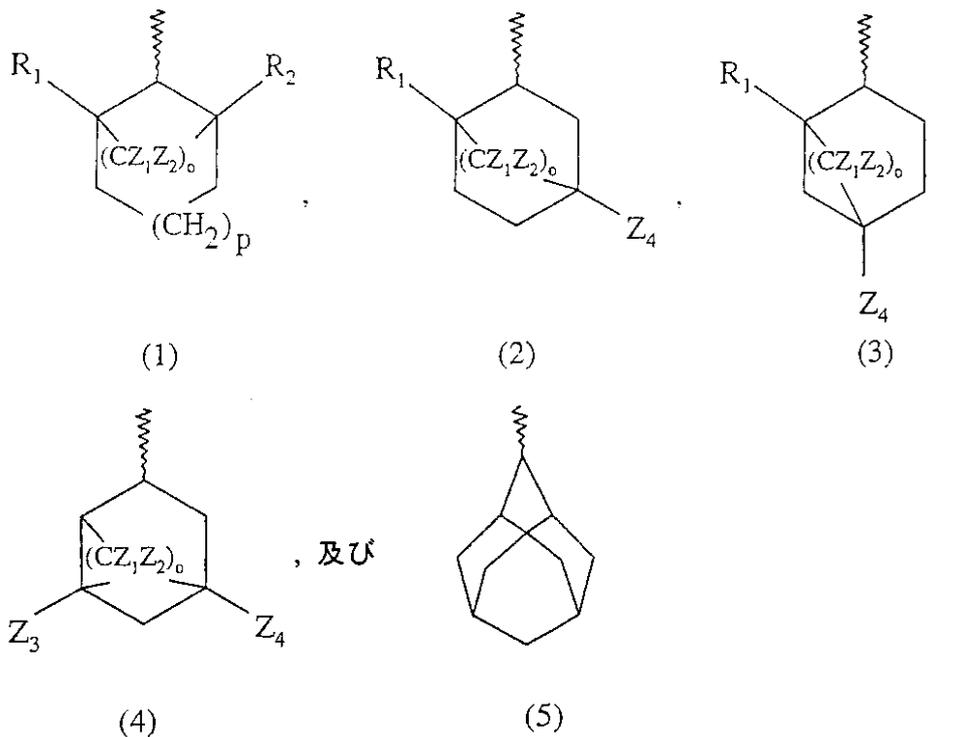
【請求項 4】

前記アルファ 2 デルタ・リガンドがプレガバチンである、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記アルファ 2 デルタ・リガンドが以下の化学式：

【化4】



10

20

ここで
【化5】



30

は付着点であり；

Z_1 から Z_4 までは、それぞれ独立に、水素とメチルから選択され；

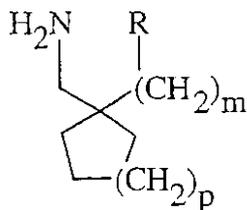
o は1から4までの整数であり；

p は0から2までの整数であり、ただし、 m が2であり、 n が1であるとき、 R は $-SO_3H$ ではない。}により表される化合物又は医薬的に許容されるその塩である、
請求項1に記載の方法。 40

【請求項6】

前記アルファ2デルタ・リガンドが以下の化学式III：

【化6】



III

10

{ 式中、mは0から2までの整数であり；

pは0から3までの整数であり；

Rは、スルホンアミド、

アミド、

ホスホン酸、

複素環、

スルホン酸、

ヒドロキサム酸である。}により表される化合物及び医薬的に許容されるその塩で 20

ある、

請求項5に記載の方法。

【請求項7】

前記アルファ2デルタ・リガンドが、

3 - (1 - アミノメチル - シクロヘキシルメチル) - 4 H - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - one、3 - (1 - アミノメチル - シクロヘキシルメチル) - 4 H - [1, 2,

4]オキサジアゾール - 5 - one 塩酸塩、3 - (1 - アミノメチル - シクロヘプチルメチル) - 4 H - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - one 塩酸塩、C - [1 - (1 H -

テトラゾール - 5 - ylメチル) - シクロヘプチル] - メチルアミン、(1 - アミノメチル - シクロヘキシルメチル)ホスホン酸、(2 - アミノメチル - 4 - メチル - ペンチル)ホ

スホン酸、N - [2 - (1 - アミノメチル - シクロヘキシル) - エチル] - メタンスルフォ

ンアミド、C - [1 - (1 H - テトラゾール - 5 - ylメチル) - シクロヘキシル] - メチル

アミン、4 - メチル - 2 - (1 H - テトラゾール - 5 - ylメチル) - ペンチルアミン、及

及びC - [1 - (1 H - テトラゾール - 5 - ylメチル) - シクロヘプチル] - メチルアミン、

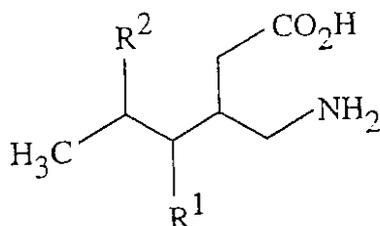
及び医薬的に受容されるそれらの塩、から選択される、請求項5に記載の方法。

30

【請求項8】

前記アルファ2デルタ・リガンドが以下の化学式IV：

【化7】



IV

40

50

{ 式中、 R^1 は水素、1 乃至 6 炭素原子の直鎖又は枝分かれしたアルキル、又はフェニルであり；

R^2 は 1 乃至 8 炭素原子の直鎖又は枝分かれしたアルキル、
 2 乃至 8 炭素原子の直鎖又は枝分かれしたアルケニル、
 3 乃至 7 炭素原子のシクロアルキル、
 1 乃至 6 炭素原子のアルコキシ、
 - アルキルシクロアルキル、
 - アルキルアルコキシ、
 - アルキル OH
 - アルキルフェニル、
 - アルキルフェノキシ、
 - フェニル又は置換されたフェニル；であり、かつ

10

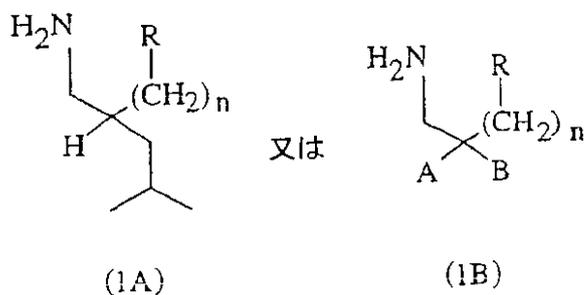
R^2 がメチルであるときは、 R^1 は 1 乃至 6 炭素原子の直鎖又は枝分かれしたアルキル、又はフェニルである。} により表される化合物又は医薬的に許容されるその塩である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

前記アルファ 2 デルタ・リガンドが以下の化学式 (1 A) 又は化学式 (1 B)：

【化 8】

20



30

{ 式中、 n は 0 から 2 までの整数であり；

R はスルホンアミド、

アミド、

ホスホン酸、

複素環、

スルホン酸、又は

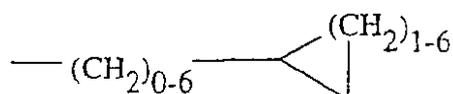
ヒドロキサム酸、であり；

A は水素又はメチルであり；

B は

40

【化 9】



50

1 乃至 11 炭素原子の直鎖又は枝分かれしたアルキル、又は
 - (CH₂)₁₋₄ - Y - (CH₂)₀₋₄ フェニルであり、ここで Y は - O - 、 - S - 、 -
 NR₃' であり、ここで：
 R₃' は 1 乃至 6 炭素原子のアルキル、3 乃至 8 炭素原子のシクロアルキル、ベンジル、
 又はフェニルであり、ここでベンジル又はフェニルは置換されていないか、又は、アルキル、
 アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、カルボアルコキシ、トリフルオロ
 メチル、又はニトロから各々独立に選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されている。} 10
 により表される化合物又は医薬的に許容されるその塩である、
 請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

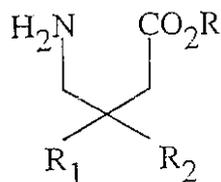
前記化学式 (1A) 又は (1B) の化合物が以下の化合物：
 4 - メチル 2 - (1H - テトラゾル - 5 - ylメチル) - ペンチルアミン；
 3 - (2 - アミノメチル - 4 - メチル - ペンチル) - 4H - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - thione；
 (2 - アミノメチル - 4 - メチル - ペンチル) ホスホン酸；
 3 - (3 - アミノ - 2 - シクロペンチル - プロピル) - 4H - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - one；
 3 - (3 - アミノ - 2 - シクロペンチル - プロピル) - 4H - [1, 2, 4]チアジアゾール - 5 - one；
 2 - シクロペンチル - 3 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 2⁴ - [1, 2, 3, 5] 20
 オキサチアゾール - 4 - yl) - プロピルアミン；
 3 - (2 - アミノメチル - 4 - メチル - ペンチル) - 4H - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - one；
 3 - (3 - アミノ - 2 - シクロブチル - プロピル) - 4H - [1, 2, 4]チアジアゾール - 5 - one；
 2 - シクロブチル - 3 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 2⁴ - [1, 2, 3, 5]オ
 キサチアゾール - 4 - yl) - プロピルアミン；
 ((2R, 4R, 8S) - 2 - アミノメチル - デカヒドロ - ナフタレン - 2 - yl)
 - 酢酸
 ((2R, 4S, 9R) - 2 - アミノメチル - デカヒドロ - ベンゾシクロフェプテン 30
 - 2 - yl) - 酢酸；
 ((2S, 4S, 9R) - 2 - アミノメチル - デカヒドロ - ベンゾシクロフェプテン
 - 2 - yl) - 酢酸；
 ((2S, 4R, 9S) - 2 - アミノメチル - デカヒドロ - ベンゾシクロフェプテン
 - 2 - yl) - 酢酸；
 ((2R, 4R, 9S) - 2 - アミノメチル - デカヒドロ - ベンゾシクロフェプテン
 - 2 - yl) - 酢酸；
 ((1R, 3R, 6S) - 3 - アミノメチル - バイシクロ[4.1.0]ヘプト - 3 - yl
) - 酢酸；
 ((1R, 3S, 6S) - 3 - アミノメチル - バイシクロ[4.1.0]ヘプト - 3 - yl 40
) - 酢酸；
 ((1S, 3S, 6R) - 3 - アミノメチル - バイシクロ[4.1.0]ヘプト - 3 - yl
) - 酢酸；
 ((1S, 3R, 6R) - 3 - アミノメチル - バイシクロ[4.1.0]ヘプト - 3 - yl
) - 酢酸；
 ((1R, 3R, 6R) - 3 - アミノメチル - バイシクロ[4.2.0]オクト - 3 - yl
) - 酢酸；
 ((1R, 3S, 6R) - 3 - アミノメチル - バイシクロ[4.2.0]オクト - 3 - yl
) - 酢酸；
 ((1S, 3S, 6S) - 3 - アミノメチル - バイシクロ[4.2.0]オクト - 3 - yl 50

-) - 酢酸 ;
 ((1 S , 3 R , 6 S) - 3 - アミノメチル - バイシクロ [4 . 2 . 0] オクト - 3 - y 1)
) - 酢酸 ;
 ((3 R , 5 R , 7 R) - 5 - アミノメチル - オクタヒドロ - インデン - 5 - y 1)
 - 酢酸 ;
 ((3 R , 5 S , 7 R) - 5 - アミノメチル - オクタヒドロ - インデン - 5 - y 1)
 - 酢酸 ;
 ((3 S , 5 S , 7 S) - 5 - アミノメチル - オクタヒドロ - インデン - 5 - y 1)
 - 酢酸 ;
 ((3 S , 5 R , 7 S) - 5 - アミノメチル - オクタヒドロ - インデン - 5 - y 1) 10
 - 酢酸 ;
 ((2 R , 4 R , 8 R) - 2 - アミノメチル - デカヒドロ - ナフタレン - 2 - y 1)
 - 酢酸 ;
 ((2 S , 4 S , 8 R) - 2 - アミノメチル - デカヒドロ - ナフタレン - 2 - y 1)
 - 酢酸 ;
 ((2 S , 4 R , 8 S) - 2 - アミノメチル - デカヒドロ - ナフタレン - 2 - y 1)
 - 酢酸 ;
 ((2 R , 4 S , 8 S) - 2 - アミノメチル - デカヒドロ - ナフタレン - 2 - y 1)
 - 酢酸 ;
 ((2 R , 4 R , 9 R) - 2 - アミノメチル - デカヒドロ - ベンゾシクロフェプテン 20
 - 2 - y 1) - 酢酸 ;
 ((2 S , 4 R , 9 R) - 2 - アミノメチル - デカヒドロ - ベンゾシクロフェプテン
 - 2 - y 1) - 酢酸 ;
 (1 , 3 , 5) (3 - アミノメチル - バイシクロ [3 . 2 . 0] ヘプト - 3 - y 1)
 - 酢酸 ;
 ((2 S , 4 S , 9 S) - 2 - アミノメチル - デカヒドロ - ベンゾシクロフェプテン
 - 2 - y 1) - 酢酸 ; 及び
 ((2 R , 4 S , 9 S) - 2 - アミノメチル - デカヒドロ - ベンゾシクロフェプテン
 - 2 - y 1) - 酢酸 ;
- から選択される、請求項 9 に記載の方法。 30

【請求項 11】

前記アルファ 2 デルタ・リガンドが以下の化学式：

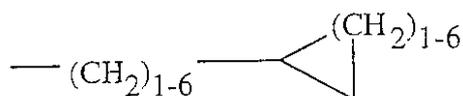
【化 10】



40

{ 式中、R は水素又は低級アルキルであり ;
 R₁ は水素又は低級アルキルであり ;
 R₂ は

【化 1 1】



10

7 乃至 11 炭素原子の直鎖又は枝分かれしたアルキル、又は
 $-(CH_2)_{(1-4)}-X-(CH_2)_{(0-4)}$ - フェニルであり、ここで
 X は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_3-$ であり、ここで

R_3 は 1 乃至 6 炭素原子のアルキル、3 乃至 8 炭素原子のシクロアルキル、ベンジル
 又はフェニルであり；

ここでフェニル及びベンジルは、置換されていなくても、又はアルキル、アルコキシ、ハ
 ロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、カルボアルコキシ、トリフルオロメチル、アミノ、及
 びニトロから各々独立に選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい。} によ
 り表される化合物又は医薬的に許容されるその塩である、

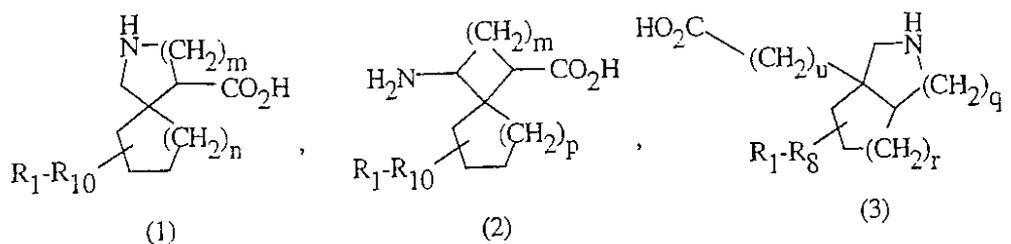
請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 1 2】

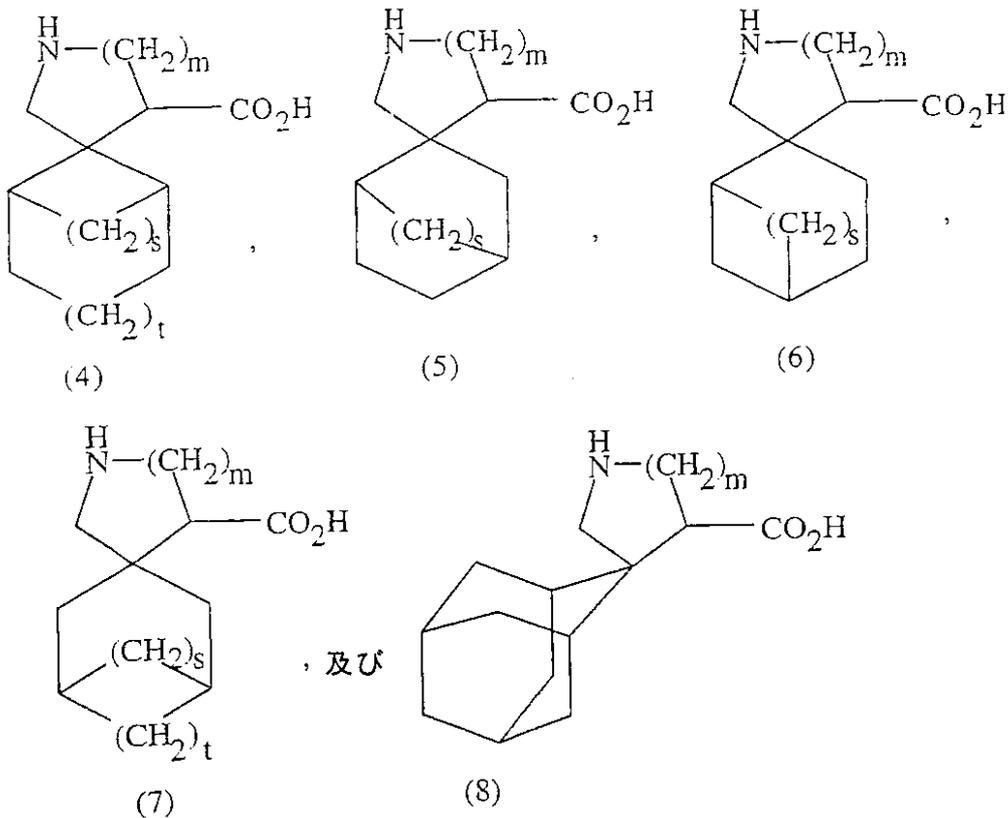
前記アルファ 2 デルタ・リガンドが、化学式 (1)、(2)、(3)、(4)、(5)
 、(6)、(7)、又は(8)の化合物

【化 1 2】



30

【化 1 3】



10

20

{ 式中、 R_1 から R_{10} までは、各々独立に、水素又は 1 乃至 6 炭素原子の直鎖又は枝分かれしたアルキル、ベンジル、又はフェニルから選択され；

30

m は 0 から 3 までの整数であり；

n は 1 から 2 までの整数であり；

o は 0 から 3 までの整数であり；

p は 1 から 2 までの整数であり；

q は 0 から 2 までの整数であり；

r は 1 から 2 までの整数であり；

s は 1 から 3 までの整数であり；

t は 0 から 2 までの整数であり；

u は 0 から 1 までの整数である。} 又は医薬的に許容されるその塩である、

請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 1 3】

前記アルファ 2 デルタ・リガンドが以下の化合物：

3 - (1 - アミノメチル - シクロヘキシルメチル) - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - one ；

(S , S) - (1 - アミノメチル - 3 , 4 - ジメチル - シクロペンチル) - 酢酸 ；

(R , S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - オクタン酸 ；

(S , R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - オクタン酸 ；

(3 - アミノメチル - バイシクロ [3 . 2 . 0] ヘプト - 3 - yl) - 酢酸 ；

(3 - アミノメチル - バイシクロ [3 . 2 . 0] ヘプト - 3 - yl) - 酢酸、ここでシクロブチル・リングがメチルアミン基に対して trans である；及び

50

C - [1 - (1H - テトラゾール - 5 - ylメチル) - シクロヘプチル] - メチルアミン ;
及び医薬的に許容されるそれらの塩、から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、アルファ 2 デルタ・リガンドとしての活性を示す化合物を投与して耳鳴を治療する方法に関する。これらの化合物はカルシウム・チャンネルの 2 サブユニットに対する親和性を有する。これらの化合物はまた、文献ではガンマアミノ酪酸 (GABA) 類似体とも呼ばれる。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

耳鳴は人工の 0 乃至 13 パーセントがかかる医学的な疾患である。すなわち、ほぼ 3600 万人のアメリカ人と 4000 万人のヨーロッパ人がこの病気にかかっている。耳鳴は、はっきりした外部からの刺激なしに頭又は耳の中で感じられる音の感覚と定義される。それは本質的に主観的な感覚であって、聴覚信号の処理における機能障害の現れであり、知覚成分と心理成分の両方を含んでいる。

【0003】

耳鳴は、聴覚経路のどこでも引き起こされる可能性がある。持続的な悩ましい耳鳴の出現は、心理的な成分を有すると考えられている。耳鳴は、どんな形の感覚神経の障害とも関連するが、特に聴力低下、老化、及び騒音への曝露、と結びつけられる。中耳外科手術、鼓膜形成術、慢性化膿性中耳炎、及び耳硬化症、はいずれも伝音聴覚障害と耳鳴を引き起こす可能性がある。

【0004】

いくつかのアルファ 2 デルタ・リガンドが知られている。環状のアルファ 2 デルタ・リガンドであるガバペンチンは現在市販されており (Neurontin (商標), Warner-Lambert Company)、てんかん及び神経痛の治療に臨床的に広く用いられている。このような環状のアルファ 2 デルタ・リガンドは、U.S. Patent No. 4,024,175 とその分割出願である U.S. Patent No. 4,087,544 に記載されている。別のシリーズのアルファ 2 デルタ・リガンドは、U.S. Patent No. 5,563,175 と U.S. Patent No. 6,316,638 に記載されており、これらの特許は、全体が本明細書に援用される。

【発明の開示】

【0005】

発明の要約

本発明は、哺乳類における耳鳴を予防又は治療する方法であって、治療的に効果的な量のアルファ 2 デルタ・リガンド又は医薬的に許容されるその塩を投与するステップを含む方法を提供する。

【0006】

本発明の方法のある好ましい実施の形態は、次の化学式 I の環式アミノ酸化合物であるアルファ 2 デルタ・リガンド :

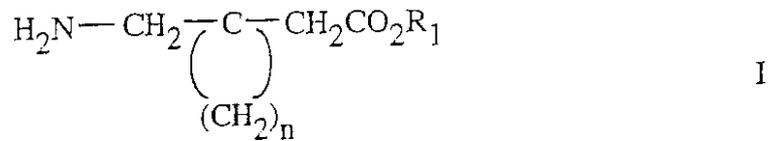
10

20

30

40

【化 1】



10

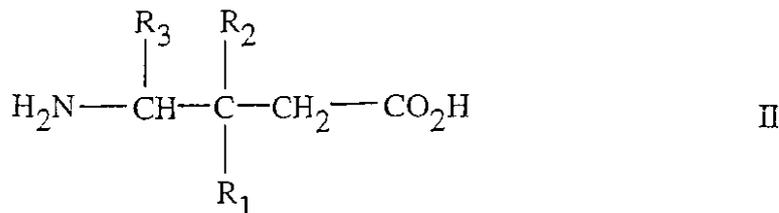
ここで、 R_1 は水素又は低級アルキルであり、 n は4から6までの整数である、及び医薬的に許容されるその塩、を利用する。ある特に好ましい実施の形態は、化学式Iの化合物であって、 R_1 が水素であり、 n が5である化合物を利用する。この化合物は、1-(アミノメチル)-シクロヘキサン酢酸であり、一般にガバペンチンとして知られている。その他の好ましいアルファ2デルタ・リガンド、又は医薬的に許容されるその塩、としては、化学式Iの化合物であって、環状リングが置換されている、例えば、メチルやエチルなどのアルキルで置換されているものである。このような化合物の典型的な例は、(1-アミノメチル-3-メチルシクロヘキシル)酢酸、(1-アミノメチル-3-メチルシクロペンチル)酢酸、及び(1-アミノメチル-3,4-ジメチルシクロペンチル)酢酸、などである。

20

【0007】

別の好ましい実施の形態では、本発明の方法は次の化学式IIのアルファ2デルタ・リガンド：

【化 2】



30

又は

医薬的に許容されるその塩、を利用する、ここで：

R_1 は1乃至6炭素原子の直鎖又は枝分かれした置換されないアルキル、置換されないフェニル、又は3乃至6炭素原子の置換されないシクロアルキル、であり；

40

R_2 は水素又はメチルであり；

R_3 は水素、メチル、又はカルボキシルである。

【0008】

化学式IIの化合物のジアステレオマーと鏡像異性体も本発明の方法で利用できる。

本発明の方法の、ある特に好ましい実施の形態は化学式IIの化合物で、 R_2 と R_3 がどちらも水素であり、 R_1 が(R)、(S)、又は(R,S)異性体としての $-(\text{CH}_2)_{0-2}-\text{iC}_4\text{H}_9$ である化合物を用いる。

【0009】

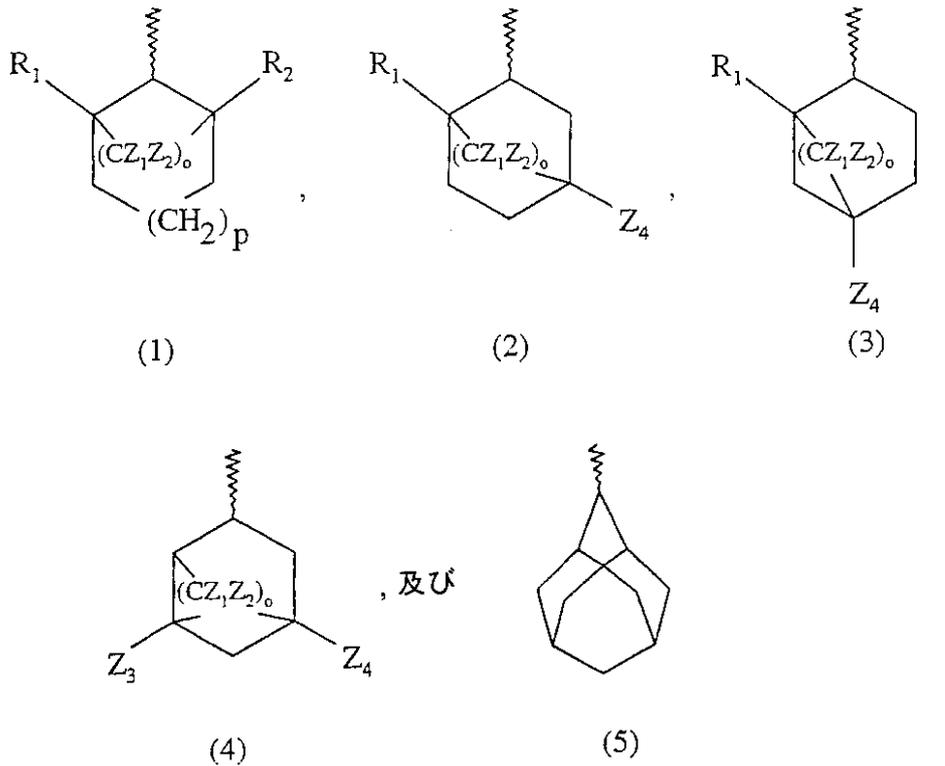
本発明の方法のさらに好ましい実施の形態は、化学式IIの化合物であって、3-アミノ

50

【 0 0 1 2 】

A は下記から選択される架橋されたリングである：

【 化 4 】



10

20

ここで

【 化 5 】



は付着点であり；

 Z_1 から Z_4 までは、それぞれ独立に、水素とメチルから選択され； o は 1 から 4 までの整数であり； p は 0 から 2 までの整数である。

【 0 0 1 3 】

上の化学式 I において、 m が 2 であり、 n が 1 であるとき、 R はスルホン酸であることはできない。(Suman-Chaulan N., et al. European Journal of Pharmacology, 1993; 244: 293-301)。

【 0 0 1 4 】

本発明の別の好ましい実施の形態は、以下から選択される化学式 III、IIIC、IIIF、IIG、又は IIIH の化合物を用いる：

(1 - アミノメチル - シクロヘキシルメチル) - ホスホン酸；

30

40

50

(1 R - trans) (1 - アミノメチル - 3 - メチルシクロヘキシルメチル) - ホスホン酸 ;

(trans) (1 - アミノメチル - 3 , 4 - ジメチル - シクロペンチルメチル) - ホスホン酸 ;

(1 R - trans) (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチルメチル) - ホスホン酸 ;

(1 S - cis) (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチルメチル) - ホスホン酸 ;

(1 S - trans) (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチルメチル) - ホスホン酸 ;

(1 R - cis) (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチルメチル) - ホスホン酸 ;

10

【0015】

(1 , 3 , 4) (1 - アミノメチル - 3 , 4 - ジメチル - シクロペンチルメチル) - ホスホン酸 ;

(1 , 3 , 4) (1 - アミノメチル - 3 , 4 - ジメチル - シクロペンチルメチル) - ホスホン酸 ;

(R) (1 - アミノメチル - 3 , 3 - ジメチル - シクロペンチルメチル) - ホスホン酸 ;

(S) (1 - アミノメチル - 3 , 3 - ジメチル - シクロペンチルメチル) - ホスホン酸 ;

20

(1 - アミノメチル - 3 , 3 - ジメチル - シクロブチルメチル) - ホスホン酸 ;

2 - (1 - アミノメチル - シクロヘキシル) - N - ヒドロキシ - アセトアミド ;

(1 S - trans) 2 - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロヘキシル) - N - ヒドロキシ - アセトアミド ;

(trans) 2 - (1 - アミノメチル - 3 , 4 - ジメチル - シクロペンチル) - N - ヒドロキシ - アセトアミド ;

(1 S - cis) 2 - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチル) - N - ヒドロキシ - アセトアミド ;

(1 R - trans) 2 - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチル) - N - ヒドロキシ - アセトアミド ;

30

(1 R - cis) 2 - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチル) - N - ヒドロキシ - アセトアミド ;

(1 S - trans) 2 - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチル) - N - ヒドロキシ - アセトアミド ;

【0016】

(1 , 3 , 4) 2 - (1 - アミノメチル - 3 , 4 - ジメチル - シクロペンチル) - N - ヒドロキシ - アセトアミド ;

(1 , 3 , 4) 2 - (1 - アミノメチル - 3 , 4 - ジメチル - シクロペンチル) - N - ヒドロキシ - アセトアミド ;

40

(S) 2 - (1 - アミノメチル - 3 , 3 - ジメチル - シクロペンチル) - N - ヒドロキシ - アセトアミド ;

(R) 2 - (1 - アミノメチル - 3 , 3 - ジメチル - シクロペンチル) - N - ヒドロキシ - アセトアミド ;

2 - (1 - アミノメチル - 3 , 3 - ジメチル - シクロペンチル) - N - ヒドロキシ - アセトアミド ;

N - [2 - (1 - アミノメチル - シクロヘキシル) - エチル] - メタンスルホンアミド ;

(1 S - cis) N - [2 - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロヘキシル) - エチル] - メタンスルホンアミド ;

【0017】

50

(trans) N - [2 - (1 - アミノメチル - 3 , 4 - ジメチル - シクロペンチル) - エチル] - メタンスルホンアミド ;

(1 S - cis) N - [2 - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチル) - エチル] - メタンスルホンアミド ;

(1 R - trans) N - [2 - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチル) - エチル] - メタンスルホンアミド ;

(1 R - cis) N - [2 - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチル) - エチル] - メタンスルホンアミド ;

(1 S - cis) N - [2 - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチル) - エチル] - メタンスルホンアミド ;

(1 , 3 , 4) N - [2 - (1 - アミノメチル - 3 , 4 - ジメチル - シクロペンチル) - エチル] - メタンスルホンアミド ;

【 0 0 1 8 】

(1 , 3 , 4) N - [2 - (1 - アミノメチル - 3 , 4 - ジメチル - シクロペンチル) - エチル] - メタンスルホンアミド ;

(S) N - [2 - (1 - アミノメチル - 3 , 3 - ジメチル - シクロペンチル) - エチル] - メタンスルホンアミド ;

(R) N - [2 - (1 - アミノメチル - 3 , 3 - ジメチル - シクロペンチル) - エチル] - メタンスルホンアミド ;

N - [2 - (1 - アミノメチル - 3 , 3 - ジメチル - シクロブチル) - エチル] - メタンスルホンアミド ;

(1 S - cis) 3 - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロヘキシルメチル) - 4 H - [1 , 2 , 4]オキサジアゾール - 5 - one ;

(trans) 3 - (1 - アミノメチル - 3 , 4 - ジメチル - シクロペンチルメチル) - 4 H - [1 , 2 , 4]オキサジアゾール - 5 - one ;

(1 S - cis) 3 - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチルメチル) - 4 H - [1 , 2 , 4]オキサジアゾール - 5 - one ;

【 0 0 1 9 】

(1 R - trans) 3 - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチルメチル) - 4 H - [1 , 2 , 4]オキサジアゾール - 5 - one ;

(1 R - cis) 3 - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチルメチル) - 4 H - [1 , 2 , 4]オキサジアゾール - 5 - one ;

(1 S - trans) 3 - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチルメチル) - 4 H - [1 , 2 , 4]オキサジアゾール - 5 - one ;

(1 , 3 , 4) 3 - (1 - アミノメチル - 3 , 4 - ジメチル - シクロペンチルメチル) - 4 H - [1 , 2 , 4]オキサジアゾール - 5 - one ;

(1 , 3 , 4) 3 - (1 - アミノメチル - 3 , 4 - ジメチル - シクロペンチルメチル) - 4 H - [1 , 2 , 4]オキサジアゾール - 5 - one ;

【 0 0 2 0 】

(S) 3 - (1 - アミノメチル - 3 , 3 - ジメチル - シクロペンチルメチル) - 4 H - [1 , 2 , 4]オキサジアゾール - 5 - one ;

(R) 3 - (1 - アミノメチル - 3 , 3 - ジメチル - シクロペンチルメチル) - 4 H - [1 , 2 , 4]オキサジアゾール - 5 - one ;

3 - (1 - アミノメチル - 3 , 3 - ジメチル - シクロブチルメチル) - 4 H - [1 , 2 , 4]オキサジアゾール - 5 - one ;

3 - (1 - アミノメチル - シクロヘキシルメチル) - 4 H - [1 , 2 , 4]オキサジアゾール - 5 - thione ;

(1 S - cis) 3 - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロヘキシルメチル) - 4 H - [1 , 2 , 4]オキサジアゾール - 5 - thione ;

(trans) 3 - (1 - アミノメチル - 3 , 4 - ジメチル - シクロペンチルメチル) - 50

4 H - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - thione ;

(1 S - cis) 3 - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチルメチル) - 4 H - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - thione ;

【0021】

(1 R - trans) 3 - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチルメチル) - 4 H - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - thione ;

(1 R - cis) 3 - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチルメチル) - 4 H - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - thione ;

(1 S - trans) 3 - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチルメチル) - 4 H - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - thione ;

(1, 3, 4) 3 - (1 - アミノメチル - 3, 4 - ジメチル - シクロペンチルメチル) - 4 H - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - thione ;

(1, 3, 4) 3 - (1 - アミノメチル - 3, 4 - ジメチル - シクロペンチルメチル) - 4 H - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - thione ;

【0022】

(S) 3 - (1 - アミノメチル - 3, 3 - ジメチル - シクロペンチルメチル) - 4 H - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - thione ;

(R) 3 - (1 - アミノメチル - 3, 3 - ジメチル - シクロペンチルメチル) - 4 H - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - thione ;

3 - (1 - アミノメチル - 3, 3 - ジメチル - シクロブチルメチル) - 4 H - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - thione ;

C - [1 - (1 H - テトラゾル - 5 - ylメチル) - シクロヘキシル]メチルアミン ;

(1 S - cis) C - [3 - メチル - 1 - (1 H - テトラゾル - 5 - ylメチル) - シクロヘキシル]メチルアミン ;

(trans) C - [3, 4 - ジメチル - 1 - (1 H - テトラゾル - 5 - ylメチル) - シクロペンチル]メチルアミン ;

【0023】

(1 S - cis) C - [3 - メチル - 1 - (1 H - テトラゾル - 5 - ylメチル) - シクロペンチル]メチルアミン ;

(1 R - trans) C - [3 - メチル - 1 - (1 H - テトラゾル - 5 - ylメチル) - シクロペンチル]メチルアミン ;

(1 R - cis) C - [3 - メチル - 1 - (1 H - テトラゾル - 5 - ylメチル) - シクロペンチル]メチルアミン ;

(1 S - trans) C - [3 - メチル - 1 - (1 H - テトラゾル - 5 - ylメチル) - シクロペンチル]メチルアミン ;

(1, 3, 4) C - [3, 4 - ジメチル - 1 - (1 H - テトラゾル - 5 - ylメチル) - シクロペンチル]メチルアミン ;

(1, 3, 4) C - [3, 4 - ジメチル - 1 - (1 H - テトラゾル - 5 - ylメチル) - シクロペンチル]メチルアミン ;

(S) C - [3, 3 - ジメチル - 1 - (1 H - テトラゾル - 5 - ylメチル) - シクロペンチル]メチルアミン ;

【0024】

(R) C - [3, 3 - ジメチル - 1 - (1 H - テトラゾル - 5 - ylメチル) - シクロペンチル]メチルアミン ;

C - [3, 3 - ジメチル - 1 - (1 H - テトラゾル - 5 - ylメチル) - シクロブチル]メチルアミン ;

N - [2 - (1 - アミノメチル - シクロヘキシル) - エチル] - C, C, C - トリフルオロ - メタンスルホンアミド ;

(1 S - cis) N - [2 - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロヘキシル) - エチル] - C, C, C - トリフルオロ - メタンスルホンアミド ;

10

20

30

40

50

(trans) N - [2 - (1 - アミノメチル - 3 , 4 - ジメチル - シクロペンチル) - エチル] - C , C , C - トリフルオロメタン sulfon アミド ;

(1 R - cis) N - [2 - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチル) - エチル] - C , C , C - トリフルオロ - メタン sulfon アミド ;

【 0 0 2 5 】

(1 S - trans) N - [2 - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチル) - エチル] - C , C , C - トリフルオロ - メタン sulfon アミド ;

(1 S - cis) N - [2 - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチル) - エチル] - C , C , C - トリフルオロ - メタン sulfon アミド ;

(1 R - trans) N - [2 - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチル) - エチル] - C , C , C - トリフルオロ - メタン sulfon アミド ; 10

(1 , 3 , 4) N - [2 - (1 - アミノメチル - 3 , 4 - ジメチル - シクロペンチル) - エチル] - C , C , C - トリフルオロ - メタン sulfon アミド ;

(1 , 3 , 4) N - [2 - (1 - アミノメチル - 3 , 4 - ジメチル - シクロペンチル) - エチル] - C , C , C - トリフルオロ - メタン sulfon アミド ;

(S) N - [2 - (1 - アミノメチル - 3 , 3 - ジメチル - シクロペンチル) - エチル] - C , C , C - トリフルオロ - メタン sulfon アミド ;

(R) N - [2 - (1 - アミノメチル - 3 , 3 - ジメチル - シクロペンチル) - エチル] - C , C , C - トリフルオロ - メタン sulfon アミド ;

【 0 0 2 6 】

N - [2 - (1 - アミノメチル - 3 , 3 - ジメチル - シクロブチル) - エチル] - C , C , C - トリフルオロ - メタン sulfon アミド ;

3 - (1 - アミノメチル - シクロヘキシルメチル) - 4 H - [1 , 2 , 4]チアジアゾール - 5 - one ;

(1 S - cis) 3 - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロヘキシルメチル) - 4 H - [1 , 2 , 4]チアジアゾール - 5 - one ;

(trans) 3 - (1 - アミノメチル - 3 , 4 - ジメチル - シクロペンチルメチル) - 4 H - [1 , 2 , 4]チアジアゾール - 5 - one ;

(1 R - cis) 3 - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチルメチル) - 4 H - [1 , 2 , 4]チアジアゾール - 5 - one ; 30

(1 S - trans) 3 - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチルメチル) - 4 H - [1 , 2 , 4]チアジアゾール - 5 - one ;

(1 S - cis) 3 - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチルメチル) - 4 H - [1 , 2 , 4]チアジアゾール - 5 - one ;

【 0 0 2 7 】

(1 R - trans) 3 - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチルメチル) - 4 H - [1 , 2 , 4]チアジアゾール - 5 - one ;

(1 , 3 , 4) 3 - (1 - アミノメチル - 3 , 4 - ジメチル - シクロペンチルメチル) - 4 H - [1 , 2 , 4]チアジアゾール - 5 - one ;

(1 , 3 , 4) 3 - (1 - アミノメチル - 3 , 4 - ジメチル - シクロペンチルメチル) - 4 H - [1 , 2 , 4]チアジアゾール - 5 - one ; 40

(S) 3 - (1 - アミノメチル - 3 , 3 - ジメチル - シクロペンチルメチル) - 4 H - [1 , 2 , 4]チアジアゾール - 5 - one ;

(R) 3 - (1 - アミノメチル - 3 , 3 - ジメチル - シクロペンチルメチル) - 4 H - [1 , 2 , 4]チアジアゾール - 5 - one ;

) 3 - (1 - アミノメチル - 3 , 3 - ジメチル - シクロブチルメチル) - 4 H - [1 , 2 , 4]チアジアゾール - 5 - one ;

【 0 0 2 8 】

C - [1 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 2⁴ - [1 , 2 , 3 , 5]オキサチアジアゾール - 4 - ylメチル) - シクロヘキシル] - メチルアミン ;

(1 S - cis) C - [3 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 2⁴ - [1, 2, 3, 5]オキサチアジアゾール - 4 - y 1メチル) - シクロヘキシル] - メチルアミン ;

(trans) C - [3, 4 - ジメチル - 1 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 2⁴ - [1, 2, 3, 5]オキサチアジアゾール - 4 - y 1メチル) - シクロペンチル] - メチルアミン ;

(1 S - cis) C - [3 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 2⁴ - [1, 2, 3, 5]オキサチアジアゾール - 4 - y 1メチル) - シクロペンチル] - メチルアミン ;

(1 R - trans) C - [3 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 2⁴ - [1, 2, 3, 5]オキサチアジアゾール - 4 - y 1メチル) - シクロペンチル] - メチルアミン ;

【0029】

(1 R - cis) C - [3 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 2⁴ - [1, 2, 3, 5]オキサチアジアゾール - 4 - y 1メチル) - シクロペンチル] - メチルアミン ;

(1 S - trans) C - [3 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 2⁴ - [1, 2, 3, 5]オキサチアジアゾール - 4 - y 1メチル) - シクロペンチル] - メチルアミン ;

(1, 3, 4) C - [3, 4 - ジメチル - 1 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 2⁴ - [1, 2, 3, 5]オキサチアジアゾール - 4 - y 1メチル) - シクロペンチル] - メチルアミン ;

(1, 3, 4) C - [3, 4 - ジメチル - 1 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 2⁴ - [1, 2, 3, 5]オキサチアジアゾール - 4 - y 1メチル) - シクロペンチル] - メチルアミン ;

【0030】

(S) C - [3, 3 - ジメチル - 1 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 2⁴ - [1, 2, 3, 5]オキサチアジアゾール - 4 - y 1メチル) - シクロペンチル] - メチルアミン ;

(R) C - [3, 3 - ジメチル - 1 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 2⁴ - [1, 2, 3, 5]オキサチアジアゾール - 4 - y 1メチル) - シクロペンチル] - メチルアミン ;

C - [3, 3 - ジメチル - 1 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 2⁴ - [1, 2, 3, 5]オキサチアジアゾール - 4 - y 1メチル) - シクロブチル] - メチルアミン ;

(1 - アミノメチル - シクロヘキシル) - メタンスルホンアミド ;

(1 R - trans) (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロヘキシル) - メタンスルホンアミド ;

(trans) (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチル) - メタンスルホンアミド ;

【0031】

(1 S - trans) (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチル) - メタンスルホンアミド ;

(1 R - cis) (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチル) - メタンスルホンアミド ;

(1 R - trans) (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチル) - メタンスルホンアミド ;

(1 S - cis) (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチル) - メタンスルホンアミド ;

(1, 3, 4) (1 - アミノメチル - 3, 4 - ジメチル - シクロペンチル) - メタンスルホンアミド ;

- (1 , 3 , 4) (1 - アミノメチル - 3 , 4 - ジメチル - シクロペンチル) - メタンスルホンアミド ;
- 【 0 0 3 2 】
- (R) (1 - アミノメチル - 3 , 3 - ジメチル - シクロペンチル) - メタンスルホンアミド ;
- (S) (1 - アミノメチル - 3 , 3 - ジメチル - シクロペンチル) - メタンスルホンアミド ;
- (1 - アミノメチル - 3 , 3 - ジメチル - シクロブチル) - メタンスルホンアミド ;
- (1 - アミノメチル - シクロヘキシル) - メタンスルホン酸 ;
- (1 R - trans) (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロヘキシル) - メタンスルホン酸 ;
- (trans) (1 - アミノメチル - 3 , 4 - ジメチル - シクロペンチル) - メタンスルホン酸 ;
- (1 S - trans) (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチル) - メタンスルホン酸 ;
- 【 0 0 3 3 】
- (1 S - cis) (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチル) - メタンスルホン酸 ;
- (1 R - trans) (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチル) - メタンスルホン酸 ;
- (1 R - cis) (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチル) - メタンスルホン酸 ;
- (1 , 3 , 4) (1 - アミノメチル - 3 , 4 - ジメチル - シクロペンチル) - メタンスルホン酸 ;
- (1 , 3 , 4) (1 - アミノメチル - 3 , 4 - ジメチル - シクロペンチル) - メタンスルホン酸 ;
- 【 0 0 3 4 】
- (R) (1 - アミノメチル - 3 , 3 - ジメチル - シクロペンチル) - メタンスルホン酸 ;
- (S) (1 - アミノメチル - 3 , 3 - ジメチル - シクロペンチル) - メタンスルホン酸 ;
- (1 - アミノメチル - 3 , 3 - ジメチル - シクロブチル) - メタンスルホン酸 ;
- (1 - アミノメチル - シクロペンチルメチル) - ホスホン酸 ;
- N - ヒドロキシ - アセトアミド ;
- N - [2 - (1 - アミノメチル - シクロペンチル) - エチル] - メタンスルフォンアミド ;
- 3 - (1 - アミノメチル - シクロペンチルメチル) - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - one ;
- 3 - (1 - アミノメチル - シクロペンチルメチル) - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - thione ;
- 【 0 0 3 5 】
- C - [1 - (1 H - テトラゾル - 5 - ylメチル) - シクロペンチル] - メチルアミン ;
- N - [2 - (1 - アミノメチル - シクロペンチル) - エチル] - C , C , C - トリフルオロ - メタンスルフォンアミド ;
- 3 - (1 - アミノメチル - シクロペンチルメチル) - 4 H - [1 , 2 , 4] チアジアゾール - 5 - one ;
- C - [1 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 2⁴ - [1 , 2 , 3 , 5] オキサチアジアゾール - 4 - ylメチル) シクロペンチル] - メチルアミン ;
- (1 - アミノメチル - シクロペンチル) - メタンスルフォンアミド ;
- (1 - アミノメチル - シクロペンチル) - メタンスルフォン酸 ;

(9 - アミノメチル - バイシクロ[3.3.1]ノン - 9 - ylメチル) - ホスホン酸;
 2 - (9 - アミノメチル - バイシクロ[3.3.1]ノン - 9 - yl) - N - ヒドロキシ
 - アセトアミド;

【0036】

N - [2 - (9 - アミノメチル - バイシクロ[3.3.1]ノン - 9 - yl) - エチル] -
 メタン sulfon アミド;

3 - (9 - アミノメチル - バイシクロ[3.3.1]ノン - 9 - ylメチル) - 4H - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - one;

3 - (9 - アミノメチル - バイシクロ[3.3.1]ノン - 9 - ylメチル) - 4H - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - thione;

C - [9 - (1H - テトラゾール - 5 - ylメチル) - バイシクロ[3.3.1]ノン - 9 - yl] - メチルアミン;

N - [2 - (9 - アミノメチル - バイシクロ[3.3.1]ノン - 9 - yl) - エチル] -
 C, C, C - トリフルオロ - メタン sulfon アミド;

3 - (9 - アミノメチル - バイシクロ[3.3.1]ノン - 9 - ylメチル) - 4H - [1, 2, 4]チアジアゾール - 5 - one;

【0037】

C - [9 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 2⁴ - [1, 2, 3, 5]オキサチアジ
 ザール - 4 - ylメチル) - バイシクロ[3.3.1]ノン - 9 - yl] - メチルアミン;

(9 - アミノメチル - バイシクロ[3.3.1]ノン - 9 - yl) - メタン sulfon ア
 ミド;

(9 - アミノメチル - バイシクロ[3.3.1]ノン - 9 - yl) - メタン sulfon 酸
 ;

(2 - アミノメチル - アダマンタン - 2 - ylメチル) ホスホン酸;

2 - (2 - アミノメチル - アダマンタン - 2 - yl) - N - ヒドロキシ - アセトアミド
 ;

N - [2 - (2 - アミノメチル - アダマンタン - 2 - yl) - エチル] - メタン sulfon
 アミド;

3 - (2 - アミノメチル - アダマンタン - 2 - ylメチル) - 4H - [1, 2, 4]オキ
 サジアゾール - 5 - one;

【0038】

3 - (2 - アミノメチル - アダマンタン - 2 - ylメチル) - 4H - [1, 2, 4]オキ
 サジアゾール - 5 - thione;

C - [2 - (1H - テトラゾール - 5 - ylメチル) - アダマンタン - 2 - yl]メチルア
 ミン;

N - [2 - (2 - アミノメチル - アダマンタン - 2 - yl) - エチル] - C, C, C -
 トリフルオロ - メタン sulfon アミド;

3 - (2 - アミノメチル - アダマンタン - 2 - ylメチル) - 4H - [1, 2, 4]チア
 ジアゾール - 5 - one;

C - [2 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 2⁴ - [1, 2, 3, 5]オキサチアジ
 ザール - 4 - ylメチル] - アダマンタン - 2 - yl]メチルアミン;

(2 - アミノメチル - アダマンタン - 2 - yl) - メタン sulfon アミド;

(2 - アミノメチル - アダマンタン - 2 - yl) - メタン sulfon 酸;

(1 - アミノメチル - シクロヘプチルメチル) - ホスホン酸;

【0039】

2 - (1 - アミノメチル - シクロヘプチル) - N - ヒドロキシ - アセトアミド;

N - [2 - (1 - アミノメチル - シクロヘプチル) - エチル] - メタン sulfon アミド
 ;

3 - (1 - アミノメチル - シクロヘプチルメチル) 4H - [1, 2, 4]チアジ
 ザール - 5 - thione;

10

20

30

40

50

N - [2 - (1 - アミノメチル - シクロヘプチル) - エチル] - C , C , C - トリフルオロ - メタン sulfon アミド ;

C - [1 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 2,4-[1,2,3,5]オキサチアジゾール - 4 - ylメチル) - シクロヘプチル]メチルアミン ;

(1 - アミノメチル - シクロヘプチル) - メタン sulfon アミド ; 及び

(1 - アミノメチル - シクロヘプチル) - メタン sulfon 酸。

【 0 0 4 0 】

本発明の別の実施形態は、化学式 III、IIIC、IIIF、IIIG、又は IIIH の化合物を利用し、好ましい化合物は、R が $-NH SO_2 R^{15}$ 又は $-SO_2 NHR^{15}$ から選択されるものであり、 R^{15} は直鎖又は枝分かれしたアルキル又はトリフルオロメチルである。

10

【 0 0 4 1 】

本発明の別の実施形態は、化学式 III、IIIC、IIIF、IIIG、又は IIIH の化合物を利用し、ここで特に好ましい化合物は N - [2 - (1 - アミノメチル - シクロヘキシル) - エチル] - メタン sulfon アミドである。

【 0 0 4 2 】

本発明の別の実施形態は、化学式 III、IIIC、IIIF、IIIG、又は IIIH の化合物を利用し、ここでその他の好ましい化合物は R がホスホン酸、 $-PO_3H_2$ 、であるものである。

【 0 0 4 3 】

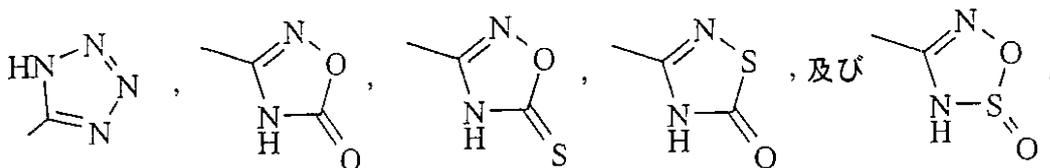
本発明の別の実施形態は、化学式 III、IIIC、IIIF、IIIG、又は IIIH の化合物を利用し、ここで特に好ましい化合物は (1 - アミノメチル - シクロヘキシルメチル) ホスホン酸及び (2 - アミノメチル - 4 - メチル - ペンチル) ホスホン酸である。

20

【 0 0 4 4 】

本発明の別の実施形態は、化学式 III、IIIC、IIIF、IIIG、又は IIIH の化合物を利用し、ここでその他の好ましい化合物は R が以下から選択される複素環であるものである：

【 化 6 】



30

【 0 0 4 5 】

本発明の別の実施形態は、化学式 III、IIIC、IIIF、IIIG、又は IIIH の化合物を利用し、ここで特に好ましい化合物は C - [1 - (1H - テトラゾール - 5 - ylメチル) シクロヘキシル] - メチルアミン及び 4 - メチル - 2 - (1H - テトラゾール - 5 - ylメチル) - ペンチルアミンである。

40

【 0 0 4 6 】

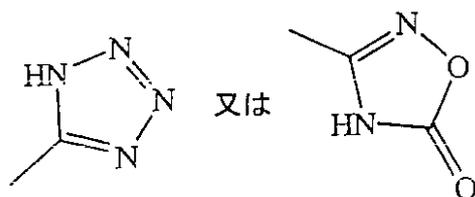
本発明の方法のある特に好ましい実施の形態は化学式 III の化合物を利用し、ここで：

m は 0 から 2 までの整数であり；

p は 2 という整数であり；

R は

【化 7】



10

である。

【0047】

本発明の方法のさらに好ましい実施の形態は、化学式III、IIIC、IIIF、IIIG、又はIIIHの化合物であって3-(1-アミノメチル-シクロヘキシルメチル)-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-oneと呼ばれる化合物、又は医薬的に許容されるその塩、を利用する。

【0048】

本発明の方法のさらに好ましい実施の形態は、化学式III、IIIC、IIIF、IIIG、又はIIIHの化合物であって3-(1-アミノメチル-シクロヘキシルメチル)-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-one塩酸塩と呼ばれる化合物を利用する。

20

【0049】

本発明の方法の好ましい実施の形態は、また、化学式III、IIIC、IIIF、IIIG、又はIIIHの化合物であって3-(1-アミノメチル-シクロヘブチルメチル)-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-oneと呼ばれる化合物、又は医薬的に許容されるその塩、を利用する。

【0050】

本発明の方法のさらに好ましい実施の形態は、また、化学式III、IIIC、IIIF、IIIG、又はIIIHの化合物であって3-(1-アミノメチル-シクロヘブチルメチル)-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-one塩酸塩と呼ばれる化合物を利用する。

30

【0051】

本発明の方法の好ましい実施の形態は、また、化学式III、IIIC、IIIF、IIIG、又はIIIHの化合物であってC-[1-(1H-テトラゾール-5-ylメチル)-シクロヘブチル]-メチルアミンと呼ばれる化合物、又は医薬的に許容されるその塩、を利用する。

【0052】

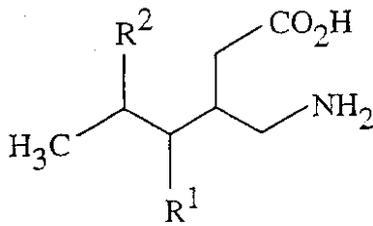
本発明の方法のさらに好ましい実施の形態は、また、化学式III、IIIC、IIIF、IIIG、又はIIIHの化合物であってC-[1-(1H-テトラゾール-5-ylメチル)-シクロヘブチル]-メチルアミンと呼ばれる化合物を利用する。

【0053】

本発明の方法の別の実施形態は、次の化学式IVの化合物であるアルファ2デルタ・リガンド：

40

【化 8】



IV

10

又は医薬的に許容されるその塩、を利用する、ここで：

R^1 は水素、1乃至6炭素原子の直鎖又は枝分かれしたアルキル、又はフェニルであり；

R^2 は1乃至8炭素原子の直鎖又は枝分かれしたアルキル、

2乃至8炭素原子の直鎖又は枝分かれしたアルケニル、

3乃至7炭素原子のシクロアルキル、

1乃至6炭素原子のアルコキシ、

- アルキルシクロアルキル、

- アルキルアルコキシ、

- アルキルOH

- アルキルフェニル、

- アルキルフェノキシ、

- フェニル又は置換されたフェニル；であり、かつ

R^2 がメチルであるときは、 R^1 は1乃至6炭素原子の直鎖又は枝分かれしたアルキル、又はフェニルである。

【0054】

本発明の方法のある好ましい実施の形態は化学式IVの化合物を用いるものであって、 R^1 が水素であり、 R^2 がアルキルである。

【0055】

本発明の方法の別の好ましい実施の形態は化学式IVの化合物を用いるものであって、 R^1 がメチルであり、 R^2 がアルキルである。

【0056】

本発明の方法のさらに別の好ましい実施の形態は化学式IVの化合物を用いるものであって、 R^1 がメチルであり、 R^2 がメチル又はエチルである。

【0057】

本発明の方法の特に好ましい実施の形態は、下記から選択される化学式IVの化合物を利用する：

3 - アミノメチル - 5 - メチルヘプタン酸；

3 - アミノメチル - 5 - メチル - オクタン酸；

3 - アミノメチル - 5 - メチル - ノナン酸；

3 - アミノメチル - 5 - メチル - デカン酸；

3 - アミノメチル - 5 - メチル - ウンデカン酸；

3 - アミノメチル - 5 - メチル - ドデカン酸；

3 - アミノメチル - 5 - メチル - トリデカン酸；

3 - アミノメチル - 5 - シクロプロピル - ヘキサン酸；

3 - アミノメチル - 5 - シクロブチル - ヘキサン酸；

3 - アミノメチル - 5 - シクロペンチル - ヘキサン酸；

3 - アミノメチル - 5 - シクロヘキシル - ヘキサン酸；

3 - アミノメチル - 5 - トリフルオロメチル - ヘキサン酸；

40

50

3 - アミノメチル - 5 - フェニル - ヘキサン酸 ;

【 0 0 5 8 】

3 - アミノメチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - ヘキサン酸 ;
 3 - アミノメチル - 5 - (3 - クロロフェニル) - ヘキサン酸 ;
 3 - アミノメチル - 5 - (4 - クロロフェニル) - ヘキサン酸 ;
 3 - アミノメチル - 5 - (2 - メトキシフェニル) - ヘキサン酸 ;
 3 - アミノメチル - 5 - (3 - メトキシフェニル) - ヘキサン酸 ;
 3 - アミノメチル - 5 - (4 - メトキシフェニル) - ヘキサン酸 ; 及び
 3 - アミノメチル - 5 - (フェニルメチル) - ヘキサン酸。

【 0 0 5 9 】

本発明の方法の特に好ましい別の実施の形態は下記から選択される化学式 IV の化合物を用いる :

(3 R , 4 S) - 3 - アミノメチル - 4 , 5 - ジメチル - ヘキサン酸 ;
 3 - アミノメチル - 4 , 5 - ジメチル - ヘキサン酸 ;
 (3 R , 4 S) - 3 - アミノメチル - 4 , 5 - ジメチル - ヘキサン酸 M P ;
 (3 S , 4 S) - 3 - アミノメチル - 4 , 5 - ジメチル - ヘキサン酸 ;
 (3 R , 4 R) - 3 - アミノメチル - 4 , 5 - ジメチル - ヘキサン酸 M P ;
 3 - アミノメチル - 4 - イソプロピル - ヘキサン酸 ;
 3 - アミノメチル - 4 - イソプロピル - ヘプタン酸 ;
 3 - アミノメチル - 4 - イソプロピル - オクタン酸 ;
 3 - アミノメチル - 4 - イソプロピル - ノナン酸 ;
 3 - アミノメチル - 4 - イソプロピル - ドデカン酸 ; 及び
 3 - アミノメチル - 4 - フェニル - 5 - メチル - ヘキサン酸。

【 0 0 6 0 】

本発明の方法の別の好ましい別の実施の形態は下記から選択される化学式 IV の化合物を用いる :

(3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 5 - メトキシ - ヘキサン酸 ;
 (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 5 - エトキシ - ヘキサン酸 ;
 (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 5 - プロポキシ - ヘキサン酸 ;
 (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 5 - イソプロポキシ - ヘキサン酸 ;
 (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 5 - t e r t - ブトキシ - ヘキサン酸 ;
 (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 5 - フルオロメトキシ - ヘキサン酸 ;
 (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 5 - (2 - フルオロ - エトキシ) - ヘキサン酸 ;
 (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 5 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - プロポキシ)
 - ヘキサン酸 ;
 (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 5 - フェノキシ - ヘキサン酸 ;
 (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 5 - (4 - クロロ - フェノキシ) - ヘキサン酸 ;
 (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 5 - (3 - クロロ - フェノキシ) - ヘキサン酸 ;
 (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 5 - (2 - クロロ - フェノキシ) - ヘキサン酸 ;
 (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 5 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - ヘキサン酸

【 0 0 6 1 】

(3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 5 - (3 - フルオロ - フェノキシ) - ヘキサン酸 ;
 ;
 (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 5 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - ヘキサン酸 ;
 ;
 (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 5 - (4 - メトキシ - フェノキシ) - ヘキサン酸 ;
 ;
 (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 5 - (3 - メトキシ - フェノキシ) - ヘキサン酸 ;
 ;

10

20

30

40

50

- (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 5 - (2 - メトキシ - フェノキシ) - ヘキサ酸 ;
- (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 5 - (4 - ニトロ - フェノキシ) - ヘキサ酸 ;
- (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 5 - (3 - ニトロ - フェノキシ) - ヘキサ酸 ;
- (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 5 - (2 - ニトロ - フェノキシ) - ヘキサ酸 ;
- (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ヘキサ酸 ;
- (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 6 - メトキシ - 5 - メチル - ヘキサ酸 ;
- (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 6 - エトキシ - 5 - メチル - ヘキサ酸 ;
- 【 0 0 6 2 】**
- (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 6 - プロポキシ - ヘキサ酸 ; 10
- (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 6 - イソプロポキシ - 5 - メチル - ヘキサ酸 ;
- (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 6 - tert - ブトキシ - 5 - メチル - ヘキサ酸 ;
- 酸 ;
- (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 6 - フルオロメトキシ - 5 - メチル - ヘキサ酸 ;
- ;
- (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 6 - (2 - フルオロ - エトキシ) - 5 - メチル - ヘキサ酸 ;
- (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 6 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - プロポキシ) - ヘキサ酸 ;
- 【 0 0 6 3 】** 20
- (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 6 - フェノキシ - ヘキサ酸 ;
- (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 6 - (4 - クロロ - フェノキシ) - 5 - メチル - ヘキサ酸 ;
- (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 6 - (3 - クロロ - フェノキシ) - 5 - メチル - ヘキサ酸 ;
- (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 6 - (2 - クロロ - フェノキシ) - 5 - メチル - ヘキサ酸 ;
- (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 6 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - 5 - メチル - ヘキサ酸 ;
- (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 6 - (3 - フルオロ - フェノキシ) - 5 - メチル - ヘキサ酸 ; 30
- (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 6 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - 5 - メチル - ヘキサ酸 ;
- (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 6 - (4 - メトキシ - フェノキシ) - 5 - メチル - ヘキサ酸 ;
- 【 0 0 6 4 】**
- (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 6 - (3 - メトキシ - フェノキシ) - 5 - メチル - ヘキサ酸 ;
- (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 6 - (2 - メトキシ - フェノキシ) - 5 - メチル - ヘキサ酸 ; 40
- (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 6 - (4 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ヘキサ酸 ;
- (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 6 - (3 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ヘキサ酸 ;
- 【 0 0 6 5 】**
- (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 6 - (2 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ヘキサ酸 ;
- (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 6 - (4 - ニトロ - フェノキシ) - ヘキサ酸 ;
- (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 6 - (3 - ニトロ - フェノキシ) - 50

ヘキサン酸；

(3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 6 - (2 - ニトロ - フェノキシ) -

ヘキサン酸；

(3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 6 - ベンジルオキシ - 5 - メチル - ヘキサン酸；

(3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ヘプタン酸；

(3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 7 - メトキシ - 5 - メチル - ヘプタン酸；

(3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 7 - エトキシ - 5 - メチル - ヘプタン酸；

(3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 7 - プロポキシ - ヘプタン酸；

(3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 7 - イソプロポキシ - 5 - メチル - ヘプタン酸；

【0066】

(3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 7 - tert - ブトキシ - 5 - メチル - ヘプタン酸；

(3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 7 - フルオロメトキシ - 5 - メチル - ヘプタン酸；

(3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 7 - (2 - フルオロ - エトキシ) - 5 - メチル - ヘプタン酸；

(3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 7 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - プロポキシ) - 5 - メチル - ヘプタン酸；

(3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 7 - ベンジルオキシ - 5 - メチル - ヘプタン酸；

(3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 7 - フェノキシ - ヘプタン酸；

(3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 7 - (4 - クロロ - フェノキシ) - 5 - メチル - ヘプタン酸；

【0067】

(3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 7 - (3 - クロロ - フェノキシ) - 5 - メチル - ヘプタン酸；

(3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 7 - (2 - クロロ - フェノキシ) - 5 - メチル - ヘプタン酸；

(3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 7 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - 5 - メチル - ヘプタン酸；

(3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 7 - (3 - フルオロ - フェノキシ) - 5 - メチル - ヘプタン酸；

(3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 7 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - 5 - メチル - ヘプタン酸；

(3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 7 - (4 - メトキシ - フェノキシ) - 5 - メチル - ヘプタン酸；

【0068】

(3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 7 - (3 - メトキシ - フェノキシ) - 5 - メチル - ヘプタン酸；

(3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 7 - (2 - メトキシ - フェノキシ) - 5 - メチル - ヘプタン酸；

(3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 7 - (4 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ヘプタン酸；

(3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 7 - (3 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ヘプタン酸；

(3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 7 - (2 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ヘプタン酸；

(3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 7 - (4 - ニトロ - フェノキシ) - ヘプタン酸；

(3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 7 - (3 - ニトロ - フェノキシ) - ヘプタン酸；

10

20

30

40

50

【0069】

(3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 7 - (2 - ニトロ - フェノキシ) -
ヘプタン酸;

(3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 6 - フェニル - ヘキサン酸;

(3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 - メチル - ヘ
キサン酸;

(3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 6 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - メチル - ヘ
キサン酸;

(3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 6 - (2 - クロロ - フェニル) - 5 - メチル - ヘ
キサン酸;

(3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 6 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル -
ヘキサン酸;

(3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 6 - (3 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル -
ヘキサン酸;

【0070】

(3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 6 - (2 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル -
ヘキサン酸;

(3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 6 - (4 - フルオロ - フェニル) - 5 - メチル -
ヘキサン酸;

(3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 6 - (3 - フルオロ - フェニル) - 5 - メチル - 20
ヘキサン酸;

(3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 6 - (2 - フルオロ - フェニル) - 5 - メチル -
ヘキサン酸;

(3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 7 - フェニル - ヘプタン酸;

(3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 7 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 - メチル - ヘ
プタン酸;

【0071】

(3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 7 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - メチル - ヘ
プタン酸;

(3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 7 - (2 - クロロ - フェニル) - 5 - メチル - ヘ 30
プタン酸;

(3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 7 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル -
ヘプタン酸;

(3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 7 - (3 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル -
ヘプタン酸;

(3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 7 - (2 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル -
ヘプタン酸;

(3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 7 - (4 - フルオロ - フェニル) - 5 - メチル -
ヘプタン酸;

(3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 7 - (3 - フルオロ - フェニル) - 5 - メチル - 40
ヘプタン酸;

【0072】

(3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 7 - (2 - フルオロ - フェニル) - 5 - メチル -
ヘプタン酸;

(3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - オクテ - 7 - ノイック酸;

(3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ノネ - 8 - ノイック酸;

(E) - (3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - オクテ - 6 - ノイック酸;

(Z) - (3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - オクテ - 6 - ノイック酸;

(Z) - (3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ノネ - 6 - ノイック酸;

(E) - (3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ノネ - 6 - ノイック酸; 50

(E) - (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ノネ - 7 - ノイック酸 ;
 (Z) - (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ノネ - 7 - ノイック酸 ;
 (Z) - (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - デセ - 7 - ノイック酸 ;
 (E) - (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ウンデセ - 7 - ノイック酸

;

【0073】

(3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 5, 6, 6 - トリメチル - ヘプタン酸 ;
 (3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 5, 6 - ジメチル - ヘプタン酸 ;
 (3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 5 - シクロプロピル - ヘキサン酸 ;
 (3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 5 - シクロブチル - ヘキサン酸 ;
 (3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 5 - シクロペンチル - ヘキサン酸 ; 及び
 (3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 5 - シクロヘキシル - ヘキサン酸。

10

【0074】

本発明の方法のさらに別のさらに好ましい実施の形態は下記から選択される化学式IVの化合物を利用する :

(3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;
 (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - オクタン酸 ;
 (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ノナン酸 ;
 (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - デカン酸 ;
 (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ウンデカン酸 ;
 (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ドデカン酸 ;
 (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 5, 9 - ジメチル - デカン酸 ;
 (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 5, 7 - ジメチル - オクタン酸 ;
 (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 5, 8 - ジメチル - ノナン酸 ;
 (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 6 - シクロプロピル - 5 - メチル - ヘキサン酸 ;
 (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 6 - シクロブチル - 5 - メチル - ヘキサン酸 ;
 (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 6 - シクロペンチル - 5 - メチル - ヘキサン酸 ;
 (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 6 - シクロヘキシル - 5 - メチル - ヘキサン酸 ;
 (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 7 - シクロプロピル - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;
 (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 7 - シクロブチル - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;
 (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 7 - シクロペンチル - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;
 (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 7 - シクロヘキシル - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;
 (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 8 - シクロプロピル - 5 - メチル - オクタン酸 ;
 (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 8 - シクロブチル - 5 - メチル - オクタン酸 ;
 (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - オクタン酸 ;
 (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 8 - シクロヘキシル - 5 - メチル - オクタン酸 ;

20

30

【0075】

(3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 6 - フルオロ - 5 - メチル - ヘキサン酸 ;
 (3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 7 - フルオロ - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;
 (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 8 - フルオロ - 5 - メチル - オクタン酸 ;
 (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 9 - フルオロ - 5 - メチル - ノナン酸 ;
 (3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 7, 7, 7 - トリフルオロ - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;
 (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 8, 8, 8 - トリフルオロ - 5 - メチル - オクタン酸 ;
 (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 8 - フェニル - オクタン酸 ;
 (3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 6 - フェニル - ヘキサン酸 ; 及び
 (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 7 - フェニル - ヘプタン酸。

40

【0076】

本発明の方法の別の好ましい実施の形態は、次の化学式(1A)又は(1B)の化合物

50

合物を利用する：

- 4 - メチル 2 - (1 H - テトラゾル - 5 - yl メチル) - ペンチルアミン；
 3 - (2 - アミノメチル - 4 - メチル - ペンチル) - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - thione、HCl；
 (2 - アミノメチル - 4 - メチル - ペンチル) ホスホン酸；
 3 - (3 - アミノ - 2 - シクロペンチル - プロピル) - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - one；
 3 - (3 - アミノ - 2 - シクロペンチル - プロピル) - 4 H - [1 , 2 , 4] チアジアゾール - 5 - one；
 2 - シクロペンチル - 3 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 2⁴ - [1 , 2 , 3 , 5] オキサチアゾール - 4 - yl) - プロピルアミン；
 3 - (3 - アミノ - 2 - シクロブチル - プロピル) - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - one；
 3 - (3 - アミノ - 2 - シクロブチル - プロピル) - 4 H - [1 , 2 , 4] チアジアゾール - 5 - one；及び
 2 - シクロブチル - 3 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 2⁴ - [1 , 2 , 3 , 5] オキサチアゾール - 4 - yl) - プロピルアミン。

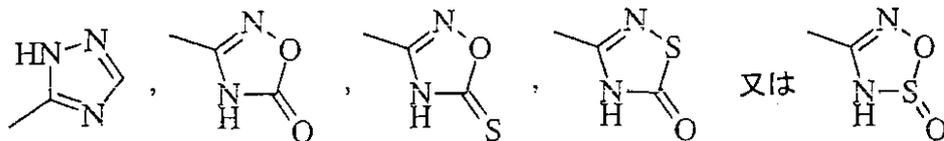
【 0 0 8 0 】

別の好ましい実施の形態は、化学式 (1 A) 又は (1 B) の化合物であって、R がホスホン酸、 $-P O_3 H_2$ 、である化合物を利用する。

【 0 0 8 1 】

別の好ましい実施の形態は、化学式 (1 A) 又は (1 B) の化合物であって、R が：

【 化 1 1 】



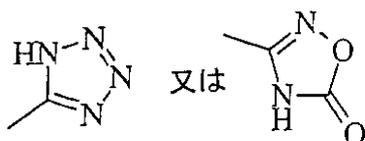
30

である化合物を利用する。

【 0 0 8 2 】

さらに好ましい実施の形態は、化学式 (1 A) 又は (1 B) の化合物であって、R が：

【 化 1 2 】



40

である化合物を利用する。

さらにもっと好ましい実施の形態は、化学式 (1 A) 又は (1 B) の化合物であって、3 - (2 - アミノメチル - 4 - メチル - ペンチル) - 4 H - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 5 - one と呼ばれる化合物、又は医薬的に受容されるその塩、を利用する。

【 0 0 8 3 】

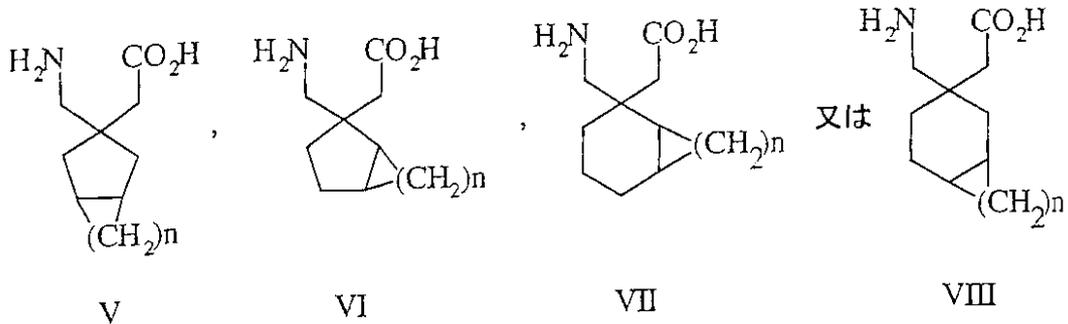
50

さらにさらにもっと好ましい実施の形態は、化学式(1A)又は(1B)の化合物であって、3-(2-アミノメチル-4-メチル-ペンチル)-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-one 塩酸塩と呼ばれる化合物を利用する。

【0084】

本発明の別の実施形態は、次の化学式V、VI、VII、又はVIIIの化合物：

【化13】



10

20

又は医薬的に受容されるその塩、であるアルファ2デルタ・リガンドを利用する、ここで：

nは1から4までの整数であり、立体中心がある場合、各中心は独立にRまたはSである。

【0085】

ある好ましい実施の形態は化学式V、VI、VII、又はVIIIの化合物であって、nが2から4までの整数である化合物を利用する。

【0086】

別の好ましい実施の形態は化学式Vの化合物を利用する。

あるさらに好ましい実施の形態は、下記から選択される化学式V、VI、VII、又はVIIIの化合物を利用する：

(1, 6, 8) (2-アミノメチル-オクタヒドロ-インデン-2-yl) - 酢酸；

(2-アミノメチル-オクタヒドロ-インデン-2-yl) - 酢酸；

(2-アミノメチル-オクタヒドロ-ペンタレン-2-yl) - 酢酸；

(2-アミノメチル-オクタヒドロ-ペンタレン-2-yl) - 酢酸；

(3-アミノメチル-バイシクロ[3.2.0]ヘプト-3-yl) - 酢酸；及び

(3-アミノメチル-バイシクロ[3.2.0]ヘプト-3-yl) - 酢酸。

(2-アミノメチル-オクタヒドロ-インデン-2-yl) - 酢酸；

【0087】

別のさらに好ましい実施の形態は、下記から選択される化学式V、VI、VII、又はVIIIの化合物を利用する：

(1, 5) (3-アミノメチル-バイシクロ[3.1.0]ヘキシ-3-yl) 酢酸

；

(1, 5) (3-アミノメチル-バイシクロ[3.2.0]ヘプト-3-yl) 酢酸

；

(1, 5) (2-アミノメチル-オクタヒドロ-ペンタレン-2-yl) 酢酸；

(1, 6) (2-アミノメチル-オクタヒドロ-インデン-2-yl) 酢酸；

(1, 7) (2-アミノメチル-デカヒドロ-アズレン-2-yl) 酢酸；

(1, 5) (3-アミノメチル-バイシクロ[3.1.0]ヘキシ-3-yl) 酢酸

50

- ; (1, 5) (3 - アミノメチル - バイシクロ[3.2.0]ヘプト - 3 - yl) 酢酸 ;
- (1, 5) (2 - アミノメチル - オクタヒドロ - ペンタレン - 2 - yl) 酢酸 ;
 (1, 6) (2 - アミノメチル - オクタヒドロ - インデン - 2 - yl) 酢酸 ;
 (1, 7) (2 - アミノメチル - デカヒドロ - アズレン - 2 - yl) 酢酸 ;
- 【0088】
 (1, 3, 5) (3 - アミノメチル - バイシクロ[3.1.0]ヘキシ - 3 - yl) 酢酸 ;
 (1, 3, 5) (2 - アミノメチル - オクタヒドロ - ペンタレン - 2 - yl) 酢酸 ; 10
 (1, 6, 8) (2 - アミノメチル - オクタヒドロ - インデン - 2 - yl) 酢酸 ;
 ;
 (1, 7, 9) (2 - アミノメチル - デカヒドロ - アズレン - 2 - yl) 酢酸 ;
 (1, 3, 5) (3 - アミノメチル - バイシクロ[3.1.0]ヘキシ - 3 - yl) 酢酸 ;
 (1, 3, 5) (3 - アミノメチル - バイシクロ[3.2.0]ヘプト - 3 - yl) 酢酸 ;
 (1, 3, 5) (2 - アミノメチル - オクタヒドロ - ペンタレン - 2 - yl) 酢酸 ; 20
 (1, 6, 8) (2 - アミノメチル - オクタヒドロ - インデン - 2 - yl) 酢酸 ;
 ;
- 【0089】
 (1, 7, 9) (2 - アミノメチル - デカヒドロ - アズレン - 2 - yl) 酢酸 ;
 ((1R, 3R, 6R) - 3 - アミノメチル - バイシクロ[4.1.0]ヘプト - 3 - yl) 酢酸 ;
 ((1R, 3S, 6R) - 3 - アミノメチル - バイシクロ[4.1.0]ヘプト - 3 - yl) 酢酸 ;
 ((1S, 3S, 6S) - 3 - アミノメチル - バイシクロ[4.1.0]ヘプト - 3 - yl) 酢酸 ; 30
 ((1S, 3R, 6S) - 3 - アミノメチル - バイシクロ[4.1.0]ヘプト - 3 - yl) 酢酸 ;
 ((1R, 3R, 6S) - 3 - アミノメチル - バイシクロ[4.2.0]オクト - 3 - yl) 酢酸 ;
 ((1R, 3S, 6S) - 3 - アミノメチル - バイシクロ[4.2.0]オクト - 3 - yl) 酢酸 ;
- 【0090】
 ((1S, 3S, 6R) - 3 - アミノメチル - バイシクロ[4.2.0]オクト - 3 - yl) 酢酸 ;
 ((1S, 3R, 6R) - 3 - アミノメチル - バイシクロ[4.2.0]オクト - 3 - yl) 酢酸 ; 40
 ((3R, 5R, 7S) - 5 - アミノメチル - オクタヒドロ - インデン - 5 - yl) 酢酸 ;
 ((3R, 5S, 7S) - 5 - アミノメチル - オクタヒドロ - インデン - 5 - yl) 酢酸 ;
 ((3S, 5S, 7R) - 5 - アミノメチル - オクタヒドロ - インデン - 5 - yl) 酢酸 ;
 ((3S, 5R, 7R) - 5 - アミノメチル - オクタヒドロ - インデン - 5 - yl) 酢酸 ;
- 【0091】 50

((2 R , 4 S , 8 R) - 2 - アミノメチル - デカヒドロ - ナフタレン - 2 - y 1) 酢酸 ;

((2 S , 4 S , 8 R) - 2 - アミノメチル - デカヒドロ - ナフタレン - 2 - y 1) 酢酸 ;

((2 S , 4 R , 8 S) - 2 - アミノメチル - デカヒドロ - ナフタレン - 2 - y 1) 酢酸 ;

((2 R , 4 R , 8 S) - 2 - アミノメチル - デカヒドロ - ナフタレン - 2 - y 1) 酢酸 ;

((2 R , 4 S , 9 R) - 2 - アミノメチル - デカヒドロ - ベンゾシクロフェプテン - 2 - y 1) 酢酸 ;

((2 S , 4 S , 9 R) - 2 - アミノメチル - デカヒドロ - ベンゾシクロフェプテン - 2 - y 1) 酢酸 ;

((2 S , 4 R , 9 S) - 2 - アミノメチル - デカヒドロ - ベンゾシクロフェプテン - 2 - y 1) 酢酸 ;

【 0 0 9 2 】

((2 R , 4 R , 9 S) - 2 - アミノメチル - デカヒドロ - ベンゾシクロフェプテン - 2 - y 1) 酢酸 ;

((1 R , 3 R , 6 S) - 3 - アミノメチル - バイシクロ[4 . 1 . 0]ヘプト - 3 - y 1) 酢酸 ;

((1 R , 3 S , 6 S) - 3 - アミノメチル - バイシクロ[4 . 1 . 0]ヘプト - 3 - y 1) 酢酸 ;

((1 S , 3 S , 6 R) - 3 - アミノメチル - バイシクロ[4 . 1 . 0]ヘプト - 3 - y 1) 酢酸 ;

((1 S , 3 R , 6 R) - 3 - アミノメチル - バイシクロ[4 . 1 . 0]ヘプト - 3 - y 1) 酢酸 ;

((1 R , 3 R , 6 R) - 3 - アミノメチル - バイシクロ[4 . 2 . 0]オクト - 3 - y 1) 酢酸 ;

【 0 0 9 3 】

((1 R , 3 S , 6 R) - 3 - アミノメチル - バイシクロ[4 . 2 . 0]オクト - 3 - y 1) 酢酸 ;

((1 S , 3 S , 6 S) - 3 - アミノメチル - バイシクロ[4 . 2 . 0]オクト - 3 - y 1) 酢酸 ;

((1 S , 3 R , 6 S) - 3 - アミノメチル - バイシクロ[4 . 2 . 0]オクト - 3 - y 1) 酢酸 ;

((3 R , 5 R , 7 R) - 5 - アミノメチル - オクタヒドロ - インデン - 5 - y 1) 酢酸 ;

((3 R , 5 S , 7 R) - 5 - アミノメチル - オクタヒドロ - インデン - 5 - y 1) 酢酸 ;

((3 S , 5 S , 7 S) - 5 - アミノメチル - オクタヒドロ - インデン - 5 - y 1) 酢酸 ;

((3 S , 5 R , 7 S) - 5 - アミノメチル - オクタヒドロ - インデン - 5 - y 1) 酢酸 ;

【 0 0 9 4 】

((2 R , 4 R , 8 R) - 2 - アミノメチル - デカヒドロ - ナフタレン - 2 - y 1) 酢酸 ;

((2 S , 4 S , 8 R) - 2 - アミノメチル - デカヒドロ - ナフタレン - 2 - y 1) 酢酸 ;

((2 S , 4 R , 8 S) - 2 - アミノメチル - デカヒドロ - ナフタレン - 2 - y 1) 酢酸 ;

((2 R , 4 S , 8 S) - 2 - アミノメチル - デカヒドロ - ナフタレン - 2 - y 1) 酢酸 ;

10

20

30

40

50

) 酢酸；

((2 R , 4 R , 9 R) - 2 - アミノメチル - デカヒドロ - ベンゾシクロフェプテン - 2 - y 1) 酢酸；

【 0 0 9 5 】

((2 S , 4 R , 9 R) - 2 - アミノメチル - デカヒドロ - ベンゾシクロフェプテン - 2 - y 1) 酢酸；

((2 S , 4 S , 9 S) - 2 - アミノメチル - デカヒドロ - ベンゾシクロフェプテン - 2 - y 1) 酢酸；及び

((2 R , 4 S , 9 S) - 2 - アミノメチル - デカヒドロ - ベンゾシクロフェプテン - 2 - y 1) 酢酸。

10

【 0 0 9 6 】

あるさらに好ましい実施の形態は、化学式V、VI、VII、又はVIIIの化合物であって、(1 , 3 , 5) (3 - アミノメチル - バイシクロ[3 . 2 . 0]ヘプト - 3 - y 1) 酢酸と呼ばれる化合物、又は医薬的に許容されるその塩、を利用する。

【 0 0 9 7 】

あるさらにもっと好ましい実施の形態は、化学式V、VI、VII、又はVIIIの化合物であって、(1 , 3 , 5) (3 - アミノメチル - バイシクロ[3 . 2 . 0]ヘプト - 3 - y 1) 酢酸塩酸塩と呼ばれる化合物を利用する。

【 0 0 9 8 】

本発明のその他の好ましい実施の形態は、耳鳴を治療するための上述の方法に関し、その方法で用いられるアルファ2デルタ・リガンドは以下の化合物及び医薬的に許容されるその塩から選択される：

20

3 - (1 - アミノメチル - シクロヘキシルメチル) - 4 H - [1 , 2 , 4]オキサジアゾール - 5 - one ；

(S , S) - (1 - アミノメチル - 3 , 4 - ジメチル - シクロペンチル) - 酢酸 ；

(R , S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - オクタン酸 ；

(S , R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - オクタン酸 ；

(3 - アミノメチル - バイシクロ[3 . 2 . 0]ヘプト - 3 - y 1) - 酢酸 ；

(3 - アミノメチル - バイシクロ[3 . 2 . 0]ヘプト - 3 - y 1) - 酢酸、ここでシクロブチル・リングがメチルアミン基に対してtransであるもの；及び

30

C - [1 - (1 H - テトラゾール - 5 - y 1 メチル) シクロヘプチル] - メチルアミン。

【 0 0 9 9 】

これらの化合物は以下に記載されるように、又は1999年5月6日に出願された国際特許出願WO 99 / 2 1 8 2 4、2000年12月21日に提出された国際特許出願WO 0 0 / 7 6 9 5 8、又は2001年4月26日に提出された国際特許出願WO 0 1 / 2 8 9 7 8、に記載されているように調製することができる。これらの出願は本明細書に援用される。

【 0 1 0 0 】

あるさらに好ましい実施の形態は、化合物3 - (1 - アミノメチル - シクロヘキシルメチル) - 4 H - [1 , 2 , 4]オキサジアゾール - 5 - oneの塩酸塩を利用する。

40

【 発明を実施するための最良の形態 】

【 0 1 0 1 】

発明の詳細な説明

本発明の方法で利用するのに好ましいアルファ2デルタ・リガンドは、化学式Iの環式アミノ酸から選択される。これらは、U.S. Patent No. 4,024,175及びその分割出願であるU.S. Patent No. 4,087,544に記載されており、これらはどちらも本明細書に援用される。

【 0 1 0 2 】

別の好ましい方法は、化学式IIのアルファ2デルタ・リガンドを利用するものであり、これらの化合物はU.S. Patent No. 5,563,175に記載されている。これも本明細書に援用

50

される。

【0103】

別の好ましい方法は、化学式III、IIIC、IIIF、IIIG、又はIIIHのアルファ2デルタ・リガンドを利用するものであり、これらの化合物はPCT国際特許出願WO 99/31075に記載されており、これも本明細書に援用される。

【0104】

別の好ましい方法は、化学式IVのアルファ2デルタ・リガンドを利用するものであり、これはPCT国際特許出願WO 00/76958に記載されており、これも本明細書に援用される。

【0105】

本発明の方法で利用するのに好ましいその他のアルファ2デルタ・リガンドは、化学式(1A)及び(1B)の化合物であり、これはPCT国際特許出願WO 99/31074に記載されており、これも本明細書に援用される。

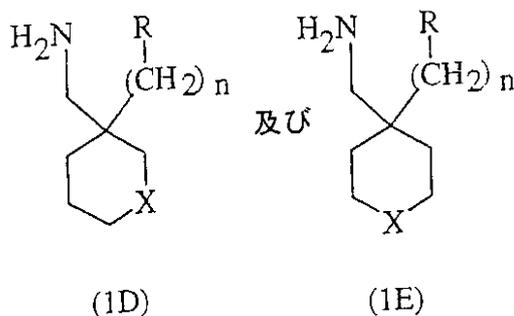
【0106】

本明細書に援用されるPCT国際特許出願WO 01/28978は、本発明の方法で利用するのに好ましい他のアルファ2デルタ・リガンドに記載しており、それは化学式V、VI、VII、及びVIIIの化合物である。

【0107】

本発明の方法で利用するのに好ましい他のアルファ2デルタ・リガンドは、PCT国際特許出願WO 99/31057に記載されており、これも本明細書に援用される。このアルファ2デルタ・リガンドは次の化学式(1D)及び(1E)の化合物：

【化14】



又は医薬的に許容されるその塩、である、ここで：

nは0から2までの整数であり；

Rはスルホンアミド、

アミド、

ホスホン酸、

複素環、

スルホン酸、又は

ヒドロキサム酸であり；

Xは-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、又はNR₁'であり、ここでR₁'は水素、1乃至6炭素原子の直鎖又は枝分かれしたアルキル、ベンジル、-C(O)R₂'、ここでR₂'は1乃至6炭素原子の直鎖又は枝分かれしたアルキル、ベンジル、又はフェニルであり、又は-CO₂R₃'である、ここでR₃'は1乃至6炭素原子の直鎖又は枝分かれしたアルキル、又はベンジルであり、ベンジル又はフェニル基は置換されていなくても、ハロゲン、トリフルオロメチル、及びニトロから選択される1乃至3個の置換基

10

20

30

40

50

で置換されていてもよい。

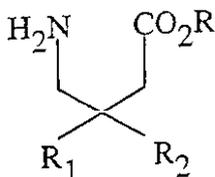
【0108】

本発明の方法で利用される他の好ましいアルファ2デルタ・リガンドは、本明細書に援用されるPCT国際特許出願WO 98/17627に記載されている。

【0109】

この実施の形態は、次の化学式の化合物であるアルファ2デルタ・リガンド：

【化15】



10

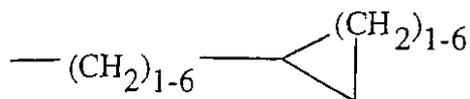
又は医薬的に許容されるその塩、を利用する、ここで：

Rは水素又は低級アルキルであり；

R₁は水素又は低級アルキルであり；

R₂は

【化16】



20

30

7乃至11炭素原子の直鎖又は枝分かれしたアルキル、又は

- (CH₂)₍₁₋₄₎ - X - (CH₂)₍₀₋₄₎ - フェニルであり、ここで

Xは - O - 、 - S - 、 - NR₃ - であり、ここで

R₃は1乃至6炭素原子のアルキル、3乃至8炭素原子のシクロアルキル、ベンジル又はフェニルであり、

ここでフェニル及びベンジルは置換されていなくても、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、カルボアルコキシ、トリフルオロメチル、アミノ、及びニトロから各々独立に選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい。

40

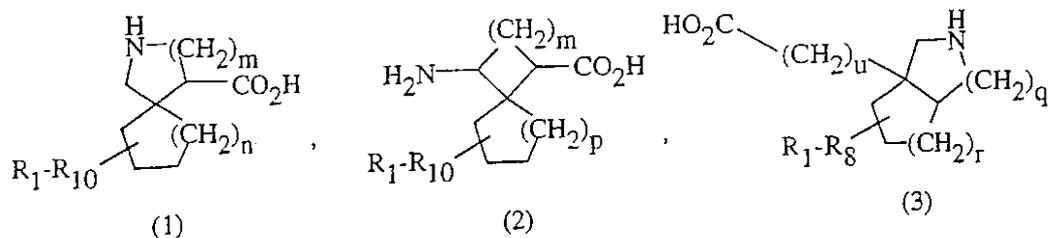
【0110】

本発明の方法で利用できる他の好ましいアルファ2デルタ・リガンドは、本明細書に援用されるPCT国際特許出願WO 99/61424に記載されている。

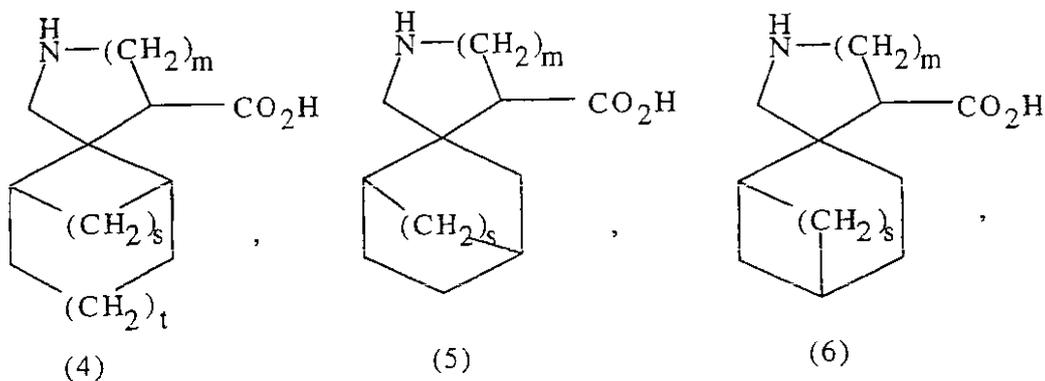
【0111】

本発明の方法のこの実施形態は、次の化学式(1)、(2)、(3)、(4)、(5)、(6)、(7)、又は(8)：

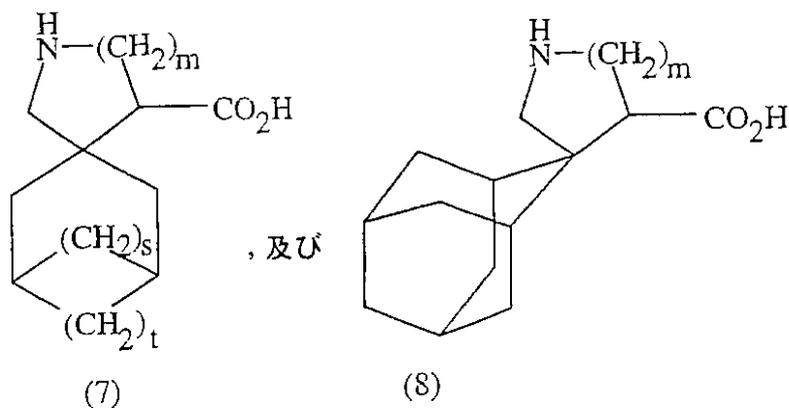
【化17】



10



20



30

の化合物であるアルファ2デルタ・リガンド、又は医薬的に許容されるその塩又はそのプロドラッグ、を用いる、ここで：

R_1 から R_{10} までは、各々独立に、水素又は1乃至6炭素原子の直鎖又は枝分かれしたアルキル、ベンジル、又はフェニルから選択され；

m は0から3までの整数であり；

n は1から2までの整数であり；

o は0から3までの整数であり；

p は1から2までの整数であり；

q は0から2までの整数であり；

r は1から2までの整数であり；

s は1から3までの整数であり；

t は0から2までの整数であり；

u は0から1までの整数である。

【0112】

上で参照された全てのUS特許及びWO文献は本明細書に援用される。

【0113】

40

50

用語は以下で定義されるようなもの、又は本明細書で別に示されるようなもの、である。

「用いる」、「利用する」、及び「採用する」という用語及びそれらの派生語は、本発明の実施の形態を記述する場合には交換可能に使用される。

【0114】

「低級アルキル」というフレーズは、1乃至6炭素原子の直鎖又は枝分かれしたアルキル基又はラジカルを意味し、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、などを含む。

【0115】

「アルキル」という用語は、別に断らない限り、1乃至8炭素原子の直鎖又は枝分かれした基であり、メチル、エチル、プロピル、n-プロピル、イソプロピル、ブチル、2-ブチル、tert-ブチル、及びオクチルを含むが、それだけに限定されない。アルキルは、置換されていなくても、ヒドロキシ又は1乃至3個のフッ素原子によって置換されていてもよい。好ましい基はメチルとエチルである。

【0116】

「アルケニル」という用語は、1又は2又は3個の二重結合を含む2乃至8炭素原子の直鎖又は枝分かれした基であり、エテニル、プロペン-1-yl、プロペン-2-yl、プロペン-3-yl、1-ヘキセン-3-yl、及びヘプト-1,3-dien-7-ylを含むが、それだけに限定されない。アルケニルは置換されていなくても、1乃至3個のフッ素原子で置換されていてもよい。

【0117】

「シクロアルキル」という用語は、3乃至7炭素原子の環式の基を意味し、シクロプロピル、シクロブチル、及びシクロヘプチルを含むが、それだけに限定されない。

ベンジル及びフェニル基は置換されていなくても、ハロゲン、特にフルオロ、アルコキシ、アルキル、及びNH₂から各々独立に選択される1乃至3個の基で置換されていてもよい。

【0118】

ハロゲンはフッ素、塩素、臭素、及びヨウ素を含む。

「アルコキシ」という用語は、-O-アルキル基を意味し、ここでアルキルは上で定義されたようなものである。

化学式(1A)、(1B)、III、IIIC、IIIF、IIIG、及びIIIHの本発明の化合物を定義するために用いられる用語は以下で記載されるようなものである。

【0119】

スルホンアミドは、化学式が-NHSO₂R¹⁵又は-SO₂NHR¹⁵である化合物であり、ここでR¹⁵は1乃至6炭素原子の直鎖又は枝分かれしたアルキル基又はトリフルオロメチルである。

アミドは、-NHCO R¹²という化学式の化合物であり、ここでR¹²は1乃至6炭素原子の直鎖又は枝分かれしたアルキル、ベンジル、及びフェニルである。

【0120】

ホスホン酸は、-PO₃H₂である。

スルホン酸は、-SO₃Hである。

ヒドロキサム酸は、

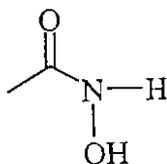
10

20

30

40

【化 18】



10

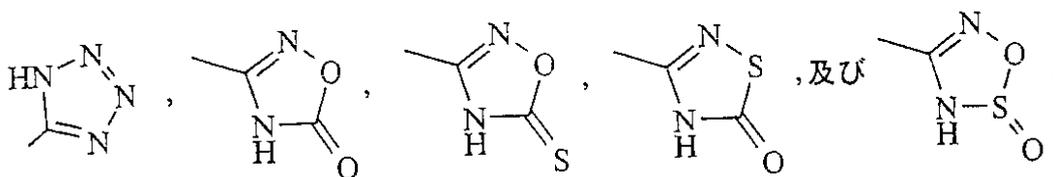
である。

複素環は、酸素、窒素、及びイオウから選択される 1 乃至 6 個のヘテロ原子を含む 1 乃至 2 個のリングから成る基である。である。

【0121】

好ましい複素環は

【化 19】



20

である。

【0122】

アルキルという用語は、別に断らない限り、1 乃至 11 炭素原子の直鎖又は枝分かれした基であり、メチル、エチル、プロピル、n-プロピル、イソプロピル、ブチル、2-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、及び n-ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、及びウンデシルなどがあげられるが、それだけに限定されない。

30

【0123】

シクロアルキル基は、3 乃至 8 炭素原子であり、別に断らない限り、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルなどであるが、それだけに限定されない。

【0124】

ベンジル及びフェニル基は置換されていなくても、ヒドロキシ、カルボキシ、カルボアルコキシ、ハロゲン、CF₃、ニトロ、アルキル、及びアルコキシ選択される 1 乃至 3 個の基で置換されていてもよい。好ましくはハロゲンである。

40

アルコキシは上でアルキルについて定義されたようなものである。

【0125】

ハロゲンはフッ素、塩素、及び臭素であり、フッ素と塩素が好ましい。

カルボアルコキシは -COOアルキルであり、ここでアルキルは上で述べたようなものである。好ましいのはカルボメトキシとカルボエトキシである。

【0126】

2 サブユニットとの結合度は、N. S. Gee et al., J. Biol. Chem., 1996, 271: 5 879-5776 に記述されているように、[3H]ガバペンチンとブタ脳組織から得られる 2 サブユニットを用いる放射リガンド結合分析によって決定することができる。

【0127】

50

ある化合物が耳鳴を治療できる能力は、Carol A. Bauer が “Assessing Tinnitus and Prospective Tinnitus Therapeutics Using a Psychological Animal Model”, Journal of the Association for Research in Otolaryngology, 2/1: 054-064 (2001)で記述している方法によって評価することができる。

【0128】

本発明の方法を実行するために必要なことは、アルファ2デルタ・リガンド、又は医薬的に受容されるその塩を、耳鳴を治療するのに治療的に効果的な量で投与することだけである。耳鳴を治療するためのそのような量は、一般に、対象の体重1kgあたり約10乃至約300mgになる。典型的な用量は、通常の体重の成人で約10乃至約5000mg/日となる。臨床的な状況で、例えば、米国における食品医薬品局(“FDA”)などの規制機関が特定の治療的に効果的な量を規定する可能性がある。

【0129】

本発明の方法によって耳鳴を治療するための、アルファ2デルタ・リガンド、又は医薬的に受容されるその塩、の効果的な量、又は治療的に効果的な量、がどのようなものになるかを決定するときには、開業医又は獣医は、公表された臨床的研究、対象の(すなわち、哺乳類の)年齢、性別、体重、及び一般的な状態、並びに治療される病気、疾患、又は状態のタイプと程度、及びもしあれば、対象が用いている他の医薬、などいくつかの因子をその開業医又は獣医の経験に照らして考慮する。そのようなものとして、投与される量は上記の範囲又は濃度に収まることもあり、個々の対象の必要条件、治療している病状の重篤性、及び用いる特定の治療剤、によってその範囲から外に、すなわち、その範囲よりも下又は上にはみ出すこともある。特定の状況における適切な用量の決定は、医師又は獣医の能力の範囲で行われる。一般に、治療は、ある特定対象に最適な量よりも少ない用量のアルファ2デルタ・リガンドを用いて開始される。その後、用量は小刻みに、その状況の下で最適な効果に達するまで増やされる。好適には、望ましい場合、1日の全用量は1日の間に小分けして少しずつ投与することができる。

【0130】

アルファ2デルタ・リガンド、又は医薬的に受容されるその塩、の医薬組成物は、活性化化合物を用量ユニット形態で製薬キャリアと調剤して生成される。用量ユニット形態の例としては、錠剤、カプセル、ピル、粉末、水性及び非水性の経口用の溶液と懸濁液、及び容器に1つ又はもっと大きな数の用量単位をパッケージし、個々の用量に分けることができる非経口用の溶液、などがある。

【0131】

製薬希釈剤を含む適当な製薬キャリアの例としては、ゼラチン・カプセル；ラクトースやスクロースなどの糖類；コーンスターチやポテトスターチなどの澱粉；ナトリウム・カルボキシメチル・セルロース、エチル・セルロース、メチル・セルロース、及び酢酸セルロース・フタレートなどのセルロース誘導体；ゼラチン；タルク；ステアリン酸；ステアリン酸マグネシウム；ピーナツ油、綿実油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油、及びテオプロマ・オイルなどの植物油；プロピレン・グリコール、グリセリン；ソルビトール；ポリエチレン・グリコール；水；寒天；アルギニン酸；等張食塩水、及びリン酸緩衝液；並びに製薬で通常用いられるその他の適合物質などがある。

【0132】

本発明で用いられる組成物は、また、着色剤、フレーバー、及び/又は防腐剤、など他の成分を含むこともできる。これらの物質は、存在する場合、通常は比較的少量で用いられる。組成物はまた、望む場合、耳鳴を治療するのによく用いられる他の治療薬を含むこともできる。さらに、望む場合、組成物はまた、例えば抑うつや不安など耳鳴に伴う又は伴わない二次的な症状を治療するための他の治療薬を含むこともできる。例えば、組成物はアスピリン、ナプロシン、又は同様の抗炎症鎮痛剤を含むことができる。

【0133】

前記組成物における活性成分のパーセンテージは広い限界内で変えることができるが、実際には固形組成物では少なくとも10%の濃度で、一次液体組成物では少なくとも2%

の濃度で存在することが好ましい。最も満足すべき組成物は、ずっと高い比率の、例えば、約95%までの活性成分が存在する組成物である。

【0134】

アルファ2デルタ・リガンド、又は医薬的に許容されるその塩、の好ましい投与ルートは経口ルート又は非経口ルートである。例えば、静脈内への投与には5から50mgまでの投与量を用いることができ、経口投与には20から800mgまでの投与量を用いることができる。投与量は、耳鳴を生ずる疾患、例えば変形性関節症、の治療で用いられる投薬の範囲内にある、又は医師が記述する患者のニーズによって決定されるようなものである。

【0135】

アルファ2デルタ・リガンド。又は医薬的に受容されるその塩、は任意の形態で投与することができる。好ましくは、投与はユニット用量形態で行われる。好ましくは、本発明で用いられるアルファ2デルタ・リガンド、又は医薬的に許容されるその塩、のユニット用量形態は、耳鳴を生ずる疾患の治療に有用な他の化合物を含む。

【0136】

本発明において、化学式I、II、III、IIIC、IIIF、IIIG、IIIH、IV、(1A)、(1B)、V、VI、VII、又はVIIIの化合物、又は医薬的に受容されるその塩、例えば、ガバペンチン、プレガパリン、3-(1-アミノメチル-シクロヘキシルメチル)-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-one塩酸塩、3-(1-アミノメチル-シクロヘプチルメチル)-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-one塩酸塩、C-[1-(1H-テトラゾール-5-ylメチル)-シクロヘプチル]メチルアミン、3-(2-アミノメチル-4-メチル-ペンチル)-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-one塩酸塩、(1,3,5)(3-アミノメチル-バイシクロ[3.2.0]ヘプト-3-yl)-酢酸塩酸塩、又は(3S,5R)-3-アミノメチル-5-メチル-オクタタン酸、などを用いる利点は、化合物の性質が比較的無毒であること、調製が容易であること、化合物が十分に許容されること、及びこの薬剤のIV及び経口投与が容易であること、などである。さらに、普通、この薬は体内で代謝されない。

【0137】

本発明の方法は、人体医学及び獣医学において、哺乳類における耳鳴を治療又は予防するのに有用である。哺乳類には、ヒト、ネコ、イヌ、ウマ、ウシ、ブタ、及びヒツジが含まれる。

【0138】

本発明の方法で利用される化合物のいくつかは、さらに医薬的に許容される塩を形成することができる、それは酸付加塩及び/又は塩基塩を含むがそれだけに限定されない。酸付加塩は塩基性化合物から形成され、塩基付加塩は酸性化合物から形成される。これらの形態は、全て本発明の方法で利用できる化合物の範囲内にある。

【0139】

本発明の方法で利用できる塩基性化合物の酸付加塩としては、無機の酸、例えば、塩酸、硝酸、リン酸、硫酸、臭化水素酸、沃化水素酸、フッ化水素酸、亜リン酸、などの無機の酸から得られる無毒の塩、並びに有機の酸、例えば、脂肪族モノ及びジ-カルボン酸、フェニル置換されたアルカン酸、ヒドロキシ・アルカン酸、アルカン二酸、芳香族有機酸、脂肪族及び芳香族スルホン酸、等の有機酸から得られる無毒の塩があげられる。そのような塩としては、硫酸塩、ピロスルフェート、硫酸水素塩、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、硝酸塩、リン酸塩、一水素リン酸塩、二水素リン酸塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、カプリル酸塩、イソブチレート、オキサレート、マロン酸塩、コハク酸塩、スペレート、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、マンデレート、安息香酸塩、クロロベンゾエート、メチルベンゾエート、ジニトロベンゾエート、フタレート、ベンゼンスルホン酸塩、トルエン sulfon酸塩、フェニル酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、マレート、酒石酸塩、メタン sulfon酸塩、などがあげられる。また、アルギネートなどのアミノ酸の塩、及びグルコ

10

20

30

40

50

ネート、ガラクトツロネート、も考えられる（例えば、Berge S. M. et al., "Pharmaceutical Salts", J. of Pharma. Sci., 1977; 66;1, を見よ）。

【0140】

本発明の方法で利用できる塩基性化合物の酸付加塩は、遊離塩基形態の化合物を十分な量の所望の酸と接触させて通常の仕方で無毒な塩を生成することによって調製される。遊離塩基形態の化合物は、こうして形成された酸付加塩を塩基と接触させ、通常の仕方で遊離塩基形態の化合物を単離することによって再生できる。本発明のプロセスに従って調製される遊離塩基形態の化合物は、いくつかの物理的性質で、例えば、溶解度、結晶構造、吸湿性、などで酸付加塩形態と多少異なるが、その他の点では遊離塩基形態の化合物はそれぞれの酸付加塩形態と本発明の目的に関して同等である。

10

【0141】

本発明の方法で利用できる酸性化合物の医薬的に許容される塩基付加塩は、遊離酸形態の化合物を無毒の金属陽イオン、又はアミン、特に有機アミン、と接触させることによって調製される。適当な金属陽イオンの例としては、ナトリウム陽イオン (Na^+)、カリウム陽イオン (K^+)、マグネシウム陽イオン (Mg^{2+})、カルシウム陽イオン (Ca^{2+})、などがあげられる。適当なアミンの例としては、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、エチレンジアミン、N-メチルグルカミン、及びプロカインなどがあげられる（例えば、Berge, 前出、を見よ）。

【0142】

本発明の方法で利用できる酸性化合物の塩基付加塩は、遊離酸形態の化合物を十分な量の所望の塩基と接触させて通常の仕方で無毒な塩を生成することによって調製される。遊離酸形態の化合物は、こうして形成された塩基付加塩を酸と接触させ、通常の仕方で遊離酸形態の化合物を単離することによって再生できる。本発明のプロセスに従って調製される遊離酸形態の化合物は、いくつかの物理的性質で、例えば、溶解度、結晶構造、吸湿性、などでそれぞれの塩形態と多少異なるが、その他の点で塩はそれぞれの遊離酸形態と本発明の目的に関して同等である。

20

【0143】

本発明の方法で利用できるいくつかの化合物は、水和物を含む溶媒和物の形態で、並びに非溶媒和物の形態で存在できる。一般に、水和物を含む溶媒和物の形態は非溶媒和物の形態と同等であり、本発明の範囲内に包含される。

30

【0144】

本発明の方法で利用できるいくつかの化合物は、1つ以上のキラル中心を有し、各中心はR又はS配置で存在できる。本発明の方法は、アルファ2デルタ・リガンド、又は医薬的に許容されるその塩、のどんなジアステレオマー、鏡像異性体、又はエピマー、並びにそれらの混合物、も利用できる。

【0145】

さらに、本発明の方法で利用できるいくつかの化合物は、アルケニル基のentgegen (E) 及びzusammen (Z) 異性体などの幾何異性体として存在できる。本発明の方法は、アルファ2デルタ・リガンド、又は医薬的に許容されるその塩、のどんなcis, trans, syn, anti, entgegen (E), zusammen (Z) 異性体、並びにそれらの混合物、も利用できる。

40

【0146】

本発明の方法で利用できるいくつかの化合物は、2つ以上の互変異性体として存在できる。化合物の互変異性体は、例えば、エノール化/脱エノール化によって、入れ替わることができる。本発明の方法は、アルファ2デルタ・リガンド、又は医薬的に許容されるその塩、の任意の互変異性体、並びにそれらの混合物、を利用できる。

【0147】

本発明の方法で利用できるアルファ2デルタ・リガンド、又は医薬的に許容されるその塩、の合成の中間物質、及び医薬的に許容されるその塩、は有機化学の分野で周知のいろいろな合成手順を適合させることによって、有機化学の分野において通常の技能を有する

50

者であれば調製できる。それらの合成手順は文献に、ほんのいくつかをあげると例えば、Reagents for Organic Synthesis, by Fieser and Fieser, John Wiley & Sons, Inc. New York, 2000; Comprehensive Organic Transformations, by Richard C. Larock, VCH Publishers, Inc, New York, 1989; the series Compendium of Organic Synthetic Methods, 1989, by Wiley-Interscience; the text Advanced Organic Chemistry, 4th edition, by Jerry March, Wiley-Interscience, New York, 1992; or the Handbook of Heterocyclic Chemistry by Alan R. Katritzky, Pergamon Press Ltd, London, 1985,に見出される。あるいはまた、高い技能を有する当業者であれば、広く利用できるデータベース、例えば、Chemical Abstracts Service, Columbus, Ohio, 又はMDL Information Systems GmbH (以前のBeilstein Information Systems GmbH), Frankfurt, Germanyから提供されているデータベースを検索することによって、化学文献で中間物質を調製するのに利用できる方法を見出すことができるであろう。

10

【0148】

本発明の方法で利用できる化合物の調製は、商業的な源から購入できる出発物質、試薬、溶剤、及び触媒を使用することもできるし、上で引用した参照文献や資料における手順を適合させてそれらを容易に調製することもできる。本発明の化合物を調製するのに利用できる出発物質、試薬、溶剤、及び触媒の商業的な源としては、例えば、The Aldrich Chemical Company, 及びSigma-Aldrich Corporation, St. Louis, Missouri,の他の系列会社、BACHEM, BACHEM A. G., Switzerland, 又はLancaster Synthesis Ltd. United Kingdom, などがある。

20

【0149】

本発明の方法で利用できるいくつかの化合物の合成は、反応性の官能基を含む出発物質、中間物質、又は反応生成物を用いる。化学反応のさい、用いる反応条件に対してこの反応性の基を実質的に不活性にする保護基を用いて反応性の官能基を保護することができる。保護基は、保護基が必要になる反応ステップを実行する前に出発物質に導入される。保護基がもはや必要でなくなったら、保護基を除去することができる。アルファ2デルタ・リガンド、又は医薬的に受容されるその塩、の合成のさいに保護基を導入し、その後それを除去することは当業者の通常技能の範囲内にある。保護基を導入し除去する手順は公知であり、例えば、Protective Group in Organic Synthesis, 2nd ed., Green T. W. and Wuts P. G., John Wiley & Sons, New York; New York, 1991を参照することができる。

この文献は本明細書に援用される。このように、例えば、アミノ、ヒドロキシル、及びその他の基を保護するために次のような保護基を用いることができる：例えば、フォルミル、アセチル、及びトリフルオロアセチル、などのカルボキシル・アシル基；例えば、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル(BOC)、
,
,
-トリクロロエトキシカルボニル(TCEC)、及び
-ヨードエトキシカルボニル、などのアルコキシカルボニル基；例えば、ベンジルオキシカルボニル(CBZ)、para-メトキシベンジルオキシカルボニル、及び9-フルオレニルメチルオキシカルボニル(FMOC)、などのアラキルオキシカルボニル基；例えば、トリメチルシリル(TMS)及びtert-ブチルジメチルシリル(TBDMs)などのトリアルキルシリル基；及びその他の基、例えば、トリフェニルメチル(トリチル)、テトラヒドロピラニル、ビニルオキシカルボニル、ortho-ニトロフェニルスルフェニル、ジフェニルホスフィニル、para-トルエンスルフォニル(Ts)、メシル、トリフルオロメタンスルフォニル、及びベンジル、である。保護基の除去手順の例としては、例えば、50 psiの水素ガスを炭素上のパラジウムなどの水素化触媒の存在下で用いるCBZ基の水素化分解、ジクロロメタン中の塩酸、ジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸(TFA)、などを用いるBOC基の酸分解、シリル基とフッ素イオンの反応、及び金属亜鉛によるTCEC基の還元的な開裂、などがある。

30

40

【0150】

本発明の方法で利用できるアルファ2デルタ・リガンド、又は医薬的に許容されるその塩、の調製は、上述の特許又は特許出願の公開への参照により援用される、又は以下のス

50

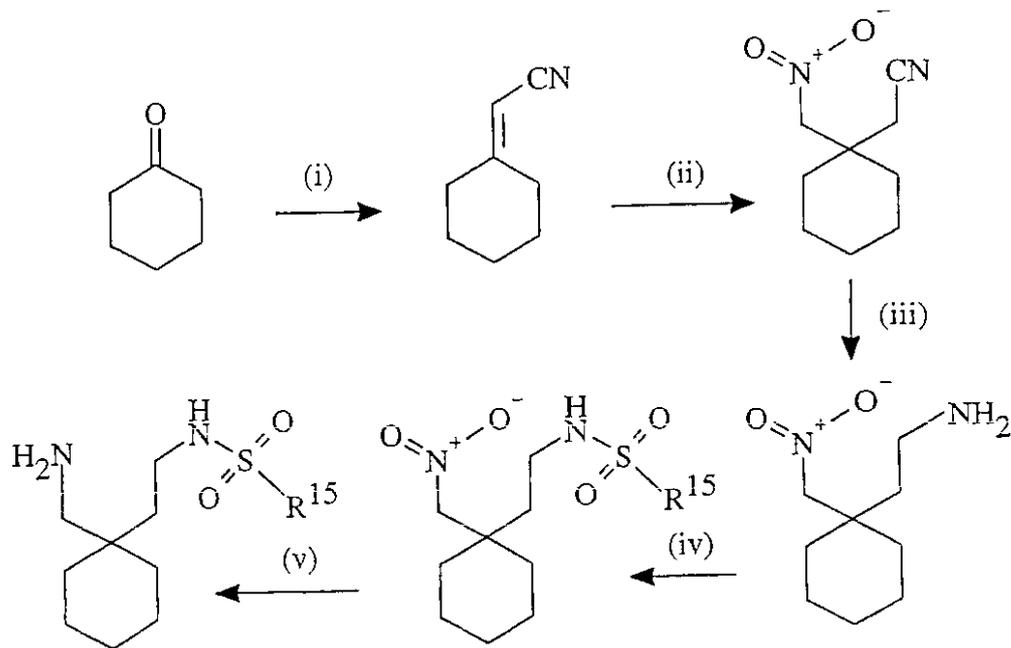
キームで説明される。

【0151】

化学式 III、IIIC、IIIF、IIIG、及び IIIH の化合物は以下の方法によって調製できる。スルホンアミドは、スキーム 1 に示された一般的なルートによって合成できる。

スキーム 1

【化 20】



10

20

【0152】

試薬：

- (i) ジエチルシアノメチル・ホスホネート、NaH、テトラヒドロフラン；
- (ii) ニトロメタン、テトラブチルアンモニウム・フルオライド、テトラヒドロフラン；
- (iii) ボラン・メチル・スルファイド、トルエン；
- (iv) トリエチルアミン、R¹⁵SO₂Cl、テトラヒドロフラン；
- (v) 10% Pd-C、水素ガス、メタノール。

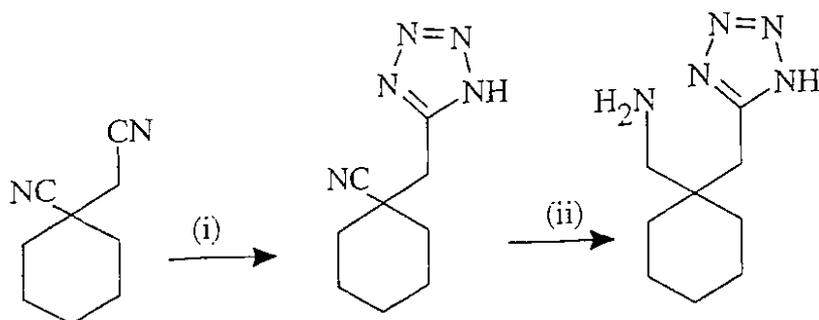
テトラゾールはスキーム 2 に示された一般的なルートによって合成できる。

【0153】

スキーム 2

30

【化 2 1】



10

【 0 1 5 4】

試薬：

(i) トリメチルシリルアジド、トリメチルアルミニウム (ヘキサン中 2 M)、トルエン；

(ii) Raneyニッケル、メタノール。

20

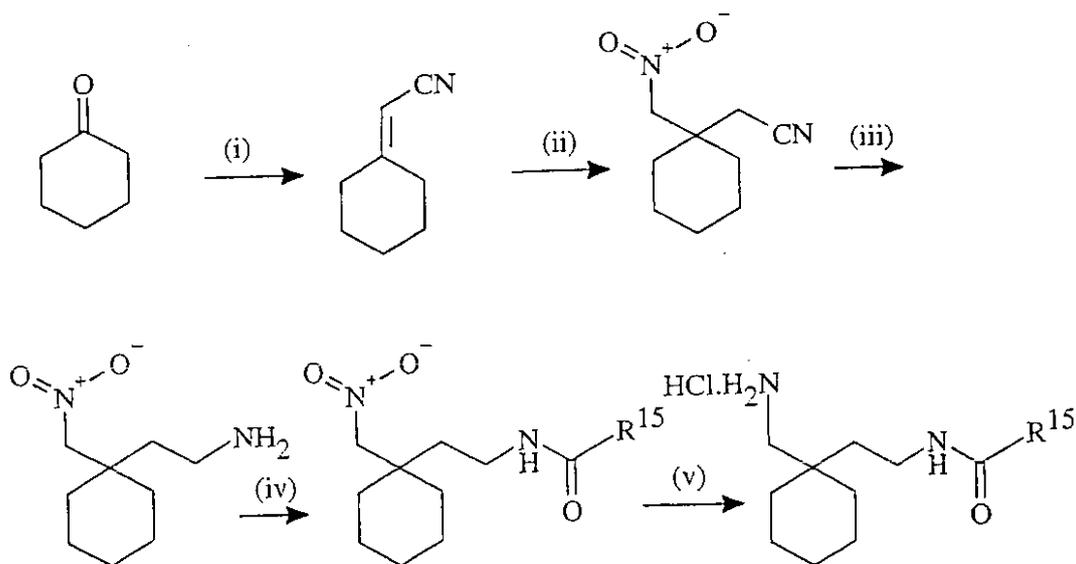
【 0 1 5 5】

アミドはスキーム 3 に示された一般的ルートによって合成できる。

【 0 1 5 6】

スキーム 3

【化 2 2】



30

40

【 0 1 5 7】

試薬：

(i) ジエチルシアノメチル・ホスホネート、NaH、テトラヒドロフラン；

(ii) ニトロメタン、テトラブチルアンモニウム・フルオライド、テトラヒドロフラン；

(iii) ボラン・メチル・スルファイド、トルエン；

50

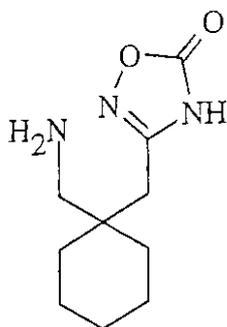
(iv) トリエチルアミン、 $R^{15}COCl$ 、テトラヒドロフラン；

(v) 10% Pd-C、水素ガス、メタノール。

【0158】

複素環 (heterocycle)

【化23】



10

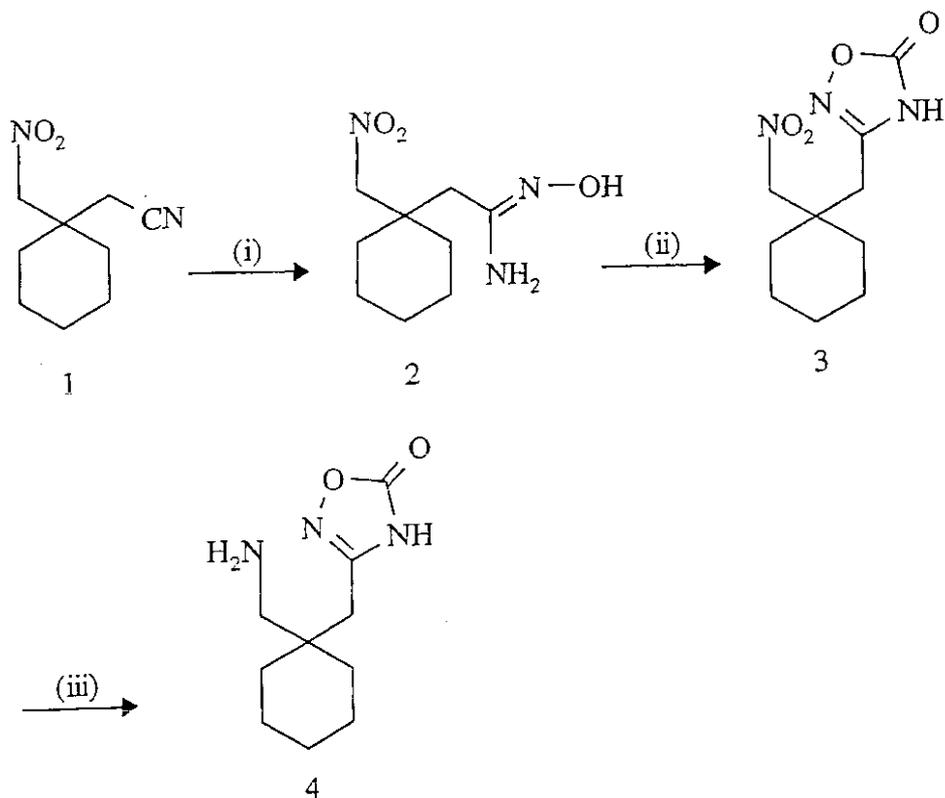
などの複素環はスキーム4に示された一般的ルートによって合成できる。

20

【0159】

スキーム4

【化24】



30

40

【0160】

50

(i) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ 、 Et_3N ;

(ii) $i\text{BuOCOCl}$ 、ピリジン、続いてキシレン中で還流 ;

(iii) Fe / HCl 。

【 0 1 6 1 】

化合物 1 [(1 - ニトロメチル - シクロヘキシル) アセトニトリル]は、トリエチルアミンなどの塩基の存在下でヒドロキシルアミン塩酸塩によって処理して化合物 2 を得ることができる。

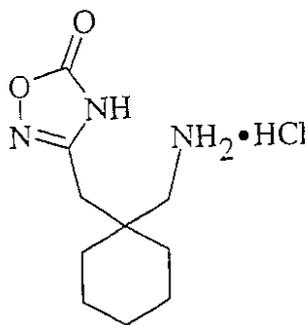
【 0 1 6 2 】

複素環式化合物 3 は、化合物 2 から、ピリジンなどの塩基の存在下でイソブチル・クロロフォルメートによって処理し、続いてキシレンなどの溶媒中で還流して調製することができる。ニトロ化合物 (化合物 3) は、例えば鉄と塩酸による還元によって必要なアミンに変換できる。 10

【 0 1 6 3 】

複素環

【 化 2 5 】



20

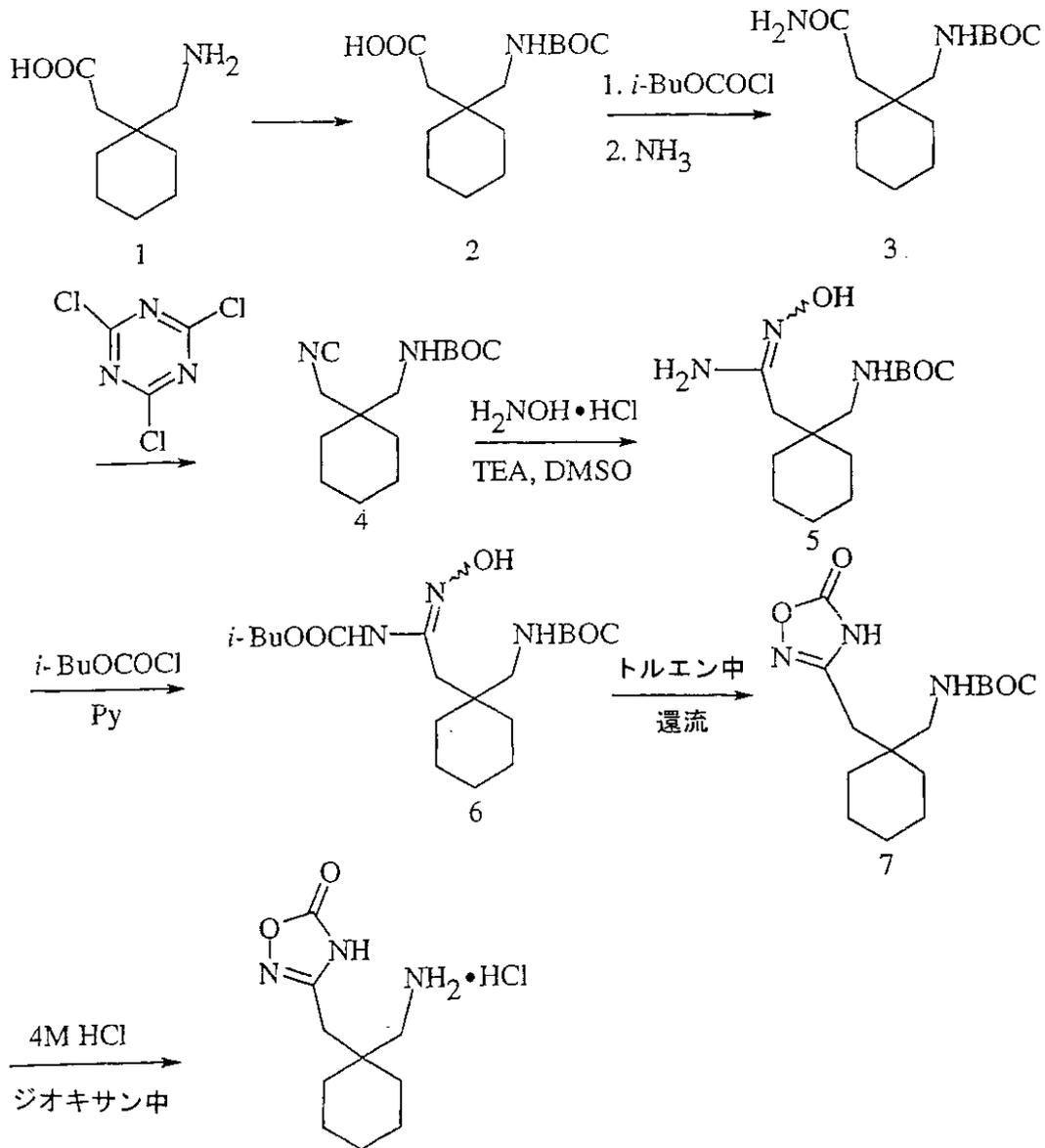
などの複素環は、スキーム 5 a に示された一般的ルートによって合成できる。

30

【 0 1 6 4 】

【化26】

スキーム5a



10

20

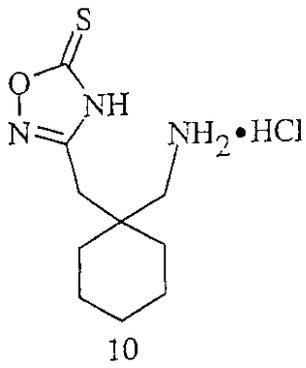
30

40

【0165】

複素環

【化 2 7】



10

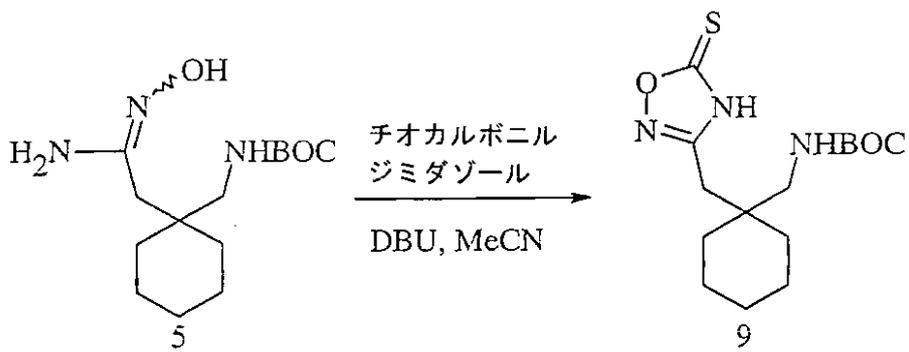
などの複素環は、スキーム 5 b に示された一般的ルートによって合成できる。

【 0 1 6 6】

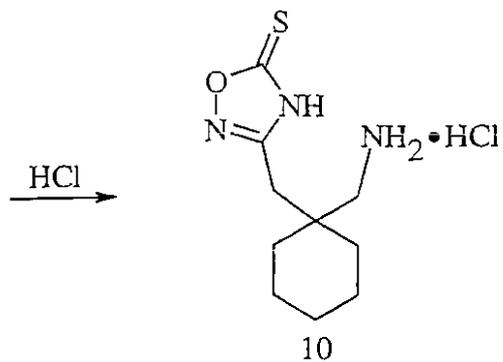
【化 2 8】

20

スキーム 5 b



30



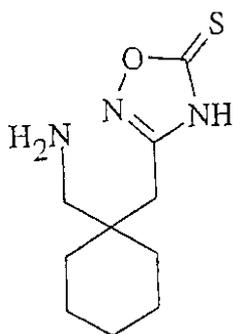
40

【 0 1 6 7】

複素環

50

【化 2 9】



10

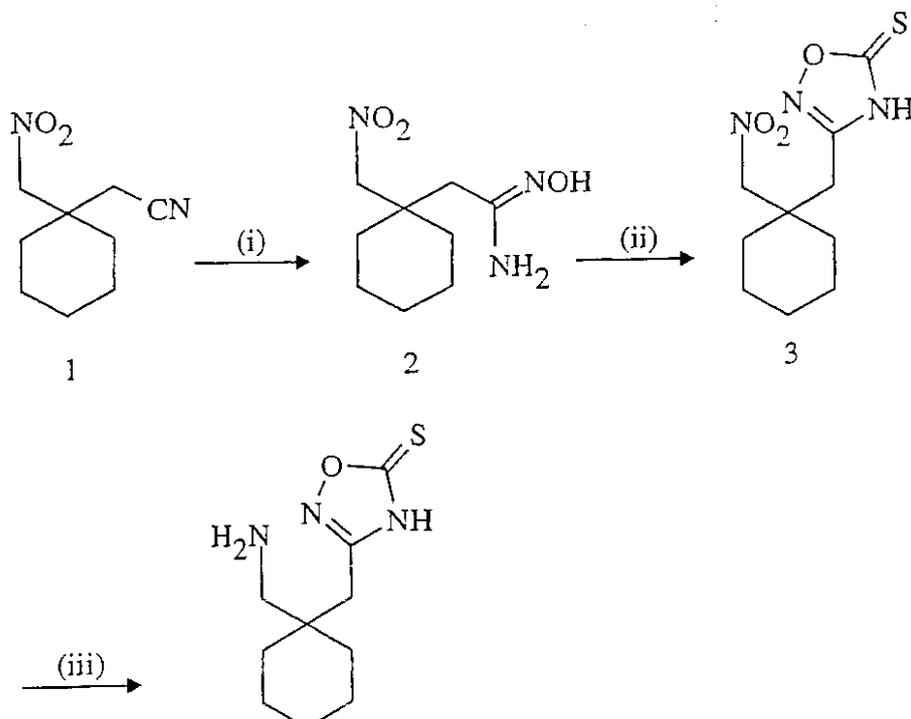
などの複素環は、スキーム 6 に示された一般的ルートによって合成できる。

【 0 1 6 8】

【化 3 0】

20

スキーム 6



30

40

(i) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ 、 Et_3N ;

(ii) 1, 1'-チオカルボニルジイミダゾール、続いて DBU 又は DBN ;

(iii) Fe / HCl 。

【 0 1 6 9】

化合物 1 [(ニトロメチル - シクロヘキシル) アセトニトリル]は、トリエチルアミンな

50

どの塩基の存在下でヒドロキシルアミン塩酸塩によって処理して化合物 2 を得ることができる。

【 0 1 7 0 】

複素環式化合物 3 は、化合物 2 から、1, 1'-チオカルボニルジイミダゾール、続いて 1, 8-ジアザバイシクロ-[4, 5, 0]-ウンデセ-7-ene (DBU) 又は 1, 5-ジアザバイシクロ-[2.2.2]オクタン (DBN) による処理によって調製できる。

【 0 1 7 1 】

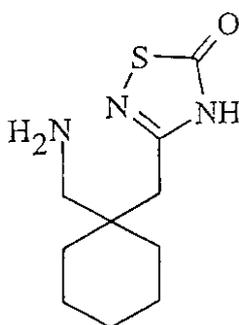
ニトロ化合物 (化合物 3) は、例えば鉄と塩酸による還元によって必要なアミンに変換できる。

10

【 0 1 7 2 】

複素環

【 化 3 1 】



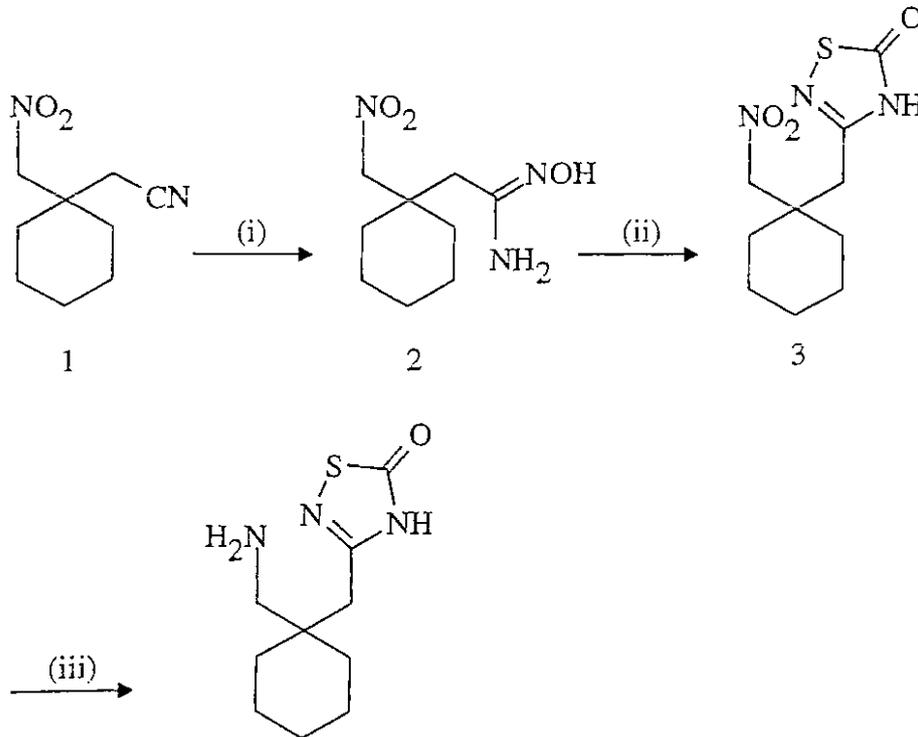
20

などの複素環は、スキーム 7 に示された一般的ルートによって合成できる。

【 0 1 7 3 】

【化 3 2】

スキーム 7



10

20

【0174】

(i) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ 、 Et_3N ;(ii) 1, 1'-チオカルボニルジイミダゾール、続いてシリカゲル又は $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$;(iii) Fe / HCl 。

30

【0175】

化合物 1 [(ニトロメチル - シクロヘキシル) アセトニトリル] は、トリエチルアミンなどの塩基の存在下でヒドロキシルアミン塩酸塩によって処理して化合物 2 を得ることができる。

【0176】

複素環式化合物 3 は、化合物 2 から、1, 1'-チオカルボニルジイミダゾールによる処理、続いてシリカゲル又はボロン・トリフルオライド・エテレートによる処理によって調製できる。

40

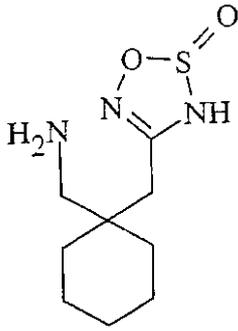
【0177】

ニトロ化合物 (化合物 3) は、例えば鉄と塩酸による還元によって必要なアミンに変換できる。

【0178】

複素環

【化 3 3】



10

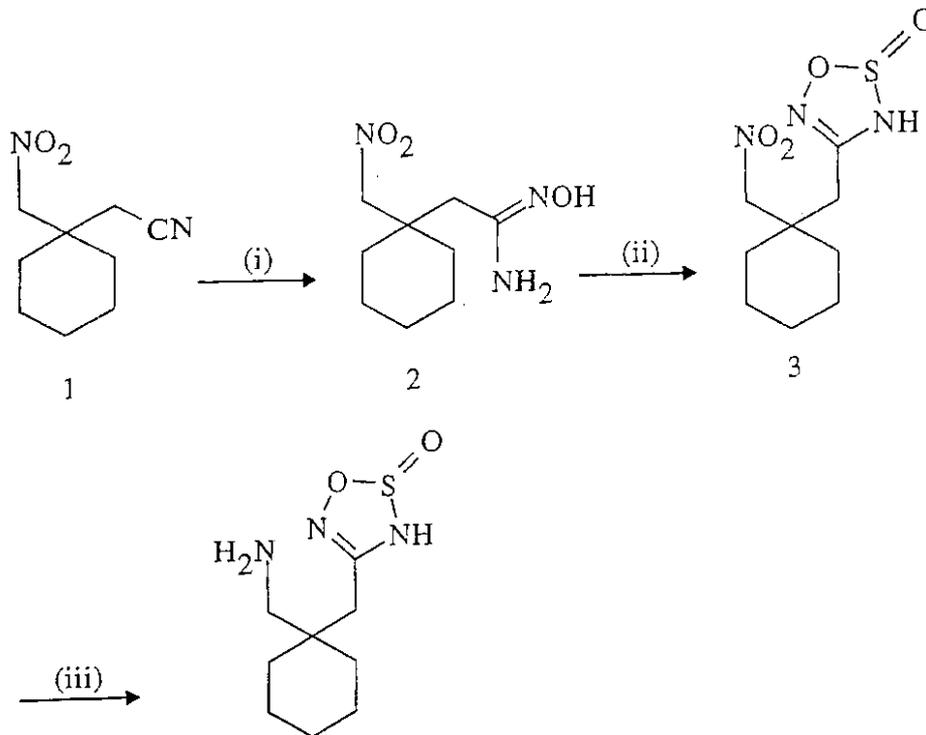
などの複素環は、スキーム 8 に示された一般的なルートで合成できる。

【 0 1 7 9】

【化 3 4】

20

スキーム 8



30

40

(i) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ 、 Et_3N ;

(ii) ピリジン、 SOCl_2 ;

(iii) Fe / HCl 。

化合物 1 [(ニトロメチル - シクロヘキシル) アセトニトリル] は、トリエチルアミンなどの塩基の存在下でヒドロキシルアミン塩酸塩によって処理して化合物 2 を得ることができる。

50

【0180】

複素環式化合物 3 は、化合物 2 から、ピリジンなどの塩基の存在下で塩化チオニルによる処理によって調製できる。

【0181】

ニトロ化合物（化合物 3）は、例えば鉄と塩酸による還元によって必要なアミンに変換できる。

【0182】

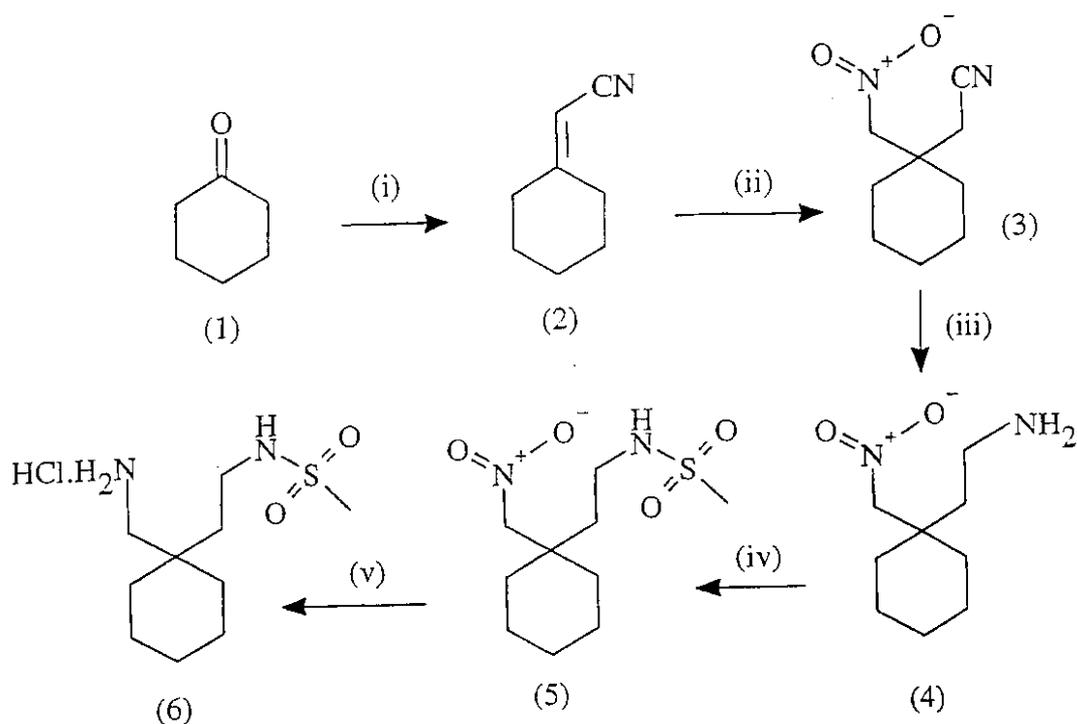
以下の実施例は化学式 III、IIIC、IIIF、IIIG、又はIIIHの化合物の調製を例示している；それらは本発明の範囲を限定するものではない。

【実施例】

【0183】

実施例 1

【化 3 5】



【0184】

試薬：

- (i) ジエチルシアノメチル・ホスホネート、NaH、テトラヒドロフラン；
- (ii) ニトロメタン、テトラブチルアンモニウム・フルオライド、テトラヒドロフラン；
- (iii) ボラン・メチル・スルファイド、トルエン；
- (iv) トリエチルアミン、メタンスルフォニル・クロライド、テトラヒドロフラン；
- (v) 10% Pd-C、水素ガス、メタノール、次にHCl。

【0185】

シクロヘキシリデン - アセトニトリル (2)

ナトリウム水素化物（オイル中 60%、0.80 g、20 mmol）が 50 mL のテトラヒドロフラン中に懸濁され、窒素の下で氷の中で冷やされた。ジエチルシアノメチル・ホスホネート（3.85 g、22 mmol）が一滴ずつ 10 mL のテトラヒドロフランに加えられ、攪拌が 15 分間続けられ、透明な溶液が得られた。シクロヘキサノン（1.9

10

20

30

40

50

0 g、19 mol) が 5 mL のテトラヒドロフランに加えられ、反応混合物は放置して室温まで温められた。溶液 (liquor) は移され、残留物はエーテルで 3 回洗浄された。溶液と洗浄液と一緒にされて、希塩酸と水で洗浄され、硫酸マグネシウム上で乾燥され、濾過され、乾燥するまで蒸発された。残留物は、ヘプタン / 酢酸エチル 4 : 1 で溶出されるシリカによるクロマトグラフィーで精製され、求める生成物が無色のオイルとして得られた (1.5 g、67%)。

【0186】

【化36】

$^1\text{H NMR}$ 400 MHz (CDCl_3): δ 1.50 (m, 6H), 2.25 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.49 (t,

$J = 6.8$ Hz, 2H), 5.04 (s, 1H).

IR ν_{max} 2933, 2859, 2217, 1633, 1449

10

【0187】

(1-ニトロメチル-シクロヘキシル)-アセトニトリル(3)

ニトリル (化合物 2, 0.78 g, 6.44 mmol)、ニトロメタン (0.80 g, 13.11 mmol) 及びテトラブチルアンモニウム・フルオライド (テトラヒドロフラン中 1.0 M、10 mL、10 mmol) が 20 mL のテトラヒドロフラン中で一晩 70 に加熱された。反応混合物は酢酸エチルで希釈され、希塩酸と水で洗浄され、硫酸マグネシウム上で乾燥され、濾過され、乾燥まで蒸発された。残留物はヘプタン / 酢酸エチル 3 : 1 で溶出されるシリカによるクロマトグラフィーで精製され、求める生成物が黄色のオイルとして得られた (0.83 g、71%)。

【化37】

20

$^1\text{H NMR}$ 400 MHz (CDCl_3): δ 1.57 (s, 10H), 2.63 (s, 2H), 4.52 (s, 2H).

30

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$ の分析計算値 :

C、59.32 ; H、7.74 ; N、15.37 .

実測値 : C、59.40 ; H、7.65 ; N、15.18 .

【0188】

2-(1-ニトロメチル-シクロヘキシル)-エチルアミン(4)

ボラン・メチル・スルファイド (トルエン中 2.0 M、1.3 mL、2.6 mmol) がトルエン (10 mL) 中の化合物 3 (0.4 g、2.2 mmol) に窒素の下に加えられた。60 に 3 時間加熱した後、混合物は放置して冷却され、15 mL のメタノール、続いて 15 mL の 4 M HCl が加えられた。1 時間の還流の後、混合物は乾燥まで蒸発された。酢酸エチルからの結晶化によって求める生成物が無色の結晶として得られた (0.23 g、47%) : mp 170 - 173 .

40

【化 3 8】

^1H NMR 400 MHz (d_6 -DMSO): δ 1.30-1.50 (m, 10H), 1.64-1.69 (m, 2H),
2.82-2.86 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 7.89 (s, 3H).

$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ の分析計算値:

C、47.77; H、8.64; N、12.38.

実測値: C、47.80; H、8.66; N、12.64.

【0189】

N-[2-(1-ニトロメチル-シクロヘキシル)-エチル]-メタン sulfon アミド (5)

トリエチルアミン (0.64 g、6.3 mmol) が一滴ずつ、テトラヒドロフラン (35 mL) 中のアミン塩酸塩 (化合物 4, 0.70 g、3.1 mmol) とメタン・スルフォニル・クロライド (0.36 g、6.3 mmol) の混合物に加えられた。室温で 2 時間攪拌した後、混合物は濾過され、酢酸エチルで希釈され、希塩酸、飽和した炭酸水素ナトリウム溶液、及び水で洗浄され、濾過され、乾燥まで蒸発された。残留物は酢酸エチル/ヘプタンから結晶化されて、無色の結晶が得られた (0.39 g、47%); mp 86-88.

【化 3 9】

^1H NMR 400 MHz (d_6 -DMSO): δ 1.35-1.50 (m, 10H), 1.55-1.60 (m, 2H),
2.89 (s, 3H), 2.99-3.06 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 6.93 (t, J = 6 Hz, 1H).

$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ の分析計算値:

C、45.44; H、7.63; N、10.60; S、12.13.

実測値: C、45.77; H、7.64; N、10.58; S、12.17.

【0190】

N-[2-(1-ニトロメチル-シクロヘキシル)-エチル]-メタン sulfon アミド塩酸塩 (6)

炭素上 10% パラジウムが窒素の下でメタノール (50 mL) 中の化合物 5 (0.35 g、1.3 mmol) の溶液に加えられた。混合物は 40 psi の水素の下で 6 時間振とうされた後、keiserguhr によって濾過された。濾液は、乾燥まで蒸発された。ジオキサン中 4 N HCl が加えられ、次にエーテルが加えられて生成物が無色の結晶状固体として得られた (0.33 g、92%); mp 196-199.

【化 4 0】

^1H NMR 400 MHz (d_6 -DMSO): δ 1.25-1.45 (m, 10H), 1.55-1.60 (m, 5H),
2.70-2.75 (m, 2H), 2.90-2.95 (m, 5H), 6.86 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.86 (bs, 3H).

$\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ の分析計算値:

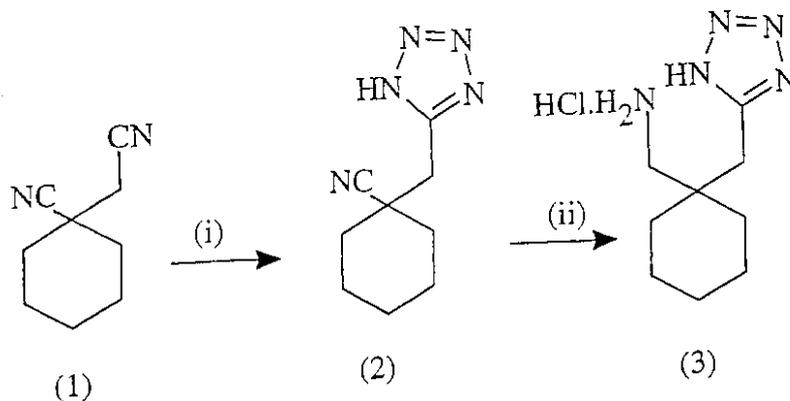
C、43.63; H、8.60; N、10.17.

実測値: C、43.43; H、8.64; N、9.95.

【0191】

実施例 2

【化 4 1】



10

20

30

試薬:

(i) トリメチルシリルアジド、トリメチルアルミニウム (ヘキサン中 2 M)、トルエン;

(ii) Raney ニッケル、水素ガス、メタノール、次に HCl。

【0192】

1-(1H-テトラゾール-5-ylメチル)シクロヘキサンカルボニトリル (2)

トルエン (20 mL) 中のビス・ニトリル (Griffiths G., Mettler H., Mills L. S., and Previdoli F., *Helv. Chim. Acta.* 74: 309 (1991)) (1.48 g, 10 mmol) の溶液に窒素の下でトリメチルシリルアジド (1.15 g, 10 mmol) が加えられ、続いてトリメチルアルミニウム (5 mL、ヘキサン中 2.0 M、10 mmol) が加えられた。90 に一晩加熱した後、混合物は放置して冷却され、酢酸エチル、氷及び 6 N の塩酸に加えられた。水性相が酢酸エチルによって抽出され、抽出物が水で洗浄され、硫酸マグネシウム上で乾燥され、乾燥するまで蒸発された。結晶化によって求める化合物が得られた (158 mg, 8%)。

40

【0193】

C-[1-(1H-テトラゾール-5-ylメチル)-シクロヘキシル]-メチルアミン塩酸塩 (3)

メタノール中のテトラゾール (化合物 8, 158 mg, 0.83 mmol) が、メタノール中の Raney ニッケルの洗浄された懸濁液に加えられた。混合物は 40 psi の水素の

50

下で 3 . 5 時間振とうされ、濾過されて触媒が除去され、乾燥まで蒸発された。残留物は、酢酸エチルと希塩酸の間で分配された。水性相が分離され、乾燥まで蒸発された。メタノール/エーテルからの再結晶によって求める生成物が得られた (4 4 m g 、 2 3 %) ;
m p 1 7 6 - 1 7 9 .

【化 4 2】

$^1\text{H NMR}$ 400 MHz (d_6 -DMSO): δ 1.20-1.60 (m, 10H), 2.84 (s, 2H), 3.07 (s, 2H),

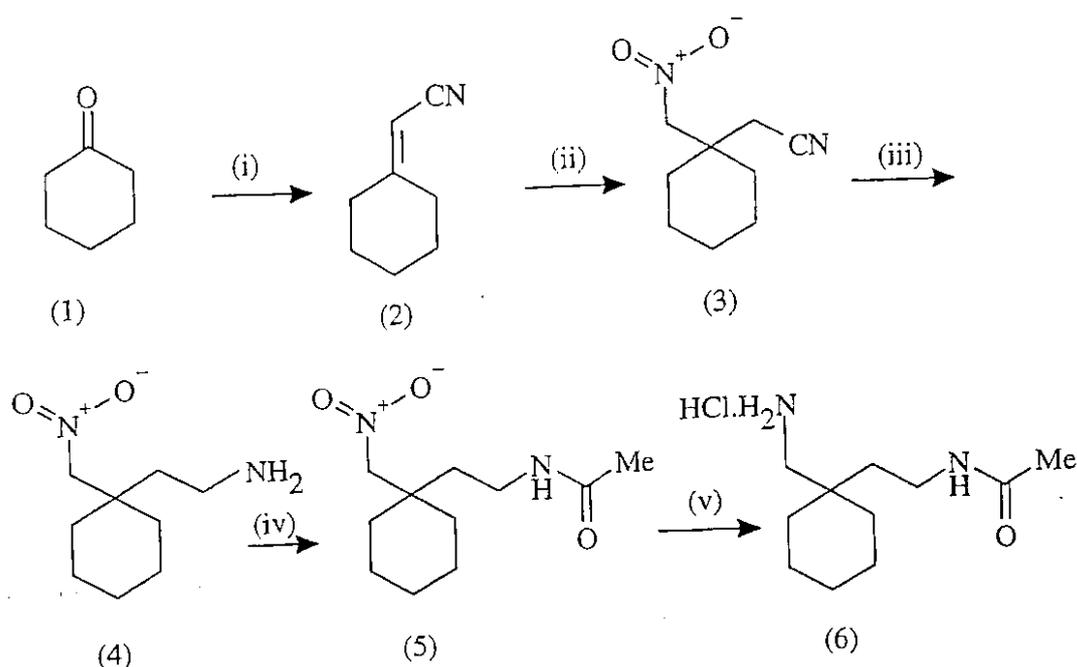
8.06 (bs, 3H).

10

【 0 1 9 4 】

実施例 3

【化 4 3】



20

30

40

【 0 1 9 5 】

試薬:

- (i) ジエチルシアノメチル・ホスホネート、NaH、テトラヒドロフラン;
- (ii) ニトロメタン、テトラブチルアンモニウム・フルオライド、テトラヒドロフラン;
- (iii) ボラン・メチル・スルファイド、トルエン;
- (iv) トリエチルアミン、アセチル・クロライド、テトラヒドロフラン;
- (v) 10% Pd - C、水素ガス、メタノール、次に HCl.

【 0 1 9 6 】

シクロヘキシリデン - アセトニトリル (2)

ナトリウム水素化物 (オイル中 60%、0 . 80 g、20 mmol) が 50 mL のテト 50

ラヒドロフラン中に懸濁され、窒素の下で氷の中で冷やされた。ジエチルシアノメチル・ホスホネート (3.85 g、22 mmol) が一滴ずつ 10 mL のテトラヒドロフランに加えられ、攪拌が 15 分間続けられ、透明な溶液が得られた。シクロヘキサノン (1.90 g、19 mmol) が 5 mL のテトラヒドロフランに加えられ、反応混合物は放置して室温まで温められた。溶液 (liquor) は移され、残留物はエーテルで 3 回洗浄された。溶液と洗浄液と一緒にされて、希塩酸と水で洗浄され、硫酸マグネシウム上で乾燥され、濾過され、乾燥するまで蒸発された。残留物は、ヘプタン / 酢酸エチル 4 : 1 で溶出されるシリカによるクロマトグラフィーで精製され、求める生成物が無色のオイルとして得られた (1.5 g、67%)。

【化 4 4】

10

$^1\text{H NMR}$ 400 MHz (CDCl_3): δ 1.50 (m, 6H), 2.25 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.49 (t,

$J = 6.8$ Hz, 2H), 5.04 (s, 1H).

IR ν_{max} 2933, 2859, 2217, 1633, 1449.

20

【0197】

(1-ニトロメチル-シクロヘキシル)-アセトニトリル (3)

ニトリル (化合物 2, 0.78 g、6.44 mmol)、ニトロメタン (0.80 g、13.11 mmol) 及びテトラブチルアンモニウム・フルオライド (テトラヒドロフラン中 1.0 M、10 mL、10 mmol) が 20 mL のテトラヒドロフラン中で一晩 70 に加熱された。反応混合物は酢酸エチルで希釈され、希塩酸と水で洗浄され、硫酸マグネシウム上で乾燥され、濾過され、乾燥まで蒸発された。残留物はヘプタン / 酢酸エチル 3 : 1 で溶出されるシリカによるクロマトグラフィーで精製され、求める生成物が黄色のオイルとして得られた (0.83 g、71%)。

【化 4 5】

30

$^1\text{H NMR}$ 400 MHz (CDCl_3): δ 1.57 (s, 10H), 2.63 (s, 2H), 4.52 (s, 2H).

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$ の分析計算値 :

C、59.32 ; H、7.74 ; N、15.37 .

実測値 : C、59.40 ; H、7.65 ; N、15.18 .

【0198】

40

2 - (1-ニトロメチル-シクロヘキシル)-エチルアミン (4)

ボラン・メチル・スルファイド (トルエン中 2.0 M、1.3 mL、2.6 mmol) がトルエン (10 mL) 中の化合物 3 (0.4 g、2.2 mmol) に窒素の下で加えられた。60 に 3 時間加熱した後、混合物は放置して冷却され、15 mL のメタノール、続いて 15 mL のジオキサン中の 4 M HCl が加えられた。1 時間の還流の後、混合物は乾燥まで蒸発された。酢酸エチルからの結晶化によって求める生成物が無色の結晶として得られた (0.23 g、47%) : mp 170 - 173 .

【化46】

^1H NMR 400 MHz (d_6 -DMSO): δ 1.30-1.50 (m, 10H), 1.64-1.69 (m, 2H),
2.82-2.86 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 7.89 (s, 3H).

$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ の分析計算値:

C、47.77; H、8.64; N、12.38.

実測値: C、47.80; H、8.66; N、12.64.

【0199】

N-[2-(1-ニトロメチル-シクロヘキシル)-エチル]-アセトアミド(5)

実施例1, ステップ4で述べた手順に従って、アミン塩酸塩(化合物4, 0.50g、
2.25mmol)がテトラヒドロフラン中のアセチル・クロライド(0.20g、2.
55mmol)及びトリエチルアミン(0.45g、4.45mmol)と反応させられ
た。酢酸エチルで溶出されるシリカ上のクロマトグラフィーによる精製で求める生成物が
結晶固体として得られた(0.35g、69%); mp 68-70.

【化47】

^1H NMR 400 MHz (CDCl_3): δ 1.40-1.60 (m, 10H), 1.60-1.65 (m, 2H), 1.98 (s,
3H), 3.30-3.40 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 5.59 (bs, 1H).

【0200】

N-[2-(1-アミノメチル-シクロヘキシル)-エチル]-アセトアミド塩酸塩(6)

実施例1, ステップ5で述べた手順に従って、炭素上10%パラジウムの存在下で化合
物5(0.30g、1.3mmol)が水素化され、生成物が塩酸塩として得られた(0.
35g、100%)。

【化48】

^1H NMR 400 MHz (d_6 -DMSO): δ 1.20-1.40 (m, 10H), 1.40-1.50 (m, 2H),
1.81 (s, 3H), 2.75 (q, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.95-3.05 (m, 2H), 7.99 (bs, 3H), 8.06 (t,
 $J=4.8$ Hz, 1H).

IR ν_{max} 3265, 2929, 1628, 1553, 1446, 1373, 1298.

【0201】

実施例4

3-(1-アミノメチル-シクロヘキシルメチル)-4H-[1,2,4]オキサジアゾー
ル-5-one; 塩酸塩

[1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ-メチル)-シクロヘキシル]-酢酸(2)

125mLの1NaOHと50mLのTHF中のガバペンチン(1)(9.37g、0

10

20

30

40

50

. 0547 mol) の溶液が 0 に冷却され、200 mL の THF 中のジ - t e r t - ブチル - ジカルボネート (13.1 g、0.06 mol) の溶液がゆっくりと加えられた。反応混合物は室温で 2 時間攪拌され、回転エバポレーターで THF が除去され、濃縮された。濃縮物は KH_2PO_4 が飽和され、3 x EtOAc で抽出され、EtOAc 抽出物は 2 x 食塩水で洗浄され、 MgSO_4 上で乾燥された。蒸発によって 14.8 g (100%) の白色固体 ; mp 109 - 111 、 が得られた。

【化 49】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.2-1.4 (m, 19H), 2.27 (s, 2H), 3.11 (d, 2H, $J = 6.84$ Hz),

10

4.95 (broad, 1H).

MS (APCI) m/z 272 ($M + 1$).

$\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ の分析計算値

C、61.97 ; H、9.29 ; N、5.16

実測値 : C、62.36 ; H、9.27 ; N、5.19

20

【0202】

(1 - カルバモイルメチル - シクロヘキシルメチル) - カルバミン酸 t e r t - ブチル・エステル (3)

[1 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ - メチル) - シクロヘキシル] - 酢酸 (2) (152 g、0.56 mol) が 1 L の THF と トリエチルアミン (66.2 g、0.65 mol) に取り込まれ、-10 に冷却された。イソブチルアルデヒド (84.7 g、0.62 mol) が 1 時間にわたって加えられ、不均質混合物は 0 で 15 分間攪拌された。冷たい反応混合物にアンモニア・ガスが泡で 30 分間吹き込まれ、混合物は放置して室温まで温められた。16 時間の攪拌の後、反応混合物は回転エバポレーターで乾燥まで蒸発され、残留物が水に取り込まれ、3 x EtOAc で抽出され、2 x 食塩水で洗浄され、 MgSO_4 上で乾燥された。蒸発によってオイルが得られ、それがペンタンから結晶化されて 116.5 g (77%) の白色固体 : mp 123 - 125 、 が得られた。

30

【化 50】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.2-1.6 (m, 19H), 2.12 (s, 2H), 3.13 (d, 2H, $J = 7.08$ Hz),

4.97 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 7.34 (s, 1H).

MS (APCI) 271 m/z . ($M + 1$).

40

$\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ の分析計算値

C、62.19 ; H、9.69 ; N、10.36

実測値 : C、62.00 ; H、9.72 ; N、9.96

【0203】

(1 - シアノメチル - シクロヘキシルメチル) - カルバミン酸 t e r t - ブチル・エステル (4)

シアヌル酸クロリド (39.5 g、0.214 mol) が 400 mL の DMF 中の (1 - カルバモイルメチル - シクロヘキシルメチル) - カルバミン酸 t e r t - ブチル・エ

50

テル(3)(116g、0.429mol)に加えられた。氷-水バスを用いて発熱をおだやかなものにし、反応混合物は室温で1.5時間攪拌された。混合物は、120g(1.43mol)のNaHCO₃を含む氷-水に注がれ、4x EtOAcで抽出された。抽出物は1x水、2x食塩水、で洗浄され、Na₂SO₄上で乾燥された。蒸発によってオイルが得られ、それが3:1ヘキサン/EtOAcに取り込まれ、シリカゲルによって濾過された。蒸発によって白い結晶(86.5g、80%); mp 54-58、が得られた。

【化51】

¹HNMR (CDCl₃) δ 1.3-1.5 (m, 19H), 2.30 (s, 2H), 3.15 (d, 2h, J=7.00 Hz),

4.60 (broad, 1H).

MS (APCI) m/z 253 (M+1).

10

C₁₄H₂₄N₂O₂の分析計算値

C、66.63; H、9.59; N、11.10

実測値: C、66.64; H、9.52; N、10.80

20

【0204】

[1-(N-ヒドロキシカルバミミドイルメチル)-シクロヘキシルメチル]-カルバミン酸 tert-ブチル・エステル(5)

DMSO(300mL)中のヒドロキシルアミン塩酸塩(69.5g、1.00mol)の懸濁液が氷-水で冷却され、トリエチルアミン(106.7g、1.05mol)が加えられた。発熱によって温度が20℃になった。混合物はこの温度で15分間攪拌され、トリエチルアミン塩酸塩が濾過され、THFで洗浄された。濾液はTHFを除去して濃縮され、(1-シアノメチル-シクロヘキシルメチル)-カルバミン酸 tert-ブチル・エステル(4)(50.4g、0.2mol)が加えられ、混合物は75℃で15時間加熱された。冷却後、反応混合物は水(1L)で希釈され、3x EtOAcで抽出された。EtOAc抽出物は、1x飽和KH₂PO₄、1x飽和NaHCO₃、2x食塩水で洗浄され、Na₂SO₄上で乾燥された。蒸発によってガム状の固体が得られ、それをEt₂O内で粉碎して白い結晶、25.2g(44%); mp 125-127、が得られた。

30

【化52】

¹HNMR (CDCl₃) δ 1.3-1.5 (m 19H), 1.99 (s, 2H), 3.12 (d, 2H J=6.84 Hz),

4.93 (t, 1H, J=6.84 Hz), 5.40 (s, 1H).

MS (APCI) m/z 286 (M+1).

40

C₁₄H₂₇N₃O₃の分析計算値:

C、58.92; H、9.54; N、14.72

実測値: C、58.96; H、9.80; N、14.65.

【0205】

BOC-ガバペンチン・アミドオキシム・カルバメート(6)

DMF(200mL)中の[1-(N-ヒドロキシカルバミミドイルメチル)-シクロヘキシルメチル]-カルバミン酸 tert-ブチル・エステル(5)(25.1g、0.2mol)

50

0.88 mol) とピリジン (7.82 g、0.099 mol) の溶液を氷 - 水で冷却しながらイソブチルアルデヒド (12.32 g、0.09 mol) が一滴ずつ加えられた。15分後、バスが除去され、混合物は室温で2時間攪拌され、水で希釈され、3 x EtOAcで抽出された。抽出物は、1 x 水、2 x 食塩水で洗浄され、Na₂SO₄上で乾燥され、蒸発によってオイル、3.4 g (100%)、が得られ、それ以上精製せずに使用された。

MS (APCI) m/z 386 (M+1).

【0206】

[1 - (5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - ylメチル) - シクロヘキシルメチル] - カルバミン酸 tert - ブチル (7)

BOC - ガバペンチン・アミドオキシム・カルバメート (33.88 g、0.088 mol) がキシレン (250 mL) に取り込まれ、還流で2.5時間加熱された。キシレンは蒸発されて、残留物がEt₂Oに取り込まれ3 x 75 mLの1 N NaOHで抽出された。アルカリ性抽出物は、飽和KH₂PO₄で酸性にされ、3 x Et₂Oで抽出された。Et₂O抽出物は1 x 飽和KH₂PO₄、2 x 食塩水で洗浄され、Na₂SO₄上で乾燥された。蒸発によって17.9 g (65%) のクリーム色の固体、mp 140 - 143、が得られた。

【化53】

¹HNMR (CDCl₃) δ 1.0-1.6 (m, 19H), 2.42 (s, 2H), 3.00 (d, 2H, J = 7.32 Hz),

4.86 (t, 1H, J = 7.08 Hz), 11.30 (s, 1H).

MS (APCI) m/z 312 (M+1).

C₁₅H₂₅N₃O₄の分析計算値:

C、57.86; H、8.09; N、13.49

実測値: C、58.21; H、8.31; N、13.30.

【0207】

3 - (1 - アミノメチル - シクロヘキシルメチル) - 4H - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - one (8)

ジオキサン (200 mL) 中の4 M HClにおけるBOC - ガバペンチン・オキサジアゾロン (17.7 g、0.0568 mol) の溶液が1.5時間静置された。半分の体積への濃縮に続くEt₂Oの添加で沈殿が生じ、それを濾過して取り出し、MeOHから再結晶させて白い結晶 (12.98 g、92.7%)、mp 209 - 212、が得られた。

【化54】

¹HNMR (DMSO-d₆) δ 1.2-1.5 (m, 10H), 2.64 (s, 4H), 2.79 (s, 2H), 7.98 (s, 3H),

12.35 (s, 1H).

MS (APCI) m/z 212 (M+1).

C₁₀H₁₇N₃O₂ · HClの分析計算値:

C、48.49；H、7.32；N、14.31

実測値：C、48.71；H、7.18；N、14.32.

【0208】

実施例5

[1-(5-チオキソ-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]オキサジアゾール-3-ylメチル)-シクロヘキシルメチル]-カルバミン酸tert-ブチル・エステル(9)

[1-(N-ヒドロキシカルバミドイルメチル)-シクロヘキシルメチル]-カルバミン酸tert-ブチル・エステル(4.85g、0.017mol)、90%1,1'-チオカルボニルジイミダゾール(3.96g、0.02mol)及びDBU(10.39g、0.068mol)のMeCN(150mL)中の混合物が室温で19時間攪拌された。反応混合物は乾燥まで蒸発され、飽和KH₂PO₄に懸濁され、3×EtOAcで抽出された。EtOAc抽出物は、2×飽和KH₂PO₄、2×食塩水で洗浄され、Na₂SO₄上で乾燥された。蒸発とそれに続く3:1EtOAc/ヘキサンで溶出するシリカゲルによる濾過によって、蒸発後、固体が得られ、それをEt₂O/ヘキサンから再結晶させて、淡紅色の固体、2.6g(47%)、mp160-161、が得られた。

10

【化55】

¹HNMR (CDCl₃) δ 1.1-1.6 (m, 19H), 2.53 (s, 2H), 3.00 (d, 2H, J=7.33 Hz),

4.90 (t, 1H, J=7.08 Hz), 12.88 (s, 1H).

MS (APCI) m/z 328 (M+1).

20

C₁₅H₂₅N₃O₃Sの分析計算値：

C、55.02；H、7.70；N、12.83；S、9.79.

実測値：C、55.34；H、7.80；N、12.72；S、9.43.

【0209】

3-(1-アミノメチル-シクロヘキシルメチル)-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-thione；塩酸塩(10)

[1-(5-チオキソ-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]オキサジアゾール-3-ylメチル)-シクロヘキシルメチル]カルバミン酸tert-ブチル・エステル(9)

(2.5g、0.0076mol)が1,4-ジオキサン(75mL)中の4M HClに取り込まれ、室温で攪拌された。生じた沈殿が濾過して取り出され、MeOH-Et₂Oから再結晶されて1.31g(66%)の白色固体、mp210-212、が得られた。

【化56】

¹HNMR (DMSO-d₆) δ 1.2-1.5 (m, 10H), 2.79-2.85 (m, 4H), 7.99 (s, 3H).

MS (APCI) m/z 228 (M+1).

40

C₁₀H₁₇N₃O₃S・HClの分析計算値：

C、45.53；H、6.88；N、15.93；S、12.16；Cl、13.44.

実測値：C、45.92；H、6.71；N、15.83；S、11.81；Cl、13

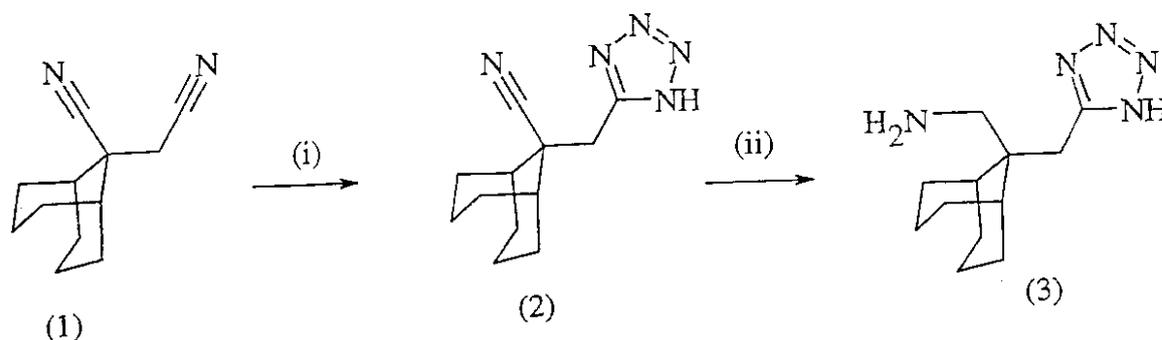
50

. 48 .

【0210】

実施例6

【化57】



10

試薬：

20

(i) トリメチルシリルアジド、ジブチル酸化錫、トルエン

(ii) ニッケル触媒、メタノール。

【0211】

9 - (1H - テトラゾール - 5 - ylメチル) - バイシクロ[3.3.1]ノナン - 9 - カルボニトリル (2) の合成

トルエン (10 mL) 中のビス・ニトリル (WO 9733859 参照) (1.2 g、6.38 mmol) の溶液にトリメチルシリルアジド (1.48 g、12.87 mmol)、続いてジブチル酸化錫 (0.16 g、0.64 mmol) が加えられた。95 で3日間加熱した後、混合物は酢酸エチルで希釈され、1N HCl と水で洗浄され、硫酸マグネシウム上で乾燥され、乾燥まで蒸発された。結晶化によって求める化合物 (0.3 g、20%) ; mp 189 - 191、が得られた。

30

【化58】

400 MHz NMR (d_6 -DMSO) δ 1.50-1.70 (m, 4H), 1.75-2.10 (m, 10H), 3.48 (s,

2H).

40

【0212】

C - [9 - (1H - テトラゾール - 5 - ylメチル) - バイシクロ[3.3.1]ノン - 9 - yl] - メチルアミン塩酸塩 (3) の合成

メタノール (100 mL) 中のステップ1で得られたテトラゾール (0.60 g、2.59 mmol) が、メタノール中のニッケル触媒の洗浄された懸濁液に加えられた。次に、混合物は40 psiの水素の下で一晩振とうされ、濾過されて触媒が除去され、乾燥まで蒸発された。残留物はメタノールに溶解され、エーテル性の塩化水素が加えられた。エーテルの添加と濾過によって求める生成物 (0.19 g、22%) が得られた。mp 232 - 236。

【化59】

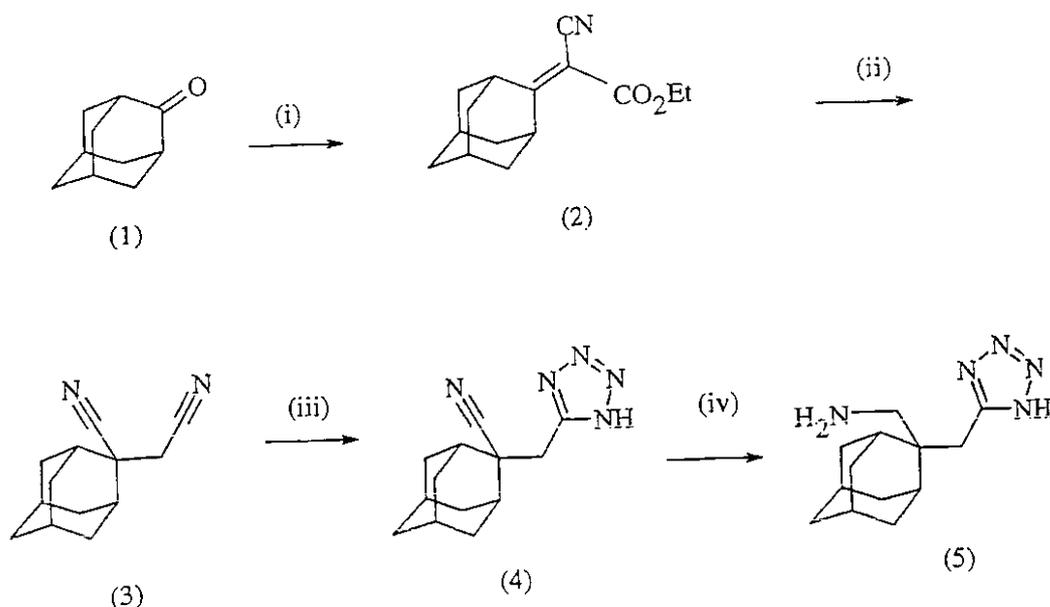
400 MHz NMR (d_6 -DMSO) δ 1.40-1.70 (m, 8H), 1.75-1.95 (m, 4H),
2.05-2.15 (m, 2H), 3.13 (s, 2H), 3.29 (s, 2H), 8.0 (bs, 3H).

【0213】

10

実施例7

【化60】



20

30

【0214】

試薬：

- (i) エチルシアノアセテート、NaH、THF；
- (ii) KCN、EtOH、水、還流；
- (iii) トリメチルシリルアジド、ジブチリン・オキサイド、トルエン；
- (iv) ニッケル触媒、メタノール。

【0215】

40

2 - (1H - テトラゾール - 5 - ylメチル) - アダマンタン - 2 - カルボニトリル (4) の合成

実施例4における9 - (1H - テトラゾール - 5 - ylメチル) - バイシクロ[3.3.1]ノナン - 9 - カルボニトリルと同様の仕方で調製される。

【0216】

C - [2 - (1H - テトラゾール - 5 - ylメチル) - アダマンタン - 2 - yl] - メチルアミン塩酸塩 (5) の合成

ステップ3で得られたニトリルが類似の仕方で調製され (0.47 g、1.9 mmol)、ニッケル触媒 (小さじ1、洗浄されたもの) と共に 50 psi の水素の下で一晩振とうされた。Keisigluhrによる濾過、蒸発、それに続くメタノールとエーテル性の (ethere

50

a1) 塩化水素による処理で、求める生成物が得られ、それがメタノールとアセトニトリルから結晶化された (25 mg、5%) ; mp 250 - 252 。

【化61】

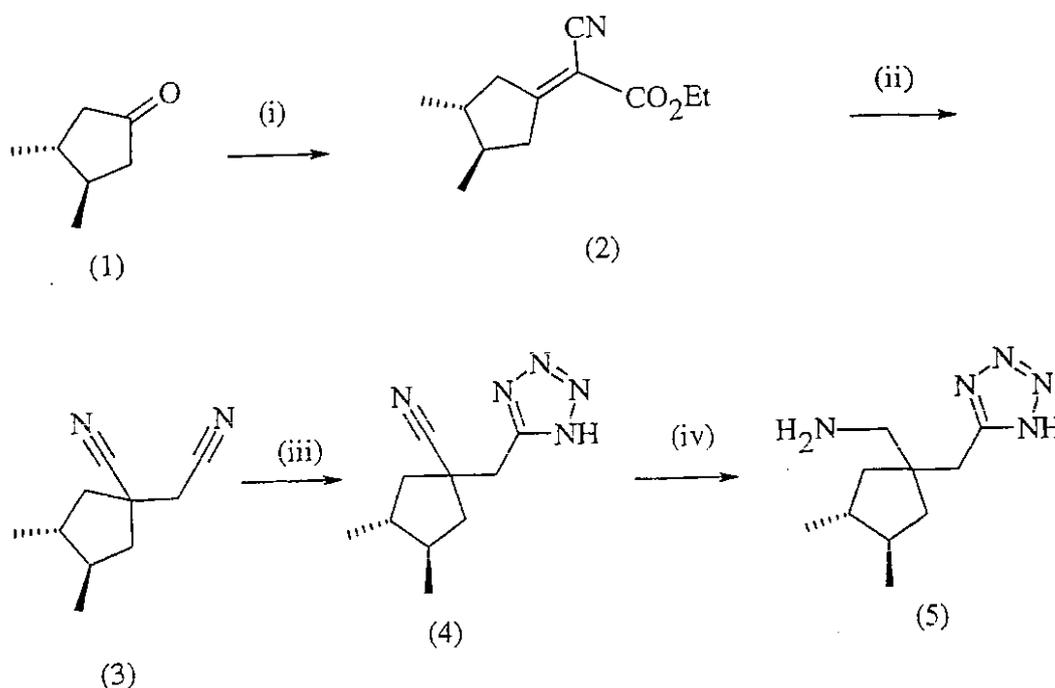
400 MHz NMR δ 1.49 (s, 2H), 1.54 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 1.59 (d, J = 13.7 Hz), 1.67 (s, 2H), 1.83 (s, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.97 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 2.19 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.15 (s, 2H), 3.34 (s, 水により不明りょう), 7.99 (bs, 3H).

Mass Spec ES+ 248 (100%, (M+H)⁺).

10

実施例 8

【化62】



20

30

40

【0217】

試薬：

(i) エチルシアノアセテート、酢酸アンモニウム、酢酸、トルエン

(ii) シアン化カリウム、水性エタノール

(iii) トリメチルシリルアジド、ジブチリン・オキサイド、トルエン；

(iv) ニッケル触媒、メタノール。

【0218】

(trans) シアノ - (3,4 - ジメチル - シクロペンチリデン) - 酢酸エチル・エステル (2) の合成

trans - 3,4 - ジメチル - シクロペンタノン (2.91 g、25.94 mmol)

50

)、エチルシアノアセテート (2.93 g、25.93 mmol)、酢酸アンモニウム (0.20 g、2.60 mmol)、及び酢酸 (0.31 g、5.17 mmol) が、還流するトルエン中でDean-Starkトラップの下で24時間加熱された。冷却してkeiselguhrによって濾過した後、蒸発によって求める生成物が灰色がかった白い固体 (5.0 g、93%) として得られた。

【化63】

400 MHz NMR δ 1.08 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.09 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.55-1.70 (m, 2H), 2.30-2.45 (m, 2H), 3.08 (dd, J = 20.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 3.43 (dd, J = 20.0 Hz, 7.0 Hz, 1H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H).

Mass Spec ES⁺ 208.19 (M+H)⁺, 225.19, 230.16 (100%, (M+Na)⁺).

10

【0219】

(trans) 1 - シアノメチル - 3 , 4 - ジメチル - シクロペンタンカルボニトリル (3) の合成

ステップ1からの生成物 (5.0 g、24.1 mmol) がエタノール / 10% 水 (50 mL) 中でシアン化カリウム (1.57 g、24.2 mmol) と共に一晩還流された。乾燥までの蒸発と酢酸エチル / ヘプタン 1 : 1 で溶出するクロマトグラフィーによる精製で、求める生成物が黄色のオイル 2.9 g (74%) として得られた。t l c r f 0 . 4 5 酢酸エチル / ヘプタン 1 : 1 .

20

【化64】

400 MHz NMR δ 1.05 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 1.07 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 1.49 (dd, J = 13.2, 11.6 Hz, 1H), 1.60-1.70 (m, 1H), 1.75-1.90 (m, 1H), 1.96 (dd, J = 13.6, 14.8 Hz, 1H), 2.19 (dd, J = 14.0, 8.4 Hz, 1H), 2.48 (dd, J = 13.2, 6.4 Hz, 1H), 2.73 (s, 2H).

30

【0220】

(trans) - 3 , 4 - ジメチル - 1 - (1H - テトラゾール - 5 - ylメチル) - シクロペンタンカルボニトリル (4) の合成

ステップ2からのビス・ニトリル (1.62 g、10 mmol) がトルエン (50 mL) 中でトリメチルシリル・アジド (2.84 g、24.7 mmol) とジブチル酸化錫 (0.24 g、0.96 mmol) と共に一晩100 に加熱された。反応混合物は酢酸エチルで希釈され、希塩酸と水で洗浄された。溶液は硫酸マグネシウム上で乾燥され、乾燥まで蒸発された。酢酸エチルで溶出するクロマトグラフィーによる精製で、求める生成物が無色のオイル 0.94 g (46%) として得られた。

40

【化 6 5】

Mass Spec ES⁺ 206.23 (M+H)⁺, 228.26 (M+Na)⁺.

400 MHz NMR CDCl₃ δ 1.04 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 6.4 Hz), 1.56 (dd, J = 11.6, 11.6 Hz, 1H), 1.55-1.65 (m, 1H), 1.65-1.75 (m, 1H), 1.83 (dd, J = 13.6, 9.2 Hz, 1H), 2.27 (dd, J = 14.0, 8.0 Hz), 2.35 (dd, J = 13.0, 6.8 Hz, 1H), 3.36 (s, 2H).

10

【0 2 2 1】

(trans) C - [3, 4 - ジメチル - 1 - (1H - テトラゾール - 5 - ylメチル) - シクロペンチル] - メチルアミン塩酸塩 (5) の合成

ステップ3で得られたテトラゾール (0.90 g, 0.44 mmol) とニッケル触媒 (小さじ1, 洗浄されたもの) がメタノール (200 mL) 中で一晩一緒に振とうされた。混合物はkieselguhrによって濾過され、乾燥まで蒸発された。残留物はメタノールとエーテル性の塩化水素によって処理され、ジ - ターチャリー・ブチル・ジカルボネート (0.80 g, 3.67 mmol) とナトリウム・ジカルボネート (0.80 g, 9.52 mmol) と共に水性ジオキサン (1:1, 20 mL) 中で一晩攪拌された。混合物は酢酸エチルで希釈され、水性相が分離され、酸性化され、3 × 酢酸エチルによって抽出された。抽出物は硫酸マグネシウム上で乾燥され、濾過され、蒸発されて無色のオイルが得られた。このオイルがジオキサン (5 mL) 中の4 M 塩酸と共に一晩攪拌され、乾燥まで蒸発されて求める生成物 0.24 g (76%) が得られた。

20

【化 6 6】

400 MHz d₆-DMSO δ 0.88 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 1.15-1.25 (m, 3H), 1.35-1.45 (m, 1H), 1.70-1.80 (m, 2H), 2.82 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 15.2 Hz, 1H).

30

Mass Spec ES⁺ 210 100%, (M+H)⁺.

C₁₀H₁₉N₅ · HCl · 0.5 H₂O の元素分析

計算値: C、47.14; H、8.31; N、27.49.

実測値: C、47.23; H、7.97; N、27.16.

40

【0 2 2 2】

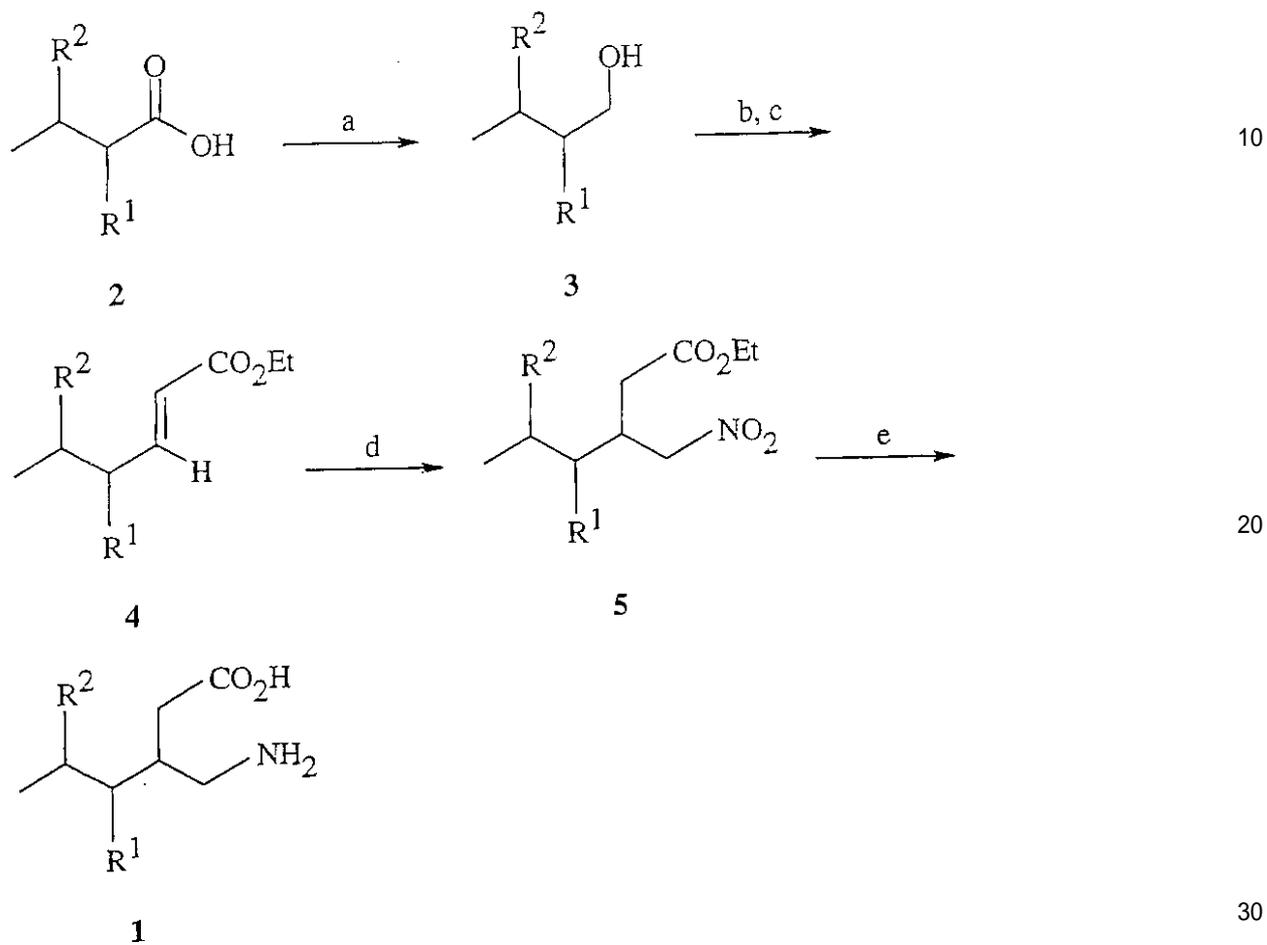
化学式IVの化合物で、R1とR2が上で定義されたような者である化合物は次の方法によって調製される。

【0 2 2 3】

一般合成スキーム

【化67】

方法1 (スキーム9)

a) LiAlH_4 ;

b) ピリジニウム・ジクロメート;

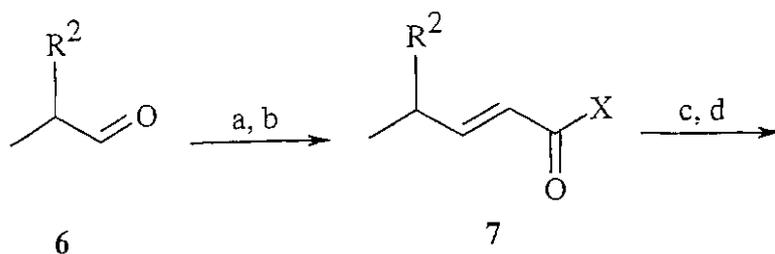
c) トリエチル・ホスホン・アセテート、 NaH ;

d) ニトロメタンDBU;

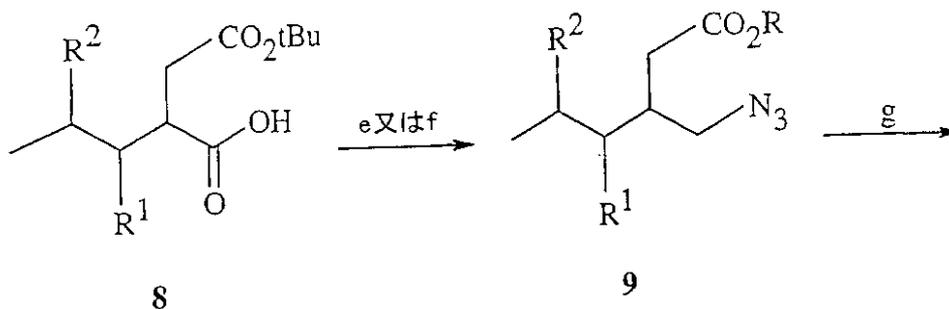
e) i. H_2 Pd/C; ii. HCl ; iii. イオン交換クロマトグラフィー.

【化 6 8】

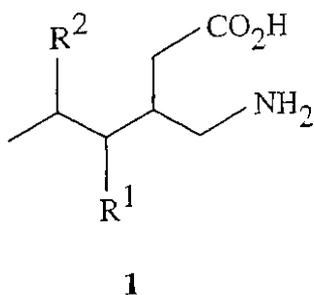
方法 2 (スキーム 10)



10



20



30

X = OEt 又はキラル・オキサゾリジン auxiliary

a) トリエチルホスホン・アセテート、NaH;

b) i. NaOH; ii. ピバロイル・クロリド、Et₃N、XH;

c) R¹MgBr、CuBr₂DMS;

d) NaHMDS、BrCH₂CO₂tBu;

e) R = tBu i. LiOH、H₂O₂; ii. BH₃; iii. TsCl、Et₃N; iv. NaN₃、DMSO;

f) R = Et i. LiOH、H₂O₂; ii. BH₃; iii. PTSA、THF; iv. HBr、EtOH; v. NaN₃ DMSO;

g) i. H₂ Pd/C; ii. HCl; iii. イオン交換クロマトグラフィー。

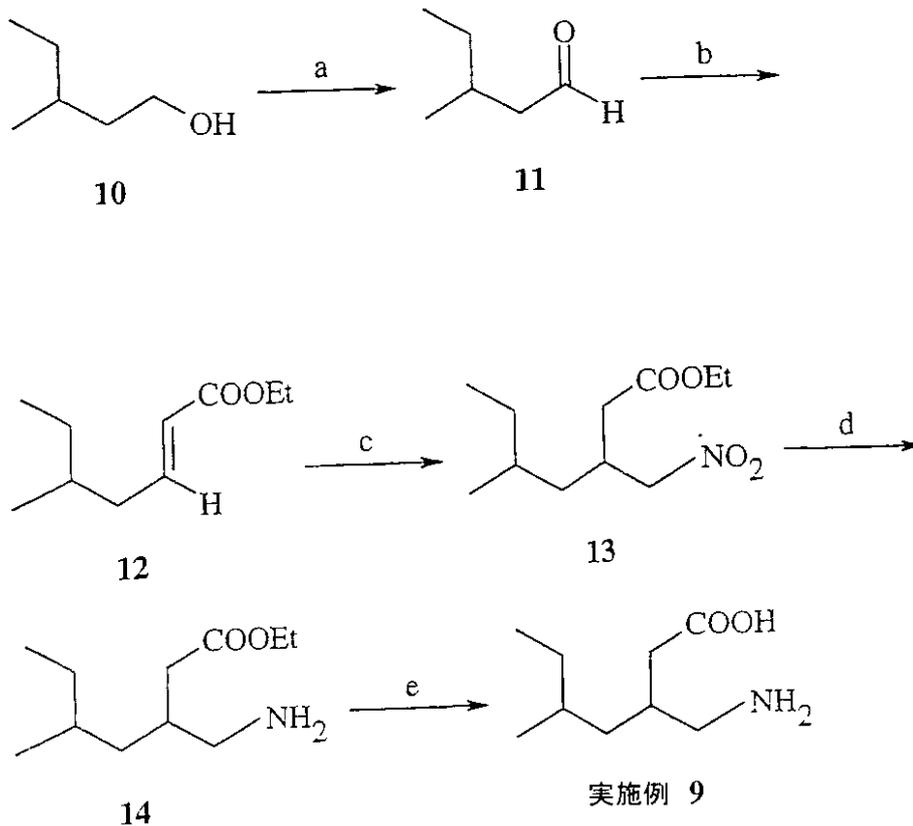
【0224】

個別実施例

実施例 9 : 3 - アミノメチル - 5 - メチルペンタン酸の合成

40

【化 6 9】



10

20

30

40

- a) PDC、 CH_2Cl_2 ;
 b) NaH、トリエチルホスホン・アセテート ;
 c) DBU、 CH_3NO_2 ;
 d) H_2 、10% Pd/C ;
 e) 6N HCl、還流、イオン交換樹脂 (Dowex 50WX8、強酸性)。

【0225】

3-メチル-1-ペンタナル 11

ジクロロメタン 500 mL 中のピリジニウム・ジクロメート (112.17 g、298.1 mmol) の攪拌された懸濁液に 3-メチル-1-ペンタノール 10 (15 g、146.79 mmol) が加えられた。2.5 時間攪拌した後、エーテル 400 mL が加えられ、さらに 5 分間攪拌が続けられた。混合物からの濾液が小さな体積に濃縮され、Florisil のカラムに加えられた。化合物は石油エーテルで溶出され、さらに溶出液として石油エーテル中 10% エーテルを用いてシリカゲル・カラムによるクロマトグラフィーにかけられ、11 (6.5 g、44%) が得られた。

【化70】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.72, (d, $-\text{CHO}$), 2.38 (dd, 1H, $-\text{CH}_2\text{CHO}$), 2.19 (dd, 1H, $-\text{CH}_2\text{CHO}$), 1.95 (m, 1H, $\text{C}_2\text{H}_5(\text{CH}_3)\text{CHCH}_2-$), 1.4-1.0 (m), 0.9-0.8 (m).

【0226】

10

エチル5-メチル-2-ヘプテノート12

ナトリウム水素化物(60%分散、2.4g、65mmol)がヘキサンで洗浄され、ジメトキシエタン60mL中に懸濁された。氷-水バスで冷却しながら、トリエチルホスホン・アセテートがゆっくりと5分間加えられた。反応物質は0で15分間攪拌され、メトキシエタン20mL中の3-メチル-1-ペンタナル11(6.5g、65mmol)の溶液が加えられた。一晚環流した後、混合物は濃縮され、水とヘキサンが加えられ、有機相が分離され、水性部分は捨てられた。溶液は食塩水で2回洗浄され、硫酸マグネシウム上で乾燥された。溶媒を蒸発させて12(6.75g、61%)が得られた。

【化71】

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.89 (m, 1H, $-\text{CH}_2\text{CH}:\text{CHCOOEt}$), 5.77 (d, 1H, $-\text{CH}_2\text{CH}:\text{CHCOOEt}$), 4.16 (q, 2H, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 2.15及び1.98 (各々1Hかつ多重線, $-\text{CH}_2\text{CH}:\text{CHCOOEt}$), 1.48 (m, 1H, $\text{C}_2\text{H}_5(\text{CH}_3)\text{CHCH}_2$), 1.30-1.10 (m), and 0.83.

30

【0227】

エチル5-メチル-3-ニトロメチルヘプタノート13

アセトニトリル80mL中でエチル5-メチル-2-ヘプタノート12(6.75g、39.70mmol)、DBU(6.0g、39.7mmol)、ニトロメタン(21.97g、359.9mmol)が室温で窒素雰囲気の下で一晚攪拌された。混合物はオイルに濃縮された。エーテル中のこのオイルの溶液が1N HCl、食塩水で洗浄され、乾燥された。それを蒸発させてライト・オイルにし、Pet.エーテル中5%乃至10%エーテルで溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーで処理して13(3.6g、42%)が得られた。

【化72】

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4.49-4.39 (m), 4.12-4.07 (m), 3.61 (m), 2.36 (m), 1.36-1.18 (m), 0.86-0.79.

【0228】

50

3-アミノメチル-5-メチルヘプタン酸(実施例9)

20% Pd/Cの存在下でエチル5-メチル-3-ニトロメチルヘプタノエート13(3.6g)がエタノール中で水素化され蒸発されて14が得られた。6規定の塩酸30mLが加えられ、一晚環流された。溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物がトルエンと共沸された。残留物の水溶液が、HPLCグレードの水によって中性pHに洗浄されたDowex 50WX 8-100イオン交換樹脂に加えられた。カラムは、溶出液が中性になるまで水で溶出され、次に0.5N NH₄OH溶液で溶出されて3-アミノメチル-5-メチルヘプタン酸を含む分画が得られた。分画を一緒にし、さらにC₁₈カラムによるクロマトグラフィーにかけられた。化合物はメタノール中40%水で溶出され、メタノール-エーテルから結晶化されて実施例9 630mgが得られた。¹H-NMR(CD₃OD) 2.83(m, 1H)、2.75(m, 1H)、2.35(m, 1H)、2.15(m, 1H)、1.95(1H, bs)、1.38(1H, m)、1.3-1.15(m, 2H)、1.14-0.95(m, 2H)、0.80(m, 2CH₃)。MSは(M+1)174に分子イオンを見出し、その他のイオンを156, 139, 及び102に見出した。C₉H₁₉NO₂の分析計算値: C、62.39; H、11.05; N、8.08。実測値: C、62.00; H、10.83; N、7.98。

10

【0229】

同様にして、以下の実施例も調製することができる。

- 3-アミノメチル-5-メチル-ヘプタン酸;
- 3-アミノメチル-5-メチル-オクタン酸;
- 3-アミノメチル-5-メチル-ノナン酸;
- 3-アミノメチル-5-メチル-デカン酸;
- 3-アミノメチル-5-メチル-ウンデカン酸;
- 3-アミノメチル-5-メチル-ドデカン酸;
- 3-アミノメチル-5-メチル-トリデカン酸;
- 3-アミノメチル-5-シクロプロピル-ヘキサン酸;
- 3-アミノメチル-5-シクロブチル-ヘキサン酸;
- 3-アミノメチル-5-シクロペンチル-ヘキサン酸;
- 3-アミノメチル-5-シクロヘキシル-ヘキサン酸;
- 3-アミノメチル-5-トリフルオロメチル-ヘキサン酸;
- 3-アミノメチル-5-フェニル-ヘキサン酸;
- 3-アミノメチル-5-(2-クロロフェニル)-ヘキサン酸;
- 3-アミノメチル-5-(3-クロロフェニル)-ヘキサン酸;
- 3-アミノメチル-5-(4-クロロフェニル)-ヘキサン酸;
- 3-アミノメチル-5-(2-メトキシフェニル)-ヘキサン酸;
- 3-アミノメチル-5-(3-メトキシフェニル)-ヘキサン酸;
- 3-アミノメチル-5-(4-メトキシフェニル)-ヘキサン酸; 及び
- 3-アミノメチル-5-(フェニルメチル)-ヘキサン酸。

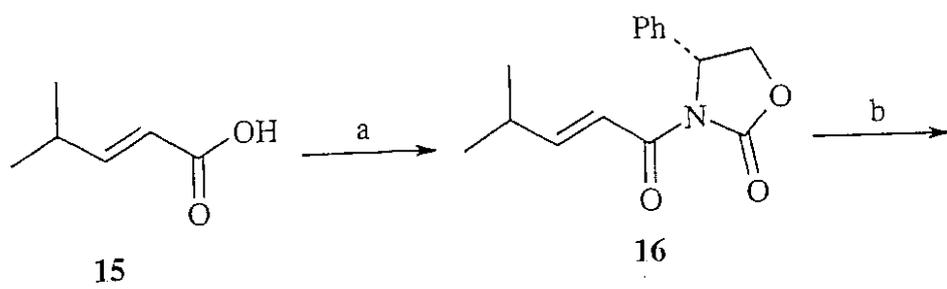
20

30

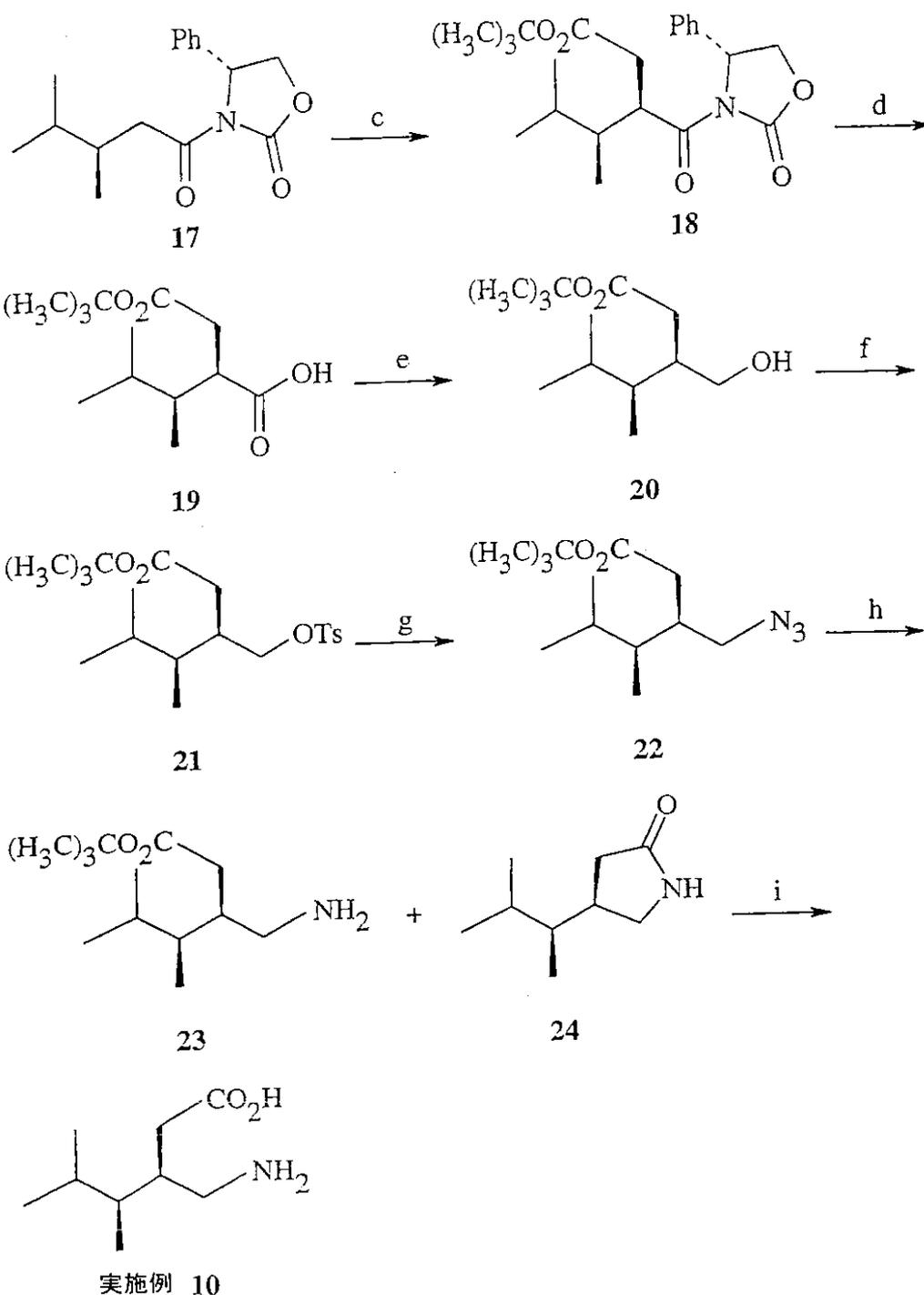
【0230】

実施例10: (3R, 4S) 3-アミノメチル-4, 5-ジメチル-ヘキサン酸の合成

【化 7 3】



【化 7 4】



10

20

30

40

【0231】

試薬と条件：

a) (R) - (-) - 4 - フェニル - 2 - オキサゾリジノン、 $(\text{CH}_3)_3\text{CCOCl}$ 、 Et_3N 、 LiCl 、 THF 、- 20 から 23 ；

b) MeMgCl 、 CuBrSMe_2 、 THF 、- 35 ；

c) NaHMDS 、 $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{tBu}$ 、 THF 、- 78 から - 40 ；

d) LiOH 、 H_2O_2 、 THF 、 H_2O 、25 ；

50

e) BH_3SMe_2 , THF、0 から 25 ;
 f) pTSCl, ピリジン、25 ;
 g) NaN_3 , DMSO、60 ;
 h) Raneyニッケル、 MeOH 、 H_2 ; i) 3M HCl、還流、イオン交換樹脂 (Dowex 50WX8、強酸性)。

【0232】

[R - (E)]3 - (4 - メチル - ペント - 2 - enoyl) - 4 - フェニル - オキサゾリジン - 2 - one 16

トリメチルアセチル・クロリド (7.8 g、0.065 mmol) が、-20 で THF (200 mL) 中の酸 14 (6.9 g、0.06 mol) とトリエチルアミン (18 g、0.187 mol) に加えられた。一時間後、塩化リチウム (2.35 g、0.55 mol) と (R) - (-) - 4 - フェニル - 2 - オキサゾリジノン (8.15 g、0.05 mol) が加えられ、濃い懸濁液が室温に温められた。20時間後、懸濁液は濾過され、濾液が濃縮された。得られた固体は、ヘキサン/酢酸エチル (5:1) から再結晶化されてオキサゾリジノン 16 が白い固体 (8.83 g、68%) として得られた。

【化75】

 ^1H NMR

(CDCl_3) δ 7.35 (m, 5H), 7.18 (dd, 1H, $J = 15.4$ 及び 1.2 Hz), 7.02 (dd, 1H, $J = 15.4$ 及び 6.8 Hz), 5.45 (dd, 1H, $J = 8.8$ 及び 3.9 Hz), 4.68 (t, 1H, $J = 8.8$ Hz), 4.22 (dd, 1H, $J = 8.8$ 及び 3.9 Hz), 2.50 (m, 1H), 1.04 (d, 1H, $J = 1.4$ Hz), 1.02 (d, 1H, $J = 1.4$ Hz).

MS、 m/z (相対強度) : 260 [$M + H$, 100%].

【0233】

(3R, 3R') 3 - (3, 4 - ジメチル - ペンタノイル) - 4 - フェニル - オキサゾリジン - 2 - one 17

-20 の THF (45 mL) 中の銅 (I) プロマイド - ジメチル・スルファイド複合体にメチルマグネシウム・クロリドが (THF 中の 3M の溶液として) 加えられた。20分後、THF (20 mL) 中のオキサゾリジノン 16 (3.69 g、0.014 mol) が10分間にわたって一滴ずつ加えられた。2.5時間後、反応は塩化アンモニウムの飽和水溶液を加えて停止された。生じた二つの層が分離され、水性相はエーテルで抽出された。有機層の全体は1Mの塩酸で、次に5%水酸化アンモニウム水溶液で洗浄された。有機相は乾燥され (MgSO_4)、濃縮されてオキサゾリジノン 17 が白い固体 (3.39 g、88%) として得られた。

【化76】

 $^1\text{H NMR (CDCl}_3) \delta$

7.30 (m, 1H), 5.40 (dd, 1H, $J = 8.8$ 及び 3.7 Hz), 4.63 (t, 1H, $J = 8.8$ Hz), 4.21 (dd, 1H, $J = 8.8$ 及び 3.7 Hz), 2.85 (dd, 1H, $J = 16.1$ 及び 5.6 Hz), 2.8 (dd, 1H, $J = 16.1$ 及び 8.5 Hz), 1.90 (m, 1H), 1.56 (m, 2H), 0.83 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz), 0.78 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz), 0.75 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz). MS, m/z (相対強度) : 276 [M+H, 100%].

10

【0234】

[3R - (3R* (R*), 4S*)] - 4, 5 - ジメチル - 3 - (2 - オキソ - 4 - フェニル - オキサゾリジン - 3 - カルボニル) - ヘキサン酸 tert - ブチル・エステル 18

ナトリウム・ビス(トリメチルシリル)アミド (THF 中の 1 M 溶液で 14.4 mL、0.014 mol) が、-78 の THF (35 mL) 中のオキサゾリジノン 17 (3.37 g、0.012 mol) の溶液に加えられた。35 分後、tert - ブチル・プロモアセテート (3.5 g、0.018 mol) が加えられ、溶液はただちに -40 に温められた。3 時間後、塩化アンモニウムの飽和水溶液を加えて反応が停止された。生じた 2 つの層が分離され、水性相はエーテルで抽出された。有機相の全体は乾燥され (MgSO₄)、濃縮された。フラッシュ・クロマトグラフィー (9 : 1 から 5 : 1 へのヘキサン / 酢酸エチル勾配) によってエステル 18 (3.81 g、82%) が白い固体として得られた。

20

【化77】

 $^1\text{H NMR (CDCl}_3) \delta$ 7.35 (m,

5H), 5.37 (dd, 1H, $J = 8.4$ 及び 3.1 Hz), 4.67 (t, 1H, $J = 8.7$ Hz), 4.41 (dt, 1H, $J = 12.0$ 及び 3.5 Hz), 4.25 (dd, 1H, $J = 8.68$ 及び 3.1 Hz), 2.65 (dd, 1H, $J = 16.9$ 及び 12.0 Hz), 2.25 (dd, 1H, $J = 16.9$ 及び 3.5 Hz), 1.6 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.23 (s, 9H), 1.02 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz), 0.93 (d, 1H, $J = 6.7$ Hz), 0.80 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz). MS, m/z (相対強度) : 429 [M-H+CH₃CN, 100%], 388 [M-H, 20%].

30

40

【0235】

(3R, 4S) - 2 - (1, 2 - ジメチル - プロピル) - コハク酸 4 - tert - ブチル・エステル 19

THF (54 mL) / 水 (15 mL) 中のオキサゾリジノン 18 (3.62 g、9.3 mmol) に、水酸化リチウム (0.8 M 水溶液で 20 mL、0.016 mol) / H₂O₂ (30% 水溶液で 5.76 mL) の予め混合された溶液が加えられた。7 時間後、溶

50

液は水で希釈され、ナトリウム・バイスルファイド(~ 10 g) が加えられた。さらに 0 . 5 時間攪拌した後、2つの層が分離され、水性相はエーテルで抽出された。次に、水性相は 1 M の塩酸によって酸性化され (p H 2)、エーテルで抽出された。有機相の全体が乾燥され (M g S O ₄)、濃縮された。フラッシュ・クロマトグラフィー (5 : 1 ヘキサン / 酢酸エチル) によって酸 19 (2 . 1 g、95 %) が無色オイルとして得られた。

【化 78】

¹H NMR (CDCl₃) δ 3.0 (m, 1H), 2.55 (dd, 1H, J = 16.6 及び 11.2 Hz), 2.27 (dd, 1H, J = 16.6 及び 3.4 Hz), 1.70 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 0.95 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 0.90 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 0.83 (d, 1H, J = 6.8 Hz). MS, m/z (相対強度) : 243 [M-H, 100%].

10

【0236】

(3R、4S) - 3 - ヒドロキシメチル - 4 , 5 - ジメチル - ヘキサン酸 tert - ブチル・エステル 20

20

ボラン - メチル・スルファイド複合体 (THF 中の 2 M 溶液で 16 mL、0 . 032 mol) が、0 の THF (20 mL) 中の酸 19 (1 . 96 g、8 mmol) の攪拌された溶液に加えられた。20時間後、メタノールが発泡が止まるまで加えられ、溶液は濃縮された。フラッシュ・クロマトグラフィー (5 : 1 ヘキサン / 酢酸エチル 勾配) によってアルコール 20 (1 . 29 g、70 %) が無色オイルとして得られた。

【化 79】

¹H NMR (CDCl₃) δ

3.62 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.6 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.35 (m, 1H), 0.93 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 0.86 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 0.77 (d, 1H, J = 6.9 Hz). MS, m/z (相対強度) : 175 [M-tBu, 100%].

30

【0237】

(3R、4S) - 4 , 5 - ジメチル - 3 - (トルエン - 4 - スルホニルオキシメチル) - ヘキサン酸 tert - ブチル・エステル 21

40

p - トルエンスルホニル・クロリド (847 mg、4 . 4 mmol) が、0 の CH₂Cl₂ (20 mL) 中のアルコール 6 (850 mg、3 . 7 mmol)、DMA P (10 mg、0 . 08 mmol) 及びトリエチルアミン (1 . 23 mL、8 . 88 mmol) の攪拌された溶液に加えられ、溶液は室温まで温められた。15時間後、溶液は 1 N の塩酸で、次いで食塩水で洗浄された。有機相の全体が乾燥され (M g S O ₄)、濃縮された。フラッシュ・クロマトグラフィー (100 から 92 % のヘキサン / 酢酸エチル 勾配) によってトシル化物 7 (1 . 22 g、86 %) が濃厚なガムとして得られた。

【化 8 0】

 ^1H NMR

(CDCl_3) δ 7.80 (d, 2H, $J=8.2$ Hz), 7.25 (d, 2H, $J=8.2$ Hz), 3.92 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.32 (s, 9H), 1.27 (m, 1H), 0.78 (d, 1H, $J=6.6$ Hz), 0.73 (d, 1H, $J=6.6$ Hz), 0.63 (d, 1H, $J=7.1$ Hz). MS, m/z (相対強度) : 311 [85%], 198 [100%], 157 [95%].

10

【 0 2 3 8】

(3R、4S) - 3 - アジドメチル - 4 , 5 - ジメチル - ヘキサン酸 tert - ブチル・エステル 22

DMSO (15 mL) 中のトシル化物 21 (1.19 g、3.1 mmol) とアジ化ナトリウム (402 mg、6.2 mmol) の溶液が 60 で 2.5 時間温められた。水 (100 mL) が加えられ、溶液はエーテルで抽出された。有機相の全体が乾燥され (MgSO_4)、濃縮された。フラッシュ・クロマトグラフィー (9 : 1 のヘキサン / 酢酸エチル勾配) によってアジ化物 22 (628 mg、80%) が無色のオイルとして得られた。

20

【化 8 1】

 ^1H NMR

(CDCl_3) δ 3.4 (dd, 1H, $J=12.21$ 及び 6.11 Hz), 3.3 (dd, 1H, $J=21.11$ 及び 6.59 Hz), 2.30 (dd, 1H, $J=15.14$ 及び 3.66 Hz), 2.25 (m, 1H), 2.05 (dd, 1H, $J=15.14$ 及び 9.04 Hz), 1.55 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.35 (m, 1H), 0.95 (d, 1H, $J=6.59$ Hz), 0.90 (d, 1H, $J=6.83$ Hz), 0.80 (d, 1H, $J=7.08$ Hz). MS (m/z): (相対強度) : 228 [$\text{M}-\text{N}_2$, 35%], 172 [$\text{M}-\text{N}_2$ -tBu, 100%].

30

【 0 2 3 9】

(3R、4S) - 3 - アミノメチル - 4 , 5 - ジメチル - ヘキサン酸 tert - ブチル・エステル 23 及び

[4R - [4R* (S*)]] - 4 - (1, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - one 24

40

メタノール (50 mL) 中のアジ化物 8 (640 mg、2.5 mmol) と Raney ニッケル (1 g) が水素雰囲気の下で 4 時間振とうされた。溶液が濾過され、濾液が濃縮されてアミン 23 とラクタム 24 の混合物が得られ、それ以上精製せずに次のステップで用いられた。

【 0 2 4 0】

(3R、4S) - 3 - アミノメチル - 4 , 5 - ジメチル - ヘキサン酸 (実施例 10)

3 M の塩酸中のアミン 23 とラクタム 24 の溶液 (500 mg) の溶液が還流で 9 時間加熱され、次に室温で 15 時間攪拌された。溶液は濃縮され、得られた固体は、イオン交換クロマトグラフィー (Dowex 50WX8、強酸性)、シュウ酸塩形成、次いでさらにイオン

50

交換クロマトグラフィー（Dowex 50WX8、強酸性）による精製を含む一連の精製が行われて実施例 10（343 mg）が白い固体として得られた。

【化 8 2】

$^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ 2.87 (m, 2H), 2.22 (dd, 1H, $J = 15.4$ 及び 3.4 Hz), 2.12 (m, 1H), 1.93 (dd, 1H, $J = 15.4$ 及び 9.5 Hz), 1.38 (m, 1H), 1.12 (m, 1H), 0.77 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz), 0.74 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz), 0.70 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz). MS, m/z (相対強度) : 174 [M+H, 100%].

10

【0 2 4 1】

同様にして、次の実施例が調製できる：

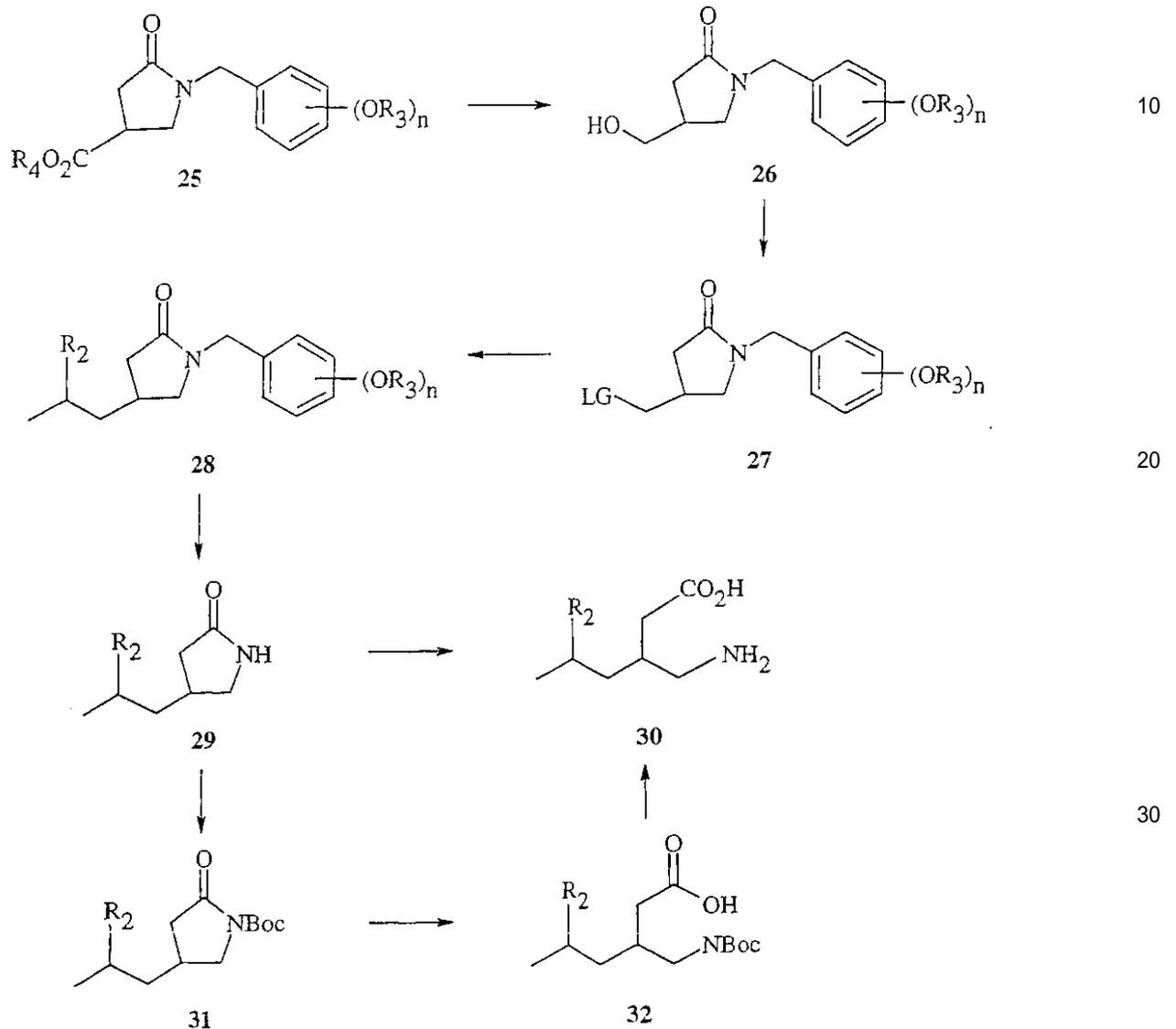
- 3 - アミノメチル - 4 , 5 - ジメチル - ヘキサン酸；
- (3 R、 4 S) 3 - アミノメチル - 4 , 5 - ジメチル - ヘキサン酸 M P ；
- (3 S、 4 S) 3 - アミノメチル - 4 , 5 - ジメチル - ヘキサン酸 ；
- (3 R、 4 R) 3 - アミノメチル - 4 , 5 - ジメチル - ヘキサン酸 M P ；
- 3 - アミノメチル - 4 - イソプロピル - ヘキサン酸 ；
- 3 - アミノメチル - 4 - イソプロピル - ヘプタン酸 ；
- 3 - アミノメチル - 4 - イソプロピル - オクタン酸 ；
- 3 - アミノメチル - 4 - イソプロピル - ノナン酸 ；
- 3 - アミノメチル - 4 - イソプロピル - デカン酸 ；及び
- 3 - アミノメチル - 4 - フェニル - 5 - メチル - ヘキサン酸。

20

【0 2 4 2】

【化 8 3】

方法 3 (スキーム 11)



式中
 $R_3 = \text{OMe}$ 又は H
 $R_4 = \text{Me, Et}$
 $n = 0 \sim 2$

40

【 0 2 4 3】

構造式 30 の化合物は、構造式 29 の化合物から、室温と還流温度の間の温度で塩酸などの水性の酸による処理によって調製できた。別のやり方として、構造式 30 の化合物は、構造式 32 の化合物から、 CH_2Cl_2 や EtOAc などの溶媒中でトリフルオロ酢酸による処理によって調製できる。構造式 32 の化合物は、化合物 31 など Boc 保護されたラクタムの塩基媒介 (base mediate) 加水分解によって調製できたとし、化合物 31 自身は、構造式 29 の化合物から、 THF などの溶媒中でジ-tert-ブチル・ジカルボナー

50

トによる処理によって調製できた。Boc-ラクタム31の、例えば、水性水酸化ナトリウムによる処理は酸32を生ずるであろう。

【0244】

構造式29の化合物は、構造式28 ($n = 0$)の化合物から、アンモニア中のナトリウム又はリチウム金属による処理によって調製できた。好ましくは、反応はアンモニア中のナトリウム金属によって行われる。あるいはまた、構造式29の化合物は、構造式28 ($n = 1$ 又は2)の化合物から、アセトニトリルと水の混合物中の硝酸アンモニウム・セリウムによる処理によって調製できた。窒素からの置換されたアルコキシ・ベンジル基の除去に関して文献において知られている他の方法は、Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, 2nd. ed, 1991, に記載されている。

10

【0245】

構造式28の化合物は、構造式27 (ここでLGはハロゲン化物又はアルキル・スルフォネートなどの適当な脱離基、好ましくはヨウ化物が用いられる)の化合物から、当業者に公知の炭素-炭素二重結合形成反応によって調製できた。Comprehensive Organic Synthesis, volume 3:413にまとめられているように、いろいろな金属塩の存在下で有機ハロゲン化物又は有機アルキル・スルフォネートと有機金属試薬との結合には、利用できる方法がいくつかある。例えば、構造式28の化合物は、構造式27 (ここでLGはヨウ化物である)の化合物から、テトラヒドロフランなどの溶媒中で、マグネシウム金属、ヨウ素、及び銅プロマイド・ジメチルスルファイドの存在下で適当な二次ハロゲン化物(塩化物又はヨウ化物)による処理によって調製できるだろう。El Marini, *Synthesis*, 1992:1104による方法を用いることもできるであろう。すなわち、構造式28の化合物は、構造式27 (ここでLGはヨウ化物である)の化合物から、テトラヒドロフランなどの溶媒中で、マグネシウム金属、ヨウ素、及びリチウム・テトラクロロキユプレート存在下で、ヨウ化物などの適当なメチル-置換された二次ハロゲン化物による処理によって調製できるであろう。

20

【0246】

構造式27の化合物は適当な脱離基を組み込み、それが適当な求核部分と求核的な置換を行う。このような脱離基の例としては、塩化物、臭化物、又はヨウ化物などのハロゲン化物、及びメシレート、トシレート、トリフレート、ノシレート、などのスルフォニック・エステルがある。構造式27 (ここで、LG = ヨウ化物)の化合物は、構造式26の化合物から、トルエンなどの溶媒中でヨウ素、トリフェニルホスフィン、及びイミダゾールによる処理によって調製できた。

30

【0247】

構造式26の化合物は、構造式25の化合物から、テトラヒドロフラン又はDMEなどの溶媒中で水素化ホウ素ナトリウムによる処理によって調製できた。

化合物25は、Zoletic et al., *J. Org. Chem.*, 1980; 45: 810-814又はNielsen et al., *J. Med. Chem.* 1990; 33: 71-77の手順と同様な仕方で、ベンジルアミン、4-メトキシベンジルアミン又は2,4-ジメトキシベンジルアミンなど、これだけに限定されないが、適当なベンジルアミンを用いて調製できた。

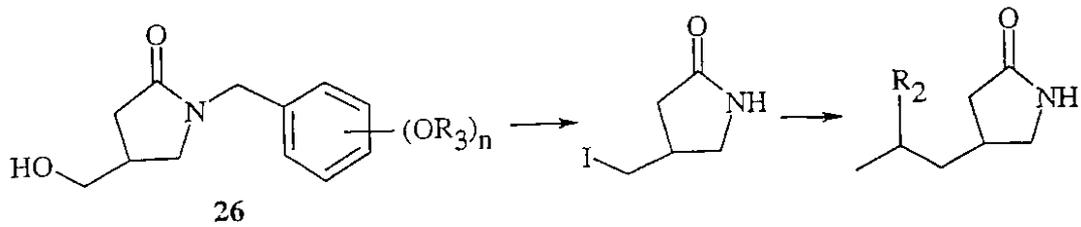
【0248】

別のアプローチとして、構造式26の化合物をナトリウム金属及びアンモニアによって処理して、4-ヒドロキシメチル-ピロリジノンを生じ、それをヨウ素化して4-ヨウドメチル-ピロリジノンを得ることもできる。4-ヨウドメチル-ピロリジノンは、次に、上記の手順に従って有機金属試薬と結合させてラクタム窒素の保護を下のように回避することができる。

40

【0249】

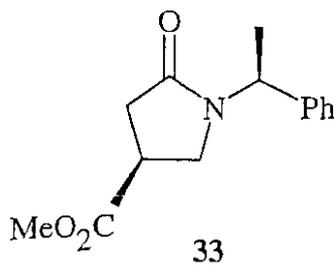
【化 8 4】



10

上記の方法と同様に、構造式 33 のラクタム（一般的な調製方法は、Nielsen et al., J. Med. Chem. 1990; 33: 71-77, を見よ）を用いて最終のアミノ酸の C 3 で一定の立体化学を確率させることができる。

【化 8 5】



20

30

【0250】

このような仕方で調製できる化合物としては以下のようなものが含まれる：

- 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 6 - フェニル - ヘキサン酸；
- 3 - アミノメチル - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 - メチル - ヘキサン酸；
- 3 - アミノメチル - 6 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - メチル - ヘキサン酸；
- 3 - アミノメチル - 6 - (2 - クロロ - フェニル) - 5 - メチル - ヘキサン酸；
- 3 - アミノメチル - 6 - (4 - フルオロ - フェニル) - 5 - メチル - ヘキサン酸；
- 3 - アミノメチル - 6 - (3 - フルオロ - フェニル) - 5 - メチル - ヘキサン酸；
- 3 - アミノメチル - 6 - (2 - フルオロ - フェニル) - 5 - メチル - ヘキサン酸；
- 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 7 - フェニル - ヘプタン酸

40

【0251】

- 3 - アミノメチル - 7 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 - メチル - ヘプタン酸；
- 3 - アミノメチル - 7 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - メチル - ヘプタン酸；
- 3 - アミノメチル - 7 - (2 - クロロ - フェニル) - 5 - メチル - ヘプタン酸；
- 3 - アミノメチル - 7 - (4 - フルオロ - フェニル) - 5 - メチル - ヘプタン酸；
- 3 - アミノメチル - 7 - (3 - フルオロ - フェニル) - 5 - メチル - ヘプタン酸；
- 3 - アミノメチル - 7 - (2 - フルオロ - フェニル) - 5 - メチル - ヘプタン酸；
- (3S) - 3 - アミノメチル - 6 - シクロプロピル - 5 - メチル - ヘキサン酸；
- (3S) - 3 - アミノメチル - 6 - シクロブチル - 5 - メチル - ヘキサン酸；
- (3S) - 3 - アミノメチル - 6 - シクロペンチル - 5 - メチル - ヘキサン酸；

50

(3S) - 3 - アミノメチル - 6 - シクロヘキシル - 5 - メチル - ヘキサン酸 ;
 (3S) - 3 - アミノメチル - 7 - シクロプロピル - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;
 (3S) - 3 - アミノメチル - 7 - シクロブチル - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;
 (3S) - 3 - アミノメチル - 7 - シクロペンチル - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;
 (3S) - 3 - アミノメチル - 7 - シクロヘキシル - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;
 (3S) - 3 - アミノメチル - 8 - シクロプロピル - 5 - メチル - オクタン酸 ;
 (3S) - 3 - アミノメチル - 8 - シクロブチル - 5 - メチル - オクタン酸 ;
 (3S) - 3 - アミノメチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - オクタン酸 ;
 (3S) - 3 - アミノメチル - 8 - シクロヘキシル - 5 - メチル - オクタン酸 ;

【0252】

(3S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;
 (3S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - オクタン酸 ;
 (3S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ノナン酸 ;
 (3S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - デカン酸 ;
 (3S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ウンデカン酸 ;
 (3S) - 3 - アミノメチル - 5, 7 - ジメチル - オクタン酸 ;
 (3S) - 3 - アミノメチル - 5, 8 - ジメチル - ノナン酸 ;
 (3S) - 3 - アミノメチル - 5, 9 - ジメチル - デカン酸 ;
 (3S) - 3 - アミノメチル - 5, 6 - ジメチル - ヘプタン酸 ;
 (3S) - 3 - アミノメチル - 5, 6, 6 - トリメチル - ヘプタン酸 ;
 (3S) - 3 - アミノメチル - 5 - シクロプロピル - ヘキサン酸 ;
 (3S) - 3 - アミノメチル - 6 - フルオロ - 5 - メチル - ヘキサン酸 ;
 (3S) - 3 - アミノメチル - 7 - フルオロ - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;
 (3S) - 3 - アミノメチル - 8 - フルオロ - 5 - メチル - オクタン酸 ;
 (3S) - 3 - アミノメチル - 7, 7, 7 - トリフルオロ - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;
 (3S) - 3 - アミノメチル - 8, 8, 8 - トリフルオロ - 5 - メチル - オクタン酸 ;

【0253】

(3S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ヘプト - 6 - enoic 酸 ;
 (3S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - オクト - 7 - enoic 酸 ;
 (3S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ノネ - 8 - enoic 酸 ;
 (E) - (3S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - オクト - 6 - enoic 酸 ;
 (Z) - (3S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - オクト - 6 - enoic 酸 ;
 (E) - (3S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ノネ - 6 - enoic 酸 ;
 (Z) - (3S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ノネ - 6 - enoic 酸 ;
 (E) - (3S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ノネ - 7 - enoic 酸 ;
 (Z) - (3S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ノネ - 7 - enoic 酸 ;
 (E) - (3S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - デセ - 7 - enoic 酸 ;
 (Z) - (3S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - デセ - 7 - enoic 酸 ;

【0254】

3 - アミノメチル - 6 - シクロプロピル - 5 - メチル - ヘキサン酸 ;
 3 - アミノメチル - 6 - シクロブチル - 5 - メチル - ヘキサン酸 ;
 3 - アミノメチル - 6 - シクロペンチル - 5 - メチル - ヘキサン酸 ;
 3 - アミノメチル - 6 - シクロヘキシル - 5 - メチル - ヘキサン酸 ;
 3 - アミノメチル - 7 - シクロプロピル - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;
 3 - アミノメチル - 7 - シクロブチル - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;
 3 - アミノメチル - 7 - シクロペンチル - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;
 3 - アミノメチル - 7 - シクロヘキシル - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;
 3 - アミノメチル - 8 - シクロプロピル - 5 - メチル - オクタン酸 ;
 3 - アミノメチル - 8 - シクロブチル - 5 - メチル - オクタン酸 ;
 3 - アミノメチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - オクタン酸 ;

10

20

30

40

50

3 - アミノメチル - 8 - シクロヘキシル - 5 - メチル - オクタン酸 ;

【 0 2 5 5 】

3 - アミノメチル - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;

3 - アミノメチル - 5 - メチル - オクタン酸 ;

3 - アミノメチル - 5 - メチル - ノナン酸 ;

3 - アミノメチル - 5 - メチル - デカン酸 ;

3 - アミノメチル - 5 - メチル - ウンデカン酸 ;

3 - アミノメチル - 5 , 7 - ジメチル - オクタン酸 ;

3 - アミノメチル - 5 , 8 - ジメチル - ノナン酸 ;

3 - アミノメチル - 5 , 9 - ジメチル - デカン酸 ;

3 - アミノメチル - 5 , 6 - ジメチル - ヘプタン酸 ;

3 - アミノメチル - 5 , 6 , 6 - トリメチル - ヘプタン酸 ;

3 - アミノメチル - 5 - シクロプロピル - ヘキサン酸 ;

10

【 0 2 5 6 】

3 - アミノメチル - 6 - フルオロ - 5 - メチル - ヘキサン酸 ;

3 - アミノメチル - 7 - フルオロ - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;

3 - アミノメチル - 8 - フルオロ - 5 - メチル - オクタン酸 ;

3 - アミノメチル - 7 , 7 , 7 - トリフルオロ - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;

3 - アミノメチル - 8 , 8 , 8 - トリフルオロ - 5 - メチル - オクタン酸 ;

3 - アミノメチル - 5 - メチル - ヘプト - 6 - e n o i c 酸 ;

3 - アミノメチル - 5 - メチル - オクト - 7 - e n o i c 酸 ;

3 - アミノメチル - 5 - メチル - ノネ - 8 - e n o i c 酸 ;

(E) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - オクト - 6 - e n o i c 酸 ;

(Z) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - オクト - 6 - e n o i c 酸 ;

(E) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ノネ - 7 - e n o i c 酸 ;

(Z) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ノネ - 7 - e n o i c 酸 ;

(E) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - デセ - 7 - e n o i c 酸 ; 及び

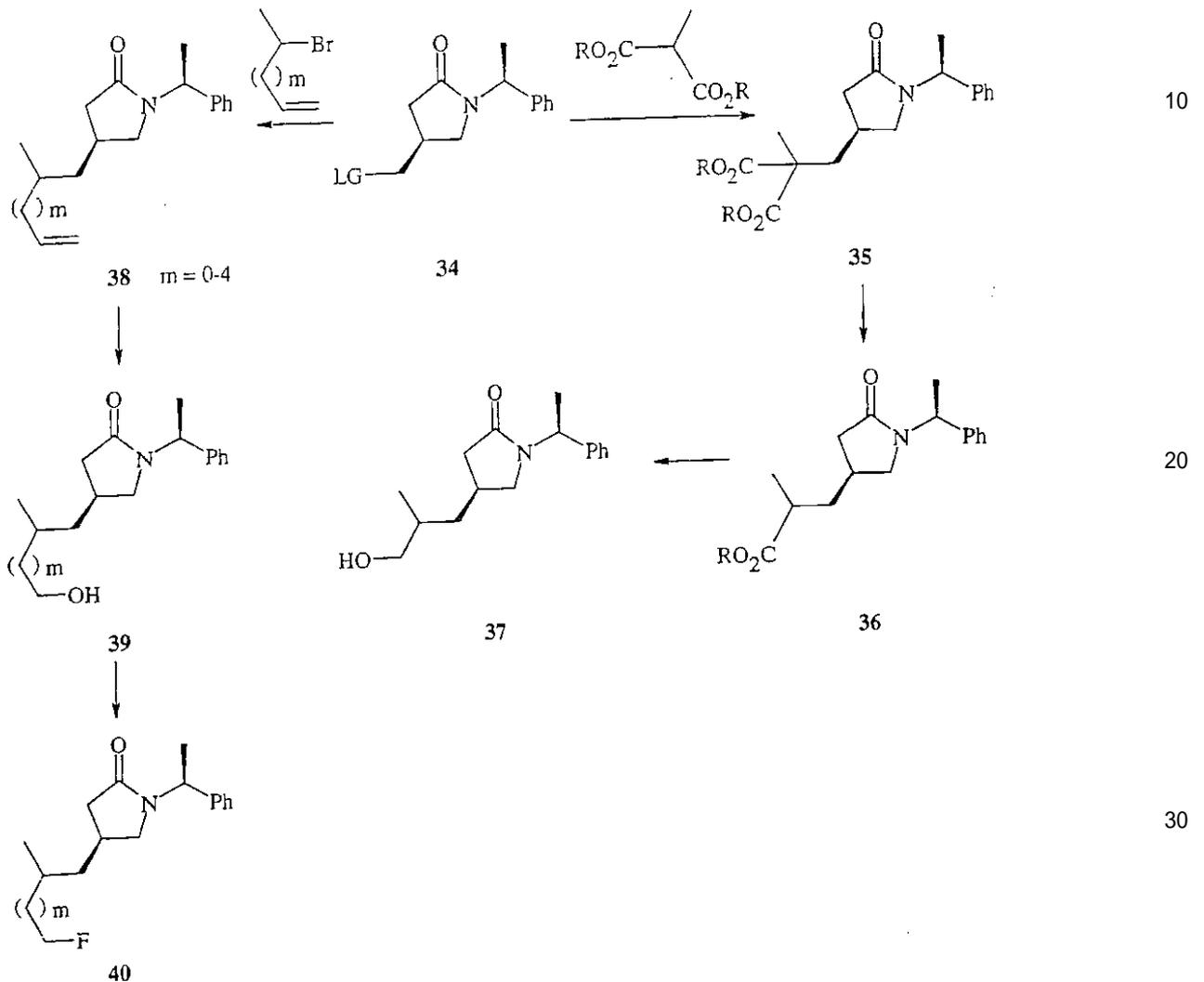
(Z) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - デセ - 7 - e n o i c 酸。

20

【 0 2 5 7 】

【化 8 6】

方法 4 (スキーム12)



構造式 40 の化合物は、構造式 39 の化合物から、 -78°C から室温までの間の温度で塩化メチレンなどの溶媒中でのジエチルアミノスルファー・トリフルオライドによる処理によって調製できた。アルコールのフッ素化のための他の方法が知られており、Wilkinson, Chem. Rev. 1992: 92: 505-519に示されているように利用できるであろう。構造式 40 の化合物は、上の方法 3 で述べたように必要な α -アミノ酸に変換できる。

40

【0258】

構造式 39 の化合物は、構造式 38 の化合物から、THF と水などの溶媒中での四酸化オスミウムと過ヨウ素酸ナトリウムによる処理、及びエタノールなどの溶媒中での水素化ホウ素ナトリウムによる還元によって調製できた。

構造式 38 と 34 の化合物は、構造式 33 の化合物から、方法 3 で述べた原理によって調製することができた。

【0259】

アルコール 39 ($n = 0$) を合成する別の手順は、構造式 36 の化合物を、テトラヒド

50

ロフラン又はDMEなどの溶媒中で金属ホウ素水素化物、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、によって処理して構造式37の化合物を得るものであり、そのフッ素化を同様の仕方で実行して構造式40の化合物を調製することができた。構造式36の化合物は、構造式35の化合物から、室温から還流温度までの間の温度で水性DMSO中での塩化ナトリウム又は塩化リチウムによる処理によって調製することができた。好ましくは、この反応は還流で水性DMSO中で塩化ナトリウムを用いて行われる。構造式35の化合物は、構造式34の化合物から、DMSO又はTHFなどの溶媒中で、適当なメチル・マロン酸ジエステル、例えば、ジメチル・メチルマロネート、と水素化ナトリウムによる処理によって調製できた。好ましくは、この反応はDMSO中のジメチル・メチルマロネートの溶液にNaHを加えた後、DMSOに予め溶解されたラクタム34（ここでLGは好ましくはヨウ素又は方法3で述べたようなものである）の溶液を加えて実行される。

10

【0260】

化合物39と37は、上述の方法によってヒドロキシル基を含む自由アミノ酸二変換できる。

【0261】

以下の化合物はこの仕方で調製できる：

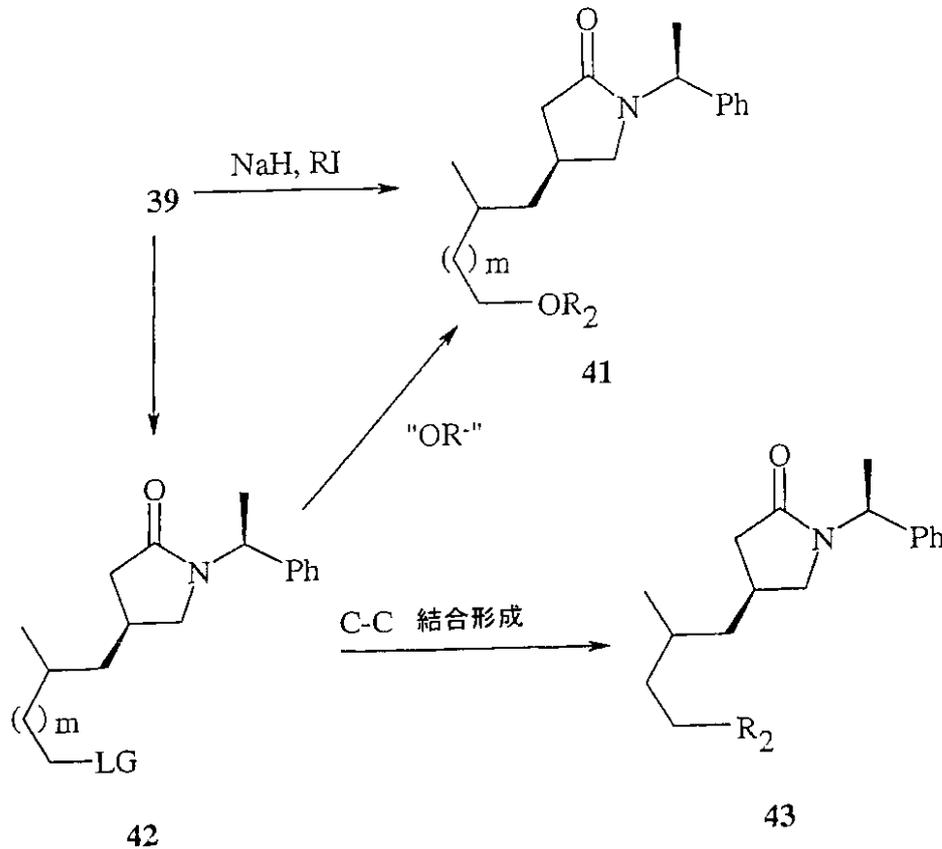
- (3S) - 3 - アミノメチル - 6 - フルオロ - 5 - メチル - ヘキサン酸；
- (3S) - 3 - アミノメチル - 6 - フルオロ - 5 - メチル - ヘキサン酸；
- (3S) - 3 - アミノメチル - 7 - フルオロ - 5 - メチル - ヘプタン酸；
- (3S) - 3 - アミノメチル - 8 - フルオロ - 5 - メチル - オクタン酸；
- (3S) - 3 - アミノメチル - 9 - フルオロ - 5 - メチル - ノナン酸；
- (3S) - 3 - アミノメチル - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ヘプタン酸；及び
- (3S) - 3 - アミノメチル - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ヘキサン酸。

20

【0262】

【化 8 7】

方法 5 (スキーム13)



構造式 41 の化合物は、構造式 39 の化合物から、DMSO 又は THF などの溶媒中で適当なヨウ化アルキル (又はアルキル・スルフォネート)、例えば、ヨウ化メチル、及び n-ブチル・リチウム又はナトリウム水素化物などの塩基による処理によって調製できた。好ましくは、反応は、DMSO 中のアルキルの溶液に NaH を加え、続いてヨウ化アルキルを加えて、反応混合物を室温から還流温度までの間の温度で加熱することによって行われる。構造式 41 の化合物の - アミノ酸への変換は上で述べた。

【0263】

あるいはまた、構造式 41 の化合物は、構造式 42 (ここで LG = ヨウ素、臭素、又はスルホン酸エステル、など、方法 3 で例示されたようなものである) の化合物から、適当なアルコキシ・アニオンによる処理で得られる。構造式 42 の化合物はまた、方法 3 で述べた炭素 - 炭素結合形成手順の基質としても用いられる。

【0264】

この仕方で調製できる化合物は次のようなものである：

(3S) - 3 - アミノメチル - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ヘプタン酸；

(3S) - 3 - アミノメチル - 7 - メトキシ - 5 - メチル - ヘプタン酸；

(3S) - 3 - アミノメチル - 7 - エトキシ - 5 - メチル - ヘプタン酸；

(3S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 7 - プロポキシ - ヘプタン酸；

(3S) - 3 - アミノメチル - 7 - フルオロメトキシ - 5 - メチル - ヘプタン酸；

(3S) - 3 - アミノメチル - 7 - (2 - フルオロ - エトキシ) - 5 - メチル - ヘプタ

ン酸；

10

20

30

40

50

(3S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 7 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロポキシ) - ヘプタン酸 ;

(3S) - 3 - アミノメチル - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ヘキサン酸 ;

(3S) - 3 - アミノメチル - 6 - メトキシ - 5 - メチル - ヘキサン酸 ;

(3S) - 3 - アミノメチル - 6 - エトキシ - 5 - メチル - ヘキサン酸 ;

(3S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 6 - プロポキシ - ヘキサン酸 ;

(3S) - 3 - アミノメチル - 6 - フルオロメトキシ - 5 - メチル - ヘキサン酸 ;

(3S) - 3 - アミノメチル - 6 - (2 - フルオロ - エトキシ) - 5 - メチル - ヘキサン酸 ; 及び

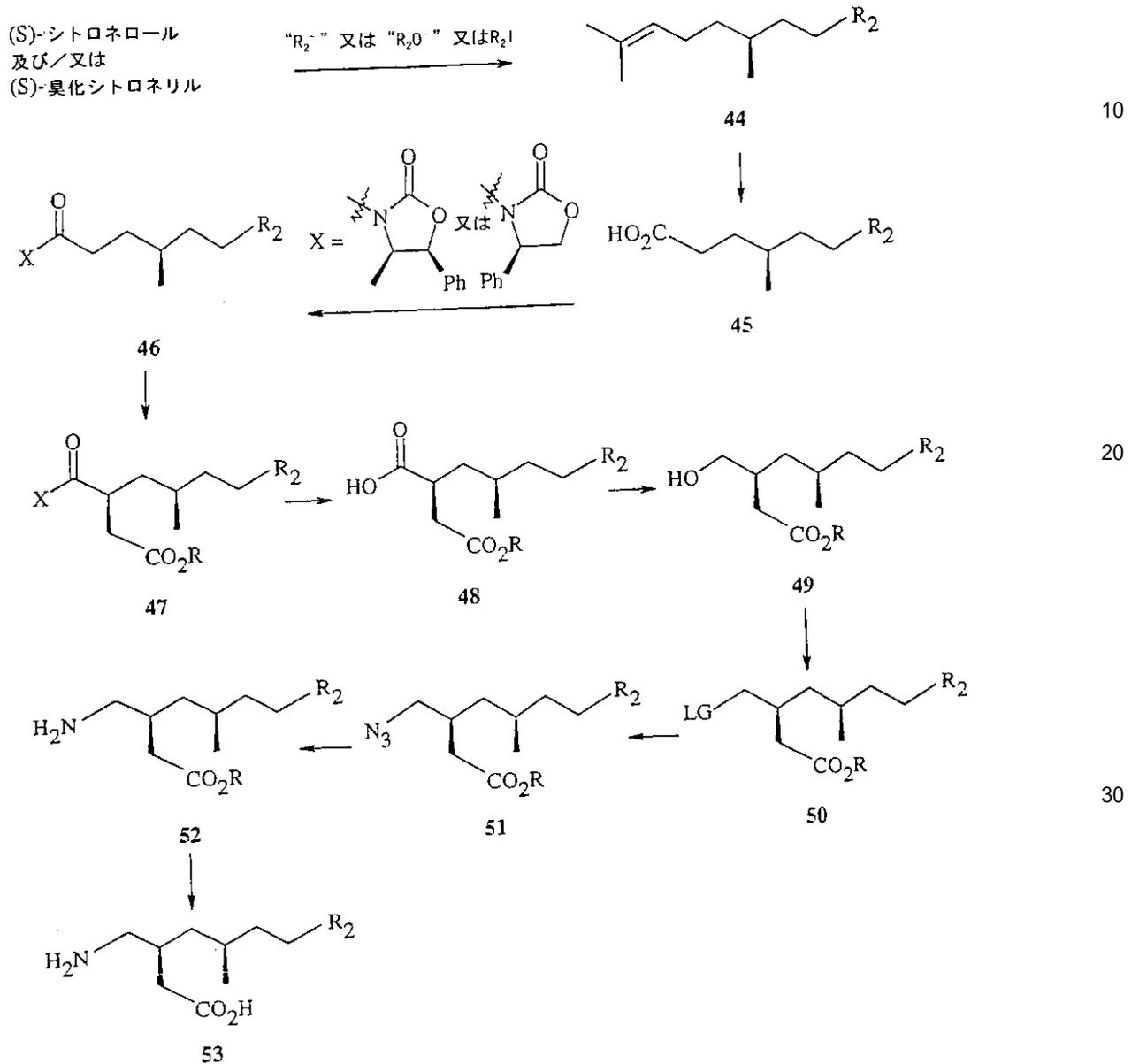
(3S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 6 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロポキシ) - ヘキサン酸。

10

【0265】

【化 8 8】

方法 6 (スキーム 14)



構造式 53 の化合物は、構造式 45 の化合物から、上で示したように、及び Hoekstra et al., Organic Process Research and Development, 1997; 1:26-38 に記載されている一般的手順によって調製できた。

構造式 45 の化合物は、構造式 44 の化合物から、水 / 硫酸中の三酸化クロムの溶液による処理によって調製できた。44 におけるオレフィンを開裂する別の方法を、Hudlicky, Oxidations in Organic Chemistry, ACS Monograph 186, ACS 1990; 77 で詳述されるように利用できるであろう。

【 0 2 6 6】

構造式 44 (ここで R₂ = アルキル、枝分かれしたアルキル、シクロアルキル、アルキ

10

20

30

40

50

ル - シクロアルキル) の化合物は、(S) - シトロネリル・プロマイドから当業者に公知の、方法 3 で記述したような炭素 - 炭素結合形成反応によって調製できた。(S) - シトロネリル・プロマイドのアルコキシ・アニオンによる置換を用いて構造式 44 の化合物、ただし R = アルコキシ又はフェノキシ・エーテル (及び化学式 1 によるその適当な置換) を得ることができる。あるいはまた、(S) - シトロネロールを利用して、(S) - シトロネロールをナトリウム水素化物などの塩基で処理し、得られたアルコキシドを適当なハロゲンかアルキルで処理してエーテルとすることによって、構造式 44 の化合物を得ることができた。別の方法では、(S) - シトロネリル・プロマイド (又は適当なスルフォニック・エステル、例えば、それだけに限定されないが、メタンスルホン酸 (S) - 3 , 7 - ジメチル - オクト - 6 - e n y l エステル) 適当な金属ホウ素水素化物、又はアルミニウム水素化物、例えば L A H、によって還元して (R) - 2 , 6 - ジメチル - オクト - 2 - e n e を得ることができる。

【 0 2 6 7 】

R - 又は S - シトロネロール又は R - 又は S - シトロネリル・プロマイドの適切な選択によって最終アミノ酸の C 5 における必要な異性体が生ずることは、当業者には理解されるであろう。

【 0 2 6 8 】

この仕方で調製できる化合物は次のようなものである :

(3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 7 - メトキシ - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;

(3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 7 - エトキシ - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;

(3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 7 - プロポキシ - ヘプタン酸 ;

(3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 7 - イソプロポキシ - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;

(3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 7 - t e r t - プトキシ - 5 - メチル - ヘプタン

酸 ;

(3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 7 - フルオロメトキシ - 5 - メチル - ヘプタン酸

;

(3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 7 - (2 - フルオロ - エトキシ) - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;

(3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 7 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - プロポキシ) - ヘプタン酸 ;

【 0 2 6 9 】

(3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 7 - ベンジルオキシ - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;

(3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 7 - フェノキシ - ヘプタン酸 ;

(3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 7 - (4 - クロロ - フェノキシ) - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;

(3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 7 - (3 - クロロ - フェノキシ) - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;

(3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 7 - (2 - クロロ - フェノキシ) - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;

(3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 7 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;

【 0 2 7 0 】

(3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 7 - (3 - フルオロ - フェノキシ) - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;

(3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 7 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;

(3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 7 - (4 - メトキシ - フェノキシ) - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;

(3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 7 - (3 - メトキシ - フェノキシ) - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;

10

20

30

40

50

(3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 7 - (2 - メトキシ - フェノキシ) - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;

【0271】

(3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 7 - (4 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ヘプタン酸 ;

(3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 7 - (3 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ヘプタン酸 ;

(3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 7 - (2 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ヘプタン酸 ;

(3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 7 - (4 - ニトロ - フェノキシ) - ヘプタン酸 ; 10

(3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 7 - (3 - ニトロ - フェノキシ) - ヘプタン酸 ;

(3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 7 - (2 - ニトロ - フェノキシ) - ヘプタン酸 ;

【0272】

(3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 7 - シクロプロピル - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;

(3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 7 - シクロブチル - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;

(3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 7 - シクロペンチル - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;

(3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 7 - シクロヘキシル - 5 - メチル - ヘプタン酸 ; 20

(3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 8 - シクロプロピル - 5 - メチル - オクタン酸 ;

(3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 8 - シクロブチル - 5 - メチル - オクタン酸 ;

(3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - オクタン酸 ;

(3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 8 - シクロヘキシル - 5 - メチル - オクタン酸 ;

(3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;

(3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - オクタン酸 ;

(3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ノナン酸 ;

(3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - デカン酸 ;

(3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ウンデカン酸 ;

(3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 5, 9 - ジメチル - デカン酸 ; 30

(3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 5, 8 - ジメチル - ノナン酸 ;

【0273】

(3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 7 - フルオロ - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;

(3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 8 - フルオロ - 5 - メチル - オクタン酸 ;

(3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 8, 8, 8 - トリフルオロ - 5 - メチル - オクタン酸 ;

(3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 7 - フェニル - ヘプタン酸 ;

(3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 7 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;

(3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 7 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - メチル - ヘプタン酸 ; 40

(3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 7 - (2 - クロロ - フェニル) - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;

(3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 7 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;

【0274】

(3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 7 - (3 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;

(3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 7 - (2 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;

(3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 7 - (4 - フルオロ - フェニル) - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;

(3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 7 - (3 - フルオロ - フェニル) - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;

(3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 7 - (2 - フルオロ - フェニル) - 5 - メチル - ヘプタン酸 ; 及び

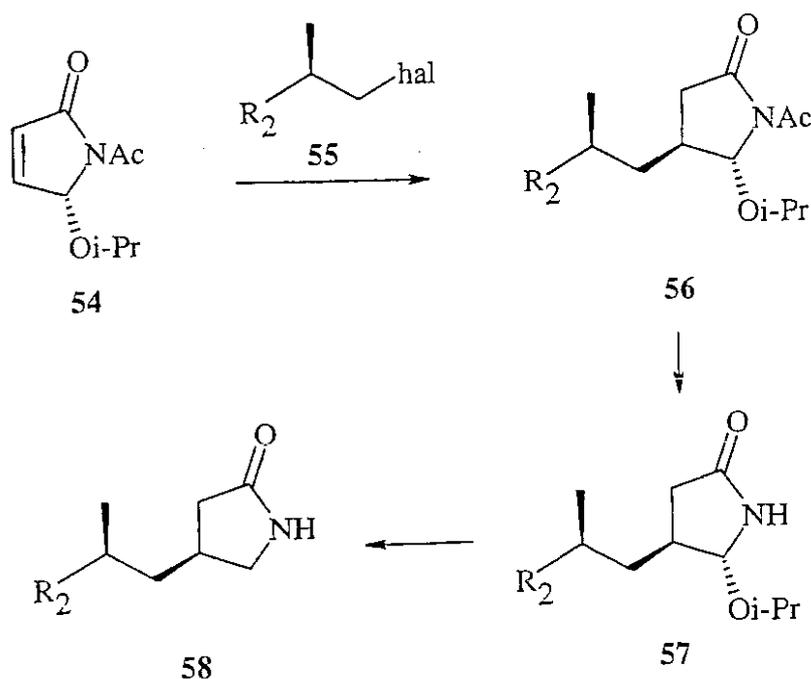
(3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 5, 10 - ジメチル - ウンデカン酸。

【0275】

【化89】

10

方法7 (スキーム15)



20

30

構造式 58 の化合物は、構造式 57 の化合物から、 CH_2Cl_2 などの溶媒中で三フッ化ホウ素ジエチルエテレートとトリエチルシランによる処理によって調製できる。あるいはまた、Meyers, J. Org. Chem. 1993; 58: 36-42に記載されている方法を用いて、すなわち、メタノール中 3% の HCl を含む THF / メタノールなどの溶媒中で構造式 57 の化合物をシアノボロ水素化ナトリウムによって処理することによって調製できるであろう。

40

構造式 57 の化合物は、構造式 56 の化合物から、Koot, Tetrahedron Lett. 1992; 33: 7969-7972 の手順に従って、 DMF などの溶媒中でジメチルアミンによる処理によって調製できる。

【0276】

構造式 56 の化合物は、構造式 54 の化合物から、標準的なトランスメタレーション条件の下で tBuLi による適当な一次ハロゲン化物 (ヨウ化物、臭化物、又は塩化物) の処理、及び得られた有機金属試薬を、臭化銅又はヨウ化銅など、それだけに限定されないが、適当な銅塩によって処理することによって調製できる。得られた有機銅酸化物が THF などの溶媒中でラクタムに加えられる (キラル・ラクタム 54 の調製については Koot et al., J. Org. Chem. 1992; 57: 1059-1061 を見よ)。Koot の手順、Tetrahedron Lett.,

50

1992; 33: 7969-7972箱の方法を例示している。

【0277】

R - 又は S - 一次ハロゲン化物 5 5 の適切な選択によって最終アミノ酸の C 5 における必要な異性体が得られることは当業者には理解されるであろう。

【0278】

この仕方で調製できる化合物は次のようなものである：

- (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 5 - メトキシ - ヘキサン酸；
- (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 5 - メトキシ - ヘキサン酸；
- (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 5 - エトキシ - ヘキサン酸；
- (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 5 - プロポキシ - ヘキサン酸； 10
- (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 5 - イソプロポキシ - ヘキサン酸；
- (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 5 - tert - ブトキシ - ヘキサン酸；
- (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 5 - フルオロメトキシ - ヘキサン酸；
- (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 5 - (2 - フルオロ - エトキシ) - ヘキサン酸；
- (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 5 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - プロポキシ)
- ヘキサン酸；
- (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 5 - フェノキシ - ヘキサン酸；
- (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 5 - (4 - クロロ - フェノキシ) - ヘキサン酸；
- (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 5 - (3 - クロロ - フェノキシ) - ヘキサン酸；
- (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 5 - (2 - クロロ - フェノキシ) - ヘキサン酸； 20
- (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 5 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - ヘキサン酸

【0279】

- (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 5 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - ヘキサン酸
- ；
- (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 5 - (4 - メトキシ - フェノキシ) - ヘキサン酸
- ；
- (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 5 - (2 - メトキシ - フェノキシ) - ヘキサン酸 30
- ；
- (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 5 - (4 - ニトロ - フェノキシ) - ヘキサン酸；
- (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 5 - (3 - ニトロ - フェノキシ) - ヘキサン酸；
- (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 5 - (2 - ニトロ - フェノキシ) - ヘキサン酸；
- (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 6 - メトキシ - 5 - メチル - ヘキサン酸；
- (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 6 - エトキシ - 5 - メチル - ヘキサン酸；
- (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 6 - プロポキシ - ヘキサン酸；
- (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 6 - イソプロポキシ - 5 - メチル - ヘキサン酸；
- (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 6 - tert - ブトキシ - 5 - メチル - ヘキサン
酸； 40

【0280】

- (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 6 - フルオロメトキシ - 5 - メチル - ヘキサン酸
- ；
- (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 6 - (2 - フルオロ - エトキシ) - 5 - メチル -
ヘキサン酸；
- (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 6 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ -
プロポキシ) - ヘキサン酸；
- (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 6 - フェノキシ - ヘキサン酸；
- (3 S , 5 S) - 3 - アミノメチル - 6 - (4 - クロロ - フェノキシ) - 5 - メチル -
ヘキサン酸； 50

- (3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 6 - (3 - クロロ - フェノキシ) - 5 - メチル -
ヘキサン酸 ;
- 【0281】
- (3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 6 - (2 - クロロ - フェノキシ) - 5 - メチル -
ヘキサン酸 ;
- (3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 6 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - 5 - メチル
- ヘキサン酸 ;
- (3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 6 - (3 - フルオロ - フェノキシ) - 5 - メチル
- ヘキサン酸 ;
- (3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 6 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - 5 - メチル 10
- ヘキサン酸 ;
- (3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 6 - (4 - メトキシ - フェノキシ) - 5 - メチル
- ヘキサン酸 ;
- (3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 6 - (3 - メトキシ - フェノキシ) - 5 - メチル
- ヘキサン酸 ;
- 【0282】
- (3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 6 - (2 - メトキシ - フェノキシ) - 5 - メチル
- ヘキサン酸 ;
- (3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 6 - (4 - トリフルオロメチル - フ
エノキシ) - ヘキサン酸 ; 20
- (3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 6 - (3 - トリフルオロメチル - フ
エノキシ) - ヘキサン酸 ;
- (3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 6 - (2 - トリフルオロメチル - フ
エノキシ) - ヘキサン酸 ;
- (3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 6 - (4 - ニトロ - フェノキシ) -
ヘキサン酸 ;
- (3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 6 - (3 - ニトロ - フェノキシ) -
ヘキサン酸 ;
- 【0283】
- (3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 6 - (2 - ニトロ - フェノキシ) - 30
ヘキサン酸 ;
- (3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 6 - ベンジルオキシ - 5 - メチル - ヘキサン酸 ;
- (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 6 - シクロプロピル - 5 - メチル - ヘキサン酸 ;
- (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 6 - シクロブチル - 5 - メチル - ヘキサン酸 ;
- (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 6 - シクロペンチル - 5 - メチル - ヘキサン酸 ;
- (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 6 - シクロヘキシル - 5 - メチル - ヘキサン酸 ;
- (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;
- (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - オクタン酸 ;
- (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ノナン酸 ;
- (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - デカン酸 ; 40
- (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ウンデカン酸 ;
- (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ドデカン酸 ;
- (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 5, 7 - ジメチル - オクタン酸 ;
- (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 5, 8 - ジメチル - ノナン酸 ;
- 【0284】
- (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 5, 9 - ジメチル - デカン酸 ;
- (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 5, 10 - ジメチル - ウンデカン酸 ;
- (3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 5, 6 - ジメチル - ヘプタン酸 ;
- (3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 5, 6, 6 - トリメチル - ヘプタン酸 ;
- (3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 5 - シクロプロピル - ヘキサン酸 ; 50

- (3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 6 - フルオロ - 5 - メチル - ヘキサン酸 ;
- (3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 7 - フルオロ - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;
- (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 8 - フルオロ - 5 - メチル - オクタン酸 ;
- (3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 7, 7, 7 - トリフルオロ - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;
- (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 8, 8, 8 - トリフルオロ - 5 - メチル - オクタン酸 ;
- 【0285】**
- (3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 6 - フェニル - ヘキサン酸 ;
- (3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 - メチル - ヘキサン酸 ; 10
- (3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 6 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - メチル - ヘキサン酸 ;
- (3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 6 - (2 - クロロ - フェニル) - 5 - メチル - ヘキサン酸 ;
- (3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 6 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - ヘキサン酸 ;
- (3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 6 - (3 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - ヘキサン酸 ;
- (3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 6 - (2 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - ヘキサン酸 ; 20
- 【0286】**
- (3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 6 - (4 - フルオロ - フェニル) - 5 - メチル - ヘキサン酸 ;
- (3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 6 - (3 - フルオロ - フェニル) - 5 - メチル - ヘキサン酸 ;
- (3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 6 - (2 - フルオロ - フェニル) - 5 - メチル - ヘキサン酸 ;
- (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 7 - フェニル - ヘプタン酸 ;
- (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 7 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 - メチル - ヘプタン酸 ; 30
- (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 7 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;
- (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 7 - (2 - クロロ - フェニル) - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;
- 【0287】**
- (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 7 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;
- (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 7 - (3 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - ヘプタン酸 ; 40
- (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 7 - (2 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;
- (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 7 - (4 - フルオロ - フェニル) - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;
- (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 7 - (3 - フルオロ - フェニル) - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;
- (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 7 - (2 - フルオロ - フェニル) - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;
- 【0288】**
- (3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ヘプト - 6 - enoic 酸 ; 50

(3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - オクト - 7 - e n o i c 酸 ;
 (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ノネ - 8 - e n o i c 酸 ;
 (E) - (3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - オクト - 6 - e n o i c 酸

;

(Z) - (3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - オクト - 6 - e n o i c 酸

;

(Z) - (3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ノネ - 6 - e n o i c 酸 ;

(E) - (3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ノネ - 6 - e n o i c 酸 ;

(E) - (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ノネ - 7 - e n o i c 酸 ;

(Z) - (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ノネ - 7 - e n o i c 酸 ;

(Z) - (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - デセ - 7 - e n o i c 酸 ;

10

及び

(E) - (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ウンデセ - 7 - e n o i c

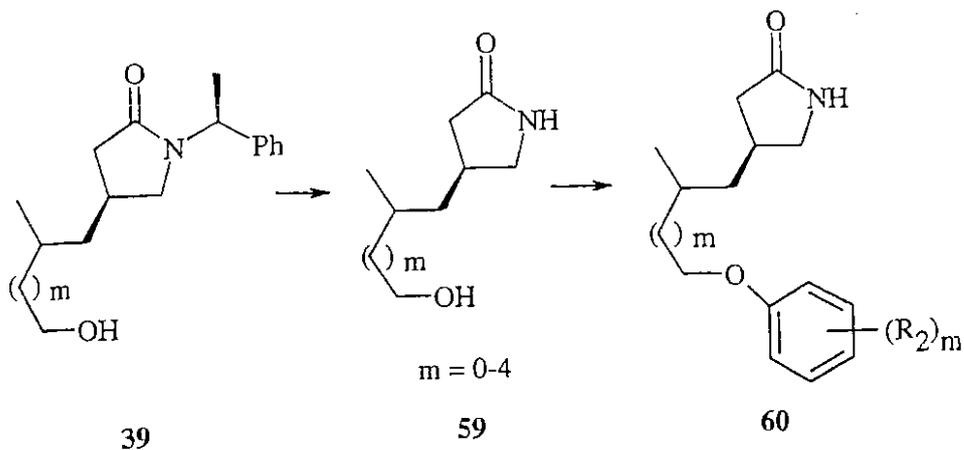
酸。

【0289】

【化90】

方法8 (スキーム16)

20



30

構造式 60 の化合物は、構造式 59 の化合物から、Mitsunobu, Synthesis, 1981; 1 に記載されている条件の下で、適当に置換されたフェノール (フェノール自身を含む) による処理によって調製できる。

40

構造式 59 の化合物は、構造式 39 の化合物から、アンモニア中のナトリウム又はリチウム金属による処理によって調製できるであろう。好ましくは、反応はアンモニア中のナトリウム金属によって行われる。

【0290】

化合物 60 の直接の加水分解は、所望のアミノ酸を生ずるであろう、もしくは Boc 保護されたラクタムの加水分解による方法を用いることができよう。

【0291】

この仕方で調製できる化合物は次のようなものである：

(3S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 7 - フェノキシ - ヘプタン酸 ;

(3S) - 3 - アミノメチル - 7 - (4 - クロロ - フェノキシ) - 5 - メチル - ヘプタ

50

ン酸；

(3S) - 3 - アミノメチル - 7 - (3 - クロロ - フェノキシ) - 5 - メチル - ヘプタン酸；

(3S) - 3 - アミノメチル - 7 - (2 - クロロ - フェノキシ) - 5 - メチル - ヘプタン酸；

(3S) - 3 - アミノメチル - 7 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - 5 - メチル - ヘプタン酸；

(3S) - 3 - アミノメチル - 7 - (3 - フルオロ - フェノキシ) - 5 - メチル - ヘプタン酸；

【0292】

(3S) - 3 - アミノメチル - 7 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - 5 - メチル - ヘプタン酸；

(3S) - 3 - アミノメチル - 7 - (4 - メトキシ - フェノキシ) - 5 - メチル - ヘプタン酸；

(3S) - 3 - アミノメチル - 7 - (3 - メトキシ - フェノキシ) - 5 - メチル - ヘプタン酸；

(3S) - 3 - アミノメチル - 7 - (2 - メトキシ - フェノキシ) - 5 - メチル - ヘプタン酸；

(3S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 7 - (4 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ヘプタン酸；

(3S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 7 - (3 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ヘプタン酸；

(3S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 7 - (2 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ヘプタン酸；

【0293】

(3S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 7 - (4 - ニトロ - フェノキシ) - ヘプタン酸；

(3S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 7 - (3 - ニトロ - フェノキシ) - ヘプタン酸；

(3S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 7 - (2 - ニトロ - フェノキシ) - ヘプタン酸；

(3S) - 3 - アミノメチル - 6 - (3 - クロロ - フェノキシ) - 5 - メチル - ヘキササン酸；

(3S) - 3 - アミノメチル - 6 - (2 - クロロ - フェノキシ) - 5 - メチル - ヘキササン酸；

(3S) - 3 - アミノメチル - 6 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - 5 - メチル - ヘキササン酸；

【0294】

(3S) - 3 - アミノメチル - 6 - (3 - フルオロ - フェノキシ) - 5 - メチル - ヘキササン酸；

(3S) - 3 - アミノメチル - 6 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - 5 - メチル - ヘキササン酸；

(3S) - 3 - アミノメチル - 6 - (4 - メトキシ - フェノキシ) - 5 - メチル - ヘキササン酸；

(3S) - 3 - アミノメチル - 6 - (3 - メトキシ - フェノキシ) - 5 - メチル - ヘキササン酸；

(3S) - 3 - アミノメチル - 6 - (2 - メトキシ - フェノキシ) - 5 - メチル - ヘキササン酸；

(3S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 6 - (4 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ヘキササン酸；

10

20

30

40

50

【0295】

(3S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 6 - (3 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ヘキサン酸 ;

(3S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 6 - (2 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ヘキサン酸 ;

(3S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 6 - (4 - ニトロ - フェノキシ) - ヘキサン酸 ;

(3S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 6 - (3 - ニトロ - フェノキシ) - ヘキサン酸 ;

(3S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 6 - (2 - ニトロ - フェノキシ) - ヘキサン酸 ;

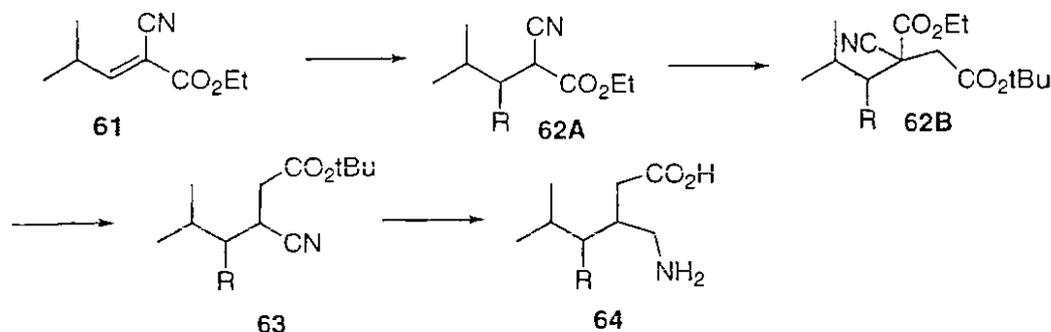
(3S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 6 - フェノキシ - ヘキサン酸 ; 及び

(3S) - 3 - アミノメチル - 6 - (4 - クロロ - フェノキシ) - 5 - メチル - ヘキサン酸。

【0296】

【化91】

方法9 C-4置換アナログの合成 (スキーム17)



構造式 64 の化合物は、構造式 63 の化合物から、有機溶媒、例えばメタノール、の中でトリエチルアミンなどの塩基の存在下で、Raney ニッケルなどの触媒の存在下で 50 p s j の水素によって 63 を処理することによって調製できた。得られた生成物は、さらに 6 N H C l などの水性の酸によって、室温から還流温度までの間の温度で処理される。得られた混合物をさらにイオン交換クロマトグラフィーにかけて生成物 64 を単離することができた。

【0297】

構造式 63 の化合物は、構造式 62 B の化合物から、D M S O 又は T H F などの溶媒中で、それだけには限定されないがナトリウム水素化物、n - ブチル・リチウムなどの塩基、及びアルキル化剤、例えば t - ブチルプロモアセテート、又はベンジルプロモアセテートなど、によって処理することによって調製できる。好ましくは、反応は、T H F 中の構造式 62 B の化合物をナトリウム水素化物で処理し、得られたアニオンを t - ブチルプロモアセテートによってアルキル化することによって行われる。

【0298】

構造式 62 B の化合物は、構造式 62 A の化合物から、水性 D M S O などの溶媒中で 50 と還流温度の間の温度で塩化ナトリウムによって処理することによって調製できる。

構造式 6 2 A の化合物は、構造式 6 1 の化合物から、T H F 又はエーテルなどの溶媒中で、ヨウ化銅、臭化銅ジメチルスルファイドなど、それだけに限定されないが、銅塩の存在下で、アルキル・リチウム試薬又は有機マグネシウム・ハライドなどの適当なアルキル金属ハライドによる処理によって調製できる。あるいはまた、反応は、室温以下の温度でエーテルなどの溶媒中でアルキル塩化マグネシウムによるニトリルの処理によって行うことができる。

【 0 2 9 9 】

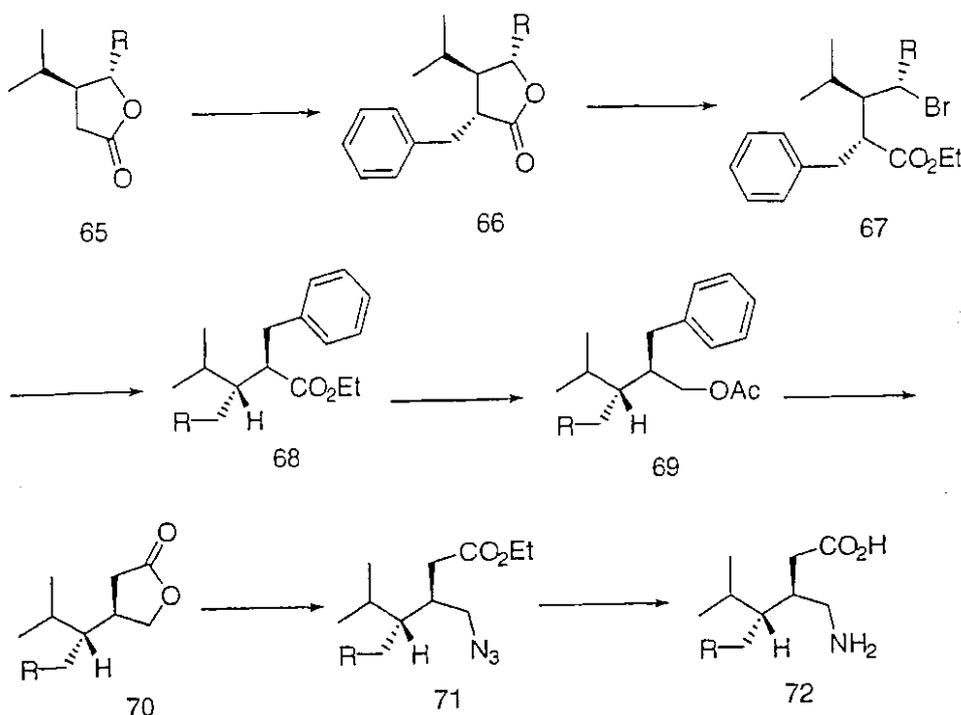
6 1 などの化合物は文献で知られた手順によって、イソブチルアルデヒドとメチルシアノアセテートの縮合の間で調製できる。

【 0 3 0 0 】

10

【 化 9 2 】

方法10：C-4置換（スキーム18）



20

30

二重に枝分かれした 3 - 置換されたアルファ 2 デルタ・リガンド 7 2 は、アジド 7 1 から二段階で、炭素上 5 % パラジウムなどの貴金属触媒の存在下でのアジド 7 1 の水素化と、得られたラクタムの 6 N H C l などの強酸による還流での加水分解によって調製できる。最終生成物 7 2 は、その後、イオン交換クロマトグラフィーによって単離することができる。

40

【 0 3 0 1 】

化合物 7 1 は、0 などの温度でエタノールなどの溶媒中での H B r によって 7 0 などのラクタムを処理し、得られた臭化物を、1 0 と 8 0 の間の温度でジメチルスルホキシドなどの溶媒中でアジ化ナトリウムと反応させることによって二段階で調製できる。

【 0 3 0 2 】

ラクトン 7 0 は、6 9 などの化合物を 0 と 1 0 0 の間の温度でアセトニトリルなど

50

の溶媒中で触媒量の三塩化ルテニウムの存在下で過ヨウ素酸ナトリウムなどの酸化剤によって酸化し、得られた化合物を25と70の間の温度で炭酸カリウムによって処理し、続いて還流でTHFなどの溶媒中でp-トルエンスルホン酸によって、又は周囲温度において水中でHClなどの水性の酸によって処理して、二段階で調製できる。

【0303】

69などの化合物は68などの化合物をエーテル又はTHFなどの溶媒中でリチウム・アルミニウム水素化物などの水素化物還元剤によって還元し、得られたアルコールをトリエチルアミン又はピリジンなどの塩基の存在下で無水酢酸などのアシル化剤と反応させることによって調製できる。

【0304】

構造式68の化合物は、67などの化合物をエタノールなどの溶媒中で炭素上5%パラジウムなどの貴金属触媒の存在下で約50psiの水素と反応させることによって調製できる。化学式67の化合物は、構造式66の化合物を臭化水素ガスで飽和したエタノール溶液と反応させることによって調製できる。66などの化合物は、65などの化合物から、-78などの温度でTHFなどの溶媒中でリチウム・ジイソプロピル・アミンなどの強塩基を有する化合物によって処理し、得られたアニオンを臭化ベンジル又はヨウ化ベンジルなどの化合物と反応させることによって調製できる。構造式66の化合物(R=H又は低級アルキル)は、文献で知られている方法で光学的な形態で調製できる(Davies, J. Org. Chem. 1999; 64(23): 8501-8508; Koch J. Org. Chem. 1993; 58(10): 2725-37; Alfonso, Tetrahedron, 1993; 49(20): 4283-92; Bertus, Tetrahedron, Asymmetry 1999; 10(7): 1369-1380; Yamamoto, J. Am. Chem. Soc., 1992; 114(20): 7652-60)。

10

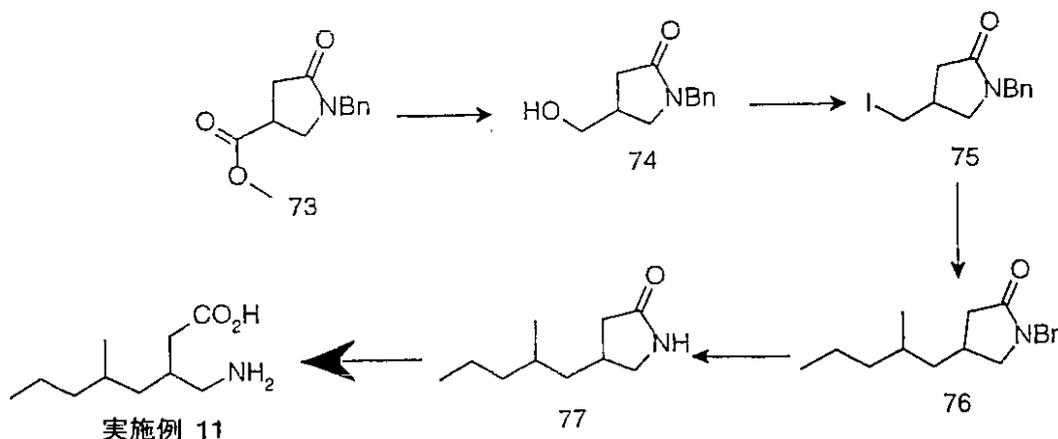
20

【0305】

具体的実施例

実施例11: 3-アミノメチル-5-メチル-オクタン酸の合成

【化93】



30

40

1-ベンジル-4-ヒドロキシメチル-ピロリジン-2-one 74

1,2-ジメトキシエタン(600mL)中のメチル-1-ベンジル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキシレート73(一般的な合成方法はZoretic et al. J. Org. Chem. 1980; 45: 810-814,を見よ)(32.0g, 0.137mol)の溶液に水素化ホウ素ナトリウム(8.0g, 0.211mol)を加えて19時間還流した。反応物は室温まで冷却され200mLの水が加えられた。反応は1Mのクエン酸によって停止され、減圧下で濃縮された。残留物がジクロロメタンによって抽出され、硫酸マグネシウム上で乾燥

50

され、乾燥まで蒸発されて17.47 g、62%のアルコール74が透明なオイルとして得られた。

【化94】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.30 (m, 5H), 4.38 (d, 1H, $J = 14.7$), 4.46 (d, 1H, $J = 14.7$), 3.56 (m, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.52 (m, 2H), 2.26 (m, 1H). MS, m/z (相対強度) : 207 [$\text{M}+2\text{H}$, 66%]. IR (KBr) 3345, 2946, 2866, 1651, 1445, 1025, 737, 及び698 cm^{-1} .

10

【0306】

1 - ベンジル - 4 - ヨウドメチル - ピロリジン - 2 - one 75

210 mLのトルエン中のアルコール・ラクタム74 (11.18 g、0.056 mol) にトリフェニルホスフィン (20.0 g、0.076 mol)、イミダゾール (10.8 g、0.159 mol)、及びヨウ素 (19.0 g、0.075 mol) が加えられた。懸濁液を1.5時間攪拌した後、上澄みを別のフラスコに注いだ。べとべとする黄色の残留物はエーテルで2回洗浄され、溶液は一緒にされた。溶媒を蒸発させ、残留物を1:1アセトン/ヘキサンで溶出するシリカ上のクロマトグラフィーにかけて7.92 g、46%のヨウド・ラクタム75が黄色のオイルとして得られた。

20

【化95】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.25 (m,

5H), 4.38 (d, 1H, $J = 14.6$), 4.46 (d, 1H, $J = 14.6$), 3.38 (dd, 1H, $J = 7.8$ 及び 2.2), 3.20 (dd, 1H, $J = 5.6$ 及び 4.4), 3.12 (dd, 1H, $J = 7.3$ 及び 2.4), 2.96 (dd, 1H, $J = 5.8$ 及び 4.4), 2.60 (m, 2H), 2.22 (dd, 1H, $J = 10.5$ 及び 9.7). MS, m/z (相対強度): 224 [$\text{M}-\text{H}-\text{Bn}$, 94%], 317 [$\text{M}+2\text{H}$, 64%]. IR 3027, 2917, 1688, 1438, 1267, 及び701 cm^{-1} .

30

【0307】

1 - ベンジル - 4 - (2 - メチル - ベンチル) - ピロリジン - 2 - one 76

15 mLの無水THF中のマグネシウム削り状 (0.50 g、0.021 mol) にヨウ素結晶と2-プロモペンタン (2.88 g、0.019 mol) が加えられた。発熱反応を時々アイス・バスで冷却した後、反応物は室温で2時間攪拌された。8ミリリットルの Li_2CuCl_4 (10 mLの無水THF中で84 mgの LiCl と134 mgの CuCl_2 から作られた) が0 で加えられ、続いて15 mLの無水THF中の1 - ベンジル - 4 - ヨウドメチル - ピロリジン - 2 - one 75 が一滴ずつ加えられ、得られた懸濁液は0 で3時間攪拌させた。攪拌が室温で1時間続けられた後、塩化アンモニウムの飽和溶液によって反応が停止された。生じた沈殿を溶解させるために水が加えられ、次に溶液がエーテルで抽出され、硫酸マグネシウム上で乾燥された。溶媒を真空で蒸発させ、残留物を1:1アセトン/ヘキサンで溶出するシリカ上のクロマトグラフィーにかけて1.13

40

50

g、69%の1-ベンジル-4-(2-メチル-ペンチル)-ピロリジン-2-one
76が得られた。

【化96】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

δ 7.30 (m, 5H), 4.44 (m, 2H), 3.32 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.40 (m,
1H), 2.10 (m, 1H), 1.30 (m, 6H), 1.10 (m, 1H), 0.90 (m, 6H). MS, m/z
(相対強度): 261 [$\text{M}+2\text{H}$, 100%], 301 [$\text{M}-\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}$, 82%], 260 [$\text{M}+\text{H}$, 72%].

10

【0308】

4-(2-メチル-ペンチル)-ピロリジン-2-one 77

ドライアイス凝縮器を備えた250mLの3ネック・フラスコが-78に冷やされた。
アンモニア(80mL)がフラスコに凝縮され、15mLのTHF中の1-ベンジル-
4-(2-メチル-ペンチル)-ピロリジン-2-one 76(1.67g, 0.006mol)が加えられた。新しくカットされたナトリウム・ビーズが、深いブルーの色が
20 持続するまで加えられた。冷却バスを取り除き、反応物を還流(-33)で1時間攪拌
した。反応は塩化アンモニウムで停止され、過剰なアンモニアは蒸発させた。得られた残
留物は水で希釈され、ジクロロメタンで抽出され、硫酸マグネシウム上で乾燥された。溶
媒の蒸発に続いて、1:1アセトン/ヘキサンで溶出するシリカ上のクロマトグラフィー
を行って、0.94g、86%の4-(2-メチル-ペンチル)-ピロリジン-2-on
e 77が得られた。

【化97】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

δ 6.25 (br, 1H), 3.44 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.40 (m, 1H),
1.98 (m, 1H), 1.30 (m, 6H), 0.80 (m, 6H). MS, m/z (相対強度):
212 [$\text{M}+2\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}$, 100%], 171 [$\text{M}+2\text{H}$, 72%], 170 [$\text{M}+1\text{H}$, 65%].

30

【0309】

3-アミノメチル-5-メチル-オクタン酸(実施例11)

4-(2-メチル-ペンチル)-ピロリジン-2-one 77(0.94g, 0.007mol)が70mLの6N HClに溶解され、20時間還流された。溶液は真空下
40 で蒸発され、残留物の水溶液は、HPLCグレードの水で洗浄されたDowex 50WX 8-100(強酸性)イオン交換樹脂に加えられた。カラムは、最初は水で、一定のpHに達するまで
溶出され、次に5%水酸化アンモニウム溶液で溶出された。水酸化アンモニウム分画を蒸
発させ、トルエンと共沸させた。白い固体をアセトンで洗浄し、濾過し、真空オープンで
24時間乾燥させてアミノ酸0.61g、59%が得られた。

【化 9 8】

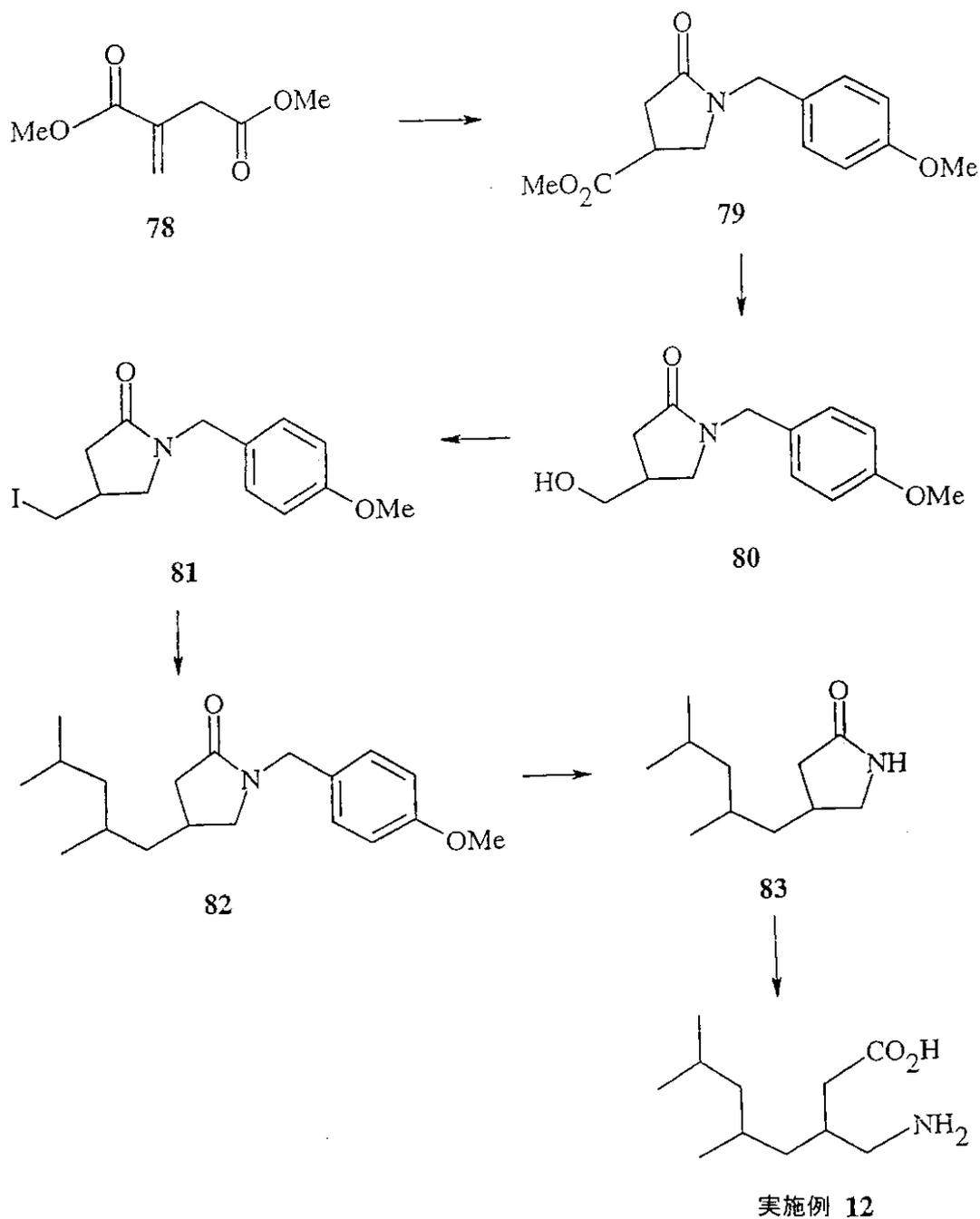
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 3.00 (m, 1H),
2.85 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.14 (brm, 1H), 1.60 (brm, 1H),
1.38 (m, 4H), 1.18 (m, 2H), 0.60 (m, 6H). MS, m/z (相対強度) : 188 [M+H,
100%].

10

【 0 3 1 0 】

実施例 12 : 3 - アミノメチル - 5 , 7 - ジメチル - オクタン酸の合成

【化 9 9】



10

20

30

40

50

【0311】

1 - (4 - メトキシ - ベンジル) - 5 - オキソ - ピロリジン - 3 - カルボン酸メチル・エステル 79

0 のメタノール (40 mL) 中の 4 - メトキシベンジルアミン (42.0 g、0.306 mol) に、メタノール (13 mL) 中のジメチル・イタコネート (48 g、0.306 mol) が加えられた。溶液は室温で4日間攪拌された。1 N HCl が溶液に加えられ、続いてエーテルが加えられた。2つの層が分離され、水性相はエーテルで抽出さ

れた。有機相と一緒にされ、乾燥された (MgSO_4)。乾燥物質を濾過すると、所望の物質 79 が溶液から沈殿し、それを集めて真空下で乾燥させた。23.26 g、29%。MS、 m/z (相対強度) : 264 [$M+H$ 、100%]。 $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_1\text{O}_4$ の分析、計算値 : C、63.87 ; H、6.51 ; N、5.32。実測値 : C、63.96 ; H、6.55 ; N、5.29。

【0312】

4 - ヒドロキシメチル - 1 - (4 - メトキシ - ベンジル) - ピロリジン - 2 - one 80
室温でエタノール (600 mL) 中のエステル 79 に NaBH_4 (15 g、0.081 mol) が少しずつ加えられた。4.5 時間後、水 (~200 mL) が反応物に注意深く加えられ、溶液は室温で一晩攪拌された。生じた固体は濾過によって除かれ、濾液が濃縮されてアルコール 80 がオイルとして得られた。15.33 g、81%。MS、 m/z (相対強度) : 235 [$M+H$ 、100%]。

10

【0313】

4 - ヨードメチル - 1 - (4 - メトキシ - ベンジル) - ピロリジン - 2 - one 81
PhMe 中のアルコール (12.9 g、0.055 mol) にトリフェニルホスフィン (20 g、0.077 mol)、イミダゾール (10.8 g、0.16 mol)、及びヨウ素 (19 g、0.075 mol) が加えられた。懸濁液は室温で 5 時間攪拌され、チオ硫酸ナトリウムの飽和水溶液が加えられ、2つの層が分離された。水性相はエーテルで抽出され、有機相の全体は食塩水で洗浄され、乾燥され (MgSO_4)、濃縮された。残留物をフラッシュ・クロマトグラフィー (6 : 1 から 4 : 1 までのトルエン / アセトン) で処理してヨウ化物 81 がオイルとして得られた。11.9 g、63%。MS、 m/z (相対強度) : 346 [$M+H$ 、100%]。

20

【0314】

4 - (2, 4 - ジメチル - ペンチル) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - ピロリジン - 2 - one 82
1 - ベンジル - 4 - (2 - メチル - フェニル) - ピロリジン - 2 - one 76 の調製と同様な手順を用いて 4 - (2, 4 - ジメチル - ペンチル) - 1 - (4 - メトキシ - ベンジル) - ピロリジン - 2 - one がオイルとして得られた。1.22 g、29%。MS、 m/z (相対強度) : 346 [$M+H$ 、100%]。

【0315】

4 - (2, 4 - ジメチル - ペンチル) - ピロリジン - 2 - one 83
0 の MeCN (20 mL) 中のラクタム (1.17 g、3.86 mol) に、 H_2O (10 mL) 中の硝酸第二セリウム・アンモニウム (4.2 g、7.7 mmol) が加えられた。50 分後、さらに硝酸第二セリウム・アンモニウム (2.1 g、3.86 mmol) が加えられ、1 時間後、混合物はシリカに吸収され、フラッシュ・クロマトグラフィーにかけられてオイルが得られた。MS、 m/z (相対強度) : 183 [$M+H$ 、100%]。

30

【0316】

3 - アミノメチル - 5, 7 - ジメチル - オクタン酸 (実施例 12)

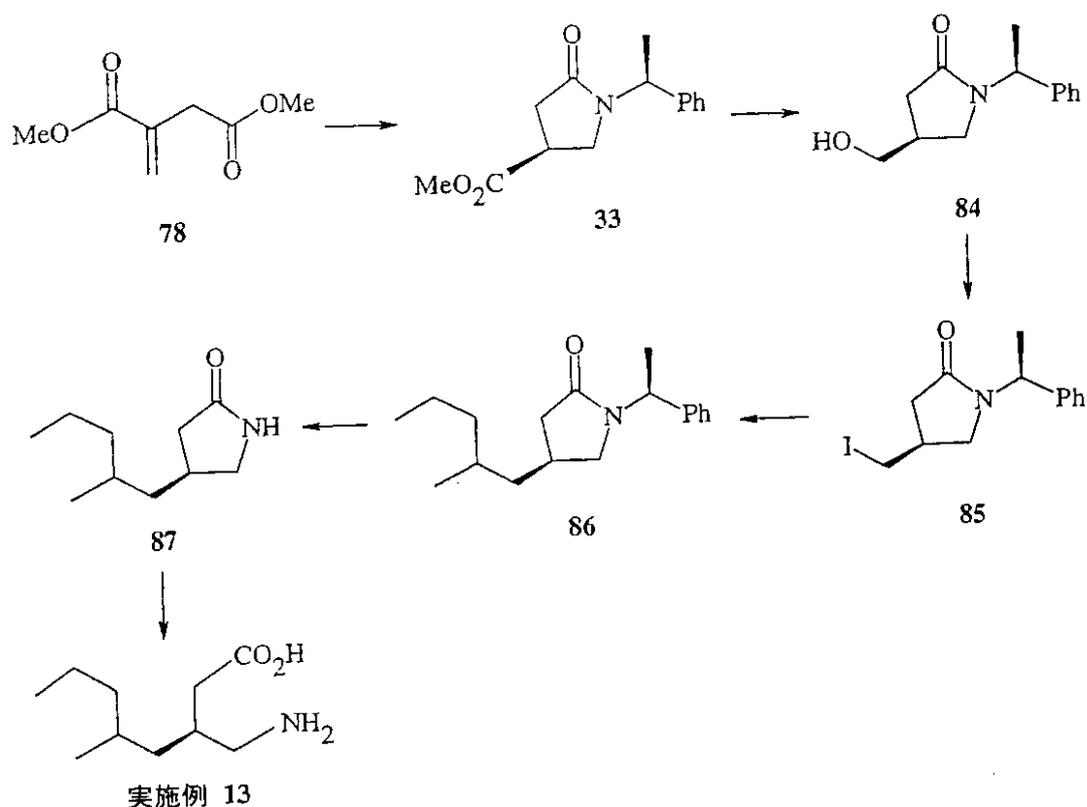
3 - アミノメチル - 5 - メチルオクタン酸 (実施例 3) の調製と同様な手順を用いてアミノ酸が固体として得られた。MS、 m/z (相対強度) : 202 [$M+H$ 、100%]。

40

【0317】

実施例 13 : (S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - オクタン酸の合成

【化 1 0 0】



10

20

(S) - 4 - ヒドロキシメチル - 1 - ((S) - 1 - フェニル - エチル) ピロリジン - 2 - one 84

EtOH (600 mL) 中のエステル 33 (49 g, 0.198 mol) に水素化ホウ素ナトリウム (22 g, 0.595 mol) が加えられた。7 時間後、1 M クエン酸が注意深く加えられ、泡立ちが止んだ後、水を加えて反応を完全に停止させた。エタノールが減圧下で除去され、酢酸エチルが加えられた。生じた 2 つの層が分離され、水性相は EtOAc で抽出され、有機相の全体が乾燥され (MgSO₄)、濃縮されて重いオイルが得られた。MS、m/z (相対強度) : [M + H, 100%].

30

【0318】

(S) - 4 - ヨウドメチル - 1 - ((S) - 1 - フェニル - エチル) - ピロリジン - 2 - one 85

化合物 80 のヨウ素化と同様な手順を用いて、ヨウ化物 85 がオイルとして得られた。35.2 g, 56% . C₁₃H₁₆I₁N₁O₁ の分析、計算値 : C, 47.43 ; H, 4.90 ; N, 4.25 . 実測値 : C, 47.41 ; H, 4.83 ; N, 4.17 .

40

【0319】

4 - (2 - メチル - ペンチル) - 1 - ((S) - 1 - フェニル - エチル) - ピロリジン - 2 - one 86

1 - ベンジル - 4 - (2 - メチル - ペンチル) - ピロリジン - 2 - one 76 の調製と同様な手順を用いて 2.71 g, 81.0% の 86 がオイルとして得られた。MS、m/z (相対強度) : 274 [M + 1H, 100%], 315 [M + H + CH₃CN, 65%].

(S) - 4 - (2 - メチル - ペンチル) - ピロリジン - 2 - one 87

4 - (2 - メチル - ペンチル) ピロリジン - 2 - one 77 の調製と同様な手順を用いて 1.14 g, 72.8% の 87 がオイルとして得られた。MS、m/z (相対強度) :

50

170 [M+1H, 10%], 315 [M+1H+CH₃CN, 90%].

【0320】

実施例13: (S)-3-アミノメチル-5-メチル-オクタン酸

3-アミノメチル-5-メチル-オクタン酸(実施例11)の調製と同様な手順を用いてアミノ酸(実施例5)0.88g、74.3%が得られた。

【化101】

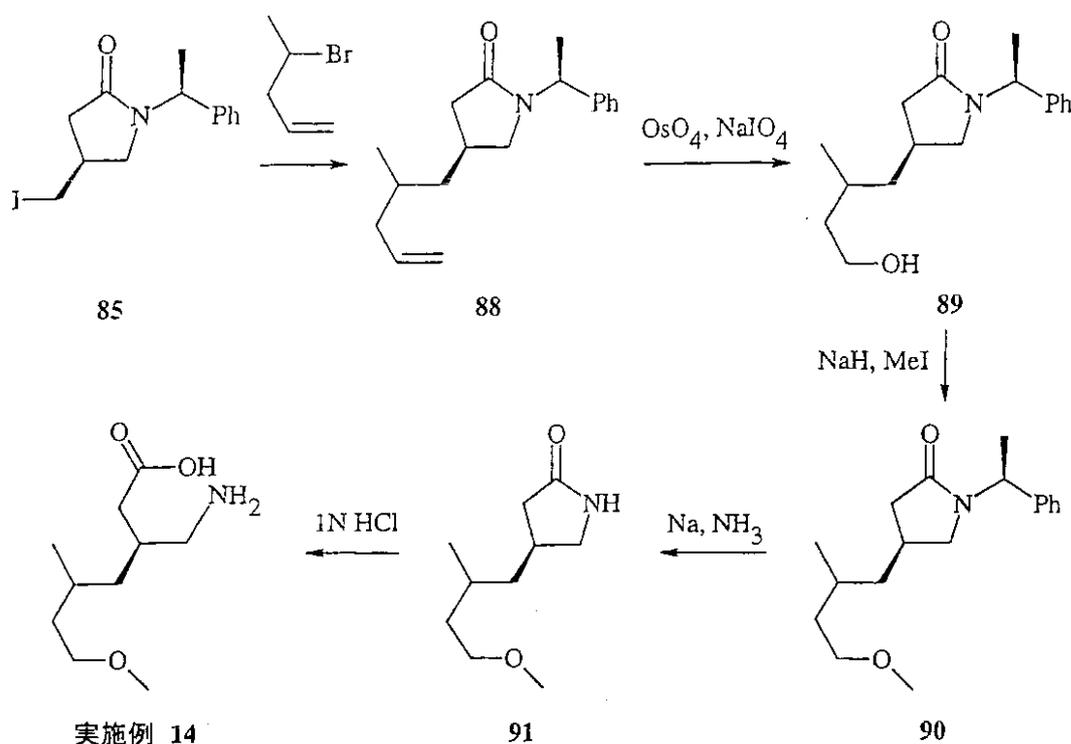
¹H NMR (CD₃OD) δ 2.95 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.05 (brm, 1H), 1.50 (brm, 1H), 1.30 (m, 4H), 1.10 (m, 2H), 0.90 (m, 6H).
MS, m/z (相対強度): 188 [M+1H, 100%], 186 [M-1H, 100%], 229 [M+1H+CH₃CN, 30%].

10

【0321】

実施例14: (S)-3-アミノメチル-7-メトキシ-5-メチル-ヘプタン酸の合成

【化102】



30

40

【0322】

(S)-4-(2-メチル-ペンテ-4-enyl)-1-((S)-1-フェニル-エチル)-ピロリジン-2-one 88

1-ベンジル-4-(2-メチル-ペンチル)-ピロリジン-2-one 76の調製と同様な手順に従って付加物88がオイルとして得られた。6g、74%。MS、m/z (相対強度): 272 [M+H, 100%].

50

【0323】

(S) - 4 - (4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ブチル) - 1 - ((S) - 1 - フェニル - エチル) - ピロリジン - 2 - one 89

OsO₄ (t - BuOH中の4重量%溶液で2 mL)がTHF / H₂O (3 : 1、100 mL)中のアルケン88 (5.8 g、0.021 mol)に加えられた。1時間後、過ヨウ素酸ナトリウム (11.4 g、0.053 mol)が加えられた。2時間後、懸濁液は濾過され、固体はジクロロメタンで洗浄された。濾液は濃縮され、残留物はトルエンと共沸された。残留物がエタノールに溶解され、水素化ホウ素ナトリウム (2.5 g)が加えられた。懸濁液は室温で一晩攪拌された。1 Nのクエン酸が加えられ、混合物はエーテルで希釈された。生じた2つの層が分離され、水性相はエーテルで抽出され、有機相全体が乾燥され (MgSO₄)、濃縮された。残留物をフラッシュ・クロマトグラフィー (1 : 1ヘキサン / EtOAc)で処理してオイルが得られた。4.2 g、73%。MS、m/z (相対強度) : 276 [M + H、100%]。

10

【0324】

(S) - 4 - (4 - メトキシ - 2 - メチル - ブチル) - 1 - ((S) - 1 - フェニル - エチル) - ピロリジン - 2 - one 90

室温のDMSO (60 mL)中のアルコール89 (2 g、7.66 mmol)にNaH (368 mg、オイル中で60%)が加えられた。30分後、ヨウ化メチル (1.08 g、7.66 mmol)が加えられ、溶液は室温で一晩攪拌され、その後、反応物は水 (500 mL)で希釈された。溶液はエーテルで抽出され、有機抽出物全体が乾燥され (MgSO₄)、濃縮された。残留物のフラッシュ・クロマトグラフィー (90%から50%までのヘキサン / アセトン)によって生成物90がオイルとして得られた (1.1 g、52%)。MS、m/z 290 (M + H、100%)。

20

【0325】

(S) - 4 - (4 - メトキシ - 2 - メチル - ブチル)ピロリジン - 2 - one 91

4 - (2 - メチル - ペンチル) - ピロリジン - 2 - one 77の合成と同様な手順を用いてラクタム91がオイルとして得られた。MS m/z 186 (M + H、100%)。

【0326】

実施例14 : (S) - 3 - アミノメチル - 7 - メトキシ - 5 - メチルヘプタン酸

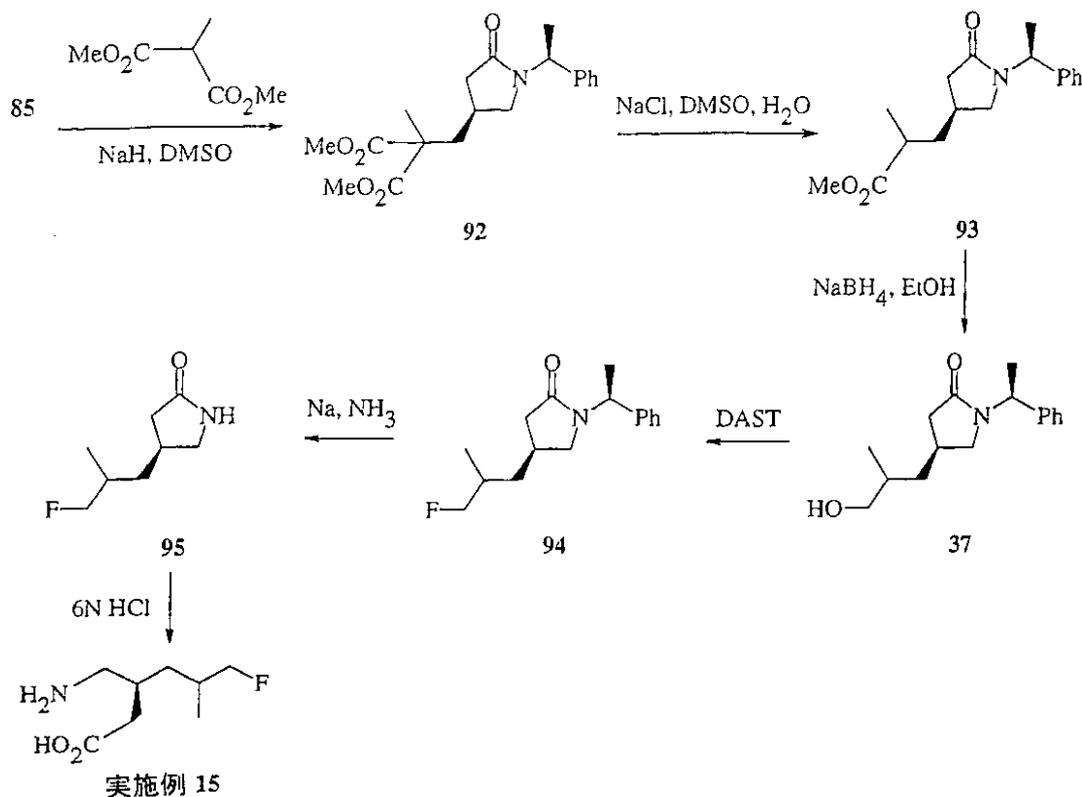
実施例3の合成と同様な手順に従った。イオン交換樹脂から単離されて生じたアミノ酸がメタノール / 酢酸エチルから再結晶化されて実施例6が白色固体として得られた。MS m/z 204 (M + H、100%)。C₁₀H₂₁N₁O₃の分析、計算値 : C、59.09 ; H、10.41 ; N、6.89。実測値 : C、58.71 ; H、10.21 ; N、6.67。

30

【0327】

実施例15 : (S) - 3 - アミノメチル - 6 - フルオロ - 5 - メチル - ヘキサン酸の合成

【化 1 0 3】



【 0 3 2 8】

2 - メチル - 2 - [(S) - 5 - オキソ - 1 - ((S) - 1 - フェニル - エチル) - ピロリジン - 3 - y l メチル] - マロン酸ジメチル・エステル 9 2 30

室温の DMSO (7 mL) 中のジメチル・メチルマロネート (1 . 0 6 g 、 7 . 2 9 mmol) に NaH (オイル中 6 0 % の分散液で 2 9 1 mg) が加えられた。泡立ちが止んだ後、DMSO (5 mL) 中のラクタム 8 5 (2 g 、 7 . 2 9 mmol) が加えられた。1 時間後、水が加えられ、水溶液はエーテルで抽出された。有機抽出物全体が乾燥され (MgSO₄) 、濃縮された。残留物のフラッシュ・クロマトグラフィー (1 : 1 ヘキサン / アセトン) によって生成物がオイルとして得られた (1 . 7 g 、 8 1 %) 。MSm / z 3 4 8 (M + H 、 1 0 0 %) 。

【 0 3 2 9】

2 - メチル - 3 - [(S) - 5 - オキソ - 1 - ((S) - 1 - フェニル - エチル) - ピロリジン - 3 - y l] - プロピオン酸メチル・エステル 40

エステル 9 2 (4 8 3 mg 、 1 . 4 mmol) 、 NaCl (1 0 4 mg 、 1 . 8 mmol) 、 水 (1 0 5 μL) が還流まで 2 時間加熱された。溶液は室温に冷却され、水が加えられ、水溶液はエーテルで抽出された。有機抽出物全体が乾燥され (MgSO₄) 、濃縮された。残留物のフラッシュ・クロマトグラフィー (8 0 % から 6 6 % までのヘキサン / アセトン) によって生成物がオイルとして得られた (1 6 0 mg 、 4 0 %) 。MSm / z 2 9 0 (M + H 、 1 0 0 %) 。

【 0 3 3 0】

(S) - 4 - (3 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 1 - ((S) - 1 - フェニル - エチル) ピロリジン - 2 - one 3 7

EtOH (100 mL) 中のエステル 93 (4.82 g、0.017 mol) に NaBH₄ (3.7 g、0.10 mol) が加えられ、混合物は還流まで 2.5 時間加熱された。溶液は 0 に冷却され、1 M クエン酸、続いて水が加えられた。溶液は加えられた体積の半分に濃縮され、エーテルで抽出された。有機抽出物全体が乾燥され (MgSO₄)、濃縮された。残留物のフラッシュ・クロマトグラフィー (1:1 ヘキサン/アセトン) によって生成物がオイルとして得られた (2.6 g、59%)。MS m/z 262 (M+H、100%)。

【0331】

(S)-4-(3-フルオロ-2-メチル-プロピル)-1-((S)-1-フェニル-エチル)ピロリジン-2-one 94

-78 で CH₂Cl₂ (20 mL) 中の DAST (1 g、6.2 mmol) に CH₂Cl₂ (10 mL) 中のアルコール 37 が加えられた。-78 で 1 時間おいた後、溶液は室温まで温められた。7 時間後、溶液は炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液によって伸張反応が停止され、2つの層が分離された。有機相は乾燥され (MgSO₄)、濃縮された。残留物のフラッシュ・クロマトグラフィー (90% から 66% までのヘキサン/アセトン) によって生成物がオイルとして得られた (600 mg、37%)。MS m/z 264 (M+H、100%)。

【0332】

(S)-4-(3-フルオロ-2-メチル-プロピル)-ピロリジン-2-one 95
4-(2-メチル-ペンチル)-ピロリジン-2-one 77 の調製と同様な手順を用いてラクタムがオイルとして得られた (242 mg、68%)。MS m/z 159 (M、100%)。

【0333】

実施例 15: (S)-3-アミノメチル-6-フルオロ-5-メチル-ヘキサン酸

実施例 11 の合成と同様な手順に従った。イオン交換樹脂から単離されて得られたアミノ酸がメタノール/酢酸エチルから再結晶化されて実施例 15 が白色固体として得られた。MS m/z 177 (M、100%)。C₈H₁₆F₁N₁O₂ の分析、計算値: C、54.11; H、9.10; N、7.89。実測値: C、53.75; H、9.24; N、7.72。

【0334】

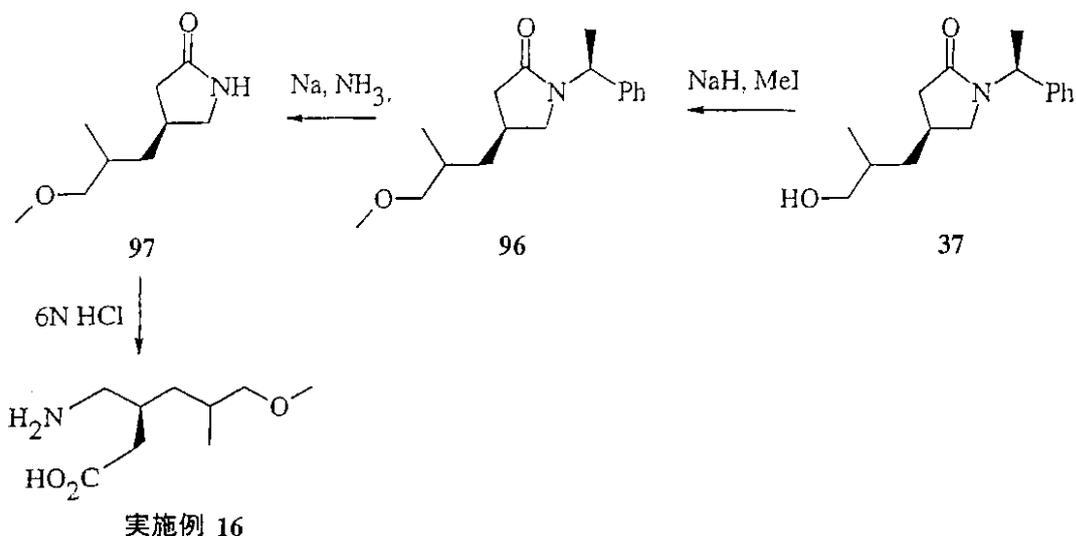
実施例 16: (S)-3-アミノメチル-6-メトキシ-5-メチル-ヘキサン酸

10

20

30

【化 1 0 4】



10

20

【0335】

(S)-4-(3-メトキシ-2-メチル-プロピル)-1-((S)-1-フェニル-エチル)-ピロリジン-2-one 96

(S)-4-(4-メトキシ-2-メチル-ブチル)-1-((S)-1-フェニル-エチル)-ピロリジン-2-one 90の合成と同様な手順を用いてエーテル96がオイルとして得られた(90 mg、37%)。MS m/z 276 (M+H、100%)。

【0336】

(S)-4-(3-メトキシ-2-メチル-プロピル)-ピロリジン-2-one 97

4-(2-メチル-ペンチル)ピロリジン-2-one 77の合成と同様な手順を用いて97がオイルとして得られた(760 mg、93%)。MS m/z 171 (M+H、100%)。

【0337】

実施例 16 (S)-3-アミノメチル-6-メトキシ-5-メチル-ヘキサン酸

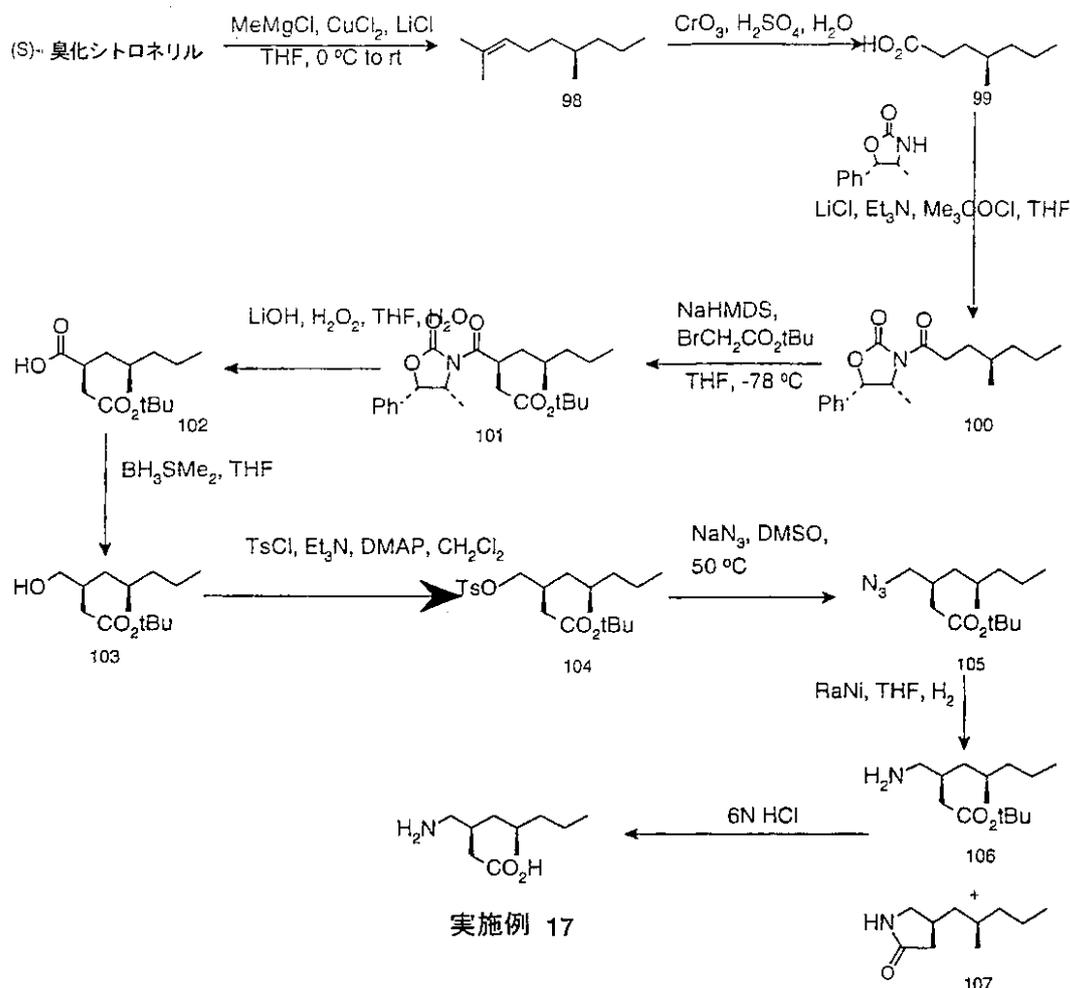
実施例 11の合成と同様な手順に従った。イオン交換クロマトグラフィーによって単離されて得られたアミノ酸は、メタノール/酢酸エチルから再結晶化されて実施例 16が白色固体として得られた。MS m/z 190 (M+H、100%)。C₉H₁₉N₁O₃の分析、計算値：C、57.12；H、10.12；N、7.40。実測値：C、57.04；H、10.37；N、7.30。第二のバッチは親液から沈殿した(1H NMRによるC5異性体の比1：5)。MS m/z 190 (M+H、100%)。

【0338】

実施例 17：(3S, 5R)-3-アミノメチル-5-メチル-オクタン酸塩酸塩

40

【化105】



10

20

30

【0339】

(R) - 2, 6 - ジメチル - ノン - 2 - ene 98

0 の THF (800 mL) 中の (S) - シトロネリル・プロマイド (50 g、0.228 mol) に LiCl (4.3 g)、続いて CuCl_2 (6.8 g) が加えられた。30分後、メチル塩化マグネシウム (THF 中の 3 M 溶液で 152 mL、Aldrich) が加えられ、溶液は室温まで温められた。10時間後、溶液は 0 に冷却され、塩化アンモニウムの飽和水溶液が注意深く加えられた。生じた 2 つの層が分離され、水性相はエーテルで抽出された。有機相の全体は乾燥され (MgSO_4)、濃縮されて、オイルが得られた。32.6 g、93%。それ以上精製せずに使用された。

40

【化106】

^{13}C NMR (100 MHz; CDCl_3) 131.13, 125.28, 39.50, 37.35, 32.35, 25.92, 25.77, 20.31, 19.74, 17.81, 14.60.

【0340】

50

(R) - 4 - メチル - ヘプタン酸 99

アセトン (433 mL) 中のアルケン 98 (20 g, 0.13 mol) に、 H_2SO_4 (33 mL) / H_2O (146 mL) 中の CrO_3 (39 g, 0.39 mol) の溶液が 50 分間にわたって加えられた。6 時間後、 H_2SO_4 (22 mL) / H_2O (100 mL) 中の CrO_3 (26 g, 0.26 mol) がさらに加えられた。12 時間後、溶液は食塩水で希釈され、溶液はエーテルで抽出された。有機相の全体は乾燥され ($MgSO_4$)、濃縮された。フラッシュ・クロマトグラフィー (6 : 1 から 2 : 1 ヘキサン / EtOAc の勾配) によって生成物 99 がオイルとして得られた。12.1 g, 65% . MS m/z (相対強度) : 143 [M - H, 100%] .

【0341】

(4R, 5S) - 4 - メチル - 3 - ((R) - 4 - メチル - ヘプタノイル) - 5 - フェニル - オキサゾリジン - 2 - one 100

0 の THF (500 mL) 中の酸 99 (19 g, 0.132 mol) とトリエチルアミン (49.9 g, 0.494 mol) にトイメチルアセチルクロライド (20 g, 0.17 mol) が加えられた。1 時間後、LiCl (7.1 g, 0.17 mol) が加えられ、続いてオキサゾリジノン (30 g, 0.17 mol) が加えられた。混合物歯質音まで温められ、16 時間後、濾過によって濾液が取り出され、溶液が減圧下で濃縮された。フラッシュ・クロマトグラフィー (7 : 1 ヘキサン / EtOAc) によって生成物 100 がオイルとして得られた。31.5 g, 79% . [] D = 5.5 (c 1 in $CHCl_3$) . MS m/z (相対強度) : 304 [M + H, 100%] .

【0342】

(3S, 5R) - 5 - メチル - 3 - ((4R, 5S) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - オキサゾリジン - 3 - カルボニル) - オクタン酸 tert - ブチル・エステル 101

- 50 の THF (200 mL) 中のオキサゾリジノン 100 (12.1 g, 0.04 mol) に NaHMDS (THF 中の 1 M 溶液で 48 mL) が加えられた。30 後、t - ブチルプロモアセテート (15.6 g, 0.08 mol) が加えられた。溶液は - 50 で 4 時間攪拌された後、室温まで温められた。16 時間後、塩化アンモニウムの飽和水溶液が加えられ、2 つの層が分離された。水性相はエーテルで抽出され、有機層全体が乾燥され ($MgSO_4$)、濃縮された。フラッシュ・クロマトグラフィー (9 : 1 ヘキサン / EtOAc) によって生成物 101 が白色固体として得られた。12 g, 72% . [] D = 30.2 (c 1 in $CHCl_3$) .

【化107】

^{13}C NMR (100 MHz;

$CDCl_3$) 176.47, 171.24, 152.72, 133.63, 128.87, 125.86, 80.85, 78.88, 55.34, 39.98, 38.77, 38.15, 37.58, 30.60, 28.23, 20.38, 20.13, 14.50, 14.28.

【0343】

(S) - 2 - ((R) - 2 - メチル - ペンチル) - コハク酸 4 - tert - ブチル・エステル 102

H_2O (73 mL) と THF (244 mL) 中のエステル 101 (10.8 g, 0.025 mol) に予め混合された LiOH (0.8 M 溶液で 51.2 mL) と H_2O_2 (30% 溶液で 14.6 mL) が加えられた。4 時間後、さらに 12.8 mL の LiOH (0.8 M 溶液) と 3.65 mL の H_2O_2 (30% 溶液) が加えられた。30 分後、亜硫酸水素

10

20

30

40

50

ナトリウム (7 g)、亜硫酸ナトリウム (13 g) 及び水 (60 mL) が加えられ、続いてヘキサン (100 mL) とエーテル (100 mL) が加えられた。2つの層が分離され、水性層はエーテルで抽出された。有機相の全体がオイルに濃縮され、それがヘプタン (300 mL) に溶解された。生じた固体を濾過して除き、濾液が乾燥され (MgSO_4)、濃縮されて、オイル (6 g、93%) が得られ、それはそれ以上精製されずに使用された。MS、m/z (相対強度) : 257 [M+H, 100%] .

【0344】

(3S, 5R) - 3 - ヒドロキシメチル - 5 - メチル - オクタン酸 tert - ブチル・エステル 103

0 の THF (100 mL) 中の酸 102 (3.68 g、0.014 mol) に、BH 10
3 · Me₂ (THF 中の 2 M 溶液で 36 mL、Aldrich) が加えられ、その後溶液は室温まで温められた。15時間後、溶液に氷が (泡立ちを抑制するように) 注意深く加えられ、続いて食塩水が加えられた。溶液はエーテルで抽出され、有機層全体が乾燥され (MgSO_4)、減圧下で濃縮された。フラッシュ・クロマトグラフィー (4 : 1 ヘキサン / EtOAc) によってアルコール 103 がオイルとして得られた (2.0 g、59%) .

【化108】

^{13}C NMR (100 MHz; CDCl_3) 173.56,

80.85, 65.91, 39.74, 39.20, 38.90, 35.65, 29.99, 28.31, 20.18, 19.99, 14.56.

20

【0345】

(3S, 5R) - 5 - メチル - 3 - (トルエン - 4 - スルフォニルオキシメチル) - オクタン酸 tert - ブチル・エステル 104

室温の CH_2Cl_2 (40 mL) 中のアルコール 103 (1.98 g、8.1 mmol) に、トリエチルアミン (2.4 g、0.024 mol)、DMA P (20 mg)、及び塩 30
化トシル (2.3 g、0.012 mol) が加えられた。14時間後、1 N HCl が加えられ、2つの層が分離された。水性相はエーテルで抽出され、有機層全体が乾燥され (MgSO_4)、濃縮された。フラッシュ・クロマトグラフィー (95% ヘキサン / EtOAc) によってトシレート 104 がオイルとして得られた (2.94 g、91%) .

【化109】

^{13}C NMR (100 MHz;

CDCl_3) 171.60, 144.92, 133.07, 130.02, 128.12, 80.80, 72.15, 39.73, 38.09,

37.89, 32.67, 29.71, 28.22, 21.83, 20.10, 19.54, 14.49.

40

【0346】

(3S, 5R) - 3 - アジドメチル - 5 - メチル - オクタン酸 tert - ブチル・エステル 105

トシレート 104 (2.92 g、7.3 mmol) とアジ化ナトリウム (1.43 g、0.02 mol) が DMSO (30 mL) 中で ~ 50 に温められた。2時間後、溶液は室温まで冷却され、水で希釈された。溶液はエーテルで抽出され、有機層全体が乾燥され (MgSO_4)、濃縮されて、オイル 1.54 g、79% が得られた。さらにフラッシュ 50

・クロマトグラフィー（95%ヘキサン/EtOAc）によってさらに精製してオイルが得られた。[α]_D = -8.3 (c 1 in CHCl₃) .

【化110】

¹³C NMR (100 MHz; CDCl₃) 172.01,
80.73, 54.89, 39.73, 39.46, 39.00, 33.40, 29.85, 28.30, 20.15, 19.82, 14.52.

10

【0347】

(S)-4-(R)-2-メチル-ペンチル)-ピロリジン-2-one 107 と
(3S, 5R)-3-アミノメチル-5-メチル-オクタン酸 tert-ブチル・エステル 106

アジ化物105が5% Pd/Cによって処理され、水素雰囲気中で20時間振とうされた後、さらに200mgの5% Pd/Cが加えられた。6時間後、濾液を濃縮してオイルが得られ、¹H NMRによってこれは第一級アミン106とラクタム107の混合物(1.75g)であることが分かり、これはそれ以上精製せずに使用された。

【0348】

実施例17 (3S, 5R)-3-アミノメチル-5-メチル-オクタン酸塩酸塩

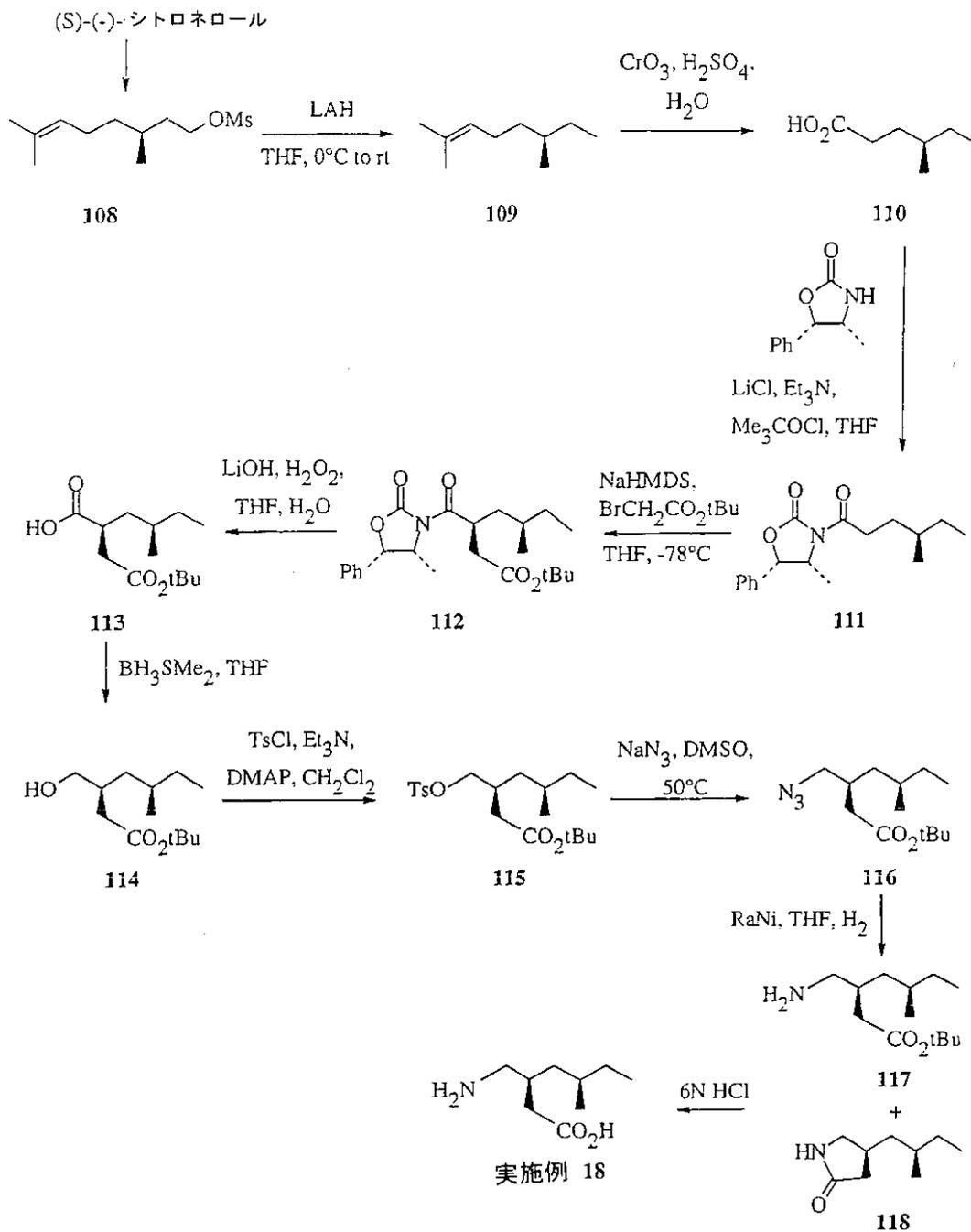
アミン106とラクタム107の混合物(1.74g)が3N HCl(40mL)で処理され、溶液は50℃で4時間温められた後、室温まで冷却された。12時間後、溶液は濃縮され、残留物は酢酸エチルから再結晶化されてアミノ酸が白色固体605mgとして得られた。MS、m/z(相対強度): 188[M+H, 100%]。C₁₀H₂₁N₁O₂の分析、計算値: C、53.68; H、9.91; N、6.26。実測値: C、53.83; H、10.12; N、6.07。

20

【0349】

実施例18: (3S, 5R)-3-アミノメチル-5-メチル-ヘプタン酸の合成

【化 1 1 1】



10

20

30

40

【0350】

メタンスルホン酸 (S) - 3, 7 - ジメチル - オクト - 6 - enyl エステル 108
 0 の CH₂Cl₂ (800 mL) 中の S - (-) - シトロネロール (42.8 g、0.274 mol) とトリエチルアミン (91 mL、0.657 mol) に、CH₂Cl₂ (200 mL) 中の塩化メタンスルホニル (26 mL、0.329 mol) が加えられた。0
 で 2 時間おいた後、溶液は 1 N HCl で、次いで食塩水で洗浄された。有機相は乾燥され (MgSO₄)、濃縮されて、オイル (60.5 g、94%) が得られ、それ以上精製せずに使用された。

【化 1 1 2】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) 5.05 (1H, m), 4.2 (2H, m), 2.95 (3H, s),
1.98 (2H, m), 1.75 (1H, m), 1.6 (3H, s), 1.5 (4H, m), 1.35 (2H, m), 1.2 (1H, m),
0.91 (3H, d, $J = 6.5$ Hz).

10

【0 3 5 1】

(R) - 2, 6 - ジメチル - オクト - 2 - ene 1 0 9

0 の THF (1 L) 中のアルケン 1 0 8 (6 0 g、0 . 2 5 6 mol) に、水素化リチウム・アルミニウム (3 . 8 g、0 . 1 2 8 mol) が加えられた。7 時間後、さらに 3 . 8 g の水素化リチウム・アルミニウムが加えられ、溶液は室温に温められた。1 8 時間後、さらに 3 . 8 g の水素化リチウム・アルミニウムが加えられた。さらに 2 1 時間後、1 N クエン酸によって反応が注意深く停止され、溶液はさらに食塩水で希釈された。生じた 2 つの層は分離され、有機相は乾燥され (MgSO_4)、濃縮されてオイルが得られ、それはそれ以上精製せずに使用された。MS、 m/z 139 (M - H、100%) .

20

【0 3 5 2】

(R) - 4 - メチル - ヘキサン酸 1 1 0

(R) - 4 - メチル - ヘプタン酸 9 9 の合成と同様な手順を用いてこの酸がオイルとして得られた (9 . 3 g、56%)。MS、 m/z (相対強度) 129 (M - H、100%) .

【0 3 5 3】

(4R, 5S) - 4 - メチル - 3 - ((R) - 4 - メチル - ヘキサノイル) - 5 - フェニル - オキサゾリジン - 2 - one 1 1 1

(4R, 5S) - 4 - メチル - 3 - ((R) - 4 - メチル - ヘプタノイル) - 5 - フェニル - オキサゾリジン - 2 - one 1 0 0 の合成と同様な手順を用いて、オキサゾリジノン 1 1 1 がオイルとして得られた (35 . 7 g、95%)。MS、 m/z (相対強度) : 290 (M + H、100%) .

30

【0 3 5 4】

(3S, 5R) - 5 - メチル - 3 - [1 - ((4R, 5S) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - オキサゾリジン - 3 - yl) - メタノイル] - ヘプタン酸 tert - ブチル・エステル 1 1 2

(3S, 5R) - 5 - メチル - 3 - ((4R, 5S) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - オキサゾリジン - 3 - カルボニル) - オクタン酸 tert - ブチル・エステル 1 0 1 の調製と同様な手順に従って 1 1 2 がオイルとして得られた (7 . 4 8 g、31%) .

40

【0 3 5 5】

(S) - 2 - ((R) - 2 - メチル - ブチル) - コハク酸 4 - tert - ブチル・エステル 1 1 3

0 の H_2O (53 mL) と THF (176 mL) 中のエステル 1 1 2 (7 . 2 6 g、0 . 0 1 8 mol) に、LiOH (0 . 8 M 溶液で 37 mL) と H_2O_2 (30% 溶液で 10 . 5 7 mL) の予め混合された溶液が加えられ、溶液は室温に温められた。2 時間後、亜硫酸水素ナトリウム (7 g)、亜硫酸ナトリウム (13 g)、及び水 (60 mL) が加えられ、2 つの層が分離され、水性層はエーテルで抽出された。有機相全体が濃縮されてオイルとなり、それがヘプタン (200 mL) に溶解された。生じた固体を濾過して除き、濾液が乾燥され (MgSO_4)、濃縮されてオイル (4 . 4 g) が得られ、それはそれ

50

以上精製せずに使用された。

【0356】

(3S, 5R) - 3 - ヒドロキシメチル - 5 - メチル - ヘプタン酸 tert - ブチル・エステル 114

(3S, 5R) - 3 - ヒドロキシメチル - 5 - メチル - オクタン酸 tert - ブチル・エステル 103 の調製と同様な手順を用いて、アルコール 114 がオイル (2.68 g、69%) として得られた。MS、m/z (相対強度) : 216 [89%]、174 (M - (CH₃)₃C、100%)。

【0357】

(3S, 5R) - 5 - メチル - 3 - (トルエン - 4 - スルフォニルオキシメチル) - ヘプタン酸 tert - ブチル・エステル 115

0 の CH₂Cl₂ (140 mL) 中のアルコール 114 (2.53 g、0.011 mol) に、ピリジン (2.6 g、0.033 mol)、DMAP (100 mg)、及び塩化トシル (5.15 g、0.016 mol) が加えられ、溶液は室温に 3.5 時間温められ、その後さらに DMAP と TsCl (3.15 g) が加えられた。14 時間後、1 N HCl が加えられ、2 つの層が分離された。有機相は食塩水で洗浄された後、乾燥され (MgSO₄)、濃縮された。フラッシュ・クロマトグラフィー (95% から 86% までのヘキサン/EtOAc) によってトシレート 115 がオイルとして得られた (1.53 g、36%)。¹³C NMR (100 MHz; CDCl₃) 130.03, 128.12, 72.18, 37.89, 37.71, 32.67, 31.49, 29.88, 28.22, 21.83, 19.07, 11.37。

【0358】

(3S, 5R) - 3 - アジドメチル - 5 - メチル - ヘプタン酸 tert - ブチル・エステル 116

(3S, 5R) - 3 - アジドメチル - 5 - メチル - オクタン酸 tert - ブチル・エステル 105 の調製と同様な手順を用いて、オイル 0.956 g、97% が得られた。MS、m/z (相対強度) : 228 (M - N₂、80%)。

【0359】

(S) - 4 - ((R) - 2 - メチル - ブチル) - ピロリジン - 2 - one 118 と (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ヘプタン酸 tert - ブチル・エステル 117

アジ化物 116 (689 mg) が THF (20 mL) 中の 20% Pd/C (90 mg) で処理され、水素雰囲気下で 36 時間振とうされた。触媒が濾過によって除去され、得られたオイルはそれ以上精製せずに用いられた。

【0360】

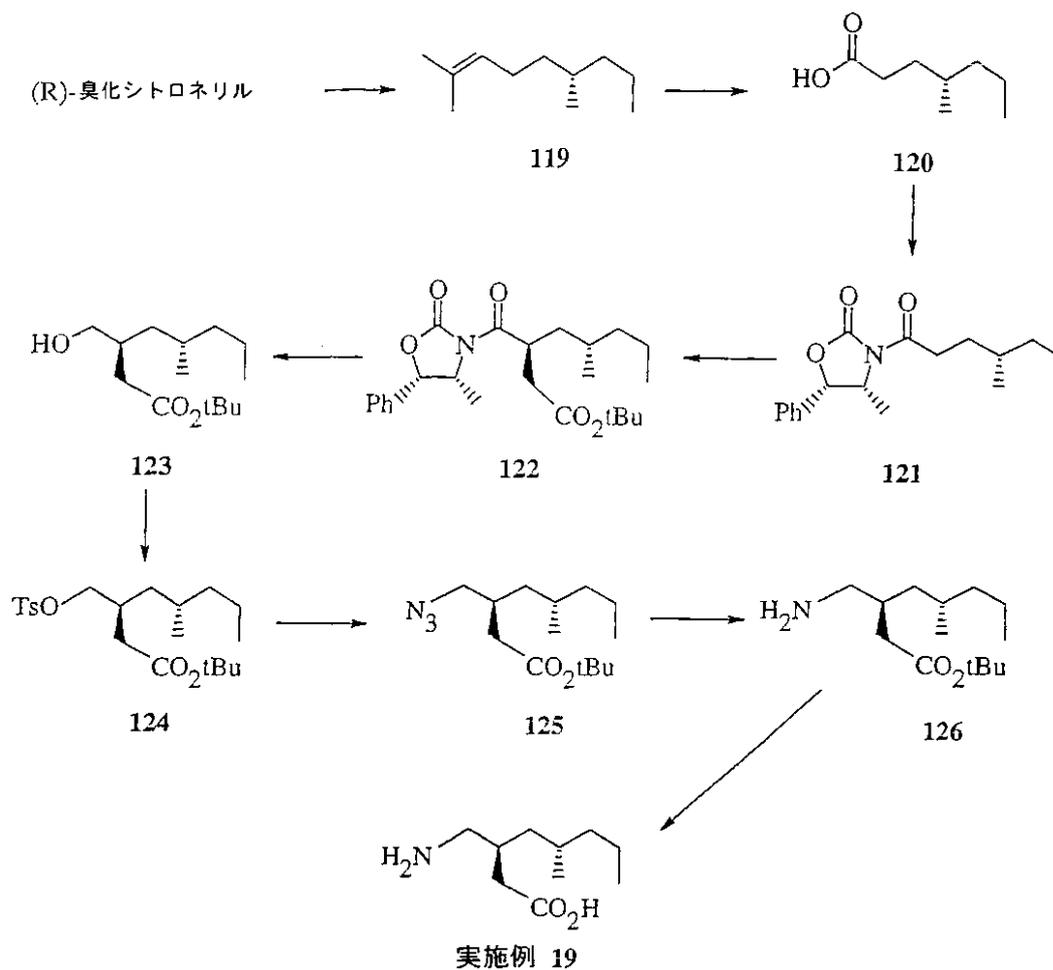
実施例 18 (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ヘプタン酸

アミン 117 とラクタム 118 の混合物が 6 N HCl で処理され、溶液は 50 に 17 時間温められた後、室温に冷却されて濃縮された。得られたオイルは、5% 水酸化アンモニウムを用いるイオン交換クロマトグラフィー (Dowex、強酸性樹脂) にかけてクリーム状の固体が得られ、それをメタノール/酢酸エチルから再結晶化して (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ヘプタン酸、実施例 10, が得られた。MS、m/z (相対強度) : 174 (M + H、100%)。C₁₉H₁₉N₁O₂ の分析、計算値; C、62.39; H、11.05; N、8.08; 実測値; C、62.23; H、11.33; N、7.89。

【0361】

実施例 19 : (3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - オクタン酸の合成

【化 1 1 3】



10

20

30

【0362】

(S)-2,6-ジメチル-ノン-2-ene 119

CuCl₂ (5.36 g, 39.7 mmol) と LiCl (3.36 g, 80.0 mmol) が無水 THF (40 mL) 中で 15 分間一緒に撹拌された。得られた溶液は、0 °C で窒素雰囲気下において、メチルマグネシウム・クロリド、THF (168 mL) 中 3.0 M、に加えられ、その温度で 15 分間撹拌された。反応懸濁液に、THF (100 mL) 中の (R)-(-)-シトロネリル・プロマイド (55.16 g, 251.8 mmol) がゆっくりと加えられ、撹拌はさらに 1 時間続けられた。混合物は 0 °C に冷却され、塩化アンモニウムの飽和溶液によって反応が停止された。次に、懸濁液はエーテルに抽出され、水で洗浄され、MgSO₄ 上で乾燥された。溶液は減圧下で濃縮されて 36.3 g; 94% の (S)-2,6-ジメチル-ノン-2-ene がオイルとして得られた。MS、m/z (相対強度): 153 [M-1H, 100%], 194 (M-1H+CH₃CN, 45%)。

40

【0363】

(S)-4-メチル-ヘプタン酸 120

0 °C のアセトン (1 L) 中の (S)-2,6-ジメチル-ノン-2-ene 119 (39.0 g, 253.2 mmol) に、Jones 試薬 (2.7 M, 600 mL) が一滴ずつ 1.5 時間にわたって加えられ、室温で 18 時間撹拌された。反応混合物は、Na₂SO₄ の飽和溶液に注がれ、エーテルに抽出された。それは食塩水で洗浄され、真空中で濃縮され

50

た。オイル状の残留物はメタノール (70 mL) と 1 M NaOH (700 mL) に溶解され、30 分間攪拌された。水性溶液は CH_2Cl_2 で洗浄され、10% HCl で酸性化され、 CH_2Cl_2 に抽出された。溶液は、 MgSO_4 上で乾燥され、乾燥まで濃縮されて、24.22 g; 66% の (S) - 4 - メチル - ヘプタン酸がオイルとして得られた。MS、m/z (相対強度) : 143 (M - 1H、100%) .

【0364】

(4R, 5S) - 4 - メチル - 3 - ((S) - 4 - メチル - ヘプタノイル) - 5 - フェニル - オキサゾリジン - 2 - one 121

(4R, 5S) - 4 - メチル - 3 - ((R) - 4 - メチル - ヘプタノイル) - 5 - フェニル - オキサゾリジン - 2 - one 100 の調製と同様な手順を用いて、(4R, 5S) - 4 - メチル - 3 - ((S) - 4 - メチル - ヘプタノイル) - 5 - フェニル - オキサゾリジン - 2 - one 121、6.2 g; 80.0%、がオイルとして得られた。MS、m/z (相対強度) : 304 (M + 1H、90%)、305 [M + 1H + CH_3CN 、60%] .

10

【0365】

(3S, 5S) - 5 - メチル - 3 - ((4R, 5S) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - オキサゾリジン - 3 - カルボニル) - オクタン酸 tert - ブチル・エステル 122 .

ヘキサン中の 1.6 M の n - BuLi (18.0 mL、30.1 mmol) が、無水 THF (50 mL) 中のジイソプロピルアミン (4.6 mL、32.6 mmol) に一滴ずつ、-5 で窒素の下で加えられ、その間温度は 0 より低く保たれた。混合物は -5 で 20 分間攪拌され、その後 -78 に冷却された。無水 THF (12 mL) 中の 121 (7.6 g、25.1 mmol) が LDA 溶液に加えられ、-78 で 30 分間攪拌された。反応物に t - ブチルプロモ・アセテート (4.8 mL、32.6 mmol) が加えられ、-78 での攪拌が 2 時間続けられた。室温まで温められた後、攪拌がさらに 18 時間続けられた。反応は、 NaH_2PO_4 の飽和溶液によって停止され、酢酸エチルに抽出され、 MgSO_4 上で乾燥された。溶液は濃縮されて固体残留物が得られ、それが熱いヘキサンに溶解された。ヘキサン溶液は室温まで冷却された後、さらにアイス・バスで冷却された。生じた沈殿を集め、空気乾燥させて 122 がふわふわした白色固体として得られた。4.3 g; 41% . MS、m/z (相対強度) : 362 (M - C (CH_3)₃ + 1H、100%)、418 (M + 1H、20%) .

20

30

【0366】

(S) - 2 - ((S) - 2 - メチル - ベンチル) - コハク酸 4 - tert - ブチル・エステル と (3S, 5S) - 3 - ヒドロキシメチル - 5 - メチル - オクタン酸 tert - ブチル・エステル 123

0 の THF (203.0 mL) と水 (61.0 mL) の混合物中のエステル 122 に、30% H_2O_2 (12.2 mL) と LiOH (0.8 M、42.7 mL) の予め混合された溶液が加えられた。得られた溶液は 0 で 4 時間攪拌された。反応物に亜硫酸水素ナトリウム (7 g)、亜硫酸ナトリウム (13 g) 及び水 (60 mL) が加えられた。エーテル/ヘキサンの 1 : 1 混合物が加えられ、有機相が分離された。水性相はエーテルで抽出され、有機抽出物の全体が MgSO_4 上で乾燥され、真空中で濃縮された。残留物はヘプタンに溶解され、5 分間攪拌された。生じた沈殿が濾過され、濾液が乾燥まで濃縮されてオイルが得られた。

40

【0367】

(3S, 5S) - 3 - ヒドロキシメチル - 5 - メチル - オクタン酸 tert - ブチル・エステル 123

(3S, 5R) - 3 - ヒドロキシメチル - 5 - メチル - オクタン酸 tert - ブチル・エステル 103 の調製と同様な手順に従って、123 がオイルとして得られた。4.0 g; 76.0% . MS、m/z (相対強度) : 230 [M - C (CH_3)₃ + 1H + CH_3CN 、100%]、189 [M - C (CH_3)₃ + 1H、70%] .

50

【0368】

(3S, 5S) - 5 - メチル - 3 - (トルエン - 4 - スルフォニルオキシメチル) - オクタン酸 tert - ブチル・エステル 124

(3S, 5R) - 5 - メチル - 3 - (トルエン - 4 - スルフォニルオキシメチル) - オクタン酸 tert - ブチル・エステル 104 の調製と同様な手順に従って、6.9 g の 124 が得られた。MS、m/z (相対強度) : 343 [M - C(CH₃)₃ + 1H, 70%], 384 [M - C(CH₃)₃ + 1H + CH₃CN, 100%].

【0369】

(3S, 5S) - 3 - アジドメチル - 5 - メチル - ヘプタン酸 tert - ブチル・エステル 125

(3S, 5R) - 3 - アジドメチル - 5 - メチル - オクタン酸 tert - ブチル・エステル 105 の調製と同様な手順に従って、2.9 g ; 66% の 125 がオイルとして得られた。MS、m/z (相対強度) : 212 [M - C(CH₃)₃ - 1H, 45%].

【0370】

(3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - オクタン酸 tert - ブチル・エステル 126

メタノール (50.0 mL) 中の 125 (2.8 g, 10.4 mmol) と 10% Pd/C (1.0 g) の混合物が、41PSI で 96 時間水素添加された。溶液は濾過されて 1.7 g の粗 126 が得られ、それ以上精製せずに次のステップで用いられた。MS、m/z (相対強度) : 244 [M + 1H, 100%], 285 [M + 1H + CH₃CN, 25%].

【0371】

実施例 19 (3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - オクタン酸

実施例 18 (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ヘプタン酸の調製と同様な手順に従って、実施例 19 が得られた。380 mg ; 29.0%.

【化114】

¹H NMR (CD₃OD) δ 2.90 (dd, J = 3.9, 8.8 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 7.6, 5.1 Hz, 1H), 2.40 (dd, J = 3.2, 12.51 Hz, 1H), 2.20 (dd, J = 8.8, 6.8 Hz, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.30 (m, 3H), 1.10 (m, 2H), 0.85 (m, 6H); MS, m/z (相対強度) : 187 [M+1H, 100%], 211 [M+1H+CH₃CN, 30%].

【0372】

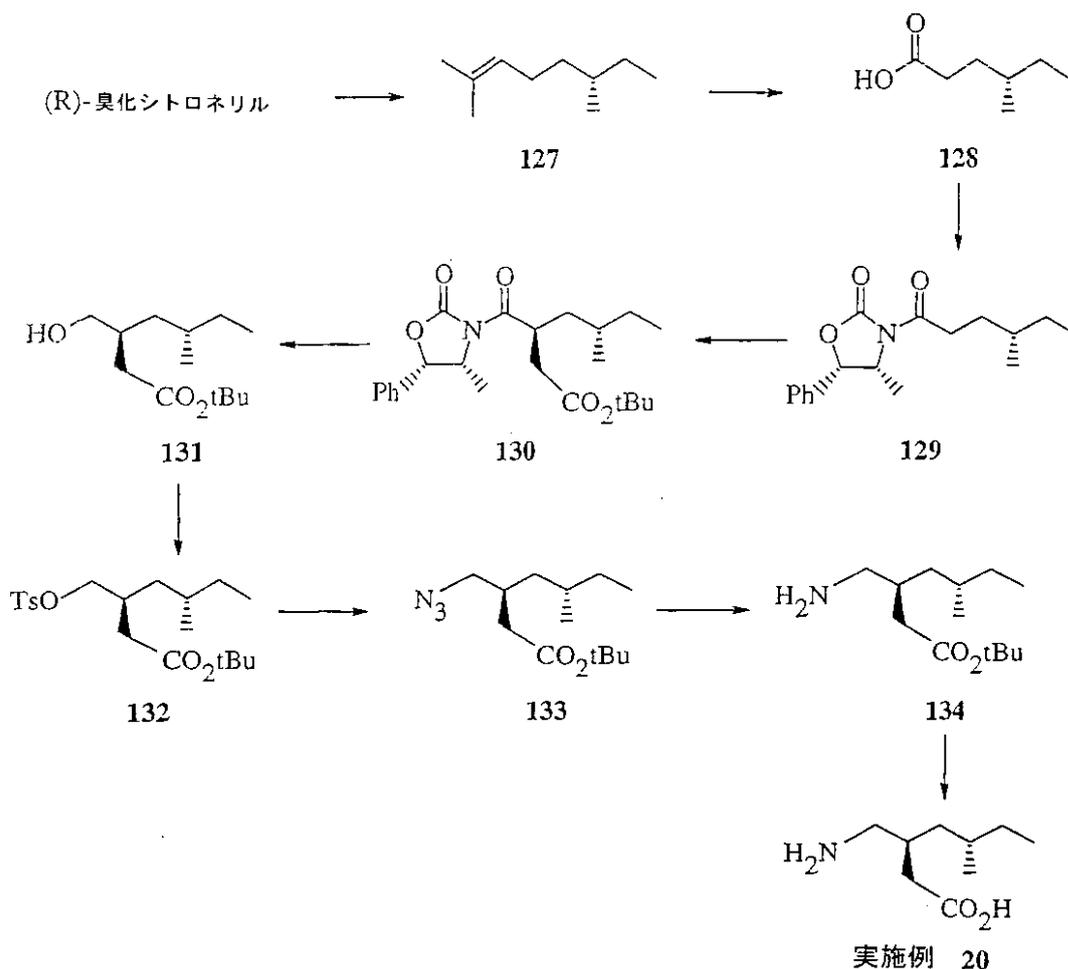
実施例 20 : (3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ヘプタン酸の合成

10

20

30

【化 1 1 5】



10

20

30

【0373】

(S)-2,6-ジメチル-オクト-2-ene 127

(R)-()-シトロネリル・プロマイド (49.1 g, 224.2 mmol) が一滴ずつ、0 の THF 中で 1 M の LAH (336 mL, 336 mmol) に 45 分間にわたって加えられた。攪拌は 0 でさらに 4 時間続けられた。反応は、塩化アンモニウムの飽和溶液によってゆっくりと停止され、続いてエーテル (100 mL) が加えられた。生じた白色のスラリーは濾過され、濾液は $MgSO_4$ 上で乾燥された。減圧下で溶液が濃縮されて 26.2 g; 83% の 127 がオイルとして得られた。MS、 m/z (相対強度) : 180 [M - 1H + CH_3CN , 100%], 139 [M - 1H, 90%].

40

(S)-4-メチル-ヘキサノ酸 128

化合物 120 を調製するのに用いたと同様な手順を用いて 15.9 g の 128 がオイルとして得られた。MS、 m/z (相対強度) : 129 [M - 1H, 100%], 170 [M - 1H + CH_3CN , 70%].

【0374】

(4R, 5S)-4-メチル-3-((S)-4-メチル-ヘキサノイル)-5-フェニル-オキサゾリジン-2-one 129

(4R, 5S)-4-メチル-3-((S)-4-メチル-ヘプタノイル)-5-フェニル-オキサゾリジン-2-one 121 を調製するのに用いたと同様な手順を用いて、35.0 g の粗 (4R, 5S)-4-メチル-3-((S)-4-メチル-ヘキサノイ

50

ル) - 5 - フェニル - オキサゾリジン - 2 - one 129 がオイルとして得られた。それはそれ以上精製せずに次のステップで用いられた。MS、 m/z (相対強度) : 290 [M+1H, 100%], 331 [M+1H+CH₃CN, 20%].

【0375】

(3S, 5S) - 5 - メチル - 3 - ((4R, 5S) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - オキサゾリジン - 3 - カルボニル) - ヘプタン酸 tert - ブチル・エステル 130

【0376】

(3S, 5S) - 5 - メチル - 3 - ((4R, 5S) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - オキサゾリジン - 3 - カルボニル) - オクタン酸 tert - ブチル・エステル 122 を調製するのに用いたと同様な手順を用いて、4.6.0g、25.4%の130 が白色固体として得られた。MS、 m/z (相対強度) :

【化116】

348 [M-C(CH₃)₃+1H, 100%], 443 [M-1H+CH₃CN, 100%],

402 [M-1H, 55%], 404 [M+1H, 45%].

20

【0377】

(3S, 5S) - 3 - ヒドロキシメチル - 5 - メチル - ヘプタン酸 tert - ブチル・エステル 131

(3S, 5S) - 3 - ヒドロキシメチル - 5 - メチル - オクタン酸 tert - ブチル・エステル 123 を調製するのに用いたと同様な手順を用いて、1.2g、52.1%の131 がオイルとして得られた。MS、 m/z (相対強度) :

【化117】

30

175 [M-C(CH₃)₃+1H, 100%], 173 [M-

C(CH₃)₃-1H, 100%], 216 [M-C(CH₃)₃+1H+CH₃CN, 95%].

【0378】

(3S, 5S) - 5 - メチル - 3 - (トルエン - 4 - スルフォニルオキシメチル) - ヘプタン酸 tert - ブチル・エステル 132

40

(3S, 5R) - 5 - メチル - 3 - (トルエン - 4 - スルフォニルオキシメチル) - オクタン酸 tert - ブチル・エステル 104 の調製と同様な手順に従って、2.1gの132 がオイルとして得られた。生成物はそれ以上精製せずに次のステップで用いられた。MS、 m/z (相対強度) : 329 [M-C(CH₃)₃+1H, 85%], 370 [M-C(CH₃)₃+1H+CH₃CN, 65%].

【0379】

(3S, 5S) - 3 - アジドメチル - 5 - メチル - ヘプタン酸 tert - ブチル・エステル 133

(3S, 5R) - 3 - アジドメチル - 5 - メチル - オクタン酸 tert - ブチル・エステル 105 の調製と同様な手順に従って0.76g、54.0%の133 がオイルとし

50

て得られた。MS、 m/z (相対強度) : 198 [M - C(CH₃)₃ + 1H, 100%].
【0380】

(3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ヘプタン酸 tert - ブチル・エステル 134

(3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - オクタン酸 tert - ブチル・エステル 126 の調製と同様な手順に従って 0.62 g の 134 がオイルとして得られた。

生成物はそれ以上精製せずに次のステップで用いられた。MS、 m/z (相対強度) : 230 [M + 1H, 100%], 271 [M + 1H + CH₃CN, 45%].

実施例 20 (3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ヘプタン酸

実施例 19 で用いたと同様な手順を用いて、(3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 5 -
メチル - ヘプタン酸 (0.3 g, 65.1%) が白色固体として得られた。

10

【化118】

¹H NMR

(CD₃OD) δ 2.80-3.00 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.20 (dd, $J = 8.2, 7.1$ Hz, 1H),

2.05 (m, 1H), 1.30-1.50 (m, 3H), 1.00-1.20 (m, 2H), 0.9 (m, 6H); MS, m/z

(相対強度) : 187 [M+1H, 100%], 211 [M+1H+CH₃CN, 30%]. MS, m/z

20

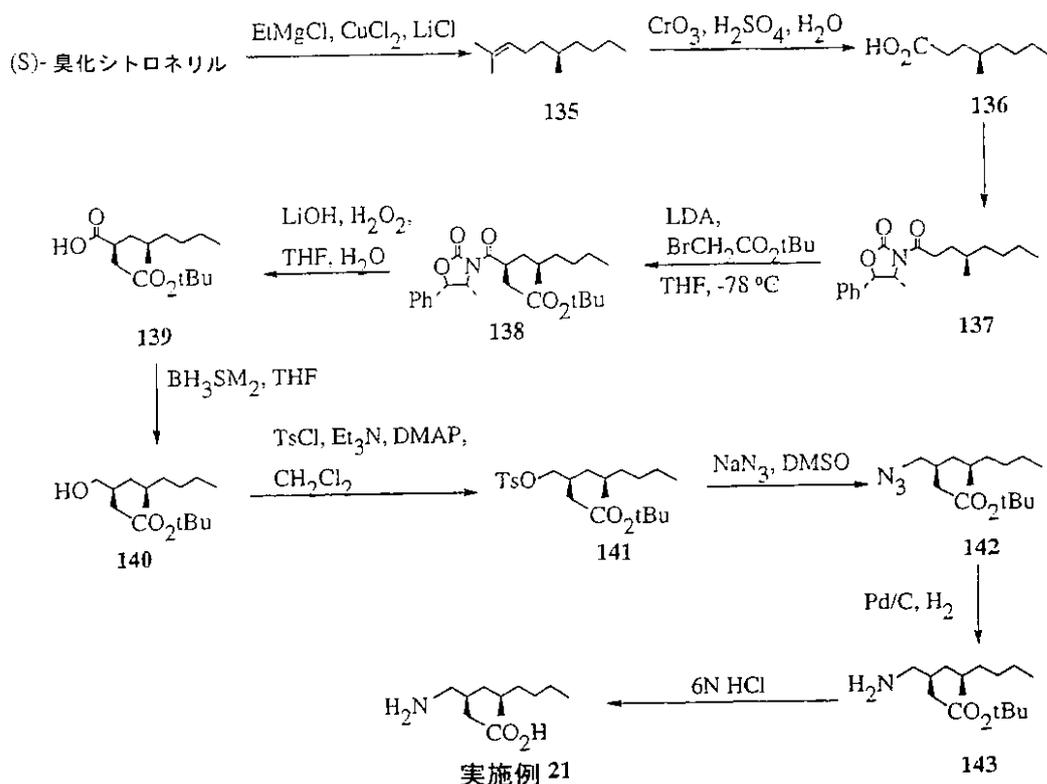
(相対強度) : 174 [M+1H, 100%], 172 [M-1H, 100%],

215 [M+1H+CH₃CN, 20%].

【0381】

実施例 21 : (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ノナン酸

【化 1 1 9】



10

20

(R) - 4 - メチル - オクタン酸 136

塩化リチウム (0.39 g、9.12 mmol) と塩化銅 (I) (0.61 g、4.56 mmol) が周囲温度の 45 mL の THF 中で一緒にされ、15 分間攪拌された後、0 に冷却され、その時点でエチル臭化マグネシウム (THF 中の 1 M 溶液、45 mL、45 mmol) が加えられた。(S) - シトロネリル・プロマイド (5.0 g、22.8 mmol) が一滴ずつ加えられ、溶液はゆっくりと周囲温度に温められ一晩攪拌された。反応は、飽和 NH₄Cl (aq) を慎重に加えて停止され、Et₂O 及び飽和 NH₄Cl (aq) と共に 30 分間攪拌された。相が分離され、有機相は乾燥され (MgSO₄)、濃縮された。粗生成物が精製されずに使用された。

30

【0382】

0 の 50 mL のアセトン中のアルケン 135 (3.8 g、22.8 mmol) の溶液に、Jones 試薬 (H₂SO₄ (aq) 中で 2.7 M、40 mL、108 mmol) が加えられ、溶液はゆっくりと周囲温度に温められ一晩攪拌された。混合物は Et₂O と H₂O の間で分配され、相が分離され、有機相は食塩水で洗浄され、乾燥され (MgSO₄)、濃縮された。残留物がフラッシュ・クロマトグラフィー (8 : 1 ヘキサン / EtOAc) によって精製されて、2.14 g (59%) の酸 136 が無色のオイルとして得られた; LRMS : m/z 156.9 (M⁺); ¹H NMR (CDCl₃); 2.33 (m, 2H)、1.66 (m, 1H)、1.43 (m, 2H)、1.23 (m, 5H)、1.10 (m, 1H)、0.96 (m, 6H)。Jones 試薬は、2.67 g の CrO₃, 23 mL の H₂SO₄ を一緒にして、H₂O で 100 mL になるように希釈して調製された。

40

【0383】

(4R, 5S) - 4 - メチル - 3 - ((R) - 4 - メチル - オクタノイル) - 5 - フェニ

50

ル - オキサゾリジン - 2 - one 137

0 における 25 mL の CH_2Cl_2 中の酸 136 (2.14 g, 13.5 mmol) に、3 滴の DMF、続いてシュウ酸クロリド (1.42 mL, 16.2 mmol) が加えられ、ガスが激しく発生した。溶液はただちに周囲温度に温められ、30 分間攪拌され、濃縮された。一方、-78 で 40 mL の THF 中のオキサゾリジン (2.64 g, 14.9 mmol) の溶液に n - ブチル・リチウム (ヘキサン中の 1.6 M 溶液、9.3 mL, 14.9 mmol) が一滴ずつ加えられた。混合物を 10 分間攪拌され、その時点で 10 mL の THF 中の酸クロリドが一滴ずつ加えられた。反応物は -78 で 30 分間攪拌され、次に周囲温度にただちに温められ、sat. NH_4Cl で反応が停止された。混合物は Et_2O と sat. NH_4Cl (aq) の間で分配され、相が分離され、有機相が乾燥され (MgSO_4)、濃縮されて、3.2 g のオキサゾリジノン 137 が無色のオイルとして得られた。

10

【化 120】

 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.34 (m, 5H),5.64 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.73 (5重線, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.86 (m, 1H),

1.66 (m, 1H), 1.47 (m, 2H), 1.26 (m, 5H), 1.13 (m, 1H), 0.88 (m, 9H).

20

粗生成物はそれ以上精製せずに使用された。

【0384】

(3s, 5R) - 5 - メチル - 3 - ((4R, 5S) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - オキサゾリジン - 3 - カルボニル) ノナン酸 tert - ブチル・エステル 138 - 78 における 30 mL の THF 中のジイソプロピルアミン (1.8 mL, 12.6 mmol) の溶液に、n - ブチル・リチウム (ヘキサン中の 1.6 M 溶液、7.6 mL, 12.1 mmol) が加えられ、混合物は 10 分間攪拌され、その時点で 10 mL の THF 中のオキサゾリジノン (3.2 g, 10.1 mmol) が一滴ずつ加えられ、溶液は 30 分間攪拌され、-50 で t - ブチル・プロモアセテート (1.8 mL, 12.1 mmol) が一滴ずつ速やかに加えられ、混合物はゆっくりと 10 に 3 時間にわたって温められた。混合物は Et_2O と sat. NH_4Cl (aq) の間で分配され、相が分離され、有機相が乾燥され (MgSO_4)、濃縮された。残留物はフラッシュ・クロマトグラフィー (16 : 1 から 8 : 1 までのヘキサン : EtOAc) によって精製されて、2.65 g (61%) のエステル 138 が無色の結晶状の固体として得られた。

30

【化 1 2 1】

$[\alpha]_D^{23} +17.1$ ($c = 1.00$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.34 (m, 5H), 5.62 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.73 (5重線, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.29 (m, 1H), 2.67 (dd, $J = 9.8$, 16.4 Hz, 1H), 2.40 (dd, $J = 5.1$, 16.4 Hz, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.28 (m, 7H), 1.08 (m, 1H), 0.88 (m, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 176.45, 171.22, 152.71, 133.64, 128.86, 125.86, 80.83, 78.87, 55.33, 40.02, 38.21, 37.59, 36.31, 30.86, 29.29, 28.22, 23.14, 20.41, 14.36, 14.26.

10

$\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{NO}_5$ の分析、計算値：C、69.58；H、8.64；N、3.25；実測値；C、69.37；H、8.68；N、3.05。

【0385】

(S) - 2 - ((R) - 2 - メチル - ヘキシル) - コハク酸 4 - tert - ブチル・エステル 139 20

0 における 20 mL の THF 中のエステル 138 (2.65 g, 6.14 mmol) の溶液に、10 mL の H_2O 中の LiOH-水和物 (1.0 g, 23.8 mmol) と過酸化水素 (30 wt % 水溶液で 5.0 mL) の予め冷却された (0) 溶液が加えられた。混合物は、90 分間激しく攪拌された後、周囲温度に温められて 90 分間攪拌された。反応は 0 で 100 mL の 10 % NaHSO_3 (aq) を加えて停止され、 Et_2O によって抽出された。相が分離され、有機相は食塩水で洗浄され、乾燥され (MgSO_4)、濃縮され多。粗生成物 139 は精製されずに使用された。

【0386】

(3S, 5R) - 3 - ヒドロキシメチル - 5 - メチル - ノナン酸 - tert - ブチル・エステル 140 30

0 における 30 mL の THF 中の粗酸 139 (6.14 mmol) に、ボラン硫化ジメチル錯体 (THF 中の 2.0 M 溶液、4.6 mL, 9.2 mmol) が加えられ、混合物はゆっくりと周囲温度まで一晩温められた。さらに、酸が完全に消費されるまで、追加の $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ が (約 5 mL) 加えられた。反応は MeOH を加えて停止され、 Et_2O と sat. NaHCO_3 (aq) の間で分配された。相が分離され、有機相が食塩水で洗浄され、乾燥され (MgSO_4)、濃縮されて、アルコール 140 が得られた。

【化 1 2 2】

40

LRMS: m/z 226.1; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 3.63 (dd, $J = 11.0$, 4.2 Hz, 1H), 3.42 (dd, $J = 11.0$, 6.8 Hz, 1H), 2.30 (dd, $J = 14.9$, 7.6 Hz, 1H), 2.20 (dd, $J = 14.9$, 5.6 Hz, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.24 (m, 6H), 1.02 (m, 2H), 0.85 (m, 6H).

【0387】

50

(3S, 5R) - 5 - メチル - 3 - (トルエン - 4 - スルフォニルオキシメチル) - ノナン酸 - tert - ブチル・エステル 141

0 における 30 mL の CH_2Cl_2 中のアルコール 140 (6.14 mmol) に、DMAP (0.1 g)、p - トルエンスルフォニル・クロリド (1.37 g、7.2 mmol) が加えられ、次にトリエチルアミン (1.8 mL、13 mmol) が一滴ずつ速やかに加えられた。添加後、混合物はただちに周囲温度に温められ、一晚攪拌され、完了にまで進行しなかった。混合物は、 Et_2O と 1 N HCl (aq) の間で分配され、相が分離され、有機相が sat. NaHCO_3 (aq) で洗浄され、乾燥され (MgSO_4)、濃縮されて、トシレート 141 が得られた。生成物は、それ以上精製せずに使用された。

【0388】

10

(3S, 5R) - 3 - アジドメチル - 5 - メチル - ノナン酸 tert - ブチル・エステル 142

(3S, 5R) - 3 - アジドメチル - 5 - メチル - オクタン酸 tert - ブチル・エステル 105 の調製と同様な手順に従って、アジ化物 142 が無色のオイルとして得られた。

【化123】

LRMS: m/z 200.1; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 3.31 (dd, $J = 12.2, 4.2$ Hz, 1H), 3.19 (dd, $J = 12.2, 5.9$ Hz, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.21 (m, 8H), 1.00 (m, 2H), 0.81 (m, 6H).

20

【0389】

実施例 21 (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ノナン酸塩酸塩

アジ化物 142 (1.0 g) が 20% Pd/C、 EtOH の存在下で、45 psi の H_2 で 15 時間水素化されて粗アミノ・エステル 143 が得られ、それが濃縮されて精製せずに用いられた。アミノ・エステル 143 に 6 mL の 6 N HCl (aq) が加えられ、混合物は 90 分間還流まで加熱され、冷却され、濃縮された。 EtOAc : ヘキサンからの再結晶化によって 0.38 g (アジ化物から 45%) の (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ノナン酸塩酸塩が無色の結晶状固体として得られ (HCl 塩)、二度目の生成物 82 mg (アジ化物から 10%) も得られた。mp = 146 - 156 .

30

【化124】

LRMS: m/z 200.1 (M+); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 2.87 (dd, $J = 13.2, 5.4$ Hz, 1H), 2.79 (dd, $J = 13.2, 7.3$ Hz, 1H), 2.29 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.31 (m, 1H), 1.09 (m, 7H), 0.92 (m, 1H), 0.68 (m, 6H).

40

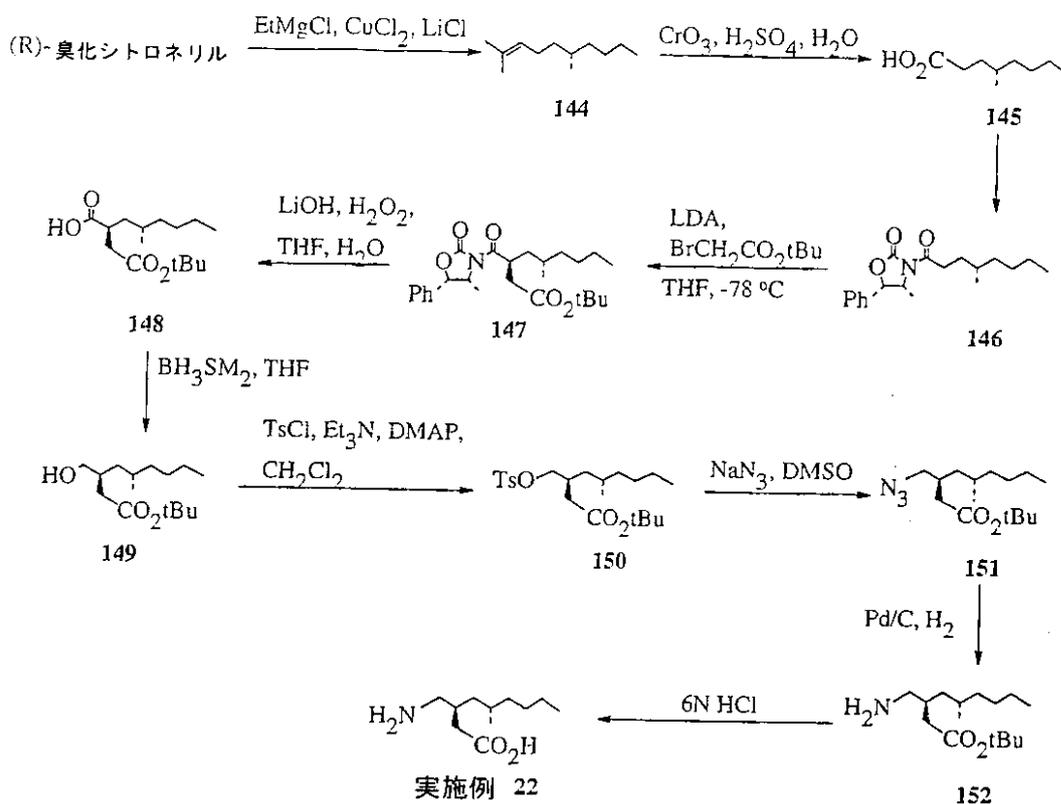
$\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{N}_1\text{O}_2\text{Cl}$ の分析、計算値: C、55.57; H、10.17; N、5.89 .
実測値: C、55.69; H、10.10; N、5.86 .

50

【0390】

実施例22：(3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ノナン酸の合成

【化125】



10

20

30

40

50

(S) - 酸 145 は、(R) - シトロネリル・プロマイドから、(R) - 4 - メチル - オクタン酸 136 に関して上で述べた手順に従って調製された。収率は同程度であり、¹H NMR スペクトルは (R) - 酸 鏡像異性体と同一であった。LRMS: *m/z* 158.9 (M+1)。

オキサゾリジノン 146 は、酸 145 から (4R, 5S) - 4 - メチル - 3 - ((R) - 4 - メチル - オクタノイル) - 5 - フェニル - オキサゾリジン - 2 - one 137 について上で述べたように調製された。

【化126】

LRMS: *m/z* 290.1 (M-27); ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.38 (m, 3H), 7.28 (m, 2H), 5.64 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.74 (5重線, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.92 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.42 (m, 7H), 1.18 (m, 1H), 0.88 (m, 9H).

【0391】

t - ブチル・エステル 147 は、オキサゾリジノン 146 から、(3S, 5R) - 3 - ヒドロキシメチル - 5 - メチル - ノナン酸 - tert - ブチル・エステル 140 について上

で述べたように調製された。

【化 1 2 7】

LRMS:

m/z 156.9 (M-100); ^1H NMR (CDCl_3): δ 3.60 (dd, $J = 11.0, 4.6$ Hz, 1H),
3.45 (dd, $J = 11.0, 6.8$ Hz, 1H), 2.24 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.42 (s, 9H),
1.17-1.38 (m, 7H), 1.11 (m, 1H), 0.84 (m, 6H).

10

【 0 3 9 2】

実施例 22 : (3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ノナン酸

(3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ノナン酸は、149 から、(3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ノナン酸塩酸塩について上で述べたように得られた。こうして得られた粗 HCl 塩は、Dowex 50WX8 50-100メッシュ、H-Form 樹脂によるイオン交換クロマトグラフィーによって、10% NH_4OH を溶出液として用いて精製され、遊離塩基が得られた。ワックス状の固体は Et_2O で 2 回洗浄され、乾燥されて無

20

【化 1 2 8】

LRMS:

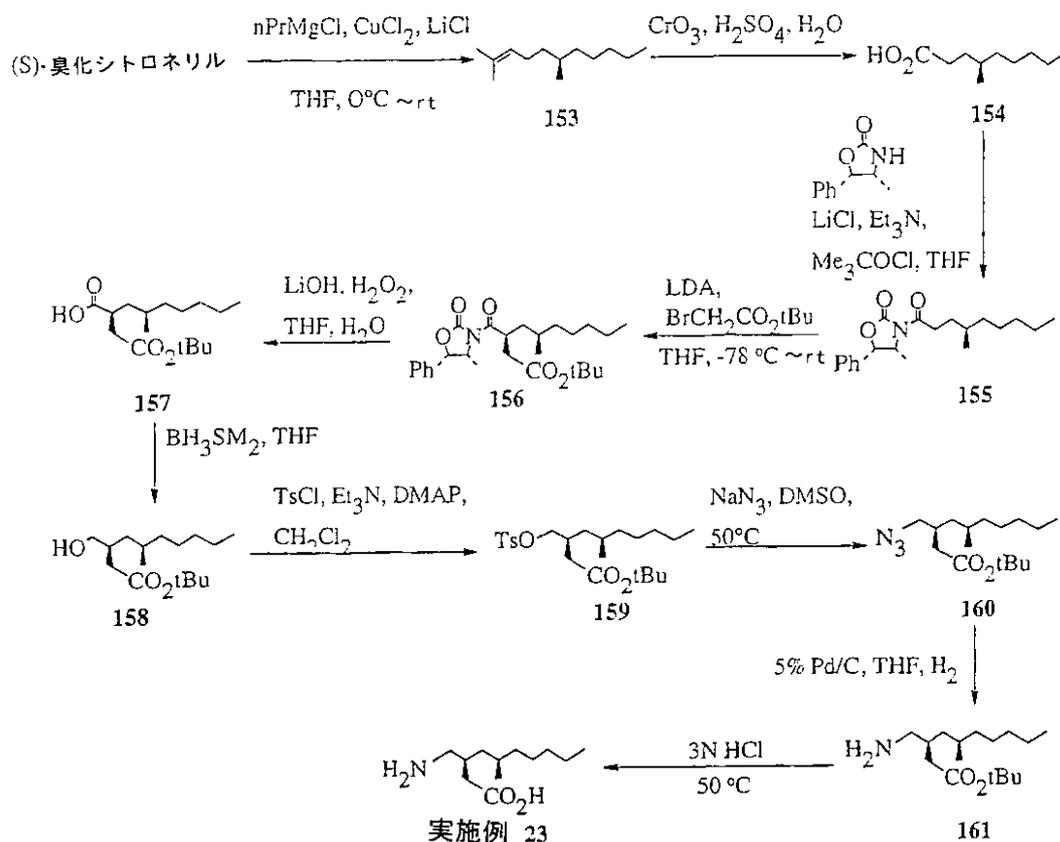
m/z 172.0 (M-28); ^1H NMR (CDCl_3): δ 2.76 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.14 (m, 1H),
1.96 (m, 2H), 1.25 (m, 1H), 1.12 (m, 6H), 0.96 (m, 2H), 0.66 (m, 6H).

30

【 0 3 9 3】

実施例 23 : (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - デカン酸の合成

【化 1 2 9】



10

20

【0394】

(R)-2,6-ジメチル-ウンデセ-2-ene 153

30

(S)-2,6-ジメチル-ノン-2-ene 119の調製と同様な手順を用いて153が無色のオイルとして得られた(20.16g、98%)。

【化 1 3 0】

 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,

CDCl_3) δ 5.10-5.06 (m, 1H), 2.10-1.89 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.58 (s, 3H),

1.34-1.23 (m, 4H), 1.15-1.06 (m, 2H), 0.88-0.81 (m, 11H).

40

【0395】

(R)-4-メチル-ノナン酸 154

(R)-2,6-ジメチル-ウンデセ-2-ene 153 (10.03g、55.03 mmol) がアセトン (270 mL) に溶解され、0 に冷却された。Jones試薬 ($\text{CrO}_3 / \text{H}_2\text{SO}_4$) (2.7 M、120 mL) が一滴ずつ加えられ、反応物は18時間にわたって室温まで温められた。反応物は水 / Na_2SO_4 (200 mL) に注がれ、水性層は酢酸エチルによって (4 × 100 mL) 抽出された。有機物全体は、 MgSO_4 上で乾

50

燥され、濾過され、rotovapされてオイルが得られた。粗オイルは CH_2Cl_2 (400 mL) に溶解され、 -78°C に冷却された。オゾンが反応物に青色になるまで吹き込まれ、微量の不純物 (6E) (3S) - 3, 7 - ジメチルオクタ - 1, 6 - diene が除去された。ジメチル・スルフィド (5 mL) が加えられ、反応物は室温で2時間攪拌された。溶媒が除去され、粗物質は20% EtOAc / ヘキサンで溶出するシリカによるクロマトグラフィーにかけられてオイルが得られた。オイルはエーテル (100 mL) に溶解され、10% NaOH (2 x 25 mL) で抽出された。水性層を一緒にしてエーテル (50 mL) で抽出された。水性層は0 に冷却され、HCl で酸性化された。酸性層はEtOAc (3 x 100 mL) で抽出され、抽出物全体が MgSO_4 上で乾燥され、濾過され、rotovapされて154がオイルとして得られた (6.86 g, 54%)。

10

【化131】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.40-2.25 (m, 4H), 1.70-1.62 (m, 2H),
1.47-1.11 (m, 8H), 0.87-0.84 (m, 6H); $[\alpha]_{\text{D}} = -11.4$ (c1 in CHCl_3).

【0396】

20

(4R, 5S) - 4 - メチル - 3 - ((R) - 4 - メチル - ノナノイル) - 5 - フェニル - オキサゾリジン - 2 - one 155

化合物154 (6.504 g, 37.76 mmol) がTHF (95 mL) 中に溶解され、0 に冷却された。トリエチルアミン (19.74 mL, 141.6 mmol) が一滴ずつ加えられ、続いてトリメチルアセチル・クロリド (6.98 mL, 56.64 mmol) が一滴ずつ加えられた。濃い白色の懸濁液は0 で90分間攪拌された。LiCl (1.86 g, 41.54 mmol)、(4R) - 4 - メチル - 5 - フェニル - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - one (6.824 g, 38.51 mmol)、及びTHF (70 mL) が加えられ、反応物は一晚室温に温められた。溶媒を蒸発させた。固体はEtOAcに取り込み、濾過し、たっぷりのEtOAcで洗浄された。濾液は水 (2 x 50 mL) 、及び食塩水で洗浄された。有機物は MgSO_4 上で乾燥され、濾過され、rotovapされた。粗物質は10% EtOAc / ヘキサンで溶出するシリカによるクロマトグラフィーにかけられて155がオイルとして得られた (10.974 g, 88%)

30

【化132】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44-7.35 (m, 3H), 7.31-7.26 (m, 2H), 5.66 (d, $J=7.33$ Hz, 1H),
4.76 (5重線, $J=7.03$ Hz, 1H), 3.04-2.96 (m, 1H), 2.93-2.86 (m, 1H), 1.74-1.66 (m,
1H), 1.52-1.47 (m, 1H), 1.46-1.36 (m, 2H), 1.27-1.16 (m, 2H), 0.92-0.87 (m, 8H);
 $[\alpha]_{\text{D}} = +34.1$ (c1 in CHCl_3).

40

【0397】

(3S, 5R) - 5 - メチル - 3 - ((4R, 5S) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - オキサゾリジン - 3 - カルボニル) - デカン酸 tert - ブチル・エステル 156

50

(3S, 5S) - 5 - メチル - 3 - ((4R, 5S) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - オキサゾリジン - 3 - カルボニル) - オクタン酸 tert - ブチル・エステル 122 の調製と同様な手順に従って、(3S, 5R) - 5 - メチル - 3 - ((4R, 5S) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - オキサゾリジン - 3 - カルボニル) - デカン酸 tert - ブチル・エステル 156 がオイルとして得られた (0.668 g、90%)。

【化133】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.28 (m, 5H), 5.63 (d, $J = 7.33$ Hz, 1H), 4.74 (5重線, $J = 6.84$ Hz, 1H), 4.33-4.26 (m, 1H), 2.68 (dd, $J = 16.4, 9.77$ Hz, 1H), 2.41 (dd, $J = 16.6, 4.88$ Hz, 1H), 1.68 (5重線, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.50-1.32 (m, 10H), 1.28-1.21 (m, 1H), 1.15-1.08 (m, 1H), 0.90-0.86 (m, 9H); MS (APCI) m/z 348 (M^+ -97, 100%); $[\alpha]_{\text{D}} = +18.8$ (c1 in CHCl_3).

10

20

【0398】

(S) - 2 - ((R) - 2 - メチル - ヘプチル) - コハク酸 4 - tert - ブチル・エステル 157

化合物 156 (5.608 g、12.59 mmol) が THF / H_2O (60 mL / 14 mL) に溶解され、0 に冷却された。LiOH (1N、18.89 mmol) と H_2O_2 (35%、4.45 mL、50.4 mmol) が一緒にされ、 $T < 5$ に保ちながら反応物に一滴ずつ加えられ、反応物は 0 で 4 時間攪拌され、50 mL の H_2O 中の Na_2SO_3 (6.3 g) 及び NaHSO_3 (3.4 g) を一滴ずつ加えて反応が停止された。反応物は 15 分間攪拌され、層が分離された。水性層は EtOAc (3×100 mL) で抽出され、抽出物全体が MgSO_4 上で乾燥され、濾過され、rotovap されてオイルが得られた。粗生成物は EtOAc (10 mL) に溶解され、一滴ずつヘプタン (250 mL) に加えられた。懸濁液は 20 分間攪拌され、固体は濾過され、ヘプタンで洗浄された。濾液は 60 の H_2O (100 mL) で洗浄され、 MgSO_4 上で乾燥され、濾過され、rotovap されて 157 がオイルとして得られた (3.52 g)。生成物はそのまま次のステップで使用された。

30

【0399】

(3S, 5R) - 3 - ヒドロキシメチル - 5 - メチル - デカン酸 tert - ブチル・エステル 158

化合物 157 (3.52 g、12.3 mmol) が無水 THF (123 mL) に溶解され、0 に冷却された。ボラン - ジメチルスルフィド錯体 (10 M、3.69 mL) が一滴ずつ加えられ、反応物は室温に温められ、1 時間攪拌された。反応物は 0 に冷却され、MeOH (20 mL) を一滴ずつ加えて反応が停止された。反応物は 18 時間攪拌され、溶媒は rotovap されて除かれた。粗生成物は 20% EtOAc / ヘキサンで溶出するシリカ上のクロマトグラフィーにかけられて 158 がオイルとして得られた (2.28 g、68%)。

40

【化 1 3 4】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.65-3.59 (m, 1H), 3.43 (dd, $J = 11.1, 6.96$ Hz, 1H), 2.31 (dd, $J = 14.9, 7.57$ Hz, 1H), 2.21 (dd, $J = 15.1, 5.62$ Hz, 1H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.40-1.25 (m, 4H), 1.07-1.13 (m, 1H), 1.03-0.96 (m, 1H), 0.86-0.84 (m, 6H); MS (APCI) m/z 216 ($\text{M}^+ - 56$, 100%).

10

【0 4 0 0】

(3S, 5R) - 5 - メチル - 3 - (トルエン - 4 - スルフォニルオキシメチル) - デカン酸 tert - ブチル・エステル 159

化合物 158 (2.27 g, 8.33 mmol) が CH_2Cl_2 (30 mL) に溶解され、0 に冷却された。塩化トシル (1.91 g, 10.0 mmol) と触媒量の DMA P が加えられ、続いてトリエチルアミン (2.55 mL, 18.33 mmol) が一滴ずつ加えられた。次に、反応物は 0 で 18 時間攪拌された。溶媒は rotovap されて除かれ (減圧下で除去され)、粗生成物が EtOAc で洗浄され、濾過された。固体は EtOAc で洗浄され、濾液は 0.5 N HCl (20 mL)、食塩水 (30 mL) で洗浄され、 MgSO_4 上で乾燥され、濾過され、rotovap された。オイルは 5% から 10% までの EtOAc / ヘキサン勾配で溶出するシリカ上のクロマトグラフィーにかけられて 159 (3.39 g, 96%) がオイルとして得られた。

20

【化 1 3 5】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, $J = 8.30$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.30$ Hz, 2H), 3.99 (dd, $J = 9.65, 3.54$ Hz, 1H), 3.89 (dd, $J = 9.52, 5.37$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.28 (dd, $J = 14.7, 6.23$ Hz, 1H), 2.19-2.14 (m, 1H), 2.10 (dd, $J = 14.9, 6.35$ Hz, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.31-1.17 (m, 3H), 1.08-0.81 (m, 2H), 0.79-0.76 (m, 6H); $[\alpha]_D = -10.1$ (c1 in CHCl_3).

30

40

【0 4 0 1】

(3S, 5R) - 3 - アジドメチル - 5 - メチル - デカン酸 tert - ブチル・エステル 160

化合物 159 (3.01 g, 7.05 mmol)、アジ化ナトリウム (1.26 g, 9.40 mmol)、及び DMSO (12 mL) が一緒にされ、60 に 3 時間加熱された。EtOAc (100 mL) が反応物に加えられ、濾過された。固体は、EtOAc (20 mL) で洗浄され、濾液が蒸発された。粗生成物が 5% EtOAc / ヘキサンで溶出するシリカ上のクロマトグラフィーにかけられて 160 がオイルとして得られた (1.86 g, 89%)。

50

【0402】

(3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - デカン酸 tert - ブチル・エステル
161

THF (50 mL) 中の化合物 160 (1.86 g, 6.25 mmol) の溶液が水素と圧力の下で 5% Pd/C 上で 8 時間、水素を 3 回パージ (purge) して振とうされた。触媒を濾過して除き、濾液を蒸発させた。粗生成物は、メタノールで溶出するシリカ上のクロマトグラフィーにかけられて 161 がオイルとして得られた (1.21 g, 71%)

【化136】

10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.70 (dd, $J = 12.9, 4.40$ Hz, 1H), 2.54 (dd, $J = 12.7, 6.59$ Hz, 1H), 2.26 (dd, $J = 14.5, 6.96$, 1H), 2.12 (dd, $J = 14.5, 6.47$ Hz, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.43 (s, 12H), 1.39-1.25 (m, 4H), 1.14-1.07 (m, 1H), 1.03-0.97 (m, 1H), 0.86-0.82 (m, 6H).

20

【0403】

実施例 23 (3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - デカン酸

化合物 161 (1.20 g, 4.44 mmol) が 3N HCl (30 mL) 中で 50 に 4 時間加熱された。溶媒を蒸発させ、オイルをトルエンで洗浄し、蒸発させた。粗生成物は、水で、次に 0.5N NH_4OH で溶出するイオン交換カラム (Dowex 50WX8-100、強酸性) を通され、(3S, 5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - デカン酸が白色固体として得られた (0.725 g, 75%) : mp = 174 - 175。

【化137】

30

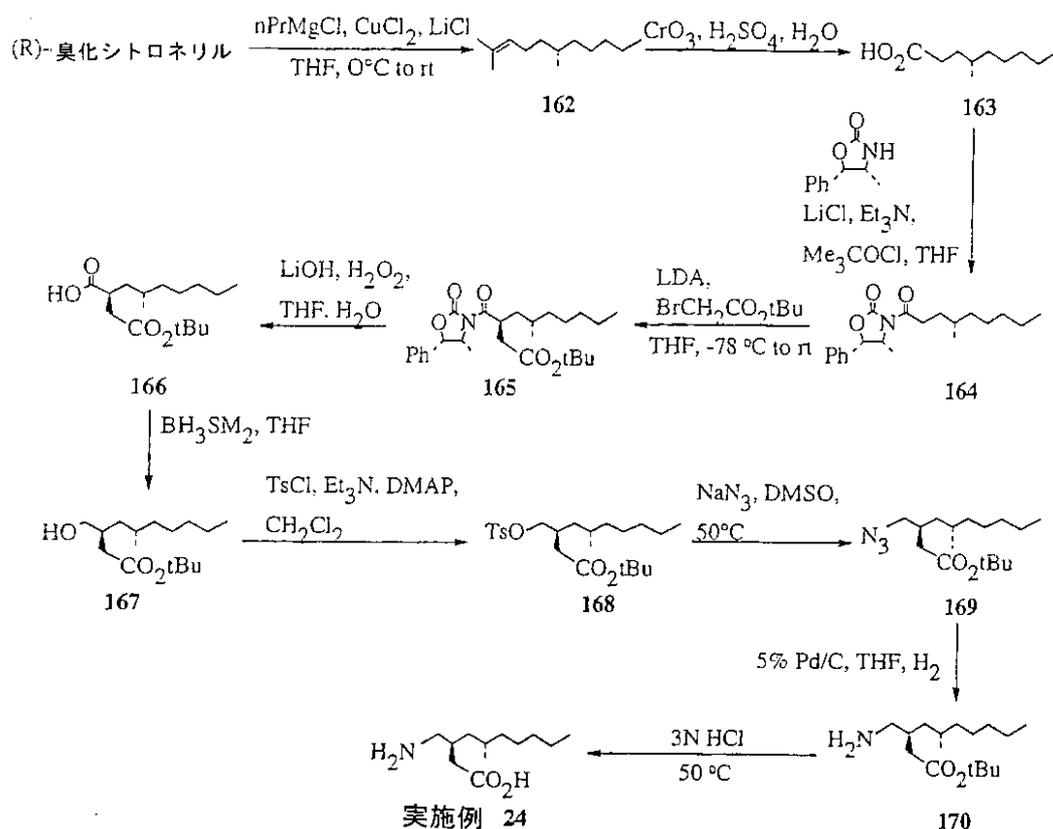
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.83 (dd, $J = 12.69, 4.88$ Hz, 1H), 2.70 (dd, $J = 13.1, 7.45$ Hz, 1H), 2.08 (d, $J = 6.59$ Hz, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.28-1.20 (m, 1H), 1.19-1.09 (m, 2H), 0.99-0.91 (m, 2H), 0.66 (m, 6H); MS (APCI) m/z 215 (M^+ , 10%), 174 ($\text{M}^+ - 41$, 100%); $[\alpha]_{\text{D}} = -5.7$ (c1.025 in H_2O).

40

【0404】

実施例 24 : (3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - デカン酸の合成

【化 1 3 8】



10

20

【0405】

(S)-2,6-ジメチル-ウンデセ-2-ene 162

30

n-プロピルマグネシウム・クロリド/エーテル溶液(2.0M、228mL)がN₂雰囲気の下で-20に冷却された。LiCl(3.87g、91.25mmol)、CuCl₂(6.13g、45.63mmol)、及び蒸留THF(456mL)が一緒にされ、30分間搅拌された。Li₂CuCl₄溶液がカニューラによってGrignard試薬に加えられ、得られた溶液は30分間-20で搅拌された。R-()-シトロネリル・プロマイド(50g、228.1mmol)がTHF(60mL)に溶解され、Grignard溶液に一滴ずつ加えられた。反応物は0で1時間搅拌された。反応物は-40に冷却され、NH₄Cl(飽和、200mL)を一滴ずつ加えて反応が停止された。層我分離され、水性層はエーテル(3×100mL)で抽出された。有機相の全体はMgSO₄上で乾燥され、濾過され、rotovapされてオイルが得られた。粗生成物はヘキサンで溶出するシリカ上のクロマトグラフィーにかけられて162が無色のオイルとして得られた(9.15g、22%)。

40

【化139】

 ^1H NMR

(400 MHz, CDCl_3) δ 5.10-5.06 (m, 1H), 2.10-1.89 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.34-1.23 (m, 4H), 1.15-1.06 (m, 2H), 0.88-0.81 (m, 11H).

10

【0406】

(S) - 4 - メチル - ノナン酸 163

化合物162 (7.97 g, 43.7 mmol) がアセトン (214 mL) に溶解され、0 に冷却された。Jones試薬 ($\text{CrO}_3 / \text{H}_2\text{SO}_4$) (2.7 M, 95 mL) が一滴ずつ加えられ、反応物は18時間にわたって室温に温められた。反応物は、水 / Na_2SO_4 (200 mL) に注がれ、水性層は酢酸エチル (4 x 100 mL) で抽出された。有機相全体が MgSO_4 上で乾燥され、濾過され、rotovapされてオイルが得られた。粗オイルはヘキサンで溶出するシリカ上のクロマトグラフィーにかけられて163がオイルとして得られた (5.56 g, 74%)。

20

【化140】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.40-2.25 (m, 4H), 1.70-1.62 (m, 2H),

1.47-1.11 (m, 8H), 0.87-0.84 (m, 6H); MS APCI m/z 170.9 (M^- , 100%).

30

【0407】

(4R, 5S) - 4 - メチル - 3 - ((S) - 4 - メチル - ノナノイル) - 5 - フェニル - オキサゾリジン - 2 - one 164

(S) - 4 - メチル - ノナン酸 163 (5.56 g, 32.27 mmol) を反応物質として用いる以外は、化合物155を調製するのに用いたと同様な手順を用いて164がオイルとして得られた (10.70 g, 100%)。

【化141】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.34 (m,

3H), 7.28 (d, $J = 6.59$ Hz, 2H), 5.64 (d, $J = 7.33$ Hz, 1H), 4.74 (5重線, $J = 6.78$ Hz, 1H), 2.94-2.85 (m, 2H), 1.73-1.67 (m, 1H), 1.47-1.43 (m, 1H), 1.39-1.22 (m, 7H), 0.90-0.84 (m, 8H).

40

【0408】

(3S, 5S) - 5 - メチル - 3 - ((4R, 5S) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フ

50

エニル - オキサゾリジン - 3 - カルボニル) - デカン酸 *tert* - ブチル・エステル 165

化合物 156 を調製するのに用いられたと同様な手順を用いて 165 が固体として得られた (4.25 g, 61%)。MS (APCI) m/z 446 ($M^+ + 1$, 10%)、390 ($M^+ - 55$, 100%、-tBu)。

【0409】

(S) - 2 - ((S) - 2 - メチル - ヘプチル) - コハク酸 4 - *tert* - ブチル・エステル 166

エステル 165 (8.42 g, 18.89 mmol) を反応物質として用いる以外は、化合物 157 で用いたと同様な手順を用いて 166 がオイルとして得られた (5.81 g) 。この物質はそのまま次のステップで使用された。MS (APCI) m/z 285 ($M^+ + 1$, 100%)。

【0410】

(3S, 5S) - 3 - ヒドロキシメチル - 5 - メチル - デカン酸 *tert* - ブチル・エステル 167

(S) - 2 - ((S) - 2 - メチル - ヘプチル) - コハク酸 4 - *tert* - ブチル・エステル 166 (5.78 g, 20.18 mmol) を反応物質として用いる以外は、化合物 158 で用いたと同様な手順を用いて 167 がオイルとして得られた (4.18 g, 76%)。

【化142】

^1H NMR

(400 MHz, CDCl_3) δ 3.64-3.58 (m, 1H), 3.84-3.42 (m, 1H), 2.28-2.20 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.26-1.18 (m, 8H), 1.11-1.04 (m, 2H), 0.87-0.83 (m, 6H); MS (APCI) m/z 217 ($M^+ - 55$, 50%, -tBu).

【0411】

(3S, 5S) - 5 - メチル - 3 - (トルエン - 4 - スルフォニルオキシメチル) - デカン酸 *tert* - ブチル・エステル 168

(3S, 5S) - 3 - ヒドロキシメチル - 5 - メチル - デカン酸 *tert* - ブチル・エステル 167 (4.164 g, 15.29 mmol) を反応物質として用いる以外は、化合物 159 を調製するのに用いたと同様な手順を用いて 168 がオイルとして得られた (4.17 g, 64%)。

【化143】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, $J = 8.30$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.30$ Hz, 2H), 3.97 (dd, $J = 9.52, 4.15$ Hz, 1H), 3.90 (dd, $J = 9.52, 5.13$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.28, 2.19-2.13 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.27-1.01 (m, 11H), 0.85 (t, $J = 7.08$ Hz, 3H), 0.76 (d, $J = 6.35$ Hz, 3H).

10

20

30

40

50

【0412】

(3S, 5S) - 3 - アジドメチル - 5 - メチル - デカン酸 tert - ブチル・エステル
169

(3S, 5S) - 5 - メチル - 3 - (トルエン - 4 - スルフォニルオキシメチル) - デ
カン酸 tert - ブチル・エステル 168 (4.155 g, 9.74 mmol) を反応
物質として用いる以外は、化合物 160 を調製するのに用いたと同様な手順を用いて 16
9 がオイルとして得られた (2.77 g, 96%)。

【化144】

10

MS (APCI) m/z 270 (M^+ -27, 30%, $-N_2$), 214 (M^+ -87, 100%, $-tBu$, $-N_2$).

【0413】

(3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - デカン酸 tert - ブチル・エステル
170

(3S, 5S) - 3 - アジドメチル - 5 - メチル - デカン酸 tert - ブチル・エステ
ル 169 (2.50 g, 8.405 mmol) を反応物質として用いる以外は、化合物 20
161 を調製するのに用いたと同様な手順を用いて 170 がオイルとして得られた (1.
648 g, 72%)。MS (APCI) m/z 272 ($M^+ + 1$, 100%)

【0414】

実施例 24 (3S, 5S) 3 - アミノメチル - 5 - メチル - デカン酸

(3S, 5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - デカン酸 tert - ブチル・エステ
ル 170 (1.6 g, 6.00 mmol) を反応物質として用いる以外は、実施例 15
を調製するのに用いたと同様な手順を用いて実施例 16 が白色固体として得られた (72
%)。MS (APCI) m/z 272 ($M^+ + 1$, 100%)。mp = 174 - 175

;

【化145】

30

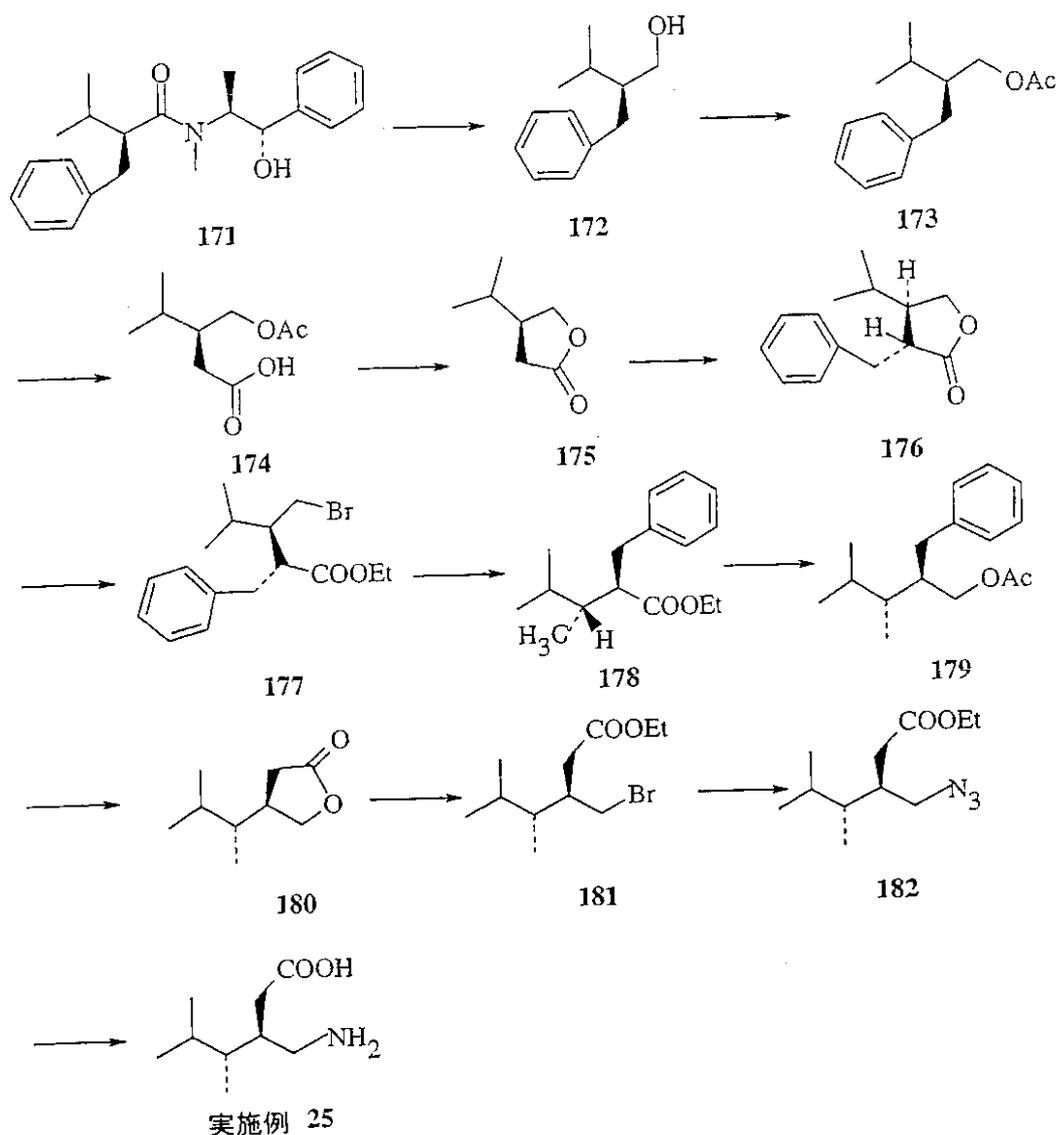
1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.91 (dd, $J = 12.9$,
3.91 Hz, 1H), 2.83 (dd, $J = 12.7$, 7.57 Hz, 1H), 2.43 (dd, $J = 15.6$, 3.17 Hz, 1H),
2.19 (dd, $J = 15.6$, 8.80 Hz, 1H), 2.08-2.04 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.38-1.27 (m,
7H), 1.78-1.03 (m, 2H), 0.90-0.86 (m, 6H), 0.66 (m, 6H); MS (APCI) m/z
216 ($M^+ + 1$, 100%), 214 (M^+ , 100%); $[\alpha]_D = +21.4$ (MeOH中c1) .

40

【0415】

実施例 25 : (3R, 4R) - 3 - アミノメチル - 4, 5 - ジメチル - ヘキサン酸の合成

【化 1 4 6】



10

20

30

【0 4 1 6】

(S) - 2 - ベンジル - 3 - メチル - ブタン - 1 - 0 1 1 7 2

JACS 1997; 119: 6510. Amide 171を参照。

【0 4 1 7】

酢酸 (S) - 2 - ベンジル - 3 - メチル - ブチル・エステル 173 の 171 からの合成の大規模手順

n - ブチル・リチウムの A (ヘキサン中 10 M、100 mL、1000 mmol、3.9 当量 (equiv.)) が、-78 における THF (600 mL) 中のジイソプロピルアミン (108.9 g、150.9 mL、1.076 mol、4.20 当量) の溶液に加えられた。生じた溶液は 10 分間攪拌され、0 に温められ、その温度で 10 分間保持された。ポラン - アンモニア錯体 (31.65 g、1.025 mmol、4.0 当量) が一度に加えられ、懸濁液は 0 で 15 分間、23 で 15 分間攪拌された後、0 に冷却された。THF 中のアミド 171 (86 g、256.41 mmol、1 当量) の溶液が冷たい水素化物にカニューラによって 3 分間にわたって加えられた。反応物は、23 で一

40

50

晩撹拌された後、0 に冷却された。過剰な水素化物は3 N HCl (700 mL) をゆっくりと加えることによって反応が停止された。反応混合物はさらに水性HCl (3 N、200 mL) で、次に食塩水で希釈され、エーテル (4 × 15 mL) で抽出された。エーテル溶液は小さな体積に濃縮され、200 mLの2 N NaOHが加えられ、23 で2.5時間撹拌された。さらにエーテルが加えられ、層が分離された。水性層は塩で飽和され、エーテル (3 × 200 mL) で抽出された。有機相全体が食塩水で洗浄され、硫酸マグネシウム上で乾燥された。残留物がフラッシュ・クロマトグラフィー (Pet. エーテル - 25% エーテル - TEA) にかけてアルコール172、50 g、が得られた。
【化147】

10

NMR (CDCl₃) δ 7.35-7.16 (m,

5H, C₆H₅), 3.55 (app. t, 2H, -CH₂OH), 2.71 (dd, 1H, ArCH₂CH-), 2.52 (dd, 1H,

ArCH₂CH), 1.87 (m, 1H, CHCH(Me)), 1.67 (m, 1H, CH(Me)₂), 0.98 (d, 3H, CH₃)

及び 0.96 (d, 3H, CH₃).

20

【0418】

サンプル3.3 gを特性測定のために残して、残りはただちに、室温で一晩、アセチル化された (トリエチルアミン50 mL、DMA P 4.6 g、無水酢酸32 mL)。最後に、Pet. エーテル次いでPet. エーテル中10%エーテルで溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーによって処理して62 gの173が得られた。

【化148】

NMR (CDCl₃) δ 7.30-7.14 (m, 5H, C₆H₅), 3.98 (m, 2H, -CH₂OAc), 2.71 (dd,

1H, ArCH₂CH-), 2.51 (dd, 1H, ArCH₂CH), 1.99 (s, 3H, CH₃C=O), 1.82 (m,

1H, CHCH(Me) 及び CH(Me)₂), 0.97 (d, 3H, CH₃) 及び 0.95 (d, 3H, CH₃).

30

【0419】

(S) - アセトキシメチル - 4 - メチル - ペンタン酸174と (S) - 4 - イソプロピル - ジヒドロ - フラン - 2 - one 175

アセテート173 (15 g、68.18 mmol) がCH₃CN (150 mL)、四塩化炭素 (150 mL) 及びHPLCグレードの水 (300 mL) に溶解され、撹拌された。過ヨウ素酸ナトリウム (262.50 g、1220 mmol) が加えられ、続いて塩化ルテニウム (650 mg、3.136 mmol) が加えられた。一晩撹拌した後、エーテルと水で希釈され、Celiteパッドで濾過された。有機成分は分離され、水性相はさらにエーテルで抽出された。硫酸マグネシウム上で乾燥した後、溶媒を蒸発させた。炭酸カリウム (42 g) が残留物に加えられ、メタノール (250 mL) 中で一晩環流され、室温に冷却された。蒸発後、残留物に水を加えて固体を溶解し、濃塩酸を加えてpHを2にした。クロロフォルムを加えて一晩抽出された。有機相が分離され、水性相はさらにクロロフォルムで抽出された。有機抽出物全体を乾燥し、蒸発させ、生成物はシリカゲル・カラム

40

50

で精製され、化合物は塩化メチレン中の20%エーテルで溶出された。分画をt l cでモニターし、スポットをI₂/KI溶液で検出した。分画を合わせて4.6gのラクトン175が得られた。

【化149】

NMR (CDCl₃) δ 4.38 (dd, 1H, CH_aH_bO), 3.93 (app. t, 1H, CH_aH_bO), 2.54 (dd, 1H, CH_cH_d C=O), 2.23 (m, 2H, CHCH(Me) 及び CH_cH_d C=O), 1.60 (m, 1H, CH(Me)₂), 0.92 (d, 3H, CH₃) 及び 0.85 (d, 3H, CH₃).

10

【0420】

(3R, 4R) - 3 - ベンジル - 4 - イソプロピル - ジヒドロ - フラン - 2 - one 176

リチウム・bis(トリメチルシリル)アミド(THF中の1.0M溶液、92mL、92mmol)が、アルゴン雰囲気下で-78における無水THF100mL中の(S) - (2-プロピル) - ブチロラクトン175(11.68g、91.25mmol)の溶液に3乃至5分で加えられた。溶液は1時間攪拌され、無水THF中のヨウ化ベンジル(21.87g、100.37mmol)の溶液に速やかに加えられた。攪拌が1.5時間続けられ、-78で食塩水、続いて酢酸エチルを加えて反応が停止された。有機相が分離され、水性相はさらにエーテルで抽出された。最初はpetエーテル中の5%塩化メチレンで、最後にpetエーテル中の10%エーテルで溶出するシリカゲル上のクロマトグラフィーによって所望の化合物11.6g、58%が得られた。

20

【化150】

NMR (CDCl₃) δ 7.19 (m, 5H, C₆H₅), 4.02 (app. t, 1H, CH_aH_bO), 3.87 (dd, 1H, CH_aH_bO), 2.98 (d, 2H, ArCH₂), 2.57 (q, 1H, BnCHC=O), 2.05 (m, 1H, CHCH(Me)₂), 1.55 (m, 1H, CH(Me)₂), 0.81 (d, 3H, CH₃) 及び 0.72 (d, 3H, CH₃).

30

【0421】

(2R, 3R) - 2 - ベンジル - 3 - プロモメチル - 4 - メチル - ペンタン酸エチル・エステル 177

ラクトン176(6.5g、29.8mmol)が無水エタノール(80mL)に溶解され、アイス・バスで冷却された。無水HBrが溶液に1時間吹き込まれ、乾燥雰囲気下で反応を維持しながら室温で一晩攪拌された。溶液は、氷で冷やされたpetエーテルと食塩水の混合物に注がれた。有機相が分離され、水性相はさらにpetエーテルで抽出された。有機溶液全体は冷水で繰り返し洗浄され、乾燥された。溶媒を真空中で除去して粗化合物7.0gが得られた。

40

【化 1 5 1】

NMR (CDCl₃)

δ 7.27 (m, 5H, C₆H₅), 4.02 (m, 2H, CH₃CH₂O), 3.70 (dd, 1H, CH₂H_bBr),
 3.55 (dd, 1H, CH₂H_bBr), 2.97 (m, 2H, ArCH₂), 2.83 (q, 1H, BnCHC = O),
 2.11 (m, 1H, CHCH(Me)₂), 1.97 (m, 1H, CH(Me)₂), 1.10 (t, 3H, CH₃CH₂O),
 0.96 (d, 3H, CH₃)及び0.93 (d, 3H, CH₃).

10

【0 4 2 2】

(2R, 3R) - 2 - ベンジル - 3 , 4 - ジメチル - ペンタン酸エチル・エステル 1 7 8
 トリエチルアミン (3 . 2 m L) を含むエタノール (1 0 0 m L) 中のプロモエステル
 1 7 7 (7 . 2 5 g 、 純度約 8 0 %) が、 2 0 % P d / C (1 . 0 g) の存在下で一晩水
 素化された。それをCeliteのパッドで濾過し、ケーキをエタノールで洗浄した。溶媒を蒸
 発させ、残留物はエーテルに取り込み、固体 (E t ₃ N · H C l) が分離された。固体は
 濾過で除かれた。濾液は濃縮され、この手順を繰り返して全ての塩酸塩が除去された。生
 成物は p e t エーテルで溶出されるシリカゲル・カラムによるクロマトグラフィーにかけ
 られて所望の臭素除去された化合物 3 . 3 5 g が得られた。

20

【化 1 5 2】

NMR (CDCl₃) δ 7.21 (m, 5H, C₆H₅), 3.95 (m, 2H, CH₃CH₂O), 2.85 (m, 2H,
 ArCH₂), 2.64 (q, 1H, BnCHC = O), 1.85 (m, 1H, CHCH(Me)₂), 1.62 (m, 1H,
 CH(Me)₂), 1.05 (t, 3H, CH₃CH₂O), 0.95 (d, 3H, CH₃) 0.84 (d, 3H, CH₃) 及び
 0.82 (d, 3H, CH₃).

30

M S は、 2 9 0 (M + C H ₃ C N) 、 2 4 9 (M + 1) 、 その他は 2 0 3 であった。

さらにエーテルで溶出して、前のステップから持ち越されたラクトン (2 . 2 5 g) が
 得られた。

【0 4 2 3】

酢酸 (2 R , 3 R) - 2 - ベンジル - 3 , 4 - ジメチル - ペンチル・エステル 1 7 9

エチル・エステル 1 7 8 () 3 . 2 0 g 、 1 2 . 8 5 m m o l) が無水エーテルに溶解
 され、不活性雰囲気の下でアイス・バスによって冷却された。水素化リチウム・アルミニ
 ウム (5 0 0 m g 、 1 3 . 1 5 m m o l) が加えられ、懸濁液は一晩室温で攪拌された。
 過剰な L A H は、反応物をアイス・バス中で攪拌しながら酢酸エチルを注意深く加えるこ
 とによって消滅させた。飽和硫酸ナトリウムを慎重に加えてアルミナを凝固させ、それが
 室温で白い沈殿として分離された。反応混合物は塩化メチレンによって希釈され、無水硫
 酸ナトリウムを加えて混合物が乾燥された。濾過後、溶液を濃縮してオイル 3 . 0 g が得
 られた。

40

【0 4 2 4】

50

生成物 (3 . 0 g) はジクロロメタン (3 0 m L) に溶解され、トリエチルアミン (2 . 5 m L)、DMA P (2 0 0 m g)、及び無水酢酸 (1 5 m L) が加えられた。混合物は室温で3時間攪拌され、エーテルで希釈された。エーテル溶液は、水、1 N H C l、飽和炭酸水素ナトリウム、食塩水で洗浄され、乾燥された。溶液は真空中で濃縮されアセトキシ化合物 1 7 9 (3 . 1 6 g) が得られた。

【化 1 5 3】

NMR (CDCl₃) δ 7.19 (m, 5H, C₆H₅), 4.03 (m, 2H, CH₃CH₂O), 2.69 (m, 2H, ArCH₂), 2.09 (m, 1H, BnCHCH₂O), 2.02 (s, 3H, CH₃C=O), 1.68 (m, 1H, CH₃CHCH(Me)₂), 1.23 (m, 1H, CH(Me)₂), 0.87 (d, 3H, CH₃), 0.84 (d, 3H, CH₃) 及び 0.81 (d, 3H, CH₃).

10

【 0 4 2 5】

(R) - 4 - ((R) - 1 , 2 - ジメチル - プロピル) - ジヒドロ - フラン - 2 - o n e
1 8 0

20

H P L C グレードのアセトニトリル (6 0 m L)、四塩化炭素 (6 0 m L)、及び水 (1 2 0 m L) 中の芳香族化合物 1 7 9 (5 . 0 g、2 0 . 1 6 m m o l) の溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム (8 6 . 2 4 g、4 0 3 . 3 2 m m o l、2 0 当量)、続いて R u C l₃ (4 1 4 m g、1 0 m o l %) が加えられた。混合物を室温で一晩激しく攪拌され、塩化メチレン (4 0 0 m L) で希釈された。混合物は、Celiteのパッドによって濾過されて固体の沈殿が除去された。有機成分は分離され、水性相はさらに塩化メチレンによって抽出された。有機成分全体が濃縮された後、残留物はエーテルに溶解され、Florisilのカラムに加えられた。化合物はエーテル中3%メタノールで溶出され、蒸発されてペースト状になり、それがメタノール (1 0 0 m L) に溶解された。炭酸カリウム (8 . 0 g) が加えられ、混合物は6時間還流された。溶媒は蒸発され、固体残留物は水に溶解された。アイス・ウォーター・バスで冷却し攪拌しながら、濃HClを注意深く加えて、pHが2に調整された。溶液にクロロホルム (2 0 0 m L) が加えられ、そのまま室温で一晩攪拌された。有機相が分離され、水性部分はさらにクロロホルムで抽出された。乾燥後、溶媒を蒸発させてラクトン 1 8 0 (5 . 0 g) が得られた。

30

【化 1 5 4】

NMR (CDCl₃)

δ 4.36 (app. t, 1H, CH_aH_bO), 3.85 (app. t, 1H, CH_aH_bO), 2.46 (m, 2H, CH_cH_d C=O), 2.13 (m, 2H, CHCH₂C=O), 1.60 (m, 1H, CH(Me)₂), 1.35 (m, 1H, CH₃CHCH(Me)₂), 0.86 (d, 3H, CH₃) 及び 0.72 (t, 3H, CH₃).

40

【 0 4 2 6】

(3 R , 4 R) - 3 - プロモメチル - 4 , 5 - ジメチル - ヘキサン酸エチル・エステル
1 8 1

ラクトン (5 . 0 g) が無水エタノール (2 5 m L) に溶解され、アルゴンで流出さ

50

れた。氷水バスで冷却しながら、無水HBrガスが混合物に45分間吹き込まれ、室温で一晩放置された。混合物はアイス・塩水及びヘキサンに注がれた。有機相が分離され、水性相はさらにヘキサンで抽出された。有機抽出物全体が乾燥され蒸発された。シリカゲル・カラムでのpetエーテル中10%エーテルによるフラッシュ・クロマトグラフィーでプロモエステル181(3.54g)が得られた。

【化155】

NMR (CDCl₃) δ 4.14 (q, 2H, CH₃H₂O), 3.60 (dd, 1H, CH_aH_bBr), 3.41 (dd, 1H, CH_cH_b Br), 2.54 (dd, 1H, CH_aH_bC=O), 2.44 (dd, 1H, CH_cH_bC=O), 2.22 (m, 1H, O=CCH₂CHCH₂Br), 1.67 (m, 1H, CHCH₃CH(Me)₂), 1.37 (m, 1H, CH(Me)₂), 1.26 (t, 3H, CH₃CH₂O), 0.94 (d, 3H, CHCH₃CH(Me)₂), 0.81 (d, 3H, ((CH₃)₂)CHCH₃CH) 及び 0.79 (d, 3H, ((CH₃)₂)CHCH₃CH).

10

20

【0427】

(3R, 4R) - 3 - アジドメチル - 4, 5 - ジメチル - ヘキサン酸エチル・エステル 182 と実施例 25 (3R, 4R) - 3 - アミノメチル - 4, 5 - ジメチル - ヘキサン酸 無水DMF (8.0 mL) 中のプロモエステル 181 (3.54 g, 13.34 mmol)、アジ化ナトリウム (1.04 g, 16.13 mmol) が室温で一晩攪拌された。水 (16 mL) とヘキサンが加えられ、有機部分が分離され、水性部分はさらにヘキサンで抽出された。さらに、乾燥され、蒸発されてアジ化物エステル 3.0 g が得られた。NMR (CDCl₃) 4.14 (q, 2H, CH₃H₂O)、3.48 (dd, 1H, CH_aH_bN₃)、3.21 (dd, 1H, CH_cH_bN₃)、2.34 (m, 2H, CH_aH_bC=O)、2.20 (m, 1H, O=CCH₂CHCH₂N₃)、1.60 (m, 1H, CHCH₃CH(Me)₂)。化合物は水素化 (HPL, 66480 × 100) に提供された。水素化された粗生成物は 6N HCl に溶解されて一晩環流された。溶媒は真空中で蒸発され、残留物はトルエンと共沸された。粗生成物は、イオン交換カラム・クロマトグラフィー (Dowex 50Wb × 8-100) にかけてさらに精製され、HPLCグレードの水で中性溶出液に洗い出され、続いて化合物は 0.5N NH₄OH 溶液で溶出された。メタノールからの生成物の結晶化によって 720 g の生成物が得られた。

30

【化 1 5 6】

NMR (CD₃OD) δ 3.04 (dd, 1H, CH_aH_bNH₂), 2.82 (dd, 1H, CH_cH_b NH₂), 2.52 (dd, 1H, CH_aH_bC = O), 2.40 (dd, 1H, CH_aH_bC = O), 2.07 (m, 1H, O = CCH₂CHCH₂NH₂), 1.67 (m, 1H, CHCH₃CH(Me)₂), 1.35 (m, 1H, CH(Me)₂), 0.97 (d, 3H, CHCH₃CH(Me)₂), 0.88 (d, 3H, ((CH₃)₂)CHCH₃CH) 及び 0.83 (d, 3H, ((CH₃)₂)CHCH₃CH).

10

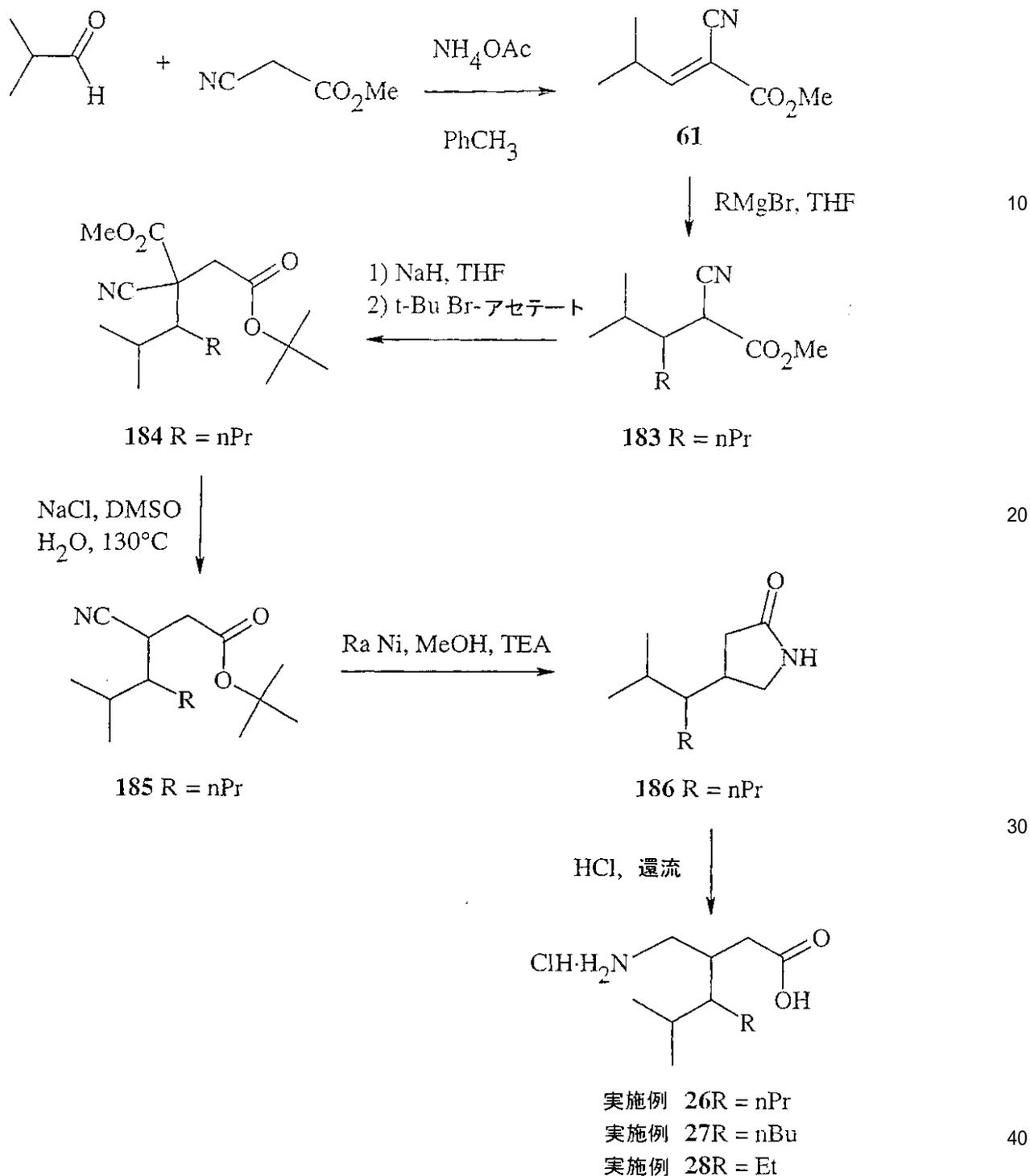
[]_D - 5 . 3 (c , MeOH , 1 . 9 mg / mL) . C₉H₁₉NO₂の分析 ; C、62 . 39 ; H、11 . 05 ; N、8 . 08 : 実測値 ; C、62 . 01 ; H、11 . 35 ; N、7 . 88 . MSは、215 (M + CH₃CN)、197 (M + Na⁺)、174 (M + H⁺) でイオンを示した。逆相 HPLC、Hypersil BDS C₁₈ 5ミクロン、及び移動相 50/50 CH₃CN-0.1% TFAを含む水、による誘導体の分析は、保持時間 8 , 21分で 99 . 93%の純度を示した。

20

【0428】

実施例 26 - 28 : 3 - アミノメチル - 4 - イソプロピル - ヘプタン酸の合成

【化 1 5 7】



【0 4 2 9】

2 - シアノ - 4 - メチル - 2 - ペンテン酸メチル・エステル 6 1

500 mL のトルエン中のイソブチルアルデヒド (30.0 g、416 mmol)、メチル - シアノ - アセテート (20.6 g、208 mmol) 水酸化アンモニウム (3.2 g、41.6 mmol) 及び酢酸 (5.0 g、83.2 mmol) の溶液が、Dean-Stark

トラップの下で 12 時間還流まで温められる。混合物は室温に冷却され、飽和 NaHSO

50

3 (3 × 100 mL)、飽和 NaHCO₃ (3 × 100 mL)、及び 100 mL の食塩水で抽出される。有機層は Na₂SO₄ 上で乾燥され、溶媒が蒸発される。残ったオイルは高真空 (0.5 mmHg、B. P. = 115 - 120) で蒸留されて 28.8 g の 2 - シアノ - 4 - メチル - 2 - ペンテン酸メチル・エステル 61 がオイルとして得られる (収率 90%)。

【0430】

2 - シアノ - 3 - イソプロピル - ヘキサン酸メチル・エステル 183

Et₂O 中のプロピル塩化マグネシウムの 2.0 M 溶液 (9.8 mL、19.6 mmol) が、アルゴンの中で IPA / ドライアイス浴で -40 に冷却された 50 mL の THF 中の 2 - シアノ - 4 - メチル - 2 - ペンテン酸 (3.0 g、19.6 mmol) の溶液に加えられる。溶液は 4 時間攪拌され、50 mL の飽和 KH₂PO₄ を加えて反応が停止される。THF を蒸発させ、残ったオイルが、50% CH₂Cl₂ / ヘキサンによるシリカゲル上の中程度圧力のクロマトグラフィーにかけられる。収量 = 1.9 g (50%) の 2 - シアノ - 3 - イソプロピル - ヘキサン酸メチル・エステルがオイルとして得られる。

10

【0431】

2 - シアノ - 2 - (1 - イソプロピル - ブチル) - コハク酸 4 - tert - ブチル・エステル 1 - メチル・エステル 184

10 mL の THF 中の 2 - シアノ - 3 - イソプロピル - ヘキサン酸メチル・エステル (1.9 g、9.6 mmol) の溶液が、アルゴンの下の氷 - 水浴で冷却される 20 mL の THF 中の NaH (ヘキサンで洗浄、0.23 g、9.6 mmol) のスラリーに加えられる。溶液は 10 分間攪拌され、t - ブチル・プロモアセテート (2.1 g、10.6 mmol) が加えられる。溶液は室温に温められる。12 時間後、50 mL の飽和 KH₂PO₄ を加えて反応が停止され、THF が蒸発される。有機の生成物が Et₂O (3 × 50 mL) に抽出され、有機層の全体が MgSO₄ 上で乾燥される。溶媒を蒸発させ、残ったオイルが、25% CH₂Cl₂ / ヘキサンによるシリカゲル上の中程度圧力のクロマトグラフィーにかけられる。2 - シアノ - 2 - (1 - イソプロピル - ブチル) - コハク酸 4 - tert - ブチル・エステル・1 - メチル・エステルの収量 = 1.3 g (42%)、オイルとして。

20

【0432】

3 - シアノ - 4 - イソプロピル - ヘプタン酸 t - ブチル・エステル 185

25 mL の DMSO 中の 2 - シアノ - 2 - (1 - イソプロピル - ブチル) - コハク酸 4 - tert - ブチル・エステル・1 - メチル・エステル (1.3 g、4.2 mmol)、NaCl (0.25 g、4.2 mmol)、及び H₂O (0.15 g、8.3 mmol) の混合物が 130 に 12 時間温められる。混合物は室温に冷却され、100 mL の食塩水で希釈される。有機生成物は Et₂O (3 × 50 mL) に抽出される。有機層は一緒にされ、50 mL の H₂O と 50 mL の食塩水で洗浄される。MgSO₄ 上で乾燥し、溶媒を蒸発させて、0.8 g (収率 75%) の 3 - シアノ - 4 - イソプロピル - ヘプタン酸 t - ブチル・エステルがオイルとして得られる。

30

【0433】

4 - (1 - イソプロピル - ブチル) - 2 - ピロリドン 186

3 - シアノ - 4 - イソプロピル - ヘプタン酸 t - ブチル・エステル (0.8 g、3.2 mmol) が、TEA と RanNi を含む MeOH 中で 50 psi の H₂ の下で還元される。理論的な量の H₂ が取り込まれると、触媒が濾過して除かれ、溶媒は蒸発によって除去されて、0.6 g (収率 100%) の 4 - (1 - イソプロピル - ブチル) - 2 - ピロリドン がオイルとして得られる。

40

【0434】

実施例 26 : 3 - アミノメチル - 4 - イソプロピル - ヘプタン酸

4 - (1 - イソプロピル - ブチル) - 2 - ピロリドン (0.6 g、2.3 mmol) が 50 mL の 6.0 M HCl 中で 12 時間、還流にまで温められる。溶液は室温に冷却され、Celite によって濾過される。濾液を蒸発させ、残った固体は MeOH / EtOAc か

50

ら再結晶化させる。収量 0.035 g (収率 6%) の 3 - アミノメチル - 4 - イソプロピル - ヘプタン酸が HCl 塩として得られる、mp = 160 - 170。¹H NMR (CD₃OD) δ 0.9 (m, 9H)、1.30 (m, 5H)、1.78 (m, 1H)、2.30 (m, 2H)、2.45 (m, 1H)、2.95 (m, 2H)。MS (APCI, CH₃CN, H₂O) 201 (M⁺, 100%)。

【0435】

実施例 27: 3 - アミノメチル - 4 - イソプロピル - オクタン酸

実施例 26 の手順に従って調製される。収量 = 0.13 g (15%) の 3 - アミノメチル - 4 - イソプロピル - オクタン酸。mp = 160 - 170。¹H NMR (CD₃OD) δ 0.9 (m, 9H)、1.30 (m, 7H)、1.78 (m, 1H)、2.30 (m, 1H)、2.45 (m, 2H)、2.95 (m, 2H)。MS (APCI, CH₃CN, H₂O) 198 (M - 17, 100%)、216 (M⁺, 50%)。

10

【0436】

実施例 28: 3 - アミノメチル - 4 - イソプロピル - ヘキサン酸

実施例 26 の手順に従って調製される。収量 = 0.11 g (42%) の 3 - アミノメチル - 4 - イソプロピル - ヘキサン酸。mp = 170 - 180。

【化158】

¹H NMR

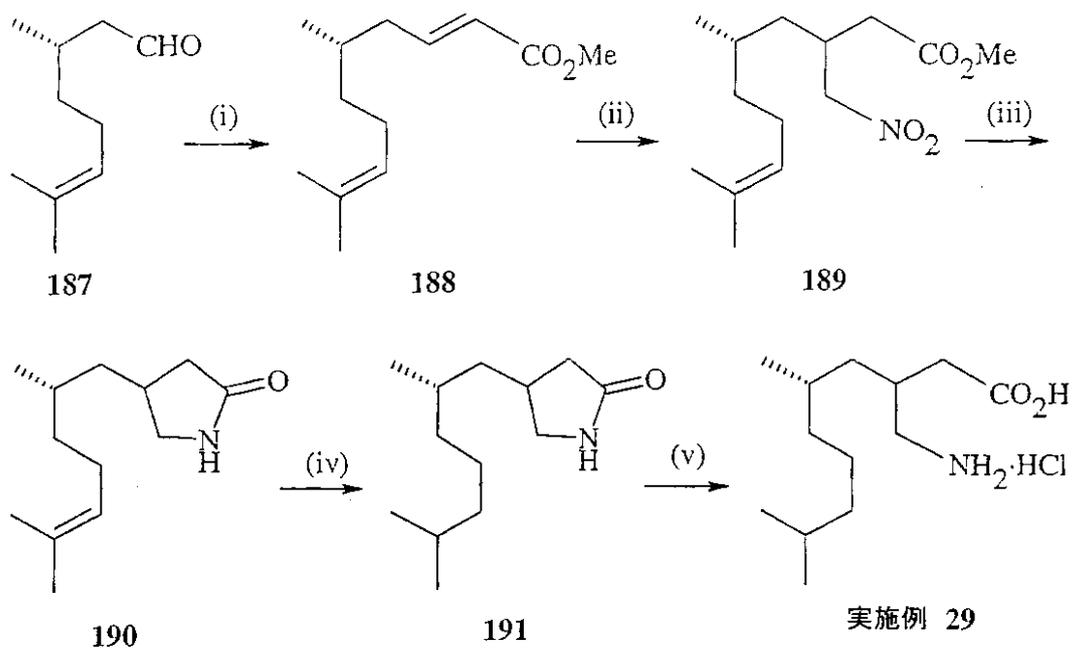
20

(CD₃OD) δ 0.9 (m, 9H), 1.18 (m, 1H), 1.39 (m, 3H), 1.78 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.95 (m, 2H). MS (APCI, CH₃CN, H₂O) 188 (M⁺, 100%).

【0437】

実施例 29

【化 1 5 9】



10

20

(i) $\text{MeO}_2\text{CCH}=\text{PPh}_3$, THF, 40°C ; (ii) MeNO_2 , DBU; (iii) Raney Nickel, H_2 , MeOH; (iv) Pd-C, MeOH, H_2 ; (v) 6N HCl

【0438】

不飽和エステル 188 の合成

(S) - (-) - シトロネラル 187 (2.0 mL、11.03 mmol) が 40 で無水テトラヒドロフラン (30 mL) 中でメチル・トリフェニルフォスフォルアニリデン・アセテート () 3.69 g、11.03 mmol) と共に攪拌された。8 時間後、混合物は室温に冷却され、一晚攪拌された。溶媒が真空中で除去され、残留物は n - ペンタン (50 mL) と共に攪拌された。1 時間後、固体が濾過によって除去され、溶媒は真空中で除去されてオイルが得られ、それがフラッシュ・クロマトグラフィー (シリカ、酢酸エチル : ヘプタン 1 : 9) で精製されて、2.05 g の 188 が透明なオイルとして得られた。

30

【化160】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz) (CDCl_3) δ 0.90 (3H, d, $J = 6$ Hz); 1.12-1.40 (2H, m); 1.60 (3H, s); 1.62 (1H, m); 1.68 (3H, s); 2.01 (3H, m); 2.21 (1H, m); 3.73 (3H, s); 5.08 (1H, m); 5.82 (1H, d, $J = 16$ Hz); 6.94 (1H, m).
 MS (CI^+) (m/z): 211 (MH^+ , 75%), 179 (78%), 151 (100%).
 IR (薄層) (cm^{-1}) ν : 1271, 1436, 1728, 2917.

10

【0439】

ニトロエステル189の合成

エステル188 (2.02 g, 9.6 mmol) が 1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデセ-7-ene (1.44 mL, 9.6 mmol) と共にニトロメタン (25 mL) 中に溶解され、室温で攪拌された。23時間後、混合物はジエチル・エーテル (150 mL) で希釈され、水 (50 mL) 次いで 2N HCl (50 mL) で洗浄された。有機相が集められ、乾燥され (MgSO_4)、溶媒は真空中で除去された。残留物はフラッシュ・クロマトグラフィー (シリカ、酢酸エチル:ヘプタン 3:7) によって精製されて 2.26 g (87%) の 189 が透明なオイルとして得られた。この化合物及び以下の全ての化合物は、2つのジアステレオマーの等モル混合物であることに注意。

20

【化161】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz) (CDCl_3) δ

0.90 ($2 \times 3\text{H}$, each d, $J = 6$ Hz); 1.09-1.58 (10H, m); 1.602 (6H, s); 1.685 (6H, s); 1.94 (4H, m); 2.42 (4H, m); 2.66 (2H, m); 3.70 (6H, s); 4.42 (4H, m); 5.07 (2H, m).

MS (CI^+) (m/z): 272 (MH^+ , 90%), 240 (100%), 151 (100%).

IR (薄層) (cm^{-1}) ν : 1554, 1739, 2918.

30

40

【0440】

ラクタム191の合成

ニトロ・エステル189 (2.09 g, 7.7 mmol) がメタノール (75 mL) に溶解され、35 で水素ガス雰囲気 (39 psi) の下でRaneyニッケル (触媒量、水で、次いでメタノールによって予め洗浄されたもの) 上で振とうされた。17時間後、混合物はCeliteによって濾過された。溶媒を真空中で除去してオイルが得られた。 $^1\text{H NMR}$ は二重結合が部分的に還元されていることを示したので、これはそれ以上精製せずに続けて使用された。この部分的に還元された生成物のサンプル (440 mg, 2.1 mmol) がメタノール (40 mL) に溶解され、水素ガスの雰囲気下で 5% Pd-C 上で振とうされた。18時間後、触媒はCeliteによる濾過で除去されて、442 mg (部分的に還元さ

50

れた物質から99%)の透明なオイルが得られ、それ以上の精製は必要なかった。この化合物及び以下の全ての化合物は、2つのジアステレオマーの等モル混合物であることに注意。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 0.88 (18H, m); 1.04 - 1.58 (20H, m); 1.96 (2H, m); 2.40 (2H, m); 2.58 (2H, m); 2.98 (2H, m); 3.45 (2H, m); 5.82 (2H, br s). MS (Cl^+) (m/z): 212 (MH^+ , 100%).

【0441】

実施例29の合成

ラクタム191 (428mg, 2.0mmol)が6N HCl (20mL)中で還流まで加熱された。5時間後、混合物は室温に冷却され、ジクロロメタン (2 x 10mL) で洗浄された。水性相が集められ、溶媒が真空中で除去された。残留物は水 (10mL) に溶解され、凍結乾燥されて382mg (71%)の実施例29が白色固体として得られた。この化合物は2つのジアステレオマーの等モル混合物であることに注意しよう。

10

【化162】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz)

(d_6 -DMSO) δ 0.82 (18H, m); 0.95-1.55 (20H, m); 2.05-2.45 (6H, m); 2.75 (4H, m); 7.98 (6H, br s).

20

MS (Cl^+) (m/z): 230 ($[\text{MH-HCl}]^+$, 90%), 212 (100%).

マイクロ分析: $\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{Cl}$ に関する計算値:

C、58.74; H、10.62; N、5.27.

実測値: C、58.46; H、10.50; N、5.33.

当業者に対して、(R)-(+) - シトロネラルを使用すれば、実施例29とC%-立体化学構造が反対の化合物が得られるであろう。

30

【0442】

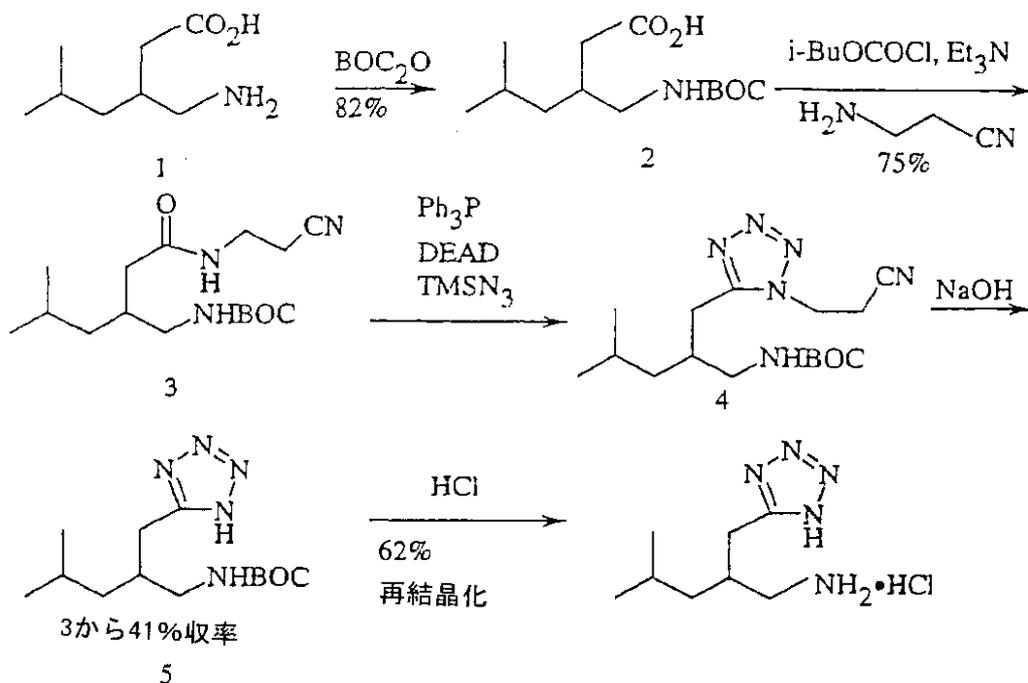
化学式(1A)又は(1B)の化合物の合成は、以下のスキーム19及び実施例30-33に記載されている。

【0443】

化学式(1A)のテトラゾールはスキーム19に示されているルートで合成できる。

【化 1 6 3】

スキーム19



10

20

以下の実施例は、本発明を説明するための者であって、その範囲を限定するものではない。

30

【0444】

実施例30

4-メチル-2-(1H-テトラゾール-5-ylメチル)-ペンチルアミン

スキーム19の化合物3 {2-[(2-シアノ-エチルカルバモイル)-メチル]-4-メチル-ペンチル}-カルバミン酸tert-ブチル・エステル。

化合物2 (8.0 g、0.03 mol) (通常の方法で(BOC)₂とプレガバリンから調製される)を250 mLの無水THFに取り込んだ溶液が氷-水バスで冷却された。トリエチルアミン(4.62 mL、0.033 mol)が加えられ、続いてイソブチルクロロフォルメート(4 mL、0.031 mol)が加えられた。反応物は0 で約15分間攪拌され、その間に沈殿が形成された。別のフラスコに35 mLの1M NaOHと300 mLのTHF中の3-アミノプロプリオニトリル・フマレート(3.95 g、0.03 mol)を入れた。この混合物が0 に冷却され、上で形成された混合無水物で4回の部分に分けて処理された。各部分を加える前に、35 mLの1M NaOHが混合物に加えられた。反応物は24時間攪拌され、濃縮されてTHFが除去された。得られた水性相が酢酸エチルで3回抽出された。有機抽出物を一緒にして、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。圧力の下で溶媒が除去されて6.6 gのグリーン・オイルが得られた。MS (APCI) m/z 312 (M+1)。

40

【0445】

スキーム19の化合物4 [4-メチル-2-(1-(2-シアノ-エチル)-テトラゾール-5-ylメチル)-ペンチル]-カルバミン酸tert-ブチル・エステル、及び化合物5 [4-メチル-2-(1H-テトラゾール-5-ylメチル)-ペンチル]-カル

50

バミン酸 tert - ブチル・エステル

シアノアミド (6.5 g、0.0209 mol) とトリフェニルホスフィン (11.06 g、0.042 mol) が 300 mL の無水 THF 中に溶解された。溶液は、DEAD (6.7 mL、0.0425 mol) と TMSN₃ (5.75 mL、0.043 mol) によって処理された。反応物は 24 時間攪拌され、反応混合物は 0 °C に冷却され、46.9 g の (NH₄)₂Ce(IV)NO₃ を含む 900 mL の水性溶液で処理された。反応混合物は、濃縮されて THF が除去され、CH₂Cl₂ で 3 回抽出された。有機層の全体は食塩水と Na₂SO₄ によって乾燥され、溶媒を減圧下で除去して、透明なオイルが得られ、それをシリカゲルの栓 (plug) に通してトリフェニルホスフィン・オキシドと混合した生成物が得られた。この粗混合物が 200 mL の THF と 50 mL の 2 N NaOH に溶解された。混合物は 2 時間還流まで加熱された後、室温で一晩攪拌された。THF が減圧下で除去され、生じた残留物は水で希釈された。エーテルで抽出された後、水性相は pH 7 に酸性化され、21 mL の 4 N HCl で抽出された。次に、水性相は固体 KH₂PO₄ で飽和された。水性混合物は CH₂Cl₂ で抽出された。有機抽出物は食塩水で洗浄され、Na₂SO₄ 上で乾燥された。減圧下での有機溶媒の蒸発によって 3.4 g のコハク・オイルが単離された。

10

【0446】

4 - メチル - 2 - (1 H - テトラゾル - 5 - ylメチル) - ペンチルアミン

前のステップで得られた物質 (0.9 g、3.18 mmol) が 20 mL のジオキサン中の 4 M HCl に取り込まれた。反応物は 1 時間静置された。固体が生じ、10 mL のエーテルが加えられ、反応物は濾過されて実施例 30 が 780 mg の白色固体として得られた; MS (APCI) m/z 184 (M+1)。

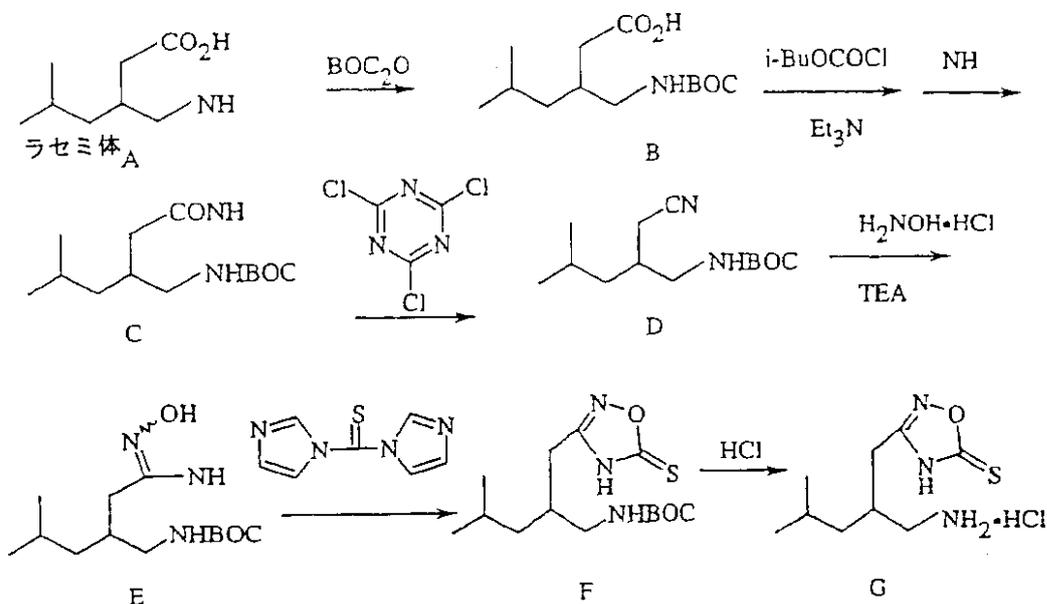
20

【0447】

実施例 31

イソブチル GABA オキサジアゾロンチオン (G) はまた、3 - (2 - アミノメチル - 4 - メチル - ペンチル) - 4 H - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - チオン; HCl とも呼ばれる

【化164】



30

40

50

【0448】

BOC - イソブチルGABA (B)

THF (200 mL) 中のジ-tert-ブチル・ジカルボネート (13.1 g、0.06 mol) の溶液が、10分間にわたって、氷-水バスで冷却された1N NaOH (125 mL) とTHF (50 mL) 中のイソブチルGABA (9.95 g、0.056 mol) の溶液に加えられた。反応混合物は室温で3時間攪拌され、濃縮されてTHFが除去され、飽和KH₂PO₄によって飽和され、蒸発されて13.8 g (95%) の白色固体が得られた、mp 84 - 88。MS (APCI) m/z 260 (M+1)。

【0449】

BOC - イソブチルGABAアミド (C)

BOC - イソブチルGABA (6.78 g、0.026 mol) とトリエチルアミン (3.0 g、0.030 mol) の溶液が0 に冷却され、イソブチル・クロロフォルメート (3.9 g、0.029 mol) がゆっくりと加えられた。0 で20分間攪拌した後、アンモニア・ガスが30分間反応混合物に吹き込まれ、混合物は室温で18時間攪拌された。混合物は濃縮されてTHFが除去され、水に懸濁され、3 × EtOAcで抽出された。抽出物は、1 × 10% Na₂CO₃, 2 × 食塩水、で洗浄され、Na₂SO₄上で乾燥された。蒸発させて、4.9 g (73%) のオイルが得られ、それはそれ以上精製せずに用いられた。MS (APCI) m/z 259 (M+1)。

【0450】

BOC - イソブチルGABAニトリル (D)

DMF (15 mL) 中のBOC - イソブチルGABAアミド (4.6 g、0.0178 mol) の溶液が、一度に、塩化シアヌル (1.66 g、0.0178 mol) に加えられ、室温で30分間攪拌された。反応混合物は水 (150 mL) 中のNaHCO₃ (4.2 g、0.05 mol) の冷たい溶液に注がれた。固体K₂CO₃を加えてpHを9にし、混合物は2 × CH₂Cl₂で抽出され、1 × 食塩水で洗浄され、Na₂SO₄上で乾燥された。蒸発させてオイルが得られ、CH₂Cl₂ - EtOAcで溶出させてシリカゲルを通して濾過し、3.8 g (89%) のオイルが得られた。これはそれ以上精製せずに用いられた。MS (APCI) m/z 259 (M)、239 (M-1); IR (膜) 2215 cm⁻¹。

【0451】

BOC - イソブチルGABAアミドキシム (E)

ヒドロキシルアミンの溶液が、トリエチルアミン (7.62 g、0.075 mol) をDMSO (25 mL) 中のヒドロキシルアミン塩酸塩 (5.21 g、0.075 mol) の懸濁液に加えて調製された。15分後、トリエチルアミン塩酸塩が濾過され、BOC - イソブチルGABAニトリル (3.61 g、0.015 mol) が濾液に加えられた。混合物は75 で17時間加熱された。混合物は水で希釈され、3 × EtOAcで抽出された。抽出物は2 × 食塩水で洗浄され、Na₂SO₄上で乾燥され、蒸発させてオイルが得られた。これをCH₂Cl₂ - EtOAcで溶出させて短いシリカゲル・カラムを通して濾過し、3.2 g (78%) のオイルが得られた。

【化165】

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.84 (d, 6H, J = 6.35 Hz), 1.11 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.63 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 5.43 (m, 1H); MS (APCI) 274 (M+1).

【0452】

10

20

30

40

50

BOC - イソブチル G A B A オキサジアゾロンチオン (F)

BOC - イソブチル G A B A アミドキシム (0 . 5 g、0 . 0 0 1 8 3 m o l)、D B U (1 . 1 2 g、0 . 0 0 7 3 6 m o l)、及び 9 0 % 1 , 1 ' - チオカルボニルジイミダゾール (0 . 3 9 8 g、0 . 0 0 2 m o l) を M e C N (1 2 m L) 中に含む溶液が室温で 1 6 時間攪拌された。反応混合物は乾燥まで蒸発され、E t O A c に取り込まれ、K H S O₄ 溶液で洗浄された。E t O A c 層は 1 N N a O H (1 0 0 m L) で抽出された。アルカリ性抽出物は E t₂O で洗浄され、飽和 K H₂P O₄ で酸性化され、3 × E t O A c で抽出された。抽出物は 1 × 水、1 × 食塩水、で洗浄され、M g S O₄ で乾燥された。蒸発によってオイル、0 . 2 5 g (4 3 %) が得られた。

【化 1 6 6】

10

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.84 (d, 6H,

J = 6.59 Hz), 1.1 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.65 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.60 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 4.94 (m, 1H), 12.8 (s, 1H). MS (APCI) 316 (M+1).

20

【 0 4 5 3】

BOC - イソブチル G A B A オキサジアゾロンチオン (G) はまた、3 - (2 - アミノメチル - 4 - メチル - ペンチル) - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - チオン ; H C l と呼ばれる。

BOC - イソブチル G A B A オキサジアゾロンチオン (0 . 2 5 g、0 . 7 9 m o l) が室温で 1 時間、ジオキサン (1 0 m L) 中の 4 M H C l に取り込まれた。蒸発と、それに続く残留物の M e C N からの再結晶化によって実施例 3 1 がクリーム色の結晶、0 . 1 0 8 g、m p 1 8 3 - 1 8 5、として得られた。

【化 1 6 7】

30

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0.84 (d,

6H, J = 6.59 Hz), 1.1 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.65 (m, 1H), 0.80 (d, 6H, J = 6.59 Hz), 1.06 (m, 1H), 1.25 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 2.1 (m, 1H), 2.7 (m, 4H), 7.95 (s, 3H); MS (APCI) 216 (M+1).

40

分析 : C₉H₁₇N₃O S - H C l に関する計算値 :

C、42.93 ; H、7.21 ; N、16.69 ; C l、14.08 ;

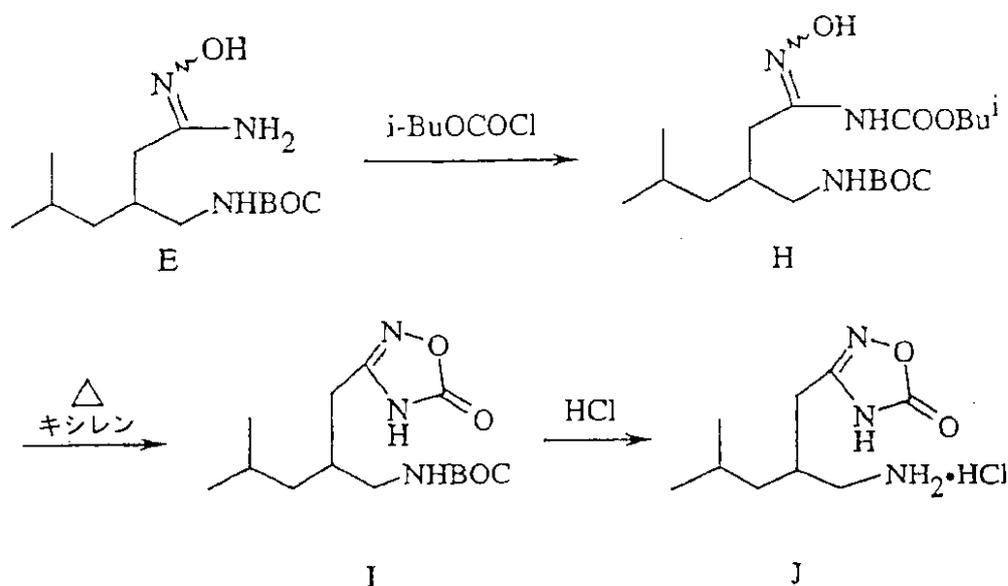
実測値 : C、43.38 ; H、7.24 ; N、16.29 ; C l、14.17 .

【 0 4 5 4】

実施例 3 2

イソブチル G A B A オキサジアゾロン (J) はまた、3 - (2 - アミノメチル - 4 - メチルペンチル) - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - o n e H C l と呼ばれる

【化168】



10

20

【0455】

BOC-イソブチルGABAアミドキシム・カルバメート(H)

イソブチル・クロロフォルメート(0.253g、0.00185mol)が一滴ずつ、0におけるDMF(10mL)中のBOC-イソブチルGABAアミドキシム(0.5g、0.00183mol)とピリジン(0.158g、0.002mol)の溶液に加えられた。この温度で30分後、反応混合物は水で希釈され、3×EtOAcで抽出された。抽出物は、1×水、1×食塩水で洗浄され、MgSO₄上で乾燥された。蒸発させて、オイル、0.7g(100%)、が得られ、これはそれ以上精製されずに使用された。MS(APCI)m/z374(M+1)。

30

【0456】

BOC-イソブチルGABAオキサジアゾロン(I)

BOC-イソブチルGABAアミドキシム・カルバメート(0.7g、0.00185mol)がキシレン(20mL)中に取り込まれ、還流で2時間加熱された。蒸発によって暗褐色のガラス状オイルが得られ、それがEt₂Oに取り込まれ、1N NaOHによって抽出された。アルカリ性の層は飽和KH₂PO₄によって酸性化され、MgSO₄上で乾燥され、蒸発されて褐色のオイル、0.25g(46%)、が得られ、これはそれ以上精製されずに使用された。MS(APCI)m/z300(M+1)。

【0457】

イソブチルGABAオキサジアゾロン(J)はまた、3-(2-アミノメチル-4-メチルペンチル)-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-one HClと呼ばれる

BOC-イソブチルGABAオキサジアゾロン(0.25g、0.835mmol)がジオキサン中の4M HClに取り込まれ、2.5時間静置された。蒸発と、それに続くMeCN-Et₂Oからの残留物の再結晶化によって実施例32が黄褐色の固体、53mg(27%)、として得られた、mp181-184。

40

【化 1 6 9】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0.80 (d, 6H, $J = 6.35$ Hz), 1.1 (m, 2H), 1.25 (s, 9H), 1.60 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.5-2.8 (m, 4H), 7.95 (s, 3H), 12.39 (s, 1H). MS (APCI) 216 (M+1).

10

分析：C₉H₁₇N₃O₂ - HCl に関する計算値：

C、45.86；H、7.70；N、17.83；Cl、15.04；

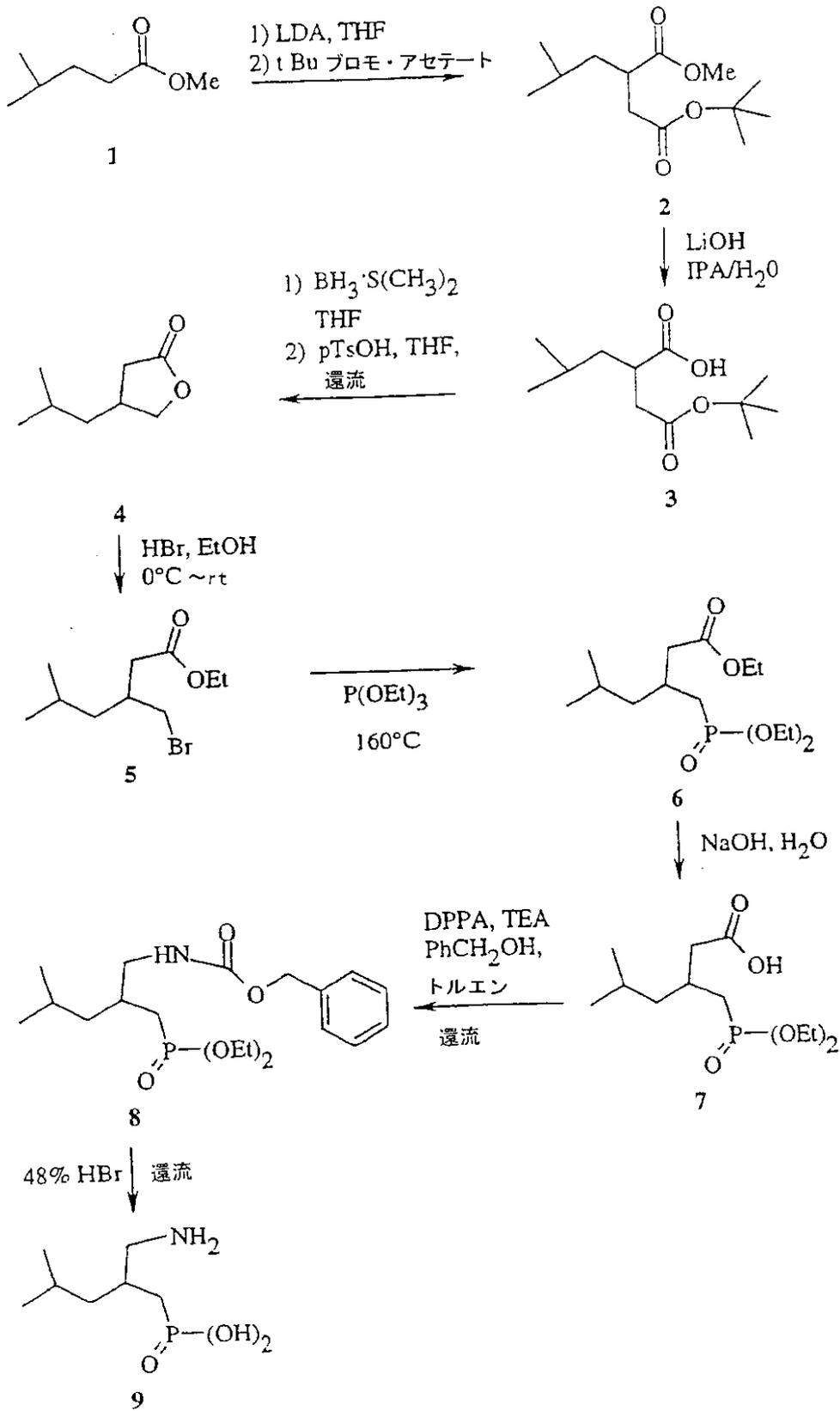
実測値：C、45.40；H、7.55；N、16.79；Cl、15.81。

【0458】

実施例 33

(2 - アミノメチル - 4 - メチル - ペンチル) - ホスホン酸 (9)

【化170】



10

20

30

40

50

【0459】

2 - イソブチル - コハク酸 - 4 - t - ブチル・エステル - 1 - メチル・エステル (2) の調製

4 - メチル - ペンタン酸メチル・エステル (10 . 0 g、76 . 8 mmol) が、Ar の下で - 78 における 150 mL の THF 中の LDA の溶液に加えらる。15 分後、このアニオン溶液がカニューラによって、- 78 における 50 mL の THF 中の t - ブチル - プロモアセテート (22 . 5 g、115 . 2 mmol) の溶液に加えられ、溶液は 45 分間攪拌される。次に、反応混合物は室温に温められ、100 mL の飽和 KH_2PO_4 によって処理される。THF を蒸発させ、有機成分は Et_2O (3 × 50 mL) によって抽出される。この Et_2O を 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させる。溶媒を蒸発させ、残ったオイルを真空 (0 . 1 mmHg) の下で蒸留して 11 . 1 g (収率 59%) の 2 - イソブチル - コハク酸 - 4 - t - ブチル・エステル - 1 - メチル・エステル、沸点 65 から 72 、が得られる。

10

【化 171】

NMR (H^1 , 400 MHz,CDCl₃) δ 0.9 (6H, m); δ 1.2 (1H, m); δ 1.4 (9H, s); δ 1.5 (2H, m); δ 2.3 (1H, dd); δ 2.5 (1H, dd); δ 2.8 (1H, m); δ 3.6 (3H, s).

20

【0460】

2 - イソブチル - コハク酸 - 4 - t - ブチル・エステル (3) の調製

2 - イソブチル - コハク酸 - 4 - t - ブチル・エステル - 1 - メチル・エステル (11 . 1 g、45 . 4 mmol) と $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2 . 0 g、47 . 7 mmol) が 180 mL の 3 : 1 の IPA / H_2O 中で一晩室温で攪拌される。反応混合物は Et_2O (3 × 25 mL) で抽出される。水性相は飽和 KH_2PO_4 によって酸性化され、 Et_2O (3 × 50 mL) で抽出される。 Et_2O は MgSO_4 で乾燥させ、蒸発させて 8 . 0 g (収率 77%) の 2 - イソブチル - コハク酸 - 4 - t - ブチル・エステルがオイルとして得られる。

30

【化 172】

NMR (H^1 ,400 MHz, CDCl₃) δ 0.9 (6H, m); δ 1.3 (1H, m); δ 1.4 (9H, s); δ 1.6 (2H, m); δ δ 2.3 (1H, dd); δ 2.6 (1H, dd); δ 2.8 (1H, m).

40

【0461】

4 - イソブチル - ジヒドロ - フラン - 2 - one (4) の調製 :

100 mL の THF 中の 2 - イソブチル - コハク酸 - 4 - t - ブチル・エステル (8 . 0 g、34 . 7 mmol) の溶液が、Ar の下で 0 に冷却され、ボラン - ジメチル・スルフィド錯体 (2 . 6 g、34 . 7 mmol) が加えられる。反応混合物は 0 で 10 分間攪拌され、室温で一晩攪拌される。溶液は 0 に冷却され、100 mL の MeOH が加えられる。溶媒を蒸発させ、残ったオイルを高真空の下で 2 時間乾燥させる。残ったオイルを 100 mL の THF に取り込み、触媒量の p - トルエン・スルホン酸を加える。溶液は一晩環流で温められる。室温に冷却した後、溶媒を蒸発させ、オイルを Et_2O (100 mL) に取り込む。この Et_2O 溶液が、2 . 0 N Na_2CO_3 (2 × 50 mL) で抽出

50

された後、100 mLの食塩水で洗浄され、 $MgSO_4$ で乾燥される。 Et_2O の蒸発、それに続く20% $EtOAc$ / ヘキサンによる残ったオイルの中圧クロマトグラフィー (MPLC) によって4.4 g (収率89%) の4-イソブチル-ジヒドロ-フラン-2-oneがオイルとして得られる。

【化173】

NMR (H^1 , 400 MHz, $CDCl_3$) δ

0.9 (6H, m); δ 1.3 (2H, dd); δ 1.5 (1H, m); δ 2.1 (1H, m); δ 2.6 (2H, m); δ 3.6 (1H, m); δ 4.4 (1H, m).

10

【0462】

3-プロモメチル-3-イソブチル-プロピオン酸エチル・エステル(5)の調製

無水 $EtOH$ (50 mL) 中の4-イソブチル-ジヒドロ-フラン-2-one (4.4 g、30.9 mmol) の溶液が0 に冷却され、 HBr ガスを10分間通すことによって HBr で飽和される。溶液は室温に温められ、2.5時間攪拌される。溶液は150 mLの食塩水で希釈され、 Et_2O (3×100 mL) で抽出される。 $MgSO_4$ 上で乾燥させた後、溶媒を蒸発させて4.9 g (収率63%) の3-プロモメチル-3-イソブチル-プロピオン酸エチル・エステルがオイルとして得られる。

20

【化174】

NMR (H^1 , 300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.9 (6H, d); δ 1.3 (5H, m); δ 1.6 (1H, m); δ

2.3 (1H, m); δ 2.5 (1H, dd); δ 3.2 (1H, dd); δ 3.6 (1H, dd); δ 4.1 (2H, q).

30

【0463】

3-(ジエトキシ-ホスフォルルメチル)-5-メチルヘキサン酸エチル・エステル(6)の調製:

3-プロモメチル-3-イソブチル-プロピオン酸エチル・エステル(4.6 g、18.3 mmol) がArの下でオイル。バスで170 に温められる。トリエチル・ホスファイト(3.6 g、22 mmol) が一滴ずつ2時間にわたって加えられる。添加が完了したら、オイル・バスの温度が190 に4時間上げられる。反応混合物が室温に冷却され、生成物は $EtOAc$ 中でMPLCによって精製され2.7 g (収率48%) の3-(ジエトキシ-ホスフォルルメチル)-5-メチルヘキサン酸エチル・エステルが得られる。

40

【化175】

NMR (^1H , 400 MHz, CDCl_3) δ 0.8 (6H, d); δ 1.2 (5H, m); δ 1.3 (6H, m); δ 1.6 (1H, m); δ 1.7 (1H, d); δ 1.8 (1H, d); δ 2.3 (2H, m); δ 2.5 (1H, dd); δ 4.1 (6H, m).

10

【0464】

3 - (ジエトキシ - ホスフォルルメチル) - 5 - メチル - ヘキサン酸 (7) の調製 :

3 - (ジエトキシ - ホスフォルルメチル) - 5 - メチルヘキサン酸エチル・エステル (1.0 g, 3.2 mmol) と NaOH (1.8 mL, 2.0 M) が 0 における 10 mL の EtOH 中で一緒にされる。15 分後、反応混合物は室温に温められ、一晩攪拌される。EtOH を蒸発させ、50 mL の 2.0 M NaOH が加えられる。溶液は Et_2O (2×50 mL) で抽出され、濃 HCl によって pH = 1 に酸性化される。酸性溶液は EtOAc (3×50 mL) で抽出され、抽出物全体は MgSO_4 上で乾燥され、それを蒸発させて 0.65 g (収率 72%) の 3 - (ジエトキシ - ホスフォルルメチル) - 5 - メチル - ヘキサン酸がオイルとして得られる。

20

【化176】

NMR

(^1H , 400 MHz, CDCl_3) δ 0.9 (6H, d); δ 1.3 (8H, m); δ 1.6 (1H, m); δ 1.8 (2H, m); δ 2.3 (1 H, m); δ 2.5 (2H, m); δ 4.1 (4H, m).

30

【0465】

[2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ - メチル) - 4 - メチル - ペンチル]ホスホン酸ジエチル・エステル (8) の調製 :

100 mL のトルエン中の 3 - (ジエトキシ - ホスフォルルメチル) - 5 - メチル - ヘキサン酸 (0.65 g, 2.3 mmol)、ジフェニル - di - ホスフォルル - アジド (0.76 g, 2.8 mmol)、トリエチルアミン (0.47 g, 4.6 mmol)、及びベンジル・アルコール (0.5 g, 4.6 mmol) の溶液が還流で一晩温められる。トルエン蒸発させ、残ったオイルが 50 mL の EtOAc に取り込まれる。この EtOAc 溶液は、1.0 N HCl (2×50 mL)、飽和 NaHCO_3 (2×50 mL)、及び 50 mL の食塩水で洗浄される。 Na_2SO_4 での乾燥、続いて溶媒を蒸発させてオイルが得られ。それを EtOAc での MPLC で精製する。[2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ - メチル) - 4 - メチル - ペンチル]ホスホン酸ジエチル・エステルの収量 = 0.46 g (52%) .

40

【化177】

NMR (H^1 , 400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.9 (6H, m); δ 1.1-1.4 (9H, m); 1.7 (2H, m); δ 2.0 (1H, m); δ 3.1 (1H, m); δ 3.3 (1H, m); δ 4.1 (4H, q); δ 5.0 (2H, s); δ 5.7 (1H, bs); δ 7.3 (5H, m).

10

【0466】

(2-アミノメチル-4-メチル-ペンチル)-ホスホン酸(9)の調製:

20 mLの47%水性HBrにおける[2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ-メチル)-4-メチル-ペンチル]ホスホン酸ジエチル・エステル(0.46 g, 1.2 mmol)の溶液が一晚環流で温められる。溶液は室温に冷却され、 H_2O が蒸発された。残った固体が10 mLの H_2O に取り込まれ、Celite(商標) 545を通して濾過され、Dower(商標) 50イオン交換カラム(Bed Volume = 30 mL)に通される。カラムは、200 mLの H_2O 、150 mLの3% NH_4OH 、及び150 mLの10% NH_4OH で溶出される。塩基性溶出物を一緒にし、蒸発させて0.14 gの白色固体が得られる。 P_2O_5 によって60℃で真空の下で乾燥させた後、収量0.11 g(47%)の実施例33, (2-アミノメチル-4-メチル-ペンチル)-ホスホン酸、が得られる。

20

【化178】

NMR (H^1 , 400 MHz, CD_3OD) δ 0.9 (6H, m); δ 1.2 (2H, t); δ 1.4 (1H, m); δ 1.7(2H, m); δ 2.1 (1H, m); δ 2.7 (1H, dd); δ 3.0 (1H, dd). MS (m/e) 196 (M+1, 100%).

30

分析: $C_7H_{18}NO_3P$ に関する計算値:

C、43.07; H、9.29; N、7.18;

実測値: C、43.08; H、8.62; N、6.89.

以下の実施例は、化学式V-VIIIの化合物の調製を説明するものである。

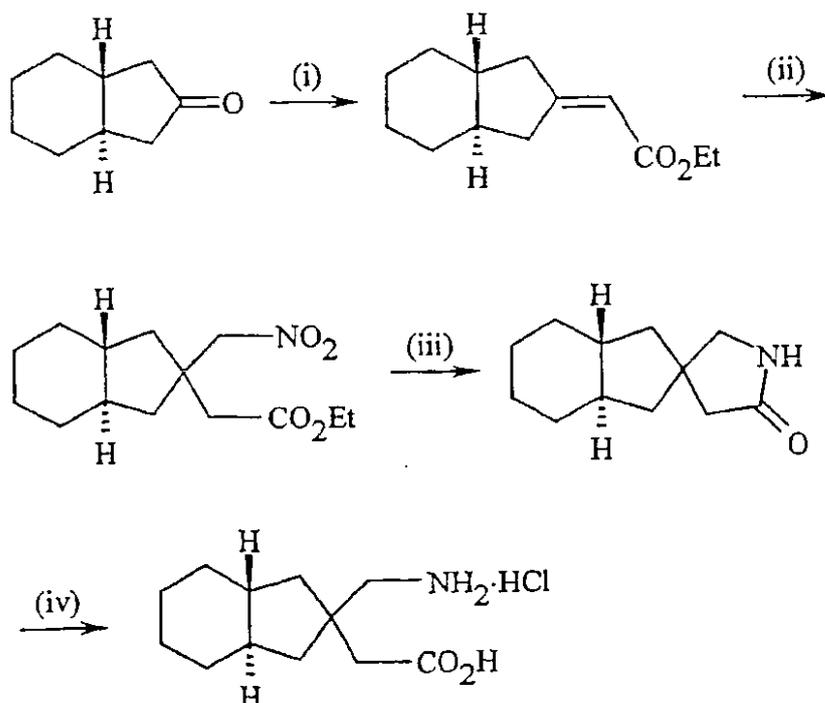
【0467】

実施例34

(±)-(1,6)-(2-アミノメチル-オクタヒドロ-インデン-2-yl)-酢酸塩酸塩

40

【化179】



10

20

【0468】

ステップ(i)

アルゴンの下で水素化ナトリウム(0.11mg、2.7mmol)が0 のTHF(5mL)と共に撹拌された。トリエチルホスフォノアセテート(0.5mL)が一滴ずつ加えられ、溶液は10分間撹拌された。THF(5mL)中のケトン(0.37g、7.7mmol)が一滴ずつ撹拌しながら加えられ、放置して室温まで温められた。18時間後、反応混合物は水(80mL)とジエチル・エーテル(3×20mL)の間で分離された。溶媒が真空中で除去されて黄色のオイルが得られ、それをフラッシュ・クロマトグラフィー(シリカ、ヘプタン/EtOAc 19:1)によって精製して、0.34g(62%)のエステルが無色のオイルとして得られた:

30

【化180】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) (400 MHz): 1.05-1.29 (9H, m, 環プロトン + CH_3), 1.76-1.78 (2H, m, 環プロトン), 1.87-1.97 (2H, m, 環プロトン), 2.0-2.16 (2H, m, 環プロトン), 2.51-2.56 (1H, dd, $J = 5.7, 27.5$ Hz, 環プロトン), 3.12-3.18 (1H, dd, $J = 5.4, 18.8$ Hz, 環プロトン), 4.12-4.20 (2H, m, CH_2), 5.77 (1H, s, CH).

40

MS (ES^+) m/e 209 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 100%.

【0469】

ステップ(ii)

50

エステル (0.34 g, 1.63 mmol) がアルゴンの下で THF (5 mL) に攪拌しながら溶解された。ニトロメタン (0.25 mL) が加えられ、反応混合物は 60 に加熱された。熱い溶液に TBAF (2.3 mL) が一滴ずつ、1 時間にわたって加えられ、4 時間攪拌された。反応混合物は 2 N HCl とジエチル・エーテルの間で分配され、ジエチル・エーテル層は食塩水で洗浄された。溶媒が真空中で除去されて、黄色のオイルが得られ、それをフラッシュ・クロマトグラフィー (シリカ、ヘプタン/EtOAc 19:1) によって精製して 0.264 g (60%) の生成物が無色オイルとして得られた。

【化 181】

10

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) (400 MHz): δ 0.97-1.30 (11H, m, 環プロトン + CH_3), 1.73-1.95 (6H, m, $2 \times \text{CH} + 4$ 環プロトン), 2.5 (1H, d, $J = 16.6$ Hz, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 2.7 (1H, d, $J = 16.6$ Hz, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 4.12-4.18 (2H, m, CH_2), 4.49-4.51 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, CH_2NO_2), 4.73-4.75 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, CH_2NO_2).

20

【0470】

ステップ (iii)

ニトロエステル (0.24 g, 0.9 mmol) がニッケル・スポンジによってメタノール中に溶解された。反応物は 50 psi、30 で 15 時間水素化された。反応混合物は celite によって濾過され、溶媒は真空中で除去されて、生成物 0.18 g (85%) が黄色の固体として得られた。この生成物はラクタムとアミノ・エステルの混合物であった。

【0471】

ステップ (iv)

アミノ・エステルが 6 N HCl (5 mL) とジオキサン (2.5 mL) に取り込まれ、還流で 4 時間加熱された。溶液はジクロロメタン (3×5 mL) で洗浄され、水性成分を真空中で蒸発させ 0.196 g (99%) の実施例 34 が無色の固体として得られた。

【化 182】

30

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) (400 MHz): δ 0.86-1.04 (2H, m), 1.08-1.17 (6H, m), 1.60-1.78 (6H, m), 2.35-2.39 (1H, d, $J = 16$ Hz, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 2.46 (1H, m, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 2.83-2.87 (1H, d, $J = 13$ Hz, CH_2NH_2), 2.97-3.00 (1H, d, $J = 13$ Hz, CH_2NH_2), 7.91 (2H, bs, NH_2).

40

MS (ES^+) m/e 212 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 100%.

HPLC、Prodigy C18カラム、5%メタノール/アセトニトリル。保持時間 = 3.00 分、及び純度 99%。

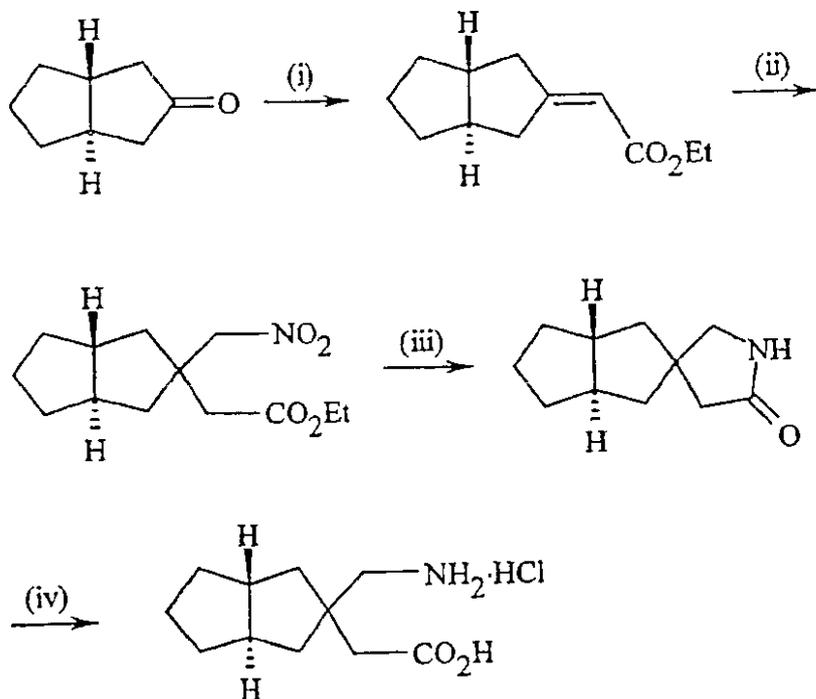
50

【 0 4 7 2 】

実施例 3 5

(±) - (1 , 5) (2 - アミノメチル - オクタヒドロ - ペンタレン - 2 - y 1) - 酢酸塩酸塩

【 化 1 8 3 】



10

20

【 0 4 7 3 】

ステップ (i)

アルゴンの下で水素化ナトリウム (0 . 6 g 、 1 4 . 5 m m o l) が 0 の T H F (5 0 m L) と共に攪拌された。トリエチルホスフォノアセテート (2 . 9 m L) が一滴ずつ加えられ、溶液は 1 0 分間攪拌された。T H F (1 0 m L) 中のケトン (1 . 8 g 、 1 4 . 5 m m o l) が一滴ずつ攪拌しながら加えられ、放置して室温まで温められた。1 8 時間後、反応混合物は水 (2 5 0 m L) とジエチル・エーテル (3 × 5 0 m L) の間で分離された。溶媒が真空中で除去されて黄色のオイルが得られ、それをフラッシュ・クロマトグラフィー (シリカ、ヘプタン / E t O A c 1 9 : 1) によって精製して、1 . 9 5 g (6 9 %) のエステルが無色のオイルとして得られた。

30

【化184】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) (400 MHz): δ 1.14-1.19 (2H, m, CH_2), 1.25-1.29 (3H, m, CH_3), 1.55-1.79 (4H, m, $2 \times \text{CH}_2$), 2.03-2.10 (4H, m, $2 \times \text{CH}_2$), 2.45-2.55 (1H, dd, CH), 3.05-3.15 (1H, dd, CH), 4.12-4.17 (2H, q, $J = 7.3, 14.4$ Hz, COCH_2), 5.76 (1H, m, CH).

10

【0474】

ステップ (ii)

エステル (1.9 g, 10 mmol) がアルゴンの下で THF (15 mL) に攪拌しながら溶解された。ニトロメタン (1.4 mL) が加えられ、反応混合物は 60°C に加熱された。熱い溶液に TBAF (1.4 mL) が一滴ずつ1時間にわたって加えられ、5時間攪拌された。反応混合物は 2N HCl とジエチル・エーテルの間で分離され、エーテル層は食塩水で洗浄された。ジエチル・エーテルが真空中で除去されて、オレンジ色のオイルが得られ、それをフラッシュ・クロマトグラフィー (シリカ、ヘプタン/EtOAc 19:1) によって精製して 1.59 g (64%) の生成物が無色オイルとして得られた。

20

【化185】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) (400 MHz): δ 1.14-1.31 (7H, m, $\text{CH}_3 +$ 環プロトン), 1.64-1.72 (5H, m, 環プロトン), 1.03-1.09 (1H, m, 環プロトン), 2.00-2.05 (2H, m, 環プロトン), 2.57-2.61 (1H, d, $J = 16.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 2.71-2.75 (1H, d, $J = 16.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 4.12-4.18 (2H, q, $J = 7.1, 14.2$ Hz, OCH_2CH_3), 4.56-4.59 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, CH_2NO_2), 4.77-4.80 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, CH_2NO_2). IR (純) 2957, 2870, 1731, 1547, 1374, 1182, 1030 cm^{-1} .

30

【0475】

ステップ (iii)

ニトロエステル (1.59 g, 5.9 mmol) がニッケル・スポンジによってメタノール (40 mL) 中に溶解された。反応物は 50 psi、 30°C で5時間水素化された。反応混合物は celite によって濾過され、溶媒は真空中で除去されて、生成物 1.08 g (97%) が黄白色の固体として得られた。

40

【化 1 8 6】

 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) (400 MHz):

δ 1.08-1.11 (2H, m, 環プロトン), 1.23-1.28 (2H, m, 環プロトン), 1.62-1.68 (4H, m), 1.82-1.89 (2H, m), 2.00-2.06 (2H, m), 2.30-2.40 (2H, m, CH_2CO), 3.29-3.30 (2H, m, CH_2NH), 5.45 (1H, bs, NH). MS (ES^+) m/e 180 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 3%, 359 [$2\text{M} + \text{H}$] $^+$ 21%, 381 [$2\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 100%.

10

【0 4 7 6】

ステップ (iv)

ラクタムが 6 N HCl (20 mL) とジオキサン (8 mL) に取り込まれ、還流で 4 時間加熱された。溶液はジクロロメタン (3 × 10 mL) で洗浄され、水性成分を真空中で蒸発させ 0.65 g (84%) の実施例 35 が無色の固体として得られた。

20

【化 1 8 7】

 $^1\text{H NMR}$ (DMSO) (400 MHz): δ 1.0-1.18 (4H,

m, 環プロトン), 1.52-1.72 (6H, m, 環プロトン), 1.95-2.02 (2H, m, 環プロトン), 2.33-2.67 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 2.90-2.94 (1H, d, $J = 12.9$ Hz, CH_2NH_2), 3.00-3.03 (1H, d, $J = 12.7$ Hz, CH_2NH_2), 7.94 (2H, bs, NH_2). MS (ES^+) m/e 198 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 100%. LCMS (ELSD) Prodigy ODS3 50 mm × 2 mm column, 5%-50% MeCN/ H_2O .

30

保持時間 = 2.30 分、実測された質量 = 198. 純度 100% .

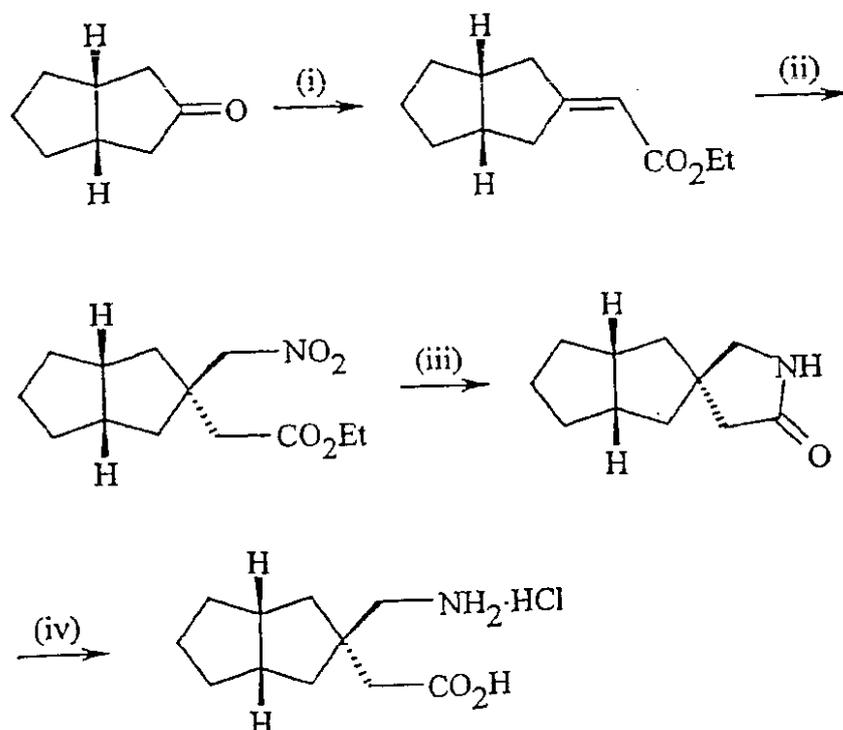
【0 4 7 7】

実施例 36

(1, 3, 5) (2-アミノメチル-オクタヒドロ-ペントレン-2-yl) - 酢酸塩酸塩

40

【化188】



10

20

【0478】

ステップ(i)

アルゴンの下で0 におけるTHF(25 mL)中のNaH(0.45 mg、11.3 mmol)の懸濁液に、トリエチルホスフォノアセテート(2.3 mL、11.6 mmol)がゆっくりと(~10分間にわたって)加えられ、続いて5(1.29 g、10.4 mmol、2 x 3 mL THF中で)が加えられた。反応物は室温まで温められ、4時間そのまま撹拌を続け、その後、水(100 mL)で希釈され、エーテル(2 x 200 mL)で抽出され、飽和食塩水(50 mL)で洗浄され、乾燥された(MgSO₄)。カラム・クロマトグラフィー(9:1 ヘプタン/酢酸エチル)によって生成物が無色のオイルとして得られた、1.75 g、86%。IR(薄膜)(cm⁻¹) ν = 2964, 1713, 1655, 1371, 1208, 1125, 1040.

30

【化189】

¹H NMR (CDCl₃): δ 5.72 (1H, m), 4.14 (2H, q, J = 7.2), 3.02-2.92 (1H, m), 2.72-2.54 (3H, m), 2.52-2.42 (1H, m), 2.28-2.20 (1H, m), 1.85-1.31 (6H, m), 1.27 (3H, t, J = 7.2). (m/z AP⁺ 195 (MI + 1) at 100%.

40

【0479】

ステップ(ii)

THF(22 mL)中の6(2.75 g、22.2 mmol)の溶液にTBAF(24

50

mL、24.0 mmol)、続いてニトロメタン(4.4 mL、8.14 mmol)が加えられた。反応混合物は、4.75時間(オイル・バスで60℃に)加熱され、その後酢酸エチル(100 mL)で希釈され、2 M HCl(30 mL)で、続いて飽和食塩水(40 mL)で洗浄され、乾燥され(MgSO₄)、減圧下で濃縮された。カラム・クロマトグラフィー(9:1 ヘプタン/酢酸エチル)によって、生成物が無色のオイルとして得られた。0.73 g、20%。¹H NMRによって、この生成物はジアステレオ異性体の9:1混合物であることが分かった。

【化190】

10

¹H NMR (CDCl₃): δ 4.67 (1H, s), 4.60 (1H, s), 4.15 (2H, q, *J* = 7.2), 4.14 (2H, q, 7.2), 2.58 (2H, s), 2.49 (2H, s), 2.12-2.0 (2H + 2H, m), 1.63-1.49 (4H + 4H, m), 1.44-1.36 (2H + 2H, m), 1.28 (3H, t, *J* = 7.2), 1.27 (3H, t, *J* = 7), 1.16-1.04 (2H + 2H, m).

【0480】

20

ステップ (iii)

メタノール(100 mL)中の化合物7(0.88 g、3.45 mmol)がニッケル・スポンジ触媒によって30℃、圧力56 psiで水素化され;このまま時間放置された。使用する前に、ニッケル・スポンジは、最初は水で、次にメタノールで数回洗浄された。水素化が完了した後、反応混合物はceliteによって濾過され、得られた溶液は真空中で濃縮されて黄色の固体、0.62 g、80%、が得られた。

【化191】

¹H NMR (CDCl₃): δ 5.43 (1H,

30

br s), 3.15 (2H, s), 2.56-2.44 (3H, m), 1.99 (2H, dd, *J* = 12.6, 8.2), 1.64-1.50 (2H, m), 1.44-1.34 (3H, m), 1.22-1.14 (2H, m).

m/z ES⁺ 226 (M+1) at 100%.

【0481】

40

ステップ (iv)

ジオキサン(10 mL)及び6 M HCl(30 mL)中の化合物8(0.61 g、2.7 mmol)が4時間還流まで(オイル・バスで100℃に)加熱された。冷却後、反応物は水(40 mL)で希釈され、反応混合物はジクロロメタン(3×40 mL)で洗浄され、真空中で濃縮されて、実施例36が白い結晶状の生成物として、6:1の比のジアステレオ異性体混合物として得られた。生成物は2回、酢酸エチル/メタノールから再結晶化されてジアステレオ異性体の10:1混合物が得られた。

【化 1 9 2】

m/z ES⁺ 198 (MI + 1) at 100%.

¹H NMR (D₂O): δ 3.03 (2H, s), 2.50-2.36 (4H, m), 1.84 (2H, dd, $J = 12, 8$),

1.41 (4H, s), 1.26 (2H, s), 1.02 (2H, m).

10

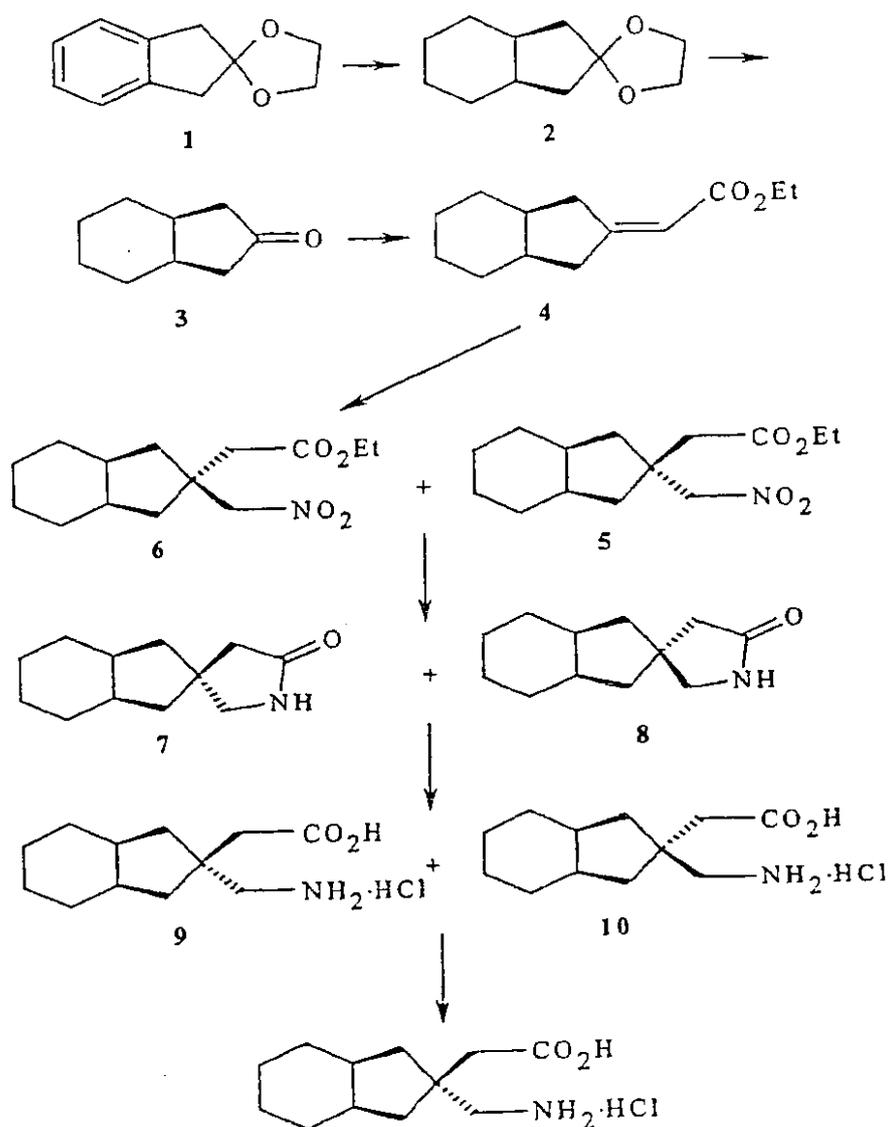
H P L C カラム = Prodigy ODS3、室温 = 0 . 8 7 , 純度 1 0 0 % .

【 0 4 8 2 】

実施例 3 7

(1 , 6 , 8) (2 - アミノメチル - オクタヒドロ - インデン - 2 - y l) - 酢酸
塩酸塩

【化193】



10

20

30

40

【0483】

化合物1の合成

インダン-2-one (1.0 g、7.6 mmol)、エチレン・グリコール (0.43 mL、7.6 mmol)、及び *para*-トルエン・スルホン酸が、Dean-Starkトラップを用いてベンゼン (40 mL) 中で6時間還流された。混合物は放置して冷却された後、酢酸エチル (100 mL) で希釈され、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (60 mL) で洗浄された。有機層が分離され、水性層はさらに酢酸エチル (2 × 50 mL) で抽出された。有機成分全体は食塩水で洗浄され、乾燥され (MgSO₄)、溶媒が減圧下で蒸発された。残留物はクロマトグラフィー (SiO₂, ペンタン/酢酸エチル、97:3) にかけてアセタール1 (1.14 g、85%) が無色のオイルとして得られた; R_f (ペンタン/酢酸エチル、8:2)。

【化194】

$\nu_{\max}(\text{film})/\text{cm}^{-1}$ 1483, 1331, 1291, 1105; δ_{H} (400 MHz; CDCl_3):
7.19-7.14 (4H, m, Ph), 4.02 (4H, s, $2 \times \text{CH}_2\text{CO}_2$), 3.18 (4H, s, $2 \times \text{CH}_2\text{O}$).

10

【0484】

化合物2の合成

エタノール (50 mL) 中のアセタール1 (0.5 g, 2.84 mmol) が触媒量の5% ロジウム・オン・アルミナ上で水素雰囲気 (70 psi, 50) の下で16時間振とうされた。触媒を濾過して除き、溶媒を減圧下で蒸発させてアセタール2 (0.51 g, 99%) が無色のオイルとして得られた:

【化195】

20

$\nu_{\max}(\text{film})/\text{cm}^{-1}$ 2923, 1449, 1337, 1192, 1115, 1089; δ_{H} (400 MHz; CDCl_3):
3.89-3.86 (4H, m, $2 \times \text{CH}_2\text{O}$), 2.10-2.00 (2H, m), 1.88 (2H, dd, $J = 13.9, 7.6$),
1.81 (2H, dd, $J = 13.7, 7.0$), 1.56-1.26 (6H, m).

【0485】

化合物3の合成

アセタール2 (1.01 g, 5.54 mmol) が2N塩酸 (10 mL) とアセトン (10 mL) の混合物中で24時間攪拌された。この時点で、t l c は、出発時のアセタールが完全に消費されたことを示した。飽和炭酸ナトリウム溶液 (20 mL) が加えられ、混合物はエーテル ($3 \times 25 \text{ mL}$) で抽出された。エーテル分画の全体が食塩水で洗浄され、乾燥され (MgSO_4)、溶媒は減圧下で蒸発された。残留物をクロマトグラフィー (SiO_2 , ペンタン/酢酸エチル, 8:2) にかけて、ケトン3 (0.75 g, 97%) が無色のオイルとして得られた; R_f (ヘプタン/酢酸エチル, 8:2) 0.42.

【化196】

30

40

$\nu_{\max}(\text{film})/\text{cm}^{-1}$ 1743 (C=O); δ_{H} (400 MHz; CDCl_3): 2.37-2.28 (2H, m), 2.20 (2H, dd, $J = 18.5, 7.5$), 2.12 (2H, dd, $J = 18.7, 6.3$), 1.65-1.24 (10H, m).

【0486】

化合物4の合成

50

アルゴン下、0 で THF (15 mL) 中の水素化ナトリウム (0.22 g、オイル中の 60% 分散液、5.43 mmol) の懸濁液を攪拌しながら、トリエチルホスフォアセテート (1.13 mL、5.70 mmol) が一滴ずつ加えられ多。20 分後、THF (6 mL) 中のケトン 3 (0.75 g、5.43 mmol) が一滴ずつ加えられた。混合物は放置して室温に温められ、16 時間攪拌された。水 (5 mL) が加えられ、混合物はエーテル (3 × 15 mL) で抽出された。有機分画の全体が食塩水で洗浄され、乾燥された (MgSO₄)。溶媒は減圧下で蒸発された。残留物をクロマトグラフィー (SiO₂, ヘプタン/酢酸エチル、95:5) にかけて、エステル 4 (0.81 g、72%) が無色のオイルとして得られた; R_f (ヘプタン/酢酸エチル、8:2) 0.66:
【化 197】

10

$\nu_{\max}(\text{film})/\text{cm}^{-1}$ 1715 (C=O), 1652 (C=C); δ_{H} (400 MHz; CDCl₃):
5.80 (1H, quint, $J=2.2$, CHCO₂Et), 4.15 (2H, q, $J=7.1$, CO₂CH₂Me), 2.79 (1H, dd, $J=19.5, 8.1$), 2.69 (1H, ddt, $J=19.8, 7.3, 2.3$), 2.47 (1H, dd, $J=17.3, 7.2$), 2.34 (1H, ddt, $J=17.3, 5.6, 1.8$), 2.14 (1H, m), 2.02 (1H, m), 1.60-1.22 (SH, m);
 m/z (ES⁺) 209 (M+H, 57%), 455 (2M+K, 67).

20

【0487】

化合物 5 と 6 の合成

エステル 4 (0.45 g、2.16 mmol)、ニトロメタン (0.24 mL、4.31 mmol)、及びテトラブチルアンモニウム・フルオリド (THF 中の 1 M 溶液で 3.10 mmol、3.10 mmol) が THF 中で 4 時間、65 に加熱された。混合物は放置して冷却され、酢酸エチル (20 mL) で希釈され、希塩酸 (15 mL) で酸性化された。有機層が分離され、水性層はさらに酢酸エチル (2 × 15 mL) で抽出された。有機成分の全体が食塩水で洗浄され、乾燥され (MgSO₄)、溶媒は減圧下で蒸発された。残留物をクロマトグラフィー (SiO₂, ヘプタン/酢酸エチル、98:2) にかけて、9:1 の比でニトロ-ステル 5 と 6 (0.35 g、60%) が黄色のオイルとして得られた; R_f (ヘプタン/酢酸エチル、9:1) 0.28:
【化 198】

30

$\nu_{\max}(\text{film})/\text{cm}^{-1}$ 1732 (C=O), 1547 (NO₂), 1375 (NO₂);

主要異性体 5: δ_{H} (400 MHz; CDCl₃): 4.61 (2H, s, CH₂NO₂), 4.15 (2H, q, $J=7.2$, OCH₂Me), 2.70 (2H, s, CH₂CO₂Et), 2.06 (2H, m), 1.81 (2H, dd, $J=13.9, 7.1$), 1.56 (2H, dd, $J=13.1, 6.8$), 1.51-1.22 (8H, m) 1.28 (3H, t, $J=7.2$).

40

【0488】

化合物 7 と 8 の合成

メタノール (30 mL) 中の 5 と 6 の混合物 (0.81 g、3.01 mmol) が水素

50

雰囲気 (5 0 p s i、 3 0) の下で 1 2 時間、触媒量のニッケル・スポンジ触媒上で振とうされた。混合物は、濾過され、溶液が減圧下で蒸発されてアミノ - エステル 7 と 8 の 9 : 1 混合物 (0 . 4 2 g、 7 2 %) が白色固体として得られた ;

【化 1 9 9】

$\nu_{\max}(\text{film})/\text{cm}^{-1}$ 3214 (NH), 1706 (C = O); 主要異性体

7: δ_{H} (400 MHz; CDCl_3): 5.57 (1H, br s, NH), 3.20 (2H, s, CH_2NH), 2.36 (2H, s, CH_2CO), 2.04-1.94 (2H, m), 1.77 (2H, dd, $J = 13.2, 7.0$), 1.62 (2H, dd, $J = 13.4, 6.7$), 1.60-1.20 (8H, m); m/z (ES^+) 387 (2M + H, 97%).

10

【 0 4 8 9】

実施例 3 7 の合成

(1 , 6 , 8) (2 - アミノメチル - オクタヒドロ - インデン - 2 - y l) - 酢酸塩酸塩

20

7 と 8 の混合物 (0 . 4 2 g、 2 . 1 7 m m o l) が 1 , 4 - ジオキサン (8 m L) と塩酸 (6 N 溶液で 2 0 m L) に溶解され、混合物は 6 時間還流された。冷却後、混合物は水 (2 0 m L) で希釈され、ジクロロメタン (2 x 1 5 m L) で洗浄された。水性層を減圧下で蒸発させて酸 9 と 1 0 の 9 : 1 混合物 (0 . 4 3 g、 7 9 %) が白色の固体として得られた。酢酸エチル / メタノールを用いた再結晶によって実施例 3 7 の酸だけが得られた (0 . 2 7 g) :

【化 2 0 0】

δ_{H} (400 MHz; d_6 -DMSO): 12.3 (1H, br s, CO_2H), 7.94 (2H, br s, NH_2), 2.90 (2H, s, CH_2NH_2), 2.52 (2H, s, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 1.97 (2H, br s), 1.65 (2H, dd, $J = 13.5, 6.7$), 1.54-1.20 (10H, m); m/z (ES^+) 212 (M + H, 100%);

30

(実測値 ; C、 5 6 . 4 ; H、 8 . 7 4 ; N、 5 . 4 3 ; $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot 1 \text{HCl} \cdot 0 . 5 \text{H}_2\text{O}$ は、理論値では、C、 5 6 . 1 ; H、 9 . 0 3 ; N、 5 . 4 5 % になる) ; L C M S (Prodigy C18 5 0 m m x 4 . 6 m m i d カラム、 5 % - 5 0 % アセトニトリル / 水) ; 保持時間 = 1 . 5 3 分、純度 9 8 % .

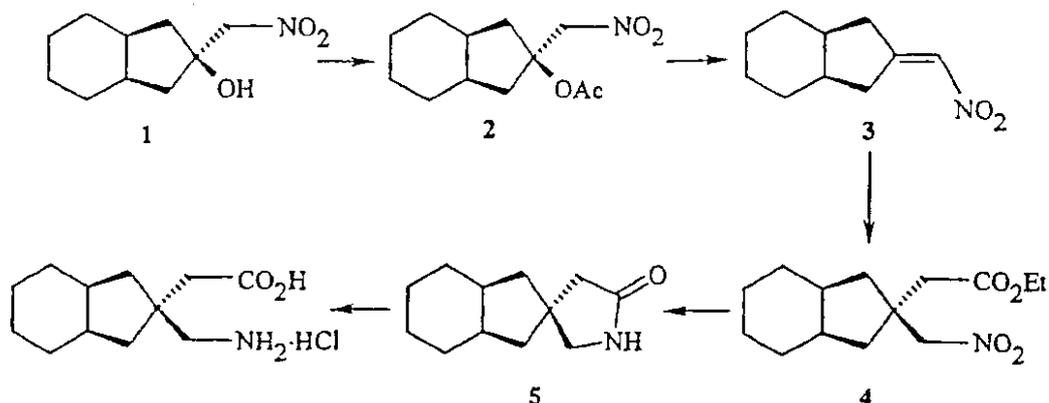
40

【 0 4 9 0】

実施例 3 8

(1 , 6 , 8) (2 - アミノメチル - オクタヒドロ - インデン - 2 - y l) - 酢酸塩酸塩

【化201】



10

【0491】

化合物1の合成

アルゴンの下、 -78°C におけるTHF (20 mL) とHMPA (2 mL) 中のニトロメタン (0.34 mL、6.3 mmol) の混合物に、*n*-ブチル・リチウム (ヘキサン中の2.5 M 溶液で5.1 mL、12.75 mmol) が一滴ずつ、攪拌しながら加えられた。混合物は -60°C まで温められ、1時間攪拌された。混合物は -78°C に冷却され、3 (0.79 g、5.73 mmol) が加えられた。混合物は -60°C まで温められ、さらに2時間攪拌された。混合物に飽和塩化アンモニウム溶液 (5 mL) を加えて反応が停止された。室温まで温められた後、希塩酸 (10 mL) とエーテル (30 mL) が加えられた。有機層は分離され、水性層はさらにエーテル (2 × 25 mL) によって抽出された。有機成分の全体が食塩水で洗浄され、乾燥され (MgSO_4)、溶媒は減圧下で蒸発された。残留物をクロマトグラフィー (SiO_2 , ヘプタン/酢酸エチル、95:5) にかけて、ニトロアルコール1 (0.50 g、43%) が白色の固体として得られた; R_f (ヘプタン/酢酸エチル、9:1) 0.14;

20

30

【化202】

$$\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)/\text{cm}^{-1} \ 3424 (\text{OH}),$$

1548 (NO_2), 1379 (NO_2); δ_{H} (400 MHz; CDCl_3): 4.45 (2H, s, CH_2NO_2), 3.26 (1H, s, OH), 2.04-1.95 (2H, m), 1.85-1.80 (4H, m), 1.64-1.24 (8H, m).

40

【0492】

化合物2の合成

1 (0.50 g、2.49 mmol) と濃硫酸 (1滴) の混合物が無水酢酸 (1 mL) 中で5分間 50°C に加熱された。混合物は放置されて冷却した後、エーテル (100 mL) と水 (50 mL) の間で分配された。エーテル層は食塩水で洗浄され、乾燥され (MgSO_4)、溶媒は減圧下で蒸発されて、ニトロ-アセテート2 (0.49 g、82%) が無色のオイルとして得られた; R_f (ヘプタン/酢酸エチル、9:1) 0.44;

50

【化203】

$\nu_{\max}(\text{film})/\text{cm}^{-1}$ 1739 (C=O), 1551 (NO₂),
1375 (NO₂); δ_{H} (400 MHz; CDCl₃): 4.88 (2H, s, CH₂NO₂), 2.38-2.00 (8H, m),
2.07 (3H, s, MeCO), 1.62-1.32 (6H, m).

10

【0493】

化合物3の合成

0 におけるメタノール (5 mL) 中の 2 (0.49 g, 2.04 mmol) の溶液に、
攪拌しながら、メタノール (3 mL) 中のカリウム・メトキシド (0.15 g, 2.04
mmol) が加えられた。10分後、混合物はエーテル (100 mL) と水 (50 mL)
に分配された。エーテル層は食塩水で洗浄され、乾燥され (MgSO₄)、溶媒は減圧
下で蒸発された。残留物をクロマトグラフィー (SiO₂, ペンタン/エーテル、8:2
) にかけて、ニトロ-アルケン 3 (0.21 g, 57%) が淡黄色のオイルとして得られ
た; R_f (ヘプタン/酢酸エチル、8:2) 0.54:

20

【化204】

$\nu_{\max}(\text{film})/\text{cm}^{-1}$ 1643 (C=C),
1509 (NO₂), 1342 (NO₂); δ_{H} (400 MHz; CDCl₃): 7.12 (1H, quint, $J=2.0$,
CHNO₂), 3.01 (1H, ddt, $J=20.5, 8.0, 2.1$), 2.90 (1H, ddt, $J=20.5, 7.3, 2.1$), 2.54
(1H, ddt, $J=17.8, 7.1, 2.0$), 2.43 (1H, ddt, $J=17.7, 5.6, 1.9$), 2.21 (1H, m), 2.12
(1H, m), 1.60-1.24 (8H, m).

30

【0494】

化合物4の合成

アルゴンの下、-78 でリチウム・ビス(トリメチルシリル)アミド (THF 中の 1
M 溶液で 1.22 mL, 1.22 mmol) の溶液に、攪拌しながら、THF (2 mL)
中の酢酸エチル (0.12 mL, 1.22 mmol) が一滴ずつ加えられた。20分後、
THF (1 mL) 中の 3 (0.21 g, 1.16 mmol) が加えられ、溶液は2時間攪
拌された。混合物は、飽和塩化アンモニウム溶液 (3 mL) を加えて反応が停止され、室
温まで温められた。混合物はエーテルで希釈され、希塩酸 (15 mL) が加えられた。有
機層が分離され、水性層はさらにエーテル (2 x 10 mL) で抽出された。有機成分全体
は食塩水で洗浄され、乾燥され (MgSO₄)、溶媒は減圧下で蒸発された。残留物をク
ロマトグラフィー (SiO₂, ヘプタン/酢酸エチル、99:1) にかけて、ニトロ-エ
ステル 4 (0.13 g, 41%) が無色の液体として得られた; R_f (ヘプタン/酢酸エ
チル、9:1) 0.32:

40

【化205】

$$v_{\max}(\text{film})/\text{cm}^{-1} \quad 1731$$

(C=O), 1547 (NO₂), 1375 (NO₂); δ_{H} (400 MHz; CDCl₃): 4.73 (2H, s, CH₂NO₂), 4.14 (2H, q, $J=7.1$, CO₂CH₂Me), 2.58 (2H, s, CH₂CO₂Et), 2.07 (2H, m), 1.71-1.66 (4H, m), 1.60-1.24 (8H, m), 1.26 (3H, t, $J=7.2$, CO₂CH₂Me);
 m/z (ES⁺) 270 (M + H, 100%).

10

【0495】

化合物5の合成

メタノール(40 mL)中の4(0.45 g, 0.45 mmol)が、水素雰囲気(60 psi, 30)の下で触媒量のニッケル・スポンジ触媒上で6時間振とうされた。混合物は濾過され、溶媒は減圧下で蒸発されて、アミノ-エステル5(0.084 g, 96%)が白色固体として得られた; v_{\max} (膜) cm^{-1} 3228 (NH), 1665 (C=O):

20

【化206】

δ_{H} (400 MHz; CDCl₃): 5.49 (1H, br s, NH), 3.34 (2H, s, CH₂NH), 2.25 (2H, s, CH₂CO), 2.10-1.98 (2H, m), 1.77 (2H, dd, $J=13.2, 7.1$), 1.65 (2H, dd, $J=13.2, 6.8$), 1.62-1.20 (8H, m).

30

【0496】

実施例38の合成

(2-アミノメチル-オクタヒドロ-インデン-2-yl)-酢酸5(0.083 g, 0.43 mmol)が1,4-ジオキサン(2 mL)と塩酸(6 N溶液で8 mL)に溶解され、混合物は5時間還流された。冷却後、混合物は水(20 mL)で希釈され、ジクロロメタン(2 x 15 mL)で洗浄された。水性層を減圧下で蒸発させて、酸6(0.097 g, 91%)が白色固体として得られた。それは酢酸エチル/メタノールを用いて再結晶化されて純粋な実施例38(0.057 g)が得られた;

40

【化 2 0 7】

δ_{H} (400 MHz; d_6 -DMSO): 7.90 (2H, br s, NH_2), 3.02 (2H, s, CH_2NH_2), 2.43 (2H, s, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 2.00 (2H, br s), 1.53-1.24 (12H, m); m/z (ES⁺) 212 (M + H, 100%);

10

L C M S (Prodigy C18 50 mm × 4.6 mmid カラム、5% - 50% アセトニトリル / 水) 保持時間 = 1.12 分、純度 100% .

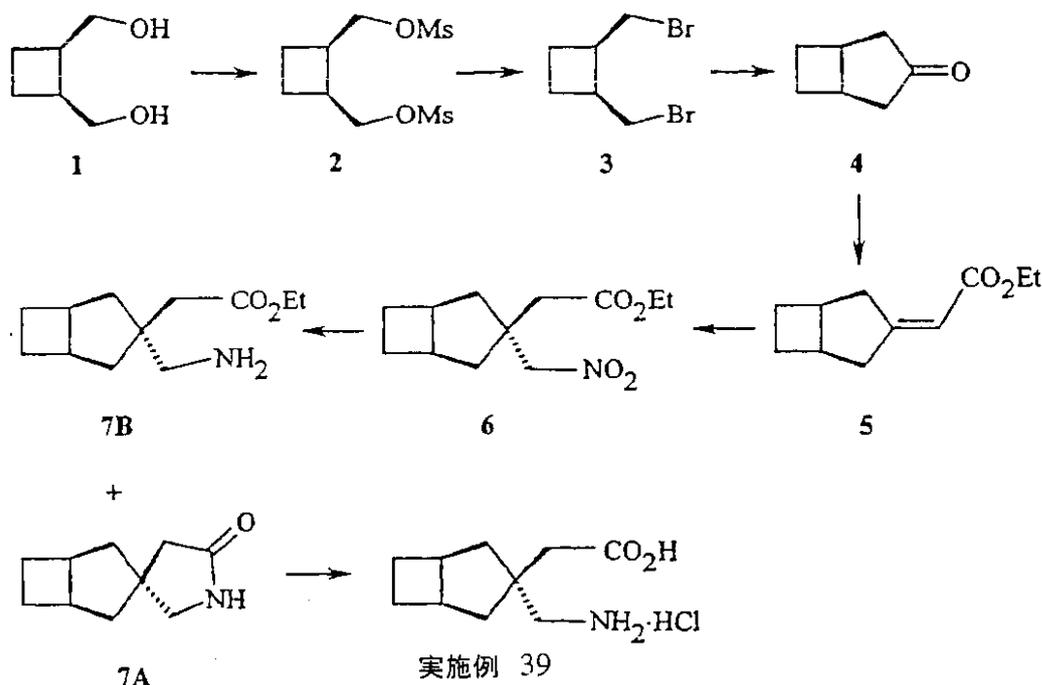
【 0 4 9 7】

実施例 3 9

(1 , 3 , 5) (3 - アミノメチル - バイシクロ[3.2.0]ヘプト - 3 - y l) - 酢酸塩 酸塩

【化 2 0 8】

20



30

40

【 0 4 9 8】

化合物 1 の合成

アルゴンの下、0 で THF (60 mL) 中の cis - シクロブタン - 1, 2 - ジカルボン酸 (5 g, 34.7 mmol) の溶液に、攪拌しながら、水素化リチウム・アルミニウム (エーテル中の 1 M 溶液で 69.4 mL, 69.4 mmol) が一滴ずつ加えられた。混合物は、放置して室温まで温められ、16 時間攪拌された。混合物は 0 に冷却され、水 (2.7 mL)、水酸化ナトリウム溶液 (15% w/v 溶液で 2.7 mL)、及び水

50

(8 . 1 m L) を注意深く加えて反応が停止された。混合物は 1 5 分間攪拌され、沈殿は濾過によって除かれた。溶媒が減圧下で蒸発されてアルコール 1 が無色のオイルとして得られた (4 . 0 g 、 9 8 %) ;

【化 2 0 9】

δ_{H} (400 MHz; CDCl_3): 3.85 (2H, m), 3.6 (2H, m), 3.2 (2H, s), 2.7 (2H, m), 2 (2H, m); 1.55 (2H, m); δ_{C} (400 MHz; CDCl_3): 63.15, 37.83, 20.40.

10

【 0 4 9 9 】

化合物 2 の合成

アルゴン下、- 4 0 におけるジクロロメタン (1 5 0 m L) 中の 1 (4 . 0 g 、 3 4 . 4 m m o l) の溶液に、攪拌しながら、メシル・クロリド (6 . 2 m L 、 7 9 . 1 m m o l) が一滴ずつ加えられた。次に、トリエチルアミン (1 2 . 0 m L 、 8 6 . 0 m m o l) が一滴ずつ加えられ、混合物は放置されてゆっくりと室温まで温められた。1 6 時間攪拌した後、混合物は、希塩酸 (5 0 m L) を加えることによって反応が停止された。有機層が分離され、水性層はさらにジクロロメタン (2 x 5 0 m L) で抽出された。有機成分全体は食塩水で洗浄され、乾燥され (MgSO_4) 、溶媒は減圧下で蒸発された。残留物をクロマトグラフィー (SiO_2 , ヘプタン / 酢酸エチル、6 : 4) にかけて、メシレート 2 (6 . 1 g 、 7 3 %) が白色の固体として得られた ; R_f (ヘプタン / 酢酸エチル、1 : 1) 0 . 1 8 :

20

【化 2 1 0】

δ_{H}

(400 MHz; CDCl_3): 4.3 (4H, m), 3.05 (6H, s), 2.9 (2H, m), 2.2 (2H, m), 1.8 (2H, m); δ_{C} (400 MHz; CDCl_3): 69.51, 37.45, 35.28, 21.09.

30

【 0 5 0 0 】

化合物 3 の合成

アルゴン下でアセトン (5 0 m L) 中の 2 (5 . 9 5 g 、 2 4 . 4 m m o l) の溶液に無水臭化リチウム (1 0 . 6 g 、 1 2 1 . 8 m m o l) が攪拌しながら加えられ、混合物は 2 時間還流された。冷却後、アセトンが減圧下で蒸発され、残留物はエーテル (5 0 m L) に取り込まれ、水 (5 0 m L) 、食塩水、で洗浄され、乾燥され (MgSO_4) 、溶媒は減圧下で蒸発された。残留物をクロマトグラフィー (SiO_2 , ヘプタン / 酢酸エチル、9 5 : 5) にかけて、ジプロマイド 3 (5 . 3 6 g 、 8 6 %) がオレンジ色の液体として得られた ; R_f (ヘプタン - 酢酸エチル、8 : 2) 0 . 8 2 :

40

【化 2 1 1】

δ_{H} (400 MHz; CDCl_3): 3.6 (2H, m), 3.45 (2H, m), 2.85 (2H, m), 2.1 (2H, m), 1.7 (2H, m); δ_{C} (400 MHz; CDCl_3): 39.70, 33.79, 23.95.

【0501】

10

化合物 4 の合成

アルゴン雰囲気の下で、テトラヒドロフラン (22 mL) 中の水素化カリウム (1.58 g, 39.5 mmol) (前にペンタンで3回洗浄された) の冷却された (0) 懸濁液に、テトラヒドロフラン (3 mL) 中のメチル・メチルチオメチル・スルフォキシド (1.36 mL, 13.04 mmol, 前に分子篩上で3時間乾燥された) の溶液が1時間にわたって加えられた。さらに30分間攪拌した後、THF (2 mL) 中の3 (3.17 g, 13.1 mmol) の溶液が、0 で、1時間にわたって加えられた。反応混合物は、放置されて室温まで温められ、一晚攪拌された。混合物は、水性塩化アンモニウム (6 mL, 25%) を加えることによって反応が停止された。10分後、固体が濾過して除かれ、濾液が濃縮された。残留物がエーテル (20 mL) に取り込まれ、9 N 硫酸 (0.05 mL) が加えられた。30分間攪拌された後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液が加えられた。エーテル相が分離され、5 mL に濃縮された。飽和亜硫酸水素ナトリウム (1.5 g) 溶液が加えられ、混合物は30分間攪拌された。相が分離された。エーテル相はさらに30分間飽和亜硫酸水素ナトリウム (0.5 g) 溶液と共に攪拌された。相が分離され、集められた水性相が水性水酸化ナトリウム (5 mL, 20%) で処理され、エーテルで抽出された。エーテル相は乾燥され (MgSO_4)、減圧下で蒸発されて、4 が黄色の液体として得られた (0.16 g, 11%)。

20

【化 2 1 2】

30

δ_{H} (400 MHz; CDCl_3): 3.0 (2H, m), 2.15-2.45 (6H, m), 1.65 (2H, m).

【0502】

化合物 5 の合成

アルゴンの下、0 における THF (2 mL) 中の水素化ナトリウム (オイル中 60% 分散液 0.059 g, 1.47 mmol) の懸濁液に、トリエチル・ホスホノアセテート (0.32 mL, 1.61 mmol) が一滴ずつ、攪拌しながら加えられた。20分後、THF (1 mL) 中のケトン 4 (0.16 g, 1.45 mmol) が一滴ずつ加えられた。混合物は放置して室温まで温められ、16時間攪拌された。水 (5 mL) が加えられ、混合物は酢酸エチルで抽出された。有機成分全体が食塩水で洗浄され、乾燥された (MgSO_4)。溶媒は減圧下で蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー (SiO_2 , ヘプタン-酢酸エチル、95:5) にかけて、エステル 5 (0.166 g, 0.92 mmol, 64%) が無色のオイルとして得られた;

40

【化 2 1 3】

δ_{H} (400 MHz; CDCl_3): 5.9 (1H, s), 4.2 (2H, q), 3.15 (1H, d), 2.9 (1H, m), 2.8 (1H, m); 2.65 (2H, m), 2.3 (1H, d), 2.15 (2H, m), 1.5 (2H, m), 1.3 (3H, t); δ_{C} (400 MHz; CDCl_3): 169.51, 166.98, 113.37, 59.62, 43.23, 38.79, 38.45, 36.20, 25.62, 24.95, 14.44.

10

【0503】

化合物 6 の合成

エステル 5 (0.152 g, 0.84 mmol)、ニトロメタン (0.092 mL, 1.7 mmol)、及びテトラブチルアンモニウム・フルオライド (THF 中の 1 M 溶液で 1.03 mL, 1.03 mmol) が THF (1 mL) 中で 65 に 4 時間加熱された。混合物は、放置して冷却され、エーテル (30 mL) で希釈され、2 N 塩酸 (5 mL) によって酸性化された。有機層は食塩水で洗浄され、乾燥され (MgSO_4)、溶媒は減圧下で蒸発された。残留物をクロマトグラフィー (SiO_2 , ヘプタン/エーテル、95:5) にかけて、ニトロ - ステル 6 (0.085 g, 0.35 mmol, 41%) が無色の液体として得られた;

20

【化 2 1 4】

δ_{H} (400 MHz; CDCl_3): 4.4 (2H, s), 4.15 (2H, q), 2.75 (2H, bs), 2.7 (2H, s), 2.3 (2H, m); 2.1 (2H, m), 1.65 (4H, m), 1.15 (3H, t); δ_{C} (400 MHz; CDCl_3): 171.48, 79.68, 60.52, 50.10, 44.15, 41.06, 37.36, 25.76, 14.28.

30

【0504】

化合物 7 A と 7 B の合成

メタノール (10 mL) 中のニトロ - エステル 6 (0.076 g, 0.31 mmol) が水素雰囲気 (50 Psi, 30) の下で触媒量のニッケル・スポンジ触媒上で 12 時間振とうされた。混合物は濾過され、溶媒を減圧下で蒸発させて、ラクタム 7 A とアミノ - エステル 7 B の混合物 (0.05 g) が白色固体として得られた。これはそれ以上精製せず、特性の測定も行わずに使用された。

40

【0505】

実施例 39 の合成

7 A と 7 B (0.05 g) が塩酸 (6 N 溶液で 2 mL) に溶解され、混合物は 4 時間還流された。冷却後、溶媒を減圧下で蒸発させて、この酸が白色固体として得られた。これが酢酸エチル/メタノールを用いて再結晶化されて、実施例 39 が得られた (0.045 g, 0.2 mmol, 64%) ;

【化 2 1 5】

δ_{H} (400 MHz; D_2O): 3 (2H, s), 2.85 (4H, m + s), 2.35 (2H, m), 2.1 (2H, m),
 1.75 (4H, m). δ_{C} (400 MHz; D_2O): 167.5, 46.64, 43.89, 42.03, 40.89, 36.08,
 23.91. m/z (ES^+) 184 ($\text{M} + \text{H}$, 100%).

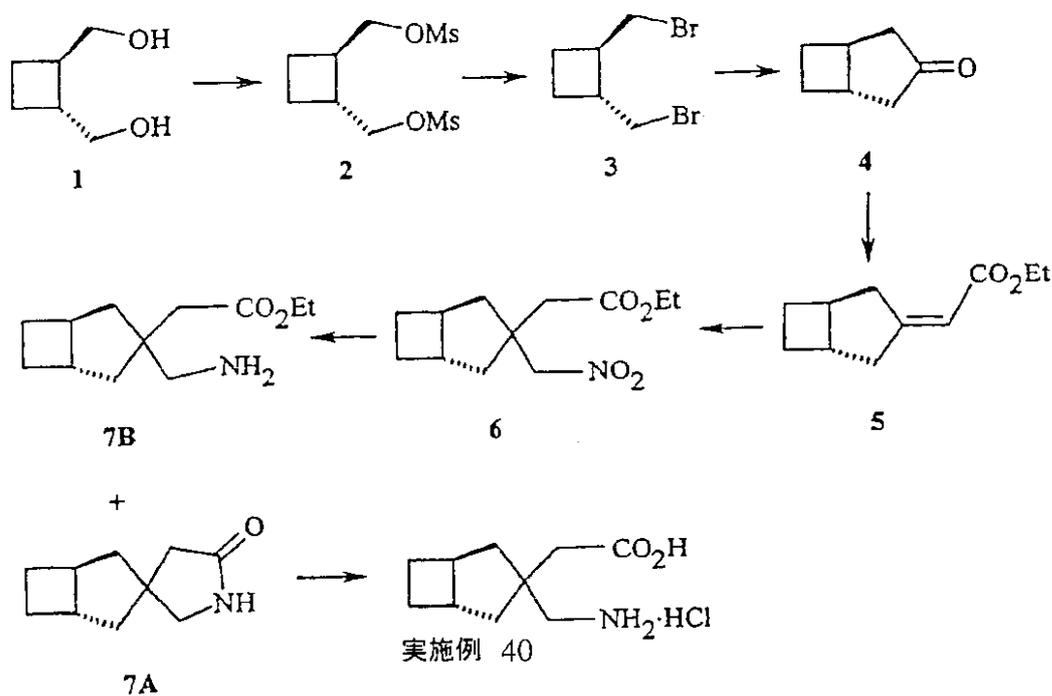
10

【 0 5 0 6】

実施例 40

(±) - (1, 5) (3 - アミノメチル - バイシクロ[3.2.0]ヘプト - 3 - yl)
) - 酢酸塩酸塩

【化 2 1 6】



20

30

【 0 5 0 7】

化合物 1 の合成

アルゴンの下、0 で THF (120 mL) 中の cis - シクロブタン - 1, 2 - ジカルボン酸 (9.71 g, 67.39 mmol) の溶液に水素化リチウム・アルミニウム (エーテル中の 1 M 溶液で 134.8 mL, 134.8 mmol) が、攪拌しながら一滴ずつ加えられた。混合物は放置して室温まで温められ、16 時間攪拌された。混合物は 0 に冷却され水 (5.2 mL)、水酸化ナトリウム溶液 (15% w/v 溶液で 5.2 mL)、及び水 (5.7 mL) を注意深く加えて反応が停止された。混合物を 15 分間攪拌され、沈殿が濾過によって除去された。溶液を減圧下で蒸発させて、アルコール 1 が淡黄色のオイルとして得られた (6.73 g, 57.64 mmol, 85%) ;

40

【化 2 1 7】

δ_{H} (400 MHz; CDCl_3): 3.85 (2H, m),
3.6 (2H, m), 2.9 (2H, s), 2.7 (2H, m), 2 (2H, m); 1.55 (2H, m).

【0508】

10

化合物 2 の合成

塩化メシル (29.3 mL、373.8 mmol) が、アルゴン下、 -40 でジクロロメタン (500 mL) 中の 1 (8.85 g、75.8 mmol) の溶液に一滴ずつ加えられた。次に、トリエチルアミン (63.4 mL、454.4 mmol) が一滴ずつ加えられ、混合物は放置されてゆっくりと室温まで温められた。16時間攪拌した後、混合物に希塩酸を加えて反応が停止された。有機層が分離され、水性相はさらにジクロロメタン (2×100 mL) によって抽出された。有機成分全体が食塩水で洗浄され、乾燥され (MgSO_4)、溶媒は減圧下で蒸発された。残留物をクロマトグラフィー (SiO_2 , ヘプタン - 酢酸エチル、6 : 4) にかけて、メシレート 2 (15.89 g、58.3 mmol、77%) が白色の固体として得られた；

20

【化 2 1 8】

δ_{H} (400 MHz; CDCl_3):

3.0 (6H, m), 2.6 (2H, m), 2.05 (2H, m), 1.8 (2H, m).

【0509】

30

化合物 3 の合成

アルゴン下、アセトン (150 mL) 中の 2 (15.84 g、57.4 mmol) に、無水臭化リチウム (2.5 g、287.3 mmol) を攪拌しながら加え、混合物は2時間還流された。冷却後、アセトンが減圧下で蒸発され、残留物はエーテル (100 mL) に取り込まれ、水 (100 mL)、食塩水で洗浄され、乾燥され (MgSO_4)、溶媒は減圧下で蒸発されてジプロマイド 3 (13.5 g、55.8 mmol、97%) がオレンジ色の液体として得られた；

【化 2 1 9】

δ_{H}

40

(400 MHz; CDCl_3): 3.5 (4H, m), 2.45 (2H, m), 2.05 (2H, m), 1.6 (2H, m).

【0510】

化合物 4 の合成

THF (15 mL) 中の水素化カリウム (1.08 g、27 mmol) (予めペンタンで3回洗浄されたもの) の冷却された (0) 懸濁液に、アルゴン雰囲気の下で、THF

50

(2 mL) 中のメチル・メチルチオメチル・スルフォキシド (0.93 mL、8.92 mmol、予め分子篩上で3時間乾燥されたもの) の溶液が1時間にわたって加えられた。さらに30分間攪拌した後、THF (1 mL) 中の3 (2.16 g、8.95 mmol) の溶液が0 で1時間にわたって加えられた。反応混合物は、放置して室温まで温められ、一晩攪拌された。混合物は、塩化アンモニウム水溶液 (6 mL、25%) を加えることによって反応が停止された。10分後、固体が濾過によって除去され、濾液が濃縮され、残留物がエーテル (20 mL) に取り込まれ、9 N 硫酸が加えられた。30分間攪拌された後、飽和炭酸水素ナトリウムが加えられた。エーテル層が分離され、5 mL に濃縮された。飽和亜硫酸水素ナトリウム (1.5 g) が加えられ、混合物は30分間攪拌された。相が分離された。エーテル相は飽和亜硫酸水素ナトリウム (0.5 g) 溶液と共にさらに30分間攪拌された。相が分離され、集められた水性相は水酸化ナトリウム水溶液 (5 mL、20%) によって処理され、エーテルで抽出された。エーテル相は、乾燥され (MgSO₄)、溶媒は減圧下で蒸発されて、4 が黄色の液体として得られた (0.141 g、15%) ;

【化220】

SH (400 MHz; CDCl₃): 2.25 (4H, m),

2.0 (4H, m), 1.7 (2H, m).

【0511】

化合物5の合成

アルゴン下で、0 におけるTHF (2 mL) 中の水素化ナトリウム (オイル中の60%分散液で0.052 g、1.29 mmol) の懸濁液に、攪拌しながら、トリエチル・ホスフォノアセテート (0.28 mL、1.41 mmol) が一滴ずつ加えられた。20分後、THF (1 mL) 中のケトン4 (0.141 g、1.28 mmol) が一滴ずつ加えられた。混合物は、放置して室温まで温められ、16時間攪拌された。水 (5 mL) が加えられ、混合物は抽出された。有機成分の全体が食塩水で洗浄され、乾燥された (MgSO₄)。溶媒が減圧下で蒸発された。残留物をクロマトグラフィー (SiO₂, ヘプタン/酢酸エチル、95:5) にかけて、エステル5 (0.092 g、0.51 mmol、40%) が無色のオイルとして得られた ;

【化221】

δ_H (400 MHz; CDCl₃): 5.85 (1H, s), 4.1 (2H,

q), 3.1 (1H, d.d), 2.45 (1H, d.d), 2.2 (2H, m), 1.75 (2H, m), 1.4 (2H, m), 1.25 (3H,

t); δ_C (400 MHz; CDCl₃): 170.53, 166.57, 115.13, 59.62, 47.06, 45.69, 39.89,

37.24, 28.52, 28.17, 14.44.

【0512】

化合物6の合成

エステル5 (0.09 g、0.5 mmol)、ニトロメタン (0.055 mL、1.0

2 mmol)、及びテトラブチルアンモニウム・フルオライド (THF中の1 M溶液で0.61 mL、0.61 mmol)が、THF (1 mL)中で65 に4時間加熱された。混合物は放置して冷却され、エーテル (30 mL)で希釈され、2 N塩酸 (5 mL)で酸性化された。有機層は食塩水で洗浄され、乾燥され (MgSO₄)、溶媒が減圧下で蒸発された。残留物をクロマトグラフィー (SiO₂, ヘプタン/エーテル、95:5)にかけて、ニトロ-エステル6 (0.063 g、0.26 mmol、52%)が無色の液体として得られた;

【化222】

10

δ_{H} (400 MHz; CDCl₃): 4.65 (2H, [AB]q), 4.15 (2H, q), 2.65 (2H, [AB]q), 1.2-1.95 (3H, t及び m, 13H); δ_{C} (400 MHz; CDCl₃): 171.28, 82.42, 60.56, 49.97, 45.80, 45.32, 42.88, 40.19, 40.09, 27.64, 14.26.

【0513】

化合物7Aと7Bの合成

20

メタノール (10 mL)中のニトロ-エステル6 (0.063 g、0.26 mmol)が、水素雰囲気 (50 psi、30)の下で、触媒量のニッケル・スポンジ触媒上で12時間振とうされた。混合物は濾過され、溶媒が減圧下で蒸発されて、ラクタム7Aとアミノ-エステル7B (0.051 g)が白色固体として得られた。これは、それ以上精製せず、特性の測定も行わずに使用された。

【0514】

実施例40の合成

7Aと7B (0.051 g)が塩酸 (6 N溶液で2 mL)に溶解され、混合物は4時間還流された。冷却後、溶媒が減圧下で蒸発されて、この酸が白色固体として得られた。これは、酢酸エチル/メタノールを用いて再結晶化されて純粋な実施例40 (0.046 g、0.21 mmol、81%)が得られた;

30

【化223】

δ_{H} (400 MHz; D₂O): 3.3 (2H, [AB]q), 2.7 (2H, [AB]q), 2 (2H, m), 1.35-1.85 (8H, m); δ_{C} (400 MHz; D₂O): 174.8, 47.50, 46.59, 44.28, 43.61, 41.64, 38.37, 38.09, 25.88. *m/z* (ES+) 184 (M + H, 100%).

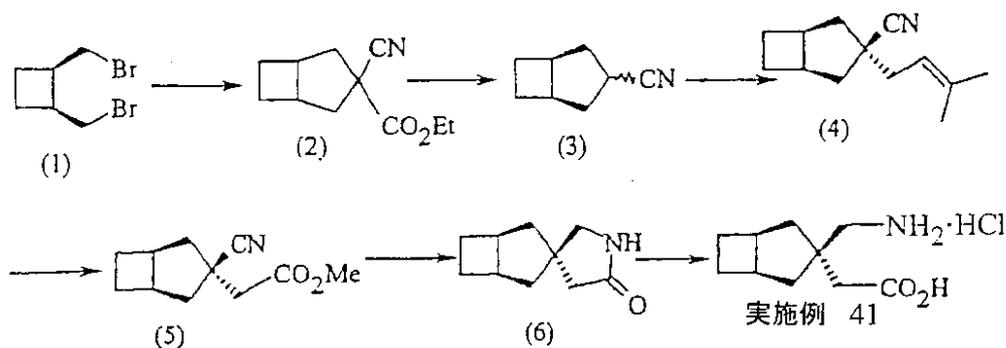
40

【0515】

実施例41

(1, 3, 5) (3-アミノメチル-バイシクロ[3.2.0]ヘプト-3-yl)-酢酸塩酸塩

【化224】



10

【0516】

化合物(2)の合成

ジブロマイド1 (5.7 g, 22.3 mmol)、エチル・シアノアセテート (4.8 mL, 44.5 mmol)、及び炭酸カリウム (6.15 g, 44.5 mmol) が、DMF (100 mL) 中で一緒に48時間攪拌された。希塩酸 (100 mL) が加えられ、混合物はエーテル (3 × 100 mL) で抽出された。有機成分の全体が食塩水で洗浄され、乾燥され (MgSO₄)、溶媒が減圧下で蒸発された。残留物をクロマトグラフィー (SiO₂, ヘプタン - 酢酸エチル、98 : 2) にかけて、シアノエステル2 (4.3 g, 100%) がジアステレオ異性体の68 : 32混合物として得られた; R_f (ヘプタン - 酢酸エチル、9 : 1) 0.28; ν_{max} (膜) / cm⁻¹ 2241 (CN) 1741 (C=O);

20

【化225】

主ジアステレオマー: δ_H(400 MHz; CDCl₃) 4.30 (2H, q, J 7.1, CO₂CH₂Me),

2.98 (2H, m), 2.56-2.22 (6H, m), 1.70 (2H, m), 1.35 (3H, t, J 7.1, Me); 従

ジアステレオマー: δ_H (400 MHz; CDCl₃) 4.26 (2H, q, J 7.1, CO₂CH₂Me), 3.05

(2H, m), 2.56-2.22 (6H, m), 1.99 (2H, m), 1.33 (3H, t, J 7.1, Me).

30

【0517】

化合物(3)の合成

シアノエステル2 (0.76 g, 3.91 mmol)、水 (0.14 mL, 7.82 mmol) 及び塩化リチウム (0.66 g, 15.6 mmol) が DMSO (40 mL) 中で22時間150 °Cに加熱された。混合物は放置して冷却され、水 (150 mL) で希釈され、エーテル (3 × 50 mL) で抽出された。エーテル分画の全体は食塩水で洗浄され、乾燥され (MgSO₄)、溶媒が減圧下で蒸発された。残留物をクロマトグラフィー (SiO₂, ヘプタン - 酢酸エチル、95 : 5) にかけて、シアノ化物3 (0.21 g, 44%) がジアステレオ異性体の60 : 40混合物として得られた; R_f (ヘプタン - 酢酸エチル、9 : 1) 0.44; ν_{max} (膜) / cm⁻¹ 2238 (CN);

40

50

【化226】

主ジアステレオマー： δ_{H} (400 MHz; CDCl_3) 2.97 (1H, m), 2.87 (2H, m), 2.32-2.18 (2H, m), 2.10-1.96 (3H, m), 1.92-1.78 (2H, m), 1.48-1.38 (1H, m); 従ジアステレオマー： δ_{H} (400 MHz; CDCl_3) 3.13 (1H, m), 2.87 (2H, m), 2.32-2.18 (2H, m), 2.10-1.96 (3H, m), 1.92-1.78 (2H, m), 1.48-1.38 (1H, m).

10

【0518】

化合物(4)の合成

THF (30 mL) 中のシアン化物 3 (0.86 g, 7.1 mmol) が、アルゴンの下で -78 における THF (40 mL) 中のリチウム・ヘキサメチルジシルアジド (THF 中の 1 M 溶液で 7.8 mL, 7.8 mmol) に、一滴ずつ攪拌しながら 1 時間にわたって加えられた。混合物は -40 まで温められ、2 時間攪拌された。混合物は -78 20 に冷却され、ジメチルアリル・プロマイド (1.3 mL, 10.6 mmol) が加えられた。混合物は、-78 でさらに 2 時間攪拌された後、一晩放置され室温まで温められた。飽和塩化アンモニウム溶液 (20 mL) が加えられ、混合物はエーテル (50 mL) され、及び希塩酸 (30 mL) で希釈された。水性相はさらにエーテル (2 x 50 mL) によって抽出され、15 の有機分画は一緒にして食塩水で洗浄され、乾燥され (MgSO_4)、溶媒が減圧下で蒸発された。残留物をクロマトグラフィー (SiO_2 , ヘプタン - 酢酸エチル、98 : 2) にかけて、シアノアルケン 4 (0.96 g, 72%) が無色のオイルとして得られた; R_f (ヘプタン - 酢酸エチル、95 : 5) 0.38;

20

【化227】

ν_{max} (film)/ cm^{-1} 2230 (CN), 1673 (C=C); δ_{H} (400 MHz; CDCl_3) 5.27 (1H, tt, J 7.6, 1.3, CHCMe_2), 2.89 (2H, m), 2.30-2.22 (4H, m), 2.10 (2H, d, J 14.2), 1.94 (2H, m), 1.84-1.62 (2H, m), 1.65 (3 H, s, Me), 1.55 (3H, s, Me); m/z (AP+) 190 (M+H, 100%).

30

40

【0519】

化合物(5)の合成

THF (30 mL) 中のシアノアルケン 4 (0.96 g, 5.1 mmol) と水酸化ナトリウム (メタノール中の 2.5 M 溶液で 10.2 mL, 25.5 mmol) が -78 で一緒にジクロロメタン (80 mL) 中で攪拌された。混合物にオゾンが通され、混合物はただちにオレンジ色になった。2 時間後、混合物は緑色になり、溶液は酸素で 5 分間、次いで窒素によってパーズされた。混合物は、攪拌しながら、エーテル (100 mL) と水 (100 mL) によって希釈され、一晩放置して室温まで温められた。水性層はさらにエーテル (2 x 50 mL) によって抽出され、有機成分全体が食塩水で洗浄され、乾燥され (MgSO_4)、溶媒が減圧下で蒸発された。残留物をクロマトグラフィー (SiO_2 , 50

50

ヘプタン - 酢酸エチル、95 : 5) にかけて、シアノエステル 5 (0.70 g、71%) が黄色のオイルとして得られた; R_f (ヘプタン - 酢酸エチル、8 : 2) 0.36;

【化 2 2 8】

$\nu_{\max}(\text{film})/\text{cm}^{-1}$ 2233 (CN), 1740 (C=O); δ_{H} (400 MHz; CDCl_3) 3.75 (3H, s, OMe), 2.94 (2H, m), 2.63 (2H, s, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 2.35-2.21 (4H, m), 2.00 (2H, m), 1.86 (2H, m); m/z (AP+) 194 (M+H, 95%).

10

【0520】

化合物 (6) の合成

メタノール (100 mL) 中のシアノエステル 5 (0.81 g、4.2 mmol) が水素雰囲気 (60 psi、30°C) の下で触媒量のニッケル・スポンジ触媒上で 6 時間振とうされた。混合物を濾過され、溶媒が減圧下で蒸発されて、ラクタム 6 (0.64 g、92%) が白色固体として得られた;

【化 2 2 9】

20

$\nu_{\max}(\text{film})/\text{cm}^{-1}$ 1692 (C=O); δ_{H} (400 MHz; CDCl_3) 5.52 (1H, br s, NH), 3.54 (2H, s, CH_2NH), 2.80 (2H, m), 2.26 (2H, m), 2.16 (2H, s, CH_2CO), 1.93 (2H, ddd, J 13.4, 8.1, 2.4), 1.74 (2H, dd, J 13.0, 3.2), 1.64 (2H, m).

30

【0521】

(1, 3, 5) (3-アミノメチル - バイシクロ[3.2.0]ヘプト - 3 - yl) - 酢酸塩酸塩 (実施例 41) の合成

ラクタム 6 (0.64 g、3.87 mmol) が 1, 4 - ジオキサン (4 mL) と塩酸 (6 N 溶液で 16 mL) に溶解され、混合物は 6 時間還流された。冷却後、混合物は水 (20 mL) で希釈され、ジクロロメタン (2 x 15 mL) で洗浄された。水性層を減圧下で蒸発させて、酸 7 (0.67 g、79%) が白色固体として得られた。酢酸エチル/メタノールによる再結晶化によって実施例 41 だけ (0.26 g) が得られた;

【化 2 3 0】

40

δ_{H}
(400 MHz; d_6 -DMSO) 7.98 (2H, br s, NH_2), 3.13 (2H, s, CH_2NH_2), 2.70 (2H, s), 2.17-2.14 (4H, m), 1.85 (2H, dd, J 13.3, 8.0), 1.63 (2H, m), 1.55 (2H, dd, J 12.9, 5.1); m/z (ES+) 184 (M+H, 100%);

50

L C M S (Prodigy C18, 50 mm × 4.6 mmid カラム、5 - 50 % アセトニトリル / 水)
 保持時間 = 2 . 40 分、純度 98 % .

以下の化合物は、実施例 34 から 41 までのいずれかの方法によって作られる。

(1 , 5) (3 - アミノメチル - バイシクロ [3 . 1 . 0] ヘキシ - 3 - yl) - 酢酸
 、
 (1 , 5) (3 - アミノメチル - バイシクロ [3 . 2 . 0] ヘプト - 3 - yl) - 酢酸
 、

【 0 5 2 2 】

(1 , 5) (2 - アミノメチル - オクタヒドロ - ペンタレン - 2 - yl) - 酢酸、
 (1 , 6) (2 - アミノメチル - オクタヒドロ - インデン - 2 - yl) - 酢酸、
 (1 , 7) (2 - アミノメチル - デカヒドロ - アズレン - 2 - yl) - 酢酸、
 (1 , 5) (3 - アミノメチル - バイシクロ [3 . 1 . 0] ヘキシ - 3 - yl) - 酢酸
 、
 (1 , 5) (3 - アミノメチル - バイシクロ [3 . 2 . 0] ヘプト - 3 - yl) - 酢酸
 、

10

(1 , 5) (2 - アミノメチル - オクタヒドロ - ペンタレン - 2 - yl) - 酢酸、
 (1 , 6) (2 - アミノメチル - オクタヒドロ - インデン - 2 - yl) - 酢酸、
 (1 , 7) (2 - アミノメチル - デカヒドロ - アズレン - 2 - yl) - 酢酸、
 (1 , 3 , 5) (3 - アミノメチル - バイシクロ [3 . 1 . 0] ヘキシ - 3 - yl)
 - 酢酸、

20

【 0 5 2 3 】

(1 , 3 , 5) (3 - アミノメチル - バイシクロ [3 . 2 . 0] ヘプト - 3 - yl)
 - 酢酸、
 (1 , 3 , 5) (2 - アミノメチル - オクタヒドロ - ペンタレン - 2 - yl) - 酢
 酸、
 (1 , 6 , 8) (2 - アミノメチル - オクタヒドロ - インデン - 2 - yl) - 酢酸
 、

(1 , 7 , 9) (2 - アミノメチル - デカヒドロ - アズレン - 2 - yl) - 酢酸、
 (1 , 3 , 5) (3 - アミノメチル - バイシクロ [3 . 1 . 0] ヘキシ - 3 - yl)
 - 酢酸、

30

(1 , 3 , 5) (3 - アミノメチル - バイシクロ [3 . 2 . 0] ヘプト - 3 - yl)
 - 酢酸、
 (1 , 3 , 5) (2 - アミノメチル - オクタヒドロ - ペンタレン - 2 - yl) - 酢
 酸、
 (1 , 6 , 8) (2 - アミノメチル - オクタヒドロ - インデン - 2 - yl) - 酢酸
 、

【 0 5 2 4 】

(1 , 7 , 9) (2 - アミノメチル - デカヒドロ - アズレン - 2 - yl) - 酢酸、
 ((1 R , 3 R , 6 R) - 3 - アミノメチル - バイシクロ [4 . 1 . 0] ヘプト - 3 - yl)
) - 酢酸、
 ((1 R , 3 S , 6 R) - 3 - アミノメチル - バイシクロ [4 . 1 . 0] ヘプト - 3 - yl)
) - 酢酸、
 ((1 S , 3 S , 6 S) - 3 - アミノメチル - バイシクロ [4 . 1 . 0] ヘプト - 3 - yl)
) - 酢酸、
 ((1 S , 3 R , 6 S) - 3 - アミノメチル - バイシクロ [4 . 1 . 0] ヘプト - 3 - yl)
) - 酢酸、
 ((1 R , 3 S , 6 S) - 3 - アミノメチル - バイシクロ [4 . 2 . 0] オクト - 3 - yl)
) - 酢酸、

40

【 0 5 2 5 】

((1 S , 3 S , 6 R) - 3 - アミノメチル - バイシクロ [4 . 2 . 0] オクト - 3 - yl)

50

-) - 酢酸、
 ((1 S , 3 R , 6 R) - 3 - アミノメチル - バイシクロ[4 . 2 . 0]オクト - 3 - y 1)
) - 酢酸、
 ((3 R , 5 R , 7 S) - 5 - アミノメチル - オクタヒドロ - インデン - 5 - y 1)
 - 酢酸
 ((3 R , 5 S , 7 S) - 5 - アミノメチル - オクタヒドロ - インデン - 5 - y 1)
 - 酢酸
 ((3 S , 5 S , 7 R) - 5 - アミノメチル - オクタヒドロ - インデン - 5 - y 1)
 - 酢酸
 ((3 S , 5 R , 7 R) - 5 - アミノメチル - オクタヒドロ - インデン - 5 - y 1) 10
 - 酢酸
 ((2 R , 4 S , 8 R) - 2 - アミノメチル - デカヒドロ - ナフタレン - 2 - y 1)
 - 酢酸
 ((2 S , 4 S , 8 R) - 2 - アミノメチル - デカヒドロ - ナフタレン - 2 - y 1)
 - 酢酸
【 0 5 2 6 】
 ((2 S , 4 R , 8 S) - 2 - アミノメチル - デカヒドロ - ナフタレン - 2 - y 1)
 - 酢酸
 ((2 R , 4 R , 8 S) - 2 - アミノメチル - デカヒドロ - ナフタレン - 2 - y 1) 20
 - 酢酸
 ((2 R , 4 S , 9 R) - 2 - アミノメチル - デカヒドロ - ベンゾシクロフェプテン
 - 2 - y 1) - 酢酸
 ((2 S , 4 S , 9 R) - 2 - アミノメチル - デカヒドロ - ベンゾシクロフェプテン
 - 2 - y 1) - 酢酸
 ((2 S , 4 R , 9 S) - 2 - アミノメチル - デカヒドロ - ベンゾシクロフェプテン
 - 2 - y 1) - 酢酸
 ((2 R , 4 R , 9 S) - 2 - アミノメチル - デカヒドロ - ベンゾシクロフェプテン
 - 2 - y 1) - 酢酸
【 0 5 2 7 】
 ((1 R , 3 R , 6 S) - 3 - アミノメチル - バイシクロ[4 . 1 . 0]ヘプト - 3 - y 1 30
) - 酢酸、
 ((1 R , 3 S , 6 S) - 3 - アミノメチル - バイシクロ[4 . 1 . 0]ヘプト - 3 - y 1
) - 酢酸、
 ((1 S , 3 S , 6 R) - 3 - アミノメチル - バイシクロ[4 . 1 . 0]ヘプト - 3 - y 1
) - 酢酸、
 ((1 S , 3 R , 6 R) - 3 - アミノメチル - バイシクロ[4 . 1 . 0]ヘプト - 3 - y 1
) - 酢酸、
 ((1 R , 3 R , 6 R) - 3 - アミノメチル - バイシクロ[4 . 2 . 0]オクト - 3 - y 1
) - 酢酸、
 ((1 R , 3 S , 6 R) - 3 - アミノメチル - バイシクロ[4 . 2 . 0]オクト - 3 - y 1 40
) - 酢酸、
 ((1 S , 3 S , 6 S) - 3 - アミノメチル - バイシクロ[4 . 2 . 0]オクト - 3 - y 1
) - 酢酸、
【 0 5 2 8 】
 ((1 S , 3 R , 6 S) - 3 - アミノメチル - バイシクロ[4 . 2 . 0]オクト - 3 - y 1
) - 酢酸、
 ((3 R , 5 R , 7 R) - 5 - アミノメチル - オクタヒドロ - インデン - 5 - y 1)
 - 酢酸、
 ((3 R , 5 S , 7 R) - 5 - アミノメチル - オクタヒドロ - インデン - 5 - y 1)
 - 酢酸、

((3 S , 5 S , 7 S) - 5 - アミノメチル - オクタヒドロ - インデン - 5 - y 1)
- 酢酸、

((3 S , 5 R , 7 S) - 5 - アミノメチル - オクタヒドロ - インデン - 5 - y 1)
- 酢酸、

((2 R , 4 R , 8 R) - 2 - アミノメチル - デカヒドロ - ナフタレン - 2 - y 1)
- 酢酸、

【 0 5 2 9 】

((2 S , 4 S , 8 R) - 2 - アミノメチル - デカヒドロ - ナフタレン - 2 - y 1)
- 酢酸、

((2 S , 4 R , 8 S) - 2 - アミノメチル - デカヒドロ - ナフタレン - 2 - y 1) 10
- 酢酸、

((2 R , 4 S , 8 S) - 2 - アミノメチル - デカヒドロ - ナフタレン - 2 - y 1)
- 酢酸、

((2 R , 4 R , 9 R) - 2 - アミノメチル - デカヒドロ - ベンゾシクロフェプテン
- 2 - y 1) - 酢酸、

((2 S , 4 R , 9 R) - 2 - アミノメチル - デカヒドロ - ベンゾシクロフェプテン
- 2 - y 1) - 酢酸、

((2 S , 4 S , 9 S) - 2 - アミノメチル - デカヒドロ - ベンゾシクロフェプテン
- 2 - y 1) - 酢酸、及び

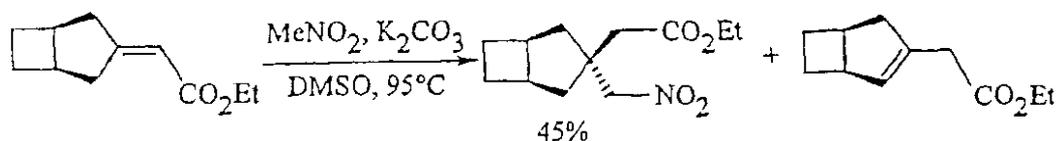
((2 R , 4 S , 9 S) - 2 - アミノメチル - デカヒドロ - ベンゾシクロフェプテン 20
- 2 - y 1) - 酢酸。

【 0 5 3 0 】

以下の方法は、具体的に、実施例 4 2、(1 , 3 , 5) (3 - アミノメチル - デ
カヒドロ - ベンゾシクロフェプテン - 2 - y 1) - 酢酸の調製に関する。

【 化 2 3 1 】

方法 1



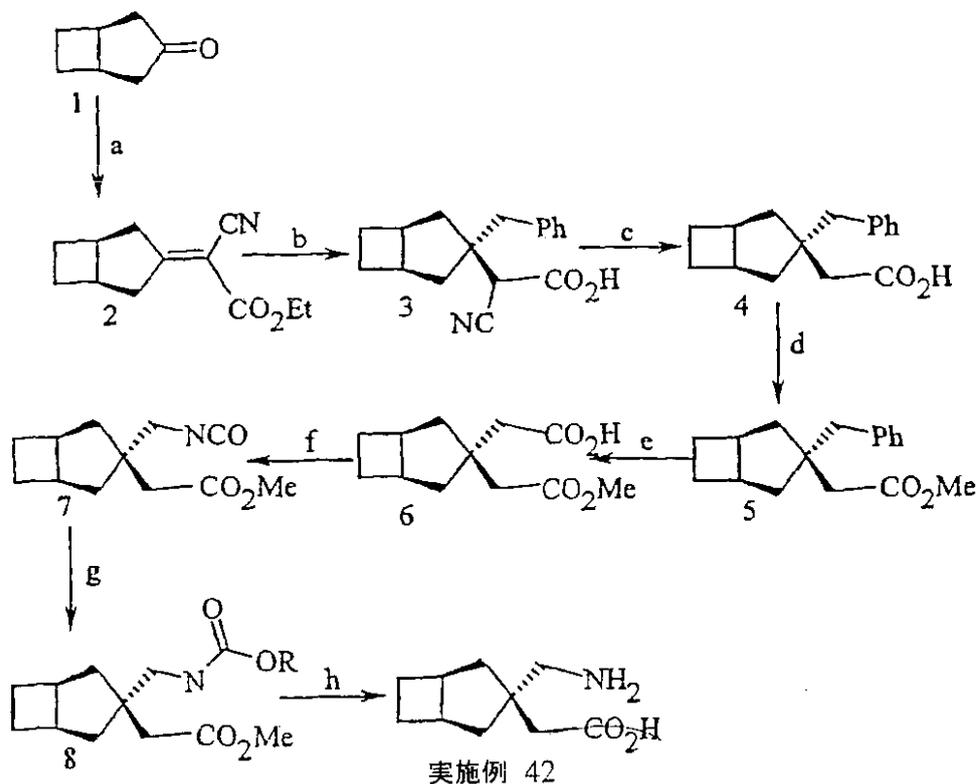
30

ニトロメタンが、0 から 1 2 0 までの温度で、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、又
は炭酸セシウムなどの塩基と共に、ジメチルスルフォキシド、又は N、N - ジメチルホル
ムアミドなどの溶媒中の不飽和エステルに加えられる。このプロセスは、以前のルートに
比べてニトロエステルの収率が高く、結合しないエステルの収率が低くなる。

40

【化 2 3 2】

方法 2 A



10

20

30

40

50

【0531】

a) アルキル・シアノアセテート、例えばエチル・シアノアセテート、を、トルエン、ベンゼン、キシレン、又は *n*-ヘプタンから選択される溶媒中で化学式(1)のシクロペンタノンの混合物に加え、それに酢酸と α -アラニン又は酢酸アンモニウム、又はピペリジンを加える。混合物は 0 から 150 までの温度で攪拌し、水を、例えばDean-Starkトラップ又は活性化された分子篩を用いて除去して、化学式(2)のアルケンを生成する；

【0532】

b) 上のステップ a) の生成物を、-100 から 110 までの温度で、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、*n*-ヘプタン、トルエン、ジエチル・エーテル、又は *tert*-ブチル・メチル・エーテル、から選択される無水溶媒中で塩化ベンジルマグネシウム、臭化ベンジルマグネシウム、又はヨウ化ベンジルマグネシウムの混合物に加え、化学式(3)の付加生成物を生成する；

【0533】

c) 上のステップ b) の生成物を、エチレン・グリコール、2-メトキシエチル・エーテル、1,4-ジオキサン、又はジエチレン・グリコールから選択される溶媒中で、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、又は水酸化セシウムから選択される塩基の混合物に加え、25 から 250 までの温度で攪拌し、化学式(4)のカルボン酸を生成する；

【0534】

d) 上のステップ c) の生成物を、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン

、トルエン、又は1,4-ジオキサンから選択される溶媒中で、インドメタンの混合物に加え、それに1,8-ジアザバイシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-ene (DBU)、トリエチルアミン、又は1,5-ジアザバイシクロ[4.3.0]ノン-5-ene (DBN)、などの塩基を加え、-40 から110 までの温度で攪拌して化学式(5)のエステルを生成する；又は、上のステップc)の生成物を、0 から100 までの範囲の温度でメタノールと濃酸、例えば硫酸又は塩酸、の混合物に加える；又は、上のステップc)の生成物を、-40 から100 までの温度でベンゼン又はトルエン中のトリメチルシリルジアゾメタンとメタノールに加える；又は、上のステップc)の生成物を、-40 から40 までの温度で、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、又はジエチル・エーテルなどの溶媒中でジアゾメタンに加える；

10

【0535】

e)上のステップd)の生成物を、四塩化炭素又は酢酸エチルとアセトニトリルの混合物に加え、それに過ヨウ化ナトリウム及び塩化ルテニウム(III)を加え、-40 から80 までの温度で攪拌して、化学式(6)のカルボン酸を生成する；

【0536】

f)上のステップe)の生成物を、トリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミン、から選択される塩基と、トルエン、ベンゼン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジエチル・エーテル、又はn-ヘプタンから選択される溶媒の混合物に加え、それにジフェニルホスフォルルアジド(DPPA)を加え、0 から150 までの温度で攪拌して化学式(7)のイソシアネートを生成する；又は、上のステップe)の生成物を、テトラヒドロフラン又はアセトン又はジエチル・エーテル中で、エチル・クロロフォルメート又はイソブチル・クロロフォルメートとトリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミンなどの塩基に、-40 から78 までの温度で加えた後、水及びテトラヒドロフラン又はアセトン中のアジ化ナトリウムを加え、続いてトルエン又はベンゼンを加えて還流させる；そして

20

【0537】

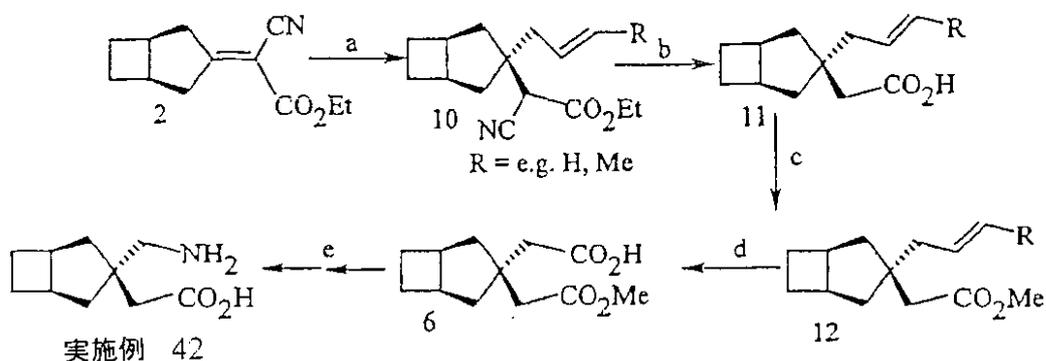
g)上のステップf)の生成物を、トルエン、ベンゼン、キシレン、又はn-ヘプタンから選択される溶媒に加え、それにメタノール又はtert-ブタノールを加えて(8)を生成し、次に(8)を、1,4-ジオキサン、酢酸、又は水などの溶媒の存在下又は不在下で、0.01Mから12Mまでの濃度の水性塩酸に加えてアミノ酸(9)を生成する；又は、上のステップf)の生成物を、トルエン、ベンゼン、キシレン、又はn-ヘプタンから選択される溶媒に加えて、それにベンジル・アルコールを加えて(8)を生成し、次に(8)を、ニッケル又はパラジウム又はプラチナ上で水素化してラクタムを生成し、1,4-ジオキサン、酢酸、又は水などの溶媒の存在下又は不在下で、それを0.01Mから12Mまでの濃度の水性塩酸を用いて加水分解して実施例42を生成する。

30

【0538】

方法2B

【化 2 3 3】



10

20

30

40

a) シアノエステル(2)を、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、n-ヘプタン、トルエン、ジエチル・エーテル、又はtert-ブチル・メチル・エーテルから選択される無水溶媒中で、-100から110までの温度で、アリルマグネシウム・クロリド又はプロマイド又は2-ブテニルマグネシウム・クロリドに加えて化学式(10)の付加生成物を生成する；

【0539】

b) 上のステップa)の生成物を、エチレン・グリコール、2-メトキシエチル・エーテル、1,4-ジオキサン、又はジエチレン・グリコールから選択される溶媒中で、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、又は水酸化セシウムから選択される塩基の混合物に加え、混合物を25から250までの温度で攪拌して化学式(11)のカルボン酸を生成する；

【0540】

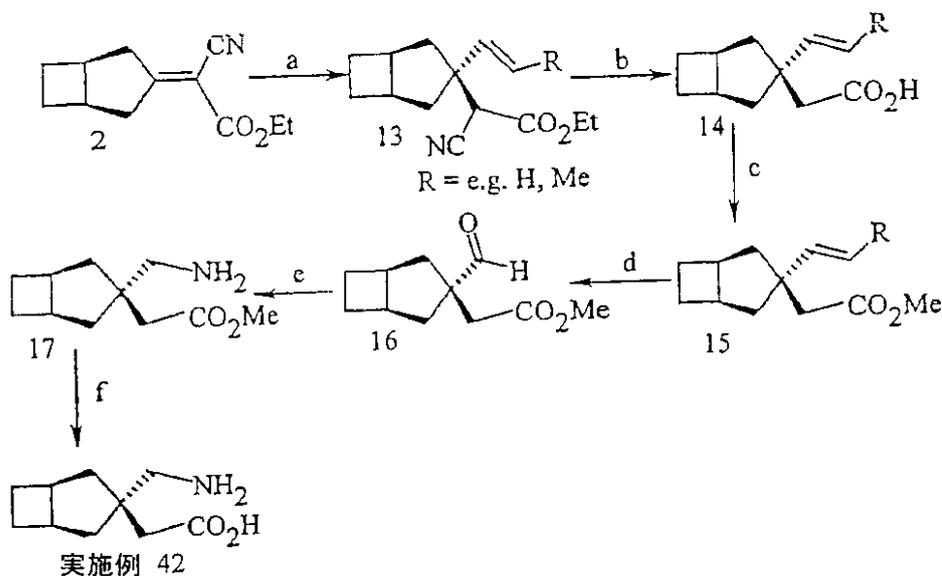
c) 上のステップb)の生成物を、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、トルエン、又は1,4-ジオキサン、から選択され、それに1,8-ジアザバイシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-ene(DBU)、トリエチルアミン、又は1,5-ジアザバイシクロ[4.3.0]ノン-5-ene(DBN)、などの塩基を加えた溶媒中でインドメタンの混合物に加え、-40から110までの温度で攪拌して化学式(11)のエステルを生成する；又は、上のステップb)の生成物を、0から100までの温度で、メタノールと濃酸、例えば硫酸又は塩酸、に加える；又は、上のステップb)の生成物を、-40から100までの温度でベンゼン又はトルエン中のトリメチルシリルジアゾメタンとメタノールに加える；又は、上のステップb)の生成物を、-40から40までの温度で、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、又はジエチル・エーテルなどの溶媒中でジアゾメタンに加える；そして

d) 上のステップc)の生成物を、四塩化炭素又は酢酸エチルとアセトニトリルの混合物に加え、それに過ヨウ化ナトリウム及び塩化ルテニウム(III)を加え、-40から80までの温度で攪拌して、実施例42を生成する。

【0541】

【化 2 3 4】

方法 2 C



10

20

a) テトラヒドロフラン又はジエチル・エーテルなどの溶媒中の、ビニル・リチウム又はビニル・マグネシウム・クロリド又はブロマイドなどの有機金属試薬を、 -100 から 0 までの温度でシアノエステル (2) に加えて (13) を生成する；

【0542】

b) 上のステップ a) の生成物を、エチレン・グリコール、2-メトキシエチル・エーテル、1,4-ジオキサン、又はジエチレン・グリコール、から選択される溶媒中で、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、又は水酸化セシウムから選択される塩基の混合物に加え、混合物を 25 から 250 までの温度で攪拌して、化学式 (14) のカルボン酸を生成する；

30

【0543】

c) 上のステップ b) の生成物を、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、トルエン、又は1,4-ジオキサンから選択される溶媒中で、インドメタンの混合物に加え、それに1,8-ジアザバイシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-ene (DBU)、トリエチルアミン、又は1,5-ジアザバイシクロ[4.3.0]ノン-5-ene (DBN)、などの塩基を加え、 -40 から 110 までの温度で攪拌して化学式 (15) のエステルを生成する；又は、上のステップ b) の生成物を、 0 から 100 までの範囲の温度でメタノールと濃酸、例えば硫酸又は塩酸、の混合物に加える；又は、上のステップ b) の生成物を、 -40 から 100 までの温度でベンゼン又はトルエン中のトリメチルシリルジアゾメタンとメタノールに加える；又は、上のステップ b) の生成物を、 -40 から 40 までの温度で、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、又はジエチル・エーテルなどの溶媒中でジアゾメタンに加える；

40

【0544】

d) 上のステップ c) の生成物を、クロロホルム又はジクロロメタン又はメタノールなどの溶媒中でオゾン分解し、続いて、トリフェニルホスフィン又はジメチルスルフィドなどの反応停止剤 (quench) を -100 から 0 までの温度で加えて (16) を生成する；

【0545】

50

e) メタノール又はエタノールなどの溶媒中の上のステップ d) の生成物を、アンモニア溶液又はアンモニア・ガスと反応させ、続いて、水素化ホウ素ナトリウム、シアノボロ水素化ナトリウム、又はトリアセトキシボロ水素化ナトリウムによる還元、又はニッケル、パラジウム、又はプラチナなどの触媒の存在下での水素化による還元によって、(17) を生成する；そして

【0546】

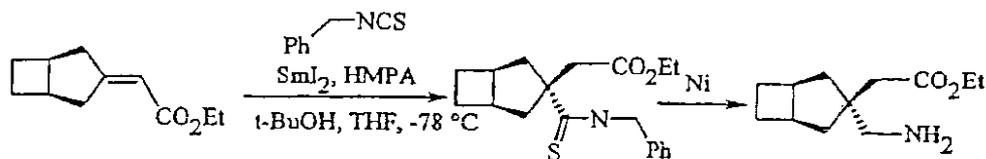
f) 上のステップ e) の生成物を、1,4-ジオキサン、酢酸、又は水などの溶媒の存在下又は不在下で、0.01 M から 12 M までの濃度の水性塩酸を用いて加水分解して実施例 42 を生成する。

【0547】

【化235】

10

方法3



20

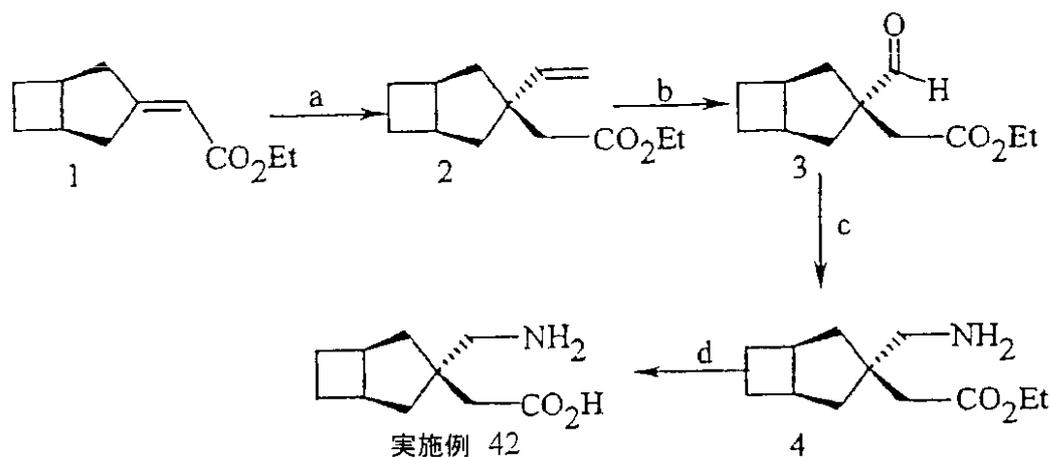
不飽和エステルとベンジルチオイソシアネートが、テトラヒドロフラン、ジエチル・エーテル、又は1,4-ジオキサン、調整溶媒、例えばHMPA又はDMPU、及びtert-ブタノールなどのアルコール、から成る溶媒混合物中で、サマリウム・ジイオダイドと共に-100 から0 までの温度で攪拌される；得られたエステルを、メタノール、エタノール、酢酸エチル、などの溶媒中で、ニッケル、パラジウム、プラチナ、又はロジウムなどの触媒を用いて、20 から100 までの温度で水素化してアミノ・エステルを生成する。

【0548】

30

【化 2 3 6】

方法 4 A



10

20

30

40

a) ビニル・リチウム又はビニル・マグネシウム・クロリド又はブロマイドなどの有機金属試薬が、ジメチル亜鉛、塩化亜鉛、ヨウ化銅(Ⅰ)、臭化銅(Ⅰ)ジメチル・スルフィド錯体、又はシアン化銅(Ⅰ)と、三フッ化ホウ素エーテル錯塩又は塩化アルミニウムなどのLewis酸の存在下で、 -100 から 0 までの温度でテトラヒドロフラン又はジエチル・エーテルなどの溶媒中で混合され、付加生成物(2)が得られる；

【0549】

b) 上のステップ a) の生成物を、クロロホルム又はジクロロメタン又はメタノールなどの溶媒中でオゾン分解し、続いてトリフェニルホスフィン又はジメチルスルフィドなどの反応停止剤(quench)を -100 から 0 までの温度で加えて(3)を生成する；

【0550】

c) メタノール又はエタノールなどの溶媒中の上のステップ b) の生成物を、アンモニア溶液又はアンモニア・ガスと反応させ、続いて、水素化ホウ素ナトリウム、シアノボロ水素化ナトリウム、又はトリアセトキシボロ水素化ナトリウムによる還元、又はニッケル、パラジウム、又はプラチナなどの触媒の存在下での水素化による還元によって、(4)を生成する；そして

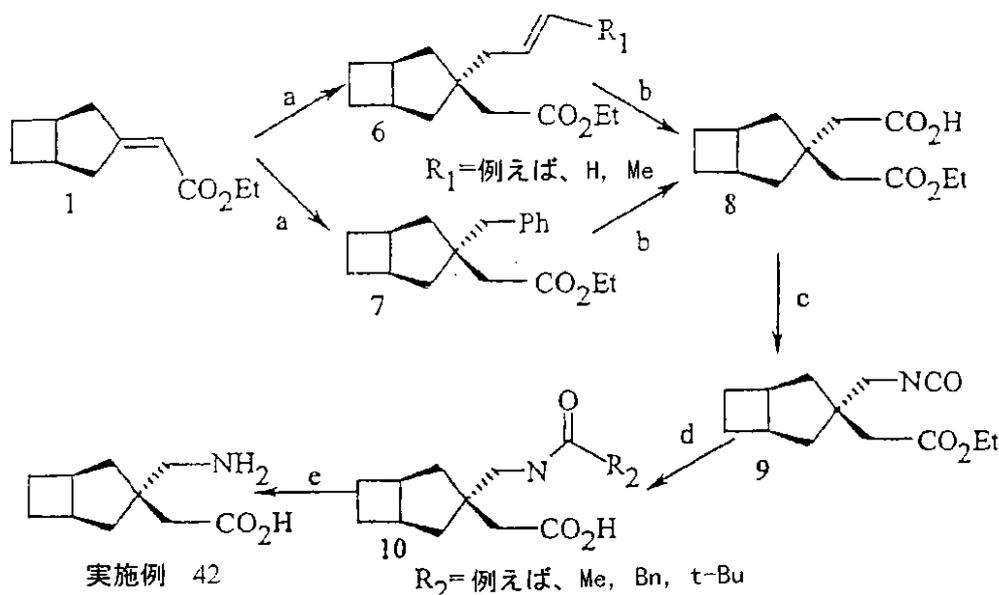
【0551】

d) 上のステップ c) の生成物を、1, 4 - ジオキサン、酢酸、又は水などの溶媒の存在下又は不在下で、 0.01 M から 12 M までの濃度の水性塩酸を用いて加水分解して実施例 42 を生成する。

【0552】

【化 2 3 7】

方法 4 B



10

20

a) アリル・マグネシウム・クロリド又はプロマイドなどの有機金属試薬が、ジメチル亜鉛、塩化亜鉛、ヨウ化銅(Ⅰ)、臭化銅(Ⅰ)ジメチル・スルフィド錯体、又はシアン化銅(Ⅰ)と、三フッ化ホウ素エーテル錯塩又は塩化アルミニウムなどのLewis酸の存在下で、-100 から 0 までの温度でテトラヒドロフラン又はジエチル・エーテルなどの溶媒中で混合され、不飽和エステル(1)を加えて付加生成物(6)を生成する；又は、ベンジル・マグネシウム・クロリド又はプロマイドなどの有機金属試薬が、ジメチル亜鉛、塩化亜鉛、ヨウ化銅(Ⅰ)、臭化銅(Ⅰ)ジメチル・スルフィド錯体、又はシアン化銅(Ⅰ)と、三フッ化ホウ素エーテル錯塩又は塩化アルミニウムなどのLewis酸の存在下で、-100 から 0 までの温度でテトラヒドロフラン又はジエチル・エーテルなどの溶媒中で混合され、不飽和エステル(1)を加えて付加生成物(7)を生成する；

30

【0553】

b) 上のステップ a) の生成物を、四塩化炭素又は酢酸エチルとアセトニトリルの混合物に加え、それに過ヨウ化ナトリウム及び塩化ルテニウム(Ⅲ)を加え、-40 から 80 までの温度で撹拌して、化学式(8)のカルボン酸を生成する；

【0554】

c) 上のステップ b) の生成物を、トリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミン、から選択される塩基と、トルエン、ベンゼン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジエチル・エーテル、又は n-ヘプタンから選択される溶媒の混合物に加え、それにジフェニルホスフォルルアジド(DPPA)を加え、0 から 150 までの温度で撹拌して化学式(9)のイソシアネートを生成する；又は、上のステップ b) の生成物を、テトラヒドロフラン又はアセトン又はジエチル・エーテル中で、エチル・クロロフォルメート又はイソブチル・クロロフォルメートと、トリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミンなどの塩基に、-40 から 78 までの温度で加えた後、水及びテトラヒドロフラン又はアセトン中のアジ化ナトリウムを加え、続いてトルエン又はベンゼンを加えて還流させる；

40

【0555】

d) 上のステップ c) の生成物を、トルエン、ベンゼン、キシレン、又は n-ヘプタンか

50

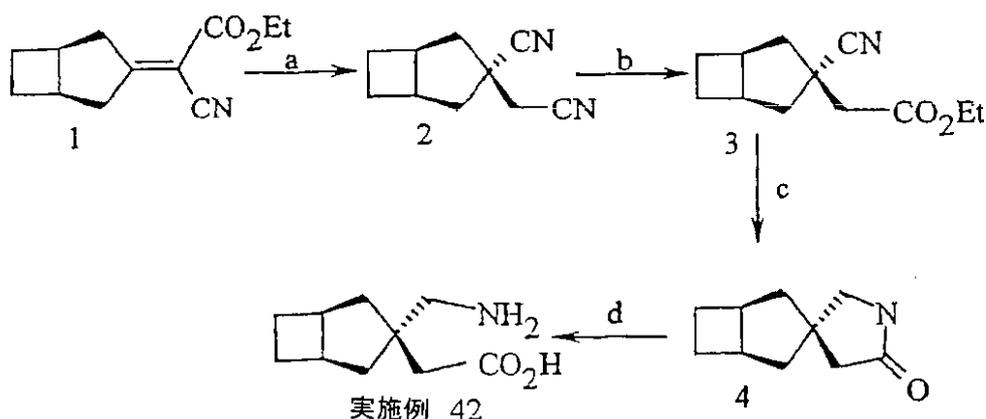
ら選択される溶媒に加え、それにメタノール又はtert-ブタノールを加えて(10)を生成し、次に(10)を、1,4-ジオキサン、酢酸、又は水などの溶媒の存在下又は不在下で、0.01Mから12Mまでの濃度の水性塩酸に加えてアミノ酸(5)を生成する；又は、上のステップc)の生成物を、トルエン、ベンゼン、キシレン、又はn-ヘプタンから選択される溶媒に加えて、それにベンジル・アルコールを加えて(10)を生成し、次に(10)を、ニッケル又はパラジウム又はプラチナ上で水素化してラクタムを生成し、1,4-ジオキサン、酢酸、又は水などの溶媒の存在下又は不在下で、それを0.01Mから12Mまでの濃度の水性塩酸を用いて加水分解して実施例42を生成する。

【0556】

【化238】

10

方法5



20

a) 化合物(1)とシアン化カリウム又はシアン化ナトリウムと水とエタノール又はメタノールと一緒に還流し、例えばDean-Starkトラップを用いて、水を除去して(2)を生成する；

30

【0557】

b) 上のステップa)の生成物を、エタノール又はトルエン又はベンゼンと共に攪拌し、-30から40までの温度で溶液を気体塩化水素で飽和して(3)を生成する；

c) 上のステップb)の生成物を、メタノール、エタノール、又は酢酸エチル中で、ニッケル、パラジウム、プラチナ、又はロジウムなどの触媒を用いて、15から60までの温度で水素化して(4)を生成する；そして

d) 上のステップc)の生成物を、1,4-ジオキサン、酢酸、又は水などの溶媒の存在下又は不在下で、0.01Mから12Mまでの濃度の水性塩酸に加えて実施例42を生成する。

40

【0558】

以下の実施例は、耳鳴を治療するのに有効な量のアルファ2デルタ・リガンドと、医薬的に受容されるキャリア、希釈剤、又は賦形剤を含む本発明の医薬組成物を例示している。実施例は単に代表的なものであり、いかなる意味でも本発明を制限するものと解してはならない。

【0559】

製剤実施例1

【表 1】

錠剤配合：

成分	量 (mg)
3-(1-アミノメチル-シクロヘキシルメチル)- 4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン塩酸	25
ラクトース	50
コーンスターチ (混合用)	10
コーンスターチ (ペースト)	10
ステアリン酸マグネシウム (1%)	5
合計	100

10

3-(1-アミノメチル-シクロヘキシルメチル)-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-one 塩酸塩、ラクトース、及びコーンスターチ (ミックス用) が一様になるまでブレンドされる。コーンスターチ (ペースト用) が 200 mL の水に懸濁され、攪拌しながら加熱されてペーストを形成する。ペーストを用いてミックスされたパウダーを顆粒化する。湿った顆粒は、No. 8 ハンドスクリーンに通され、80 で乾燥される。乾燥した顆粒を、1% ステアリン酸マグネシウムによって潤滑し、プレスして錠剤にする。このような錠剤を 1 日に 1 回から 4 回、耳鳴の治療のためにヒトに投与することができる。

20

【0560】

製剤実施例 2

被覆錠剤

製剤実施例 1 の錠剤に、通常の仕方でスクロース、ポテトスターチ、タルク、トラガカント、及び着色剤でコーティングを施す。

【0561】

製剤実施例 3

注射バイアル

500 g のガバペンチンと 5 g のリン酸水素二ナトリウムの溶液の pH を 2 M 塩酸を用いて 3 L の二重蒸留水で pH 6.5 に調整する。溶液を、無菌濾過し、濾液を注射バイアルに充填し、無菌条件の下で凍結乾燥し (lyophilize)、無菌封止する。各注射バイアルは 25 mg のガバペンチンを含む。

30

【0562】

製剤実施例 4

座薬

25 g の (1, 3, 5) (3-アミノメチル-バイシクロ[3.2.0]ヘプト-3-yl) 酢酸塩酸塩、100 g の大豆レシチン、及び 1400 g のココア・バター、の混合物を融合し、型に注ぎ、放置冷却させる。各座薬は 25 mg の (1, 3, 5) (3-アミノメチル-バイシクロ[3.2.0]ヘプト-3-yl) 酢酸塩酸塩を含む。

40

【0563】

製剤実施例 5

溶液

溶液は、940 mL の二重蒸留水中の 1 g の 3-(2-アミノメチル-4-メチル-ペンチル)-4H-[1,2,4]-オキサジアゾール-5-one 塩酸塩、9.38 g の $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 、28.48 g の $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 、及び 0.1 g のベンザルコニウムから調製される。溶液の pH は 2 M 塩酸を用いて pH 6.8 に調整される。

50

溶液は二重蒸留水で1.0 Lに希釈され、照射によって殺菌される。25 mLの溶液は25 mgの3-(2-アミノメチル-4-メチル-ペンチル)-4H-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-5-one塩酸塩を含む。

【0564】

製剤実施例6

軟膏

500 mgの3-(1-アミノメチル-シクロヘプチルメチル)-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-one塩酸塩が99.5 gのワセリンと無菌条件の下で混合される。5 gの軟膏は25 mgの3-(1-アミノメチル-シクロヘプチルメチル)-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-one塩酸塩を含む。

10

【0565】

製剤実施例7

カプセル

2 kgの3-(1-アミノメチル-シクロヘキシルメチル)-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-one塩酸塩が通常の仕方で複数のハード・ゼラチン・カプセルに、各カプセルが25 mgの3-(1-アミノメチル-シクロヘキシルメチル)-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-one塩酸塩を含むように充填される。

【0566】

製剤実施例8

アンプル

2.5 kgのガバペンチンの溶液が60 Lの二重蒸留水に溶解される。溶液は、無菌濾過され、濾液がアンプルに充填される。アンプルは無菌条件の下で乾燥凍結(lyophilize)され、無菌封止される。各アンプルは25 mgのガバペンチンを含む。

20

上で示されたように、本発明の方法は、耳鳴を含む疾病の従来の治療に対して、従来の治療が苦痛や二次的な症状を変化させるが、疾病を変化させる効果を示さない場合に、はっきりした利点を有する。ガバペンチン、3-(1-アミノメチル-シクロヘキシルメチル)-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-one塩酸塩、3-(2-アミノメチル-4-メチル-ペンチル)-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-one塩酸塩、3-(1-アミノメチル-シクロペンチルメチル)-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-one塩酸塩、3-(2-アミノ-1-シクロペンチル-エチル)-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-one塩酸塩、又は(1, 3, 5)-(3-アミノメチル-バイシクロ[3.2.0]ヘプト-3-yl)酢酸塩酸塩のMIAラットにおける有効性は、耳鳴の治療又は予防にアルファ2デルタ・リガンドが有用であることを示している。

30

【0567】

本発明の方法を説明してきたが、本発明のいろいろな実施の形態がそれに基づいて特許を請求される。

【手続補正書】

【提出日】平成16年10月6日(2004.10.6)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

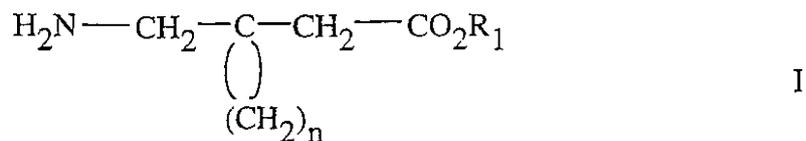
【請求項1】

治療的に有効な量の、ガバペンチン又はチアガピン以外のアルファ2デルタ・リガンド、又は医薬として許容されるその塩を含む、耳鳴に悩む哺乳類における耳鳴を治療用医薬組成物。

【請求項2】

前記アルファ 2 デルタ・リガンドが以下の化学式 I :

【化 1】

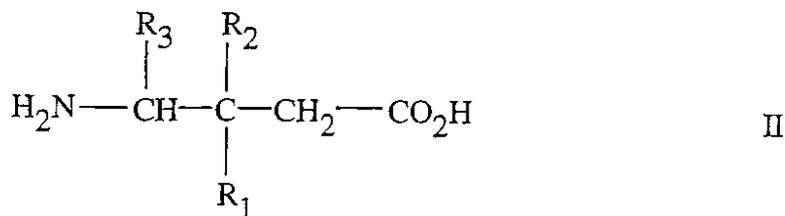


{ 式中、 R_1 は水素又は直鎖又は枝分かれした低級アルキルであり、 n は 4 から 6 までの整数である。 } により表される化合物又は医薬として許容されるその塩である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記アルファ 2 デルタ・リガンドが以下の化学式 II :

【化 2】



{ 式中、 R_1 は 1 乃至 6 炭素原子の直鎖又は枝分かれした置換されないアルキル、置換されないフェニル、又は 3 乃至 6 炭素原子の置換されないシクロアルキルであり；

R_2 は水素又はメチルであり；

R_3 は水素、メチル、又はカルボキシルである。 } により表される化合物又は医薬として許容されるその塩である、

請求項 1 に記載の組成物。

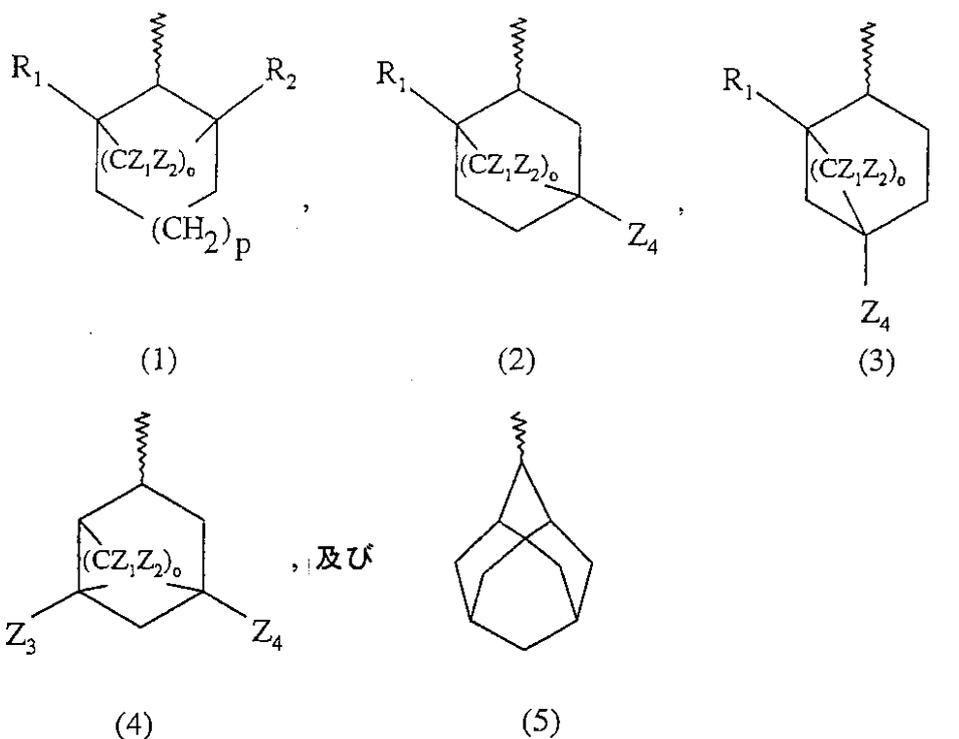
【請求項 4】

前記アルファ 2 デルタ・リガンドがプレガバチンである、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記アルファ 2 デルタ・リガンドが以下の化学式：

【化4】



ここで

【化5】



は付着点であり；

Z_1 から Z_4 までは、それぞれ独立に、水素とメチルから選択され；

o は 1 から 4 までの整数であり；

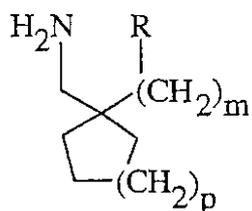
p は 0 から 2 までの整数であり、ただし、 m が 2 であり、 n が 1 であるとき、 R は $-SO_3H$ ではない。} により表される化合物又は医薬として許容されるその塩である、

請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記アルファ 2 デルタ・リガンドが以下の化学式 III：

【化 6】



III

{ 式中、 m は 0 から 2 までの整数であり；

p は 0 から 3 までの整数であり ;

R は、スルホンアミド、

アミド、

ホスホン酸、

複素環、

スルホン酸、

ヒドロキサム酸である。} により表される化合物又は医薬として許容されるその塩

である、

請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記アルファ 2 デルタ・リガンドが、

3 - (1 - アミノメチル - シクロヘキシルメチル) - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - one、

3 - (1 - アミノメチル - シクロヘキシルメチル) - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - one 塩酸塩、

3 - (1 - アミノメチル - シクロヘプチルメチル) - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - one 塩酸塩、

C - [1 - (1 H - テトラゾル - 5 - ylメチル) - シクロヘプチル] - メチルアミン、

(1 - アミノメチル - シクロヘキシルメチル) ホスホン酸、

(2 - アミノメチル - 4 - メチル - ペンチル) ホスホン酸、

N - [2 - (1 - アミノメチル - シクロヘキシル) - エチル] - メタンスルホンアミド、

C - [1 - (1 H - テトラゾル - 5 - ylメチル) - シクロヘキシル] - メチルアミン、

4 - メチル - 2 - (1 H - テトラゾル - 5 - ylメチル) - ペンチルアミン、

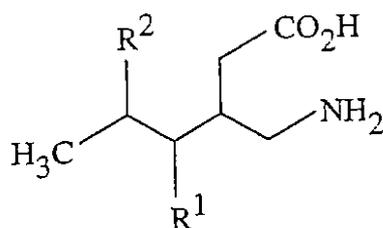
及び C - [1 - (1 H - テトラゾル - 5 - ylメチル) - シクロヘプチル] - メチルアミン、

又は医薬として許容されるそれらの塩、から選択される、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記アルファ 2 デルタ・リガンドが以下の化学式 IV :

【化 7】



IV

{ 式中、R¹ は水素、1 乃至 6 炭素原子の直鎖又は枝分かれしたアルキル、又はフェニルであり ;

R² は 1 乃至 8 炭素原子の直鎖又は枝分かれしたアルキル、

2 乃至 8 炭素原子の直鎖又は枝分かれしたアルケニル、

3 乃至 7 炭素原子のシクロアルキル、

1 乃至 6 炭素原子のアルコキシ、

- アルキルシクロアルキル、

- アルキルアルコキシ、

- アルキル OH

- アルキルフェニル、

- アルキルフェノキシ、

- フェニル又は置換されたフェニル ; であり、かつ

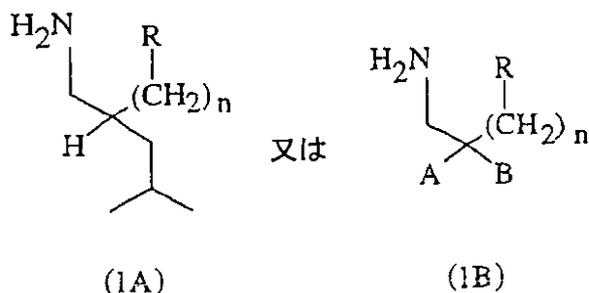
R² がメチルであるときは、R¹ は 1 乃至 6 炭素原子の直鎖又は枝分かれしたアルキル、又はフェニルである。} により表される化合物又は医薬として許容されるその塩である、

請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記アルファ 2 デルタ・リガンドが以下の化学式 (1A) 又は化学式 (1B) :

【化 8】



{ 式中、n は 0 から 2 までの整数であり ;

R はスルホンアミド、

アミド、

ホスホン酸、

複素環、

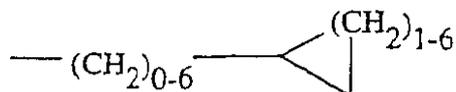
スルホン酸、又は

ヒドロキサム酸、であり ;

A は水素又はメチルであり ;

B は

【化 9】



1 乃至 11 炭素原子の直鎖又は枝分かれしたアルキル、又は

- (CH₂)₁₋₄ - Y - (CH₂)₀₋₄ フェニルであり、ここで Y は - O - 、 - S - 、 - N R₃' であり、ここで :

R₃' は 1 乃至 6 炭素原子のアルキル、3 乃至 8 炭素原子のシクロアルキル、ベンジル、又はフェニルであり、ここでベンジル又はフェニルは置換されていないか、又は、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、カルボアルコキシ、トリフルオロメチル、又はニトロから各々独立に選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されている。}

により表される化合物又は医薬として許容されるその塩である、

請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記化学式 (1A) 又は (1B) の化合物が以下の化合物 :

4 - メチル 2 - (1H - テトラゾル - 5 - ylメチル) - ペンチルアミン ;

3 - (2 - アミノメチル - 4 - メチル - ペンチル) - 4H - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - thione ;

(2 - アミノメチル - 4 - メチル - ペンチル) ホスホン酸 ;

3 - (3 - アミノ - 2 - シクロペンチル - プロピル) - 4H - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - one ;

3 - (3 - アミノ - 2 - シクロペンチル - プロピル) - 4H - [1, 2, 4]チアジアゾール

ル - 5 - one ;

2 - シクロペンチル - 3 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 2⁴ - [1 , 2 , 3 , 5]
オキサチアゾール - 4 - yl) - プロピルアミン ;

3 - (2 - アミノメチル - 4 - メチル - ペンチル) - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - one ;

3 - (3 - アミノ - 2 - シクロブチル - プロピル) - 4 H - [1 , 2 , 4] チアジアゾール - 5 - one ;

2 - シクロブチル - 3 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 2⁴ - [1 , 2 , 3 , 5] オキサチアゾール - 4 - yl) - プロピルアミン ;

((2 R , 4 R , 8 S) - 2 - アミノメチル - デカヒドロ - ナフタレン - 2 - yl)
- 酢酸

((2 R , 4 S , 9 R) - 2 - アミノメチル - デカヒドロ - ベンゾシクロフェプテン - 2 - yl) - 酢酸 ;

((2 S , 4 S , 9 R) - 2 - アミノメチル - デカヒドロ - ベンゾシクロフェプテン - 2 - yl) - 酢酸 ;

((2 S , 4 R , 9 S) - 2 - アミノメチル - デカヒドロ - ベンゾシクロフェプテン - 2 - yl) - 酢酸 ;

((2 R , 4 R , 9 S) - 2 - アミノメチル - デカヒドロ - ベンゾシクロフェプテン - 2 - yl) - 酢酸 ;

((1 R , 3 R , 6 S) - 3 - アミノメチル - バイシクロ [4 . 1 . 0] ヘプト - 3 - yl)
- 酢酸 ;

((1 R , 3 S , 6 S) - 3 - アミノメチル - バイシクロ [4 . 1 . 0] ヘプト - 3 - yl)
- 酢酸 ;

((1 S , 3 S , 6 R) - 3 - アミノメチル - バイシクロ [4 . 1 . 0] ヘプト - 3 - yl)
- 酢酸 ;

((1 S , 3 R , 6 R) - 3 - アミノメチル - バイシクロ [4 . 1 . 0] ヘプト - 3 - yl)
- 酢酸 ;

((1 R , 3 R , 6 R) - 3 - アミノメチル - バイシクロ [4 . 2 . 0] オクト - 3 - yl)
- 酢酸 ;

((1 R , 3 S , 6 R) - 3 - アミノメチル - バイシクロ [4 . 2 . 0] オクト - 3 - yl)
- 酢酸 ;

((1 S , 3 S , 6 S) - 3 - アミノメチル - バイシクロ [4 . 2 . 0] オクト - 3 - yl)
- 酢酸 ;

((1 S , 3 R , 6 S) - 3 - アミノメチル - バイシクロ [4 . 2 . 0] オクト - 3 - yl)
- 酢酸 ;

((3 R , 5 R , 7 R) - 5 - アミノメチル - オクタヒドロ - インデン - 5 - yl)
- 酢酸 ;

((3 R , 5 S , 7 R) - 5 - アミノメチル - オクタヒドロ - インデン - 5 - yl)
- 酢酸 ;

((3 S , 5 S , 7 S) - 5 - アミノメチル - オクタヒドロ - インデン - 5 - yl)
- 酢酸 ;

((3 S , 5 R , 7 S) - 5 - アミノメチル - オクタヒドロ - インデン - 5 - yl)
- 酢酸 ;

((2 R , 4 R , 8 R) - 2 - アミノメチル - デカヒドロ - ナフタレン - 2 - yl)
- 酢酸 ;

((2 S , 4 S , 8 R) - 2 - アミノメチル - デカヒドロ - ナフタレン - 2 - yl)
- 酢酸 ;

((2 S , 4 R , 8 S) - 2 - アミノメチル - デカヒドロ - ナフタレン - 2 - yl)
- 酢酸 ;

((2 R , 4 S , 8 S) - 2 - アミノメチル - デカヒドロ - ナフタレン - 2 - yl)

- 酢酸；

((2 R , 4 R , 9 R) - 2 - アミノメチル - デカヒドロ - ベンゾシクロフェプテン - 2 - y 1) - 酢酸；

((2 S , 4 R , 9 R) - 2 - アミノメチル - デカヒドロ - ベンゾシクロフェプテン - 2 - y 1) - 酢酸；

(1 , 3 , 5) (3 - アミノメチル - バイシクロ[3 . 2 . 0]ヘプト - 3 - y 1) - 酢酸；

((2 S , 4 S , 9 S) - 2 - アミノメチル - デカヒドロ - ベンゾシクロフェプテン - 2 - y 1) - 酢酸；及び

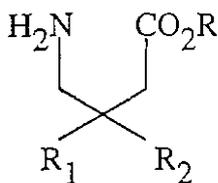
((2 R , 4 S , 9 S) - 2 - アミノメチル - デカヒドロ - ベンゾシクロフェプテン - 2 - y 1) - 酢酸；

から選択される、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 1 1】

前記アルファ 2 デルタ・リガンドが以下の化学式：

【化 1 0】

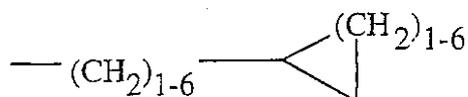


{ 式中、R は水素又は低級アルキルであり；

R₁ は水素又は低級アルキルであり；

R₂ は

【化 1 1】



7 乃至 11 炭素原子の直鎖又は枝分かれしたアルキル、又は

- (CH₂)_(1-4) - X - (CH₂)_(0-4) - フェニルであり、ここで

X は - O - 、 - S - 、 - NR₃ - であり、ここで

R₃ は 1 乃至 6 炭素原子のアルキル、3 乃至 8 炭素原子のシクロアルキル、ベンジル又はフェニルであり；

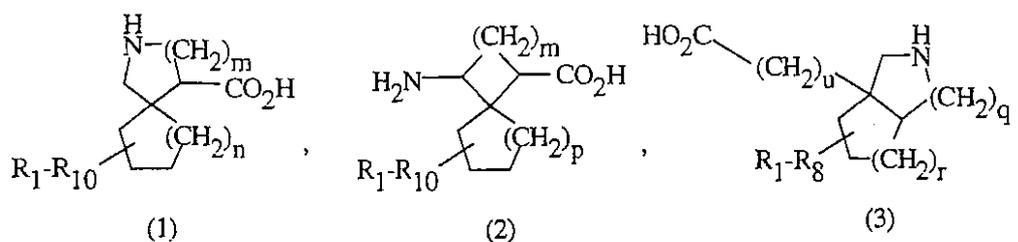
ここでフェニル及びベンジルは、置換されていないか、又はアルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、カルボアルコキシ、トリフルオロメチル、アミノ、及びニトロから各々独立に選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい。} により表される化合物又は医薬として許容されるその塩である、

請求項 1 に記載の組成物。

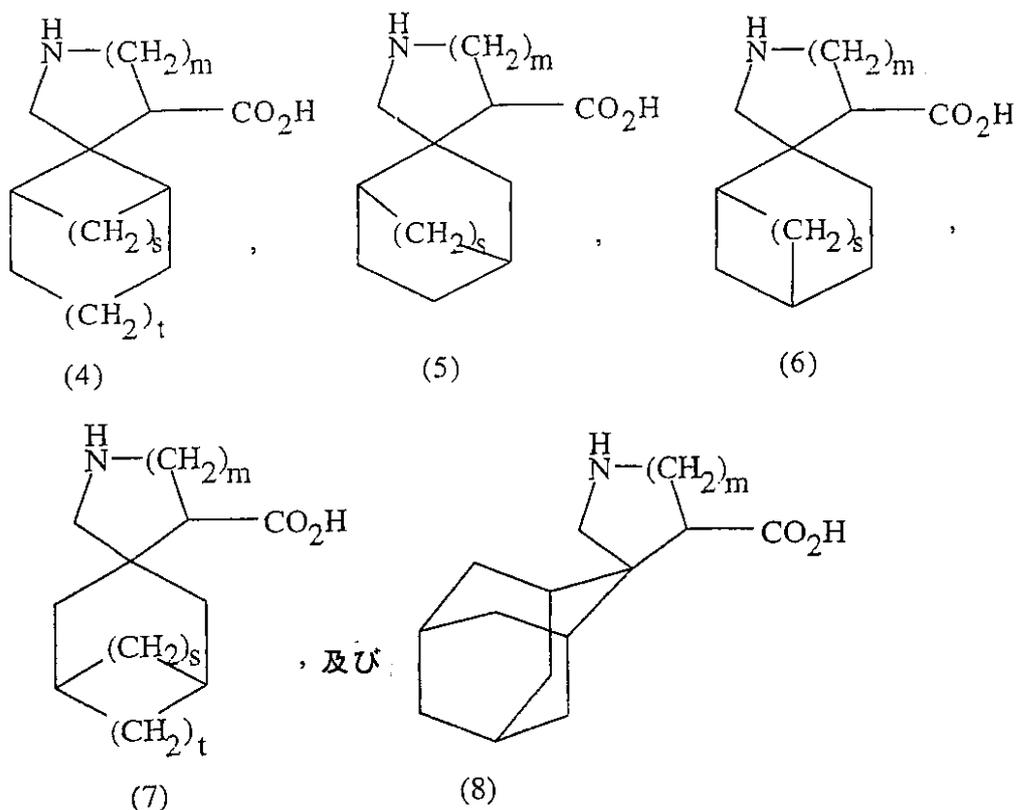
【請求項 1 2】

前記アルファ 2 デルタ・リガンドが、化学式 (1) 、 (2) 、 (3) 、 (4) 、 (5) 、 (6) 、 (7) 、又は (8) の化合物

【化 1 2】



【化 1 3】



{ 式中、 R_1 から R_{10} までは、各々独立に、水素又は1乃至6炭素原子の直鎖又は枝分かれしたアルキル、ベンジル、又はフェニルから選択され；

m は0から3までの整数であり；

n は1から2までの整数であり；

o は0から3までの整数であり；

p は1から2までの整数であり；

q は0から2までの整数であり；

r は1から2までの整数であり；

s は1から3までの整数であり；

t は0から2までの整数であり；

u は0から1までの整数である。} 又は医薬として許容されるその塩である、

請求項1に記載の組成物。

【請求項 1 3】

前記アルファ2デルタ・リガンドが以下の化合物：

3 - (1 - アミノメチル - シクロヘキシルメチル) - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - one ;

(S , S) - (1 - アミノメチル - 3 , 4 - ジメチル - シクロペンチル) - 酢酸 ;

(R , S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - オクタン酸 ;

(S , R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - オクタン酸 ;

(3 - アミノメチル - バイシクロ [3 . 2 . 0] ヘプト - 3 - yl) - 酢酸 ;

(3 - アミノメチル - バイシクロ [3 . 2 . 0] ヘプト - 3 - yl) - 酢酸、ここでシクロブチル・リングがメチルアミン基に対してtransである ; 及び

C - [1 - (1 H - テトラゾール - 5 - yl メチル) - シクロヘプチル] - メチルアミン ;

及び医薬として許容されるそれらの塩、から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/IB 03/00232
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/00 A61P27/16 A61K31/13 A61K31/131 A61K31/137 A61K31/4245 A61K31/41 A61K31/662 A61K31/18 A61K31/443		
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) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, EMBASE, MEDLINE, WPI Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 99 31075 A (BRYANS JUSTIN STEPHEN ;HORWELL DAVID CHRISTOPHER (GB); KNEEN CLARE) 24 June 1999 (1999-06-24) cited in the application page 3 page 15, line 17 - line 21	1,5-7
Y	US 5 563 175 A (SILVERMAN RICHARD B ET AL) 8 October 1996 (1996-10-08) cited in the application column 2, line 39 -column 3, line 30	1,3,4
Y	WO 00 76958 A (BRYANS JUSTIN STEPHEN ;SCHELKUN ROBERT MICHAEL (US); WARNER LAMBER) 21 December 2000 (2000-12-21) cited in the application page 12 -page 13	1,8
	---	-/--
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 15 May 2003		Date of mailing of the international search report 30/05/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Trifilieff-Riolo, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In	at Application No
PCT/IB	03/00232

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 99 31074 A (BRYANS JUSTIN STEPHEN ;HORWELL DAVID CHRISTOPHER (GB); KNEEN CLARE) 24 June 1999 (1999-06-24) cited in the application page 5, line 26 -page 9, line 26 ---	1,9,10
Y	WO 99 31057 A (BRYANS JUSTIN STEPHEN ;HORWELL DAVID CHRISTOPHER (GB); KNEEN CLARE) 24 June 1999 (1999-06-24) page 10, line 1 - line 5 ---	1,13
Y	WO 98 17627 A (BRYANS JUSTIN STEPHEN ;HORWELL DAVID CHRISTOPHER (GB); KNEEN CLARE) 30 April 1998 (1998-04-30) cited in the application page 27, line 20 - line 25 ---	1,11
Y	WO 99 61424 A (BRYANS JUSTIN STEPHEN ;HORWELL DAVID CHRISTOPHER (GB); RECEVEUR JE) 2 December 1999 (1999-12-02) cited in the application page 9, line 1 - line 10 ---	1,12
X	DATABASE EMBASE 'Online! ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL; 2001 ZAPP J J: "Gabapentin for the treatment of tinnitus: A case report" Database accession no. EMB-2001077211 XP002240623	1,2
Y	abstract & EAR, NOSE AND THROAT JOURNAL 2001 UNITED STATES, vol. 80, no. 2, 2001, pages 114-116, ISSN: 0145-5613 ---	3-13
Y	WO 01 28978 A (RECEVEUR JEAN MARIE ;BLAKEMORE DAVID CLIVE (GB); BRYANS JUSTIN STE) 26 April 2001 (2001-04-26) cited in the application page 7 -page 8 ---	1,12
A	SZCZEPANIAK W S ET AL: "Effects of (-)-baclofen, clonazepam, and diazepam on tone exposure- induced hyperexcitability of the inferior colliculus in the rat: Possible therapeutic implications for pharmacological management of tinnitus and hyperacusis" 1996, VOL. 97, NR. 1-2, PAGE(S) 46-53 XP002240621 ISSN: 0378-5955 abstract --- -/--	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
PCT/IB 03/00232

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MENKES D B ET AL: "Sodium valproate for tinnitus." November 1998 (1998-11) , VOL. 65, NR. 5, PAGE(S) 803 XP002240622 ISSN: 0022-3050 the whole document ---	1-13
A	DATABASE EMBASE 'Online! ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL; 2000 SHULMAN A ET AL: "Benzodiazepine receptor deficiency and tinnitus" Database accession no. EMB-2001049123 XP002240624 abstract & INTERNATIONAL TINNITUS JOURNAL 2000 UNITED STATES, vol. 6, no. 2, 2000, pages 98-111, ISSN: 0946-5448 ---	1-13
A	GEE ET AL.: "The novel anti-convulsant drug, Gabapentin binds to the alpha2delta subunit of a calcium channel" J. BIOL. CHEM., vol. 271, 1996, pages 5768-5776, XP002240620 the whole document ---	1-13
A	GB 2 342 043 A (MERCK SHARP & DOHME) 5 April 2000 (2000-04-05) the whole document -----	1-13

International Application No. PCT/IB 03 00232

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Present claim 1 relates to the use of a compound defined by a functional feature specifying that it should be an "alpha 2 delta ligand". The use of this functional feature in the present context is considered to lead to a lack of clarity within the meaning of Article 6 PCT. Notwithstanding the fact that the description does not mention any means to determine if a compound is an "alpha2delta ligand", it is impossible to assess whether a prior art compound fall within this definition. Therefore the lack of clarity is such as to render a meaningful complete search impossible. Consequently, the search has been restricted to the compound illustrated by a structure, namely those mentioned in claims 2 to 13.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB 03/00232

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int'l Application No
 PCT/IB 03/00232

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9931075	A	24-06-1999	AU 1392999 A 05-07-1999
			AU 1455499 A 05-07-1999
			AU 1796299 A 05-07-1999
			BR 9813656 A 10-10-2000
			BR 9814286 A 03-10-2000
			BR 9814287 A 03-10-2000
			CA 2304965 A1 24-06-1999
			CA 2304967 A1 24-06-1999
			CA 2304974 A1 24-06-1999
			CN 1279673 T 10-01-2001
			CN 1279667 T 10-01-2001
			CN 1279674 T 10-01-2001
			EP 1047678 A1 02-11-2000
			EP 1045834 A1 25-10-2000
			EP 1045839 A2 25-10-2000
			HU 0004439 A2 28-10-2001
			HU 0100069 A2 28-12-2001
			HU 0100472 A2 28-09-2001
			JP 2002508352 T 19-03-2002
			JP 2002508361 T 19-03-2002
			JP 2002508362 T 19-03-2002
			NO 20003037 A 14-06-2000
			NO 20003038 A 14-06-2000
			NO 20003039 A 14-06-2000
			NZ 503963 A 27-09-2002
			NZ 503980 A 27-09-2002
			NZ 503981 A 20-12-2002
			PL 341231 A1 26-03-2001
			PL 341291 A1 09-04-2001
			PL 348305 A1 20-05-2002
			TR 200001794 T2 23-10-2000
			TR 200001795 T2 21-11-2000
			TR 200001800 T2 21-03-2001
			WO 9931074 A2 24-06-1999
			WO 9931075 A1 24-06-1999
			WO 9931057 A1 24-06-1999
			US 6518289 B1 11-02-2003
			US 6521650 B1 18-02-2003
			US 6545022 B1 08-04-2003
			ZA 9811464 A 15-06-1999
			ZA 9811472 A 07-07-1999
ZA 9811474 A 15-06-1999			
US 5563175	A	08-10-1996	MX 9302970 A1 31-05-1994
			US 6028214 A 22-02-2000
			US 6342529 B1 29-01-2002
			US 6262120 B1 17-07-2001
			US 6291526 B1 18-09-2001
			US 6140366 A 31-10-2000
			US 6525096 B1 25-02-2003
			US 6255345 B1 03-07-2001
			US 6117906 A 12-09-2000
			US 6414024 B1 02-07-2002
			US 5684189 A 04-11-1997
			US 5608090 A 04-03-1997
			US 5599973 A 04-02-1997
			US 6197819 B1 06-03-2001
			US 6359169 B1 19-03-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In	International Application No
PCT/IB	03/00232

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date				
US 5563175	A	US 5710304 A	20-01-1998				
		US 5847151 A	08-12-1998				
		AT 207052 T	15-11-2001				
		AU 677008 B2	10-04-1997				
		AU 4379493 A	13-12-1993				
		CA 2134674 A1	25-11-1993				
		CZ 9402849 A3	15-03-1995				
		DE 69330949 D1	22-11-2001				
		DE 69330949 T2	04-04-2002				
		DK 641330 T3	03-12-2001				
		EP 0641330 A1	08-03-1995				
		ES 2165857 T3	01-04-2002				
		FI 945426 A	18-11-1994				
		HK 1011022 A1	28-03-2002				
		HU 71522 A2	28-12-1995				
		JP 7508288 T	14-09-1995				
		NO 944370 A	21-11-1994				
		NZ 253459 A	24-03-1997				
		PT 641330 T	28-03-2002				
		RU 2140901 C1	10-11-1999				
		SG 48288 A1	17-04-1998				
		SK 139594 A3	10-05-1995				
		WO 9323383 A1	25-11-1993				
		AU 9137091 A	25-06-1992				
MX 9102241 A1	31-01-1994						
WO 9209560 A1	11-06-1992						
WO 0076958	A	21-12-2000	AU 5311900 A	02-01-2001			
			BG 106292 A	31-05-2002			
			BR 0011727 A	05-03-2002			
			CA 2374755 A1	21-12-2000			
			CN 1355784 T	26-06-2002			
			CZ 20014285 A3	17-07-2002			
			EE 200100672 A	17-02-2003			
			EP 1192125 A2	03-04-2002			
			HU 0201601 A2	28-10-2002			
			JP 2003502308 T	21-01-2003			
			NO 20015949 A	05-12-2001			
			SK 17642001 A3	08-10-2002			
			TR 200103587 T2	22-04-2002			
			WO 0076958 A2	21-12-2000			
			WO 9931074	A	24-06-1999	AU 1392999 A	05-07-1999
						AU 1455499 A	05-07-1999
AU 1796299 A	05-07-1999						
BR 9813656 A	10-10-2000						
BR 9814286 A	03-10-2000						
BR 9814287 A	03-10-2000						
CA 2304965 A1	24-06-1999						
CA 2304967 A1	24-06-1999						
CA 2304974 A1	24-06-1999						
CN 1279673 T	10-01-2001						
CN 1279667 T	10-01-2001						
CN 1279674 T	10-01-2001						
EP 1047678 A1	02-11-2000						
EP 1045834 A1	25-10-2000						
EP 1045839 A2	25-10-2000						
HU 0004439 A2	28-10-2001						

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int'l Application No
 PCT/IB 03/00232

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 9931074	A	HU 0100069 A2	28-12-2001	
		HU 0100472 A2	28-09-2001	
		JP 2002508352 T	19-03-2002	
		JP 2002508361 T	19-03-2002	
		JP 2002508362 T	19-03-2002	
		NO 20003037 A	14-06-2000	
		NO 20003038 A	14-06-2000	
		NO 20003039 A	14-06-2000	
		NZ 503963 A	27-09-2002	
		NZ 503980 A	27-09-2002	
		NZ 503981 A	20-12-2002	
		PL 341231 A1	26-03-2001	
		PL 341291 A1	09-04-2001	
		PL 348305 A1	20-05-2002	
		TR 200001794 T2	23-10-2000	
		TR 200001795 T2	21-11-2000	
		TR 200001800 T2	21-03-2001	
		WO 9931074 A2	24-06-1999	
		WO 9931075 A1	24-06-1999	
		WO 9931057 A1	24-06-1999	
		US 6518289 B1	11-02-2003	
		US 6521650 B1	18-02-2003	
		US 6545022 B1	08-04-2003	
		ZA 9811464 A	15-06-1999	
ZA 9811472 A	07-07-1999			
ZA 9811474 A	15-06-1999			
WO 9931057	A	24-06-1999	AU 1392999 A	05-07-1999
			AU 1455499 A	05-07-1999
			AU 1796299 A	05-07-1999
			BR 9813656 A	10-10-2000
			BR 9814286 A	03-10-2000
			BR 9814287 A	03-10-2000
			CA 2304965 A1	24-06-1999
			CA 2304967 A1	24-06-1999
			CA 2304974 A1	24-06-1999
			CN 1279673 T	10-01-2001
			CN 1279667 T	10-01-2001
			CN 1279674 T	10-01-2001
			EP 1047678 A1	02-11-2000
			EP 1045834 A1	25-10-2000
			EP 1045839 A2	25-10-2000
			HU 0004439 A2	28-10-2001
			HU 0100069 A2	28-12-2001
			HU 0100472 A2	28-09-2001
			JP 2002508352 T	19-03-2002
			JP 2002508361 T	19-03-2002
			JP 2002508362 T	19-03-2002
			NO 20003037 A	14-06-2000
			NO 20003038 A	14-06-2000
			NO 20003039 A	14-06-2000
NZ 503963 A	27-09-2002			
NZ 503980 A	27-09-2002			
NZ 503981 A	20-12-2002			
PL 341231 A1	26-03-2001			
PL 341291 A1	09-04-2001			
PL 348305 A1	20-05-2002			
TR 200001794 T2	23-10-2000			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In	Patent Application No
PCT/IB 03/00232	

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9931057	A	TR 200001795 T2	21-11-2000
		TR 200001800 T2	21-03-2001
		WO 9931074 A2	24-06-1999
		WO 9931075 A1	24-06-1999
		WO 9931057 A1	24-06-1999
		US 6518289 B1	11-02-2003
		US 6521650 B1	18-02-2003
		US 6545022 B1	08-04-2003
		ZA 9811464 A	15-06-1999
		ZA 9811472 A	07-07-1999
ZA 9811474 A	15-06-1999		
WO 9817627	A	30-04-1998	
		AU 733896 B2	31-05-2001
		AU 4669797 A	15-05-1998
		BR 9712651 A	26-10-1999
		EP 0937032 A1	25-08-1999
		HR 970560 A1	31-08-1998
		JP 2002514187 T	14-05-2002
		NZ 334898 A	29-09-2000
		WO 9817627 A1	30-04-1998
		US 6153650 A	28-11-2000
ZA 9709457 A	12-05-1998		
WO 9961424	A	02-12-1999	
		AU 3667999 A	13-12-1999
		BR 9910697 A	30-01-2001
		CA 2322558 A1	02-12-1999
		EP 1082306 A1	14-03-2001
		JP 2002516312 T	04-06-2002
		NZ 506793 A	28-03-2003
		WO 9961424 A1	02-12-1999
		US 6316638 B1	13-11-2001
		US 2002019540 A1	14-02-2002
WO 0128978	A	26-04-2001	
		AU 1092001 A	30-04-2001
		BG 106719 A	28-02-2003
		BR 0014972 A	16-07-2002
		CA 2386297 A1	26-04-2001
		CN 1382118 T	27-11-2002
		EP 1226110 A1	31-07-2002
		HU 0203325 A2	28-02-2003
		JP 2003512348 T	02-04-2003
		NO 20021780 A	16-04-2002
		NZ 517961 A	20-12-2002
		TR 200201094 T2	23-09-2002
		WO 0128978 A1	26-04-2001
GB 2342043	A	05-04-2000	NONE

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/41	A 6 1 K 31/41	
A 6 1 K 31/4245	A 6 1 K 31/4245	
A 6 1 K 31/433	A 6 1 K 31/433	
A 6 1 K 31/662	A 6 1 K 31/662	
A 6 1 P 27/16	A 6 1 P 27/16	

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, M X, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100082898

弁理士 西山 雅也

(72) 発明者 ドーリー, デイビッド ジェイムズ

アメリカ合衆国, ミシガン 48105, アン アーバー, プリマス ロード 2800, アン
アーバー ラボラトリーズ, ファイザー グローバル リサーチ アンド ディベロップメント

(72) 発明者 ブストロブ, デイビッド ユルゲン

アメリカ合衆国, ミシガン 48105, アン アーバー, プリマス ロード 2800, アン
アーバー ラボラトリーズ, ファイザー グローバル リサーチ アンド ディベロップメント

F ターム(参考) 4C084 AA16 BA44 NA14 ZA34

4C086 AA01 AA02 BC62 BC71 BC86 BC94 DA34 NA14 ZA34

4C206 AA01 AA02 FA44 MA01 NA14 ZA34