

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3974656号  
(P3974656)

(45) 発行日 平成19年9月12日(2007.9.12)

(24) 登録日 平成19年6月22日(2007.6.22)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 309/14 (2006.01)  
 C O 7 C 221/00 (2006.01)  
 C O 7 C 223/02 (2006.01)  
 C O 7 C 269/06 (2006.01)  
 C O 7 C 271/18 (2006.01)

C O 7 C 309/14  
 C O 7 C 221/00  
 C O 7 C 223/02  
 C O 7 C 269/06  
 C O 7 C 271/18

請求項の数 21 (全 42 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平9-519032  
 (86) (22) 出願日 平成8年11月8日(1996.11.8)  
 (65) 公表番号 特表2000-500459 (P2000-500459A)  
 (43) 公表日 平成12年1月18日(2000.1.18)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US1996/018177  
 (87) 国際公開番号 W01997/018190  
 (87) 国際公開日 平成9年5月22日(1997.5.22)  
 審査請求日 平成15年9月24日(2003.9.24)  
 (31) 優先権主張番号 60/006,860  
 (32) 優先日 平成7年11月16日(1995.11.16)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

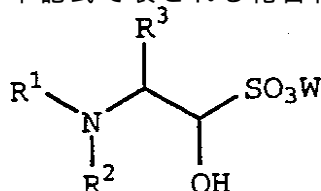
(73) 特許権者  
 ジー・ディー・サール アンド カンパニ  
 ー  
 アメリカ合衆国60680-5110 イ  
 リノイ州, シカゴ, (番地なし) ピー  
 オー・ボックス 5110 コーポレート  
 パテント デパートメント  
 (74) 代理人  
 弁理士 浅村 皓  
 (74) 代理人  
 弁理士 浅村 肇  
 (74) 代理人  
 弁理士 長沼 暉夫  
 (74) 代理人  
 弁理士 池田 幸弘  
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 N-保護/N-置換-ペーター-アミノヒドロキシスルホネート

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式で表される化合物：



式中、Wは硫酸塩を形成することができる金属カチオンまたは四級アミンカチオンを表わし；

R<sup>1</sup>は炭素原子1～8個を有するアルキル、炭素原子2～8個を有するアルケニル、1～3個のアルキル炭素原子を有するアラルキル、3～8個の環員を有するシクロアルケニル基により置換されており、炭素原子1～3個を有するアルキル、1～4個のアルキル炭素原子を有するアルカノイル、または1～8個のアルキル炭素原子を有するアルコキシカルボニルを表わし；

R<sup>2</sup>は水素、炭素原子1～8個を有するアルキル、炭素原子2～8個を有するアルケニル、アリール基により置換されており、炭素原子1～3個を有するアルキル、3～8個の環員を有するシクロアルキル、3～8個の環員を有するシクロアルケニル基により置換されており、炭素原子1～3個を有するアルキル、またはアリール基を表わし；そして

R<sup>3</sup>はアリール基、1～5個のアルキル炭素原子を有するアラルキル基、3～8個の環員

10

20

を有するシクロアルキル基、あるいは1～5個のアルキル炭素原子および3～8個の環員を有するシクロアルキルアルキル基を表わす。

【請求項2】

Wはリチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マンガン、マグネシウム、バリウム、クロム、鉄、ニッケル、コバルト、銅、亜鉛、カドミウム、スズまたは銀のカチオンを表わし；

R<sup>1</sup>は炭素原子1～5個を有するアルキル、炭素原子2～5個を有するアルケニル、1～2個のアルキル炭素原子を有するアラルキル、5～6個の環員を有するシクロアルケニル基により置換されており、炭素原子1～2個を有するアルキル、1～4個のアルキル炭素原子を有するアルカノイル、または1～5個のアルキル炭素原子を有するアルコキシカルボニルを表わし；

10

R<sup>2</sup>は水素、炭素原子1～5個を有するアルキル、炭素原子2～5個を有するアルケニル、アリール基により置換されており、炭素原子1～2個を有するアルキル、3～6個の環員を有するシクロアルキル、5～6個の環員を有するシクロアルケニル基により置換されており、炭素原子1～2個を有するアルキル、またはアリール基を表わし；そして

R<sup>3</sup>はアリール基、1～3個のアルキル炭素原子を有するアラルキル基、5～6個の環員を有するシクロアルキル基、あるいは1～3個のアルキル炭素原子および3～6個の環員を有するシクロアルキルアルキル基を表わしている、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

Wはリチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、バリウム、鉄、ニッケル、銅または亜鉛のカチオンを表わし；

20

R<sup>1</sup>はメチル、エチル、エテニル、プロペニル、ベンジル、ナフチルメチル、シクロヘキセニルメチル、アセチル、ブチリル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、またはtert-ブトキシカルボニルを表わし；

R<sup>2</sup>は水素、メチル、エチル、エテニル、プロペニル、シクロヘキセニルメチル、ベンジルまたはナフチルメチル基を表わし；そして

R<sup>3</sup>はフェニル、ナフチル、ベンジル、4-メチルベンジル、ナフチルメチル、シクロヘキシルまたはシクロヘキシルメチル基を表わしている；

請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

30

Wはリチウム、ナトリウムまたはカリウムのカチオンを表わし；

R<sup>1</sup>はメチル、エチル、ベンジル、ナフチルメチル、またはtert-ブトキシカルボニルを表わし；

R<sup>2</sup>は水素、メチル、エチルまたはベンジル基を表わし；そして

R<sup>3</sup>はベンジル、4-メチルベンジル、またはナフチルメチルを表わしている；

請求項3に記載の化合物。

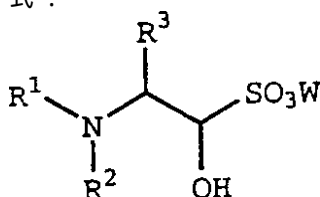
【請求項5】

2S-[ビス(フェニルメチル)アミノ]-1-ヒドロキシ-3-フェニルプロピルスルホン酸、ナトリウム塩である、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

40

式：



式中、Wは硫酸塩を形成することができる金属カチオンまたは四級アミンカチオンを表わし；

R<sup>1</sup>は炭素原子1～8個を有するアルキル、炭素原子2～8個を有するアルケニル、1～3個のアルキル炭素原子を有するアラルキル、3～8個の環員を有するシクロアルケニル

50

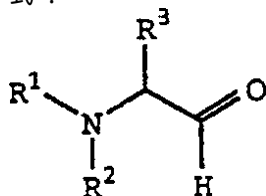
基により置換されており、炭素原子 1 ～ 3 個を有するアルキル、1 ～ 4 個のアルキル炭素原子を有するアルカノイル、または 1 ～ 8 個のアルキル炭素原子を有するアルコキシカルボニルを表わし；

$R^2$  は水素、炭素原子 1 ～ 8 個を有するアルキル、炭素原子 2 ～ 8 個を有するアルケニル、アリール基により置換されており、炭素原子 1 ～ 3 個を有するアルキル、3 ～ 8 個の環員を有するシクロアルキル、3 ～ 8 個の環員を有するシクロアルケニル基により置換されており、炭素原子 1 ～ 3 個を有するアルキル、またはアリール基を表わし；そして

$R^3$  はアリール基、1 ～ 5 個のアルキル炭素原子を有するアラルキル基、3 ～ 8 個の環員を有するシクロアルキル基、あるいは 1 ～ 5 個のアルキル炭素原子および 3 ～ 8 個の環員を有するシクロアルキルアルキル基を表わしている；

で表される化合物の製造方法であって、

式：



式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は上記定義のとおりである、

で表されるアルデヒド化合物を、有機溶媒中で  $HSO_3W$  (式中、 $W$  は上記定義のとおりである) の水性溶液で処理することを含んでなる上記製造方法。

#### 【請求項 7】

$W$  はリチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マンガン、マグネシウム、バリウム、クロム、鉄、ニッケル、コバルト、銅、亜鉛、カドミウム、スズまたは銀のカチオンを表わし；

$R^1$  は炭素原子 1 ～ 5 個を有するアルキル、炭素原子 2 ～ 5 個を有するアルケニル、1 ～ 2 個のアルキル炭素原子を有するアラルキル、5 ～ 6 個の環員を有するシクロアルケニル基により置換されており、炭素原子 1 ～ 2 個を有するアルキル、1 ～ 4 個のアルキル炭素原子を有するアルカノイル、または 1 ～ 5 個のアルキル炭素原子を有するアルコキシカルボニルを表わし；

$R^2$  は水素、炭素原子 1 ～ 5 個を有するアルキル、炭素原子 2 ～ 5 個を有するアルケニル、アリール基により置換されており、炭素原子 1 ～ 2 個を有するアルキル、3 ～ 6 個の環員を有するシクロアルキル、5 ～ 6 個の環員を有するシクロアルケニル基により置換されており、炭素原子 1 ～ 2 個を有するアルキル、またはアリール基を表わし；そして

$R^3$  はアリール基、1 ～ 3 個のアルキル炭素原子を有するアラルキル基、5 ～ 6 個の環員を有するシクロアルキル基、あるいは 1 ～ 3 個のアルキル炭素原子および 3 ～ 6 個の環員を有するシクロアルキルアルキル基を表わしている；

請求項 6 に記載の方法。

#### 【請求項 8】

$W$  はリチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、バリウム、鉄、ニッケル、銅または亜鉛のカチオンを表わし；

$R^1$  はメチル、エチル、エテニル、プロペニル、ベンジル、ナフチルメチル、シクロヘキセニルメチル、アセチル、ブチリル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、または tert - ブトキシカルボニルを表わし；

$R^2$  は水素、メチル、エチル、エテニル、プロペニル、シクロヘキセニルメチル、ベンジルまたはナフチルメチル基を表わし；そして

$R^3$  はフェニル、ナフチル、ベンジル、4 - メチルベンジル、ナフチルメチル、シクロヘキシルまたはシクロヘキシルメチル基を表わしている；

請求項 7 に記載の方法。

#### 【請求項 9】

$W$  はリチウム、ナトリウムまたはカリウムのカチオンを表わし；

$R^1$ はメチル、エチル、ベンジル、ナフチルメチル、またはt e r t - ブトキシカルボニルを表わし；

$R^2$ は水素、メチル、エチルまたはベンジル基を表わし；そして

$R^3$ はベンジル、4 - メチルベンジル、またはナフチルメチルを表わしている；

請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

2 S - [ ビス ( フェニルメチル ) アミノ ] - 1 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピルスルホン酸、ナトリウム塩を 2 S - [ ビス ( フェニルメチル ) アミノ ] - 3 - フェニルプロパナルから製造する、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

上記有機溶媒が、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、イソプロピルアセテート、メチルイソブチルケトン、メチルエチルケトン、アセトン、ジメトキシエタン、ジメトキシメタン、ジオキサンまたはメチル t e r t - ブチルエーテルである、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 12】

重亜硫酸塩  $H S O_3 W$  に対するアルデヒド化合物の当量比が約 1 : 1 ~ 約 1 : 10 の範囲内にある、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 13】

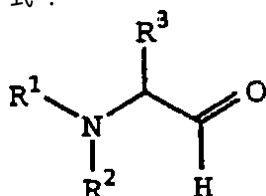
重亜硫酸塩  $H S O_3 W$  に対するアルデヒド化合物の当量比が約 1 : 1 ~ 約 1 : 5 の範囲内にある、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 14】

重亜硫酸塩  $H S O_3 W$  に対するアルデヒド化合物の当量比が約 1 : 1 ~ 約 1 : 2 の範囲内にある、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 15】

式：



式中、Wは硫酸塩を形成することができる金属カチオンまたは四級アミンカチオンを表わし；

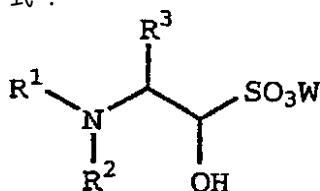
$R^1$ は炭素原子 1 ~ 8 個を有するアルキル、炭素原子 2 ~ 8 個を有するアルケニル、1 ~ 3 個のアルキル炭素原子を有するアラルキル、3 ~ 8 個の環員を有するシクロアルケニル基により置換されており、炭素原子 1 ~ 3 個を有するアルキル、1 ~ 4 個のアルキル炭素原子を有するアルカノイル、または 1 ~ 8 個のアルキル炭素原子を有するアルコキシカルボニルを表わし；

$R^2$ は水素、炭素原子 1 ~ 8 個を有するアルキル、炭素原子 2 ~ 8 個を有するアルケニル、アリール基により置換されており、炭素原子 1 ~ 3 個を有するアルキル、3 ~ 8 個の環員を有するシクロアルキル、3 ~ 8 個の環員を有するシクロアルケニル基により置換されており、炭素原子 1 ~ 3 個を有するアルキル、またはアリール基を表わし；そして

$R^3$ はアリール基、1 ~ 5 個のアルキル炭素原子を有するアラルキル基、3 ~ 8 個の環員を有するシクロアルキル基、あるいは 1 ~ 5 個のアルキル炭素原子および 3 ~ 8 個の環員を有するシクロアルキルアルキル基を表わしている；

で表される化合物の製造方法であって、

式：



10

20

30

40

50

式中、Wは硫酸塩を形成することができるカチオンを表わし；そしてR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は上記定義のとおりである、

で表される化合物を、水性塩基溶液で処理することを含んでなる上記製造方法。

【請求項16】

Wはリチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マンガン、マグネシウム、バリウム、クロム、鉄、ニッケル、コバルト、銅、亜鉛、カドミウム、スズまたは銀のカチオンを表わし；

R<sup>1</sup>は炭素原子1～5個を有するアルキル、炭素原子2～5個を有するアルケニル、1～2個のアルキル炭素原子を有するアラルキル、5～6個の環員を有するシクロアルケニル基により置換されており、炭素原子1～2個を有するアルキル、1～4個のアルキル炭素原子を有するアルカノイル、または1～5個のアルキル炭素原子を有するアルコキシカルボニルを表わし；

R<sup>2</sup>は水素、炭素原子1～5個を有するアルキル、炭素原子2～5個を有するアルケニル、アリール基により置換されており、炭素原子1～2個を有するアルキル、3～6個の環員を有するシクロアルキル、5～6個の環員を有するシクロアルケニル基により置換されており、炭素原子1～2個を有するアルキル、またはアリール基を表わし；そして

R<sup>3</sup>はアリール基、1～3個のアルキル炭素原子を有するアラルキル基、5～6個の環員を有するシクロアルキル基、あるいは1～3個のアルキル炭素原子および3～6個の環員を有するシクロアルキルアルキル基を表わしている；

請求項15に記載の方法。

【請求項17】

Wはリチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、バリウム、鉄、ニッケル、銅または亜鉛のカチオンを表わし；

R<sup>1</sup>はメチル、エチル、エテニル、プロペニル、ベンジル、ナフチルメチル、シクロヘキセニルメチル、アセチル、ブチリル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、またはtert-ブトキシカルボニルを表わし；

R<sup>2</sup>は水素、メチル、エチル、エテニル、プロペニル、シクロヘキセニルメチル、ベンジル、またはナフチルメチル基を表わし；そして

R<sup>3</sup>はフェニル、ナフチル、ベンジル、4-メチルベンジル、ナフチルメチル、シクロヘキシルまたはシクロヘキシルメチル基を表わしている；

請求項16に記載の方法。

【請求項18】

Wはリチウム、ナトリウムまたはカリウムのカチオンを表わし；

R<sup>1</sup>はメチル、エチル、ベンジル、ナフチルメチル、またはtert-ブトキシカルボニルを表わし；

R<sup>2</sup>は水素、メチル、エチルまたはベンジル基を表わし；そして

R<sup>3</sup>はベンジル、4-メチルベンジル、またはナフチルメチルを表わしている；

請求項17に記載の方法。

【請求項19】

2S-[ビス(フェニルメチル)アミノ]-3-フェニルプロパナルを、2S-[ビス(フェニルメチル)アミノ]-1-ヒドロキシ-3-フェニルプロピルスルホン酸、ナトリウム塩から製造する、請求項18に記載の方法。

【請求項20】

上記水性塩基溶液が、水性炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アンモニウム、酸化マグネシウムまたは酸化カルシウムである、請求項15に記載の方法。

【請求項21】

上記水性塩基溶液が、平衡交換剤(equilibrium exchange agent)をさらに含有する、請求項15に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

10

20

30

40

50

### 発明の背景

かなりの医薬、例えばアスパルチルプロテアーゼインヒビターの合成は、N - 保護 / N - 置換 - アルファ - アミノアルデヒド化合物からのベータ - アミノアルコール中間体の1工程または多工程製造を包含する。特に、少なくとも1個のキラル中心を含有する医薬はキラルN - 保護 / N - 置換 - アルファ - アミノアルデヒド化合物から製造することができる。キラルN - 保護 / N - 置換 - アルファ - アミノアルデヒド化合物の製造例およびアスパルチルプロテアーゼインヒビター、例えばレニンおよびHIVプロテアーゼインヒビター、ダイエット甘味料、ペスタチン誘導体の製造における医薬中間体としてのそれらの使用例は、Chem. Pharm. Bull., 30: 1921 ~ 1924, 1982; J. Org. Chem., 43: 2480 ~ 2482, 1978; J. Org. Chem., 47: 3016 ~ 3018, 1982; Tet. Let., 27: 2337 ~ 2340, 1986; PCT/US94/12201; WO93/23388; WO94/04491; WO94/04492; WO94/04493; US4,990,669; Tet. Let., 30: 5421 ~ 5424, 1989; Philos. Trans. R. Soc. London, A, 326: 573 ~ 578, 1988; Chem. Rev., 89: 149 ~ 164, 1989; およびJ. Org. Chem., 52: 2361 ~ 2364, 1987に見出すことができる。さらに、N - 置換 - アルファ - アミノアルデヒド化合物はシステインプロテイナーゼ阻害活性、例えばパピン (papain)、カルパイン (calpain) およびカテプシン (cathepsin) 阻害性を有するものとして知られている (例えば、EP393457参照)。

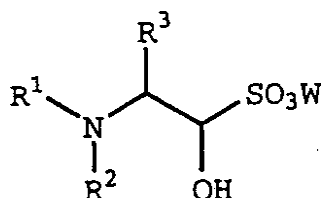
N - 保護 / N - 置換 - アルファ - アミノアルデヒド化合物を使用することによる欠点は、これらの化合物の保存、特に長期間保存に対する不安定性にある (US 4,990,669; Chem. Rev., 89: 149 ~ 164, 1989; J. Org. Chem., 47: 3016 ~ 3018, 1982; およびJ. Am. Chem. Soc., 109: 236 ~ 239, 1987参照)。これは、N - 保護 / N - 置換 - アルファ - アミノアルデヒド化合物などの中間体を大量に保存し、そして処理用に別の場所に出荷することが時には有利である製造過程でN - 保護 / N - 置換 - アルファ - アミノアルデヒド化合物を使用する場合に特に真実のこととなる。一般に、N - 保護 / N - 置換 - アルファ - アミノアルデヒド化合物は製造後に直ちに使用され、長期間保存したり、あるいは出荷したりしない。N - 保護 / N - 置換 - アルファ - アミノアルデヒド化合物の配置的に安定な誘導体を製造するためにはかなりの努力がなされているが (J. Org. Chem., 52: 2361 ~ 2364, 1987; およびJ. Am. Chem. Soc., 109: 236 ~ 239, 1987参照)、これらの誘導体は常時使用できるものではなく、例えば対応するカルボン酸への空気酸化、対応する1,3,5 - トリオキサン化合物への三量体化などによって、そのアルデヒド基は長期間保存に対して依然として不安定である。

### 発明の要旨

本発明は安定形態のN - 保護 / N - 置換 - アルファ - アミノアルデヒド化合物、特にN - 保護 / N - 置換 - ベータ - アミノヒドロキシスルホネート化合物ならびにそれらの製造および使用に関する。N - 保護 / N - 置換 - アルファ - アミノアルデヒド化合物は、N - 保護 / N - 置換 - ベータ - アミノヒドロキシスルホネート化合物の形態で延長された期間にわたり保存することができる。このN - 保護 / N - 置換 - ベータ - アミノヒドロキシスルホネート化合物は容易に製造することができ、かつまた温和な条件下にN - 保護 / N - 置換 - アルファ - アミノアルデヒド化合物に変換することができる。

### 発明の詳細な説明

本発明は、下記式を有する安定形態のN - 保護 / N - 置換 - アルファ - アミノアルデヒド化合物である、N - 保護 / N - 置換 - ベータ - アミノヒドロキシスルホネート化合物の製造および使用に関する：



式中、Wは硫酸塩を形成することができるカチオンを表わす；好ましくは、Wは金属カチオンまたは四級アミンカチオンを表わす；さらに好ましくは、Wは1価または2価の金属カチオンを表わす；さらに好ましくは、Wはリチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マンガン、マグネシウム、バリウム、クロム、鉄、ニッケル、コバルト、銅、亜鉛、カドミウム、スズまたは銀のカチオンを表わす；さらに好ましくは、Wはリチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、バリウム、鉄、ニッケル、銅または亜鉛のカチオンを表わす；最も好ましくは、Wはリチウム、ナトリウムまたはカリウムのカチオンを表わす；

R<sup>1</sup>はアルキル、アルケニル、1個または2個以上のアリール基により置換されているアルキル、シクロアルケニルアルキル、アルカノイル、ハロアルカノイル、アロイル、アルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、ヘテロアラルコキシカルボニルまたは9-フェニルフルオレン-9-イル基を表わす；好ましくは、R<sup>1</sup>は炭素原子1~8個を有するアルキル、炭素原子2~8個を有するアルケニル、1~3個のアリール基により置換されており、炭素原子1~3個を有するアルキル、3~8個の環員を有するシクロアルケニル基により置換されており、炭素原子1~3個を有するアルキル、1~4個のアルキル炭素原子を有するアルカノイル、1~4個のアルキル炭素原子および1~3個のハロ基を有するハロアルカノイル、アロイル、1~8個のアルキル炭素原子を有するアルコキシカルボニル、アリールメトキシカルボニル、ヘテロアリールメトキシカルボニルまたは9-フェニルフルオレン-9-イル基を表わす；さらに好ましくは、R<sup>1</sup>は炭素原子1~5個を有するアルキル、炭素原子2~5個を有するアルケニル、1~3個のアリール基により置換されており、炭素原子1~2個を有するアルキル、5~6個の環員を有するシクロアルケニル基により置換されており、炭素原子1~2個を有するアルキル、1~4個のアルキル炭素原子を有するアルカノイル、1~2個のアルキル炭素原子および1~3個のハロ基を有するハロアルカノイル、アロイル、1~5個のアルキル炭素原子を有するアルコキシカルボニル、アリールメトキシカルボニル、ヘテロアリールメトキシカルボニルまたは9-フェニルフルオレン-9-イル基を表わす；さらに好ましくは、R<sup>1</sup>はメチル、エチル、エテニル、プロペニル、ベンジル、ジフェニルメチル、ナフチルメチル、トリチル、シクロヘキセニルメチル、アセチル、ブチリル、クロロアセチル、フルオロアセチル、ジフルオロアセチル、トリフルオロアセチル、ベンゾイル、2-メチルベンゾイル、2,6-ジメチルベンゾイル、2,4,6-トリメチルベンゾイル、2,4,6-トリイソプロピルベンゾイル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、フェニルメトキシカルボニル、(2-メチルフェニル)メトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、(4-メチルフェニル)メトキシカルボニル、(4-メトキシフェニル)メトキシカルボニル、ピリジルメトキシカルボニルまたは9-フェニルフルオレン-9-イル基を表わす；最も好ましくは、R<sup>1</sup>はメチル、エチル、ベンジル、ジフェニルメチル、ナフチルメチル、トリチル、トリフルオロアセチル、tert-ブトキシカルボニル、フェニルメトキシカルボニルまたは(4-メトキシフェニル)メトキシカルボニル基を表わす；

R<sup>2</sup>は水素、アルキル、アルケニル、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニルアルキルまたはアリール基を表わす；好ましくは、R<sup>2</sup>は水素、炭素原子1~8個を有するアルキル、炭素原子2~8個を有するアルケニル、アリール基により置換されており、炭素原子1~3個を有するアルキル、3~8個の環員を有するシクロアルキル、3~8個の環員を有するシクロアルケニル基により置換されており、炭素原子1~3個を有するアルキルまたはアリール基を表わす；さらに好ましくは、R<sup>2</sup>は水素、炭素原子1~5個を有するアルキル、炭素原子2~5個を有するアルケニル、アリール基により置換されており

10

20

30

40

50

、炭素原子 1 ~ 2 個を有するアルキル、3 ~ 6 個の環員を有するシクロアルキル、5 ~ 6 個の環員を有するシクロアルケニル基により置換されており、炭素原子 1 ~ 2 個を有するアルキルまたはアリール基を表わす；さらに好ましくは、 $R^2$  はメチル、エチル、エテニル、プロペニル、ベンジル、シクロヘキセニルメチルまたはナフチルメチル基を表わす；最も好ましくは、 $R^2$  はメチル、エチルまたはベンジル基を表わす；あるいは

-  $NR^1R^2$  はヘテロシクロまたはヘテロアリール基を表わす；好ましくは、-  $NR^1R^2$  は 5 ~ 6 個の環員を有するヘテロシクロ、5 ~ 6 個の環員を有するヘテロアリール、ベンゾ縮合した 5 ~ 6 個の環員を有するヘテロシクロまたはベンゾ縮合した 5 ~ 6 個の環員を有するヘテロアリール基を表わす；さらに好ましくは、-  $NR^1R^2$  は 5 ~ 6 個の環員を有するヘテロシクロまたはベンゾ縮合した 5 ~ 6 個の環員を有するヘテロシクロ基を表わす；さらに好ましくは、-  $NR^1R^2$  はピロリジニル、ピペリジニル、ピロリル、2 - イソインドリニル、フタルイミジル、スクシンイミジルまたはマレイミジル基を表わす；最も好ましくは、-  $NR^1R^2$  は 2 - イソインドリニル、フタルイミジル、スクシンイミジルまたはマレイミジル基を表わす；

$R^3$  はアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シアノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、アルキルチオアルキル、アリールチオアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、シクロアルキルまたはシクロアルキルアルキル基を表わす；好ましくは、 $R^3$  は炭素原子 1 ~ 5 個を有するアルキル基、炭素原子 2 ~ 8 個を有するアルケニル基、炭素原子 2 ~ 8 個を有するアルキニル基、炭素原子 1 ~ 5 個を有するハロアルキル基、1 ~ 5 個のアルキル炭素原子を有するシアノアルキル基、1 ~ 5 個のアルキル炭素原子を有するヒドロキシアルキル基、1 ~ 5 個のアルキル炭素原子および 1 ~ 3 個のアルコキシ炭素原子を有するアルコキシアルキル基、1 ~ 5 個のアルキル炭素原子を有するアリールオキシアルキル基、1 ~ 5 個のアルキル炭素原子および 1 ~ 3 個のアルキルチオ炭素原子を有するアルキルチオアルキル基、1 ~ 5 個のアルキル炭素原子を有するアリールチオアルキル基、アリール基、1 ~ 5 個のアルキル炭素原子を有するアラルキル基、1 ~ 5 個のアルキル炭素原子および 5 ~ 6 個の環員およびベンゾ縮合した 5 ~ 6 個の環員を有するヘテロアラルキル基、3 ~ 8 個の環員を有するシクロアルキル基、あるいは 1 ~ 5 個のアルキル炭素原子および 3 ~ 8 個の環員を有するシクロアルキルアルキル基を表わす；さらに好ましくは、 $R^3$  は炭素原子 1 ~ 5 個を有するアルキル基、1 ~ 3 個のアルキル炭素原子を有するヒドロキシアルキル基、1 ~ 3 個のアルキル炭素原子を有するメトキシアルキル基、1 ~ 3 個のアルキル炭素原子を有するフェノキシアルキル基、1 ~ 3 個のアルキル炭素原子を有するメチルチオアルキル基、1 ~ 3 個のアルキル炭素原子を有するアリールチオアルキル基、アリール基、1 ~ 3 個のアルキル炭素原子を有するアラルキル基、1 ~ 3 個のアルキル炭素原子および 5 ~ 6 個の環員およびベンゾ縮合した 5 ~ 6 個の環員を有するヘテロアラルキル基、5 ~ 6 個の環員を有するシクロアルキル基、あるいは 1 ~ 3 個のアルキル炭素原子および 3 ~ 6 個の環員を有するシクロアルキルアルキル基を表わす；さらに好ましくは、 $R^3$  はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、メトキシエチル、フェノキシメチル、メチルチオエチル、フェニルチオメチル、フェニルチオエチル、ナフチルチオメチル、ナフチルチオエチル、フェニル、ナフチル、ベンジル、4 - フルオロベンジル、4 - メチルベンジル、4 - メトキシベンジル、ナフチルメチル、イミダゾリルメチル、インドリルメチル、シクロヘキシルまたはシクロヘキシルメチル基を表わす；最も好ましくは、 $R^3$  はメチル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、メチルチオエチル、フェニルチオメチル、ナフチルチオメチル、ベンジル、4 - フルオロベンジル、4 - メチルベンジル、4 - メトキシベンジル、ナフチルメチル、イミダゾリルメチルまたはシクロヘキシルメチル基を表わす；あるいは

$R^2$  と  $R^3$  とは、これらが結合している窒素原子および炭素原子と一緒にあって、ヘテロシクロ基を形成している；好ましくは、 $R^2$  と  $R^3$  とは、これらが結合している窒素原子および炭素原子と一緒にあって、5 ~ 6 個の環員を有するヘテロシクロ基を形成しており、こ

10

20

30

40

50

の基はヒドロキシ基により置換されていてもよい；さらに好ましくは、 $R^2$ と $R^3$ とは、これらが結合している窒素原子および炭素原子と一緒にあって、ピロリジニル、3 - ヒドロキシピロリジニル、4 - ヒドロキシピロリジニル、ピペリジニル、3 - ヒドロキシピペリジニル、4 - ヒドロキシピペリジニルまたは5 - ヒドロキシピペリジニル基を形成している；最も好ましくは、 $R^2$ と $R^3$ とは、これらが結合している窒素原子および炭素原子と一緒にあって、ピロリジニルまたはピペリジニル基を形成している。

本明細書で使用されているものとして、「アルキル」の用語は、単独でまたは組合わされて、好ましくは炭素原子1～8個、さらに好ましくは炭素原子1～5個、最も好ましくは炭素原子1～3個を有する直鎖状または分枝鎖状アルキル基を意味する。このような基の例には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソアミル、ヘキシル、オクチルなどが包含される。「アルケニル」の用語は、単独でまたは組合わされて、1個または2個以上の二重結合を含有し、かつまた好ましくは炭素原子2～10個、さらに好ましくは炭素原子2～8個、最も好ましくは2～5個を有する直鎖状または分枝鎖状炭化水素基を意味する。適当なアルケニル基の例には、エテニル、プロペニル、2-メチルプロペニル、1,4-ブタジエニルなどが包含される。「アルキニル」の用語は、単独でまたは組合わされて、1個または2個以上の三重結合を含有し、かつまた好ましくは炭素原子2～10個、さらに好ましくは炭素原子2～5個を有する直鎖状または分枝鎖状炭化水素基を意味する。アルキニル基の例には、エチニル、プロピニル（プロパルギル）、ブチニルなどが包含される。「アルコキシ」の用語は、単独でまたは組合わされて、アルキルエーテル基を意味し、ここでアルキルの用語は上記定義のとおりである。適当なアルキルエーテル基の例には、メトキシ、エトキシ、*n*-プロボキシ、イソプロボキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシなどが包含される。「シクロアルキル」の用語は、単独でまたは組合わされて、飽和1環状、2環状または3環状アルキル基を意味し、ここで各環部分は好ましくは3～8個の炭素原子環員、さらに好ましくは3～7個の炭素原子環員、最も好ましくは5～6個の炭素原子環員を有し、この基はアリーの定義に関してここで定義されているとおりに置換されていてもよい。このようなシクロアルキル基の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、オクタヒドロナフチル、2,3-ジヒドロ-1*H*-インデニル、アダマンチルなどが包含される。ここで使用されているものとして、「2環状」および「3環状」の用語は縮合環系、例えばナフチルおよびβ-カルボリニル、および置換環系、例えばビフェニル、フェニルピリジニル、ナフチルおよびジフェニルピペラジニルの両方を包含するものとする。「シクロアルキルアルキル」の用語は、上記定義のとおりシクロアルキル基により置換されている上記定義のとおりアルキル基を意味する。このようなシクロアルキルアルキル基の例には、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、1-シクロペンチルエチル、1-シクロヘキシルエチル、2-シクロペンチルエチル、2-シクロヘキシルエチル、シクロブチルプロピル、シクロペンチルプロピル、シクロヘキシルブチルなどが包含される。「シクロアルケニル」の用語は、単独でまたは組合わされて、その環中に少なくとも1個の二重結合を含有し、かつまた非芳香族特性を有する上記定義のとおりシクロアルキル基を意味する。「シクロアルケニルアルキル」の用語は、上記定義のとおりアルキル基に結合している上記定義のとおりシクロアルケニル基を意味する。このようなシクロアルケニルおよびシクロアルケニルアルキル基の例には、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、ジヒドロフェニル、シクロプロペニルメチル、シクロブテニルメチル、シクロペンテニルメチル、シクロヘキセニルメチル、ジヒドロフェニルメチルなどが包含される。「ベンゾ」の用語は、単独でまたは組合わされて、ベンゼンから誘導される2価の基、 $C_6H_4$  = を意味する。「アリール」の用語は、単独でまたは組合わされて、フェニルまたはナフチル基を意味し、この基はアルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、ハロアルキル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アルカノイルアミノ、アミド、アミジノ、アルコキシカルボニルア

10

20

30

40

50

ミノ、N - アルキルアミジノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、N - アルキルアミド、N, N - ジアルキルアミド、アラルコキシカルボニルアミノ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニルなどから選択される 1 個または 2 個以上の置換基により置換されていていてもよい。アリール基の例には、フェニル、p - トリル、4 - メトキシフェニル、4 - (tert - ブトキシ) フェニル、3 - メチル - 4 - メトキシフェニル、4 - フルオロフェニル、4 - クロロフェニル、3 - ニトロフェニル、3 - アミノフェニル、3 - アセトアミドフェニル、4 - アセトアミドフェニル、2 - メチル - 3 - アセトアミドフェニル、2 - メチル - 3 - アミノフェニル、3 - メチル - 4 - アミノフェニル、2 - アミノ - 3 - メチルフェニル、2, 4 - ジメチル - 3 - アミノフェニル、4 - ヒドロキシフェニル、3 - メチル - 3 - ヒドロキシフェニル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、3 - アミノ - 1 - ナフチル、2 - メチル - 3 - アミノ - 1 - ナフチル、6 - アミノ - 2 - ナフチル、4, 6 - ジメトキシ - 2 - ナフチル、ピペラジニルフェニルなどが包含される。「アラルキル」および「アラルコキシ」の用語は、単独でまたは組合わされて、その分子中の少なくとも 1 個の水素原子が上記定義のとおりのアリール基により置き換えられている上記定義のとおりアルキル基またはアルコキシ基を意味し、例えばベンジル、ベンジロキシ、2 - フェニルエチル、ジベンジルメチル、ヒドロキシフェニルメチル、メチルフェニルメチル、ジフェニルメチル、ジフェニルメトキシ、4 - メトキシフェニルメトキシなどを包含する。「アラルコキシカルボニル」の用語は、単独でまたは組合わされて、式アラルキル - O - C (O) - で表わされる基を意味し、ここで「アラルキル」は上記の意味を有する。アラルコキシカルボニル基の例には、ベンジロキシカルボニルおよび 4 - メトキシフェニルメトキシカルボニルがある。「アリールオキシ」の用語は、式アリール - O - で表わされる基を意味し、ここでアリールの用語は上記意味を有する。「アルカノイル」の用語は、単独でまたは組合わされて、アルカンカルボン酸から誘導されるアシル基を意味し、この基の例には、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、4 - メチルバレリルなどが包含される。「シクロアルキルカルボニル」の用語は、式シクロアルキル - C (O) - で表わされるアシル基を意味し、ここで「シクロアルキル」の用語は上記意味を有し、この用語には例えばシクロプロピルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、アダマンチルカルボニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 2 - ナフトイル、2 - アセトアミド - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 2 - ナフトイル、1 - ヒドロキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6 - ナフトイルなどがある。「アラルカノイル」の用語は、アリール置換アルカンカルボン酸から誘導されるアシル基を意味し、例えばフェニルアセチル、3 - フェニルプロピオニル (ヒドロシンナモイル)、4 - フェニルブチリル、(2 - ナフチル) アセチル、4 - クロロヒドロシンナモイル、4 - アミノヒドロシンナモイル、4 - メトキシヒドロシンナモイルなどを包含する。「アロイル」の用語は、アリールカルボン酸から誘導されるアシル基を意味し、ここで「アリール」は上記意味を有する。このようなアロイル基の例には、置換および未置換のベンゾイルまたはナフトイル、例えばベンゾイル、4 - クロロベンゾイル、4 - カルボキシベンゾイル、4 - (ベンジロキシカルボニル) ベンゾイル、1 - ナフトイル、2 - ナフトイル、6 - カルボキシ - 2 - ナフトイル、6 - (ベンジロキシカルボニル) - 2 - ナフトイル、3 - ベンジロキシ - 2 - ナフトイル、3 - ヒドロキシ - 2 - ナフトイル、3 - (ベンジロキシホルムアミド) - 2 - ナフトイルなどが包含される。「ヘテロシクロ」の用語は、単独でまたは組合わされて、少なくとも 1 個の、好ましくは 1 ~ 4 個の、さらに好ましくは 1 ~ 2 個の窒素、酸素またはイオウ原子環員を含有し、かつまた好ましくは各環に 3 ~ 8 の環員、さらに好ましくは各環に 3 ~ 7 の環員、最も好ましくは各環に 5 ~ 6 の環員を有する飽和または部分的不飽和の 1 環状、2 環状または 3 環状ヘテロシクロ基を意味する。「ヘテロシクロ」の用語は三級窒素環員のスルホン、スルホキシド、N - オキシド、ならびにカルボシクロ縮合環系およびベンゾ縮合環系を包含するものとする。このようなヘテロシクロ基は、その分子中の炭素原子の少なくとも 1 個、好ましくは 1 ~ 4 個、さらに好ましくは 1 ~ 2 個がハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、オキソ、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アミジノ、N - アルキルアミジノ、アルコキシカルボニルアミノ、

アルキルスルホニルアミノなどにより置換されていてもよく、そして（または）その二級窒素原子（すなわち、 $-NH-$ ）がヒドロキシ、アルキル、アラルコキシカルボニル、アルカノイル、ヘテロアラルキル、フェニルまたはフェニルアルキルにより置換されていてもよく、そして（または）その三級窒素原子（すなわち、 $=N-$ ）がオキシドにより置換されていてもよい。「ヘテロシクロアルキル」の用語は、その分子中の少なくとも1個の水素原子が上記定義のとおりヘテロシクロ基により置き換えられているアルキル基を意味し、例えばピロリジニルメチル、テトラヒドロチエニルメチルなどを意味する。「ヘテロアリール」の用語は、単独でまたは組合わされて、上記定義のとおり芳香族ヘテロシクロ基を意味し、この基はアリールおよびヘテロシクロの定義に関して上記に定義されているとおりに置換されていてもよい。このようなヘテロシクロおよびヘテロアリール基の例には、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チアモルホリニル、ピロリル、フタルイミド、スクシンイミド、マレイミド、イミダゾリル（例えば、イミダゾール-4-イル、1-ベンジルオキシカルボニルイミダゾール-4-イルなど）、ピラゾリル、ピリジル（例えば、2-（1-ピペリジニル）ピリジルおよび2-（4-ベンジル）ピペラジン-1-イル-1-ピリジニルなど）、ピラジニル、ピリミジニル、フリル、テトラヒドロフリル、チエニル、テトラヒドロチエニルおよびそのスルホキシドおよびスルホン誘導体、トリアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、インドリル（例えば、2-インドリルなど）、キノリニル（例えば、2-キノリニル、3-キノリニル、1-オキシド-2-キノリニルなど）、イソキノリニル（例えば、1-イソキノリニル、3-イソキノリニルなど）、テトラヒドロキノリニル（例えば、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-キノリニルなど）、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル（例えば、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-オキソ-イソキノリニルなど）、キノキサリニル、 $\beta$ -カルボニリル、2-ベンゾフランカルボニル、1-、2-、4-または5-ベンズイミダゾリル、メチレンジオキシフェン-4-イル、メチレンジオキシフェン-5-イル、エチレンジオキシフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾフラン、2, 3-ジヒドロベンゾフラン、ベンゾキサゾリル、チオフェニルなどが包含される。「ヘテロアラルキル」の用語は、その分子中の少なくとも1個の水素原子が上記定義のとおりヘテロアリール基により置き換えられている上記定義のとおりアルキル基を意味し、例えばピロリルメチル、チエニルメチル、ピリジルメチル、フリルメチルなどがある。「シクロアルキルアルコキシカルボニル」の用語は、式シクロアルキルアルキル-O-COOHで表わされるシクロアルキルアルコキシカルボン酸から誘導されるアシル基を意味し、ここでシクロアルキルアルキルは上記意味を有する。「ヘテロシクロアルコキシカルボニル」の用語は、ヘテロシクロアルキル-O-COOHから誘導されるアシル基を意味し、ここでヘテロシクロは上記意味を有する。「ヘテロアリールオキシカルボニル」の用語は、ヘテロアリール-O-COOHによって表わされるカルボン酸から誘導されるアシル基を意味し、ここでヘテロアリールは上記意味を有する。「ハロゲン」または「ハロ」の用語は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味する。「ハロアルカノイル」の用語は、その分子中の水素原子の1個または2個以上がハロゲン基により置き換えられている上記定義のとおり意味を有するアルカノイル基を意味する。このようなハロアルカノイル基の例には、クロロアセチル、フルオロアセチル、ジフルオロアセチル、トリフルオロアセチルなどが包含される。「脱離性基」(L)の用語は一般に、求核性基、例えばアミン、チオールまたはアルコール求核性基により容易に置き換えることができる基を表わす。このような脱離性基は当技術で周知である。このような脱離性基には、これらに制限されないものとして、N-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール、ハライド、トリフレート、トシレートなどが包含される。本明細書に適当なものとして示されている脱離性基は好適である。「酸化剤」の用語は、単独の試薬または酸化剤混合物を包含する。酸化剤混合物の例には、三酸化イオウ-ピリジン/ジメチルスルホキシド、オキサリルクロライド/ジメチルスルホキシド、アセチルクロライド/ジメチルスルホキシド、アセチル無水物/ジメチルスルホキシド、トリフルオロアセチルクロライド/ジメチルスルホキシド、トルエンスルホニルクロライド/ジメチルスルホキシド、五塩化リン/ジメチルス

10

20

30

40

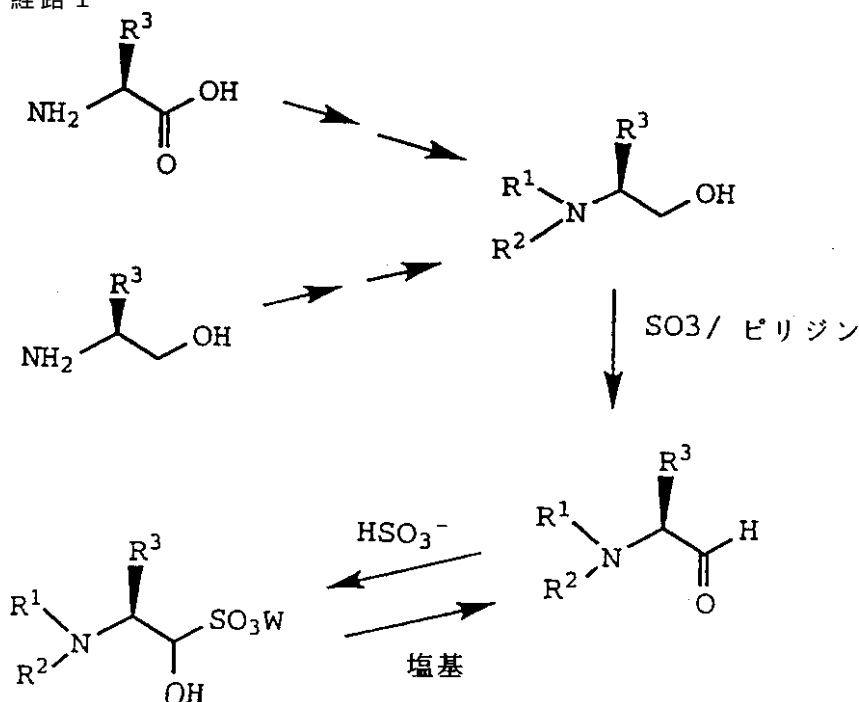
50

ルホキシドおよびイソブチルクロロホーメート/ジメチルスルホキシドが包含される。硫酸塩を形成することができるカチオンは、金属カチオン、四級アミンカチオンなど、例えばアンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラブチルアンモニウム、トリブチルオクチルアンモニウム、ドデシルトリメチルアンモニウム、メチルトリヘキシルアンモニウム、ドデシルジメチル(2-フェノキシエチル)アンモニウム、テトラメチルホスホニウム、テトラブチルホスホニウムなど、あるいはリチウム、ナトリウム、カリウム、ルビジウム、ベリリウム、カルシウム、ストロンチウム、マンガン、マグネシウム、バリウム、クロム、鉄、鉛、ニッケル、コバルト、アルミニウム、セシウム、銅、亜鉛、カドミウム、スズ、銀、ジルコニウムなどのカチオンを包含する。 $\text{HSO}_3\text{W}$ の用語は、多価カチオン、例えば $(\text{HSO}_3)_2\text{Ca}$ 、 $(\text{HSO}_3)_2\text{Fe}$ 、 $(\text{HSO}_3)_3\text{Fe}$ など、および重亜硫酸の混合塩、例えば $(\text{HSO}_3)(\text{OH})\text{Ca}$ 、 $(\text{HSO}_3)(\text{NO}_3)_2\text{Fe}$ などのカチオンを包含するものとする。また、基- $\text{SO}_3\text{W}$ は、多価カチオン、例えば $(-\text{SO}_3)_2\text{Ca}$ 、 $(-\text{SO}_3)_2\text{Fe}$ 、 $(-\text{SO}_3)_3\text{Fe}$ など、および重亜硫酸の混合塩、例えば $(-\text{SO}_3)(\text{OH})\text{Ca}$ 、 $(-\text{SO}_3)(\text{NO}_3)_2\text{Fe}$ などのカチオンを包含するものとする。

式Iで表わされる化合物の製造方法を以下に示す。特定の立体化学形態を有する化合物の製造に関する一般的方法が示されていることに留意されるべきである。すなわち、アミノ基に結合した炭素にかかわる絶対立体化学形態は(S)として示されている。しかしながら、これらの方法は一般に、反対の配置を有する化合物、例えばアミノ基に結合した炭素にかかわる立体化学形態が(R)である化合物にも適用することができる。さらに、(S)立体化学形態を有する化合物を使用して、(R)立体化学形態を有する化合物を生成させることもできる。例えば、(R)立体化学形態を有する化合物を、周知の方法、例えばエピメリ化に付し、次いで所望のラセミ体を分離することによって、(S)立体化学形態に変換することができる。

本発明によるN-保護/N-置換-ベータ-アミノヒドロキシスルホネート化合物の製造およびこれらの化合物のN-保護/N-置換-アルファ-アミノアルデヒド化合物への変換にかかわる一般経路を下記の経路Iに示す。

経路I



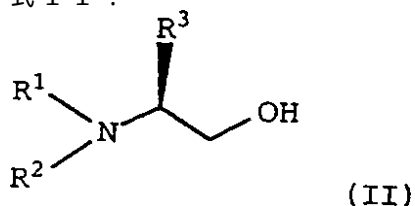
N-保護/N-置換-アルファ-アミノアルデヒド化合物を、少なくとも1当量、好ましくは約1:1~約1:10、さらに好ましくは約1:1~約1:5、最も好ましくは約1:2~約1:5の範囲内の当量比で、重亜硫酸塩 $\text{HSO}_3\text{W}$ と、適当な溶媒系、好ましくは水と有機溶媒、例えば酢酸エチル、テトラヒドロフラン、イソプロピルアセテート、メ

チルイソブチルケトン、メチルエチルケトン、アセトン、ジメトキシエタン、ジメトキシメタン、ジオキサン、メチル *tert*-ブチルエーテルなどとの混合物中で反応させ、対応する *N*-保護/*N*-置換-ベータ-アミノヒドロキシスルホネート化合物を生成させることができる。

このアルデヒド化合物は、この塩を水性塩基 ( $\text{pH} > 7.0$ ) と、さらに好ましくは約 7.5 ~ 約 10 の範囲の  $\text{pH}$ 、最も好ましくは約 8 ~ 約 9 の範囲の  $\text{pH}$  で反応させ、次いで適当な有機溶剤、例えば酢酸エチルなどにより抽出することによって、容易に採取することができる。この水性塩基は、好ましくは水性炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アンモニウム、酸化マグネシウム、酸化カルシウムなどである。平衡交換剤 (*equilibrium exchange agent*)、例えばホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、クロロアセトアルデヒド、ベンズアルデヒドなどの添加、好ましくは水溶性平衡交換剤、例えばホルムアルデヒドの添加は、スルホネートの対応するアルデヒドへの変換を容易にする。

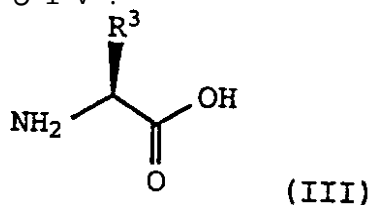
*N*-保護/*N*-置換-アルファ-アミノアルデヒド化合物は、小規模または大規模で、対応するアミノ酸化合物またはアミノアルコール化合物から経済的に、かつまた安全に製造することができる、これらの対応するアミノ酸化合物またはアミノアルコール化合物は市販されているか、または市販の出発物質から当技術で周知の方法を用いて容易に製造することができる。

式 II :

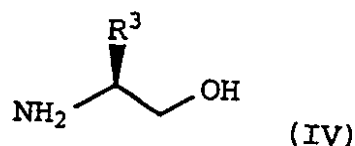


(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は上記のとおりである)

で表わされる *N*-保護/*N*-置換-アルファ-アミノアルコール化合物は、式 III および IV :



および



で表わされる対応するアミノ酸化合物またはアミノアルコール化合物から製造することができる。

アミノ基はそれぞれ、適当な溶媒中で塩基の存在下に、適当なアルキル化剤、例えば  $R^2L$  および (または)  $R^1L$  (式中、 $L$  はハロ、トシレートなどから選択される脱離性基であり、そして  $R^2$  および  $R^1$  は上記定義のとおりである) を添加することによってアルキル化することができる。置換アミン化合物の好適生成方法は、アミノ酸に対する約 3 モルの、あるいはアミノアルコールに対する約 2 モルの有機ハライドの水性添加を包含する。さらに好適な方法では、このアルキル化を水、エタノール/水または変性エタノール/水中の炭酸カリウムを用い 50 ~ 80 で生じさせる。臭化ナトリウムまたはカリウム、ヨウ化ナトリウムまたはカリウムなどの添加剤は、特にベンジルクロライドを窒素アルキル化剤として使用した場合に、アミンアルキル化を触媒することができ、あるいはアミンアルキル化の速度を加速させることができる。

アルキル化に使用される別種の塩基には、水酸化ナトリウム、重炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化セシウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムまたは酸化カルシウム、あるいは三級アミン塩基、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、*N*-メチルピペリジン、ピリジン、ジ

メチルアミノピリジンおよびアザピシクロノナンが包含される。

反応は均質系または不均質系であることができる。適当な溶媒は、水およびプロトン溶剤あるいは水と混和性の溶剤、例えば水を添加した、または水を添加していない、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、テトラヒドロフランなどである。双極性非プロトン溶剤もまた、水を包含するプロトン溶剤を添加して、または添加することなく、使用することができる。双極性非プロトン溶剤の例には、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、アセトアミド、テトラメチル尿素およびその環状類縁体、ジメチルスルホキシド、N - メチルピロリドン、スルホラン、ニトロメタンなどが包含される。反応温度は約 - 20 ~ 100 の範囲であり、好適温度は約 25 ~ 85 である。この反応は、窒素またはアルゴンなどの不活性雰囲気下に、あるいは常態または乾燥空気中で、大気圧下または加圧下において密封反応容器内で行うことができる。最も好適なアルキル化剤はベンジルブロマイドまたはベンジルクロライド、あるいは1置換アラルキルハライドまたは多置換アラルキルハライドである。硫酸またはスルホン酸エステルはまた、適当なアルキル化剤であり、これにより対応するベンジル類縁化合物が得られる。これらの化合物は対応するベンジルアルコールから予め生成することができ、あるいは当業者に周知の方法によって生成することができる。トリチル、ベンズヒドリル、置換トリチルおよび置換ベンズヒドリル基は独立して、アリルおよび置換アリル基と同様に効果的なアミン保護基である。それらのハライド誘導体はまた、チオニルクロライドまたはブロマイドで処理するか、あるいは三塩化または五塩化リン、三臭化または五臭化リンまたは三ヨウ化または五ヨウ化リン、あるいは対応するホスホリルトリハライドで処理するなどの当業者に周知の方法により、対応するアルコール化合物から製造することができる。

1, 2 - ビス - 置換アルキレンハライドまたはスルホネートエステルおよびそのベンゾ縮合誘導体を使用して、窒素含有ヘテロアリールまたはヘテロシクロ含有化合物を生成させることもできる。相間移動触媒反応、この場合は、アミン化合物とアルキル化剤とを溶媒混合物中で相間移動剤、触媒または促進剤の存在下に塩基と反応させる。この混合物は、例えばトルエン、ベンゼン、エチレンジクロライド、シクロヘキサン、メチレンジクロライドなどと水またはTHFなどの水性水混和性溶剤の水性溶液からなることができる。相転移触媒または相転移剤の例には、テトラブチルアンモニウムクロライドまたはヨウダイドまたはブロマイド、テトラブチルアンモニウム水酸化物、トリ - ブチルオクチルアンモニウムクロライド、ドデシルトリヘキシルアンモニウム水酸化物、メチルトリヘキシルアンモニウムクロライドなどが包含される。

別法として、このアミノ基は、アルデヒドまたはケトンにより還元的にアルキル化し、 $R^1$ および(または) $R^2$ 基を導入することができる。一例として、 $R^1$ および $R^2$ がベンジル基を表わす場合に、還元的アミノ化条件下にベンズアルデヒドで処理することによって、所望のN, N - ジベンジルアミン中間体を得ることができる。同様に、 $R^2$ がシクロヘキシル基である場合に、アミンを還元的アミノ化条件下にシクロヘキサノンで処理し、所望のN - シクロヘキシルアミン中間体を得ることができる。別種のアルデヒド化合物およびケトン化合物を使用して、種々の $R^1$ および $R^2$ 基を導入することができる。還元的アミノ化は、当業者に周知の種々の反応条件下に行うことができる。例えば、アミンのアルデヒドによる還元的アミノ化は、メタノール、エタノール、テトラヒドロフランなどの適当な溶媒中でナトリウムシアノボロハイドライドまたはナトリウムボロハイドライドなどの還元剤を用いて行うことができる。別法として、この還元的アミノ化は、パラジウムまたはプラチナ、カーボン上パラジウムまたはカーボン上プラチナ、あるいは当業者にとって公知の各種のその他の金属触媒を用いて、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、トルエンなどの適当な溶媒中で水素を用いて行うこともできる。

別法として、N - 保護 / N - 置換 - アルファ - アミノアルコール化合物および酸化合物は、シッフ (Schiff) の塩基、カルピノールアミンまたはエナミンの還元によって、あるいはアシル化アミン誘導体の還元によって製造することもできる。還元剤は、水素気体または水素転移分子、例えばシクロヘキセンまたはシクロヘキサジエンまたは水素化リチウムアルミニウム、ホウ水素化ナトリウム、ホウ水素化リチウム、シアノホウ水素化ナ

10

20

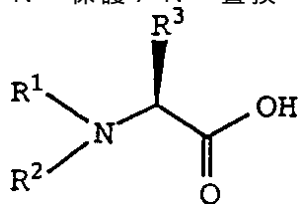
30

40

50

トリウム、ジイソブチル水素化アルミニウムまたはリチウムトリ - *tert* - ブトキシ水素化アルミニウムなどのハイドライド剤と金属 [ プラチナ、パラジウム、水酸化パラジウム、カーボン上パラジウム、酸化プラチナ、ロジウムなど ] を包含する。

N - 保護 / N - 置換 - アルファ - アミノアルコール化合物は次いで、式：



10

で表わされる対応する N - 保護 / N - 置換 - アルファ - アミノ酸化合物あるいはそのエステルまたはアミドの還元によって製造することができる。この方法は、分子中にヒドロキシ基が存在する場合に特に適している。このヒドロキシ基は、N - 保護 / N - 置換 - アルファ - アミノアルコール化合物を生成させる前に、周知のヒドロキシ保護基を用いて選択的に保護することができ、これによりアルコール基をアルデヒド基に選択的に酸化することができる。アルデヒドの生成後に、このヒドロキシ保護基を次いで、分離する。この還元は種々の還元剤および条件を用いて行うことができる。還元剤は、水素気体または水素転移分子、例えばシクロヘキセンまたはシクロヘキサジエンまたは水素化リチウムアルミニウム、ジボラン・テトラヒドロフラン、ホウ水素化ナトリウム、ホウ水素化リチウム、シアノホウ水素化ナトリウム、ジイソブチル水素化アルミニウムまたはリチウムトリ - *tert* - ブトキシ水素化アルミニウムなどのハイドライド剤と金属 [ プラチナ、パラジウム、水酸化パラジウム、カーボン上パラジウム、酸化プラチナ、ロジウムなど ] を包含する。好適還元剤は、水素化リチウムアルミニウム、ホウ水素化リチウム、ホウ水素化ナトリウム、ボラン、リチウムトリ - *tert* - ブトキシアルミニウムハイドライドおよびジボラン・テトラヒドロフランを包含する。最も好ましくは、この還元剤はトルエン中の水素化リチウムアルミニウム、ジボラン・テトラヒドロフランまたはジイソブチルアルミニウムハイドライド ( *DiBAL-H* ) である。

20

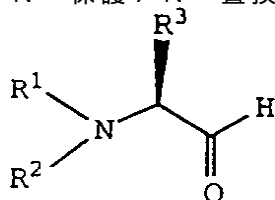
上記 N - 保護 / N - 置換 - アルファ - アミノアルコール化合物の製造方法は、光学異性体の混合物およびまた分割化合物に適用することができる。特定の光学異性体が望まれる場合、出発物質の選択により、例えば L - フェニルアラニン、D - フェニルアラニン、L - フェニルアラニノール、D - フェニルアラニノール、D - ヘキサヒドロフェニルアラニノールなどの選択により選択することができ、あるいは分割を中間段階または最終段階で行うこともできる。1 当量または 2 当量のカンファースルホン酸、クエン酸、樟脳酸、2 - メトキシフェニル酢酸などのキラル助剤を使用して、本発明の出発物質の塩、エステルまたはアミド生成することができる。これらの化合物または誘導体は結晶化させることができ、あるいは当業者に周知のキラルまたは非キラルカラムを用いるクロマトグラフィにより分離することができる。

30

N - 保護 / N - 置換 - アルファ - アミノアルコール化合物はクロマトグラフィにより精製することができる。好適精製方法において、このアルファ - アミノアルコール化合物は反応を、例えば塩酸により酸急冷 ( *acid quench* ) によって精製することができ、生成する塩は固体として濾別することができ、そしてこのアミノアルコール化合物は酸 / 塩基抽出によるなどして遊離させることができる。

40

N - 保護 / N - 置換 - アルファ - アミノアルコール化合物を酸化して、式：



で表わされるキラルアミノアルデヒドを生成させる。許容される酸化剤には、例えば、三

50

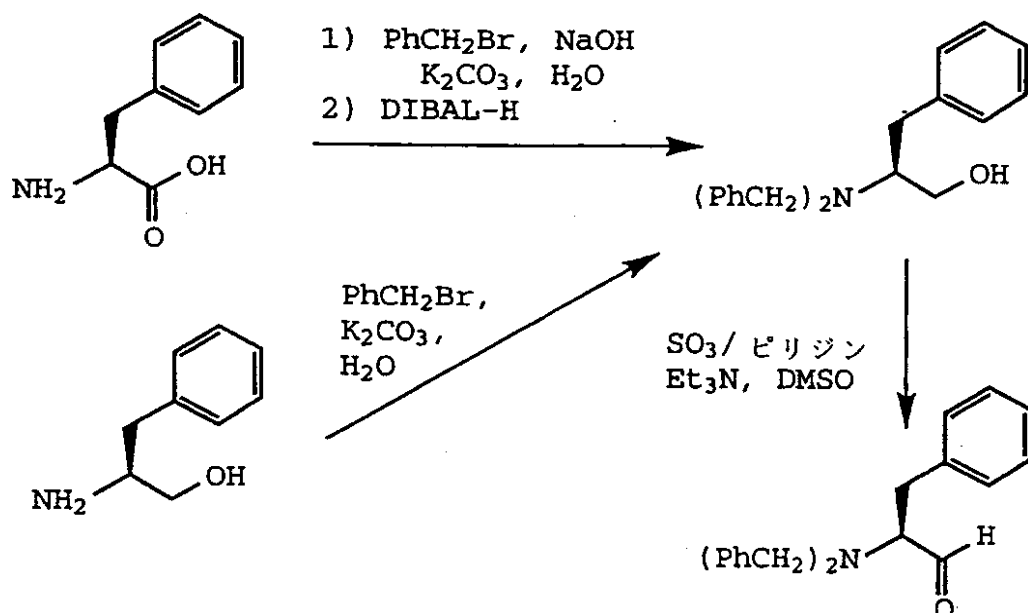
酸化イオウ - ピリジン錯体とDMSO、オキザリルクロライドとDMSO、アセチルクロライドまたは無水酢酸とDMSO、トリフルオロアセチルクロライドまたは無水トリフルオロ酢酸とDMSOあるいはテトラヒドロチアフェン - S - オキシド、トルエンスルホンプロマイドとDMSO、無水トリフルオロメタンスルホンル（無水トリフル酸）とDMSO、五塩化リンとDMSO、ジメチルホスホリルクロライドとDMSOおよびイソブチルクロロホーメートとDMSOが包含される。この酸化条件は、オキザリルクロライドとDMSOを使用して、Angew Chem., 99: 1186, 1987 (Angew Chem. Int. Ed. 英国、26: 1141, 1987) およびJ. Org. Chem., 43: 2480 ~ 2482, 1978に記載されており、そしてまたメチレンクロライドまたはDMSO中でSO<sub>3</sub>/ピリジン錯体およびトリエチルアミンを使用して、J. Am. Chem. Soc., 89: 5505, 1967, Chem. Pharm. Bull., 30: 1921 ~ 1924, 1982 およびJ. Org. Chem., 47: 3016 ~ 3018, 1982に記載されている。好適酸化方法は室温においてトリエチルアミンおよびDMSO中で三酸化イオウピリジン錯体を使用する方法である。この酸化反応は、窒素またはアルゴンなどの不活性雰囲気下に、あるいは常態または乾燥空气中で、大気圧下または加圧下に密封反応容器中で行うことができる。窒素雰囲気が好適である。別種のアミン塩基は、例えばトリブチルアミン、トリイソプロピルアミン、N - メチルピペリジン、N - メチルモルホリン、アザビシクロノナン、ジイソプロピルエチルアミン、2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン、N, N - ジメチルアミノピリジン、あるいはこれらの塩基の混合物を包含する。トリエチルアミンは好適塩基である。溶媒として、純粋DMSOの代用溶媒としては、DMSOと非プロトンまたはハロゲン化溶媒、例えばテトラヒドロフラン、酢酸エチル、トルエン、キシレン、ジクロロメタン、エチレンジクロライドなどとの混合物が包含される。双極性非プロトン補助溶媒は、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、アセトアミド、テトラメチル尿素およびその環状類縁体、N - メチルピロリドン、スルホランなどを包含する。

窒素保護アルデヒド化合物を得るための2つの追加の方法は、対応するアルコールを触媒量の2, 2, 6, 6 - テトラメチル - 1 - ピリジルオキシフリーラジカルが存在下における漂白剤による酸化を包含する。第二の方法では、触媒量のテトラプロピルアンモニウムペルルテネートによりN - メチルモルホリン - N - オキサイドの存在下に、アルコール化合物のアルデヒド化合物への酸化を行う。

別法として、N - 保護 / N - 置換 - アルファ - アミノアルデヒド化合物は、対応するN - 保護 / N - 置換 - アルファ - アミノ酸、エステルまたはアミドから、エタノール中でHClとともにナトリウムアマルガムを用いるか、あるいはアンモニア中でリチウムまたはナトリウムまたはカリウムまたはカルシウムを用いるハイドライド還元によって直接に製造することができる。この反応温度は、約 - 20 ~ 45、好ましくは約5 ~ 約25であることができる。ハイドライド転移法はアルデヒド縮合が回避される条件下におけるアルデヒドのもう一つの合成方法である [すなわちオッペンナウアー (Oppenauer) 酸化法]。別法として、酸クロライドなどの酸ハライド誘導体を水素および触媒、例えば炭酸バリウムまたは硫酸バリウム上のPdにより、追加の触媒調整剤、例えばイオウまたはチオールを用いて、または用いることなく、還元することができる [ローゼンムンド (Rosenmund) 還元]。このような方法は、ヒドロキシ基が分子中に存在する場合に好適である。この方法は、アルコール基の保護および脱保護の必要性を一般に回避させる。

経路IIは2S - [ビス(フェニルメチル)アミノ] - 3 - フェニルプロパナルのもう一つの製造方法を例示するものである。

経路 II



10

この合成は L - フェニルアラニンから出発する。アルデヒド化合物は L - フェニルアラニンまたは L - フェニルアラニノールから 3 工程で製造される。L - フェニルアラニンを、水性条件下に、ベンジルブロマイドを用いて N , N - ジベンジルアミノ酸ベンジルエステルに変換する。このベンジルエステルの還元は、トルエン中でジイソブチルアルミニウム

ハイドライド ( D I B A L - H ) を用いて行う。クロマトグラフィによる精製の代わりに、生成物は、当該反応の酸急冷 ( 塩酸 ) によって精製し、この塩酸塩を白色固形物として濾別し、次いで酸 / 塩基抽出により遊離させることもできる。1 回の再結晶の後に、化学的に、かつまた光学的に純粋なアルコール生成物が得られる。別法として、また好ましい方法として、このアルコール化合物は、水性条件下にベンジルブロマイドを用いて L - フェニルアラニノールをベンジル化することによって 1 工程で 8 8 % の収率をもって得ることができる。このアルコールのアルデヒドへの酸化はまた、規模拡大時の操作をより簡単にするために修正することができる。オキザリルクロライドおよび D M S O をメチレンクロライド中で低温において使用する標準的スバーン ( S w e r n ) 法の代わりに、三酸化イオウ - ピリジン / D M S O が使用された ( J . A m . C h e m . S o c . , 8 9 : 5 5

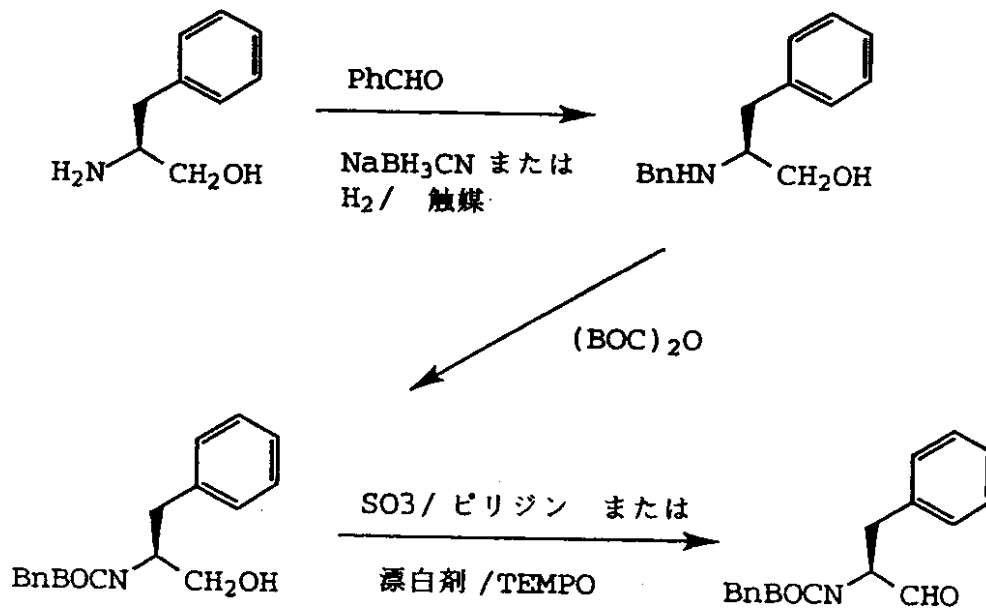
20

30

0 5 , 1 9 6 7 ) 。この方法は室温において容易に実施でき、精製が不必要な高い化学的および光学的純度を有する所望のアルデヒドを優れた収率で得ることができる。

経路 I I I は L - フェニルアラニノールからの 2 S - [ ( t e r t - ブトキシカルボニル ) ( フェニルメチル ) アミノ ] - 3 - フェニルプロパナルの製造方法を例示するものであり、ここで B O C は t e r t - ブトキシカルボニルであり、そして B n はベンジルである。

。経路 I I I

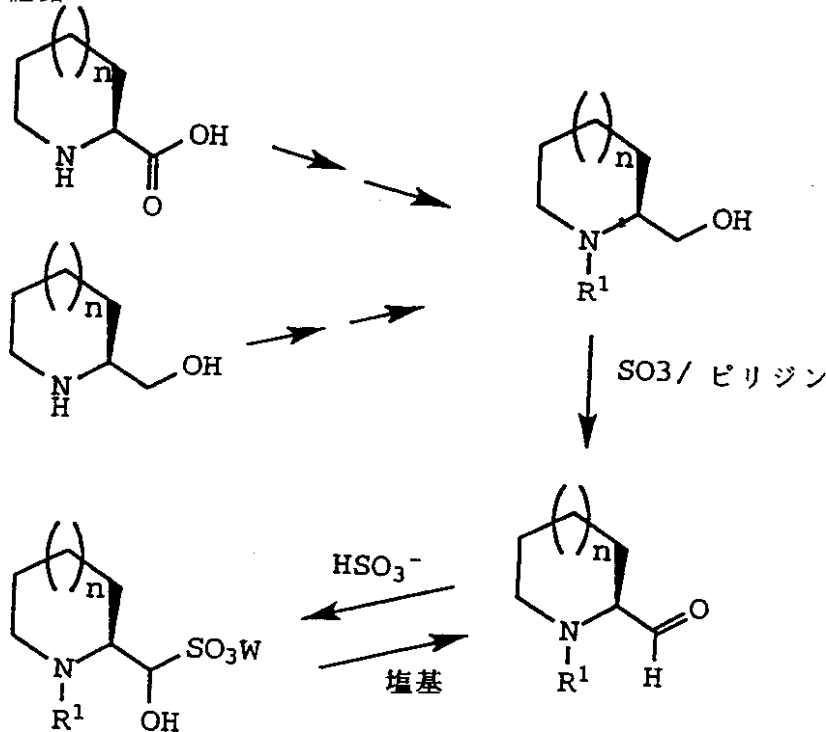


10

経路 I V は、 $\text{R}^2$  および  $\text{R}^3$  が、これらが結合している窒素原子および酸素原子と一緒にあって、ヘテロシクロ基を形成している ( $n = 0 \sim 1$ )、本発明による N - 保護 / N - 置換 - ベータ - アミノヒドロキシスルホネート化合物の製造を例示するものである。

経路 I V

20



30

上記化学反応は本発明による化合物の製造方法に対するそれらの最も広い適用範囲の観点で一般的に記載されている。場合により、これらの反応は開示範囲内に包含される各化合物に対しては、記載されているとおりに適用することができないこともある。このような場合が生じる化合物は当業者が容易に認識することができるものと見做される。このような場合はいずれも、当業者に知られている慣用の修正によって、例えば干渉性基を適当に保護することによって、別の慣用の反応剤に変更することによって、反応条件を慣例に従い修正することによって、これらの反応を都合よく行うことができ、あるいは本明細書に記載されている別の反応または別段では慣用の方法を本発明による対応する化合物の製造に適用することができる。全部の製造方法において、出発物質はいずれも、公知であるか、または公知出発物質から容易に製造することができる。

40

追加の労力を要することなく、当業者は前記説明を用いて、本発明をその最大範囲まで利

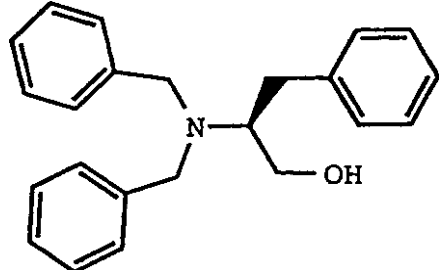
50

用することができるものと信じる。従って、下記の好適な特定の態様は単に例示するものであって、記載の残りの部分を如何なる方法でも制限しようとするものではない。

反応剤はいずれも、精製することなく入手したままで使用した。全部のプロトンおよびカーボンNMRスペクトルはバリアン (Varian) - 300またはVXR - 400核磁気共鳴分光計で得た。

下記の例は本発明によるインヒビター化合物および本発明によるインヒビター化合物の製造に有用な中間体の製造を例示するものである。

例 1



10

## 2S - [ビス(フェニルメチル)アミノ] - 3 - フェニルプロパノール

方法 1:

工程 1: L - フェニルアラニンのベンジル化

水 (500 ml) 中の L - フェニルアラニン (50.0 g, 0.302 mol) 水酸化ナトリウム (24.2 g, 0.605 mol) および炭酸カリウム (83.6 g, 0.605 mol) の溶液を 97 に加熱した。次いで、ベンジルブロマイド (108.5 ml, 0.605 mol) をゆっくり添加した (添加時間: 25 分)。この混合物を窒素雰囲気下に 97 で 30 分間攪拌した。この溶液を室温まで冷却させ、次いでトルエン (2 × 250 ml) により抽出した。集めた有機層を水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、次いで油状物に濃縮した。この生成物の特徴は下記のとおり確認された。分析 TLC (10% 酢酸エチル/ヘキサン、シリカゲル) は R<sub>F</sub> 値 = 0.32 の主要成分が所望のトリベンジル化合物、N, N - [ビス(フェニルメチル) - L - フェニルアラニン - フェニルメチルエステルであることを示した。この化合物はカラムクロマトグラフィーにより精製することができる (シリカゲル、15% 酢酸エチル/ヘキサン)。通常、この生成物は、さらに精製することなく後続の工程で直接使用するのに十分に純粋である。<sup>1</sup>H NMR スペクトルは公開刊行物と一致した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ, 3.00 および 3.14 (ABX - 系, 2H, J<sub>AB</sub> = 14.1 Hz, J<sub>AX</sub> = 7.3 Hz および J<sub>BX</sub> = 5.9 Hz), 3.54 および 3.92 (AB - 系, 4H, J<sub>AB</sub> = 13.9 Hz), 3.71 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 5.11 および 5.23 (AB - 系, 2H, J<sub>AB</sub> = 12.3 Hz), および 7.18 (m, 20H)。EIMS: m/z 434 (M - 1)。

工程 2: 2S - [ビス(フェニルメチル)アミノ] - 3 - フェニルプロパノール

上記反応からの N, N - [ビス(フェニルメチル) - L - フェニルアラニン - フェニルメチルエステル (0.302 mol) をトルエン (750 ml) に溶解し、次いで - 55 に冷却した。トルエン中の DIBAL の 1.5 M 溶液 (443.9 ml, 0.666 mol) を、温度が - 55 ~ - 50 に維持される速度で添加した (添加時間: 1 時間)。この混合物を窒素雰囲気下に 20 分間攪拌し、次いでメタノール (37 ml) をゆっくり添加することによって - 55 で急冷した。この冷たい溶液を次いで、冷たい (5) 1.5 N HCl 溶液 (1.8 リットル) 中に注ぎ入れた。沈殿した固形物 (約 138 g) を濾別し、トルエンで洗浄した。この固形物質をトルエン (400 ml) と水 (100 ml) との混合物中に懸濁した。この混合物を 5 に冷却し、次いで 2.5 N NaOH (186 ml) で処理し、次いで固形物が溶解するまで室温で攪拌した。このトルエン層を水性層から分離し、水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、次いで 75 ml (89 g) の容積にまで濃縮した。この残留物に酢酸エチル (25 ml)

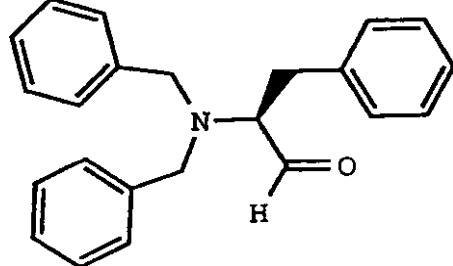
50

およびヘキサン (25 ml) を添加すると、所望のアルコール生成物が結晶化を始めた。30分後に、追加のヘキサン50 mlを添加して、結晶化をさらに促進させた。この固形物を濾別し、次いでヘキサン50 mlで洗浄し、一次収穫生成物34.9 gを得た。二次収穫生成物(5.6 g)が母液の再濾過によって分離された。これら2つの収穫生成物を集め、次いで酢酸エチル(20 ml)およびヘキサン(30 ml)から再結晶させ、2S-[ビス(フェニルメチル)アミノ]-3-フェニルプロパノール40 g(L-フェニルアラニンからの収率40%)を得た。追加の7 g(7%)の生成物を濃縮した母液の再結晶化によって得ることができる。生成物のTLC: RF = 0.23(10%酢酸エチル/ヘキサン、シリカゲル);  $^1\text{H}$  NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ , 2.44(m, 1H, ), 3.09(m, 2H), 3.33(m, 1H), 3.48および3.92(AB-系, 4H,  $J_{AB} = 13.3 \text{ Hz}$ ), 3.52(m, 1H)および7.23(m, 15H);  $[\alpha]_D^{25} + 42.4$ (c 1.45, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); DSC 77.67; 元素分析: C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>ONに対する計算値: C, 83.34; H, 7.60; N, 4.23。実測値: C, 83.43; H, 7.59; N, 4.22。キラル固定相におけるHPLC: シクロボンド(Cyclobond)I SPカラム(250 × 4.6 mm I.D.), 移動相: メタノール/トリエチルアンモニウムアセテート緩衝剤pH 4.2(58:42, v/v), 流速: 0.5 ml/分、0 の温度および230 nmで検出器により検出。保有時間: 11.25分、所望の生成物エナンチオマーの保有時間: 12.5分。

方法 2:

2S-[ビス(フェニルメチル)アミノ]-3-フェニルプロパノールの製造  
L-フェニルアラニノール(176.6 g, 1.168 mol)を、水710 ml中の炭酸カリウム(484.6 g, 3.506 mol)の攪拌溶液に添加した。この混合物を窒素雰囲気下に65 に加熱した。3Aエタノール(305 ml)中のベンジルプロマイド(400 g, 2.339 mol)の溶液を、温度が60 ~ 68 に維持されるような速度で添加した。この2相溶液を65 で55分間攪拌し、次いで激しく攪拌しながら10に冷却させた。この油状生成物は小型粒子に固化した。この生成物を水道水2.0リットルで稀釈し、次いで5分間攪拌して、無機副生成物を溶解させた。この生成物を減圧濾過により分離し、次いでpHが7になるまで水で洗浄した。得られた粗製生成物を一夜にわたり空気乾燥させ、半-乾燥固形物(407 g)を得た。この生成物を酢酸エチル/ヘプタン(1:10容量比)1.1リットルから再結晶させた。この生成物を濾過により分離し(-8 において)、冷たい(-10 )酢酸エチル/ヘプタン(1:10容量比)1.6リットルで洗浄し、次いで空気乾燥させ、2S-[ビス(フェニルメチル)アミノ]-3-フェニルプロパノール339 g(収率: 88%)を得た; 融点: 71.5 ~ 73.0。必要に応じて、追加の生成物を母液から得ることができる。その他の分析学的特徴は方法1に記載のとおり製造された化合物と同一であった。

例 2



2S-[ビス(フェニルメチル)アミノ]-3-フェニルプロパノールの製造

方法 1:

2S-[ビス(フェニルメチル)アミノ]-3-フェニルプロパノール(200 g, 0.604 mol)を、トリエチルアミン(300 ml, 2.15 mol)中に溶解した。この混合物を12 に冷却し、次いでDMSO(1.6リットル)中の三酸化イオウ/ピリジン錯体(380 g, 2.39 mol)の溶液を、温度が8 ~ 17 に維持される速度で

添加した（添加時間：１．０時間）。この溶液を窒素雰囲気下に室温で１．５時間撹拌した。この期間中に、反応はＴＬＣ分析（３３％酢酸エチル／ヘキサン、シリカゲル）により完了した。この反応混合物を冷水で冷却し、次いで冷水（１０～１５）１．６リットルにより４５分間かけて急冷した。生成した溶液を酢酸エチル（２．０リットル）により抽出し、５％クエン酸（２．０リットル）およびブライン（２．２リットル）で洗浄し、 $MgSO_4$ （２８０ｇ）上で乾燥させ、次いで濾過した。溶剤を回転蒸発器上で３５～４０において除去し、次いで減圧下に乾燥させ、２Ｓ－〔ビス（フェニルメチル）アミノ〕－３－フェニルプロパナル１９８．８ｇを淡黄色油状物として得た（９９．９％）。得られた粗製生成物は、精製することなく後続の工程で直接使用するのに十分に純粋であった。この化合物の分析データは公開刊行物と一致した。 $[a]_D^{25} = -92.9^\circ$ （ $c$  10  
1．８７， $CH_2Cl_2$ ）； $^1H$  NMR（４００MHz， $CDCl_3$ ） $\delta$ ，２．９４および３．１５（ＡＢＸ－系，２H， $J_{AB} = 13.9$  Hz， $J_{AX} = 7.3$  Hzおよび $J_{BX} = 6.2$  Hz），３．５６（t，１H，７．１Hz），３．６９および３．８２（ＡＢ－系，４H， $J_{AB} = 13.7$  Hz），７．２５（m，１５H）および９．７２（s，１H）；H R M S： $C_{23}H_{24}ON$ に対する計算値（ $M + 1$ ）：３３０．４５０、実測値：３３０．１８３６。元素分析： $C_{23}H_{23}ON$ に対する計算値：C，８３．８６；H，７．０４；N，４．２５。実測値：C，８３．６４；H，７．４２；N，４．１９。キラル固定相におけるHPLC：（Ｓ，Ｓ）ピルクル－ウエルク（Pirkle－Whelek）－０１カラム（２５０×４．６mm I.D.）、移動相：ヘキサン／イソプロパノール（９９．５：０．５， $v/v$ ）、流速：１．５ml／分、２３０nmでUV検出器により検出。所望の 20  
Ｓ－異性体の保有時間：８．７５分、Ｒ－エナンチオマーの保有時間：１０．６２分。

#### 方法 ２：

ジクロロメタン（２４０ml）中のオキザリルクロライド（８．４ml，０．０９６mol）の溶液を－７４に冷却した。次いで、ジクロロメタン（５０ml）中のDMSO（１２．０ml，０．１５５mol）の溶液を、温度が－７４に維持される速度でゆっくり添加した（添加時間：～１．２５時間）。この混合物を５分間撹拌し、次いでジクロロメタン１００ml中の２Ｓ－〔ビス（フェニルメチル）アミノ〕－３－フェニルプロパノール（０．０７４mol）の溶液を添加した（添加時間：～２０分間、温度：－７５～－６８）。この溶液を窒素雰囲気下に－７８で３５分間撹拌した。トリエチルアミン（４１．２ml，０．２９５mol）を次いで、１０分間かけて添加した（温度：－７８ 30  
～－６８）。これによりアンモニウム塩が沈殿した。この冷たい混合物を３０分間撹拌し、次いで水（２２５ml）を添加した。ジクロロメタン層を水性相から分離し、次いで水、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、次いで濃縮した。この残留物を酢酸エチルおよびヘキサンで希釈し、次いで濾過して、アンモニウム塩をさらに分離した。この濾液を濃縮し、２Ｓ－〔ビス（フェニルメチル）アミノ〕－３－フェニルプロパナルを得た。このアルデヒド生成物は一般に、さらに精製することなく使用される。

#### 方法 ３：

２Ｓ－〔ビス（フェニルメチル）アミノ〕－３－フェニルプロパノール１．０g（３．０mmol）、N－メチルモルホリン０．５３１g（４．５３mmol）、分子篩（４Å） 40  
２．２７gおよびアセトニトリル９．１mlの混合物に、テトラプロピルアンモニウムペルルテネート（TPAP）５３mg（０．１５mmol）を添加した。この混合物を室温で４０分間撹拌し、次いで減圧下に濃縮した。この残留物を酢酸エチル１５ml中に懸濁し、次いでシリカゲルのパッドに通して濾過した。この濾液を減圧下に濃縮し、約５０％の２Ｓ－〔ビス（フェニルメチル）アミノ〕－３－フェニルプロパナルを含有する生成物を淡黄色油状物として得た。

#### 方法 ４：

トルエン９．０ml中の２Ｓ－〔ビス（フェニルメチル）アミノ〕－３－フェニルプロパノール１．０g（３．０２mmol）の溶液に、２，２，６，６－テトラメチル－１－ピペリジニルオキシ、フリーラジカル（TEMPO）４．６９mg（０．０３mmol）、 50

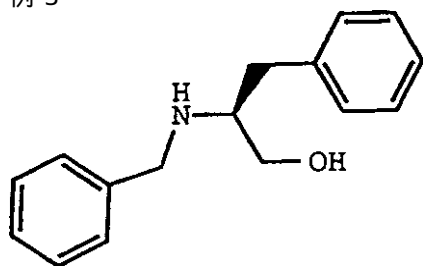
ナトリウムプロマイド 0.32 g (3.11 mmol)、酢酸エチル 9.0 ml および水 1.5 ml を添加した。この混合物を 0 に冷却し、次いで重炭酸ナトリウム 0.735 g (8.75 mmol) および水 8.53 ml を含有する 5% 家庭用漂白剤 2.87 ml の水溶液を 25 分間かけてゆっくり添加した。この混合物を 0 で 60 分間撹拌した。さらに 2 回、漂白剤 (各回 1.44 ml) を添加し、次いで 10 分間撹拌した。この 2 相混合物を分離させた。この水性層を酢酸エチル 20 ml により 2 回抽出した。集めた有機層をカリウムヨウダイド 25 mg および水 (4.0 ml) を含有する溶液 4.0 ml、10% 水性チオ硫酸ナトリウム溶液 20 ml、次いでブライン溶液で洗浄した。この有機溶液を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、次いで減圧下に濃縮し、少量の 2S-[ビス(フェニルメチル)アミノ]-3-フェニルプロパナルを含有する粗製油状物 1.34 g

10

方法 5:

方法 1 に記載の方法と同一の方法に従うが、3.0 当量の三酸化イオウ-ピリジン錯体を使用し、2S-[ビス(フェニルメチル)アミノ]-3-フェニルプロパナルを匹敵する収率で分離した。

例 3



20

N-ベンジル-L-フェニルアラニノールの製造

方法 1:

L-フェニルアラニノール (89.51 g, 0.592 mol) を、不活性雰囲気下にメタノール 375 ml 中に溶解し、氷酢酸 35.52 g (0.592 mol) およびメタノール 50 ml を添加し、次いでメタノール 100 ml 中のベンズアルデヒド 62.83 g (0.592 mol) の溶液を添加した。この混合物を約 15 に冷却し、次いでメタノール 700 ml 中のシアノホウ水素化ナトリウム 134.6 g (2.14 mol) の溶液を、温度を 15 ~ 25 に維持しながら約 40 分間で添加した。この混合物を室温で 18 時間撹拌した。この混合物を減圧下に濃縮し、次いで 2 M 水酸化アンモニウム溶液 1 リットルとエーテル 2 リットルとに分配した。このエーテル層を 1 M 水酸化アンモニウム溶液 1 リットルで、次いで水 500 ml で 2 回、次いでブライン 500 ml で洗浄し、硫酸マグネシウム上で 1 時間乾燥させた。このエーテル層を濾別し、減圧下に濃縮し、粗製固形生成物を酢酸エチル 110 ml およびヘキサン 1.3 リットルから再結晶させ、N-ベンジル-L-フェニルアラニノール 115 g (収率: 81%) を白色固形物として得た。

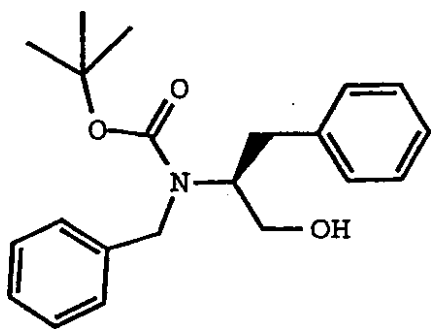
30

方法 2:

L-フェニルアラニノール (5 g, 33 mmol) およびベンズアルデヒド 3.59 g (33.83 mmol) を、パール (Parr) 振盪器において不活性雰囲気下に 3 A エタノール 55 ml 中に溶解し、この混合物を 60 に 2.7 時間温めた。この混合物を約 25 に冷却し、次いでカーボン上 5% プラチナ 0.99 g を添加し、この混合物を 60 psi の水素および 40 で 10 時間水素添加した。触媒を濾別し、生成物を減圧下に濃縮し、この粗製固形生成物をヘプタン 150 ml から再結晶させ、N-ベンジル-L-フェニルアラニノール 3.83 g (収率: 48%) を白色固形物として得た。

40

例 4

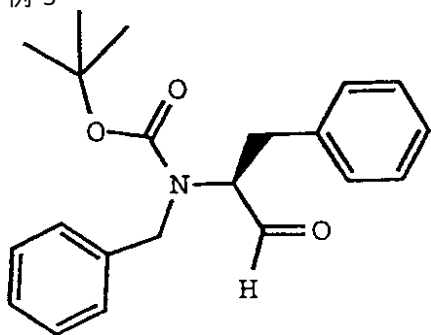


N - ( t e r t - ブトキシカルボニル ) - N - ベンジル - L - フェニルアラニノールの製造 10

N - ベンジル - L - フェニルアラニノール ( 2 . 9 g , 1 2 m m o l ) を、トリエチルアミン 3 m l およびメタノール 2 7 m l 中に溶解し、次いで二炭酸ジ - t e r t - ブチルエステル 5 . 2 5 g ( 2 4 . 1 m m o l ) を添加した。この混合物を 3 5 分間 6 0 に温め、次いで減圧下に濃縮した。この残留物を酢酸エチル 1 5 0 m l に溶解し、次いで冷たい ( 0 ~ 5 ) 稀塩酸 ( p H 2 . 5 ~ 3 ) 1 0 m l で 2 回、水 1 5 m l 、ブライン 1 0 m l で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、次いで減圧下に濃縮した。この粗製油状生成物をシリカゲルクロマトグラフィ ( 溶離溶剤として、酢酸エチル : ヘキサン、1 2 : 3 ) により精製し、無職油状物 3 . 9 8 g ( 収率 : 9 7 % ) を得た。

例 5

20



N - ( t - ブトキシカルボニル ) - N - ベンジル - L - フェニルアラニナルの製造 30

方法 1 :

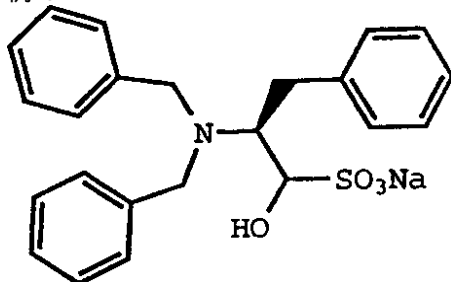
トルエン 2 . 8 m l 中の N - ( t e r t - ブトキシカルボニル ) - N - ベンジル - L - フェニルアラニノール 0 . 3 2 g ( 0 . 9 4 m m o l ) の溶液に、2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - 1 - ピペリジニルオキシ、フリーラジカル ( T E M P O ) 2 . 4 m g ( 0 . 0 1 5 m m o l ) 、ナトリウムプロマイド 0 . 1 g ( 0 . 9 7 m m o l ) 、酢酸エチル 2 . 8 m l および水 0 . 3 4 m l を添加した。この混合物を 0 に冷却し、次いで重炭酸ナトリウム 0 . 2 3 g ( 3 . 0 m l , 2 . 7 3 8 m m o l ) を含有する 5 % 家庭用漂白剤 4 . 2 m l の水性溶液を 3 0 分間かけてゆっくり添加した。この混合物を 0 で 1 0 分間撹拌した。さらに 3 回、追加の漂白剤の添加 ( 各回 0 . 4 m l ) を行い、各添加の後に 1 0 分間撹拌して、出発物質の全部を消費させた。この 2 相混合物を分離させた。この水性層はトルエン 8 m l により 2 回抽出した。集めた有機層をカリウムアイオダイド ( 0 . 0 7 5 g ) 、重硫酸ナトリウム ( 0 . 1 2 5 g ) および水 ( 1 . 1 m l ) を含有する溶液 1 . 2 5 m l 、1 0 % 水性チオ硫酸ナトリウム溶液 1 . 2 5 m l 、p H 7 リン酸塩緩衝液 1 . 2 5 m l およびブライン溶液 1 . 5 m l で洗浄した。この有機溶液を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、次いで減圧下に濃縮し、N - ( t - ブトキシカルボニル ) - N - ベンジル - L - フェニルアラニナル 0 . 3 2 g ( 収率 : 1 0 0 % ) を得た。

方法 2 :

トリエチルアミン 3 . 8 m l ( 2 7 . 2 m m o l ) 中の N - ( t e r t - ブトキシカルボニル ) - N - ベンジル - L - フェニルアラニノール 2 . 3 8 g ( 6 . 9 8 m m o l ) の溶液に、1 0 において、ジメチルスルホキシド 1 7 m l 中の三酸化イオウ - ピリジン錯体 50

4.33 g (27.2 mmol) の溶液を添加した。この混合物を室温まで温め、次いで 1 時間撹拌した。水 (16 ml) を添加し、この混合物を酢酸エチル 20 ml により抽出した。この有機層を 5 % クエン酸 20 ml、水 20 ml、ブライン 20 ml で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで濾過した。この濾液を減圧下に濃縮し、N-(t-ブトキシカルボニル)-N-ベンジル-L-フェニルアラニナル 2.37 g (収率: 100%) を得た。

例 6



10

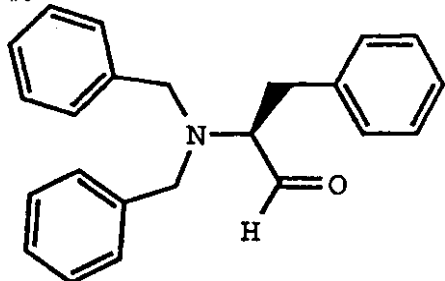
2S-[ビス(フェニルメチル)アミノ]-1-ヒドロキシ-3-フェニルプロピルスルホン酸、ナトリウム塩の製造

-80℃で保存されていた2S-[ビス(フェニルメチル)アミノ]-3-フェニルプロパナルを-80℃からシロップ状になるまで温めた。この50グラム(0.1518 mol)を室温で窒素雰囲気下に酢酸エチル200 mlに溶解した。このアルデヒド溶液に、水200 ml中の重亜硫酸ナトリウム( $\text{NaHSO}_3$ )49.8 g(0.4544 mol)を緩やかな流として添加した。この添加および反応期間中、激しい撹拌を維持した。約1時間後に、酢酸エチル層を分離し、その溶媒を回転蒸発器で減圧下に部分的に除去し、結晶固形物を得た。この酢酸エチル溶液を重亜硫酸ナトリウムと再び組合わせ、次いで酢酸エチルを減圧で除去した。この残留物に、各回25 mlの酢酸エチルを総量75 mlまで添加し、これにより得られた白色固形物を濾過により分離した。この固形物を酢酸エチルで洗浄し、次いで窒素雰囲気下に減圧で乾燥させ、2S-[ビス(フェニルメチル)アミノ]-1-ヒドロキシ-3-フェニルプロピルスルホン酸、ナトリウム塩16グラムを白色固形物として得た。推定構造は、カリウムブロマイドペレットとして燃焼分析および赤外線(IR)スペクトル分析によって確認した。燃焼分析: $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{SNa}$  (433.50)に対する計算値:C=63.73%、H=5.58%、N=3.23%、S=7.40%。実測値:C=65.94%、65.73%、H=6.27%、6.28%、N=3.35%、3.26%、S=8.04%。IRスペクトル中にアルデヒドカルボニル基は存在しなかった。

20

30

例 7



40

2S-[ビス(フェニルメチル)アミノ]-1-ヒドロキシ-3-フェニルプロピルスルホン酸、ナトリウム塩からの2S-[ビス(フェニルメチル)アミノ]-3-フェニルプロパナルの製造

2S-[ビス(フェニルメチル)アミノ]-1-ヒドロキシ-3-フェニルプロピルスルホン酸、ナトリウム塩(5グラム)を、室温で水5 ml中の炭酸カリウム5グラムの水溶液とともに撹拌して処理した。この水性溶液を酢酸エチル50 mlにより1回抽出した。この有機溶剤溶液を集め、減圧で除去した。この残留物をテトラヒドロフラン(THF)

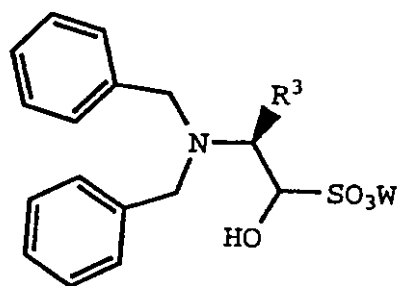
50

に溶解し、コットンフィルタープラグに通して濾過し、次いで溶剤を減圧で除去した。この残留物を再度、THFに溶解し、次いで溶剤を減圧で除去し、2 S - [ビス(フェニルメチル)アミノ] - 3 - フェニルプロパナル 4.1 グラムを無色油状物として得た。この生成物の同定は、室温において 4.6 mm i.d. で長さ 25 cm のホワットマン パーティシル (Whatman Partisil) 5 カラムを用いる高速液体クロマトグラフィー (HPLC) によって確認した。検出は 215 ナノメートルで UV 検出器を用い、かつまた 95 % ヘキサンおよび 5 % tert - ブチルメチルエーテルからなる移動相を 1.0 ml / 分の流速で用いた。試料は 90 % ヘキサン、5 % イソプロパノールおよび 5 % tert - ブチルメチルエーテルで希釈して、カラムに入れた。

例 8

前記例の方法に従い、表 1 ~ 13 に記載の化合物を製造することができる。

表 1



| 番号  | R <sup>3</sup>               | W   |
|-----|------------------------------|-----|
| 1   | イソブチル                        | N a |
| 2   | ブチル                          | N a |
| 3   | s e c -ブチル                   | K   |
| 4   | エチル                          | N a |
| 5   | ベンジル                         | L i |
| 6   | 4 -ヒドロキシフェニルメチル              | N a |
| 7   | ヒドロキシメチル                     | N a |
| 8   | 2 - (メチルチオ) エチル              | K   |
| 9   | 4 - (B O C -アミノ) ブチル         | N a |
| 1 0 | アミノカルボニルメチル                  | L i |
| 1 1 | N - B O C -イミダゾール - 2 -イルメチル | N a |
| 1 2 | 4 -ヒドロキシフェニル                 | N a |
| 1 3 | 水素                           | N a |
| 1 4 | メチル                          | N a |
| 1 5 | 4 -フルオロフェニルメチル               | K   |
| 1 6 | シアノメチル                       | K   |
| 1 7 | ブロモメチル                       | N a |
| 1 8 | トリフルオロメチル                    | L i |
| 1 9 | フェノキシメチル                     | K   |
| 2 0 | フェニルチオメチル                    | N a |
| 2 1 | フェニル                         | L i |

10

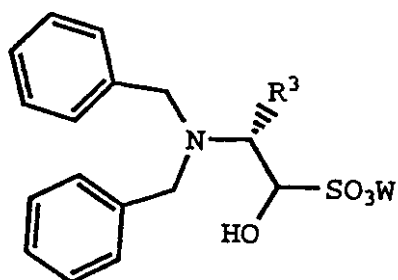
20

30

40

|     |            |    |
|-----|------------|----|
| 2 2 | 4-ピリジル     | K  |
| 2 3 | シクロヘキシル    | Na |
| 2 4 | シクロヘキシルメチル | K  |

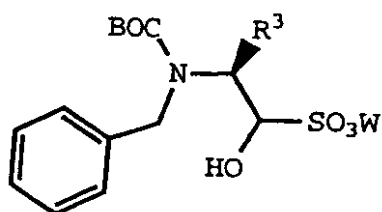
表 2



| 番号 | R <sup>3</sup>       | W  |
|----|----------------------|----|
| 1  | イソブチル                | Na |
| 2  | ブチル                  | Na |
| 3  | sec-ブチル              | K  |
| 4  | エチル                  | Na |
| 5  | ベンジル                 | Li |
| 6  | 4-ヒドロキシフェニルメチル       | Na |
| 7  | ヒドロキシメチル             | Na |
| 8  | 2-(メチルチオ)エチル         | K  |
| 9  | 4-(BOC-アミノ)ブチル       | Na |
| 10 | アミノカルボニルメチル          | Li |
| 11 | N-BOC-イミダゾール-2-イルメチル | Na |
| 12 | 4-ヒドロキシフェニル          | Na |
| 13 | 水素                   | Na |
| 14 | メチル                  | Na |
| 15 | 4-フルオロフェニルメチル        | K  |
| 16 | シアノメチル               | K  |
| 17 | ブロモメチル               | Na |

|    |            |    |
|----|------------|----|
| 18 | トリフルオロメチル  | Li |
| 19 | フェノキシメチル   | K  |
| 20 | フェニルチオメチル  | Na |
| 21 | フェニル       | Li |
| 22 | 4-ピリジル     | K  |
| 23 | シクロヘキシル    | Na |
| 24 | シクロヘキシルメチル | K  |

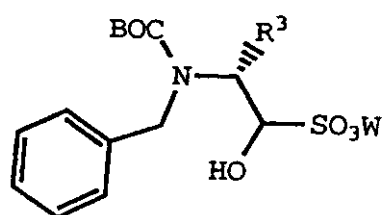
表 3



| 番号 | R <sup>3</sup>       | W  |
|----|----------------------|----|
| 1  | イソブチル                | Na |
| 2  | ブチル                  | Na |
| 3  | sec-ブチル              | K  |
| 4  | エチル                  | Na |
| 5  | ベンジル                 | Li |
| 6  | 4-ヒドロキシフェニルメチル       | Na |
| 7  | ヒドロキシメチル             | Na |
| 8  | 2-(メチルチオ)エチル         | K  |
| 9  | 4-(BOC-アミノ)ブチル       | Na |
| 10 | アミノカルボニルメチル          | Li |
| 11 | N-BOC-イミダゾール-2-イルメチル | Na |
| 12 | 4-ヒドロキシフェニル          | Na |
| 13 | 水素                   | Na |
| 14 | メチル                  | Na |

|    |               |    |
|----|---------------|----|
| 15 | 4-フルオロフェニルメチル | K  |
| 16 | シアノメチル        | K  |
| 17 | ブロモメチル        | Na |
| 18 | トリフルオロメチル     | Li |
| 19 | フェノキシメチル      | K  |
| 20 | フェニルチオメチル     | Na |
| 21 | フェニル          | Li |
| 22 | 4-ピリジル        | K  |
| 23 | シクロヘキシル       | Na |
| 24 | シクロヘキシルメチル    | K  |

表 4



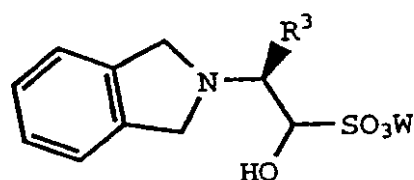
| 番号 | R <sup>3</sup>       | W  |
|----|----------------------|----|
| 1  | イソブチル                | Na |
| 2  | ブチル                  | Na |
| 3  | sec-ブチル              | K  |
| 4  | エチル                  | Na |
| 5  | ベンジル                 | Li |
| 6  | 4-ヒドロキシフェニルメチル       | Na |
| 7  | ヒドロキシメチル             | Na |
| 8  | 2-(メチルチオ)エチル         | K  |
| 9  | 4-(BOC-アミノ)ブチル       | Na |
| 10 | アミノカルボニルメチル          | Li |
| 11 | N-BOC-イミダゾール-2-イルメチル | Na |
| 12 | 4-ヒドロキシフェニル          | Na |

|     |               |     |
|-----|---------------|-----|
| 1 3 | 水素            | N a |
| 1 4 | メチル           | N a |
| 1 5 | 4-フルオロフェニルメチル | K   |
| 1 6 | シアノメチル        | K   |
| 1 7 | ブロモメチル        | N a |
| 1 8 | トリフルオロメチル     | L i |
| 1 9 | フェノキシメチル      | K   |
| 2 0 | フェニルチオメチル     | N a |
| 2 1 | フェニル          | L i |
| 2 2 | 4-ピリジル        | K   |
| 2 3 | シクロヘキシル       | N a |
| 2 4 | シクロヘキシルメチル    | K   |

10

20

表 5



| 番号  | R <sup>3</sup> | W   |
|-----|----------------|-----|
| 1   | イソブチル          | N a |
| 2   | ブチル            | N a |
| 3   | sec-ブチル        | K   |
| 4   | エチル            | N a |
| 5   | ベンジル           | L i |
| 6   | 4-ヒドロキシフェニルメチル | N a |
| 7   | ヒドロキシメチル       | N a |
| 8   | 2-(メチルチオ)エチル   | K   |
| 9   | 4-(BOC-アミノ)ブチル | N a |
| 1 0 | アミノカルボニルメチル    | L i |

30

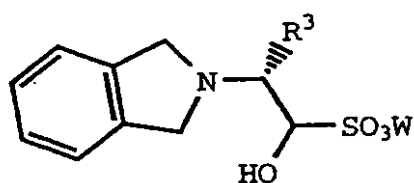
40

|     |                      |    |
|-----|----------------------|----|
| 1 1 | N-BOC-イミダゾール-2-イルメチル | Na |
| 1 2 | 4-ヒドロキシフェニル          | Na |
| 1 3 | 水素                   | Na |
| 1 4 | メチル                  | Na |
| 1 5 | 4-フルオロフェニルメチル        | K  |
| 1 6 | シアノメチル               | K  |
| 1 7 | ブロモメチル               | Na |
| 1 8 | トリフルオロメチル            | Li |
| 1 9 | フェノキシメチル             | K  |
| 2 0 | フェニルチオメチル            | Na |
| 2 1 | フェニル                 | Li |
| 2 2 | 4-ピリジル               | K  |
| 2 3 | シクロヘキシル              | Na |
| 2 4 | シクロヘキシルメチル           | K  |

10

20

表 6



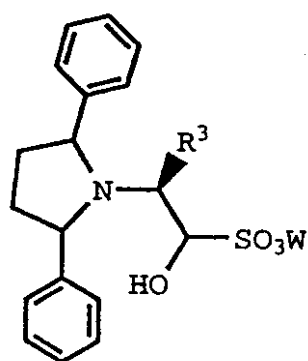
30

| 番号 | R <sup>3</sup> | W  |
|----|----------------|----|
| 1  | イソブチル          | Na |
| 2  | ブチル            | Na |
| 3  | sec-ブチル        | K  |
| 4  | エチル            | Na |
| 5  | ベンジル           | Li |
| 6  | 4-ヒドロキシフェニルメチル | Na |
| 7  | ヒドロキシメチル       | Na |

40

|    |                      |    |
|----|----------------------|----|
| 8  | 2- (メチルチオ) エチル       | K  |
| 9  | 4- (BOC-アミノ) ブチル     | Na |
| 10 | アミノカルボニルメチル          | Li |
| 11 | N-BOC-イミダゾール-2-イルメチル | Na |
| 12 | 4-ヒドロキシフェニル          | Na |
| 13 | 水素                   | Na |
| 14 | メチル                  | Na |
| 15 | 4-フルオロフェニルメチル        | K  |
| 16 | シアノメチル               | K  |
| 17 | ブロモメチル               | Na |
| 18 | トリフルオロメチル            | Li |
| 19 | フェノキシメチル             | K  |
| 20 | フェニルチオメチル            | Na |
| 21 | フェニル                 | Li |
| 22 | 4-ピリジル               | K  |
| 23 | シクロヘキシル              | Na |
| 24 | シクロヘキシルメチル           | K  |

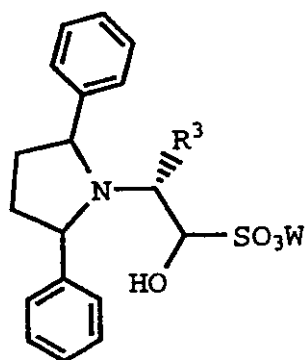
表 7



| 番号 | R <sup>3</sup> | W  |
|----|----------------|----|
| 1  | イソブチル          | Na |
| 2  | ブチル            | Na |

|     |                      |     |    |
|-----|----------------------|-----|----|
| 3   | s e cーブチル            | K   |    |
| 4   | エチル                  | N a |    |
| 5   | ベンジル                 | L i |    |
| 6   | 4ーヒドロキシフェニルメチル       | N a |    |
| 7   | ヒドロキシメチル             | N a |    |
| 8   | 2ー(メチルチオ)エチル         | K   |    |
| 9   | 4ー(BOCーアミノ)ブチル       | N a | 10 |
| 1 0 | アミノカルボニルメチル          | L i |    |
| 1 1 | NーBOCーイミダゾールー2ーイルメチル | N a |    |
| 1 2 | 4ーヒドロキシフェニル          | N a |    |
| 1 3 | 水素                   | N a |    |
| 1 4 | メチル                  | N a |    |
| 1 5 | 4ーフルオロフェニルメチル        | K   | 20 |
| 1 6 | シアノメチル               | K   |    |
| 1 7 | ブロモメチル               | N a |    |
| 1 8 | トリフルオロメチル            | L i |    |
| 1 9 | フェノキシメチル             | K   |    |
| 2 0 | フェニルチオメチル            | N a |    |
| 2 1 | フェニル                 | L i | 30 |
| 2 2 | 4ーピリジル               | K   |    |
| 2 3 | シクロヘキシル              | N a |    |
| 2 4 | シクロヘキシルメチル           | K   |    |

表 8



| 番号 | R <sup>3</sup>       | W  |
|----|----------------------|----|
| 1  | イソブチル                | Na |
| 2  | ブチル                  | Na |
| 3  | sec-ブチル              | K  |
| 4  | エチル                  | Na |
| 5  | ベンジル                 | Li |
| 6  | 4-ヒドロキシフェニルメチル       | Na |
| 7  | ヒドロキシメチル             | Na |
| 8  | 2-(メチルチオ)エチル         | K  |
| 9  | 4-(BOC-アミノ)ブチル       | Na |
| 10 | アミノカルボニルメチル          | Li |
| 11 | N-BOC-イミダゾール-2-イルメチル | Na |
| 12 | 4-ヒドロキシフェニル          | Na |
| 13 | 水素                   | Na |
| 14 | メチル                  | Na |
| 15 | 4-フルオロフェニルメチル        | K  |
| 16 | シアノメチル               | K  |
| 17 | ブロモメチル               | Na |
| 18 | トリフルオロメチル            | Li |
| 19 | フェノキシメチル             | K  |
| 20 | フェニルチオメチル            | Na |

10

20

30

40

|     |            |     |
|-----|------------|-----|
| 2 1 | フェニル       | L i |
| 2 2 | 4-ピリジル     | K   |
| 2 3 | シクロヘキシル    | N a |
| 2 4 | シクロヘキシルメチル | K   |

## 表 9

## エントリー

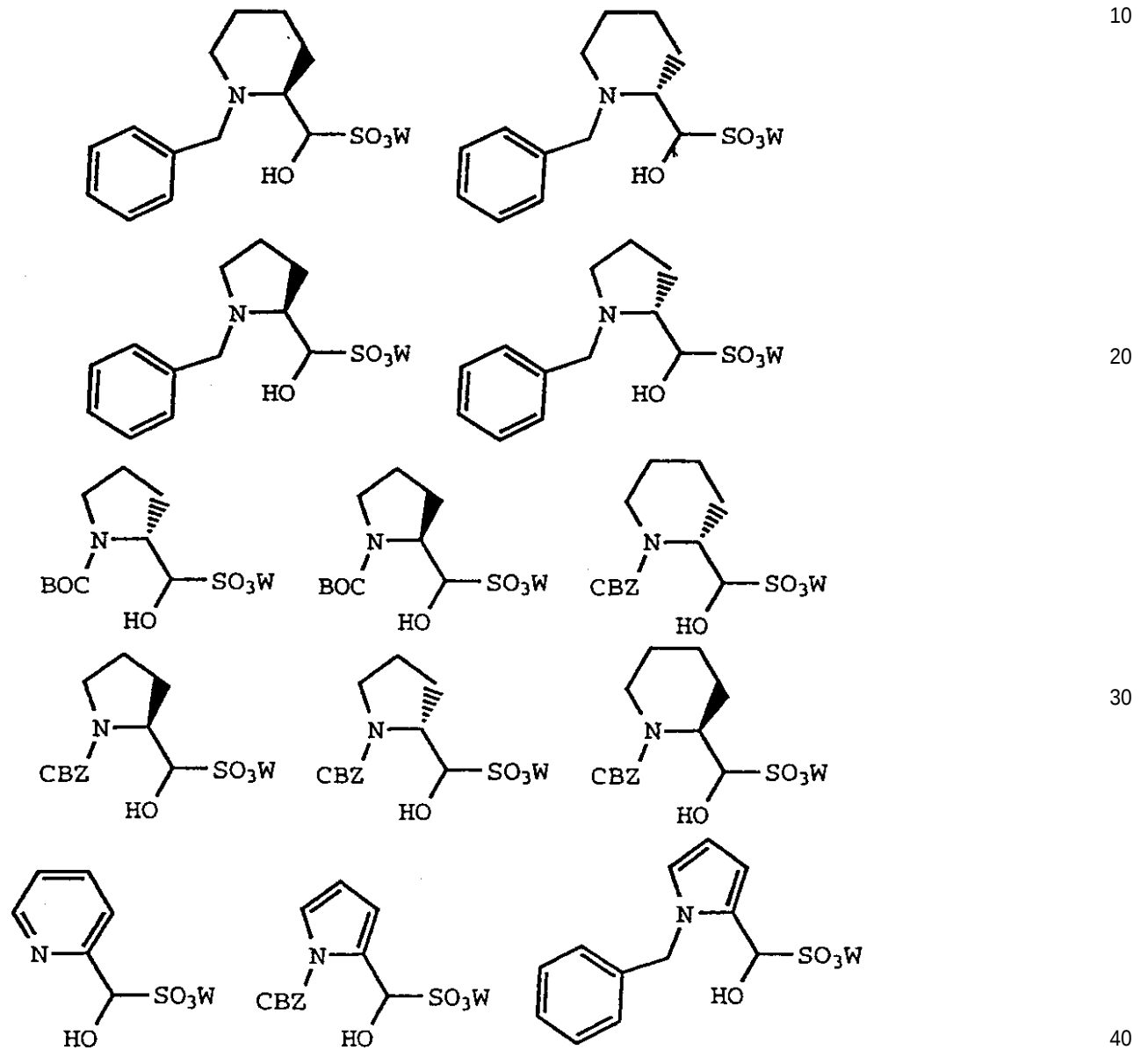
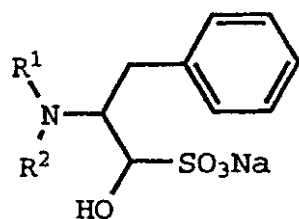


表 10



| 番号 | R <sup>1</sup>                       | R <sup>2</sup> |
|----|--------------------------------------|----------------|
| 1  | メチル                                  | ベンジル           |
| 2  | 2-シクロヘキセニルメチル                        | 2-シクロヘキセニルメチル  |
| 3  | 2-プロペニル                              | 2-プロペニル        |
| 4  | ベンゾイル                                | 水素             |
| 5  | 2-ピリジルメトキシカルボニル                      | 水素             |
| 6  | トリフルオロアセチル                           | 水素             |
| 7  | ジフェニルメチル                             | 2-ナフチルメチル      |
| 8  | イソブチル                                | イソブチル          |
| 9  | エチル                                  | プロペニル          |
| 10 | 2-シクロヘキセニルメチル                        | ベンジル           |
| 11 | アセチル                                 | メチル            |
| 12 | エチル                                  | エチル            |
| 13 | 2-ピリジルメトキシカルボニル                      | ブチル            |
| 14 | ベンジル                                 | シクロヘキシル        |
| 15 | 4-メトキシベンジルオキシ<br>カルボニル               | シクロプロピル        |
| 16 | ベンジルオキシカルボニル                         | フェニル           |
| 17 | 2-ナフチルメチル                            | 4-メトキシフェニル     |
| 18 | 2-テトラヒドロフラノキシ<br>カルボニル               | 水素             |
| 19 | 2-チエニルメトキシカルボニル                      | メチル            |
| 20 | R <sup>1</sup> R <sup>2</sup> N=ピロリル |                |

10

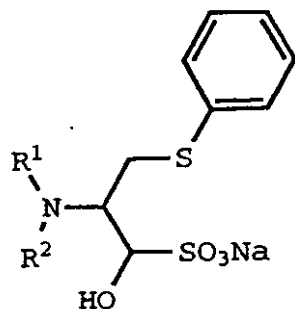
20

30

40

- 2 1  $R^1 R^2 N$ =モルホリニル  
 2 2  $R^1 R^2 N$ =ピペリジニル  
 2 3  $R^1 R^2 N$ =スクシンイミド

表 1 1



| 番号  | $R^1$                  | $R^2$         |
|-----|------------------------|---------------|
| 1   | メチル                    | ベンジル          |
| 2   | 2-シクロヘキセニルメチル          | 2-シクロヘキセニルメチル |
| 3   | 2-プロペニル                | 2-プロペニル       |
| 4   | ベンゾイル                  | 水素            |
| 5   | 2-ピリジルメトキシカルボニル        | 水素            |
| 6   | トリフルオロアセチル             | 水素            |
| 7   | ジフェニルメチル               | 2-ナフチルメチル     |
| 8   | イソブチル                  | イソブチル         |
| 9   | エチル                    | プロペニル         |
| 1 0 | 2-シクロヘキセニルメチル          | ベンジル          |
| 1 1 | アセチル                   | メチル           |
| 1 2 | エチル                    | エチル           |
| 1 3 | 2-ピリジルメトキシカルボニル        | ブチル           |
| 1 4 | ベンジル                   | シクロヘキシル       |
| 1 5 | 4-メトキシベンジルオキシ<br>カルボニル | シクロプロピル       |
| 1 6 | ベンジルオキシカルボニル           | フェニル          |

10

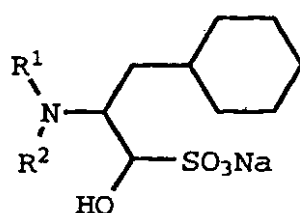
20

30

40

|    |                              |            |
|----|------------------------------|------------|
| 17 | 2-ナフチルメチル                    | 4-メトキシフェニル |
| 18 | 2-テトラヒドロフラノキシ<br>カルボニル       | 水素         |
| 19 | 2-チエニルメトキシカルボニル              | メチル        |
| 20 | $R^1 R^2 N = \text{ピロリル}$    |            |
| 21 | $R^1 R^2 N = \text{モルホリニル}$  |            |
| 22 | $R^1 R^2 N = \text{ピペリジニル}$  |            |
| 23 | $R^1 R^2 N = \text{スクシンイミド}$ |            |

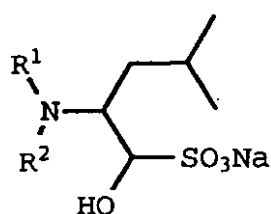
表 12



| 番号 | $R^1$           | $R^2$         |
|----|-----------------|---------------|
| 1  | メチル             | ベンジル          |
| 2  | 2-シクロヘキセニルメチル   | 2-シクロヘキセニルメチル |
| 3  | 2-プロペニル         | 2-プロペニル       |
| 4  | ベンゾイル           | 水素            |
| 5  | 2-ピリジルメトキシカルボニル | 水素            |
| 6  | トリフルオロアセチル      | 水素            |
| 7  | ジフェニルメチル        | 2-ナフチルメチル     |
| 8  | イソブチル           | イソブチル         |
| 9  | エチル             | プロペニル         |
| 10 | 2-シクロヘキセニルメチル   | ベンジル          |
| 11 | アセチル            | メチル           |
| 12 | エチル             | エチル           |
| 13 | 2-ピリジルメトキシカルボニル | ブチル           |
| 14 | ベンジル            | シクロヘキシル       |

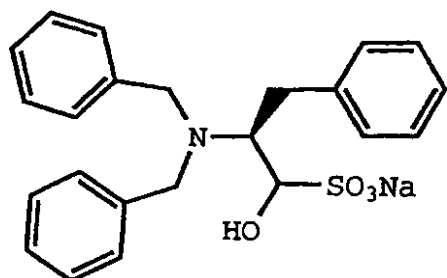
|     |                        |            |
|-----|------------------------|------------|
| 1 5 | 4-メトキシベンジルオキシ<br>カルボニル | シクロプロピル    |
| 1 6 | ベンジルオキシカルボニル           | フェニル       |
| 1 7 | 2-ナフチルメチル              | 4-メトキシフェニル |
| 1 8 | 2-テトラヒドロフラノキシ<br>カルボニル | 水素         |
| 1 9 | 2-チエニルメトキシカルボニル        | メチル        |
| 2 0 | $R^1 R^2 N=$ ピロリル      |            |
| 2 1 | $R^1 R^2 N=$ モルホリニル    |            |
| 2 2 | $R^1 R^2 N=$ ピペリジニル    |            |
| 2 3 | $R^1 R^2 N=$ スクシンイミド   |            |

表 1 3



| 番号  | $R^1$           | $R^2$         |
|-----|-----------------|---------------|
| 1   | メチル             | ベンジル          |
| 2   | 2-シクロヘキセニルメチル   | 2-シクロヘキセニルメチル |
| 3   | 2-プロペニル         | 2-プロペニル       |
| 4   | ベンゾイル           | 水素            |
| 5   | 2-ピリジルメトキシカルボニル | 水素            |
| 6   | トリフルオロアセチル      | 水素            |
| 7   | ジフェニルメチル        | 2-ナフチルメチル     |
| 8   | イソブチル           | イソブチル         |
| 9   | エチル             | プロペニル         |
| 1 0 | 2-シクロヘキセニルメチル   | ベンジル          |
| 1 1 | アセチル            | メチル           |

|     |                              |            |    |
|-----|------------------------------|------------|----|
| 1 2 | エチル                          | エチル        |    |
| 1 3 | 2-ピリジルメトキシカルボニル              | ブチル        |    |
| 1 4 | ベンジル                         | シクロヘキシル    |    |
| 1 5 | 4-メトキシベンジルオキシ<br>カルボニル       | シクロプロピル    |    |
| 1 6 | ベンジルオキシカルボニル                 | フェニル       |    |
| 1 7 | 2-ナフチルメチル                    | 4-メトキシフェニル | 10 |
| 1 8 | 2-テトラヒドロフラノキシ<br>カルボニル       | 水素         |    |
| 1 9 | 2-チエニルメトキシカルボニル              | メチル        |    |
| 2 0 | $R^1 R^2 N = \text{ピロリル}$    |            |    |
| 2 1 | $R^1 R^2 N = \text{モルホリニル}$  |            |    |
| 2 2 | $R^1 R^2 N = \text{ピペリジニル}$  |            | 20 |
| 2 3 | $R^1 R^2 N = \text{スクシンイミド}$ |            |    |



2 S - [ビス(フェニルメチル)アミノ] - 3 - フェニルプロパナルおよび 2 S - [ビス(フェニルメチル)アミノ] - 1 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピルスルホン酸、ナトリウム塩の安定性の測定

2 S - [ビス(フェニルメチル)アミノ] - 1 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピルスルホン酸、ナトリウム塩を、栓をした褐色ガラス瓶内で室温において保存し(「塩試料」)、定期的に、この塩の試料を例 7 の方法によって 2 S - [ビス(フェニルメチル)アミノ] - 3 - フェニルプロパナルに変換した。この実験は 0 日目 ( $t = 0$ )、3 日目 ( $t = 3$ )、6 日目 ( $t = 6$ )、18 日目 ( $t = 18$ ) および 61 日目 ( $t = 61$ ) に純度測定を行いながら 61 日間延長した。この塩の試料を水性炭酸カリウムで処理し、次いで 0 日目に酢酸エチルにより抽出した。酢酸エチルを減圧下に除去し、アルデヒドを得た。このアルデヒドの試料を本安定性測定の  $t = 0$  (1 日目) 対照標準(「アルデヒド試料」として使用した。このアルデヒドの  $t = 0$  試料を次いで、塩の保存試料と並列して、栓をした褐色ガラス瓶内で室温で保存した。この塩の純度を次いで、3 日目 ( $t = 3$ )、8 日目 ( $t = 8$ )、15 日目 ( $t = 15$ ) および 21 日目 ( $t = 21$ ) に測定した。全試料の同定および純度は例 7 の方法によって HPLC により評価した。これらの実験の結果を表 14 に示す。

10

20

30

40

表 14

| 日数<br>(t =) | アルデヒド試料<br>(残留アルデヒド%) | 塩試料<br>(残留アルデヒド%) |
|-------------|-----------------------|-------------------|
| 0           | 9 9                   | 9 9               |
| 3           | 9 4                   | 9 9               |
| 6           | ...                   | 1 0 0             |
| 8           | 6 4                   | ...               |
| 1 5         | 2 3                   | ...               |
| 1 8         | 1 0                   | ...               |
| 2 1         | ...                   | 9 9               |
| 6 1         | ...                   | 9 9               |

10

前記記載は本発明を単に説明するものであって、本発明を記載の化合物に制限しようとするものではない。当業者にとって自明である変更および変化は添付請求の範囲に定義されている本発明の範囲および本質内にあるものとする。前記記載から、当業者は本発明の基本的特徴を容易に想到でき、かつまたその精神および範囲から逸脱することなく、各種用途および条件に適合するように、本発明の種々の変更および修正をなすことができる。

20

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.

F I

|                        |                  |                 |
|------------------------|------------------|-----------------|
| <b>C 0 7 C 303/02</b>  | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 C 303/02  |
| <b>C 0 7 C 309/15</b>  | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 C 309/15  |
| <b>C 0 7 C 309/24</b>  | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 C 309/24  |
| <b>C 0 7 D 207/06</b>  | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 207/06  |
| <b>C 0 7 D 207/08</b>  | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 207/08  |
| <b>C 0 7 D 207/333</b> | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 207/333 |
| <b>C 0 7 D 207/40</b>  | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 207/40  |
| <b>C 0 7 D 209/44</b>  | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 209/44  |
| <b>C 0 7 D 211/24</b>  | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 211/24  |
| <b>C 0 7 D 213/34</b>  | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 213/34  |
| <b>C 0 7 D 213/38</b>  | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 213/38  |
| <b>C 0 7 D 233/64</b>  | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 233/64  |
| <b>C 0 7 D 295/08</b>  | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 295/08  |
| <b>C 0 7 D 307/20</b>  | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 307/20  |
| <b>C 0 7 D 333/16</b>  | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 333/16  |
| <b>C 0 7 D 401/06</b>  | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 401/06  |
| <b>C 0 7 D 403/06</b>  | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 403/06  |

Z

(72)発明者 ヴィークツオレク, ジョセフ, ジェイ.

アメリカ合衆国 6 0 0 1 3 イリノイ州キャリー, サーレイ リッジ 5 0 4

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 特開平 0 6 - 2 7 9 3 7 2 ( J P , A )

特表平 0 7 - 5 0 8 0 4 1 ( J P , A )

特開昭 6 3 - 2 5 8 8 3 8 ( J P , A )

特開平 0 2 - 2 7 0 8 3 5 ( J P , A )

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

C07C309/00

C07C221/00

C07C223/00

C07C269/00

C07C271/00

C07C303/00

C07D207/00

C07D209/00

C07D211/00

C07D213/00

C07D233/00

C07D295/00

C07D307/00

C07D333/00

C07D401/00

C07D403/00

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)