

(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2006-504673

(P2006-504673A)

(43) 公表日 平成18年2月9日(2006.2.9)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 H 15/14 (2006.01)	C O 7 H 15/14 C S P	4 C O 5 7
A 6 1 K 31/7056 (2006.01)	A 6 1 K 31/7056	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/706 (2006.01)	A 6 1 K 31/706	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
	C O 7 M 7:00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 129 頁)		

(21) 出願番号	特願2004-529541 (P2004-529541)	(71) 出願人	504455078
(86) (22) 出願日	平成15年8月15日 (2003.8.15)		バイクロン ファーマシューティカルズ,
(85) 翻訳文提出日	平成17年4月6日 (2005.4.6)		インコーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/025820		アメリカ合衆国 カリフォルニア 945
(87) 国際公開番号	W02004/016632		55, フレモント, アーデンテック
(87) 国際公開日	平成16年2月26日 (2004.2.26)		コート 34790
(31) 優先権主張番号	60/403,770	(74) 代理人	100078282
(32) 優先日	平成14年8月15日 (2002.8.15)		弁理士 山本 秀策
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100062409
			弁理士 安村 高明
		(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 抗菌活性を有するリンコマイシン誘導体

(57) 【要約】

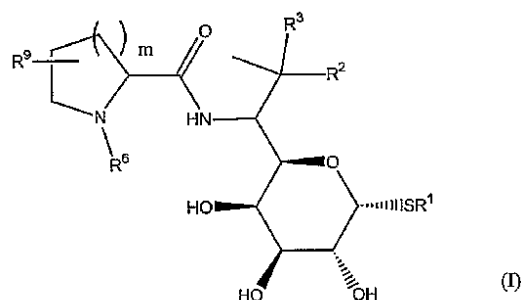
新規リンコマイシン誘導体が開示されている。これらのリンコマイシン誘導体は、抗菌活性を示す。対象発明の化合物は、細菌（グラム陽性菌を含めて）に対して強力な活性を示すので、有用な抗菌剤である。これらの化合物の合成方法および使用方法もまた、開示されている。本発明の化合物、互変異性体、プロドラッグおよび薬学的に受容可能な塩は、細菌、原生動物、真菌および寄生虫に対して活性を有し得る。また、本発明は、薬学的に受容可能な塩と本発明の化合物の1種またはそれ以上の治療有効量とを含有する医薬組成物を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物、およびそれらのプロドラッグ、互変異性体または薬学的に受容可能な塩：

【化 1】



10

ここで：

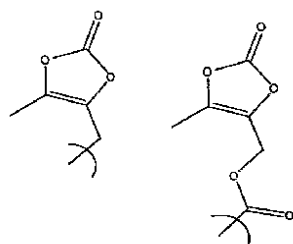
R^1 は、アルキルである；

R^2 および R^3 は、別個に、H、アルキル、ヒドロキシ、フルオロまたはシアノアルキルであるか、または、 R^2 および R^3 の一方は、 $=NOR^7$ であり、そして他方は、存在しないか、または R^2 および R^3 の一方は、 $=CH_2$ であり、そして他方は、存在しないが、但し、 R^2 および R^3 の両方が H になることはない； R^2 および R^3 の一方がフルオロ

20

であるとき、他方は、水素またはヒドロキシではない；そして R^2 および R^3 の一方がヒドロキシであるとき、他方は、フルオロ、水素またはヒドロキシではない； R^6 は、H、アルキル、ヒドロキシアルキル、 $-C(O)O-$ アルキレン-シクロアルキル、 $-C(O)O-$ アルキレン-置換シクロアルキル、 $-C(O)O-$ アルキル、 $-C(O)O-$ 置換アルキル、 $-C(O)O-$ アリール、 $-C(O)O-$ 置換アリール、 $-C(O)O-$ ヘテロアリール、 $-C(O)O-$ 置換ヘテロアリール、 $-[C(O)O]_p-$ アルキレン-複素環、 $-[C(O)O]_p-$ アルキレン-置換複素環からなる群から選択され、ここで、 p は、0 または 1 であるが、但し、 $-C(O)O-$ 置換アルキルは、以下を含まない：

【化 2 - 1】



30

R^7 は、H または アルキル である；

R^9 は、該環内の同一または異なる炭素上で、単一または複数置換できるが、別個に、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシアルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルコキシアルコキシ、置換酸素、置換窒素、ハロゲン、フェニル、置換フェニル、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $-(CH_2)_n-NR^4R^5$ 、 $-アルキレン-R^a$ およびそれらの分枝鎖異性体からなる群から選択され、ここで、 R^a は、モノフルオロフェニルおよびモノクロロフェニルから選択され、ここで、 n は、1 ~ 8 (それらを含めて) の整数であり、そして R^4 および R^5 は、H または アルキル である；そして

40

m は、1 または 2 である；

但し、式 I の化合物は、以下からなる群から選択される生物体の少なくとも 1 種に対して、 $32 \mu g/mL$ 以下の最小阻止濃度を有する：

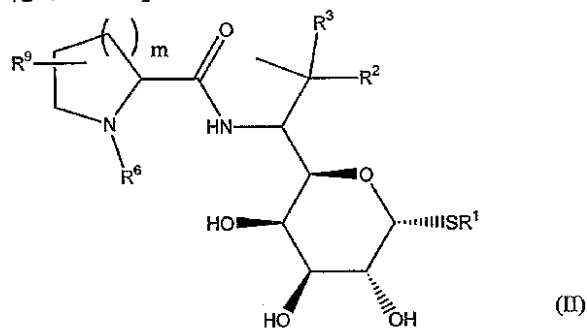
【化 2 - 2】

Streptococcus pneumoniae, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, および *Clostridium difficile*.

【請求項 2】

式 (I I) の化合物、およびそれらのプロドラッグおよび薬学的に受容可能な塩：

【化 3 - 1】



10

ここで：

R^1 は、アルキルである；

20

R^2 および R^3 は、別個に、H、アルキルまたはシアノアルキルであるが、但し、 R^2 および R^3 の両方がHになることはない；

R^6 は、H、アルキルまたはヒドロキシアルキルである；

R^9 は、該環内の同一または異なる炭素上で、単一または複数置換できるが、別個に、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシアルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルコキシアルコキシ、置換酸素、置換窒素、ハロゲン、フェニル、置換フェニル、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $-(CH_2)_n-NR^4R^5$ 、 $-アルキレン-R^a$ およびそれらの分枝鎖異性体からなる群から選択され、ここで、 R^a は、モノフルオロフェニルおよびモノクロロフェニルから選択され、ここで、 n は、1 ~ 8 (それらを含めて) の整数であり、そして R^4 および R^5 は、Hまたはアルキルである；そして

30

m は、1または2である；

但し、式 I I の化合物は、以下からなる群から選択される生物体の少なくとも1種に対して、 $32 \mu g / mL$ 以下の最小阻止濃度を有する：

【化 3 - 2】

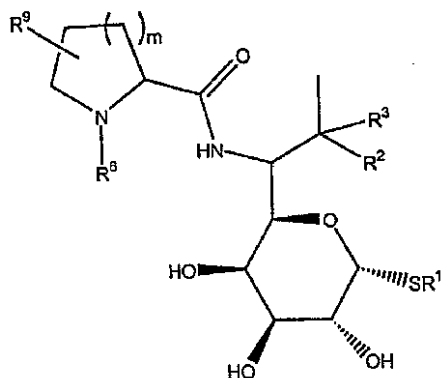
Streptococcus pneumoniae, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, および *Clostridium difficile*.

【請求項 3】

式 (I I I) の化合物、およびそれらのプロドラッグおよび薬学的に受容可能な塩：

40

【化 4 - 1】



(III)

ここで：

R^1 は、アルキルである；

R^2 および R^3 は、フルオロである；

R^6 は、H、アルキルまたはヒドロキシアリルである；

R^9 は、該環内の同一または異なる炭素上で、単一または複数置換できるが、別個に、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシアリル、シクロアリル、置換シクロアリル、アルコキシアリル、置換酸素、置換窒素、ハロゲン、フェニル、置換フェニル、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $-(CH_2)_n-NR^4R^5$ 、 $-アリレン-R^a$ およびそれらの分枝鎖異性体からなる群から選択され、ここで、 R^a は、モノフルオロフェニルおよびモノクロロフェニルから選択され、ここで、 n は、1 ~ 8 (それらを含めて) の整数であり、そして R^4 および R^5 は、H または アルキル である；そして

m は、1 または 2 である；

但し、式 III の化合物は、以下からなる群から選択される生物体の少なくとも 1 種に対して、 $32 \mu g / mL$ 以下の最小阻止濃度を有する：

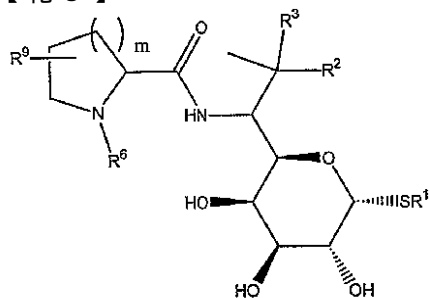
【化 4 - 2】

Streptococcus pneumoniae, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, および *Clostridium difficile*.

【請求項 4】

式 (IV) の化合物、およびそれらのプロドラッグ、互変異性体または薬学的に受容可能な塩：

【化 5】



(IV)

ここで：

R^1 は、アルキルである；

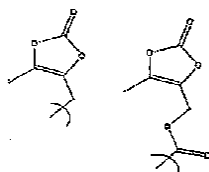
R^2 および R^3 は、別個に、H、アルキル、ヒドロキシ、フルオロまたはシアノアリルであるか、または、 R^2 および R^3 の一方は、 $=NOR^7$ であり、そして他方は、存在

しないか、または R^2 および R^3 の一方は、 $=CH_2$ であり、そして他方は、存在しないが、但し、 R^2 および R^3 の両方が H になることはない； R^2 および R^3 の一方がフルオロであるとき、他方は、水素またはヒドロキシではない；そして R^2 および R^3 の一方がヒドロキシであるとき、他方は、フルオロ、水素またはヒドロキシではない；

R^6 は、 $-C(O)O$ -アルキレン-シクロアルキル、 $-C(O)O$ -アルキレン-置換シクロアルキル、 $-C(O)O$ -アルキル、 $-C(O)O$ -置換アルキル、 $-C(O)O$ -アリール、 $-C(O)O$ -置換アリール、 $-C(O)O$ -ヘテロアリール、 $-C(O)O$ -置換ヘテロアリール、 $-[C(O)O]_p$ -アルキレン-複素環、 $-[C(O)O]_p$ -アルキレン-置換複素環からなる群から選択され、ここで、 p は、0 または 1 であるが、但し、 $-C(O)O$ -置換アルキルは、以下を含まない：

10

【化 6 - 1】



R^7 は、H またはアルキルである；

R^9 は、該環内の同一または異なる炭素上で、単一または複数置換できるが、別個に、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシアルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルコキシアルコキシ、置換酸素、置換窒素、ハロゲン、フェニル、置換フェニル、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $-(CH_2)_n-NR^4R^5$ 、 $-アルキレン-R^a$ およびそれらの分枝鎖異性体からなる群から選択され、ここで、 R^a は、モノフルオロフェニルおよびモノクロロフェニルから選択され、ここで、 n は、1 ~ 8 (それらを含めて) の整数であり、そして R^4 および R^5 は、H またはアルキルである；そして

20

m は、1 または 2 である；

但し、式 I V の化合物は、以下からなる群から選択される生物体の少なくとも 1 種に対して、 $32 \mu g / mL$ 以下の最小阻止濃度を有する：

【化 6 - 2】

Streptococcus pneumoniae,
Staphylococcus aureus, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*,
Enterococcus faecium, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*,
Escherichia coli, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, および
Clostridium difficile.

30

【請求項 5】

R^9 が、H、アルキルまたは置換アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^1 が、メチルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

以下からなる群から選択される、化合物およびそれらのプロドラッグ、互変異性体または薬学的に受容可能な塩：

40

4 - メトキシ - ピペリジン - 2 - カルボン酸 [2 - メチル - 1 - (3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド；

4 - (4 , 4 - ジフルオロ - ブチル) - ピペリジン - 2 - カルボン酸 [2 - メチル - 1 - (3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) プロピル] - アミド；

4 - エチル - ピペリジン - 2 - カルボン酸 [2 - メチル - 1 - (3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド；

50

50

4 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - プロポキシ) - ピペリジン - 2 - カルボン酸 [2 -
メチル - 1 - (3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - 50

ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド ;

4 - イソブチル - ピペリジン - 2 - カルボン酸 [2 - メチル - 1 - (3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド ;

4 - プロピル - ピペリジン - 2 - カルボン酸 [2 , 2 - ジフルオロ - 1 - (3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド ;

4 - フルオロ - 4 - プロピル - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - メチル - 1 - (3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド ;

4 - ブチル - 4 - フルオロ - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - メチル - 1 - (3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド ;

4 - フルオロ - 4 - プロピル - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - ヒドロキシ - 1 - (3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) プロピル] - アミド。

【請求項 8】

薬学的に受容可能な担体と請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物の治療有効量とを含有する、医薬組成物。

【請求項 9】

哺乳動物における微生物感染を治療する方法であって、該哺乳動物に、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物の治療有効量を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 10】

前記化合物が、医薬組成物中で、前記哺乳動物に、経口、非経口、経皮、局所、直腸または鼻内投与される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記化合物が、約 0 . 1 m g / 体重 1 k g / 日 ~ 約 1 0 0 m g / 体重 1 k g / 日の量で投与される、請求項 9 に記載の方法。

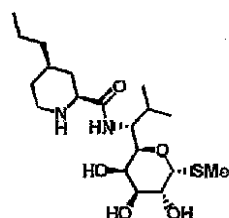
【請求項 12】

前記化合物が、4 - プロピル - ピペリジン - 2 - カルボン酸 [2 - メチル - 1 - (3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミドである、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 13】

以下の構造を有する化合物 :

【化 7】



【請求項 14】

薬学的に受容可能な担体と請求項 13 に記載の化合物の治療有効量とを含有する、医薬組成物。

【請求項 15】

哺乳動物における微生物感染を治療する方法であって、該哺乳動物に、請求項 13 に記載の化合物の治療有効量を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 16】

哺乳動物における微生物感染を治療する方法であって、該哺乳動物に、請求項 14 に記載

10

20

30

40

50

の医薬組成物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 17】

R^2 および R^3 の一方が、水素であり、そして R^2 および R^3 の他方が、メチルである、請求項 1 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、2002年8月15日に出願された米国仮特許出願第60/403,770号（その開示内容は、本明細書中で参考として援用されている）から35 U.S.C. 119(e)に基づいて優先権を主張している。

10

【背景技術】

【0002】

（発明の背景）

（発明の分野）

本発明は、抗菌活性を示すリンコマイシン誘導体に関する。

【0003】

（従来技術）

リンコマイシンは、種々の微生物（特に、グラム陽性菌）の成長に悪影響を与える生合成産物である。リンコマイシンの特徴および調製は、米国特許第3,086,912号で開示されている。リンコマイシンの種々の誘導体（これらもまた、抗菌活性を有する）が調製されている。これらの誘導体には、例えば、クリンダマイシンが挙げられ、これは、米国特許第3,496,163号で記述されている。

20

【0004】

リンコマイシン誘導体は、抗菌薬の発見には、依然として、魅力的な標的である。従って、抗菌活性を有するリンコマイシン誘導体は、潜在的な抗菌剤として、望まれている。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0005】

（発明の要旨）

本発明は、抗菌活性を有するリンコマイシン誘導体を提供する。

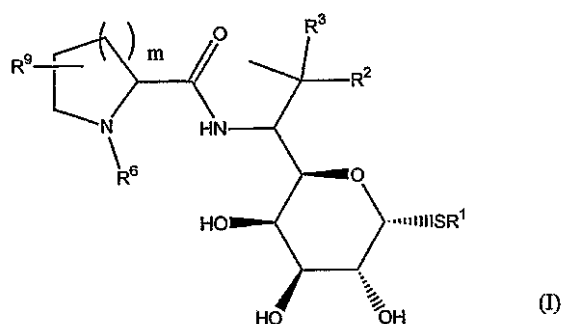
30

【0006】

その組成物局面の1つでは、本発明は、式(I)の化合物、およびそれらのプロドラッグ、互変異性体または薬学的に受容可能な塩に関する：

【0007】

【化8】



40

ここで：

R^1 は、アルキルである；

R^2 および R^3 は、別個に、H、アルキル、ヒドロキシ、フルオロまたはシアノアルキルであるか、または、 R^2 および R^3 の一方は、 $=NOR^7$ であり、そして他方は、存在

50

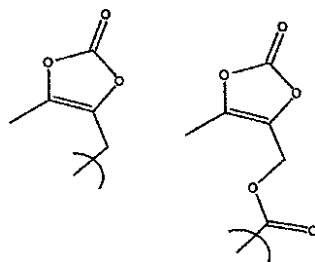
しないか、または R^2 および R^3 の一方は、 $=CH_2$ であり、そして他方は、存在しないが、但し、 R^2 および R^3 の両方が H になることはない； R^2 および R^3 の一方がフルオロであるとき、他方は、水素またはヒドロキシではない；そして R^2 および R^3 の一方がヒドロキシであるとき、他方は、フルオロ、水素またはヒドロキシではない；

R^6 は、H、アルキル、ヒドロキシアルキル、 $-C(O)O$ -アルキレン-シクロアルキル、 $-C(O)O$ -アルキレン-置換シクロアルキル、 $-C(O)O$ -アルキル、 $-C(O)O$ -置換アルキル、 $-C(O)O$ -アリール、 $-C(O)O$ -置換アリール、 $-C(O)O$ -ヘテロアリール、 $-C(O)O$ -置換ヘテロアリール、 $-[C(O)O]_p$ -アルキレン-複素環、 $-[C(O)O]_p$ -アルキレン-置換複素環からなる群から選択され、ここで、 p は、0 または 1 であるが、但し、 $-C(O)O$ -置換アルキルは、以下

10

【0008】

【化9-1】



20

R^7 は、H または アルキル である；

R^9 は、該環内の同一または異なる炭素上で、単一または複数置換できるが、別個に、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシアルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルコキシアルコキシ、置換酸素、置換窒素、ハロゲン、フェニル、置換フェニル、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $-(CH_2)_n-NR$ 、 $-アルキレン-R^a$ およびそれらの分枝鎖異性体からなる群から選択され、ここで、 R^a は、モノフルオロフェニルおよびモノクロロフェニルから選択され、ここで、 n は、1 ~ 8 (それらを含めて) の整数であり、そして R^4 および R^5 は、H または アルキル である；そして

30

m は、1 または 2 である；

但し、式 I の化合物は、以下からなる群から選択される生物体の少なくとも 1 種に対して、 $32 \mu g / mL$ 以下の最小阻止濃度を有する：

【0009】

【化9-2】

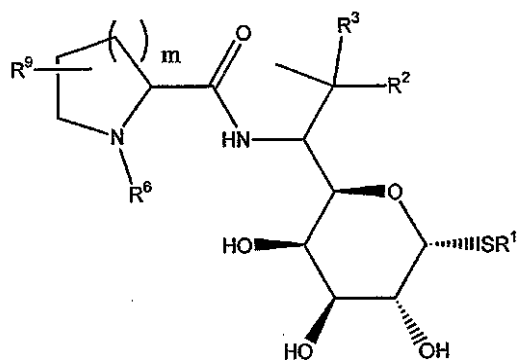
Streptococcus pneumoniae, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, および *Clostridium difficile*.

好ましい実施態様では、本発明は、式 (II) の化合物、およびそれらのプロドラッグ および薬学的に受容可能な塩を提供する：

40

【0010】

【化 1 0 - 1】



(II)

10

ここで：

R^1 は、アルキルである；

R^2 および R^3 は、別個に、H、アルキルまたはシアノアルキルであるが、但し、 R^2 および R^3 の両方がHになることはない；

R^6 は、H、アルキルまたはヒドロキシアルキルである；

R^9 は、該環内の同一または異なる炭素上で、単一または複数置換できるが、別個に、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシアルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルコキシアルコキシ、置換酸素、置換窒素、ハロゲン、フェニル、置換フェニル、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $-(CH_2)_n-NR$ 、 $-アルキレン-R^a$ およびそれらの分枝鎖異性体からなる群から選択され、ここで、 R^a は、モノフルオロフェニルおよびモノクロロフェニルから選択され、ここで、 n は、1～8（それらを含めて）の整数であり、そして R^4 および R^5 は、Hまたはアルキルである；そして

20

m は、1または2である；

但し、式 I の化合物は、以下からなる群から選択される生物体の少なくとも1種に対して、 $32 \mu g / mL$ 以下の最小阻止濃度を有する：

【0011】

【化 1 0 - 2】

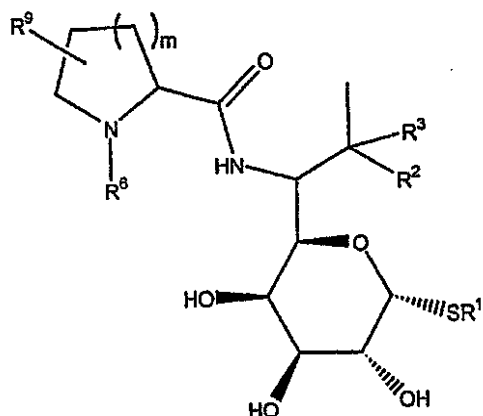
Streptococcus pneumoniae, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, および *Clostridium difficile*.

30

特に好ましい実施態様では、本発明は、式 (III) の化合物、およびそれらのプロドラッグおよび薬学的に受容可能な塩：

【0012】

【化 1 1 - 1】



(III)

ここで：

R^1 は、アルキルである；

R^2 および R^3 は、フルオロである；

R^4 は、H、アルキルまたはヒドロキシアルキルである；

R^5 は、該環内の同一または異なる炭素上で、単一または複数置換できるが、別個に、
水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシアルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルコキシアルコキシ、置換酸素、置換窒素、ハロゲン、フェニル、置換フェニル、
- (CH₂)_n - OH、- (CH₂)_n - NR、- アルキレン - R^a およびそれらの分枝鎖異性体からなる群から選択され、ここで、R^a は、モノフルオロフェニルおよびモノクロロフェニルから選択され、ここで、n は、1 ~ 8 (それらを含めて) の整数であり、
そして R^4 および R^5 は、H またはアルキルである；そして
m は、1 または 2 である；

但し、式 I の化合物は、以下からなる群から選択される生物体の少なくとも 1 種に対して、32 μg / mL 以下の最小阻止濃度を有する：

【0013】

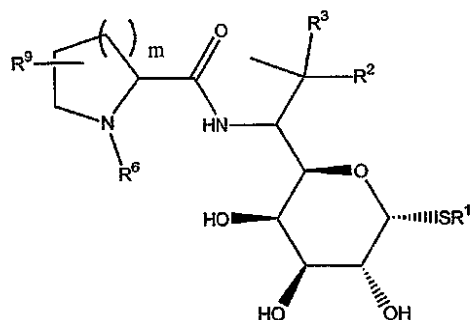
【化 1 1 - 2】

Streptococcus pneumoniae, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, および *Clostridium difficile*.

他の好ましい実施態様では、式 (IV) の化合物、およびそれらのプロドラッグ、互変異性体または薬学的に受容可能な塩：

【0014】

【化 1 2】



(IV)

ここで：

10

20

30

40

50

R^1 は、アルキルである；

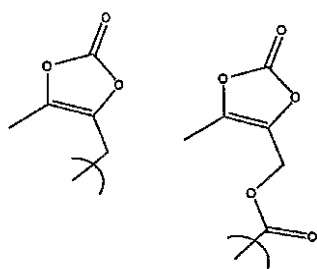
R^2 および R^3 は、別個に、H、アルキル、ヒドロキシ、フルオロまたはシアノアルキルであるか、または、 R^2 および R^3 の一方は、 $=NOR^7$ であり、そして他方は、存在しないか、または R^2 および R^3 の一方は、 $=CH_2$ であり、そして他方は、存在しないが、但し、 R^2 および R^3 の両方がHになることはない； R^2 および R^3 の一方がフルオロであるとき、他方は、水素またはヒドロキシではない；そして R^2 および R^3 の一方がヒドロキシであるとき、他方は、フルオロ、水素またはヒドロキシではない；

R^6 は、 $-C(O)O-$ アルキレン-シクロアルキル、 $-C(O)O-$ アルキレン-置換シクロアルキル、 $-C(O)O-$ アルキル、 $-C(O)O-$ 置換アルキル、 $-C(O)O-$ アリール、 $-C(O)O-$ 置換アリール、 $-C(O)O-$ ヘテロアリール、 $-C(O)O-$ 置換ヘテロアリール、 $-[C(O)O]_p-$ アルキレン-複素環、 $-[C(O)O]_p-$ アルキレン-置換複素環からなる群から選択され、ここで、 p は、0 または 1 であるが、但し、 $-C(O)O-$ 置換アルキルは、以下を含まない：

10

【0015】

【化13-1】



20

R^7 は、Hまたはアルキルである；

R^9 は、該環内の同一または異なる炭素上で、単一または複数置換できるが、別個に、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシアルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルコキシアルコキシ、置換酸素、置換窒素、ハロゲン、フェニル、置換フェニル、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $-(CH_2)_n-NR$ 、 $-アルキレン-R^a$ およびそれらの分枝鎖異性体からなる群から選択され、ここで、 R^a は、モノフルオロフェニルおよびモノクロロフェニルから選択され、ここで、 n は、1～8（それらを含めて）の整数であり、そして R^4 および R^5 は、Hまたはアルキルである；そして

30

m は、1または2である；

但し、式Iの化合物は、以下からなる群から選択される生物体の少なくとも1種に対して、 $32\mu g/mL$ 以下の最小阻止濃度を有する：

【0016】

【化13-2】

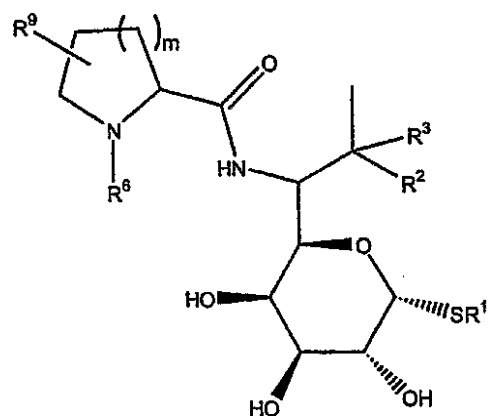
Streptococcus pneumoniae, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, および *Clostridium difficile*.

40

本発明の範囲内のリンコマイシン誘導体には、以下の表Iで示したものが挙げられる：

【0017】

【化 1 4】



10

【 0 0 1 8】

【表 1 - 1】

Ex. #	R¹	R²/R³	R⁶	R⁹*	m
1	メチル	H/ メチル	H	エチル	2
2	メチル	H/ メチル	メチル	プロピル	1
3	メチル	H/シアノメチル	メチル	プロピル	1
4	メチル	ヒドロキシ/メチル	H	エチル	2
5	メチル	H/ヒドロキシイミノ	メチル	プロピル	1
6	メチル	H/メトキシイミノ	メチル	プロピル	1
7	メチル	H/ メチル	H	ブチル	2
8	メチル	H/ メチル	H	ペンチル	1
9	メチル	H/ メチル	H	イソペンチル	1
10	メチル	H/ メチル	H	ペンチル	1
11	メチル	フルオロ /フルオロ	メチル	プロピル	1
12	メチル	フルオロ /フルオロ	H	ペンチル	1

20

30

* 個々の異性体または混合物のいずれかとして R および / または S 異性体を含む。

【 0 0 1 9】

【表 1 - 2】

Ex. #	R ¹	R ² /R ³	R ⁶	R ^{9*}	m
13	メチル	H/メチル	H	2-(4-フルオロフェニル)エチル	1
14	メチル	H/メチル	H	3,3-ジフルオロプロピル	1
15	メチル	H/メチル	H	2-(4-クロロフェニル)エチル	1
16	メチル	H/メチル	H	2,2-ジフルオロベンチル	1
17	メチル	H/メチル	H	プロピル	2
18	メチル	H/メチル	2-ヒドロキシエチル	ペンチル	1
19	メチル	H/メチル	2-メチル-2- ヒドロキシエチル	ペンチル	1
20	メチル	H/メチル	2-メチル-2- ヒドロキシエチル	ペンチル	1
21	メチル	H/メチル	3-ヒドロキシプロピル	n-ペンチル	1
22	メチル	H/メチル	2-ヒドロキシエチル	イソペンチル	1
23	メチル	H/メチル	2-ヒドロキシエチル	3,3-ジフルオロプロピル	1
24	メチル	フルオロ /フルオロ	2-ヒドロキシエチル	ペンチル	1
25	メチル	H/メチル	H	ペンチル	2
26	メチル	H/メチル	H	メトキシ	2
27	メチル	H/メチル	H	1-エチル プロピル	2
28	メチル	H/メチル	H	イソ-プロピル	2
29	メチル	H/メチル	H	ブチル	2
30	メチル	H/メチル	H	シクロヘキシル	2
31	メチル	H/メチル	2-ヒドロキシエチル	エチル	2
32	メチル	H/メチル	2-ヒドロキシエチル	ペンチル	2
33	メチル	H/メチル	2-ヒドロキシエチル	プロピル	2
34	メチル	H/メチル	フルオレニルメチレン オキシカルボニル	プロピル	2
35	メチル	H/メチル	エチキシルカルボニル	プロピル	2
36	メチル	H/メチル	フェノキシカルボニル	プロピル	2
37	メチル	H/メチル	H	4-ジフルオロペンチル	1
38	メチル	H/メチル	H	3-ジフルオロブチル	1
39	メチル	H/メチル	2-ヒドロキシエチル	3-ジフルオロペンチル	1
40	メチル	R ² /R ³ = ビニル	H	ブチル	1
41	メチル	H/メチル	H	3-ジフルオロプロピル	2
42	メチル	H/メチル	H	3-ジフルオロブチル	2
43	メチル	H/メチル	H	5-ジフルオロペンチル	2
44	メチル	H/メチル	H	5-フルオロペンチル	2
45	メチル	H/メチル	H	4-フルオロブチル	2

10

20

30

40

【 0 0 2 0 】

【表 1 - 3】

Ex. #	R ¹	R ² /R ³	R ⁶	R ^{9*}	m
46	メチル	H/メチル	H	3-ヒドロキシ-3-エチルベンチル	2
47	メチル	H/メチル	H	ブトキシ	2
48	メチル	H/メチル	H	ペントキシ	2
49	メチル	H/メチル	H	4-フルオロブトキシ	2
51	メチル	H/メチル	ethyl	エチル	2
52	メチル	H/メチル	H	3-フルオロプロボキシ	2
53	メチル	H/メチル	H	3-トリフルオロプロボキシ	2
54	メチル	H/メチル	H	イソブチル	2
55	メチル	フルオロ/フルオロ	H	プロピル	2
56	メチル	H/メチル	H	フルオロ/プロピル	1
57	メチル	H/メチル	H	フルオロ/ブチル	1
58	メチル	H/ヒドロキシ	H	フルオロ/プロピル	1
59	メチル	H/メチル	H	2-メトキシエトキシ	
60	メチル	H/メチル	H	ブチル	1
61	メチル	H/メチル	H	4-ジフルオロベンチル	2
62	メチル	H/メチル	H	3-フルオロプロピル	2
63	メチル	H/メチル	H	フルオロ/プロピル	2
64	メチル	H/メチル	H	2-フルオロエトキシ	2
65	メチル	H/メチル	H	3-ジフルオロベンチル	1

10

20

30

40

50

下記のように、これらの化合物は、アセトアミド誘導体に基づいて命名されているが、その代わりに、これらの化合物は、1-チオ-L-スレオ-D-ガラクト-オクトピラノシドに基づいて命名できる。本発明の範囲内の具体的な化合物には、以下の化合物、およびそれらのプロドラッグ、互変異性体または薬学的に受容可能な塩が挙げられる：

1 - (4-エチルピペリド-6-イル) - N - { 1 - [3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ)テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロブ - 1 - イル } アセトアミド；

1 - (4-n-プロピル - N - メチルピロリジン - 2 - イル) - N - { 1 - [3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ)テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロブ - 1 - イル } アセトアミド；

1 - (4-n-プロピル - N - メチルピロリジン - 2 - イル) - N - { 1 - [3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ)テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチル - 3 - シアノプロブ - 1 - イル } アセトアミド；

1 - (-4-エチルピペリジル) - N - { 1 - [3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ)テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロブ - 1 - イル } アセトアミド；

1 - (-4-n-プロピル - N - メチルピロリジン - 2 - イル) - N - { 1 - [3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ)テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - ヒドロキシイミノプロブ - 1 - イル } アセトアミド；

1 - (-4-n-プロピル - N - メチルピロリジン - 2 - イル) - N - 1 - [3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ)テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メトキシイミノプロブ - 1 - イル } アセトアミド；

1 - (-3-n-ブチルピペリド-6-イル) - N - { 1 - [3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ)テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロブ - 1 - イ

1 - [4 - (3 , 3 - ジフルオロプロプ - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチ - 1 - イル) メチルピロリジン - 2 - イル] - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6

50

- (メチルチオ)テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロプ - 1 - イル}アセトアミド;
- 1 - [4 - n - ペンチル - N - (2 - ヒドロキシエチ - 1 - イル)メチルピロリジン - 2 - イル] - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ)テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 , 2 - ジフルオロプロプ - 1 - イル}アセトアミド;
- 1 - (4 - n - ペンチルピペリド - 6 - イル) - N - { [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ)テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロプ - 1 - イル}アセトアミド;
- 1 - [4 - (1 - エチルプロプ - 1 - イル)ピペリド - 6 - イル] - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ)テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロプ - 1 - イル}アセトアミド;
- 1 - (4 - イソプロピルピペリド - 6 - イル) - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ)テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロプ - 1 - イル}アセトアミド;
- 1 - (4 - n - ブチルピペリド - 6 - イル) - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ)テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロプ - 1 - イル}アセトアミド;
- 1 - (4 - シクロヘキシルピペリド - 6 - イル) - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ)テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロプ - 1 - イル}アセトアミド;
- 1 - (4 - エチル - N - ヒドロキシエチル - ピペリド - 6 - イル) - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ)テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロプ - 1 - イル}アセトアミド;
- 1 - (4 - n - ペンチル - N - ヒドロキシエチル - ピペリド - 6 - イル) - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ)テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロプ - 1 - イル}アセトアミド;
- 1 - (4 - n - プロピル - N - ヒドロキシエチル - ピペリド - 6 - イル) - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ)テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロプ - 1 - イル}アセトアミド;
- 1 - [4 - n - プロピル - N - (F - m o c) - ピペリド - 6 - イル] - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ)テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロプ - 1 - イル}アセトアミド;
- 1 - [4 - n - プロピル - N - (カルボン酸エチルエステル) - ピペリド - 6 - イル] - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ)テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロプ - 1 - イル}アセトアミド;
- 1 - [4 - n - プロピル - N - (カルボン酸フェニルエステル) - ピペリド - 6 - イル] - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ)テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロプ - 1 - イル}アセトアミド;
- 1 - [4 - (4 , 4 - ジフルオロペン - 1 - イル)メチルピロリジン - 2 - イル] - N - { I - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ)テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロプ - 1 - イル}アセトアミド;
- 1 - [4 - (3 , 3 - ジフルオロブ - 1 - イル)メチルピロリジン - 2 - イル] - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ)テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロプ - 1 - イル}アセトアミド;
- 1 - [4 - (3 , 3 - ジフルオロペン - 1 - イル)メチルピロリジン - 2 - イル] - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ)テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロプ - 1 - イル}アセトアミド;
- 1 - [4 - (3 , 3 - ジフルオロペン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチ - 1 - イル)メチルピロリジン - 2 - イル] - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ)テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロプ - 1 - イル}アセ

トアミド；

1 - (4 - (2 , 2 - ジフルオロエト - 1 - イル) - ピペリド - 6 - イル) - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロブ - 1 - イル } アセトアミド；

1 - (4 - (3 , 3 - ジフルオロプロブ - 1 - イル) ピペリド - 6 - イル) - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロブ - 1 - イル } アセトアミド；

1 - (4 - (5 , 5 - ジフルオロペント - 1 - イル) ピペリド - 6 - イル) - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロブ - 1 - イル } アセトアミド；

1 - (4 - (5 - フルオロペント - 1 - イル) ピペリド - 6 - イル) - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロピル - 1 - イル } アセトアミド；

1 - (4 - (4 - フルオロブト - 1 - イル) ピペリド - 6 - イル) - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロブ - 1 - イル } アセトアミド；

1 - (4 - (3 - エチル - 3 - ヒドロキシペント - 1 - イル) ピペリド - 6 - イル) - N - 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロブ - 1 - イル } アセトアミド；

1 - (4 - ブトキシピペリド - 6 - イル) - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロブ - 1 - イル } アセトアミド；

1 - (4 - ペントキシピペリド - 6 - イル) - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロブ - 1 - イル } アセトアミド；

1 - (4 - (4 - フルオロブトキシ) ピペリド - 6 - イル) - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロブ - 1 - イル } アセトアミド；

1 - [4 - n - ブチルプロブ - 1 - イル) メチルピロリジン - 2 - イル] - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチル - アリル } アセトアミド；

1 - (4 - エチル - N - エチル - ピペリド - 6 - イル) - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロブ - 1 - イル } アセトアミド；

1 - (4 - (3 - フルオロプロボキシ) ピペリド - 6 - イル) - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロブ - 1 - イル } アセトアミド；

1 - (4 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロボキシ) ピペリド - 6 - イル) - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロブ - 1 - イル } アセトアミド；

1 - (4 - イソブチルピペリド - 6 - イル) - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロブ - 1 - イル } アセトアミド；

1 - (4 - n - プロピルピペリド - 6 - イル) - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 , 2 - ジフルオロ - プロブ - 1 - イル } アセトアミド；

1 - [4 - n - プロピル - 4 - フルオロ - メチルピロリジン - 2 - イル] - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロブ - 1 - イル } アセトアミド；

1 - [4 - n - ブチル - 4 - フルオロ - メチルピロリジン - 2 - イル] - N - { 1 - [

10

20

30

40

50

3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ)テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロブ - 1 - イル}アセトアミド;

4 - フルオロ - 4 - プロピル - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - ヒドロキシ - 1 - (3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド;

4 - フルオロ - 4 - プロピル - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - ヒドロキシ - 1 - (3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミド。

【0021】

本明細書中で規定した化合物、互変異性体、プロドラッグおよび薬学的に受容可能な塩は、細菌、原生動物、真菌および寄生虫に対して活性を有し得る。 10

【0022】

他の局面では、本発明は、薬学的に受容可能な塩と本明細書中で規定した化合物の1種またはそれ以上の治療有効量とを含有する医薬組成物を提供する。本発明の医薬組成物は、さらに、1種またはそれ以上の追加抗菌剤を含有し得、それらの1種は、グラム陰性菌に対して活性であり得る。それらの1種はまた、グラム陽性菌に対して活性であり得る。

【0023】

その方法局面の1つでは、本発明は、哺乳動物における微生物感染を治療する方法であって、該方法は、該哺乳動物に、本発明の化合物の治療有効量を投与する工程を包含する。本発明の化合物は、前記哺乳動物に、経口、非経口、経皮、局所、直腸または鼻内投与され得る。 20

【0024】

その方法局面の1つでは、本発明は、哺乳動物における微生物感染を治療する方法であって、該方法は、該哺乳動物に、本発明の化合物を含有する医薬組成物を投与する工程を包含する。本発明の医薬組成物は、さらに、1種またはそれ以上の追加抗菌剤を含有し得、それらの1種は、グラム陰性菌に対して活性であり得る。それらの1種はまた、グラム陽性菌に対して活性であり得る。前記医薬組成物は、前記哺乳動物に、経口、非経口、経皮、局所、直腸または鼻内投与され得る。

【0025】

好ましい実施態様では、前記微生物感染は、グラム陽性感染である。追加実施態様では、前記感染は、グラム陰性感染である。さらに他の実施態様では、前記感染は、放線菌感染、マイコプラズマ感染またはクラミジア感染であり得る。 30

【0026】

さらに他の局面では、本発明は、新規中間体および式(I)、(II)および(III)の化合物を調製する方法を提供する。

【0027】

(発明の詳細な説明)

上記のように、本発明は、抗菌活性(特に、グラム陽性菌活性)を示すリンコマイシン誘導体に関する。しかしながら、本発明をさらに詳細に説明する前に、まず、以下の用語を定義する。 40

【0028】

(定義)

特に明記しない限り、本明細書および請求の範囲で使用する以下の用語は、以下で示した意味を有する:

「アシル」とは、-C(O)R'基を意味し、ここで、R'は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。

【0029】

「アシルオキシ」とは、-C(O)R'基を意味し、ここで、R'は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリー 50

ルである。

【0030】

「アルケニル」とは、2個～8個の炭素原子を有する直鎖不飽和一価炭化水素ラジカルまたは3個～8個の炭素原子を有する分枝不飽和一価炭化水素ラジカルであって、少なくとも1個の二重結合($-C=C-$)を含有するものを意味する。アルケニル基の例には、アリル、ビニル、2-ブテニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0031】

「アルコキシ」とは、「アルキル-O-」基を意味し、これには、一例として、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、iso-プロポキシ、n-ブトキシ、tert-ブトキシ、第二級ブトキシ、n-ペントキシ、n-ヘキソキシ、1,2-ジメチルブトキシなどが挙げられる。

10

【0032】

「アルコシアルコキシ」とは、アルキル-O-アルキレン-O-基を意味し、ここで、アルキルは、本明細書中で定義したとおりである。

【0033】

「アルキル」とは、1個～8個の炭素原子を有する直鎖飽和一価炭化水素ラジカルまたは3個～8個の炭素原子を有する分枝飽和一価炭化水素ラジカルを意味する。アルキル基の例には、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、t-ブチル、n-フェニルなどのような基が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0034】

「アルキレン」とは、1個～8個の炭素原子を有する直鎖二価炭化水素ラジカルまたは3個～8個の炭素原子を有する分枝二価炭化水素ラジカルを意味する。アルキレン基の例には、メチレン、エチレン、2-メチルプロピレンなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0035】

「アルキルチオ」とは、「アルキル-S-」基を意味し、これには、一例として、メチルチオ、ブチルチオなどが挙げられる。

【0036】

「アルキニル」とは、2個～8個の炭素原子を有する直鎖一価炭化水素ラジカルまたは3個～8個の炭素原子を有する分枝一価炭化水素ラジカルであって、少なくとも1個の三重結合($-C\equiv C-$)を含有するものを意味する。アルキニル基の例には、エチニル、プロピニル、2-ブチニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0037】

「アミノ」または「置換窒素」とは、「 $-NR_aR_b$ 」基を意味し、ここで、 R_a および R_b は、別個に、H、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。

【0038】

「アミノカルボキシアルキル」とは、「 $-R_cC(O)NR_aR_b$ 」基を意味し、ここで、 R_c は、上で定義したアルキレンであり、そして R_a および R_b は、上で定義したとおりである。

40

【0039】

「アリール」とは、6個～14個の環原子を有する一価の単環式または二環式芳香族炭素環基を意味する。例には、フェニル、ナフチルおよびアントリルが挙げられるが、これらに限定されない。このアリール環は、必要に応じて、5員、6員または7員の単環式非芳香環に縮合され得、この環は、必要に応じて、1個または2個のヘテロ原子を含有し、これらのヘテロ原子は、別個に、酸素、窒素またはイオウから選択され、残りの環原子は、Cであり、ここで、1個または2個のCは、必要に応じて、カルボニルで置き換えられている。縮合環を有する代表的なアリール基には、2,5-ジヒドロ-ベンゾ[b]オキ

50

セピニル、2, 3 - ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキサニル、クロマニル、イソクロマニル、2, 3 - ジヒドロベンゾフラニル、1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラニル、ベンゾ [1, 3] ジオキサニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニル、2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドリル、2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドリル、ベンズイミダゾール - 2 - オニル、2 - H - ベンゾキサゾール - 2 - オニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0040】

「カルボニル」とは、「C (O)」基を意味する。

【0041】

「カルボキシ」とは、「C (O) O」基を意味する。

10

【0042】

「シアノアルキル」とは、1個またはそれ以上のシアノ (- C N) 基で置換したアルキル基 (ここで、アルキルは、上で定義したとおりである) を意味するが、但し、もし、2個のシアノ基が存在しているなら、それらは、両方共に同じ炭素上になることはない。シアノアルキル基の例には、例えば、シアノメチル、2 - シアノエチル、2 - シアノプロピルなどが挙げられる。

【0043】

「シクロアルキル」とは、単一または複数の環を有する3個 ~ 20個の炭素原子の環状アルキル基を意味し、これには、一例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロオクチル、アダマンタニルなどが挙げられる。本発明のシクロアルキル基には、また、縮合した多環式の環も挙げられ、ここで、その多環式の環内の1個またはそれ以上の環は、その構造の核または骨格への結合点が非芳香環上にある限り (例えば、フルオレニル)、芳香族である。

20

【0044】

「シクロアルキルアルキル」とは、- R_c R_d 基を意味し、ここで、R_c は、アルキレン基であり、そして R_d は、シクロアルキル基であり、これらは、上で定義されている。例には、シクロプロピルメチレン、シクロヘキシルエチレンなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0045】

「ハロ」または「ハロゲン」とは、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを意味する。

30

【0046】

「ハロアルキル」とは、1個またはそれ以上 (好ましくは、1個 ~ 6個) の同一または異なるハロゲン原子で置換したアルキル (ここで、アルキルは、上で定義したとおりである) を意味する。ハロアルキル基の例には、トリフルオロメチル、3 - フルオロプロピル、2, 2 - ジクロロエチルが挙げられる。

【0047】

「ヘテロアリール」とは、5個 ~ 10個の環原子を有する一価の単環式または二環式芳香族ラジカルを意味し、この環は、1個、2個または3個の環ヘテロ原子を含有し、残りの環原子は、Cである。代表例には、チエニル、ベンゾチエニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キノリニル、キノキサリニル、イミダゾリル、フラニル、ベンゾフラニル、チアゾリル、イソキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイミダゾリル、トリアゾリル、ピラゾリル、ピロリル、インドリル、2 - ピリドニル、4 - ピリドニル、N - アルキル - 2 - ピリドニル、ピラジノニル、ピリダジノニル、オキサゾロニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0048】

「ヘテロ環」または「複素環」とは、単一環または複数の縮合環を有する飽和または不飽和基を意味し、これは、その環内に、1個 ~ 10個の炭素原子および1個 ~ 4個のヘテロ原子を有し、これらのヘテロ原子は、窒素、イオウまたは酸素からなる群から選択され、ここで、縮合環系では、それらの環の1個またはそれ以上は、アリールまたはヘテロア

50

リールであり得、これらは、本明細書中で定義されている。複素環およびヘテロアリールの例には、アゼチジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、ジヒドロインドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチルピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナントロリン、イソチアゾール、フェナジン、イソオキサゾール、フェノキサジン、フェノチアジン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ペペリジン、ペペラジン、インドリン、フタルイミド、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン、チアゾール、チアゾリジン、チオフェン、ベンゾ [b] チオフェン、モルホリニル、チオモルホリニル（これはまた、チアモルホリニルとも呼ばれる）、ペペリジニル、ピロリジン、テトラヒドロフラニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【 0 0 4 9 】

「複素環」は、必要に応じて、以下からなる群から選択される 1 個 ~ 3 個の置換基で置換され得る：アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、アルコキシ、アシルオキシ、アミノ、ヒドロキシル、カルボキシ、シアノ、オキソ、ニトロおよびアルキルチオ（これらは、本明細書中で定義されている）。

【 0 0 5 0 】

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」とは、- O H 基を意味する。

【 0 0 5 1 】

「ヒドロキシアルキル」とは、1 個またはそれ以上の - O H 基で置換したアルキル（ここで、アルキルは、上で定義したとおりである）を意味するが、但し、もし、2 個の水酸基が存在しているなら、それらは、両方とも同一炭素原子上にあることはない。ヒドロキシアルキル基の例には、例えば、ヒドロキシメチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシプロピルなどが挙げられる。

20

【 0 0 5 2 】

「哺乳動物」との用語は、ヒト、家畜およびペットを含めた全ての哺乳動物を意味する。

【 0 0 5 3 】

「任意の」または「必要に応じて」とは、引き続いて記述された事象または状況が起こり得るが起これなくともよいこと、およびこの記述が、該事象が起こる場合および該事象が起これない場合を含むことを意味する。例えば、「アルキル基が必要に応じて一置換または二置換したアリール基」とは、そのアルキル基が存在し得るが存在しなくてもよいこと、その記述が、アリール基がアルキル基で一置換または二置換されている場合およびアリール基がアルキル基で置換されていない場合を含むことを意味する。

30

【 0 0 5 4 】

「薬学的に受容可能な担体」とは、一般に、安全かつ非毒性であり、生物学的またはそれ以外のいずれでも有害ではない医薬組成物を調製する際に有用な担体を意味し、これには、ヒトの医薬品用途だけでなく獣医学用途にも許容できる担体が挙げられる。本明細書および請求の範囲で使用される「薬学的に受容可能な担体」には、1 種またはそれ以上のこのような担体が含まれる。

40

【 0 0 5 5 】

化合物の「薬学的に受容可能な塩」とは、薬学的に受容可能であって親化合物の所望の薬理活性を有する塩を意味する。このような塩には、以下が挙げられるが、これらに限定されない：

（1）酸付加塩であって、これらは、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸など）で形成されるか、または有機酸（例えば、酢酸、プロピオン酸、ヘキサノ酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3 - （4 - ヒドロキシベンゾイル）安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン

50

酸、1,2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、ショウノウスルホン酸、4-メチルピシクロ[2.2.2]オクト-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプタン酸、4,4'-メチレンビス-(3-ヒドロキシ-2-エン-1-カルボン酸)、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、第三級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸など)で形成される;または

(2)親化合物中に存在している酢酸プロトンが金属イオン(例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオンまたはアルミニウムイオン)で置き換えられているか、または有機塩基(例えば、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N-メチルグルカミンなど)と配位しているときに形成される塩。

10

【0056】

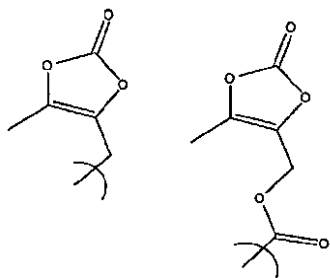
「プロドラッグ」とは、このようなプロドラッグを哺乳動物被験体に投与したとき、インビボで対象発明の化合物に従って活性親薬剤を放出する任意の化合物を意味する。対象発明の化合物のプロドラッグは、それらを変性することによって開裂して親化合物をインビボで放出し得るような様式で、対象発明の化合物で存在している官能基を変性することにより、調製される。プロドラッグには、対象発明の化合物が挙げられ、ここで、対象発明の化合物中の水酸基、アミノ基またはスルフヒドリル基は、インビボで開裂されてそれぞれ遊離の水酸基、アミノ基またはスルフヒドリル基を再生し得る任意の基に結合される。プロドラッグの例には、対象発明の化合物中のヒドロキシ官能基の $C_1 \sim C_{10}$ エステル(例えば、酢酸エステル、ギ酸エステルおよび安息香酸エステル誘導体)、カーバメート(例えば、N,N-ジメチルアミノカルボニル)などが挙げられるが、これらに限定されない。具体的な例には、 $-C(O)O-$ アルキレン-シクロアルキル、 $-C(O)O-$ アルキレン-置換シクロアルキル、 $-C(O)O-$ アルキル、 $-C(O)O-$ 置換アルキル、 $-C(O)O-$ アリール、 $-C(O)O-$ 置換アリール、 $-C(O)O-$ ヘテロアリール、 $-C(O)O-$ 置換ヘテロアリール、 $-[C(O)O]_p-$ アルキレン-複素環、 $-[C(O)O]_p-$ アルキレン-置換複素環が挙げられ、ここで、pは、0または1であるが、但し、 $-C(O)O-$ 置換アルキルは、以下を含まない:

20

【0057】

【化15】

30



「置換アルキル」とは、その水素原子の1個またはそれ以上をハロゲン(すなわち、Cl、Br、FまたはI)、酸素、ヒドロキシ、アミン(第一級)、アミン(第二級-上記アルキルで置換したアルキル)、アミン(第三級-上記アルキルで置換したアルキル)、イオウ、 $-SH$ またはフェニルで置き換えたアルキル基(これは、上で定義した)を意味する。置換アルキル基の例には、1-フルオロエチル、1-クロロエチル、2-フルオロエチル、2-クロロエチル、1-プロモプロピル、2-ヨードプロピル、1-クロロブチル、4-フルオロブチルおよび4-クロロブチルが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0058】

「置換アリール」とは、1個またはそれ以上の置換基、好ましくは、1個~3個の置換基で置換したアリール環を意味し、この置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、アルコキシ、アシルオキシ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、

50

アルキルチオおよびチオアルキルからなる群から選択される。このアリール環は、必要に応じて、縮合され得、5員、6員または7員の単環式の非芳香環を形成し、この環は、1個または2個のヘテロ原子を含有し、このヘテロ原子は、酸素も、窒素またはイオウから選択され、残りの環原子は、炭素であり、この場合、1個または2個の炭素原子は、必要に応じて、カルボニルで置き換えられている。

【0059】

「置換シクロアルキル」とは、アルキル基で置換したシクロアルキルを意味し、ここで、アルキルは、上で定義したとおりであるか、または置換アルキルについて上で定義した基である。代表的な例には、2-シクロプロピルエチル、3-シクロブチルプロピル、4-シクロペンチルブチル、4-シクロヘキシルブチルなどが挙げられるが、これらに限定

10

【0060】

「置換ヘテロアリール」とは、1個またはそれ以上の置換基、好ましくは、1個～3個の置換基で置換したヘテロアリール環（ここで、ヘテロアリールは、上で定義したとおりである）を意味し、この置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、アルコキシ、アシルオキシ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、アルキルチオおよびチオアルキルからなる群から選択され、ここで、該置換基は、本明細書中で定義したとおりである。

【0061】

「置換酸素」とは、「-O-R^d」基を意味し、ここで、R^dは、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールであり、ここで、該置換基は、上で定義したとおりである。

20

【0062】

「置換フェニル」とは、その水素原子の1個またはそれ以上をハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、アミン（第一級、第二級および第三級であって、後者の2種は、アルキルで置換されている）、-SHおよびフェニルで置き換えたフェニル環を意味する。代表的な例には、p-プロモフェニル、m-ヨードフェニル、o-クロロフェニル、p-エチルフェニル、m-プロピルフェニル、o-メチルフェニルおよびp-オクチルフェニルが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0063】

「チオアルキル」とは、1個またはそれ以上の-SH基で置換したアルキル（ここで、アルキルは、上で定義したとおりである）を意味するが、但し、もし、2個の水酸基が存在しているなら、それらは、両方共に同じ炭素原子上にあることはない。チオアルキルの例には、例えば、チオメチル、2-チオエチル、2-チオプロピルなどが挙げられる。

【0064】

「治療有効量」とは、疾患を治療するために哺乳動物に投与したときに、その疾患に対してこのような治療を達成するのに十分な化合物または組成物の量を意味する。この「治療有効量」は、その化合物または組成物、疾患およびその重症度、および治療する哺乳動物の年齢、体重などに依存して、変わる。

40

【0065】

疾患を「治療する」または「治療」とは、以下が挙げられる：

(1) その疾患を予防すること、すなわち、疾患に晒され得るか感染し易いが疾患の症状を経験していないか示していない哺乳動物において、その疾患の臨床症状が発症させないようにすること；

(2) その疾患を阻止すること、すなわち、疾患またはその臨床症状の発症を抑えるか少なくすること；または

(3) その疾患を軽減すること、すなわち、疾患またはその臨床症状の退行を引き起こすこと。

【0066】

50

「互変異性体」とは、水素原子が移動して2種またはそれ以上の構造を生じる異性体を意味する。

【0067】

本発明の化合物は、一般に、IUPACまたはCAS命名法体系に従って、命名される。当業者に周知の略語は、使用され得る（例えば、「Ph」は、フェニルであり、「Me」は、メチルであり、「Et」は、エチルであり、「Bn」は、ベンジルであり、「h」は、時間であり、そして「rt」は、室温である）。

【0068】

（一般的な合成スキーム）

本発明の化合物は、以下で示した反応スキームで描写された方法により、製造できる。

10

【0069】

これらの化合物を調製する際に使用される出発物質および試薬は、業者（例えば、Toronto Research Chemicals (North York, ON Canada), Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA), Bachem (Torrance, California, USA), Emka-Chemie, or Sigma (St. Louis, Missouri, USA)）から入手できるか、以下のような参考文献で示された手順に従って、当業者に公知の方法により、調製されるか、いずれかである：Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-15 (John Wiley and Sons, 1991), Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989), Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4th Edition) および Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)。これらのスキームは、単に、本発明の化合物が合成できる一部の方法の例示にすぎず、これらのスキームに対して種々の改良を行うことができ、それらは、本開示を参照して、当業者に示唆される。

20

30

【0070】

当業者に明らかなように、ある種の官能基が望ましくない反応を受けるのを防止するために、通常の保護基が必要であり得る。種々の官能基に適当な保護基だけでなく、特定の官能基を保護し脱保護するのに適当な条件は、当該技術分野で周知である。例えば、T. W. Greene and G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, Second Edition, Wiley, New York, 1991 およびそこで引用された参考文献には、多数の保護基が記述されている。

【0071】

その反応の出発物質および中間体は、もし望ましいなら、通常の技術（これには、濾過、蒸留、結晶化、クロマトグラフィーなどが挙げられるが、これらに限定されない）を使用して、単離され精製され得る。このような物質は、通常的手段（これには、物理的定数およびスペクトルデータが含まれる）を使用して、特徴付けられ得る。

40

【0072】

本発明の化合物は、典型的には、1個またはそれ以上のキラル中心を含む。従って、もし望ましいなら、このような化合物は、純粋な立体異性体として、調製または単離できる。全てのこのような立体異性体（およびそれに富んだ混合物）は、特に明記しない限り、本発明の範囲内である。純粋な立体異性体（またはそれに富んだ混合物）は、例えば、当該技術分野で周知の光学活性の出発物質または立体選択的試薬を使用して、調製され得る。あるいは、このような化合物のラセミ混合物は、例えば、キラルカラムクロマトグラフ

50

イー、キラル分割剤などを使用して、分離できる。

【0073】

(式(I)の化合物の調製)

一般に、本発明の式(I)の化合物を調製するために、適当に7-置換したリンコサミン中間体および適当に置換したピロリジニルまたはピペリジルカルボン酸を、反応条件下にて、好ましくは、不活性有機溶媒中で、カップリング試薬および有機塩基の存在下にて、縮合する。この反応は、任意数の公知のカップリング試薬(例えば、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(HOBT)、カルボジイミド、クロロギ酸イソブチル、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)など)を使って、実行できる。適当な有機塩基には、ジイソプロピルエチルアミン(DIEA)、トリエチルアミン(TEA)、ピリジン、N-メチルモルホリンなどが挙げられる。使用できる適当な不活性有機溶媒には、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジクロロメタンなどが挙げられる。この反応物は、典型的には、約0~約50の範囲の温度で、リンコサミンに対して過剰のカルボン酸を使用して、縮合される。この反応は、完結まで継続され、これは、典型的には、約2~12時間起こる。

10

【0074】

本明細書中で定義したように(すなわち、 R^2/R^3)、適当に7-置換したリンコサミン中間体は、メチル6-アミノ-6,8-ジデオキシ-1-チオ-エリトロ-D-ガラクト-オクトピラノシド(これは、Hoeksema, ら、Journal of the American Chemical Society, 1967, 89 2448-2452で記述されているようにして、調製できる)から、当業者に周知の方法により、合成される。7-置換リンコサミン中間体の具体的な合成は、スキーム1~5にて、以下で示す。

20

【0075】

本明細書中で定義したように(すなわち、 R^9)、適当に置換したピロリジニルまたはピペリジルカルボン酸中間体もまた、プロリンおよびピリジンから、当業者に周知の方法により、合成される。本発明のカルボン酸中間体の合成で使用するプロリンおよびピリジンには、例えば、4-オキソプロリンおよび4-置換ピリジンが挙げられる。この合成で使用するプロリンおよびピリジンは、AldrichおよびSigmaのような業者から市販されている。あるいは、これらのプロリンおよびピリジンは、当業者に周知の方法により、調製できる。適当に置換したピロリジニルまたはピペリジルカルボン酸中間体の具体的な合成は、スキーム6~10にて、以下で示す。

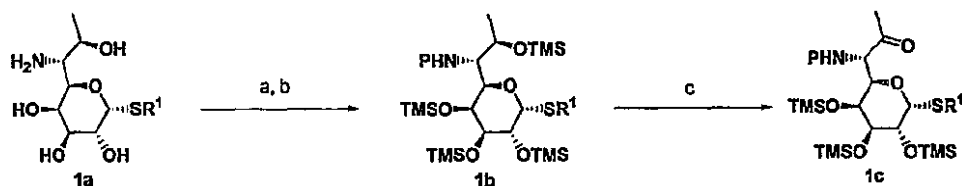
30

【0076】

以下のスキーム1は、1cのリンコサミン中間体の一般的な合成を図示しており、ここで、Pは、N-保護基(好ましくは、CbzまたはBocのいずれか)であり、そして R^1 は、式(I)について定義したとおりである。

【0077】

【化16】



40

(スキーム1; リンコサミン中間体1cの一般的な合成)

(a) N-保護(Boc, Cbz); (b) O-シリル保護(TMS); (c) Swern酸化。

【0078】

スキーム1で示すように、Hoeksema, ら、Journal of the A

50

merican Chemical Society, 1967, 89 2448-2452で記述されているようにして、メチル6-アミノ-6,8-ジデオキシ-1-チオ-エリトロ- -D-ガラクト-オクトピラノシド1aを調製する。次いで、生成物1aのアミノ官能基およびヒドロキシ官能基を、適当な保護基で保護する。適当なN-保護基は、二炭酸ジ-t-ブチル、N-(ベンジルオキシカルボニルオキシ)スクシンイミドなどを加えることにより、形成できる。これらの水酸基は、適当な有機塩基(例えば、トリエチルアミン(TEA))の存在下にて、N,O-ビス(トリメチルシリル)トリフルオロアセトアミドと反応させるか、または適当な有機塩基(例えば、トリエチルアミン)の存在下にて、塩化トリメチルシリルと反応させるか、いずれかにより、トリメチルシリル(TMS)に変換できる。このN-保護は、典型的には、このO-保護の前に、達成される。溶媒を蒸発させた後に粗生成物をシリカゲルでクロマトグラフィーにかけると、保護した生成物1bが得られる。

10

【0079】

1bの7-O-トリメチルシリル基を化学選択的に脱保護し、そして酸化して、7-ケト-リンコサミン誘導体1eを得る。この選択的な変換は、不活性有機溶媒(例えば、ジクロロメタン)中にて、ジメチルスルホキシドおよび塩化オキサリルに保護生成物1bを加えるのに続いて適当な有機塩基(例えば、トリエチルアミン)を加えることにより、実行される。あるいは、この変換は、不活性有機溶媒中にて、ジメチルスルホキシドおよび適当な活性剤に1bを加えることにより、実行され得る。この反応は、典型的には、約-70~-80の範囲の温度で、行われる。得られた反応混合物を、低温で攪拌し、次いで、約-50まで温める。この反応を、この第二温度で、約1時間~3時間維持する。その反応混合物に、適当な塩基(例えば、TEA、ピリジンなど)を加える。その反応混合物を適当にワークアップして、生成物1cを得る。1bから1cへの変換で使用される一般的な種類の条件は、Swern酸化条件として、当該技術分野で公知である。

20

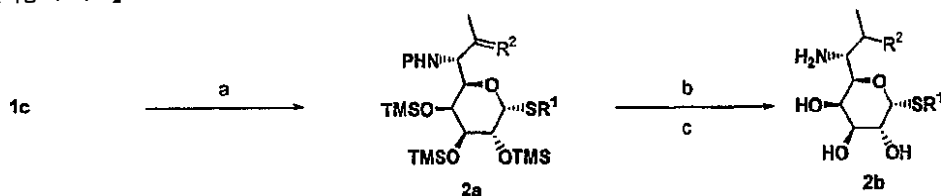
【0080】

以下のスキーム2は、リンコサミン中間体2bの一般的な合成を図示しており、ここで、Pは、N-保護基(CbzまたはBocのいずれか)であり、R¹は、式(I)について定義したとおりであり、そしてR²およびR³の一方は、水素であり、そして他方は、式(I)について定義したとおりである。

【0081】

30

【化17】



(スキーム2; リンコサミン中間体2bの一般的な合成)

(a) ウィッティヒオレフィン化(R²PPh₃⁺X⁻、R²PO(OEt)₂、塩基、溶媒); (b) および(c) H₂/Pd、Global脱保護

40

スキーム2で示すように、ウィッティヒ反応またはホーマー-ワーズワース-エモンズ反応を使用して、ケト-リンコサミン中間体1cを反応させて、アルケンを形成する。この反応では、強塩基を使用して、適当なホスホニウム塩またはホスホネートを脱プロトン化して、リンイリドを形成する。使用できる適当なホスホニウム塩には、ハロゲン化アルキルトリフェニルホスホニウムがあり、これは、トリフェニルホスフィンとハロゲン化アルキルとを反応させることにより、調製できる。適当なリン含有化合物には、例えば、臭化メチルトリフェニルホスホニウム、ホスホン酸ジエチル(シアノメチル)などが挙げられる。このイリドを形成するのに使用できる適当な強塩基には、有機リチウム試薬、カリウム第三級ブトキシドなどが挙げられる。このリンイリドの形成は、典型的には、不活性雰囲気(例えば、N₂)下にて、不活性有機溶媒(例えば、トルエン、THFなど)中で

50

、低温で、行われる。

【0082】

このリンイリドを形成した後、その反応物に、生成物1cを加える。この反応は、好都合には、-40と室温の間の温度で実行でき、そして完結するまで（典型的には、1～4時間）、攪拌される。得られた有機溶液をワークアップし、その粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけると、アルケン生成物2aが得られる。

【0083】

必要に応じて、2aの生成物は、通常の技術（例えば、クロマトグラフィー）を使用して精製され得、該精製した生成物は、引き続いたカップリング反応で使用され得、本発明のビニルリンコサミン中間体が得られる。

10

【0084】

次いで、生成物2aを水素化して、飽和生成物2bを得る。この水素化は、典型的には、Parrボトル中にて、炭素上10%パラジウムを使用して、極性溶媒（例えば、メタノール、エタノールなど）中で実行される。このボトルをパージし、約50～70psiまでH₂を充填し、そして完結するまで（典型的には、約12～24時間）、振盪する。得られた反応混合物を、例えば、セライトで濾過し、そして極性有機溶媒（例えば、メタノール）でリンスする。その有機溶液を、樹脂漏斗（これは、乾燥し洗浄したDowex 50w-400xH⁺形状を含む）に移すことによりワークアップし、そして振盪する。この樹脂をメタノールおよび水で洗浄した後、MeOH中の5%TEAで洗浄することにより、その樹脂から、生成物2bを溶出する。この生成物はまた、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製できる。

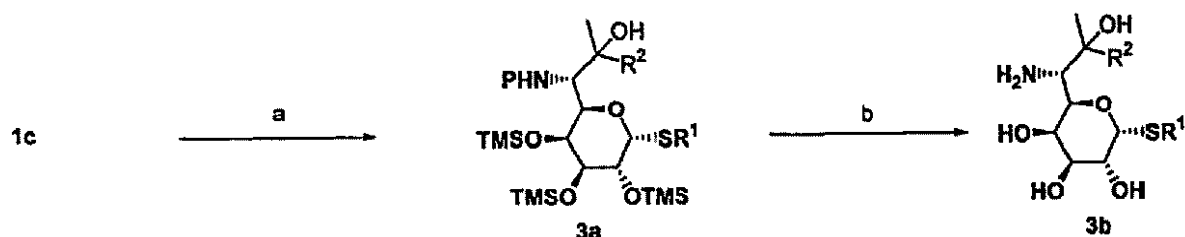
20

【0085】

スキーム3は、リンコサミン中間体3bの一般的な合成を図示しており、ここで、Pは、N-保護基（好ましくは、CbzまたはBocのいずれか）であり、R¹は、式(I)について定義したとおりであり、そしてR²およびR³の一方は、アルキルであり、そして他方は、-OHである。

【0086】

【化18】



30

（スキーム3；リンコサミン中間体3bの一般的な合成）

（a）R² M（炭素求核試薬）；（b）（i）TMS脱保護（H⁺またはF⁻）および（ii）N-保護

スキーム3で示すように、適当な有機溶媒中にて、7-ケトリンコサミン中間体1eに、適当な炭素求核試薬を加えて、7-ヒドロキシリンコサミン中間体3bを得る。適当な炭素求核試薬には、塩化メチルマグネシウム、ジエチル亜鉛、ナトリウムアセチリドなどが挙げられ、そして使用できる適当な不活性有機溶媒には、THF、ジエチルエーテル、トルエンなどが挙げられる。この反応は、典型的には、低温（約0）で、約3～5時間行われる。次いで、その反応を飽和酸性水溶液（例えば、飽和NH₄Cl/H₂O水溶液）でクエンチする。次いで、クエンチした混合物をワークアップし、そしてクロマトグラフィーで精製して、生成物3bを得ることができる。

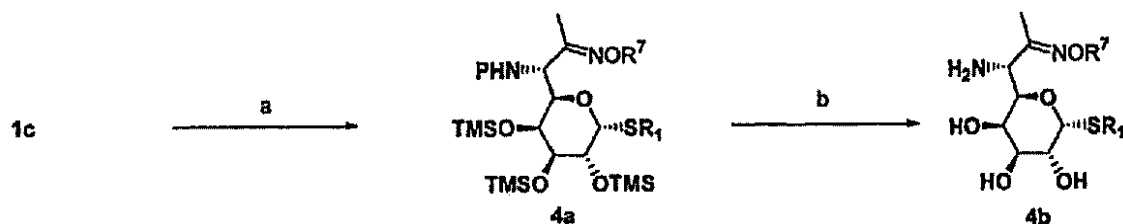
40

【0087】

以下のスキーム4は、リンコサミン中間体4bの一般的な合成を図示しており、ここで、Pは、N-保護基（好ましくは、Boc）であり、R¹は、式(I)について定義したとおりであり、そしてR²/R³は、オキシム（=NOR⁷）であり、ここで、R⁷は、

50

【化 1 9】

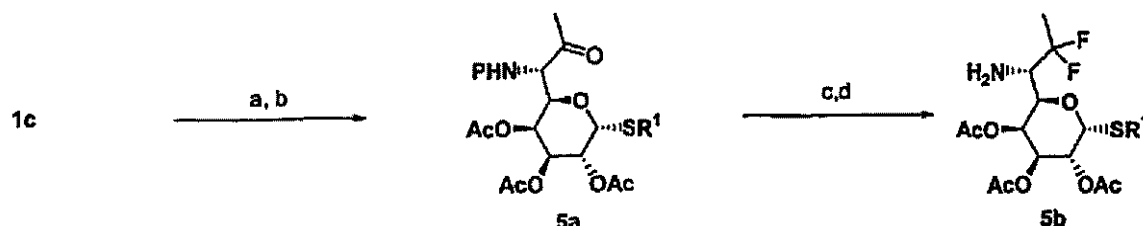


スキーム 4 で示すように、適当な試薬（例えば、O - トリメチルシリルヒドロキシルアミン、O - アルキルヒドロキシルアミン塩酸塩（例えば、O - メチルヒドロキシルアミン塩酸塩）など）の存在下にて攪拌することにより、このリンコサミン中間体をそのオキシムに変換する。この反応は、典型的には、極性溶媒（例えば、メタノール）中にて、行われる。この反応は、好都合には、室温で、約 8 ~ 24 時間にわたって行うことができる。溶媒を除去して、N - 保護生成物 4 a を得る。

この保護基の除去は、不活性有機溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ジオキサン、THFなど）中にて、酸（例えば、トリフルオロ酢酸（TEA）、塩酸、p-トルエンスルホン酸など）を使って、実行できる。この除去は、典型的には、低温（例えば、0℃）で行われ、次いで、室温まで徐々に温めて、生成物4bが得られる。

以下のスキーム 5 は、リンコサミン中間体 5 b の一般的な合成を図示しており、ここで、 R^2 および R^3 は、両方とも、フッ素であり、P は、N - 保護基（好ましくは、Cbz または Boc）であり、そして式 (I) について定義したとおりである。

【化 2 0】



スキーム 5 で示すように、リンコサミン中間体 1 c を、不活性有機溶媒中にて、適当なフッ化物と接触させる。使用できる適当なフッ化物には、フッ化テトラブチルアンモニウム、Amberlite 樹脂 A-26 F 形状、HF・ピリジンなどが挙げられる。この反応は、好都合には、室温で、約 1 ~ 2 時間にわたって行うことができる。その生成物（図示せず）は、シリカゲルカラムで精製できる。

このカラムから得た生成物の O - 保護基を、不活性有機溶媒と有機塩基（例えば、ジクロロメタンおよびピリジン）との適当な混合物中にて、無水酢酸およびジメチルアミノピリジン（DMAPI）と接触させることにより、変換する。この反応は、好都合には、室温で、約 6 ~ 12 時間にわたって行うことができる。その生成物は、シリカゲルカラムで精製でき、生成物 5a が得られる。

生成物 5 a を適当なフッ化試薬と接触させ、次いで、N - 保護基を除去して、生成物 5

bを得る。使用できる適当なフッ化試薬には、ジメチルアミノイオトリフルオライド、[ビス(2-メトキシエチル)アミノ]イオトリフルオライドなどが挙げられる。この反応は、典型的には、不活性溶媒(例えば、ジクロロメタン、酢酸エチル、THFなど)中にて、室温で、約6~12時間にわたって、行われる。

【0094】

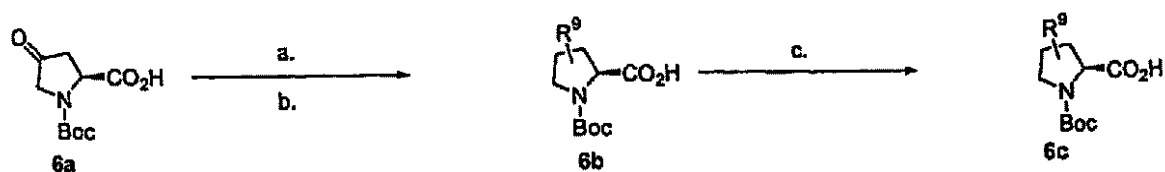
この保護基の除去は、不活性有機溶媒(例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ジオキサン、THFなど)中にて、酸(例えば、トリフルオロ酢酸(TFA)、塩酸、p-トルエンスルホン酸など)を使って、実行できる。この除去は、典型的には、低温(例えば、0℃)で行われ、次いで、室温まで徐々に温めて、生成物5bが得られる。

【0095】

以下のスキーム6は、リンコサミン中間体6cの一般的な合成を図示しており、ここで、 R^9 は、式(I)について定義したとおりである。

【0096】

【化21】



(スキーム6; シス/トランス R^9 -プロリン中間体混合物6cの一般的な合成)

(a) $R^9CH_2Br + Ph_3P$ 、NaH、DMSO; (b) H_2 / Pt

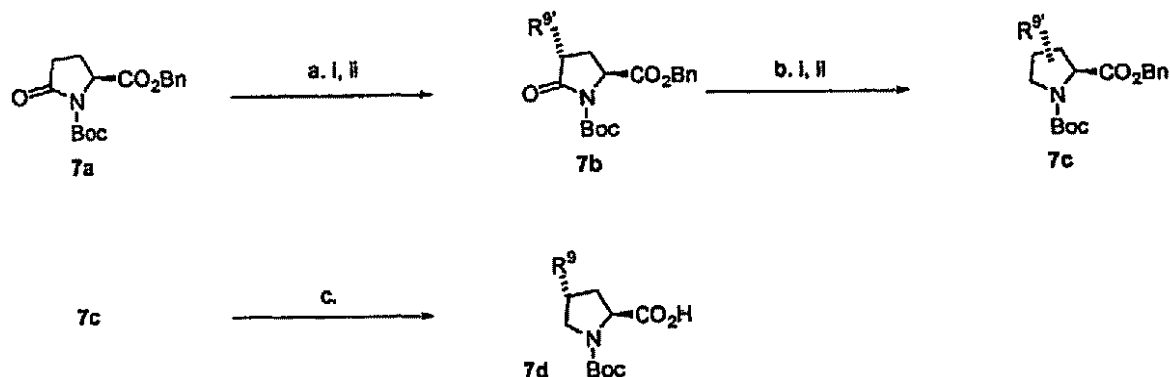
スキーム6で示すように、Birkenmeyerら、Journal of Medicinal Chemistry 1972, 15, 1255-1259で記述のようにして、生成物6cを調製する。化合物6aは、RSP (Scientific Research Consortium, Inc.) のような業者から市販されている。あるいは、6aは、当該技術分野で周知の方法により、市販の保護ヒドロキシプロリンから調製できる。例えば、Demangeら、Tetrahedron Letters 1998, 39, 1169-1172を参照。

【0097】

以下のスキーム7は、トランス- R^9 -プロリン中間体7dの一般的な合成を図示しており、ここで、 R^9 は、アルキルまたは置換アルキルである。

【0098】

【化22】



(スキーム7; トランス-アルキルプロリン7dの一般的な合成)

(a) (i) LiHMDS、THF、-78℃、(ii) プロモアルキレン; (b) (i) LiBHEt₃、THF、-78℃、(ii) BF₃OEt₂、Et₃SiH; (c) H_2 Pd/C。

【0099】

10

20

30

40

50

スキーム 7 で示すように、Zhang, ら、J. A. C. S. 1998, 120 3894 - 3902 で記述されているようにして、保護 4 - オキソプロリン 7a を適当なエノール化試薬でエノール化し、次いで、不活性溶媒中にて、適当なアルキル化剤でアルキル化して、ラクタム 7b (ここで、 R^9 は、アルケニルである) を得る。化合物 7a は、Bachem のような業者から市販されている。あるいは、7a は、当該技術分野で周知の方法により、調製できる。適当なエノール化試薬には、LiHMDS、LiN(iPr)₂ などが挙げられ、そして適当なアルキル化試薬には、臭化アリルおよび臭化ベンジル (例えば、4 - プロモ - 2 - メチル - 2 - ブテンおよびシス - 1 - プロモ - 2 - ペンテン、臭化アリルなど) が挙げられる。

【0100】

適当な還元剤を使用して、ラクタム 7b を還元して、ピロリジン 7c を得、ここで、 R^9 は、アルケニルである。この還元は、2 段階の手順で実行され、これは、このラクタムのヘミアミナルへの超水素化物還元およびヘミアミナルの引き続いた反応を包含する。使用できる適当な還元剤には、Et₃SiH / BF₃ OEt₂、Et₃SiH / TiCl₄ などが挙げられる。

【0101】

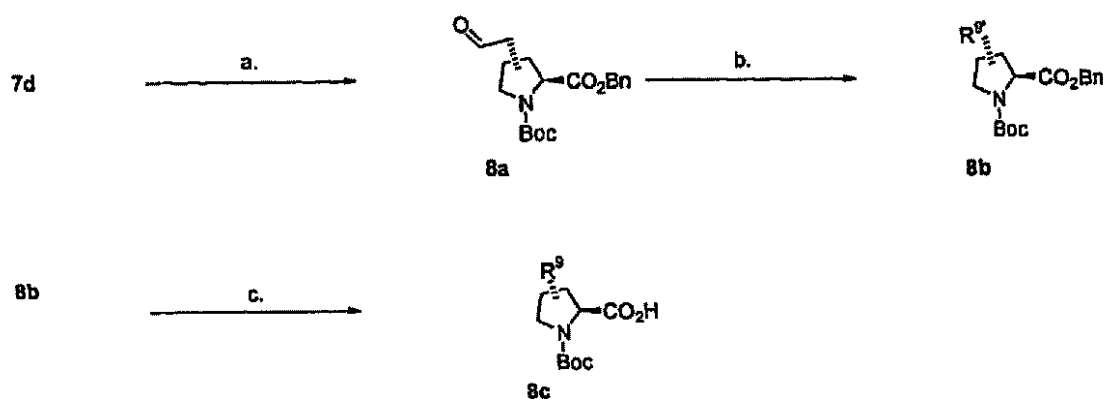
次いで、ピロリジン 7c を水素化して、 R^9 置換基の不飽和を除去すると同時に、このカルボン酸からベンジル保護基を除去して、生成物 7d を得る。この水素化は、典型的には、Parr ボトル中にて、炭素上 10% パラジウムを使用して、極性溶媒 (例えば、メタノール、エタノールなど) 中で実行される。このボトルをパージし、約 50 ~ 70 psi まで H₂ を充填し、そして完結するまで (典型的には、約 5 ~ 24 時間)、振盪する。その反応混合物を、例えば、セライトで濾過し、そして極性有機溶媒 (例えば、メタノール) でリンスする。合わせた洗浄物および濾液を蒸発させると、生成物 7d が得られ、ここで、 R^9 は、アルキルまたは置換アルキルである。

【0102】

以下のスキーム 8 は、トランス - R^9 - プロリン中間体 8c の一般的な合成を図示しており、ここで、 R^9 は、アルキルまたは置換アルキルである。

【0103】

【化 23】



(スキーム 8 ; トランス - R^9 - 置換プロリン 8c (ここで、 R^9 は、アルキルまたは置換アルキルである) の一般的な合成)

(a) O₃、DCM、-78、DMS; (b) P⁺Ph₃ 塩、塩基; (c) H₂、Pd / C。

【0104】

スキーム 8 で示すように、生成物 7d をオゾン化して、アルデヒド 8a を得る。このオゾン分解反応は、典型的には、無水不活性有機溶媒 (例えば、ジクロロメタン、ジオキサン、THF など) 中にて、低温 (例えば、-78) で行われ、続いて、この反応を還元剤 (例えば、DMS、Ph₃P) でクエンチする。

【 0 1 0 5 】

アルデヒド 8 a を、強塩基の存在下にて、不活性溶媒中で、適当なホスホニウム塩と反応させる。使用できる適当なホスホニウム塩には、カリウム *t*-ブトキシド、有機リチウム試薬および活性化亜鉛が挙げられる。使用できる適当な有機溶媒には、トルエン、THF、ジメチルアセトアミドなどが挙げられる。この反応は、典型的には、不活性雰囲気（例えば、窒素）下にて、激しく攪拌しながら、行われる。この反応は、典型的には、室温～約 110 で、1～2 時間行われる。得られた反応混合物は、適当にワークアップされ、そしてクロマトグラフィーで精製でき、8 b（ここで、R⁹ は、アルケニルである）が得られる。

【 0 1 0 6 】

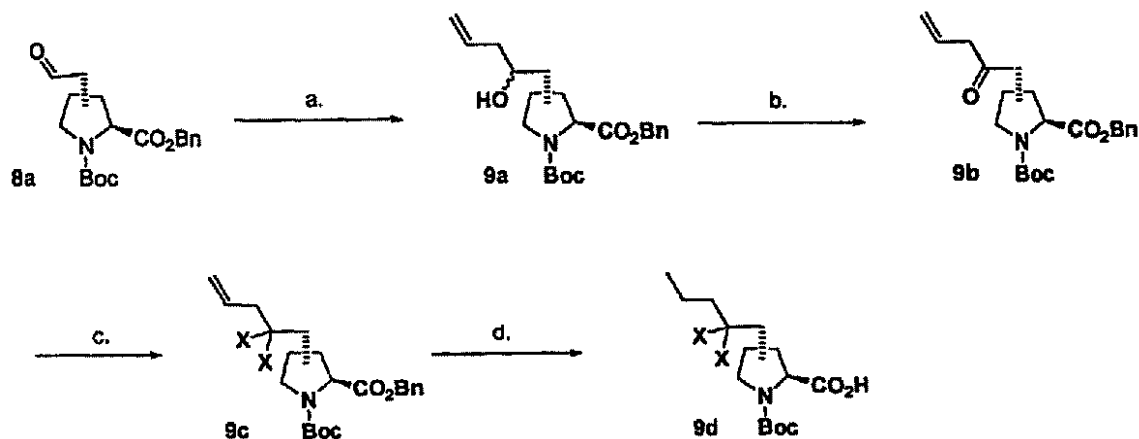
次いで、生成物 8 b を水素化して、生成物 8 c を得る。この水素化は、典型的には、Parr ボトル中にて、炭素上 10 % パラジウムを使用して、極性溶媒（例えば、メタノール、エタノールなど）中で実行される。このボトルをパージし、約 40～70 psi まで H₂ を充填し、そして完結するまで（典型的には、約 4～24 時間）、振盪する。その反応混合物を、例えば、セライトで濾過し、そして極性有機溶媒（例えば、メタノール）でリンスする。合わせた洗浄物および濾液を蒸発させると、生成物 8 c（ここで、R⁹ は、アルキルまたは置換アルキルである）が得られる。

【 0 1 0 7 】

以下のスキーム 9 は、トランス - R⁹ - プロリン中間体 9 d の一般的な合成を図示しており、ここで、R⁹ は、置換アルキルであり、ここで、X は、ハロである。

【 0 1 0 8 】

【 化 2 4 】



（スキーム 9；トランス - ハロ置換アルキルプロリン 9 d の合成例）

（a）テトラアリスズ、BF₃・Et₂O；（b）DMSO、(COCl)₂、TEA；（c）DAST、（d）10 % Pd/C、H₂

スキーム 9 で示すように、不活性有機溶媒中にて、適当な試薬で、アルデヒド 8 a を還元しアルキル化して、ヒドロキシアルケニル置換プロリン 9 a を得る。このアルデヒドを還元しアルキル化する適当な試薬には、テトラアリスズ/三フッ化ホウ素エーテラート、アルキル TMS/三フッ化ホウ素エーテラートが挙げられ、そして使用できる適当な不活性有機溶媒には、THF、ジクロロメタンなどが挙げられる。この反応は、典型的には、低温（例えば、0）で、約 1～2 時間にわたって、行われる。その反応混合物に、適当なフッ化塩の水溶液（例えば、水中のフッ化カリウム）を加え、続いて、メタノールを加える。この反応混合物を、例えば、セライトで濾過する。その生成物は、クロマトグラフィーで精製でき、9 a が得られる。

【 0 1 0 9 】

ヒドロキシアルケニル置換プロリン 9 a を、不活性有機溶媒中にて、適当な酸化剤と接触させることにより、そのケトンに酸化する。適当な酸化剤には、塩化オキサリル/D M

10

20

30

40

50

S O、D e s s M a r t i n 過ヨージナンなどが挙げられる。適当な不活性有機溶媒には、ジクロロメタンなどが挙げられる。この反応は、典型的には、低温（例えば、 $-72 \sim -50$ ）で、約30分間～2時間にわたって、行われる。その反応混合物に、適当な有機塩基（例えば、トリエチルアミン）を加える。この反応混合物をワークアップして、生成物9bを得る。

【 0 1 1 0 】

ケト置換生成物 9 b を、不活性有機溶媒中にて、適当なハロゲン化剤と接触させることにより、ハロゲン化する。使用できる適当なハロゲン化剤には、ジメチルアミノイオトリフルオリド、[ビス(2-メトキシエチル)アミノ]イオトリフルオリドなどが挙げられる。使用できる適当な不活性有機溶媒には、ジクロロメタン、酢酸エチル、THF などが挙げられる。この反応は、典型的には、低温(例えば、 $-30 \sim -78$ の範囲)で、行われる。その反応混合物を、室温まで徐々に温め、そして完結するまで(典型的には、6 ~ 12 時間)、室温で攪拌する。この反応混合物は、ワークアップされ、そしてクロマトグラフィーで精製でき、9 c を得る。

【 0 1 1 1 】

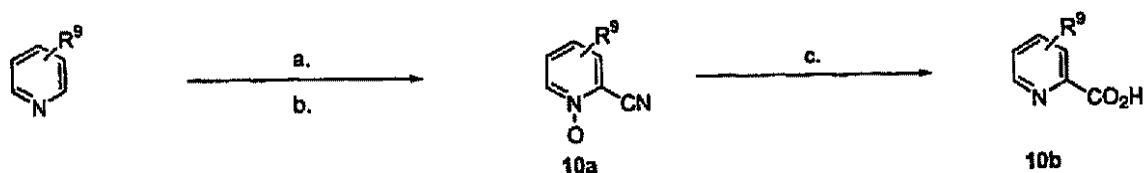
次いで、生成物 9 c を水素化して、生成物 9 d を得る。この水素化は、典型的には、P a r r ボトル中にて、炭素上 10 % パラジウムを使用して、極性溶媒（例えば、メタノール、エタノールなど）中で実行される。このボトルをパージし、約 40 ~ 70 p s i まで H₂ を充填し、そして完結するまで（典型的には、約 4 ~ 24 時間）、振盪する。その反応混合物を、例えば、セライトで濾過し、そして極性有機溶媒（例えば、メタノール）で洗浄する。合わせた洗浄物および濾液を蒸発させると、生成物 9 d が得られる。

【 0 1 1 2 】

以下のスキーム 10 は、Shuman, Journal of Organic Chemistry, 1990, 55, 741-750 で記述されているように、置換ピリジンカルボン酸中間体 10b (ここで、R⁹ は、式 (I) について定義したとおりである) の一般的な合成を図示している。

【 0 1 1 3 】

【化 2 5】



(スキーム 10 ; 置換ピリジン - 2 - イルカルボン酸 10 b の一般的な合成)

スキーム 10 で示すように、適当に置換したピリジンを、不活性有機溶媒中にて、適当な酸化剤と接触させる。適当に置換したピリジン出発物質は、Aldrich および Sigma のような業者から市販されている。あるいは、これらのピリジンは、当該技術分野で周知の方法により、調製できる。使用できる適当な酸化剤には、過酸化水素、MCPBA などが挙げられる。この反応は、典型的には、還流状態で、6 ~ 12 時間にわたって、行われる。次いで、その反応混合物を適当なシアン化物試薬と接触させて、シアノ置換ピリジン 10 a を得る。使用できる適当なシアン化試薬には、シアン化トリメチルシリル、HCN などが挙げられる。適当な不活性有機溶媒には、ジクロロメタン。ジオキサン、THF などが挙げられる。この反応は、好都合には、室温で、約 6 ~ 12 時間にわたって、行われる。その反応混合物をワークアップして、シアノ置換ピリジン 10 a を得る。

【 0 1 1 4 】

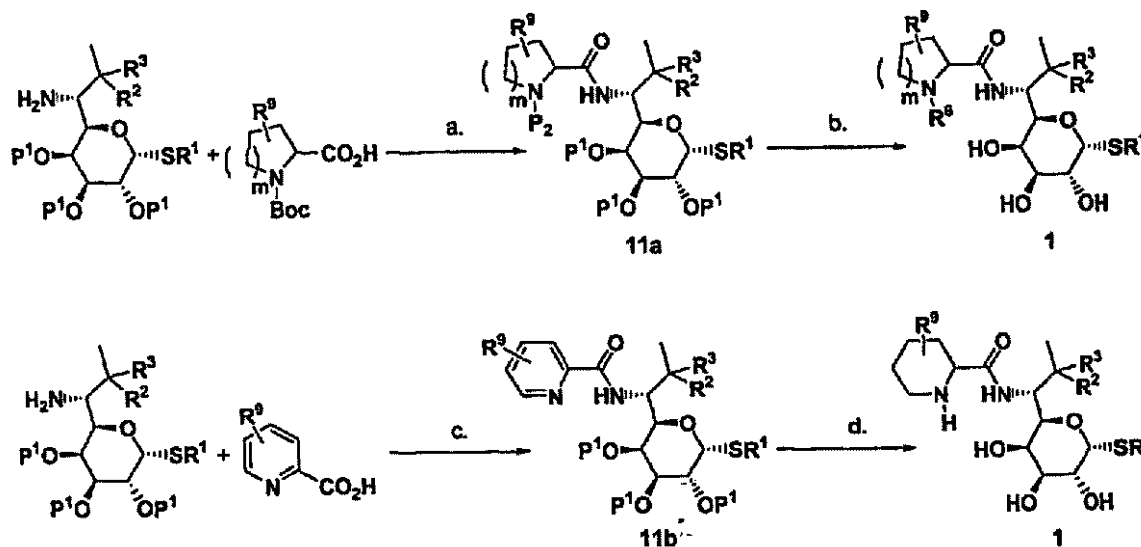
次いで、シアノ置換ピリジン 10 a を、適当な酸と接触させることにより、加水分解して、ピリジン - 2 - イルカルボン酸 10 b を得る。このカルボン酸のシアノ基を加水分解するのに適当な酸には、塩酸、硫酸水溶液などが挙げられる。この反応は、典型的には、還流状態で、12 時間にわたって、行われる。

【 0 1 1 5 】

以下のスキーム 11 は、リンコサミン中間体（これは、スキーム 1 ～ 5 にて、上記のようにして調製した）とピロリジニルまたはピペリジニルカルボン酸（これは、スキーム 6 ～ 10 にて、上記のようにして調製した）とのカップリング反応を図示しており、ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 および R^9 は、式 (I) について定義したとおりであり、そして P^1 は、適当な O - 保護基であり、そして P^2 は、適当な N - 保護基である。

【 0 1 1 6 】

【 化 2 6 】



(スキーム 11 ; 一般的なカップリングおよび脱保護方法)

スキーム 11 で示すように、適当に 7 - 置換したリンコサミン中間体（これは、例えば、スキーム 1 ～ 5 のいずれか 1 つに従って、調製した）および適当に置換したピロリジニルまたはピペリジニルカルボン酸（これは、スキーム 6 ～ 10 のいずれか 1 つに従って、調製した）を、反応条件下にて、好ましくは、不活性有機溶媒中で、カップリング試薬および有機塩基の存在下にて、縮合する。この反応は、任意数の公知のカップリング試薬（例えば、O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (HOBt)、カルボジイミド、クロロギ酸イソブチル、ジフェニルホスホリルアジド (DPPA) など) を使って、実行できる。適当な有機塩基には、ジイソプロピルエチルアミン (DIEA)、トリエチルアミン (TEA)、ピリジン、N - メチルモルホリンなどが挙げられる。使用できる適当な不活性有機溶媒には、例えば、N, N - ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジクロロメタンなどが挙げられる。この反応物は、典型的には、約 0 ～ 約 50 の範囲の温度で、リンコサミンに対して過剰のカルボン酸を使用して、縮合される。この反応は、完結まで継続され、これは、典型的には、約 2 ～ 12 時間起こる。

【 0 1 1 7 】

この保護基の除去は、不活性有機溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ジオキサン、THF など）中にて、酸（例えば、トリフルオロ酢酸 (TFA)、塩酸、p - トルエンスルホン酸など）を使って、実行できる。この除去は、典型的には、低温（例えば、0 ）で行われ、次いで、室温まで徐々に温めて、この生成物が得られる。

【 0 1 1 8 】

また、スキーム 11 で示すように、適当に 7 - 置換したリンコサミン中間体（これは、例えば、スキーム 1 ～ 5 のいずれか 1 つに従って、調製した）および適当に置換したピロリジン - 2 - イルカルボン酸（これは、スキーム 10 に従って、調製した）を、上記のようにして、反応条件下にて、好ましくは、不活性有機溶媒中で、カップリング試薬および有機塩基の存在下にて、縮合する。

ピリジン 11b を水素化して、ピペリジル生成物を得る。この水素化は、典型的には、Parr ボトル中にて、酸（例えば、HCl、酢酸など）の存在下にて、酸化白金（IV）を使用して、極性溶媒（例えば、メタノール、エタノールなど）中で実行される。このボトルをパージし、約 40 ~ 70 psi まで H₂ を充填し、そして完結するまで（典型的には、約 24 時間）、振盪する。その反応混合物を、例えば、セライトで濾過し、そして極性有機溶媒（例えば、メタノール）で洗浄する。合わせた洗浄物および濾液を蒸発させると、このピペリジル生成物が得られる。

ピリジンカルボン酸とリンコサミンとをカップリングしてピリジン 11b を得、続いて、このピペリジル生成物への還元はまた、B i r k e n m e y e r ら、J o u r n a l of M e d i c i n a l C h e m i s t r y 1984, 27, 216 - 223 で記述されているようにして、行われ得る。

以下のスキーム 12 は、このピロリジニル環またはピペリジニル環の窒素のアルキル化を図示しており、ここで、 R^6 は、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルキレン置換複素環またはアルキレン-複素環であり、そして R^1 、 R^2 、 R^3 および R^9 は、式 (I) で定義したとおりである。

【化 2 8】



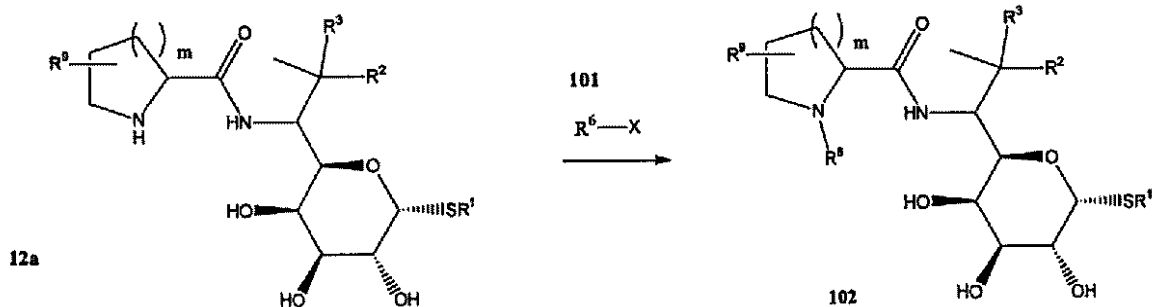
30

スキーム 12 で示すように、リンコサミン 12 a は、適当な塩基の存在下にて、アルキル化剤と接触させることにより、N - 置換でき、生成物 12 b が得られる。使用できる適当なアルキル化剤には、エポキシド、臭化アルキルなどが挙げられる。使用できる適当な塩基には、炭酸カリウム、炭酸セシウムトリエチルアミンなどが挙げられる。このアルキル化反応は、典型的には、極性溶媒（例えば、メタノールまたは D M F ）中にて、行われる。このアルキル化は、典型的には、0 ~ - 10 の範囲の低温で、10 ~ 20 時間にわたって、行われる。

以下のスキーム 13 は、このピロリジニル環またはピペリジニル環の窒素のアシル化を図示しており、ここで、R⁶ は、-C(O)O-アルキレン-シクロアルキル、-C(O)O-アルキレン-置換シクロアルキル、-C(O)O-アルキル(O)O-置換アルキル、-C(O)O-アリール、-C(O)O-置換アリール、-C(O)O-ヘテロアリール、-C(O)O-置換ヘテロアリール、-[C(O)O]-アルキレン-複素環、-[C(O)O]-アルキレン-置換複素環などであり、そしてR¹、R²、R³ およびR⁹ は、式(I)について定義したとおりである。

【 0 1 2 4 】

【化 29 - 1】



10

(スキーム 13 ; 1' - N - 置換リンコサミンの一般的な合成)

スキーム 13 で示すように、リンコサミン 12 a は、適当な塩基の存在下にて、塩化アシル 101 (例えば、 R^6-X であって、ここで、X は、適当な脱離基であり、好ましくは、ハロゲンであり、さらに好ましくは、塩素である) と接触させることにより、N - 置換でき、生成物 102 が得られる。化合物 101 の例には、プロモフルオレニル、C1 - C(O)O - アルキル、C1 - C(O)O - アリールなどが挙げられる。使用できる適当な塩基には、DCC、TEA などが挙げられる。この反応は、典型的には、極性溶媒 (例えば、メタノール、DMF) 中にて、行われる。この反応は、典型的には、-10 ~ 20 の範囲の低温で、行われる。

20

【0125】

(医薬品処方)

医薬品として使用するとき、対象発明の化合物は、通常、医薬組成物の形態で投与される。これらの化合物は、種々の経路 (経口、非経口、経皮、局所、直腸および鼻内を含めて) により、投与できる。これらの化合物は、注射可能送達組成物および経口組成物の両方として、有効である。このような組成物は、医薬品分野で周知の様式で調製され、そして少なくとも 1 種の活性化合物を含有する。

【0126】

本発明はまた、医薬組成物を包含し、これは、その活性成分として、薬学的に受容可能な担体と会合した上記対象発明の化合物の 1 種またはそれ以上を含有する。本発明の組成物を製造する際には、この活性成分は、通常、賦形剤と混合されるか、賦形剤で希釈されるか、またはカプセル、におい袋、紙または他の容器の形状であり得るこのような担体内に封入される。使用される賦形剤は、典型的には、ヒト被験体または他の動物に投与するのに適当な賦形剤である。この賦形剤は、希釈剤として働くとき、固形物質、半固形物質または液状物質であり得、それは、ビヒクル、活性成分用の担体または媒体として作用する。それゆえ、これらの組成物は、錠剤、丸薬、粉剤、薬用ドロップ、香粉、カシュ剤、エリキシル剤、懸濁液、乳濁液、溶液、シロップ、エアロゾル (固形物として、または液状媒体中で)、軟膏 (これは、例えば、10 重量% までの活性化合物を含有する)、軟質および硬質ゼラチンカプセル、座剤、無菌注射可能溶液、および無菌包装粉剤の形状であり得る。

30

【0127】

処方を調製する際に、他の成分と配合する前に、この活性化合物を粉砕して適当な粒径にする必要があり得る。もし、この活性化合物が実質的に不溶であるなら、それは、通常、200 メッシュ未満の粒径まで粉砕される。もし、この活性化合物が実質的に水溶性であるなら、その粒径は、通常、その処方で実質的に均一な分布 (例えば、約 40 メッシュ) が得られるように粉砕することにより、調節される。

40

【0128】

適当な賦形剤の一部の例には、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アラビアゴム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、滅菌水、シロップおよびメチルセルロースが挙げられる。これらの処方は、さら

50

に、以下を含有する：潤滑剤（例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウムおよび鉱油）；湿潤剤；乳化剤および懸濁剤；防腐剤（例えば、ヒドロキシ安息香酸メチルおよびプロピル）；甘味料；および香味料。本発明の組成物は、当該技術分野で公知の手段を使用することにより患者に投与した後、その活性成分の迅速放出、持続放出または遅延放出を生じるように、処方できる。

【0129】

その医薬組成物および単位剤形中の活性成分（すなわち、対象発明の化合物）の量は、特定の用途、特定の化合物の有効性および所望の濃度に依存して、広く変更または調節され得る。

【0130】

これらの組成物は、好ましくは、単位剤形で処方され、各投薬量は、約5～約100mg、さらに普通には、約10～約30mgの活性成分を含有する。「単位剤形」との用語は、ヒト被験体および他の哺乳動物に単一の投薬量として適当な物理的に別個の単位を意味し、各単位は、適当な医薬賦形剤と会合して、所望の治療効果を生じるように計算された所定量の活性物質を含有する。好ましくは、上記対象発明の化合物は、その医薬組成物の約20重量%以下、さらに好ましくは、約15重量%以下で使用され、残りは、薬学的に不活性な担体である。

【0131】

この活性化合物は、広い投薬量範囲にわたって有効であり、一般に、薬学的または治療的に有効な量で投与される。しかしながら、実際に投与される化合物の量は、関連した状況（治療する病気、治療する細菌感染の重症度、選択した投与経路、実際に投与する化合物、個々の患者の年齢、体重および応答、患者の症状の重症度などを含めて）に照らして、医師により決定されることが分かる。

【0132】

温血動物における細菌感染を治療するかそれと戦う治療用途では、これらの化合物またはそれらの医薬組成物は、治療を受ける動物において抗菌的に有効な濃度（すなわち、量または血液レベル）の活性成分を得てそれを維持する剤形で、経口、局所、経皮および/または非経口投与される。一般に、活性成分の投薬のこのような抗菌有効量または治療有効量（すなわち、有効投薬量）は、約0.1～約100mg/体重1kg/日、さらに好ましくは、約1.0～約50mg/体重1kg/日の範囲である。

【0133】

固形組成物（例えば、錠剤）を調製するために、主要な活性成分は、医薬賦形剤と混合されて、固形プレ処方組成物（これは、本発明の化合物の均一混合物を含有する）を形成する。これらのプレ処方組成物を均一であると呼ぶとき、それは、この組成物が同等に有効な単位剤形（例えば、錠剤、丸薬およびカプセル剤）に容易に細分され得るように、この活性成分が組成物全体にわたって一様に分散されていることを意味する。この固形プレ処方は、次いで、上記種類の単位剤形（これは、例えば、0.1～約500mgの本発明の活性成分を含有する）に細分される。

【0134】

本発明の錠剤または丸薬は、長期にわたる作用の利点を生じる剤形を提供するために、被覆され得るか、そうでなければ、配合され得る。例えば、この錠剤または丸薬は、内部投薬成分および外部投薬成分を含有でき、後者は、前者の上を覆うエンベロープの形態である。これらの2種の成分は、腸溶層（これは、胃内での崩壊に抵抗するように働き、その内部成分が無傷で十二指腸の中に入れるか、放出を遅らせる）により、分離できる。このような腸溶層または被覆には、種々の物質が使用でき、これには、多数の高分子酸、および高分子酸と、セラック、セチルアルコールおよび酢酸セルロースのような物質との混合物が挙げられる。

【0135】

本発明の新規組成物が経口投与または注射による投与のために取り込まれ得る液体形状には、水溶液、適当に風味を加えたシロップ、水性または油性懸濁液、および食用油（例

10

20

30

40

50

えば、とうもろこし油、綿実油、ゴマ油、やし油または落花生油）で風味を加えた乳濁液だけでなく、エリキシル剤および類似の医薬ビヒクルが挙げられる。

【0136】

吸入またはガス注入用の組成物には、薬学的に受容可能な水性溶媒または有機溶媒中の溶液および懸濁液、またはそれらの混合物、および粉末が挙げられる。これらの液状または固形組成物は、上記の適当な薬学的に受容可能な賦形剤を含有し得る。好ましくは、これらの組成物は、局所効果または全身効果のために、経口経路または鼻内呼吸経路により、投与される。好ましくは、薬学的に受容可能な溶媒中の組成物は、不活性ガスを使用することにより、霧状にされ得る。霧状にした溶液は、霧化装置から直接的に吸入され得るか、または霧化装置は、フェースマスク Tent または断続正圧呼吸装置に装着され得る。溶液、懸濁液または粉末組成物は、好ましくは、この処方を適当な様式で送達する装置から、経口または鼻内で、投与され得る。

10

【0137】

以下の処方実施例は、本発明の代表的な医薬組成物を例示する。

【0138】

（処方実施例 1）

以下の成分を含有する硬質ゼラチンカプセルを調製する：

成分	量 (mg / カプセル)
活性成分	30.0
デンプン	305.0
ステアリン酸マグネシウム	5.0

20

上記成分を混合し、そして 340 mg の量で、硬質ゼラチンカプセルに充填する。

【0139】

（処方実施例 2）

以下の成分を使用して、錠剤処方を調製する：

成分	量 (mg / カプセル)
活性成分	25.0
微結晶セルロース	200.0
コロイド状二酸化ケイ素	10.0
ステアリン酸	5.0

30

これらの成分をブレンドし、そして圧縮して、錠剤（それぞれ、240 mg の重量）を形成する。

【0140】

（処方実施例 3）

以下の成分を含有する乾燥粉末吸入処方を調製する：

成分	重量 %
活性成分	5
ラクトース	95

40

この活性成分をラクトースと混合し、その混合物を乾燥粉末吸入器に加える。

【0141】

（処方実施例 4）

以下のようにして、錠剤（各々は、30 mg の活性成分を含有する）を調製する：

成分	量 (mg / カプセル)
活性成分	30.0 mg
デンプン	45.0 mg
微結晶セルロース	35.0 mg
ポリビニルピロリドン	4.0 mg

50

(1 0 % 水溶液として)

カルボキシメチルデンプンナトリウム	4 . 5 m g
ステアリン酸マグネシウム	0 . 5 m g
タルク	1 . 0 m g
全量	1 2 0 m g

この活性成分、デンプンおよびセルロースを No . 2 0 メッシュ U . S . シーブに通し、そして十分に混合する。得られた粉末に、ポリビニルピロリドンの溶液を混合し、これを、次いで、1 6 メッシュ U . S . シーブに通す。そのように製造した顆粒を 5 0 ~ 6 0 で乾燥し、そして 1 6 メッシュ U . S . シーブに通す。次いで、この顆粒に、No . 3 0 メッシュ U . S . シーブに予め通したカルボキシメチルデンプンナトリウム、ステアリン酸マグネシウムおよびタルクを加え、これらを、混合後、錠剤機で圧縮して、錠剤（各々は、1 2 0 m g の重量である）を得る。

10

【 0 1 4 2 】

(処方実施例 5)

以下のようにして、カプセル（各々は、4 0 m g の医薬を含有する）を調製する：

成分	量 (m g / カプセル)
活性成分	4 0 . 0 m g
デンプン	1 0 9 . 0 m g
ステアリン酸マグネシウム	1 . 0 m g
全量	1 5 0 m g

20

この活性成分、デンプンおよびステアリン酸マグネシウムをブレンドし、No . 2 0 メッシュ U . S . シーブに通し、そして 1 5 0 m g の量で、硬質ゼラチンカプセルに充填する。

【 0 1 4 3 】

(処方実施例 6)

以下のようにして、座剤（各々は、2 5 m g の活性成分を含有する）を製造する：

成分	量
活性成分	2 5 m g
飽和脂肪酸グリセリド	2 , 0 0 0 m g

30

この活性成分を No . 6 0 メッシュ U . S . シーブに通し、そして飽和脂肪酸グリセリド（これは、必要な最低限の熱を使用して、予め融解した）に懸濁させる。次いで、その混合物を、名目容量 2 . 0 g の座剤金型に注ぎ、そして冷却させる。

【 0 1 4 4 】

(処方実施例 7)

以下のようにして、懸濁液（各々は、5 . 0 m l 用量あたり、5 0 m g の医薬を含有する）を製造する：

成分	量
活性成分	5 0 . 0 m g
キサンタンガム	4 . 0 m g
カルボキシメチルセルロースナトリウム (1 1 %)	
微結晶セルロース (8 9 %)	5 0 . 0 m g
スクロース	1 . 7 5 g
安息香酸ナトリウム	1 0 . 0 m g
香料および着色料	q . v .
精製水	5 . 0 m l まで

40

この活性成分、スクロースおよびキサンタンガムをブレンドし、No . 1 0 メッシュ U . S . シーブに通し、次いで、微結晶セルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウムの予め製造した水溶液と混合する。この安息香酸ナトリウム、香料および着色料を一部の水で希釈し、そして攪拌しつつ加える。次いで、十分な水を加えて、必要な容量を

50

製造する。

【0145】

(処方実施例8)

成分	量
	(mg / カプセル)
活性成分	15.0 mg
デンプン	407.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	3.0 mg
全量	425.0 mg

この活性成分、デンプンおよびステアリン酸マグネシウムをブレンドし、No. 20メッシュU.S. シーブに通し、そして425 mgの量で、硬質ゼラチンに充填する。 10

【0146】

(処方実施例9)

以下のようにして、皮下処方を調製し得る：

成分	量
活性成分	5.0 mg
とうもろこし油	1.0 ml

(処方実施例10)

以下のようにして、局所処方を調製し得る：

成分	量
活性成分	1 ~ 10 mg
乳化ワックス	30 g
液状パラフィン	20 g
白色軟質パラフィン	100 g まで

この白色軟質パラフィンを、溶融するまで加熱する。この液状パラフィンおよび乳化ワックスを混入し、そして溶解するまで攪拌する。この活性成分を加え、そして分散するまで、攪拌を継続する。次いで、その混合物を、固化するまで、冷却する。 20

【0147】

(処方実施例11)

以下のようにして、静脈内処方を調製し得る：

成分	量
活性成分	250.0 mg
等張性生理食塩水	1000.0 mg

本発明の方法で使用される他の好ましい処方は、経皮送達装置(「パッチ」)を使用する。このような経皮パッチは、本発明の化合物を制御した様式で連続または不連続に注入するために、使用され得る。薬剤を送達するための経皮パッチの構造および使用は、当該技術分野で周知である。例えば、米国特許第5,023,252号(これは、1991年6月11日に登録され、その内容は、本明細書中で参考として援用されている)を参照。このようなパッチは、薬剤を連続送達、脈動送達または要求即応送達するように構成され得る。 40

【0148】

しばしば、この医薬組成物を直接的または間接的に脳に導入することが望ましいかまたは必要である。直接技術は、通常、血液脳関門を迂回するために、ホストの脳室系に薬剤送達カテーテルを配置することを包含する。身体の特定の解剖学的領域に生体因子を輸送するのに使用されるこのような移植可能送達系の1つは、米国特許第5,011,472号で記述され、その内容は、本明細書中で参考として援用されている。

【0149】

間接技術は、一般に、好ましいが、通常、親水性薬剤を脂質溶解性薬剤に変換することにより薬剤潜在化を与えるように組成物を処方することを包含する。潜在化は、一般に、その薬剤に存在している水酸基、カルボニル基、サルフェート基および第一級アミン基を 50

ブロックして、その薬剤をさらに溶解性にするか血液脳関門を横切る輸送ができるようにすることにより、達成される。あるいは、親水性薬剤の輸送は、高張液（これは、血液脳関門を一時的に開くことができる）を動脈内注入することにより、高められ得る。

【0150】

本発明で使用するのに適当な他の処方は、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Company, Philadelphia, PA, 17版(1985)で見られる。

【0151】

上で述べたように、本明細書中で記述した化合物は、上記の種々の薬剤送達系で使用するのに適当である。さらに、投与した化合物のインビボでの血清半減期を高めるために、これらの化合物は、カプセル化され、リポソームの管腔に導入され、コロイドとして調製され得るか、または他の通常の技術を使用して、それらの化合物の長時間の血清半減期が得られる。例えば、Szoka, ら、米国特許第4,235,871号、第4,501,728号および第4,837,028号（各々の内容は、本明細書中で参考として援用されている）で記述されているように、リポソームを調製するために、種々の方法が利用可能である。

10

【0152】

上で述べたように、患者に投与する化合物は、上記医薬組成物の形態である。これらの組成物は、通常の滅菌技術により滅菌され得るか、または滅菌濾過され得る。得られた水溶液は、使用のためにそのまま包装され得るか、凍結乾燥され得、凍結乾燥した製剤は、投与前に、無菌水性担体と配合される。この化合物製剤のpHは、典型的には、3と11の間、さらに好ましくは、5~9、最も好ましくは、7および8である。前述の賦形剤、担体または安定剤の一部を使用すると、医薬塩が形成されることが分かる。

20

【0153】

一般に、対象発明の化合物は、類似の有用性を与える薬剤の許容できる投与様式のいずれかにより、投与される。このような化合物の毒性および治療有効性は、例えば、LD₅₀（その集団の50%を致死させる用量）およびED₅₀（その集団の50%で治療的に有効な用量）を決定することにより、細胞培養物または実験動物で標準的な薬学的処置により、決定できる。毒性効果と治療効果との間の用量比は、治療指数であり、それは、LD₅₀/ED₅₀の比で表わすことができる。大きい治療指数を示す化合物が好ましい。

30

【0154】

これらの細胞培養アッセイおよび動物研究から得られたデータは、ヒトで使用するのに毒性がない投薬量範囲を処方する際に、使用できる。このような化合物の投薬量は、好ましくは、殆どまた全く毒性がないED₅₀を含む循環血液濃度範囲内にある。この投薬量は、使用する剤形および利用する投与経路に依存して、変え得る。本発明の方法で使用する任意の化合物について、その治療有効用量は、最初は、細胞培養アッセイから推定できる。用量は、動物モデルにおいて、細胞培養物中で決定される循環血漿濃度範囲（これは、IC₅₀（すなわち、症状の最大半減阻害を達成する試験化合物濃度）を含む）を達成するために、動物モデルにおいて、処方され得る。このような情報は、ヒトで有用な用量をさらに正確に決定するのに使用できる。血漿レベルは、例えば、高速液体クロマトグラフィーで測定され得る。

40

【0155】

（用途）

本明細書中で規定した化合物、プロドラッグおよび薬学的に受容可能な塩は、種々の細菌、原生動物、真菌および寄生虫に対して活性を有し得る。一例として、これらの化合物、プロドラッグおよび薬学的に受容可能な塩は、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して、活性であり得る。これらの化合物、プロドラッグおよび薬学的に受容可能な塩は、種々の真菌（ケカビ属およびカンジダ属に由来の真菌、例えば、Mucor racemosus or Candida albicansを含めて）に対して、活性であり得る。これらの化合物、プロドラッグおよび薬学的に受容可能な塩は、種々の寄生虫（マラリ

50

ア原虫およびクリプトスポリジウム原虫を含めて)に対して、活性であり得る。

【0156】

対象発明の化合物は、種々の細菌感染(例えば、グラム陽性菌感染、グラム陰性菌感染、放線菌感染、マイコプラズマ感染およびクラミジア感染を含めて)に対して、活性であり得る。

【0157】

対象発明の化合物は、種々の細菌(例えば、グラム陽性菌)に対して強力な活性を示すので、本発明の化合物は、有用な抗菌剤であり、そして多数のヒトおよび動物の病原体(グラム陽性菌を含めて)に対して、有効であり得る。本発明の化合物が有効であるグラム陽性生物体には、

【0158】

【化29-2】

Staphylococcus epidermidis, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, および *Clostridium difficile*

などが挙げられる。

【0159】

対象発明の化合物は、1種またはそれ以上の追加抗菌剤と併用され得る。1種またはそれ以上の追加抗菌剤は、グラム陰性菌に対して活性であり得る。さらに、1種またはそれ以上の追加抗菌剤は、グラム陽性菌に対して活性であり得る。対象発明の化合物と1種またはそれ以上の追加抗菌剤との配合は、グラム陰性感染を治療するのに使用され得る。さらに、対象発明の化合物と1種またはそれ以上の追加抗菌剤との配合は、グラム陽性感染を治療するのに使用され得る。対象発明の化合物と1種またはそれ以上の追加抗菌剤との配合はまた、放線菌感染、マイコプラズマ感染またはクラミジア感染を治療するのに使用され得る。

【0160】

対象発明の化合物のインビトロ活性は、標準的な試験手順(例えば、「Approved Standard Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically」(3版、by the National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, Pennsylvania, USAから1993年に出版)で記述されている寒天希釈による最小阻止濃度(MIC)の決定)により、評価され得る。

【0161】

哺乳動物に投与する量は、投与するもの、投与の目的(例えば、予防または治療)、患者の状態、投与様式などに依存して、変わる。治療用途では、組成物は、既に病気に罹っている患者に、この病気またはその合併症の症状を治癒するか少なくとも部分的に阻止するのに十分な量で、投与される。これを達成するのに十分な量は、「治療有効用量」として、定義される。この用途に有効な量は、治療する疾患だけでなく、担当医の判断に依存しており、この判断は、炎症の重症度、患者の年齢、体重および一般的な健康状態などに依存している。

【0162】

患者に投与する組成物は、上記医薬組成物の形態である。これらの組成物は、通常の滅菌技術により滅菌され得るか、または滅菌濾過され得る。得られた水溶液は、使用のためにそのまま包装され得るか、凍結乾燥され得、凍結乾燥した製剤は、投与前に、無菌水性担体と配合される。この化合物製剤のpHは、典型的には、3と11の間、さらに好ましくは、5~9、最も好ましくは、7~8である。前述の賦形剤、担体または安定剤の一部を使用すると、医薬塩が形成されることが分かる。

10

20

30

40

50

【 0 1 6 3 】

本発明の化合物の治療投薬量は、例えば、その治療を行う特定の用途、この化合物の投与様式、患者の健康状態、および処方医の判断に従って、変わる。例えば、静脈内投与には、その用量は、典型的には、約 20 mg ~ 約 500 mg / 体重 1 kg、好ましくは、約 100 mg ~ 約 300 mg / 体重 1 kg の範囲である。鼻内投与に適切な投薬範囲は、一般に、約 0.1 mg ~ 1 mg / 体重 1 kg である。有効用量は、インビトロまたは動物モデル系から誘導した用量 - 応答曲線から外挿できる。

【 0 1 6 4 】

以下の合成および生物実施例は、本発明例示するために提供されており、いずれの様式でも、本発明の範囲を限定するとは解釈されない。

10

【 実施例 】

【 0 1 6 5 】

上記論述および以下の実施例において、以下の略語は、以下の意味を有する。もし、略語が定義されていないなら、それは、一般に受け入れられた意味を有する。

【 0 1 6 6 】

7 - メチル / M T L = 1 - メチルチオ - 7 - デオキシ - 7 - メチルリンコサミン

a p t = 見かけ三重項

a t m = 大気圧

B n = ベンジル

B o c = 第三級ブトキシカルボニル保護基

20

b r s = ブロードー重項

B S T F A = N , O - ビス (トリメチルシリル) トリフルオロアセトアミド

C b z = カルボニルオキシベンジルオキシ保護基

C D C l ₃ = 重水素化クロロホルム

C D ₃ O D = 重水素化メタノール

c f u = コロニー形成単位

D = 二重項

D A S T = ジメチルアミノイオウトリフルオライド

d d = 二重項の二重項

d d d d = 二重項の二重項の二重項の二重項

30

d t = 三重項の二重項

D C E = ジクロロエタン

D C M = ジクロロメタン

D I E A = ジイソプロピルエチルアミン

D M A P = ジメチルアミノピリジン

D M F = ジメチルホルムアミド

D M S O = ジメチルスルホキシド

D P P A = ジフェニルホスホリルアジド

E D ₅₀ = 集団の 50 % で治療的に有効な用量

E q u i v = 当量

40

E S M S = エレクトロスプレー質量分析法

E t = エチル

E t O A c = 酢酸エチル

E t ₂ O = ジエチルエーテル

g = グラム

h = 時間

H A T U = O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート

H O B T = 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物

H P L C = 高圧液体クロマトグラフィー

50

H z	= ヘルツ	
I C ₅₀	= 症状の最大半減阻害を達成する試験化合物濃度	
J	= カップリング定数 (ヘルツ)	
L	= リットル	
L D ₅₀	= 集団の 50 % を致死させる用量	
L i H M D S	= リチウムヘキサメチルジシラジド	
L i N (i P r) ₂	= 窒化リチウムジイソプロピル	
m	= 多重項	
M	= モル	
M C P B A	= 2 - (4 - クロロ - o - トリルオキシ) 酢酸	10
M e	= メチル	
M e C N	= アセトニトリル	
M e O H	= メタノール	
m g	= ミリグラム	
M H z	= メガヘルツ	
M i n	= 分	
m L	= ミリリットル	
m M	= ミリメートル	
m m o l	= ミリモル	
M S (E S P O S)	= ポジティブモードエレクトロスプレーイオン化による質量分析法	20
M S (E S N E G)	= ネガティブモードエレクトロスプレーイオン化による質量分析法	
M T L	= 1 - メチルチオリンコサミン (メチル 6 - アミノ - 6 , 8 - ジデオキシ - 1 -	
チオ - エリトロ -	- D - ガラクト - オクトピラノシド)	
N	= ノルマル	
N M R	= 核磁気共鳴	
O B z	= ベンジルオキシ保護基	
O t B u	= 第三級ブトキシ	
P d / C	= パラジウム / 炭素	
p g	= ピコグラム	
P h	= フェニル	30
P r o	= L - プロリン	
p s i	= ポンド / 平方インチ	
q	= 四重項	
q . v .	= 定量	
R f	= 保持因子	
r t	= 室温	
s	= 一重項	
s a t	= 飽和	
t	= 三重項	
T E A	= トリエチルアミン	40
T F A	= トリフルオロ酢酸	
T H F	= テトラヒドロフラン	
T L C	= 薄層クロマトグラフィー	
μ g	= マイクログラム	
μ L	= マイクロリットル	
μ m	= マイクロモル	
v / v	= 容量 / 容量	
w / w	= 重量 / 重量	
さらに、「A l d r i c h」との用語は、以下の手順で使用する化合物または試薬が A		
l d r i c h C h e m i c a l C o m p a n y , I n c . (1 0 0 1 W e s t S		

aint Paul Avenue, Milwaukee, WI 53233 USA) から市販されていることを意味する; 「Fluka」との用語は、この化合物または試薬が Fluka Chemical Corp. (980 South 2nd Street, Ronkonkoma NY 11779 USA) から市販されていることを意味する; 「Lancaster」との用語は、この化合物または試薬が Lancaster Synthesis, Inc. (P.O. Box 100 Windham, NH 03087 USA) から市販されていることを意味する; 「Sigma」との用語は、この化合物または試薬が Sigma (P.O. Box 14508, St. Louis MO 63178 USA) から市販されていることを意味する; 「Chemservice」との用語は、この化合物または試薬が Chemservice Inc. (Westchester, PA, USA) から市販されていることを意味する; 「Bachem」との用語は、この化合物または試薬が Bachem Bioscience Inc. (3700 Horizon Drive, Renaissance at Gulph Mills, King of Prussia, PA 19406 USA) から市販されていることを意味する; 「Maybridge」との用語は、この化合物または試薬が Maybridge Chemical Co. (Trevillet, Tintagel, Cornwall PL34 OHW United Kingdom) から市販されていることを意味する; 「RSP」との用語は、この化合物または試薬が RSP Amino Acid Analogs, Inc. (106 South St., Hopkinton, MA 01748, USA) から市販されていることを意味する; そして「TCI」との用語は、この化合物または試薬が TCI America (9211 North Harbortgate St., Portland, Oregon, 97203, OR, USA) から市販されていることを意味する; 「Toronto」との用語は、この化合物または試薬が Toronto Research Chemicals, Inc. (2 Brisbane Rd., New York, ON, Canada M3J2J8) から市販されていることを意味する; 「Alfa」との用語は、この化合物または試薬が Johnson Matthey Catalog Company, Inc. (30 Bond Street, Ward Hill, MA 01835-0747) から市販されていることを意味する; 「NovaBiochem」との用語は、この化合物または試薬が NovaBiochem USA (10933 North Torrey Pines Road, P.O. Box 12087, La Jolla CA 92039-2087) から市販されていることを意味する。

【0167】

以下の実施例では、全ての温度は、(特に明記しない限り)摂氏であり、そして以下の一般手順を使用して、指示した化合物を調製する。以下の一般的な手順が例示にすぎず、これらの方法が対象発明の他の化合物を合成するために、拡張され得ることは、当業者に理解できる。

【0168】

(一般手順)

(方法A)

Hoeksema, H.ら、R Am. Chem. Soc., 1967, 89, 2448-2452で記述されているようにして、メチル6-アミノ-6, 8-ジデオキシ-1-チオ-エリトロ- -D-ガラクト-オクトピラノシド1a ($R^1 = Me$) (MTL) を調製した。N-(ベンジルオキシカルボニルオキシ)スクシンイミド(5.8g、23.1mmol)および1a(5.0g、19.7mmol)をピリジン(40mL)に懸濁し、そしてN₂雰囲気下にて、36時間攪拌した。その反応混合物を0℃まで冷却し、次いで、注射器により、2分間にわたって、ビス-N, O-トリフロロアセトアミド(15.7mL、59.0mmol)を加えた。この反応混合物を室温まで温め、そして42時間攪拌した。トルエン(100mL)を加え、その反応混合物を乾燥状態まで蒸発させた。その残留物を酢酸エチル(400mL)に吸収させた。その有機溶液を、10%ク

10

20

30

40

50

エン酸 (200 mL)、 H_2O (3 × 100 mL)、飽和 $NaHCO_3$ (100 mL) およびブライン (2 × 100 mL) で素早く洗浄し、そして Na_2SO_4 で乾燥し、そして乾燥状態まで蒸発させた。トルエン (100 mL) およびシクロヘキサン (2 × 100 mL) を共に蒸発させた後、その粗生成物をシリカ 10% EtOAc / ヘキサン (これは、0.2% TEA を含有する) でクロマトグラフィーにかけると、無色オイルとして、保護生成物 1b ($P = Cbz$ 、 $R^1 = Me$) (7.2 g、54%) が得られた。

【0169】

【化30】

1H NMR (300 MHz, CD_3SOCD_3) δ 7.34-7.31 (m, 5), 7.05 (d, $J=8.2$, 1), 5.19 (d, $J=$

5.8, 1), 5.01 (d, $J=1.6$, 2), 3.99 (apt dt, $J=5.5$, 9.3, 9.3, 2), 3.93-3.86 (m, 3), 3.49 (dd, $J=2.5$,

10

9.6, 1), 2.01 (s, 3), 1.03 (d, $J=6.3$, 3), 0.10 (s, 9), 0.09 (s, 9), 0.04 (m, 18).

- 72 まで冷却した DCM (1.5 mL) 中のジメチルスルホキシド (413 μ L、5.82 mmol) に、1 分間にわたって、DCM 中の 2 M 塩化オキサリル (1.49 mL、2.98 mmol) を加えた。25 分後、カニューレによって、DCM (4.0 mL) 中の保護生成物 1b (1.92 g、2.84 mmol) を加えた。得られた反応混合物を 25 分間攪拌し、次いで、- 50 (ドライアイスアセトニトリル) まで温め、この温度で、2 時間維持した。この反応混合物に、TEA (1.29 mL、3.30 mmol) を加えた。25 分後、この反応混合物を EtOAc (300 mL) で希釈した。得られた有機溶液を、5% クエン酸 (300 mL)、 H_2O (2 × 300 mL)、飽和 $NaHCO_3$ (100 mL)、ブライン (100 mL) で素早く洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、そしてトルエン (100 mL) の助けを借りて、乾燥状態まで蒸発させて、生成物 1c を得た。生成物 1c ($P = Cbz$ 、 $R^1 = Me$) は、*n*-ペンタンと共に蒸発させて高真空下にて残留溶媒を除去した後、無色結晶性固形物 (1.60 g、94%) として、得た。

20

【0170】

【化31】

1H NMR (300 MHz $CDCl_3$) δ 7.37-7.33 (m, 5), 5.60 (m, 1), 5.21 (d, $J=5.2$, 1), 5.17

(d, $J=12.4$, 1), 5.08 (d, $J=12.4$, 1), 4.74 (m, 1), 4.16-4.12 (m, 2), 3.87 (d, $J=2.2$, 1), 3.69 (dd,

$J=2.5$, 9.3, 1), 2.01 (br s, 3), 1.90 (s, 3), 0.19 (s, 9), 0.16 (s, 9), 0.15 (s, 9).

30

(方法 B)

Boc 保護生成物 1c ($P = Boc$ 、 $R^1 = Me$) は、一般に、上で概説したようにして、調製され得る。1a ($R^1 = Me$) (MTL) (高真空下にて、50 で乾燥した) (21.8 g、86 mmol) を、メタノール (200 mL) および TEA (26 mL) に懸濁し、そして氷で 0 まで冷却した。この混合物に、二炭酸ジ-*t*-ブチル (57.0 g、0.26 mol) を加えた。次いで、その反応混合物を、室温で、一晚攪拌した。この反応混合物に、トルエン (100 mL) を加えた。100 mL の全容量まで溶媒を除去すると、濃厚な懸濁液が残し、これに、シクロヘキサン (300 mL) を加えた。得られた固形沈殿物を倍散し、次いで、濾過し、そしてシクロヘキサン、エーテルおよびペンタンで洗浄し、そして一定重量まで乾燥した。その粗 Boc-保護生成物を、さらに精製

40

【0171】

【化32】

TLC $R_f=0.75$ (10% MeOH/DCM); MS(ESPOS): 354 (M+H); 1H NMR (300 MHz,

CD_3OD) δ 0.14 (d, $J=6.3$, 3), 1.43 (s, 9), 2.07 (s, 3), 3.55 (dd, $J=3.3$, 10.43, 1), 3.84-4.08 (m,

3), 4.10-4.15 (m, 2), 5.25 (d, $J=5.5$, 1).

DMF (5 mL) 中の N-Boc-1-メチルチオリンコサミド (240 mg、0.68 mmol) に、0 で、BSTFA (0.52 mL、2.0 mmol) およびトリエチルアミン (0.14 mL、1.42 mmol) を加え、次いで、室温で、一晚攪拌した。

50

D M F を除去し、その粗生成物をシリカゲルカラム（これは、酢酸エチル中の 2 % T E A で前処理した）（これは、ヘキサン 1 b (P = B o c、R¹ = M e) (3 5 0 m g、9 5 %) 中の 1 0 % 酢酸エチルで溶出する) に素早く通した。ジクロロメタン (5 m L) 中の塩化オキサリル (0 . 1 6 m L、0 . 7 8 m m o l) に、- 6 0 で、ジメチルスルホキシド (0 . 2 2 m L、0 . 7 8 m m o l) をゆっくりと加え、次いで、1 5 分間攪拌した。その後、D C M (5 m L) 中の 1 b (3 7 0 m g、0 . 6 5 m m o l) をゆっくりと加えた。その反応混合物を 4 5 分間攪拌し、その間、その反応温度を - 4 0 まで上げた。次いで、トリエチルアミン (0 . 7 0 m L、3 . 2 5 m m o l) を加え、その攪拌を、- 4 0 で、さらに 1 5 分間継続した。次いで、それを D C M (1 0 0 m L) で抽出し、そして 1 0 % クエン酸 (5 0 m L) で洗浄した。次いで、溶媒を除去して得られた残留物をシリカゲルカラム（これは、溶離液として、ヘキサン中の 1 0 % 酢酸エチルを使用する) で精製して、無色オイル (2 8 9 m g、7 8 %) として、1 c (P = B o c、R¹ = M e) を得た。

10

【 0 1 7 2 】

【 化 3 3 】

TLC: R_f = 0.60 (10% EtOAc/ヘキサン); MS(ESPOS): 590 (M+23); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.11 (s, 18), 0.17 (s, 18), 1.40 (s, 9), 1.84 (s, 3), 2.26 (s, 3), 3.63 (dd, J=2.7, 9.34, 1), 3.82 (d, J=1.9, 1), 4.01-4.12 (m, 2), 5.15 (d, J=5.5, 1).

(方法 C)

20

臭化トリフェニルホスホニウム (3 . 2 9 g、9 . 2 m m o l) およびカリウム第三級ブトキシド (7 1 5 m g、6 . 4 m m o l) を、N₂ 雰囲気下にて、激しく攪拌しながら、トルエン (3 1 m L) に懸濁した。4 時間後、カニユーレによって、トルエン (2 0 m L) 中の保護生成物 1 e (P = C b z、R¹ = M e) (1 . 4 g、2 . 3 6 m m o l) を加えた。得られた反応混合物を 2 時間攪拌し、次いで、E t O A c (2 5 0 m L) で希釈した。得られた有機溶液を、H₂ O (2 × 1 0 0 m L)、ブライン (1 × 1 0 0 m L) で素早く洗浄し、N a₂ S O₄ で乾燥し、そして乾燥状態まで蒸発させた。その粗生成物をシリカ 6 % E t O A c / ヘキサン (これは、0 . 2 % T E A を含有する) でクロマトグラフィーにかけると、無色オイルとして、アルケン生成物 2 a (P = C b z、R¹ = M e、R² = C H₂) が得られ、これは、トルエンおよびシクロヘキサン (0 . 6 5 g、4 6 %) を共に蒸発させた後、結晶化した。

30

【 0 1 7 3 】

【 化 3 4 】

¹H NMR (300 MHz CDCl₃) δ 7.35-7.27 (m, 5), 6.36 (d, J=7.1, 1), 5.24 (d, J=5.5, 1), 5.08 (m, 4), 4.34 (m, 1), 4.16 (m, 2), 3.88 (d, J=2.2, 1), 3.61 (dd, J=2.2, 9.3, 1), 2.20 (s, 3), 1.79 (s, 3), 0.17-0.13 (m, 27).

p a r ボトル中にて、炭素上 1 0 % パラジウム (D e g u s s a 湿潤形状 5 0 % w / w 水) (7 0 0 m g) に、エタノール (5 0 m L) 中の生成物 2 a (P = C b z、R¹ = M e、R² = C H₂) (4 9 0 m g、0 . 8 2 m m o l) を加えた。このボトルをパージし、6 5 p s i まで H₂ を充填し、そして 2 4 時間振盪した。その反応混合物をセライトで濾過し、メタノールでリンスした。その有機溶液を樹脂製漏斗（これは、乾燥し洗浄した D o w e x 5 0 w - 4 0 0 x H⁺ 形状 (0 . 8 g) を含む) に移し、そして 1 0 分間振盪した。この樹脂を、メタノールで 3 回、そして水で 2 回洗浄した後、M e O H 中の 5 % T E A (3 5 m L、× 1 0 分間 × 5 回) で洗浄することにより、その樹脂から飽和生成物 2 b (R¹ = M e、R² = M e) を溶出した。合わせた濾液を乾燥状態まで蒸発させ、E t O H と共に 2 回蒸発し、そして 1 : 1 の M e C N / H₂ O から凍結乾燥して、無色粉末 (1 9 8 . 4 m g、9 6 %) として、この生成物を得た。

40

【 0 1 7 4 】

【化 3 5】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, D_2O) δ 5.17 (d, $J=5.8$, 1), 3.97-3.84 (m, 3), 3.52 (dd, $J=3.0$, 10.0, 1), 2.82 (dd, $J=4.4$, 8.5, 1), 1.94 (s, 3), 1.89-1.81 (m, 1), 0.82 (d, $J=6.9$, 3), 0.72 (d, $J=6.9$, 3). MS(ESPOS): 252.2 [M+H], (ESNEG): 250.4 [M-H].

(方法 D)

Boc - 保護基を使用するときの代替例では、臭化メチルトリフェニルホスホニウム (12 g、33.6 mmol) およびカリウム *t*-ブトキシド (3 g、26.7 mmol) を、0 で、THF (70 mL) に吸収し、そして室温で、4 時間攪拌した。次いで、THF (30 mL) 中の Boc - 保護生成物 1e ($P = \text{Boc}$, $R^1 = \text{Me}$) (4.7 g、8.2 mmol) を加え、そして室温で、2 時間攪拌した。その後、それを EtOAc (300 mL) で抽出し、ブライン (100 mL) で洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥した。粗アルケン生成物 2a ($P = \text{Boc}$, $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{CH}_2$) をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (これは、溶離液として、ヘキサン中の 10% EtOAc を使用する) で精製した (4.1 g、87.6%)。

10

【0175】

【化 3 6】

TLC: $R_f = 0.5$ (10% ヘキサン 中 EtOAc): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 7.24 (m, 2), 5.22 (d, $J=5.7$, 1), 4.21 (m, 1), 4.09 (m, 2), 3.87 (d, $J=2.4$, 1), 3.60 (dd, $J=2.7$, 9.3, 1), 1.99 (s, 3), 1.76 (s, 3); 1.43 (s, 9); MS(ESPOS): 444 (M-2TMS+Na).

20

メタノール (30 mL) 中の生成物 2a ($P = \text{Boc}$, $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{CH}_2$) に、Dowex H 樹脂 (1 g) を加え、そして室温で、1 時間攪拌した。この樹脂を濾過し、溶媒を除去して得られた生成物 (2.4 g、6.8 mmol) を MeOH (30 mL) に吸収した。濾過および溶媒を除去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (これは、DCM 中の 10% MeOH を使用する) で精製して、白色固形物 (2.06 g、86%) として、Boc - 保護 7 - メチル MTL を得た。TLC $R_f = 0.5$ (DCM 中で 10% の MeOH)。

【0176】

【化 3 7】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 5.23 (d, $J=5.4$, 1), 4.11 (m, 1), 3.97 (d, $J=10.2$, 1), 3.84 (m, 1), 3.52 (m, 1), 2.08 (s, 3), 1.44 (s, 9), 1.14 (m, 1), 0.93 (d, $J=6.9$, 3), 0.85 (d, $J=6.9$, 3); MS(ESPOS): 351 (M+H).

30

ジクロロエタン (6 mL) 中の Boc - 保護 7 - メチル MTL (150 mg、0.43 mmol) に、硫化ジメチル (0.16 mL、2.5 mmol) を加え、続いて、TFA (2 mL)、水 (0.16 mL) を加え、そして室温で、1 時間攪拌した。溶媒を除去して、粗生成物 2b ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Me}$) を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (これは、溶離液として、DCM 中の 30% MeOH を使用する) で精製した後、生成物 2b ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Me}$) を得、これは、全ての点で、方法 C から得られた物質と同じであった。

40

【0177】

(方法 E)

水素化ナトリウム (80 mg、3.3 mmol) を、 N_2 雰囲気下にて、激しく攪拌しながら、THF (4 mL) に懸濁した。その懸濁液を -30 まで冷却し、そしてホスホン酸ジエチル (シアノメチル) (805 μL 、5.0 mmol) を加えた。30 分後、カニューレによって、THF (3 mL) 中の保護生成物 1c ($P = \text{Cbz}$, $R^1 = \text{Me}$) (1.0 g、1.7 mmol) を加えた。得られた反応混合物を 4 時間攪拌し、次いで、EtOAc (250 mL) で希釈した。得られた有機溶液を、 NaHCO_3 飽和水溶液 (1 x 100 mL)、ブライン (1 x 50 mL) で素早く洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、そ

50

して乾燥状態まで蒸発させた。その粗生成物をシリカ 6 % E t O A c / ヘキサン ~ 1 0 % E t O A c / ヘキサン (これは、0 . 2 % T E A を含有する) でクロマトグラフィーにかけると、無色オイル (0 . 3 8 g、3 7 %) として、保護アルケン生成物 2 a (P = C b z、R¹ = M e、R² = C H C N) が得られた。MS (E S P O S) : 6 2 5 . 5 . 2 [M + H]、E S (N E G) : 6 5 9 . 5 [M + C 1]。

【 0 1 7 8 】

P a r r ボトル中にて、炭素上 1 0 % パラジウム (D e g u s s a 湿潤形状 5 0 % w / w 水) (3 0 0 m g) に、エタノール (1 5 m L) 中の生成物 2 a (P = C b z、R¹ = M e、R² = C H C N) (1 8 0 m g、0 . 2 9 m m o l) を加えた。このボトルをパージし、6 5 p s i まで H₂ を充填し、そして 2 4 時間振盪した。その反応混合物をセライトで濾過し、メタノールでリンスした。その有機溶液を樹脂製漏斗 (これは、乾燥し洗浄した D o w e x 5 0 w - 4 0 0 x H⁺ 形状 (1 g) を含む) に移し、そして 1 0 分間振盪した。この樹脂を、メタノールで 2 回、そして水で洗浄した後、M e O H 中の 5 % T E A (2 0 m L x 2 0 分間 x 3 回) で洗浄することにより、その樹脂から飽和生成物 2 b (R¹ = M e、R² = C H₂ C N) を溶出した。合わせた有機濾液を乾燥状態まで蒸発させ、1 : 1 の M e C N / H₂ O から凍結乾燥して、無色固形物 (7 0 m g、9 1 %) として、生成物 2 b (R¹ = M e、R² = C H₂ C N) を得た。E S (E G) : 2 7 5 . 3 [M - H]。

10

【 0 1 7 9 】

(方法 F)

T H F (7 . 3 m L) 中の保護生成物 1 c (P = C b z、R¹ = M e) (0 . 7 5 g、1 . 3 m m o l) に、0 で、T H F (7 . 0 m L、2 . 1 m m o l) 中の M e M g C l (3 M) を加えた。3 0 分間にわたって、その反応混合物を 4 まで温め、4 時間後、この反応混合物を 1 : 3 の N H₄ C l 飽和水溶液 / H₂ O (1 0 m L) でクエンチした。クエンチした混合物を水で 1 0 0 m L まで希釈し、そして D C M (4 x 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機相を乾燥し、そして蒸発させた。その残留物を 1 : 2 : 4 の H₂ O / H O A c / T H F (1 0 0 m L) に溶解し、そして 2 0 時間攪拌し、次いで、トルエン (2 x 1 0 0 m L) の助けを借りて、蒸発させた。クロマトグラフィー (1 0 : 1 ~ 1 0 : 2 の D C M / M e O H) かけると、生成物 3 a (P = C b z、R¹ = M e、R² = M e) (1 5 3 m g、3 1 %) が得られた。

20

30

【 0 1 8 0 】

(E S N E G) : 3 9 9 . 5 [M - H]。

【 0 1 8 1 】

P a r r ボトル中にて、炭素上 1 0 % パラジウム (D e g u s s a 湿潤形状 5 0 % w / w 水) (4 0 0 m g) に、エタノール (1 0 m L) 中の 3 a (P = C b z、R¹ = M e、R² = M e) (7 9 m g、0 . 2 m m o l) を加えた。このボトルをパージし、6 5 p s i まで H₂ を充填し、そして 6 時間振盪した。その反応混合物をセライトで濾過し、メタノールでリンスした。合わせた濾液を乾燥状態まで蒸発させ、そして 1 : 1 の M e C N / H₂ O から凍結乾燥して、無色粉末 (4 2 m g、8 0 %) として、生成物 3 b (R¹ = M e、R² = M e) を得た。

40

【 0 1 8 2 】

【 化 3 8 】

¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 5.33 (d, J=5.8,-l), 4.83-4.06 (m, 3), 3.65-3.60 (m, 1), 3.06-3.03 (m, 1), 2.18 (s, 3), 1.30 (s, 3), 1.23 (s, 3). MS(ESPOS): 268.4 [M+H], MS(ESNEG): 266.2 [M-H].

(方法 G)

メタノール (3 m L) 中の B o c - 保護生成物 (P = B o c、R¹ = M e) (1 0 0 m g、0 . 1 8 m m o l) に、O - トリメチルシリルヒドロキシルアミン (0 . 1 0 m L、0 . 8 8 m m o l) を加え、そして室温で、一晚攪拌した。溶媒を除去して、粗 B o c -

50

保護生成物 4 a (P = B o c 、 R ¹ = M e 、 R ⁷ = H) を得た。粗生成物 4 a (9 5 m g 、 0 . 1 5 m m o l) に、ジクロロエタン (1 0 m L) 中の 3 0 % トリフルオロ酢酸と硫化ジメチル (0 . 5 m L) とを加え、そして 1 時間攪拌した。溶媒を除去し、そして生成物 4 b (R ¹ = M e 、 R ⁷ = H) を、次に工程にそのまま運んだ。

【 0 1 8 3 】

【 化 3 9 】

TLC: R_f=0.35 (10% MeOH/DCM); MS(ESPOS): 267 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.96 (s, 3), 2.09 (s, 3), 3.58 (dd, J=3.3, 10.2, 1), 3.90 (s, 1), 4.11 (dd, J=5.7, 10.20, 1), 4.19 (d, J=5.4, 1), 4.50 (d, J=5.1, 1), 5.36 (d, J=5.7, 1).

10

(方法 H)

メタノール (4 m L) および水 (1 m L) 中のこの B o c - 保護生成物 (P = B o c 、 R ¹ = M e) (1 0 0 m g 、 0 . 1 7 6 m m o l) に、O - アルキルヒドロキシルアミン塩酸塩 (例えば、O - メチルヒドロキシルアミン塩酸塩) (6 0 m g 、 0 . 7 0 m m o l) および酢酸ナトリウム (5 7 m g 、 0 . 7 0 m m o l) を加え、そして 8 0 ° で、3 時間加熱し、次いで、室温で、一晚攪拌した。高真空下にて溶媒を除去して、粗 B o c - 保護生成物 4 a (P = B o c 、 R ¹ = H 、 R ⁷ = M e) を得た。粗生成物 4 a を、ジクロロエタン (1 0 m L) 、硫化ジメチル (0 . 5 m L) 中の 3 0 % トリフルオロ酢酸に吸収し、そして室温で、1 時間攪拌した。溶媒を除去し、その残留物を、高真空下にて、1 時間保持し、そして生成物 4 b (R ¹ = M e 、 R ⁷ = M e) を、次に工程にそのまま運んだ。

20

【 0 1 8 4 】

【 化 4 0 】

TLC: R_f=0.63 (10% MeOH/DCM); MS(ESPOS): 281 (M+H). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.95 (s, 3), 2.08 (s, 3), 3.60 (dd, J=3.3, 10.20, 1), 3.92 (s, 3), 4.13 (dd, J=4.8, 10.20, 1), 4.49 (d, J=1.2, 1), 5.38 (d, J=5.4, 1).

(方法 I)

T H F (1 0 m L) 中の B o c - 保護生成物 1 c (P = B o c 、 R ¹ = M e) (5 0 0 m g 、 0 . 8 8 m m o l) に、フッ化テトラブチルアンモニウム (2 . 5 m m o l 、 T H F 中で 1 M) を加え、その反応混合物を、室温で、1 時間攪拌した。溶媒を除去し、その残留物をシリカゲルカラム (これは、溶離液として、ジクロロメタン中の 5 % メタノールを使用する) で精製した。次いで、このカラムから得られた生成物 (1 1 1 m g 、 0 . 3 1 m m o l) を、ジクロロメタン (3 m L) およびピリジン (3 m L) の混合物に吸収させ、そこに、無水酢酸 (0 . 5 m L 、 1 0 . 6 m m o l) およびジメチルアミノピリジン (8 0 m g 、 1 . 7 m m o l) を加え、そして室温で、一晚攪拌した。溶媒を除去し、その粗生成物をシリカゲルカラム (これは、溶離液として、ヘキサン中の 3 0 % 酢酸エチルを使用する) で精製して、5 a (P = B o c 、 R ¹ = M e) (5 8 m g 、 3 8 %) を得た。

30

【 0 1 8 5 】

【 化 4 1 】

TLC: R_f=0.73 (50% EtOAc/ヘキサン); MS(ESPOS): 500 (M⁺Na). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.38 (s, 9), 1.91 (s, 3), 1.98 (s, 3), 2.07 (s, 3), 2.18 (s, 3), 4.33 (m, 1), 4.72 (m, 1), 4.94 (m, 1), 5.21 (m, 2), 5.45 (s, 1), 5.57 (m, 1).

40

D C M (5 m L) 中の生成物 5 a (P = B o c 、 R ¹ = M e) (1 5 8 m g 、 0 . 3 3 1 m m o l) に、ジメチルアミノイオウトリフルオリド (7 3 2 μ L 、 3 . 3 1 m m o l) を加え、そして一晚攪拌した。さらに多くの D C M を加え、その有機部分を炭酸水素ナトリウムで洗浄した。溶媒を除去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (これは、溶離液 (1 0 0 m g 、 6 0 %) として、ヘキサン中の 2 0 % 酢酸エチルを使用する) で精製して、保護生成物 (P = B o c 、 R ¹ = M e) を得た。この B o c -

50

保護生成物を、ジクロロエタンおよび硫化ジメチル中の30%トリフルオロ酢酸に吸収し、そして室温で、1時間攪拌した。溶媒を除去して、生成物5b ($R^1 = Me$)を得た。

【0186】

【化42】

TLC: $R_f = 0.63$ (40% MeOH/ヘキサン); MS(ESPOS): 522 (M+23). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.40 (s, 9), 1.69 (t, $J = 18.9, 3$), 1.98 (s, 3), 2.08 (s, 6), 2.13 (s, 3), 4.22-4.30 (m, 1), 4.53 (dd, $J = 10.9, 25.3, 1$), 5.16-5.28 (m, 2), 5.52 (s, 1), 5.63 (d, $J = 5.2, 1$).

(方法J)

Zhang、R.ら、Journal of the American Chemical Society. 1998, 120, 3894-3902の文献手順に従って、7aを4-ブロモ-2-メチル-2-ブテニルでエノール化(LiHMDS)しアルキル化すると、ラクタム7b ($R^9 = 2$ -メチル-2-ブテニル)(61%)のジアステレオマーの混合物が得られた。化合物7aは、Bachemのような業者から市販されている。あるいは、7aは、当該技術分野で周知の方法により、調製できる(例えば、Baldwinら、Tetrahedron, 1989, 45, 7449-7468を参照)。

【0187】

2段階手順により、ラクタム7bをピロリジン7c ($R^9 = 2$ -メチル-2-ブテニル)(70%)に還元したが、この手順は、このラクタムをヘミアミナルに超水素化物還元する工程、引き続いて、このヘミアミナルを $Et_3SiH/BF_3 \cdot OEt_2$ で還元する工程を包含する。ピロリジン7c ($R^9 = 2$ -メチル-2-ブテニル)(778 mg、2.08 mmol)、炭素上10%パラジウム(230 mg)を、無水メタノール(25 mL)中に、50 psiで、5時間にわたって、Parr水素化にかけた。その反応混合物をセライトパッドで濾過し、そしてメタノールで数回洗浄した。合わせた洗浄物および濾液を乾燥状態まで蒸発させて、さらに精製することなく、無色オイル7d ($R^9 = 2$ -メチルブチル)を得た。

【0188】

TLC: $R_f = 0.3$ [溶媒系: DCM:ヘキサン:MeOH(6:5:1)]。MS (NEGATIVE): 284.5 [M-H]。

【0189】

(方法K)

無水THF中に、-78で、窒素下に、7a(9.47 g、29.7 mmol、1当量)をシス-1-ブロモ-2-ペンテン(4.21 mL、35.6 mmol、1.2当量)でエノール化し(LiHMDS、33 mmol、33 mL、1.1当量)アルキル化すると、シリカゲル精製後、ラクタム7b ($R^9 = 2$ -ペンテニル)(43.2%)のジアステレオマーの混合物が得られた。2段階手順により、ラクタム7b(3.96 g、10.22 mmol)をピロリジン7c ($R^9 = 2$ -ペンテニル)に還元したが、この手順は、このラクタムを、-78で、無水THF中に、ヘミアミナルに超水素化物還元する工程、引き続いて、このヘミアミナルを、無水DCM中に、-78で、 $Et_3SiH/BF_3 \cdot OEt_2$ で還元する工程を包含し、シリカゲル精製後、7c ($R^9 = 2$ -ペンテニル)(71%)が得られた。ピロリジン7c(2.71 g、7.26 mmol)、炭素上10%パラジウム(560 mg)を、無水メタノール(30 mL)中に、50 psiで、5時間にわたって、Parr水素化にかけた。その反応混合物をセライトパッドで濾過し、そしてメタノールで数回洗浄した。合わせた洗浄物および濾液を乾燥状態まで蒸発させて、さらに精製することなく、無色オイル7d ($R^9 = 2$ -ペンテニル)(1.68 g、80%)を得た。

【0190】

TLC: $R_f = 0.3$ [溶媒系: DCM:ヘキサン:MeOH(6:5:1)]。MS (ESNEG): 284.5 [M-H]。

【0191】

10

20

30

40

50

(方法L)

無水ジクロロメタン中にて、7d ($R^9 = 2$ -メチルブチル)をオゾン分解し、続いて、-78で、DMSで処理すると、アルデヒド8a (77%)が得られた。塩化4-フルオロベンジルホスホニウム (0.87g、2.13mmol) およびカリウムt-ブトキシド (0.17g、1.48mmol) を、窒素下にて、激しく攪拌しながら、トルエンに懸濁した。4時間後、アルデヒド8a (204mg、0.59mmol) のトルエン (4.6mL) 溶液を滴下した。その反応混合物を、室温で、2時間攪拌し、そして酢酸エチル (50mL) で希釈した。その有機層を、水 (2×20mL)、ブラインで洗浄し、乾燥し、そして濃縮した。その残留物をクロマトグラフィーで精製して、透明なシロップ8b ($R^9 = 3$ - (4-フルオロフェニル)プロピ-2-エニル) (171mg) を得た。 10

【0192】

Parrr ボトル中にて、8b ($R^9 = 3$ - (4-フルオロフェニル)プロピ-2-エニル) (171mg、0.39mmol) のMeOH (25mL) 溶液に、炭素上10%パラジウム (Degussa 湿潤形状50%w/w水) (200mg) を加えた。このボトルをパージし、40psiまでH₂を充填し、そして4時間振盪した。その反応混合物をセライトで濾過し、そしてMeOHでリンスした。その濾液を濃縮して、黄色オイル8c ($R^9 = 3$ - (4-フルオロフェニル)プロピル) (120mg) を得た。

【0193】

MS (ESPOS) : 374.5 [M+Na]⁺、MS (ESNEG) : 350.3 [M-H]⁻。 20

【0194】

(方法M)

塩化4-クロロベンジルホスホニウム (0.95g、2.24mmol、3.9当量) およびカリウムt-ブトキシド (0.17g、1.55mmol、2.7当量) を、窒素下にて、激しく攪拌しながら、トルエン (7.5mL) に懸濁した。4時間後、アルデヒド8a (200mg、0.58mmol、1当量) のトルエン (4.9mL) 溶液を滴下した。その反応混合物を、室温で、2時間攪拌し、そして酢酸エチル (50mL) で希釈した。その有機層を水 (2×20mL)、ブラインで洗浄し、乾燥し、そして濃縮した。その残留物をクロマトグラフィーで精製して、透明シロップ8b ($R^9 = 3$ - (4-クロロフェニル)プロピ-2-エニル) (216mg、82%) を得た。 30

【0195】

MS (ESPOS) : 478.5 [M+Na]⁺、MS (ESNEG) : 454.4 [M-H]⁻。

【0196】

8b ($R^9 = 3$ - (4-クロロフェニル)プロピ-2-エニル) (147mg、0.32mmol) のシクロヘキサン (50mL) 溶液に、炭素上10%パラジウム (Degussa 湿潤形状50%w/w水) (80mg) を加えた。その反応混合物を、室温で、1気圧のH₂にて、一晚攪拌した。この反応混合物をセライトで濾過し、そしてMeOHでリンスした。その濾液を濃縮して、透明オイル (131mg、89%) として、アルカン生成物8c ($R^9 = 3$ - (4-クロロフェニル)プロピル) を得た。このアルカン (131mg、0.29mmol、1当量) のTHF (3mL) および水 (1mL) 溶液に、水酸化リチウム一水和物 (60mg、1.43mmol、5当量) を加えた。その反応混合物を、室温で、一晚攪拌した。真空下にて、このTHFを除去した。その残留物を水 (5mL) で希釈し、そしてエーテル (10mL) で洗浄した。その水層を酢酸エチル (60mL) に吸収し、そして10%クエン酸 (30mL) で分配した。その有機層を水およびブラインで洗浄し、乾燥し、そして濃縮して、透明シロップ8c ($R^9 = 3$ - (4-クロロフェニル)プロピル) (105mg、100%) を得た。 40

【0197】

MS (ESPOS) : 390.4 [M+Na]⁺、268.4 [M-Boc+H]⁺。 50

【0198】

(方法N)

アルデヒド8a (406.5 mg、1.17 mmol、1当量)のジメチルアセトアミド (0.25 mL) 溶液に、0 で、ジブロモジフルオロメタン (0.21 mL、2.34 mmol、2当量)を加えた。その攪拌混合物に、20分間にわたって、窒素下に、トリフェニルホスフィン (0.61 g、2.34 mmol、2当量)のジメチルアセトアミド (0.5 mL)を加えた。その反応混合物を室温まで温め、そして30分間攪拌し、次いで、ジメチルアセトアミド (0.3 mL)の助けを借りて、活性化亜鉛 (0.25 g、3.82 mmol、3.3当量)に加えた。得られた反応混合物を、110 で、1時間攪拌し、室温まで冷却し、そしてジメチルアセトアミド (7 mL)の助けを借りて、濾過した。その濾液を氷水 (100 mL)に注ぎ、そしてエーテル (150 mL)で抽出した。そのエーテル層をブラインで洗浄し、乾燥し、そして濃縮した。その残留物をクロマトグラフィーで精製して、透明オイル8b ($R^9 = 3$, 3-ジフルオロプロプ-2-エニル) (182 mg、41%)を得た。

10

【0199】

MS (ES POS) : 282.4 [M - Boc + H]⁺。

【0200】

8a ($R^9 = 3$, 3-ジフルオロプロプ-2-エニル) (126 mg、0.33 mmol)のMeOH (35 mL)溶液に、炭素上10%パラジウム (Degussa 湿潤形状50% w/w 水) (120 mg)を加えた。その反応混合物を、室温で、水素化 (1気圧)にて、一晚攪拌し、そしてMeOHの助けを借りて、セライトで濾過した。その濾液を濃縮して、透明シロップ8c ($R^9 = 3$, 3-ジフルオロプロピル) (97 mg、100%)を得た。

20

【0201】

MS (ES POS) : 194.4 [M - Boc + H]⁺、MS (ES NEG) : 292.4 [M - H]⁻。

【0202】

(方法O)

アルデヒド8b (258 mg、0.74 mmol、1当量)のTHF (3 mL)溶液に、0 で、テトラアルキルスズ (178 μ L、0.74 mmol、1当量)を加え、続いて、15分間にわたって、三フッ化ホウ素エーテラート (94.3 μ L、0.74 mmol、1当量)を滴下した。その反応混合物を、0 で、1.5時間攪拌した。次いで、フッ化カリウム (125 mg)の水 (1.25 mL)溶液を加えた。得られた混合物を室温まで温め、そして室温で、20分間攪拌した。これに続いて、メタノール (10 mL)を加え、得られた混合物を、室温で、さらに20分間攪拌した。その反応混合物をセライトで濾過した。その濾液を、乾燥状態まで蒸発させた。その残留物をジクロロメタン (100 mL)で希釈し、水 (50 mL)で洗浄し、乾燥し、濃縮し、そしてクロマトグラフィーで精製して、透明オイル9a ($R^9 = 2$ -ヒドロキシペンチ-4-エニル) (261 mg、90%)を得た：MS (ES POS) : 412.5 [M + NA]⁺、290.4 [M - Boc + H]⁺。

30

40

【0203】

ジメチルスルホキシド (0.17 mL、2.42 mmol、3当量)のジクロロメタン (0.5 mL)溶液に、-72 で、1分間にわたって、塩化オキサリルの2Mジクロロメタン溶液 (0.61 mL、1.21 mmol、1.5当量)を加えた。その混合物を、-72 で、25分間攪拌し、続いて、2分間にわたって、アルコール9a (314 mg、0.81 mmol、1当量)のジクロロメタン (1.4 mL)溶液を滴下した。その反応混合物を、-72 で、25分間攪拌し、次いで、-50 まで温め、さらに2時間攪拌した。トリエチルアミン (0.56 mL、4.04 mmol、5当量)を加え、そして-50 で、25分間攪拌した。その混合物を酢酸エチル (100 mL)で希釈し、5%クエン酸 (100 mL)、水、NaHCO₃ 飽和水溶液およびブラインで洗浄し、乾燥し

50

、蒸発させ、そして無水トルエンと共に蒸発させて、透明シロップ 9 b ($R^9 = 2$ - プロペニルカルボキシメチル) (287 mg、92%) を得た。MS (ESPOS): 288.5 [M - Boc + H]⁺; MS (ESNEG): 386.2 [M - H]⁻。

【0204】

ケトン 9 b (225.1 mg、0.58 mmol、1 当量) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、-78 で、ジエチルアミノイオウトリフルオライド (0.46 mL、3.49 mL、6 当量) を加えた。その反応混合物を室温まで温め、そして室温で、3 時間攪拌し、続いて、-78 で、追加 (ジエチルアミノ) イオウトリフルオライド (0.46 mL、3.49 mL、6 当量) を加えた。この混合物をジクロロメタン (60 mL) で希釈し、NaHCO₃ 飽和水溶液 (1x)、ブライン (1x) で洗浄し、乾燥し、そして蒸発させた。その残留物をクロマトグラフィーで精製して、黄色オイル 9 c (X、X = フルオロ、フルオロ) (75 mg、32%) を得た。

10

【0205】

MS (ESPOS): 310.5 [M - Boc + H]⁺。

【0206】

9 c ($R^9 = 2$, 2 - ジフルオロペンタ - 4 - エニル) (85 mg、0.21 mmol) の MeOH (20 mL) 溶液に、炭素上 10% パラジウム (Degussa 湿潤形状 50% w/w 水) (100 mg) を加えた。その反応混合物を、室温で、水素 (1 気圧) 下にて、一晚攪拌し、MeOH (10 mL) の助けを借りて、セライトで濾過した。その濾液に、炭素上 10% パラジウム (Degussa 湿潤形状 50% w/w 水) (130 mg) を加えた。この反応混合物を、室温で、水素 (1 気圧) 下にて、一晚攪拌し、MeOH (10 mL) の助けを借りて、セライトで濾過した。その濾液を濃縮して、透明シロップとして、ハロアルキル N - Boc - アミノ酸 9 d (X、X = フルオロ、フルオロ) (67.7 mg、100%) を得た。

20

【0207】

MS (ESPOS): 344.4 [M + Na]⁺、222.4 [M - Boc + H]⁺ MS (ESNEG): 320.2 [M - H]⁻。

【0208】

(方法 P)

4 - プロピルピリジン (2.5 g、20 mmol) に、30% 過酸化水素 (2.4 g) を加え、そして一晚還流した。溶媒を除去し、得られた残留物を DCM (30 mL) に吸収した。上記溶液に、シアン化トリメチルシリル (2.6 g、26 mmol) を加え、続いて、塩化ジメチルカルバミル (2.8 g、26 mmol) を加え、その反応混合物を、室温で、一晚攪拌した。炭酸カリウム (10%、100 mL) を加えた。その有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで、濃縮して、4 - プロピル - 2 - シアノピリジン (2.5 g、93%) を得た。次いで、それを、塩酸 (6 N、60 mL) 中にて、一晚還流した。アセトニトリル (2 g、71%) から結晶化した後、この 4 - プロピル - 2 - カルボン酸ピリジン 10 b ($R^9 =$ プロピル) を得た。

30

【0209】

【化 5 2】

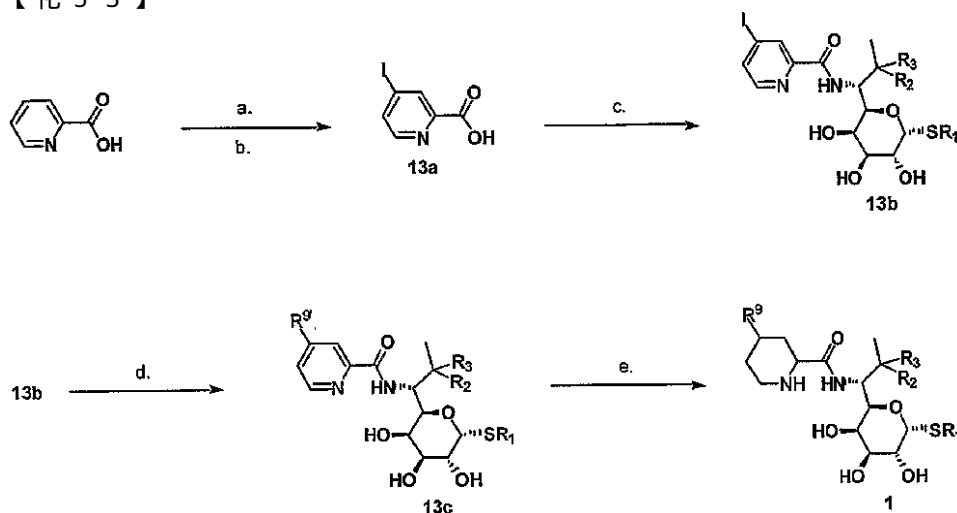
MS(ESPOS): 166 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.75 (dd, J=9.0, 3.0, 1),

8.42 (s, 1), 8.08 (dd, J=9.0, 3.0, 1), 3.00 (t, J=7.5, 2), 1.82 (m, 2), 1.05 (t, J=7.2, 3).

40

【0210】

【化 5 3】



10

(方法 Q)

塩化チオニル (81 mL) 中のピコリン酸 (Aldrich) (20 g、162 mmol、1 当量) および臭化ナトリウム (33.43 g、325 mmol、2 当量) の混合物を、5 時間還流した。真空下にて、溶媒を除去した。無水メタノール (160 mL) を加え、その混合物を、室温で、30 分間攪拌した。溶媒を蒸発させ、その残留物を 5% 炭酸水素ナトリウムに吸収し、そして酢酸エチル (3×) で抽出した。有機層を合わせ、そして $MgSO_4$ で乾燥し、そして蒸発させた。その残留物をクロマトグラフィーで精製して、白色固形物 (19.9 g、72%) として、4-クロロピコリン酸メチルエステルを得た：

20

【0 2 1 1】

【化 5 4】

 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (d, $J=5.4$, 1), 8.13 (d, $J=2.1$, 1), 7.48 (dd, $J=2.0$, 5.3, 1), 4.00 (s, 3).

4-クロロピコリン酸メチルエステル (2.4 g、14.1 mmol)、57% ヨウ化水素酸 (13.3 mL) および 50% 次亜リン酸水溶液 (0.66 mL) の混合物を、85℃で、2 時間攪拌し、次いで、107℃で、一晩攪拌した。この混合物を 95℃まで冷却した。この温度で、30 分間にわたって、10 M 水酸化ナトリウム水溶液 (4.2 mL) を加え、続いて、水 (15.2 mL) を加えた。その混合物を室温まで冷却し、室温で、1 時間攪拌した。その沈殿物を濾過し、冷水で洗浄し、そして高真空下にて、一晩乾燥して、4-ヨードピコリン酸 13a (3.5 g、66%) を得た：

30

【0 2 1 2】

【化 5 5】

 1H NMR (300 MHz, DMSO d_6) δ 8.39 (d, $J=5.1$, 1),8.35 (d, $J=1.8$, 1), 8.07 (dd, $J=1.7$, 5.2, 1); MS (ESPOS): 250.2 $[M+H]^+$.

40

無水 DMF (1.8 mL) 中の 7-Me MTL HCl 塩 2b ($R^1 = Me$, $R^2 = Me$) (200 mg、0.69 mmol、1 当量) の混合物に、0℃で、トリエチルアミン (0.50 mL、3.61 mmol、5.2 当量) を加え、続いて、BSTFA (0.28 mL、1.04 mmol、1.5 当量) を加えた。その反応混合物を、0℃で、10 分間攪拌し、次いで、室温で、50 分間攪拌した。この反応混合物に、酸 13a (341 mg、0.90 mmol、1.3 当量) および HATU (423 mg、1.11 mmol、1.6 当量) を加えた。この反応混合物を、室温で、3 時間攪拌した。その反応混合物を乾燥状態まで蒸発させ、酢酸エチルに吸収し、水 (1×)、飽和 $NaHCO_3$ (1×) およびブラインで洗浄した。その有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、そして蒸発させて、黄

50

色残留物を得、これを、メタノール (20 mL) に溶解し、そこに、乾燥 Dowex 樹脂 (250 mg) を加えた。その反応混合物を、室温で、1 時間攪拌した。この樹脂を濾過により除去し、その粗生成物を、メタノール中に、2 M アンモニアで溶出した。この含メタノール溶離液を蒸発させ、得られた残留物をクロマトグラフィーで精製して、白色固形物 13b ($R^1 = Me$ 、 $R^2 = Me$ 、 $R^3 = H$) (250 mg、75%) を得た：

【0213】

【化56-1】

1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.46 (d, $J=1.8$, 1), 8.30 (d, $J=5.4$, 1), 7.98 (dd, $J=1.8$, 5.1, 1), 5.25 (d, $J=6.0$, 1), 4.32-4.23 (m, 2), 4.09 (dd, $J=5.7$, 10.2, 1), 3.87 (d, $J=3.0$, 1), 3.54 (dd, $J=3.3$, 10.2, 1), 2.24-2.15 (m, 1), 2.11 (s, 3), 0.99-0.96 (m, 6); MS (ESPOS): 483.5 $[M+H]^+$; MS (ESNEG): 481.4 $[M-H]^-$.

10

乾燥フラスコに、13b ($R^1 = Me$ 、 $R^2 = Me$ 、 $R^3 = H$) (133.9 mg、0.28 mmol、1 当量)、トリフェニルホスフィン (46.7 mg、0.18 mmol、0.64 当量)、ヨウ化銅 (I) (33.9 mg、0.18 mmol、0.64 当量)、酢酸パラジウム (20 mg、0.09 mmol、0.32 当量) およびトリエチルアミン (1.6 mL) を加えた。その混合物を窒素で脱気し、続いて、3-プロプ-2-イニル-シクロペンタン (120 mg、1.11 mmol、4 当量) を加えた。この混合物を、50 で、一晩攪拌した。真空下にて溶媒を除去して、黄色固形物 (106 mg、83%) として、13c ($R^1 = Me$ 、 $R^9 = 3$ -シクロペンチル-プロプ-1-イニル、 $R^2 = Me$ 、 $R^3 = H$) を得た：

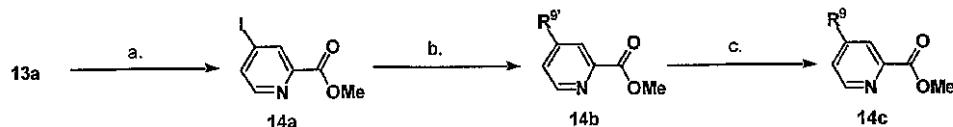
20

【0214】

【化57】

1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.55 (d, $J=4.8$, 1), 7.98 (s, 1), 7.47 (dd, $J=1.7$, 5.0, 1), 5.26 (d, $J=5.4$, 1), 4.33-4.22 (m, 2), 4.10 (dd, $J=5.5$, 10.4, 1), 3.86 (d, $J=3.3$, 1), 3.55 (dd, $J=3.3$, 10.5, 1), 2.49 (d, $J=6.9$, 2), 2.26-2.12 (m, 2), 2.11 (s, 3), 1.93-1.82 (m, 2), 1.73-1.55 (m, 4), 1.43-1.31 (m, 2), 1.00-0.96 (m, 6); MS (ESPOS): 463.6 $[M+H]^+$; MS (ESNEG): 461.5 $[M-H]^-$.

30



(方法 R)

13a (これは、一般方法 Q で調製した) (5 g、13.26 mmol) のメタノール (500 mL) 溶液に、濃硫酸 (数滴) を加えた。その反応混合物を一晩還流した。溶媒を蒸発させ、その残留物をクロマトグラフィーで精製して、黄色固形物 (3.0 g、86%) として、4-ヨードピペコリン酸メチルエステル 14a を得た：

【0215】

【化58】

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (d, $J=1.5$, 1), 8.37 (d, $J=5.4$, 1), 7.85 (dd, $J=1.6$, 5.2, 1), 4.00 (s, 3); MS (ESPOS): 264.3 $[M+H]^+$.

40

乾燥フラスコに、14a (1 g、3.8 mmol、1 当量)、トリフェニルホスフィン (79.7 mg、0.3 mmol、0.08 当量)、ヨウ化銅 (I) (57.9 mg、0.3 mmol、0.08 当量)、酢酸パラジウム (34.1 mg、0.15 mmol、0.04 当量) およびトリエチルアミン (14 mL) を加えた。その混合物を窒素で脱気し、続いて、3-ブチン-1-オール (0.53 g、7.6 mmol、2 当量) を加えた。

50

この混合物を、室温で、3時間攪拌した。真空下にて溶媒を除去して、黒色残留物を得た。その残留物をクロマトグラフィーで精製して、黄色オイル(0.78g、100%)として、14b ($R^9 = 3$ -ヒドロキシ-ブト-1-イニル)を得た:

【0216】

【化59】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.66-8.63 (m, 1), 8.09-8.08 (m, 1), 7.43-7.40 (m, 1), 3.99 (s, 3), 3.88-3.82 (m, 2), 2.72 (t, $J=6.3$, 2). MS (ESPOS): 206.4 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

上記14b ($R^9 = 3$ -ヒドロキシ-ブト-1-イニル) (0.78g、3.8mmol)のメタノール(40mL)溶液に、炭素上10%パラジウム(0.4g)を加えた。この反応混合物を含むフラスコをパージし、水素(1気圧)を充填し、そして室温で、一晩攪拌した。このパラジウムを濾過により除去し、その濾液を濃縮して、オイル(0.77g、97%)として、14c ($R^9 = 3$ -ヒドロキシブチル)を得た:

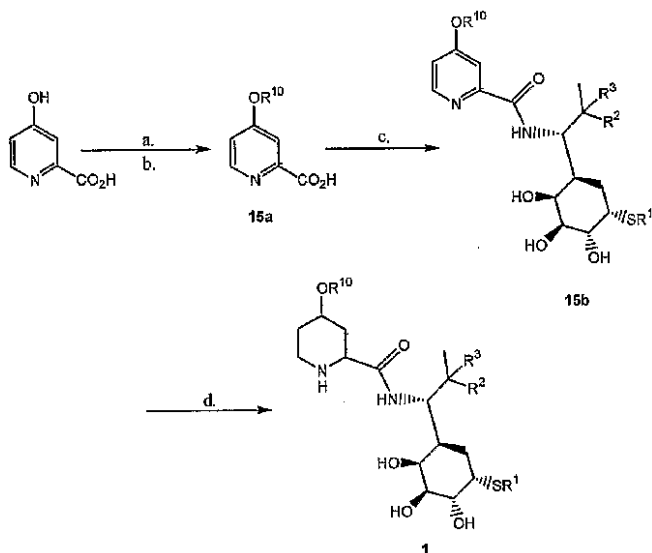
【0217】

【化60】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (d, $J=4.5$, 1), 7.97 (d, $J=1.2$, 1), 7.29 (dd, $J=1.6$, 5.0, 1), 3.99 (s, 3), 3.67 (t, $J=6.3$, 2), 2.72 (t, $J=7.7$, 2), 1.81-1.69 (m, 2), 1.62-1.54 (m, 2); MS (ESPOS): 210.4 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0218】

【化61】



(方法S)

DMF (2mL)中の4-ヒドロキシピリジン-2-カルボン酸(200mg、1.4mmol)に、炭酸カリウム(397mg、2.8mmol)を加え、続いて、n-ブロモブタン(197mg、1.4mmol)を加え、60℃で、一晩温めた。溶媒を除去して、その粗エステル生成物を得た。この粗エステル(360mg、1.4mmol)をTHF(4mL)に溶解し、水酸化リチウム(72mg、1.7mmol)を加え、その反応混合物を、室温で、2時間攪拌した。溶媒を除去すると得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(これは、DCM中の10%MeOHを使用する)で精製して、4-ブトキシピリジン-2-カルボン酸15a ($R^1 = \text{ブチル}$) (100mg、43%)を得た。

【0219】

【化 6 2】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 8.37 (d, $J=6.0$, 1), 7.63 (d, $J=2.7$, 1), 7.07 (dd, $J=2.7$, 6.0, 1), 4.15 (t, $J=6.6$, 2), 1.82 (m, 2), 1.54 (m, 2), 1.01 (t, $J=7.5$, 3). MS (ES $^+$): 194 (M-1).

DMF (2 mL) 中の 4 - ブトキシピリジン - 2 - カルボン酸 15 a ($R^1 = \text{ブチル}$) (100 mg、0.5 mmol) に、7 - メチル - チオリンコサミド 2 b ($R^1 = \text{Me}$ 、 $R^2 = \text{Me}$) (147 mg、0.5 mmol) を加え、続いて、HBTU (214 mg、0.55 mmol) および DIEA (132 mg、1 mmol) を加えた。その反応混合物を、室温で、2 時間攪拌した。次いで、溶媒を除去した。その粗製物質の精製は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで実行して、化合物 15 b ($R^1 = \text{Me}$ 、 $R^2 = \text{Me}$ 、 $R^3 = \text{H}$ 、 $R^{10} = \text{ブチル}$) (201 mg、91%) を得た：

【0 2 2 0】

【化 6 3】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 8.42 (m, 1), 7.96 (s, 1), 7.09 (m, 1), 5.27 (d, $J=5.4$, 1), 4.10-4.87 (m, 3), 3.85 (d, $J=3.3$, 1), 3.76 (m, 1), 2.11 (m, 4), 1.81 (m, 2), 1.49 (m, 4), 0.99 (m, 9). MS (方法 ES $^+$): 428 (M+1).

水 (10 mL)、AcOH (3 mL) および MeOH (2 mL) 中のピリジン 15 b ($R^1 = \text{Me}$ 、 $R^2 = \text{Me}$ 、 $R^3 = \text{H}$ 、 $R^{10} = \text{ブチル}$) (200 mg、0.46 mmol) の溶液に、 PtO_2 (200 mg) を加え、得られた反応混合物を、55 psi の水素下にて、一晚振盪した。残留している触媒をセライトで濾過することにより除去し、そして溶媒を除去して、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (これは、DCM 中の 20% MeOH を使用する) により精製を実行して、リンコサミド類似物 1 ($R^1 = \text{Me}$ 、 $R^2 = \text{Me}$ 、 $R^3 = \text{H}$ 、 $R^{10} = \text{ブチル}$) (12 mg、6%) を得た。

【0 2 2 1】

【化 6 4】

$^1\text{H NMR}$ (300

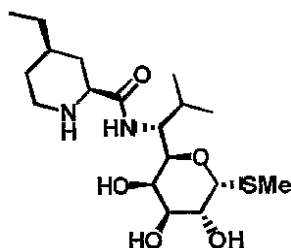
MHz, CD_3OD) δ 5.25 (d, $J=5.4$, 1), 4.22 (dd, $J=10.2$; 3.3, 1), 4.08 (m, 2), 3.81 (d, $J=3.0$, 1), 3.70 (m, 1), 3.54 (m, 4), 3.43 (m, 2), 2.90 (m, 1), 2.41 (m, 1), 2.19 (m, 1), 2.10 (s, 3), 1.45 (m, 6), 0.92 (m, 9); MS (ES $^+$): 435 (M+1).

(実施例 1)

(1 - (4 - エチルピペリド - 6 - イル) - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロプ - 1 - イル } アセトアミドの調製)

【0 2 2 2】

【化 6 5】



40

4 - エチルピリジン - 2 - カルボン酸 HCl 塩 (Toronto) (117 mg、0.64 mmol) を無水アセトニトリル (4 mL) に懸濁した。トリエチルアミン (180 μL 、1.28 mmol) を加え、その反応混合物を 0 まで冷却した。クロロギ酸イソブチル (129 μL 、0.62 mmol) を加え、この反応混合物を 4 まで温めた。1.5 時間後、活性化エステル溶液を、2 b ($R^1 = \text{Me}$ 、 $R^2 = \text{Me}$) (これは、方法 C

50

のようにして調製した)の1:1アセトン/水(2 mL)溶液に移し、30 まで温めて溶解した。次いで、その反応混合物に、トリエチルアミン(80 μ L、0.057 mmol)を加えた。この反応混合物を、室温で、10分間攪拌し、次いで、乾燥状態まで蒸発させ、そしてシリカ(メタノール中の94:5のジクロロメタン:0.25%アンモニア)でクロマトグラフィーにかけて、11b($R^1 = Me$ 、 $R^2 = Me$ 、 $R^3 = H$ 、 $R^9 =$ エチル)(167 mg、69.7%)を得た。

【0223】

MS(ESPOS): 385.2 [M+H]。

【0224】

Parrr ボトル中にて、酸化白金(IV)(339 mg、0.521 mmol)に、ピ
リジン11b($m = 2$ 、 $R^1 = Me$ 、 $R^2 = Me$ 、 $R^3 = H$ 、 $R^9 =$ エチル)(167 m
g、0.435 mmol)の3:2 メタノール/水(20 mL)溶液を加えた。次いで 10
、濃HCl(52 μ L、0.52 mmol)を加えた。このボトルをパージし、65 p s
iまで H_2 を充填し、そして24時間振盪した。その反応混合物をセライトで濾過し、そ
してメタノールでリンスした。合わせた濾液を乾燥状態まで蒸発させ、そしてシリカ(メ
タノール中の88:12~80:20のジクロロメタン:0.25%アンモニア)でクロ
マトグラフィーにかけて、43 mgの高 R_f 生成物および49 mgの混合画分を得た。低
 R_f 画分をフルオロシル(メタノール中の84:16~80:20のジクロロメタン:0
.25%アンモニア)でクロマトグラフィーにかけると、1-(6-(S)-4-(R)
-エチルピペリド-6-イル)-N-{1-(R)-[2-(S)-3-(S)、4-(
S)、5-(R)-トリヒドロキシ-6-(R)-(メチルチオ)テトラヒドロピラン-
2-イル]-2-メチルプロプ-1-イル}アセトアミド(21.9 mg、12.9%)
が得られ、これを、1:1 アセトニトリル:水(50 mL)に吸収し、0.2 μ のミリ
ポアで濾過し、そして0 まで冷却した。水(20 mL)中の1N HCl(67 μ L)
を加え、そして再凍結乾燥して、無色粉末として、そのHCl塩(24.0 mg)を得た
。

【0225】

【化66】

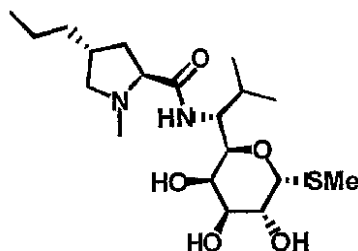
1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 5.32 (d, $J = 5.8$, 1), 4.14-4.06 (m, 1), 4.12 (s, 2), 3.85 (d,
 $J = 3.30$, 1), 3.60 (dd, $J = 3.3$, 10.4, 1), 3.30 (dd, $J = 2.5$, 11.8, 1), 3.09 (m, 1), 2.56 (ddd, $J = 2.8$,
12.9, 15.7, 1), 2.14 (s, 3), 2.14-2.05 (m, 1), 1.96-1.90 (m, 1), 1.74-1.69 (m, 1), 1.45-1.35 (m, 1),
1.33-1.23 (m, 2), 1.08-0.98 (m, 2), 0.86 (m, 9); MS(ESPOS): 391.4 [M+H], 803.5.4 [2M+Na],
(ESNEG): 389.5 [M-H].

(実施例2)

(1-(4-n-プロピル-N-メチルピロリジン-2-イル)-N-{1-[3,
4,5-トリヒドロキシ-6-(メチルチオ)テトラヒドロピラン-2-イル]-2-メ
チルプロプ-1-イル}アセトアミドの調製)

【0226】

【化67】



4-n-プロピルヒグリン酸(hygric acid)(これは、Hoeksema 50

, H. 5, Journal of the American Chemical Society, 1967, 89 2448-2452の方法により、調製したこと)(157mg、0.76mmol)を、無水アセトニトリル(5mL)に懸濁した。トリエチルアミン(421μL、3.02mmol)を加え、その反応混合物を0℃まで冷却した。クロロギ酸イソブチル(98μL、0.76mmol)を加え、10分後、この反応物を4℃まで温めた。1.5時間後、2b(R¹ = Me、R² = Me)(方法Cから得た)(190mg、0.76mmol)の1:1アセトン:水(5mL)溶液を加え、その反応混合物を、室温で、10時間攪拌した。この反応混合物を乾燥状態まで蒸発させ、そしてシリカ(メタノール中の94:6のジクロロメタン:0.25%アンモニア)でクロマトグラフィーにかけた。画分14~18は、無色オイル(50.2mg、16.5%)として、この生成物を含有していた。

10

【0227】

【化68】

¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 5.33 (d, *J* = 6.0, 1), 4.27-4.22 (m, 1), 4.18 (s, 1), 4.09(dd, *J* = 5.8, 10.2, 1), 3.92-3.81 (m, 1), 3.92-3.81 (m, 1), 3.64-3.59 (m, 1), 2.92 (s, 3), 2.92-2.85

(m, 1), 2.35-2.28 (m, 3), 2.13 (s, 3), 1.46-1.41 (m, 2), 1.40-1.28 (m, 2), 0.89-0.84 (m, 9);

MS(ESPOS): 405.5 [M+H].

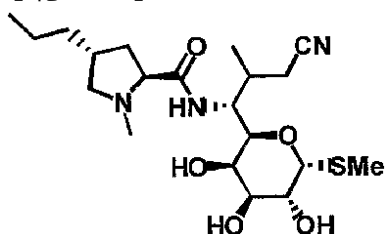
(実施例3)

(1-(4-n-プロピル-N-メチルピロリジン-2-イル)-N-1-[3,4,5-トリヒドロキシ-6-(メチルチオ)テトラヒドロピラン-2-イル]-2-メチル-3-シアノプロプ-1-イル}アセトアミドの調製)

20

【0228】

【化69】



30

リンコサミン2b(R¹ = Me、R² = CH₂CN)(54.2mg、0.20mmol)(これは、方法Eにより、調製した)を、DMF(0.7mL)に溶解した。その反応混合物を0℃まで冷却し、そしてトリエチルアミン(170μL、1.2mmol)およびBSTFA(96μL、0.36mmol)を加えた。この反応混合物を室温まで温め、そして室温で、1時間攪拌した。4-n-プロピルヒグリン酸(これは、Hoeksmaら、J. Am. Chem. Soc., 1967, 89 2448-2452の方法により、調製した)(66.4mg、0.32mmol)およびHATU(149mg、0.39mmol)を加え、その混合物を、室温で、3時間攪拌した。DMFを除去し、その残留物をDCM(100mL)に溶解し、飽和NaHCO₃(30mL)およびブライン(30mL)で洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去して得られた残留物をメタノール(20mL)に溶解し、そしてDowex樹脂H⁺(300mg)で15分間処理した。その粗生成物を、MeOH中の5%TEA(25mL×15分×2回)およびMeCN中の5%TEA(25mL×15分)で洗浄することにより、この樹脂から溶出した。合わせた溶離液を乾燥状態まで蒸発させ、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィー(これは、溶離液として、ジクロロメタン中のメタノール中の7%の0.25M NH₃を使用する)で精製した(24mg、28%)。

40

【0229】

【化 7 0】

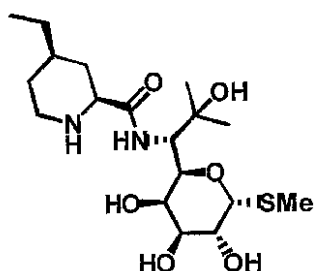
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, D_2O) δ 5.61 (d, $J=5.8$, 1), 4.59 (d, $J=10.2$, 1), 4.46 (d, $J=10.2$, 1), 4.46 (dd, $J=6.0$, 10.4, 1), 4.05 (d, $J=3.0$, 1), 3.84 (dd, $J=3.3$, 10.4, 1), 3.48 (dd, $J=5.8$, 8.0, 1), 3.34 (dd, $J=5.2$, 10.2, 1), 2.81-2.61 (m, 2), 2.65 (s, 3), 2.43 (s, 3), 2.31-2.10 (m, 2), 1.32 (d, $J=6.0$, 1), 1.18 (t, $J=7.1$, 3); MS(ESPOS): 430.5 [M+H] MS(ESPOS): 428.5 [M-H].

(実施例 4)

(1 - (4 - エチルピペリジル) - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロプ - 1 - イル } アセトアミドの調製) 10

【 0 2 3 0 】

【化 7 1】



20

リンコサミン 3 b ($\text{R}^1 = \text{Me}$ 、 $\text{R}^2 = \text{Me}$) (これは、方法 F により、調製した) (54.2 mg、0.20 mmol) を、DMF (1.0 mL) に溶解した。その反応混合物を 0℃ まで冷却し、そしてトリエチルアミン (178 μL 、1.3 mmol) および BSTFA (85 μL 、0.32 mmol) を加えた。この反応混合物を室温まで温め、そして 1 時間攪拌した。4 - エチル ピリジン - 2 - カルボン酸 HCl 塩 (Toronto) (55.3 mg、0.29 mmol) および HATU (122 mg、0.32 mmol) を加え、その混合物を、室温で、3 時間攪拌した。DMF を除去し、その残留物を THF (10 mL) に溶解し、そして Amberlite A - 26 F - 形状樹脂 (600 mg) および触媒量の TBAF で 5 時間処理した。この樹脂を除去することにより、粗生成物を得、溶媒を乾燥状態まで蒸発させ、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィー (これは、溶離液として、ジクロロメタン中のメタノール中の 10% の 0.25 M NH_3 を使用する) で精製して、ピリジン生成物 11 b ($m = 2$ 、 $\text{R}^1 = \text{Me}$ 、 $\text{R}^2 = \text{Me}$ 、 $\text{R}^3 = \text{OH}$ 、 $\text{R}^9 = \text{エチル}$) (26 mg、33%) を得た。 30

【 0 2 3 1 】

MS (ESNEG) : 399.5 [M - H]。

【 0 2 3 2 】

Parrr ボトル中にて、酸化白金 (IV) (51 mg) に、ピリジン 11 b ($m = 2$ 、 $\text{R}^1 = \text{Me}$ 、 $\text{R}^2 = \text{Me}$ 、 $\text{R}^3 = \text{OH}$ 、 $\text{R}^9 = \text{エチル}$) (26 mg、0.065 mmol) の 3 : 2 メタノール / 水 (10 mL) 溶液を加えた。次いで、濃 HCl (6.0 μL 、0.072 mmol) を加えた。このボトルをパージし、65 psi まで H_2 を充填し、そして 24 時間振盪した。その反応混合物をセライトで濾過し、そしてメタノールでリンスした。合わせた濾液を乾燥状態まで蒸発させ、そしてシリカ (メタノール中の 80 : 20 のジクロロメタン : 0.25% アンモニア) でクロマトグラフィーにかけて、高 R_f 生成物および表題化合物 (5.8 mg、21.8%) を得た。 40

【 0 2 3 3 】

【化 7 2】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, D_2O) δ 5.37 (d, $J=6.0$, 1), 4.41 (d, $J=9.6$, 1), 4.32 (d, $J=9.3$, 1), 4.08 (dd, $J=6.6$, 11.0, 1), 3.93-3.90 (m, 2), 3.59 (dd, $J=3.0$, 10.7, 1), 3.93-3.90 (m, 2), 3.04 (apt dt, $J=7.1$, 14.6, 14.6, 1), 2.24-2.18 (m, 1), 2.20 (s, 3), 1.70-1.60 (m, 1), 1.42-1.13 (m, 1), 0.88 (dd, $J=6.0$, 7.4, 1); MS(ESPOS): 407.4 $[\text{M}+\text{H}]$.

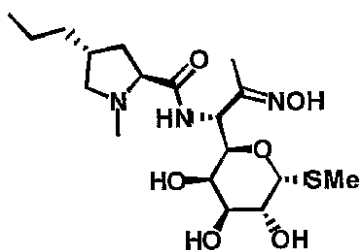
(実施例 5)

(1 - (- 4 - n - プロピル - N - メチルピロリジン - 2 - イル) - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - ヒドロキシイミノプロプ - 1 - イル } アセトアミドの調製)

10

【 0 2 3 4 】

【化 7 3】



DMF (3 mL) 中の粗オキシム 4 b ($\text{R}^1 = \text{Me}$ 、 $\text{R}^7 = \text{H}$) (これは、方法 G により、調製した) (50 mg、0.19 mmol) に、0 で、トリエチルアミン (0.041 mL、0.28 mmol) および BSTFA (0.24 mL、0.94 mmol) を加え、その混合物を、室温で、一晚攪拌した。次に、4 - n - プロピルヒグリン酸 (63 mg、0.37 mmol) および HATU (142 mg、0.37 mmol) を加え、その混合物を、室温で、4 時間攪拌した。DMF を除去し、その残留物をジクロロメタン (100 mL) で抽出し、そして飽和炭酸水素塩 (20 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄した。次いで、ジクロロメタンを除去して得られた残留物を、1 時間にわたって、ジクロロエタン中の 10% TFA (10 mL) および硫化ジメチル (0.5 mL) で処理した。次いで、溶媒を除去して、粗生成物を得、これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (これは、溶離液として、ジクロロメタン中の 20% メタノールを使用する) で精製して、表題化合物 (20 mg、25%) を得た。

20

30

【 0 2 3 5 】

【化 7 4】

TLC: $\text{R}_f=0.67$ (ジクロロメタン中 20% メタノール); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 0.93 (t, $J=6.8$, 3), 1.31-1.44 (m, 4), 1.88 (s, 3), 1.99 (s, 3), 2.09 (m, 2), 2.11 (m, 1), 2.62-2.98 (m, 3), 2.76 (s, 3), 3.60 (m, 2), 4.10 (dd, $J=5.7$, 10.20, 1), 4.27 (d, $J=9.6$, 1), 5.23 (d, $J=5.5$, 1), MS(ESPOS): 420 (M+H).

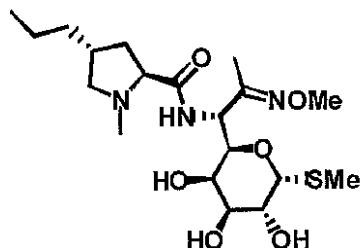
(実施例 6)

(1 - (- 4 - n - プロピル - N - メチルピロリジン - 2 - イル) - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メトキシイミノプロプ - 1 - イル } アセトアミドの調製)

40

【 0 2 3 6 】

【化 7 5】



粗オキシム生成物 4 b (これは、方法 H により、調製した) ($R^1 = Me$ 、 $R^7 = Me$) から、実施例 5 のようにして、表題化合物を調製した (10 mg、47%)。

10

【0 2 3 7】

【化 7 6】

TLC: $R_f = 0.55$ (ジクロロメタン中の10%メタノール); 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ

0.91 (m, 3), 1.32 (m, 4), 1.88 (s, 3), 1.98 (s, 3), 1.78-2.04 (m, 2), 2.34 (s, 3), 2.90 (dd, $J = 5.1$, 6.30, 8.10), 3.21 (dd, $J = 6.3$, 10.2, 1), 3.57 (dd, $J = 3.3$, 10.2, 1), 4.23 (dd, $J = 5.4$, 10.2, 1), 5.25 (d, $J = 5.7$, 1); MS(ESPOS): 434 (M+H).

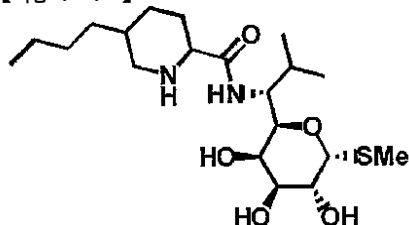
(実施例 7)

(1 - (- 3 - n - ブチルピペリド - 6 - イル) - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロプ - 1 -

20

【0 2 3 8】

【化 7 7】



30

リンコサミン中間体 2 b ($R^1 = Me$ 、 $R^2 = Me$) (これは、方法 C により、調製した) を、DMF (2 mL) に溶解した。トリエチルアミン (80 mg、1 mmol) および BSTFA (307 mg、1.1 mmol) を加え、その混合物を、室温で、1.5 時間攪拌した。次に、フサル酸 (143 mg、0.7 mmol) および HATU (184 mg、0.5 mmol) を加え、この混合物を、室温で、3 時間攪拌した。DMF を除去し、その残留物を EtOAc (50 mL) に溶解し、炭酸水素ナトリウム (10%、30 mL) およびブライン (30 mL) で洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去することにより得られた残留物をメタノールに溶解し、そして Dowex 樹脂 HF で、1 時間処理した。この樹脂を濾過し溶媒を除去することにより得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (これは、溶離液として、ジクロロメタン中の 10% メタノールを使用する) で精製して、表題化合物 (100 mg、61%) を得た。

40

【0 2 3 9】

【化 7 8】

TLC $R_f = 0.6$ (ジクロロメタン中の10%メタノール); 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ

8.47 (s, 1), 8.02 (d, $J = 8.1$, 1), 7.80 (d, $J = 8.1$, 1), 5.27 (d, $J = 5.4$, 1), 4.31 (m, 2), 4.12 (dd, $J = 5.7$, 4.2, 1), 3.85 (d, $J = 3.0$, 1), 3.56 (dd, $J = 3.3$, 6.9, 1), 2.80 (m, 2), 2.24 (m, 1), 2.11 (s, 3), 1.67 (m, 2), 1.41 (m, 2), 1.00 (m, 9); MS(ESPOS): 413 (M+H).

メタノール (2 mL)、水 (10 mL) および酢酸 (3 mL) 中の化合物 11 b ($m = 2$ 、 $R^1 = Me$ 、 $R^2 = Me$ 、 $R^3 = H$ 、 $R^9 =$ ブチル) (70 mg、0.16 mmol)

50

に、 PtO_2 (50 mg、0.22 mmol) を加え、その混合物を、50 psi で、一晩水素化した。この触媒を濾過し溶媒を除去することにより得られた生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (これは、溶離液として、ジクロロメタン中の30%メタノールを使用する) で精製した (16 mg、46%)。

【0240】

【化79】

TLC R_f = 0.7 (ジクロロメタン中の30%メタノール); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ

5.24 (d, J = 5.7, 1), 4.16 (m, 3), 3.82 (d, J = 3.3, 1), 3.53 (m, 2), 2.93 (m, 2), 2.09 (s, 3), 1.93 (m, 1), 1.76 (m, 2), 1.50 (m, 1), 1.30 (m, 7), 0.92 (m, 9); MS(ESPOS): 419 (M+H).

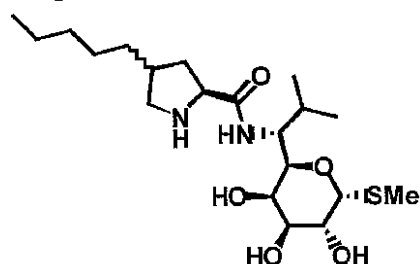
10

(実施例8)

(1 - (4 - (R, S) - n - ペンチルピロリジン - 2 - イル) - N - {1 - [3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロブ - 1 - イル} アセトアミドの調製)

【0241】

【化80】



20

2b (R^1 = Me, R^2 = Me) (これは、方法Cにより、調製した) (100.4 mg、0.4 mmol、1当量) の無水DMF (2 mL) 攪拌懸濁液に、0 で、窒素下に、トリエチルアミン (0.2 mL、1.44 mmol、3.6当量) に続いて、BSTFA (0.2 mL、0.76 mmol、1.9当量) を加えた。得られた混合物を、0 で、10分間、次いで、室温で、50分間攪拌した。得られた溶液を0 まで冷却し、そして6c (R^9 = ペンチル) (スキーム6) (これは、Birkenmeyer, R. D ; ら、Journal of Medicinal Chemistry 1972, 15, 1255 - 1259で記述されているようにして、調製した) (144 mg、0.51 mmol、1.2当量) の無水DMF (1.5 mL) 溶液を加えた。その反応混合物を室温まで温め、そして2時間後、この反応溶液を、真空下に、乾燥状態まで蒸発させた。得られた残留オイルをEtOAc (150 mL) で希釈し、10%クエン酸 (2 x 30 mL)、1:1の NaHCO_3 飽和水溶液、水 (2 x 30 mL) およびブライン (30 mL) で連続的に洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、そして乾燥状態まで蒸発させた。

30

【0242】

上で得た粗生成物 (267.5 mg) に、1, 2 - ジクロロエタン (8 mL) に続いて、硫化ジメチル (180.3 μL)、TFA (2.7 mL) および水 (180.3 μL) を加えた。得られた混合物を、室温で、1時間攪拌し、最小容量まで蒸発させ、DCE (3 x 30 mL) で希釈し、そして乾燥状態まで蒸発させた。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (これは、ジクロロメタン中の8~10%メタノールの勾配溶離液を使用する) で精製した。所望の画分を共にプールし、乾燥状態まで蒸発させ、そして凍結乾燥して、白色綿毛状粉末 (35.6 mg、21.2%) として、表題化合物を得た。

40

【0243】

【化 8 1】

TLC, $R_f = 0.15$ (ジクロロメタン中の16% 0.25M含メタノールアンモニア). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, D_2O) δ 5.4 (d, $J = 5.8$, 1), 3.91 (s, 1), 3.69-3.66 (m, 3), 2.1 (s, 3), 1.32-1.15 (m, 3.37), 0.93-0.87 (m, 9.8); MS(ESPOS): 419.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (ESNEG): 417.45 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

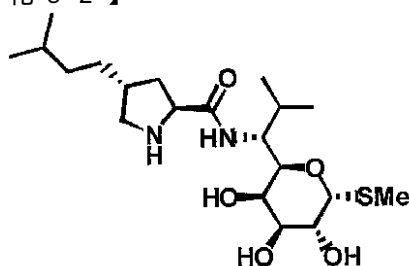
(実施例 9)

(1 - [4 - (3 - メチルブト - 1 - イル) メチルピロリジン - 2 - イル] - N - {1 - [3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロブ - 1 - イル} アセトアミドの調製)

10

【0 2 4 4】

【化 8 2】



20

2b ($\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$) (これは、方法Cにより、調製した) (75 mg, 0.30 mmol, 1当量) の無水DMF (0.8 mL) 溶液に、0 で、トリエチルアミン (0.13 mL, 0.96 mmol, 3.2当量) に続いて、BSTFA (0.12 mL, 0.45 mmol, 1.5当量) を加えた。その反応混合物を、0 で、10分間、次いで、室温で、50分間攪拌した。25 mL 丸底フラスコにて、この反応混合物に、酸7d ($\text{R}^9 = 2$ - メチルブチル) (これは、方法Jにより、調製した) (160 mg, 0.56 mmol, 1.9当量) を加えた。次いで、HATUを加えた (227 mg, 0.60 mmol, 2当量)。その反応混合物を、室温で、3時間攪拌した。この反応混合物を乾燥状態まで蒸発させ、酢酸エチル (100 mL) に吸収し、10%クエン酸 (2 x 60 mL)、水 (60 mL)、半飽和 NaHCO_3 (60 mL) およびブラインで洗浄した。その有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、そして蒸発させて、黄色シロップを得た。

30

【0 2 4 5】

上記シロップのジクロロメタン (15 mL) 溶液に、硫化メチル (0.33 mL) と共に、トリフルオロ酢酸 (5 mL) および水 (0.33 mL) を加えた。その反応混合物を、室温で、1時間攪拌した。真空下にて溶媒を除去し、そしてトルエンと共に2回蒸発させた。その残留物をクロマトグラフィーで精製して、白色固形物として、表題化合物 (75 mg, 60%) を得た。

【0 2 4 6】

【化 8 3】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 5.24 (d, $J = 5.4$, 1), 4.18-3.99 (m, 4), 3.75 (d, $J = 2.4$, 1), 3.51 (dd, $J = 3.3$, 10.5, 1), 3.38-3.31 (m, 1), 2.68 (dd, $J = 8.2$, 10.6, 1), 2.23-2.05 (m, 3), 2.10 (s, 3), 1.97-1.87 (m, 1), 1.59-1.47 (m, 1), 1.46-1.34 (m, 2), 1.25-1.16 (m, 2), 0.92-0.88 (m, 12). MS(ESPOS): 419.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$, MS(ESNEG): 417.5 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

40

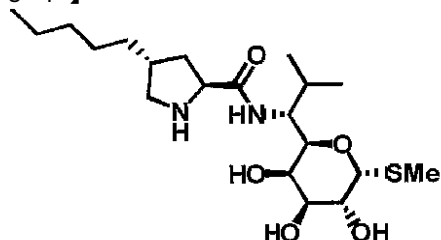
(実施例 10)

(1 - (4 - n - ペンチルピロリジン - 2 - イル) - N - {1 - [3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロブ - 1 - イル} アセトアミドの調製)

【0 2 4 7】

50

【化 8 4】



2 b ($R^1 = \text{Me}$ 、 $R^2 = \text{Me}$) (これは、方法 C により、調製した) (298 . 8 mg、1 . 19 mmol、1 当量) の無水 DMF (5 mL) 攪拌懸濁液に、0 で、窒素下にて、トリエチルアミン (0 . 6 mL、4 . 33 mmol、3 . 6 当量) を加え、続いて、BSTFA (0 . 6 mL、2 . 27 mmol、1 . 9 当量) を加えた。得られた混合物を、0 で、10 分間、次いで、室温で、50 分間攪拌した。得られた溶液を 0 まで冷却し、そして 7 d ($R^9 = n$ -ペンチル) (これは、方法 K により、調製した) (400 . 1 mg、1 . 40 mmol、1 . 2 当量) の無水 DMF (5 mL) 溶液を加え、続いて、固形 HATU (678 . 7 mg、1 . 79 mmol、1 . 5 当量) を加えた。その反応混合物を、真空下にて、乾燥状態まで蒸発させた。得られた残留オイルを EtOAc (400 mL) で希釈し、10 % クエン酸 (2×100 mL)、1 : 1 の NaHCO_3 飽和水溶液、水 (2×100 mL) およびブライン (100 mL) で連続的に洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、そして乾燥状態まで蒸発させた。

【0248】

上で得られた粗生成物 (1 . 14 g) に、1 , 2 - ジクロロエタン (35 mL) に続いて、硫化ジメチル (768 μL)、TFA (11 . 5 mL) および水 (768 μL) を加えた。得られた混合物を、室温で、1 時間攪拌し、最小容量まで蒸発させ、DCE (3×90 mL) で希釈し、そして乾燥状態まで蒸発させた。得られた残留物の 3 分の 1 をシリカゲルクロマトグラフィー (これは、ジクロロメタン中の 8 ~ 12 % メタノールの勾配溶離液を使用する) で精製した。所望の画分を共にプールし、乾燥状態まで蒸発させ、重水 / 無水アセトニトリルで処理し、そして凍結乾燥して、白色綿毛状粉末 (68 . 2 mg、41 . 1 %) を得た ; TLC、 $R_f = 0 . 15$ {ジクロロメタン中の 16 % の 0 . 25 M 含メタノールアンモニア}。

【0249】

【化 8 5】

TLC, $R_f = 0.15$ {ジクロロメタン中の 16 % 0 . 25 M 含メタノールアンモニア}. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, D_2O) δ 5.41 (d, $J = 5.8$, 1H), 4.55 (m, 1), 4.24 (s, 2), 4.14 (m, 1), 3.91 (d, $J = 3.3$, 1), 3.70-3.66 (m, 2), 3.15 (m, 1), 2.36-2.27 (m, 2), 2.19 (s, 5), 1.59-1.13 (m, 9H), 0.93-0.88 (m, 9); $^{13}\text{C NMR}$ (D_2O): δ 170.4, 119.4, 88.4, 70.9, 69.3, 68.8, 68.2, 60.0, 53.4, 51.4, 37.3, 36.7, 31.3, 27.9, 27.2, 22.3, 20.1, 14.8, 13.7, 13.3; MS(ESPOS): 419.6[M+H]; (ESNEG): 417.5[M-H].

(実施例 11)

(1 - (- 4 - n - プロピル - N - メチルピロリジン - 2 - イル) - N - [1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 , 2 - ジフロオロプロ - 1 - イル] アセトアミドの調製)

【0250】

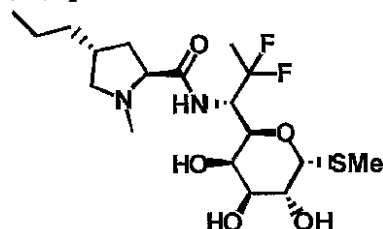
10

20

30

40

【化 8 6】



リンコサミン中間体 5 b ($R^1 = \text{Me}$) (これは、方法 H により、調製した) (100 mg、0.20 mmol) に、ジクロロメタン中の 30% トリフルオロ酢酸 (10 mL) および硫化ジメチル (0.5 mL) を加えた。その混合物を、室温で、1 時間攪拌した。溶媒を除去し、その残留物を、高真空下に、1 時間保持した。DMF (3 mL) 中の乾燥化合物に、N-メチル-4-トランス-プロピルプロリン (53 mg、0.4 mmol) および HATU (114 mg、0.30 mmol) を加え、その混合物を、室温で、一晩攪拌した。DMF を除去し、次いで、得られた残留物を酢酸エチル (100 mL) で抽出し、そして飽和炭酸水素塩 (50 mL) で洗浄した。次いで、その有機部分を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして溶媒を除去して、粗生成物を得た。この粗生成物を、シリカゲルカラム (これは、溶離液として、酢酸エチル (50 mg、46%) を使用する) で精製した。次いで、この生成物 (50 mg、0.09 mmol) をメタノール (2 mL) および水 (1 mL) に吸収し、そこに、炭酸カリウム (124 mg、0.90 mmol) を加え、その混合物を、室温で、24 時間攪拌した。次いで、溶媒を除去し、その粗生成物をシリカゲルカラム (これは、溶離液として、ジクロロメタン中の 20% メタノールを使用する) で精製した (20 mg、52%)。

【0251】

【化 8 7】

TLC: $R_f = 0.57$ (ジクロロメタン中の 20% メタノール); MS(ESPOS): 427 (M+H). ^1H

NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0.91 (m, 3), 1.34 (m, 4), 1.69 (t, $J = 19.8$, 3), 1.98 (s, 3), 2.20 (m, 2), 2.46 (s, 3), 3.18 (dd, $J = 5.1, 10.20$, 1), 3.93 (d, $J = 3.0$, 1), 4.08 (dd, $J = 3.3, 10.20$, 1), 4.40-4.70 (m, 2), 5.28 (d, $J = 5.4$, 1).

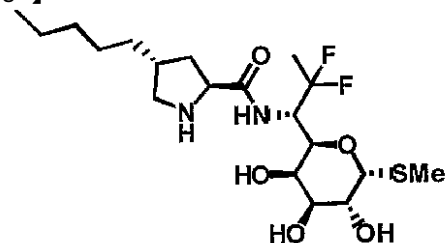
30

(実施例 12)

(1 - (4 - n - ペンチルピロリジン - 2 - イル) - N - {1 - [3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2, 2 - ジフルオロプロプ - 1 - イル} アセトアミドの調製)

【0252】

【化 8 8】



40

DMF (3 mL) 中のリンコサミン中間体 5 b ($R^1 = \text{Me}$) (これは、方法 H により、調製した) (210 mg、0.526 mmol) に、0 で、Boc 4 - トランス - ペンチルプロリン 7 d ($R^9 = n$ - ペンチル) (179 mg、0.631 mmol)、HATU (299 mg、0.789 mmol) およびジエチルイソプロピルアミン (182 mg、1.2 mmol) を加えた。その混合物を、室温で、一晩攪拌した。DMF を除去した後、その残留物を酢酸エチルに吸収し、そして飽和炭酸水素塩 (30 mL) で洗浄した。次いで、その有機部分を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして溶媒を除去して、粗生成物を

50

得た。この粗生成物をカラムクロマトグラフィー（これは、溶離液として、ヘキサン中の 30% 酢酸エチルを使用する）で精製した（200 mg、57%）。メタノール（3 mL）および水（1 mL）中の上記反応の生成物（200 mg、0.30 mmol）に、炭酸カリウム（450 mg、3.0 mmol）を加え、その混合物を、室温で、2 時間攪拌した。溶媒を除去し、得られた残留物を、ジクロロエタン（10 mL）中の 30% トリフルオロ酢酸および硫化ジメチル（0.5 mL）に吸収し、そして 1 時間攪拌した。溶媒を除去した後、得られた粗生成物をカラム（これは、溶離液として、ジクロロメタン中の 10% メタノールを使用する）で精製した（10 mg、90%）。

【0253】

【化89】

TLC: $R_f = 0.56$ (メタノール中 20% ジクロロメタン); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ

0.90 (m, 3), 1.31 (m, 7), 1.44 (m, 20), 1.73 (t, $J = 19.5$, 3), 2.02 (m, 1), 2.08 (s, 3), 2.24 (m, 2),

2.89 (t, $J = 9.9$, 1), 3.56 (m, 2), 3.86 (s, 1), 4.07 (dd, $J = 6.0, 9.6$, 1), 4.37 (m, 2), 4.63 (m, 1),

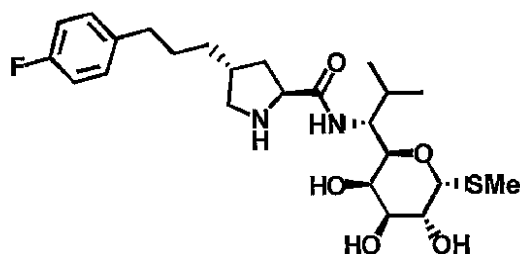
5.28 (d, $J = 5.4$, 1); MS(ESPOS): 441 (M+H).

(実施例 13)

(1 - (4 - (3 - p - フルオロフェニル)プロブ - 1 - イル)ピロリジン - 2 - イル) - N - {1 - [3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ)テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロブ - 1 - イル}アセトアミドの調製)

【0254】

【化90】



2b ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Me}$) (これは、方法 C により、調製した) (75 mg、0.30 mmol、1 当量) の無水 DMF (0.8 mL) 溶液に、0 で、トリエチルアミン (0.13 mL、0.96 mmol、3.2 当量) に続いて、BSTFA (0.12 mL、0.45 mmol、1.5 当量) を加えた。その反応混合物を、0 で、10 分間、次いで、室温で、50 分間攪拌した。25 mL 丸底フラスコにて、この反応混合物に、酸 8c ($R^9 = 3 - (4 - \text{フルオロフェニル})\text{プロピル}$) (これは、方法 L により、調製した) (120 mg、0.34 mmol、1.1 当量) を加え、続いて、HATU (160 mg、0.42 mmol、1.4 当量) を加えた。その反応混合物を、室温で、3 時間攪拌した。この反応混合物を乾燥状態まで蒸発させ、酢酸エチル (100 mL) に吸収し、10% クエン酸 (2 x 60 mL)、水 (60 mL)、半飽和 NaHCO_3 (60 mL) およびブラインで洗浄した。その有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、そして蒸発させて、黄色シロップを得た。

【0255】

上記シロップのジクロロメタン (15 mL) 溶液に、硫化メチル (0.33 mL) と共に、トリフルオロ酢酸 (5 mL) および水 (0.33 mL) を加えた。その反応混合物を、室温で、1 時間攪拌した。真空下にて溶媒を除去し、そしてトルエンと共に 2 回蒸発させた。その残留物をクロマトグラフィーで精製して、白色固形物として、1 - (2 - (S) - 4 - (R) - (3 - p - フルオロフェニル)プロブ - 1 - イル)ピロリジン - 2 - イル) - N - {1 - (S) - [2 - (S) - 3 - (S), 4 - (S), 5 - (R) - トリヒドロキシ - 6 - (R) - (メチルチオ)テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロブ - 1 - イル}アセトアミド (90 mg、62%) を得た。

10

20

30

40

50

【 0 2 5 6 】

【化 9 1】

[0260] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.94 (brs, 1), 7.11-7.06 (m, 2), 6.97-6.90 (m, 2), 5.31 (d, $J = 5.4$, 1), 4.10 (dd, $J = 5.7$, 9.9, 1), 3.96-3.82 (m, 3), 3.68-3.52 (m, 2), 3.10-3.20 (m, 1), 2.70-2.60 (m, 1), 2.56 (dd, $J = 7.4$, 7.4, 2), 2.36-2.24 (m, 1), 2.13 (s, 3), 2.10-1.93 (m, 2), 1.85-1.73 (m, 1), 1.64-1.50 (m, 2), 1.40-1.30 (m, 2), 0.92-0.85 (m, 6). MS(ESPOS): 485.5 $[\text{M} + \text{H}]^+$, MS(ESNEG): 483.5 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

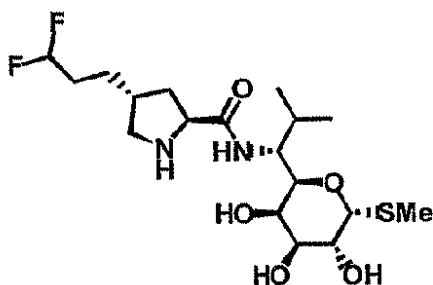
10

(实施例 14)

(1 - [2 - (S) - 4 - (R) - (3 , 3 - ジフルオロプロップ - 1 - イル) メチルピロリジン - 2 - イル] - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロップ - 1 - イル } アセトアミドの調製)

【 0 2 5 7 】

【化 9 2】



20

2 b (R¹ = Me、R² = Me) (これは、方法 C により、調製した) (75 mg、0.30 mmol、1 当量) の無水 DMF (0.8 mL) 溶液に、0 で、トリエチルアミン (0.13 mL、0.96 mmol、3.2 当量) に続いて、BSTFA (0.12 mL、0.45 mmol、1.5 当量) を加えた。その反応混合物を、0 で、10 分間、次いで、室温で、50 分間攪拌した。25 mL 丸底フラスコにて、この反応混合物に、酸 8 c (R⁹ = 3, 3 - ジフルオロプロピル) (これは、方法 N により、調製した) (97 mg、0.33 mmol、1.1 当量) を加え、続いて、HATU (170 mg、0.45 mmol、1.5 当量) を加えた。その反応混合物を、室温で、3 時間攪拌した。この反応混合物を乾燥状態まで蒸発させ、酢酸エチル (100 mL) に吸収し、10 % クエン酸 (2 × 60 mL)、水 (60 mL)、半飽和 NaHCO₃ (60 mL) およびブラインで洗浄した。その有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、そして蒸発させて、黄色シロップを得た。

30

【 0 2 5 8 】

上記シロップのジクロロメタン（15 mL）溶液に、硫化メチル（0.33 mL）と共に、トリフルオロ酢酸（5 mL）および水（0.33 mL）を加えた。その反応混合物を、室温で、1時間攪拌した。真空下にて溶媒を除去し、そしてトルエンと共に2回蒸発させた。その残留物をクロマトグラフィーで精製して、白色固形物として、1-[2-(S)-4-(R)-(3,3-ジフルオロプロピ-1-イル)メチルピロリジン-2-イル]-N-{1-[3,4,5-トリヒドロキシ-6-(メチルチオ)テトラヒドロピラン-2-イル]-2-メチルプロピ-1-イル}アセトアミド（81 mg、64%）を得た。

40

【 0 2 5 9 】

【化 9 3】

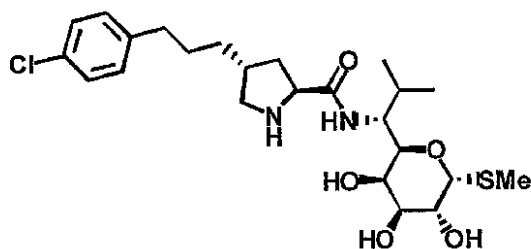
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (d, $J=8.1$, 1), 5.80 (dddd, $J=4.2, 4.2, 5.7, 5.7$, 1), 5.31 (d, $J=5.7$, 1), 4.11 (dd, $J=5.4, 9.9$, 1), 3.96-3.82 (m, 3), 3.64-3.52 (m, 2), 3.23-3.10 (m, 1), 2.73-2.60 (m, 1), 2.36-2.23 (m, 1), 2.13 (s, 3), 2.18-1.95 (m, 2), 1.90-1.73 (m, 3), 1.56-1.43 (m, 2), 0.93-0.85 (m, 6). MS(ESPOS): 427.5 $[\text{M} + \text{H}]^+$, MS(ESNEG): 425.5 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

(実施例 1 5)

(1 - (- 4 - (3 - p - クロロフェニル) プロブ - 1 - イルピロリジン - 2 - イル) - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロブ - 1 - イル } アセトアミドの調製)

【 0 2 6 0 】

【化 9 4】



20

2 b ($\text{R}^1 = \text{Me}$ 、 $\text{R}^2 = \text{Me}$) (これは、方法 C により、調製した) (50 mg、0.20 mmol、1 当量) の無水 DMF (0.5 mL) 溶液に、0 で、トリエチルアミン (88.3 μL 、0.64 mmol、3.2 当量) に続いて、BSTFA (79.2 mL、0.30 mmol、1.5 当量) を加えた。その反応混合物を、0 で、10 分間、次いで、室温で、50 分間攪拌した。25 mL 丸底フラスコにて、この反応混合物に、酸 8 c ($\text{R}^9 = 3 - (4 - \text{クロロフェニル}) \text{プロピル}$) (これは、方法 M により、調製した) (97.3 mg、0.26 mmol、1.3 当量) を加え、続いて、HATU (123 mg、0.32 mmol、1.6 当量) を加えた。その反応混合物を、室温で、3 時間攪拌した。この反応混合物を乾燥状態まで蒸発させ、酢酸エチル (60 mL) に吸収し、(2 x 40 mL)、水 (40 mL)、半飽和 NaHCO_3 (40 mL) およびブラインで洗浄した。その有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、そして蒸発させて、黄色シロップを得た。

30

【 0 2 6 1 】

上記シロップのジクロロメタン (9 mL) 溶液に、硫化メチル (0.2 mL) と共に、トリフルオロ酢酸 (3 mL) および水 (0.2 mL) を加えた。その反応混合物を、室温で、1 時間攪拌した。真空下にて溶媒を除去し、そしてトルエンと共に 2 回蒸発させた。その残留物をクロマトグラフィーで精製して、白色固形物として、1 - (2 - (S) - 4 - (R) - (3 - p - クロロフェニル) プロブ - 1 - イルピロリジン - 2 - イル) - N - { 1 - (S) - [2 - (S) - 3 - (S) , 4 - (S) , 5 - (R) - トリヒドロキシ - 6 - (R) - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロブ - 1 -

40

【 0 2 6 2 】

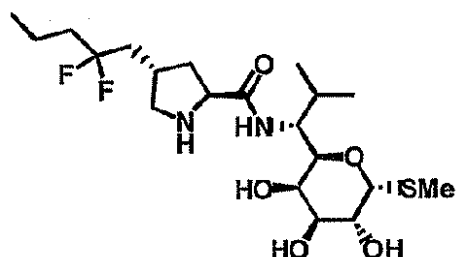
【化 9 5】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.26-7.21 (m, 2), 7.17-7.12 (m, 2), 5.23 (d, $J=5.7$, 1), 4.10-4.00 (m, 3), 3.83-3.75 (m, 1), 3.74-3.70 (m, 1), 3.54-3.48 (m, 1), 3.25-3.18 (m, 1), 2.63-2.50 (m, 3), 2.20-2.00 (m, 3), 2.09 (s, 3), 1.85-1.74 (m, 1), 1.68-1.55 (m, 2), 1.42-1.33 (m, 2), 0.95-0.85 (m, 6). MS(ESPOS): 501.5 $[\text{M} + \text{H}]^+$ MS(ESNEG): 499.4 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

(実施例 1 6)

50

(1 - [2 - (S) - 4 - (S) - (2, 2 - ジフルオロペンチル)メチルピロリジン - 2 - イル] - N - {1 - [3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ)テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロパン - 1 - イル}アセトアミドの調製)
 【0263】
 【化96】



10

2b ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Me}$) (これは、方法Cにより、調製した) (50 mg、0.20 mmol、1当量)の無水DMF (0.5 mL) 溶液に、0 で、トリエチルアミン (88.3 mL、0.64 mmol、3.2当量) に続いて、BSTFA (79.2 mL、0.30 mmol、1.5当量) を加えた。その反応混合物を、0 で、10分間、次いで、室温で、50分間攪拌した。25 mL 丸底フラスコにて、この反応混合物に、酸9d ($R^9 = 2, 2$ - ジフルオロペンチル) (これは、方法Oにより、調製した) (67.7 mg、0.21 mmol、1.1当量) を加え、続いて、HATU (101 mg、0.27 mmol、1.3当量) を加えた。その反応混合物を、室温で、3時間攪拌した。この反応混合物を乾燥状態まで蒸発させ、酢酸エチル (60 mL) に吸収し、(2 × 40 mL)、水 (40 mL)、半飽和 NaHCO_3 (40 mL) およびブラインで洗浄した。その有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、そして蒸発させて、黄色シロップを得た。

20

【0264】

上記シロップのジクロロメタン (9 mL) 溶液に、硫化メチル (0.2 mL) と共に、トリフルオロ酢酸 (3 mL) および水 (0.20 mL) を加えた。その反応混合物を、室温で、1時間攪拌した。真空下にて溶媒を除去し、そしてトルエンと共に2回蒸発させた。その残留物をクロマトグラフィーで精製して、白色固形物として、1 - [2 - (S) - 4 - (S) - (2, 2 - ジフルオロペンチル)メチルピロリジン - 2 - イル] - N - {1 - [3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ)テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロパン - 1 - イル}アセトアミド (56 mg、62%) を得た。

30

【0265】

【化97】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 5.24 (d, $J = 5.7$, 1), 4.17-4.04 (m, 3), 3.98 (dd, $J = 3.3$, 9.3, 1), 3.77 (d, $J = 3$, 1), 3.51 (dd, $J = 3.4$, 10.3, 1), 3.40 (dd, $J = 6.9$, 10.5, 1), 2.71 (dd, $J = 10.2$, 10.2, 1), 2.42-2.33 (m, 1), 2.23-2.11 (m, 2), 2.10 (s, 3), 2.08-1.73 (m, 5), 1.56-1.42 (m, 2), 0.99-0.89 (m, 9). MS(ESPOS): 455.5 $[\text{M} + \text{H}]^+$; MS(ESNEG): 453.5 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

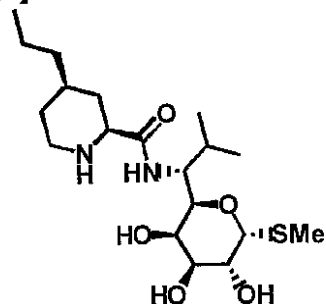
40

(実施例17)

(1 - (- 4 - n - プロピルピペリド - 6 - イル) - N - {1 - [3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ)テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロパン - 1 - イル}アセトアミドの調製)

【0266】

【化 9 8】



DMF (5 mL) 中のリンコサミン中間体 2 b ($R^1 = \text{Me}$ 、 $R^2 = \text{Me}$) (これは、方法 D により、調製した) (102 mg、0.42 mmol) に、0 で、トリエチルアミン (0.18 mL、1.26 mmol) および BSTFA (0.549 mL、2.1 mmol) を加え、その混合物を、室温で、3 時間攪拌した。酸 10 b ($R^9 = \text{プロピル}$) (これは、方法 P により、調製した) (200 mg、0.84 mmol) および HATU (319 mg、0.84 mmol) を加え、その混合物を、室温で、4 時間攪拌した。DMF を除去し、その残留物を酢酸エチル (100 mL) で抽出し、そして飽和炭酸水素塩 (40 mL) で洗浄した。溶媒を除去することにより得られた生成物をメタノールに吸収し、そして Dowex H^+ 樹脂で、1 時間処理した。この樹脂を濾過した後、メタノールを除去して、粗生成物を得た。次いで、この粗生成物をシリカゲルカラム (これは、溶離液として、ジクロロメタン中の 10% メタノールを使用する) で精製して、ピリジン 11 b ($R^1 = \text{Me}$ 、 $R^2 = \text{Me}$ 、 $R^3 = \text{H}$ 、 $R^9 = \text{プロピル}$) (117 mg、58%) を得た。

【0267】

【化 9 9】

TLC: $R_f = 0.81$ (ジクロロメタン中の 10% メタノール); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ

1.20 (t, $J = 6.3$, 6H), 2.19 (m, 2), 2.32 (s, 3), 2.43 (m, 1), 2.84-2.97 (m, 4), 3.74 (m, 1), 4.06 (m, 1), 4.31 (m, 1), 4.52 (m, 2), 5.42 (d, $J = 5.7$, 1), 7.33-7.61 (m, 5), 7.80 (m, 1), 8.15 (s, 1), 8.69 (d, $J = 4.8$, 1); MS (ESPOS): 475 (M+H).

メタノール (2 mL)、水 (10 mL) および酢酸 (3 mL) 中のピリジン 11 b ($R^1 = \text{Me}$ 、 $R^2 = \text{Me}$ 、 $R^3 = \text{H}$ 、 $R^9 = \text{プロピル}$) (150 mg、0.37 mmol) に、 PtO_2 (100 mg、0.44 mmol) を加え、その混合物を、50 psi で、一晩水素化した。この触媒を濾過し溶媒を除去した後得られた生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (これは、溶離液として、ジクロロメタン中の 30% メタノールを使用する) で精製して、表題化合物 (20 mg、14%) を得た。

【0268】

【化 100】

TLC: $R_f = 0.7$ (ジクロロメタン中の 50% メタノール); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ

5.24 (d, $J = 6.9$, 1), 4.86 (m, 1), 4.13 (m, 2), 3.79 (d, $J = 3.3$, 1), 3.52 (dd, $J = 3.3, 9.9$, 1), 3.32 (m, 1), 3.17 (m, 1), 2.67 (m, 1), 2.17 (m, 1), 2.10 (s, 3), 1.97 (m, 1), 1.74 (m, 1), 1.54 (m, 1), 1.38 (m, 2), 1.31 (m, 2), 1.14 (m, 2), 1.02 (m, 9) MS (ESPOS): 405 (M+H).

(実施例 18)

(1 - [2 - (S) - 4 - (R) - n - ペンチル - N (2 - ヒドロキシエチ - 1 - イル) メチルピロリジン - 2 - イル] - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロプ - 1 - イル } アセトアミドの調製)

【0269】

CCCC[C@H]1CC[C@@H](C(=O)N[C@@H]2C[C@H](O)[C@H]3[C@@H](OC)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)[C@H](CO)N1

10

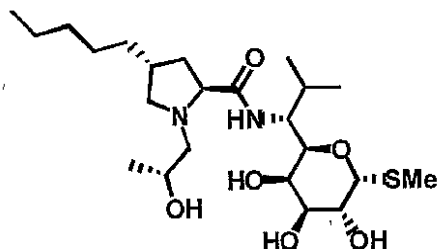
20

MS(ESPOS):464[M+H];(ESNEG):497.5[M-H+HCl].

(1 - [2 - (S) - 4 - (R) - n - ペンチル - N (2 - (R) - メチル - 2 - ヒドロキシエチ - 1 - イル) メチルピロリジン - 2 - イル] - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロプ - 1 - イル } アセトアミドの調製)

【化 1 0 3】

30



40

50

TLC、 $R_f = 0.7$ (ジクロロメタン中の14%含メタノールアンモニア) ;
 【0273】
 【化104】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,

CD_3OD) δ 5.44 (d, $J=5.5$, 1), 4.31 (s, 2), 4.26-4.11 (m, 1), 3.97 (d, $J=3.3, 1.1, 1$), 3.75 (dd, $J=3.3, 3.3$, 1), 3.39 (dd, $J=3.8, 3.8$, 1), 2.31 (s, 3), 1.5-0.95 (m, 12), 1.34 (d, $J=6.0$, 4), 1.17-1.10 (m, 13); MS(ESPOS): 477.6 [M+H], (ESNEG): 475.6 [M-H].

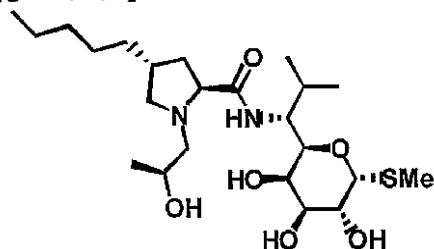
10

(実施例20)

(1-[2-(S)-4-(R)-H-ペンチル-N-(2-(S)-メチル-2-ヒドロキシエチ-1-イル)メチルピロリジン-2-イル]-N-{1-[3,4,5-トリヒドロキシ-6-(メチルチオ)テトラヒドロピラン-2-イル]-2-メチルプロプ-1-イル}アセトアミドの調製)

【0274】

【化105】



20

Boc-保護1-(2-(S)-4-(R)-n-ペンチルピロリジン-2-イル)-N-{1-[3,4,5-トリヒドロキシ-6-(メチルチオ)テトラヒドロピラン-2-イル]-2-メチルプロプ-1-イル}アセトアミド(92 mg、0.18 mmol) (これは、実施例10のようにして、調製した)(237.4 mg)のジクロロエタン(3 mL)攪拌溶液に、硫化ジメチル(62 μL)、TFA(1 mL)および水(62 μL)を加えた。得られた溶液を、室温で、1時間攪拌し、そして乾燥状態まで蒸発させた。得られた残留物に、無水メタノール(8 mL)およびDIEA(31 μL 、0.18 mmol)を加えた。その混合物を-4℃まで冷却し、そしてS-()-プロピレンオキシド(2 mL)を加えた。得られた溶液を、-4℃で、18時間攪拌し、乾燥状態まで蒸発させ、そしてシリカゲルクロマトグラフィー(これは、ジクロロメタン中の6%メタノールの溶離液を使用する)で精製した。所望の画分を蒸発させ凍結乾燥して(重水/無水アセトニトリル、1:1、v/v、8 mL)、綿毛状白色固形物(29.8 mg、31.2%)として、表題化合物を得た。

30

【0275】

TLC、 $R_f = 0.7$ (ジクロロメタン中の12%含メタノールアンモニア) ;

【0276】

【化106】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,

CD_3OD) δ 5.44 (d, $J=5.5$, 1), 4.35-4.19 (m, 4), 4.02 (d, $J=3.3$, 2), 2.75 (d, $J=6.3, 2.2$, 3), 2.3 (s, 3), 1.50 (m, 11), 1.4 (d, $J=6.0, 3.5$, 3), 1.16-1.10 (m, 12). MS(ESPOS): 477.6 [M+H]; (ESNEG) 475.4 [M-H].

40

(実施例21)

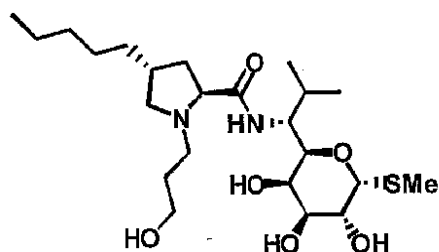
(1-(4-n-ペンチル-N-(3-ヒドロキシプロプ-1-イル)メチルピロリジン-2-イル)-N-{1-[3,4,5-トリヒドロキシ-6-(メチルチオ)テ

50

ラヒドロピラン - 2 - イル } - 2 - メチルプロプ - 1 - イル } アセトアミドの調製)

【 0 2 7 7 】

【 化 1 0 7 】



10

粗 1 - (2 - (S) - 4 - (R) - n - ペンチルピロリジン - 2 - イル) - N - { 1 - (R) - [2 - (S) - 3 - (S) , 4 - (S) , 5 - (R) - トリヒドロキシ - 6 - (R) - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロプ - 1 - イル } アセトアミド (192.5 mg、0.46 mmol、1 当量) (これは、実施例 10 のようにして、調製した) の無水アセトニトリル (2 mL) 攪拌溶液に、窒素下にて、トリエチルアミン (0.2 mL、1.38 mmol、3 当量) を加え、続いて、3 - プロモ - 1 - プロパノール (60 μ L、0.69 mmol、1.5 当量) を加えた。得られた混合物を、室温で、18 時間攪拌し、そして乾燥状態まで蒸発させた。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (これは、ジクロロメタン中の 5 % 含メタノールアンモニアの溶離液を使用する) で精製し、乾燥状態まで蒸発させ、そして凍結乾燥して、白色綿毛状粉末 (13.5 mg、6 %) として、表題化合物を得た。

20

【 0 2 7 8 】

TLC、 R_f = 0.75 (ジクロロメタン中の 14 % 含メタノールアンモニア) ;

【 0 2 7 9 】

【 化 1 0 8 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,

CD_3OD) δ 5.44 (d, $J=5.8$, 1), 4.33-4.26 (m, 4), 4.01 (d, $J=2.7$, 1), 3.85-3.74 (m, 6), 2.29 (s, 3),

2.1 (m, 4), 1.54 (m, 8), 1.16-1.08 (m, 12); MS (ESPOS): 477.6 [M+H].

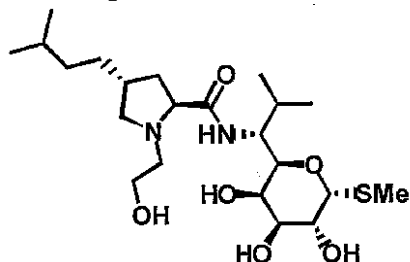
30

(実施例 22)

(1 - [2 - (S) - 4 - (R) - (3 - メチルブト - 1 - イル) - N (2 - ヒドロキシエチ - 1 - イル) メチルピロリジン - 2 - イル] - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロプ - 1 - イル } アセトアミドの調製)

【 0 2 8 0 】

【 化 1 0 9 】



40

1 - [2 - (S) - 4 - (R) - (3 - メチルブト - 1 - イル) メチルピロリジン - 2 - イル] - N - { 1 - (R) - [2 - (S) - 3 - (S) , 4 - (S) , 5 - (R) - トリヒドロキシ - 6 - (R) - (メチルチオ) - テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロプ - 1 - イル } アセトアミド (35.1 mg、0.084 mmol) (これは、実施例 9 のようにして、調製した) のメタノール (3 mL) 溶液に、0 で、エチレンオキシド (0.6 mL) を加えた。その反応混合物を、4 で、一晚攪拌した。エチレンオ

50

キシド (0.6 mL) を追加し、そして 4 で、一晩攪拌した。この反応混合物を濃縮し、そしてクロマトグラフィーで精製して、白色固形物である 1 - [2 - (S) - 4 - (R) - (3 - メチルブト - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチ - 1 - イル) メチルピロリジン - 2 - イル] - N - { 1 - (R) - [2 - (S) - 3 - (S) , 4 - (S) , 5 - (R) - トリヒドロキシ - 6 - (R) - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロブ - 1 - イル } アセトアミド (24.1 mg、62%) を得た。

【 0 2 8 1 】

【 化 1 1 0 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (d, $J=9.0$, 1), 5.32 (d, $J=5.4$, 1), 5.24 (d, $J=3.0$, 1), 4.13-4.07 (m, 1), 4.01 (ddd, $J=2.8, 9.9, 9.9$, 1), 3.86 (d, $J=10.8$, 1), 3.78-3.68 (m, 2), 3.61-3.57 (m, 1), 3.56-3.48 (m, 1), 3.36-3.32 (m, 1), 3.27-3.21 (m, 1), 2.94-2.85 (m, 1), 2.76-2.70 (m, 1), 2.55 (ddd, $J=3.6, 3.6, 12.6$, 1), 2.41-2.37 (m, 1), 2.36-2.27 (m, 1), 2.15 (s, 3), 2.03-1.95 (m, 2), 1.93-1.81 (m, 1), 1.54-1.42 (m, 1), 1.39-1.26 (m, 2), 1.22-1.10 (m, 2), 0.99-0.92 (m, 6), 0.90-0.84 (m, 6). MS(ESPOS): 463.5 $[\text{M} + \text{H}]^+$ MS(ESNEG): 461.5 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

10

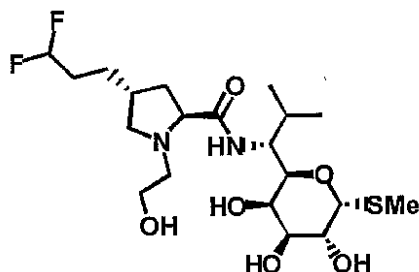
(実施例 2 3)

(1 - [4 - (3 , 3 - ジフルオロプロブ - 1 - イル) - N (2 - ヒドロキシエチ - 1 - イル) メチルピロリジン - 2 - イル] - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロブ - 1 - イル } アセトアミドの調製)

20

【 0 2 8 2 】

【 化 1 1 1 】



30

1 - [2 - (S) - 4 - (R) - (3 , 3 - ジフルオロプロブ - 1 - イル) メチルピロリジン - 2 - イル] - N - { 1 - (R) - [2 - (S) - 3 - (S) , 4 - (S) , 5 - (R) - トリヒドロキシ - 6 - (R) - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロブ - 1 - イル } アセトアミド (これは、実施例 1 4 のようにして、調製した) (29.7 mg、0.07 mmol) のメタノール (2 mL) 溶液に、0 で、エチレンオキシド (0.4 mL) を加えた。その反応混合物を、4 で、一晩攪拌した。エチレンオキシド (0.4 mL) を追加し、そして 4 で、一晩攪拌した。この反応混合物を濃縮し、そしてクロマトグラフィーで精製して、白色固形物である 1 - [2 - (S) - 4 - (R) - (3 - メチルブト - 1 - イル) - N (2 - ヒドロキシエチ - 1 - イル) メチルピロリジン - 2 - イル] - N - { 1 - (R) - [2 - (S) - 3 - (S) , 4 - (S) , 5 - (R) - トリヒドロキシ - 6 - (R) - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロブ - 1 - イル } アセトアミド (19.3 mg、59%) を得た。

40

【 0 2 8 3 】

【化 1 1 2】

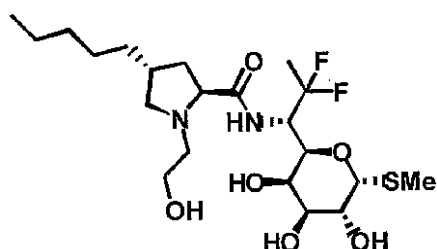
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5.86 (dddd, $J=4.3, 4.3, 57, 57, 1$), 5.23 (d, $J=5.7, 1$), 4.13-4.04 (m, 3), 3.75 (d, $J=3.3, 1$), 3.73-3.57 (m, 2), 3.53 (dd, $J=3.3, 10.2, 1$), 3.42-3.36 (m, 1), 3.26-3.18 (m, 1), 2.88-2.78 (m, 1), 2.62-2.55 (m, 1), 2.17-2.00 (m, 4), 2.10 (s, 3), 1.94-1.73 (m, 3), 1.55-1.45 (m, 2), 0.98-0.91 (m, 6).
MS (ESPOS): 471.5 $[\text{M} + \text{H}]^+$, MS (ESNEG): 469.4 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

(実施例 2 4)

(1 - [2 - (S) - 4 - (R) - n - ペンチル - N (2 - ヒドロキシエチ - 1 - イル) メチルピロリジン - 2 - イル] - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 , 2 - ジフルオロプロ - 1 - イル } アセトアミドの調製) 10

【 0 2 8 4 】

【化 1 1 3】



20

実施例 1 2 (6 0 m g 、 0 . 1 3 6 m m o l) から得た表題化合物に、メタノール (5 m L) 中にて、0 で、エチレンオキシド (1 m L 、 過剰) を加え、その混合物を、4 で、一晚攪拌した。溶媒を除去し、その粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (これは、溶離液として、ジクロロメタン中の 1 0 % メタノールを使用する) で精製した (2 5 m g 、 3 8 %) 。

【 0 2 8 5 】

T L C : $R_f = 0.76$ (ジクロロメタン中の 5 % メタノール) ;

30

【 0 2 8 6 】

【化 1 1 4】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ

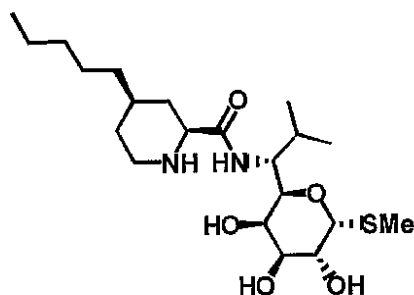
0.89 (m, 3), 1.30 (m, 8), 1.68 (t, $J=19.4, 3$), 1.78 (m, 1), 1.99 (m, 2), 2.07 (s, 3), 2.63 (m, 1), 2.73 (m, 1), 3.19 (m, 1), 3.58 (m, 3), 3.95 (m, 1), 4.08 (dd, $J=6.0, 9.90, 1$), 4.44-4.60 (m, 2), 5.26 (d, $J=5.4, 1$); MS (ESPOS): 485 (M+H).

(実施例 2 5)

(1 - (4 - n - ペンチルピペリド - 6 - イル) - N - { [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロ - 1 - イル } アセトアミドの調製) 40

【 0 2 8 7 】

【化 1 1 5】



10

一般方法 P を使用することにより、4 - ペンチルピリジン - 2 - カルボン酸 (1 0 b) (R^9 = ペンチル) を製造した。酢酸 (3 0 m L) 中の 4 - ペンチルピリジン (3 g 、 2 0 m m o l) に、過酸化水素 (0 . 7 g 、 3 0 % 、 2 0 m m o l) を加え、そして一晩還流した。溶媒を除去すると、残留物が得られ、これを D C M (1 0 0 m L) に溶解し、M g S O ₄ で乾燥し、そして濾過した。D C M を除去すると、褐色液体である 4 - ペンチルピリジン - N - オキシド (3 . 3 g 、 1 0 0 %) が得られた。シアン化トリメチルシリル (2 . 3 7 g 、 2 4 m m o l) に、D C M (1 0 m L) 中の 4 - ペンチルピリジン N - オキシド (3 . 3 g 、 2 0 m m o l) を加え、続いて、D C M (1 0 m L) 中の塩化ジメチルカルバモイル (2 . 5 6 g 、 2 4 m m o l) を滴下した。室温で一晩攪拌した後、炭酸水素ナトリウム (1 0 0 m L 、 1 0 %) を加え、その有機層を分離した。その水層を D C M (5 0 m L) で 2 回抽出し、合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を除去すると、化合物 1 0 a (R^9 = ペンチル) (4 . 1 g 、 1 0 0 %) が得られた。

20

【 0 2 8 8 】

【化 1 1 6】

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.52 (m, 1), 7.46 (s, 1), 7.27 (m, 1), 3.00 (m, 2), 2.60

(m, 2), 1.60 (m, 2), 1.27 (m, 2), 0.86 (m, 3). MS (ES⁺): 175 (M+1).

先の工程から得た 4 - ペンチル - 2 - シアノピリジン (1 0 a) (R^9 = ペンチル) (3 . 4 g 、 1 9 . 5 m m o l) を H C l (6 N 、 1 0 0 m L) に溶解し、そして一晩還流した。H C l を除去して得られた残留物をカラムクロマトグラフィー (これは、D C M (3 . 7 g 、 1 0 0 %) 中の 2 0 % M e O H を使用する) で精製して、生成物化合物 1 0 (b) を得た。

30

【 0 2 8 9 】

【化 1 1 7】

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.74 (d, $J=6.3$, 1), 8.39

(s, 1), 8.06 (d, $J=6.3$, 1), 2.98 (t, $J=7.2$, 2), 1.77 (m, 2), 1.39 (m, 4), 0.95 (t, $J=7.2$, 3H). MS (ES⁻): 192 (M-1).

次いで、D M F (2 m L) 中の 7 - メチル - チオリンコサミニド 2 b (R^1 = M e 、 R^2 = M e) (9 0 m g 、 0 . 3 5 m m o l) に、0 で、T E A (7 2 m g 、 0 . 7 m m o l) 、 B S T F A (2 7 6 m g 、 1 . 0 5 m m o l) を加え、そして室温で、1 . 5 時間攪拌した。次いで、その反応混合物に、酸 (1 0 b) (R^9 = ペンチル) (1 3 8 m g 、 0 . 7 m m o l) および H A T U (1 6 5 m g 、 0 . 5 3 m m o l) を加え、そして室温で、一晩攪拌した。D M F を完全に除去し、その残留物を E t O A c (5 0 m L) に吸収し、炭酸水素ナトリウム (1 0 % 、 5 0 m L) 、ブライン (5 0 m L) で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した後に得られた生成物をメタノール (1 0 m L) に吸収し、そして N R - 5 0 樹脂 (1 5 0 m g) で 3 時間処理した。この樹脂を濾過し、そして溶媒を除去した。その粗生成物の精製は、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (これは、溶離液として、D C M 中の 3 % M e O H を使用する) で実行して、化合物 1 1 b (R

40

50

$R^1 = \text{Me}$ 、 $R^2 = \text{Me}$ 、 $R^3 = \text{H}$ 、 $R^9 = \text{ペンチル}$ (90 mg、59%) を得た：

【0290】

【化118】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (d, $J=5.1$, 1), 7.95 (s, 1), 7.11 (m, 1), 5.25 (d, $J=5.7$, 1), 4.20-4.87 (m, 3), 3.85 (d, $J=3.3$, 1), 3.55 (dd, $J=3.3$, 7.2, 1), 2.72 (m, 2), 2.16 (m, 4), 1.67 (m, 2), 1.35 (m, 4), 0.96 (m, 9). MS (ES⁺): 427 (M+1).

水 (10 mL)、AcOH (3 mL) および MeOH (2 mL) 中のピリジン 11b ($R^1 = \text{Me}$ 、 $R^2 = \text{Me}$ 、 $R^3 = \text{H}$ 、 $R^9 = \text{ペンチル}$) (90 mg、0.7 mmol) に、 PtO_2 (100 mg) を加え、55 psi で、一晩水素化した。溶媒を除去して、粗生成物を得た。この粗生成物の精製は、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (これは、DCM 中の 20% MeOH を使用する) により実行して、表題化合物 (35 mg、38%) を得た。

【0291】

【化119】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 5.23 (d, $J=5.1$, 1), 4.17 (m, 3), 3.79 (d, $J=3.3$, 1), 3.52 (m, 1), 3.38 (m, 1), 3.07 (m, 1), 2.68 (m, 1), 2.14 (m, 4), 1.88 (m, 1), 1.71 (m, 1), 1.52 (m, 1), 1.30 (m, 8), 1.07 (m, 3), 0.90 (m, 9); MS (ES⁺): 433 (M+1).

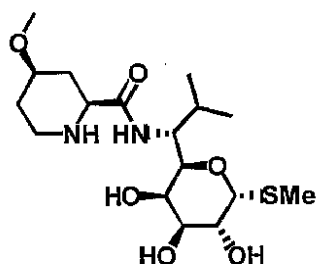
20

(実施例 26)

(1 - (4 - メトキシピペリド - 6 - イル) - N - { [3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロプ - 1 - イル} アセトアミドの調製)

【0292】

【化120】



30

一般方法 P を使用して、4 - メトキシピリジン - 2 - カルボン酸である化合物 10 (b) ($R^9 = \text{メトキシ}$) を製造した。シアン化トリメチルシリル (0.95 g、9.6 mmol) に、DCM (10 mL) 中の 4 - メトキシピリジン N - オキシド (1 g、8 mmol) を加え、続いて、DCM (10 mL) 中の塩化ジメチルカルバモイル (1.03 g、9.6 mmol) を滴下した。室温で一晩攪拌した後、炭酸水素ナトリウム (100 mL、10%) を加え、その有機層を分離した。その水層を DCM (各 50 mL) で 2 回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして溶媒を除去して、生成物である化合物 10a (0.97 g、90%) を得た：

【0293】

【化121】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (m, 1), 7.22 (m, 1), 7.01 (m, 1), 3.92 (s, 3H); MS (ES⁺): 135 (M+1).

4 - メトキシ - 2 - シアノピリジンである化合物 10a ($R^9 = \text{メトキシ}$) (0.97 g、7.2 mmol) を HCl (6 N、50 mL) に溶解し、そして一晩還流した。この

50

H C l を蒸発させ、得られた生成物をアセトニルから結晶化して、化合物 1 0 b (R ⁹ = メトキシ) (0 . 6 g 、 6 0 %) を得た。

【 0 2 9 4 】

【 化 1 2 2 】

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.65 (m, 1), 7.99 (m, 1), 7.68 (m, 1), 4.21 (s, 3H).

MS (ES⁺): 152 (M-1).

次いで、D M F (2 m l) 中の 7 - メチル - チオリンコサミニド化合物 2 b (R ¹ = M e 、 R ² = M e) (9 0 m g 、 0 . 3 5 m m o l) に、0 で、T E A (7 2 m g 、 0 . 7 m m o l) 、 B S T F A (2 7 6 m g 、 1 . 0 5 m m o l) を加え、そして室温で、1 . 5 時間攪拌した。次いで、その反応混合物に、化合物 1 0 b (R ⁹ = ペンチル) (1 0 9 m g 、 0 . 7 m m o l) および H A T U (1 6 5 m g 、 0 . 5 3 m m o l) を加え、そして室温で、一晩攪拌した。D M F を完全に除去し、その残留物を E t O A c (5 0 m l) に吸収し、炭酸水素ナトリウム (1 0 % 、 3 0 m l) 、ブライン (3 0 m l) で洗浄し、そして硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を除去して褐色のオイル様液体を得、これを、メタノール (1 0 m l) に溶解し、そして N R - 5 0 樹脂で 1 時間処理した。この樹脂を濾過し、そして溶媒を除去して、粗製物質を得た。精製は、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (これは、溶離液として、E t O A c を使用する) で実行して、化合物 1 1 b (R ¹ = M e 、 R ² = M e 、 R ³ = H 、 R ⁹ = メトキシ) (1 0 0 m g 、 7 2 %) を得た。

10

20

【 0 2 9 5 】

【 化 1 2 3 】

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.42 (m, 1), 7.64 (m, 1), 7.07 (m, 1), 5.25 (d, J=5.4,

1), 4.07-4.87 (m, 3), 3.94 (m, 4), 3.56 (m, 1), 2.99 (m, 2), 2.80 (m, 1), 2.22 (m, 1), 2.11 (s, 3),

0.96 (m, 3). MS (ES⁺): 387 (M+1).

水 (1 0 m l) 、 A c O H (3 m l) および M e O H (2 m l) 中の化合物 1 1 b (R ¹ = M e 、 R ² = M e 、 R ³ = H 、 R ⁹ = メトキシ) (1 0 0 m g 、 0 . 2 6 m m o l) に、P t O ₂ (1 0 0 m g) を加え、5 5 p s i で、一晩水素化した。溶媒を除去して、粗生成物を得た。この粗生成物の精製は、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (これは、D C M 中の 2 0 % M e O H を使用する) により実行して、表題化合物 (9 m g 、 9 %) を得た。

30

【 0 2 9 6 】

【 化 1 2 4 】

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 5.24 (d, J=5.7, 1), 4.17 (dd, J=9.9; 3.3, 1), 4.07 (m,

2), 3.79 (m, 1), 3.52 (dd, J=10.5; 3.3, 1), 3.35 (s, 3), 3.18 (m, 2), 2.72 (m, 1), 2.16 (m, 1), 2.12

(s, 3) 1.99 (m, 2), 1.50 (m, 1), 1.24 (m, 2), 0.90 (d, J=6.9, 6); MS (ES⁺): 393 (M+1).

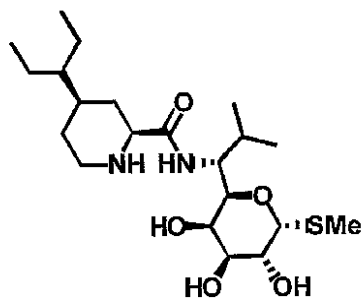
(実施例 2 7)

(1 - [4 - (1 - エチルプロブ - 1 - イル) ピペリド - 6 - イル] - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロブ - 1 - イル } アセトアミド)

40

【 0 2 9 7 】

【化 1 2 5 - 1】



10

一般方法 P を使用することにより、4 - イソペンチルピリジン - 2 - カルボン酸である化合物 1 0 b ($R^9 = 1$ - エチル - プロピル) を製造した。酢酸 (3 0 m L) 中の 4 - (1 - エチル - プロピル) - ピリジン (8 . 5 g 、 5 7 m m o l) に、過酸化水素 (1 7 . 8 g 、 3 0 % 、 5 7 m m o l) を加えた。得られた反応混合物を一晩還流した。溶媒を除去して得られた残留物を D C M (1 0 0 m L) に溶解し、M g S O ₄ で乾燥した。濾過した後、溶媒を除去して、褐色液体である 4 - (1 - エチル - プロピル) - ピリジン - N - オキシド (9 g 、 9 5 %) を得た。

【 0 2 9 8 】

シアン化トリメチルシリル (6 . 5 g 、 6 5 m m o l) および 4 - (1 - エチル - プロピル) - ピリジン - N - オキシド (9 g 、 5 4 m m o l) の D C M (2 5 m L) 溶液に、塩化ジメチルカルバモイル (7 g 、 6 5 m m o l) の D C M (1 0 m L) 溶液を滴下した。室温で一晩攪拌した後、炭酸水素ナトリウム (1 0 0 m L 、 1 0 %) を加え、その有機層を分離した。その水層を D C M (5 0 m L) で 2 回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして溶媒を除去して、生成物である化合物 1 0 a ($R^9 = 1$ - エチル - プロピル) (9 . 6 g 、 1 0 0 %) を得た。

20

【 0 2 9 9 】

【化 1 2 5 - 2】

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.58 (m, 1), 7.46 (m, 1), 7.26 (m, 1), 2.42 (m, 1),

1.77 (m, 4), 0.78 (t, $J=7.5$, 6). MS (ES⁺): 175(M+1).

30

化合物 1 0 a ($R^9 = 1$ - エチル - プロピル) (9 . 5 g 、 5 4 m m o l) を H C l (6 N 、 5 0 m L) に溶解し、そして一晩還流した。H C l を蒸発させ、得られた生成物である化合物 1 0 b ($R^9 = 1$ - エチル - プロピル) を、アセトニトリル (1 0 g ; 1 0 0 %) から結晶化した。

【 0 3 0 0 】

【化 1 2 6】

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.86 (m, 1), 8.45 (m, 1), 8.20 (m, 1), 2.92 (m, 1),

1.87 (m, 4), 0.84 (t, $J=7.5$, 6). MS (ES⁺): 192 (M-1).

40

D M F (2 m L) 中の酸 1 0 b (7 7 m g 、 0 . 4 m m o l) に、7 - メチル - チオリンコサミニド化合物 2 b ($R^1 = M e$ 、 $R^2 = M e$) (1 0 0 m g 、 0 . 4 m m o l) を加え、続いて、H B T U (1 6 6 m g 、 0 . 4 4 m m o l) および D I E A (2 0 5 m g 、 0 . 8 m m o l) を加えた。その混合物を、室温で、2 時間攪拌した。D M F を除去して生成物を得、これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (これは、酢酸エチルを使用する) で精製して、化合物 1 1 b ($R^1 = M e$ 、 $R^2 = M e$ 、 $R^3 = H$ 、 $R^9 = 1$ - エチル - プロピル) (1 5 0 m g 、 8 9 %) を得た。

【 0 3 0 1 】

【化 1 2 7】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 8.42 (d, $J=5.1$, 1), 7.37 (s, 1), 7.32 (m, 1), 5.27 (d, $J=4.8$, 1), 4.21-4.88 (m, 3), 3.85 (d, $J=3.6$, 1), 3.56 (dd, $J=3.3$, 10.2, 1), 2.48 (m, 1), 2.11 (m, 4), 1.00 (m, 12). MS (ES⁺): 427 (M+1).

水 (10 mL)、AcOH (2 mL) および MeOH (2 mL) 中の化合物 11b ($R^1 = \text{Me}$ 、 $R^2 = \text{Me}$ 、 $R^3 = \text{H}$ 、 $R^9 = 1$ -エチル-プロピル) (130 mg、0.3 mmol) に、 PtO_2 (150 mg) を加え、そして 55 psi で、一晩水素化した。溶媒を除去して、粗生成物を得た。精製は、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (これは、DCM 中の 20% MeOH を使用する) で実行して、表題化合物 (40 mg、30% 10) を得た。

【0302】

【化 1 2 8】

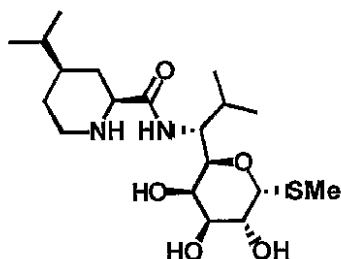
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 5.24 (d, $J=5.7$, 1), 4.17 (dd, $J=9.9$; 3.3, 1), 4.10 (m, 2), 3.78 (m, 1), 3.51 (m, 2), 2.81 (m, 2), 2.16 (m, 1), 2.10 (s, 3), 1.90 (m, 2), 1.76 (m, 3), 1.40 (m, 8), 0.91 (m, 9); MS (ES⁺): 433 (M+1).

(実施例 2 8)

(1 - (4 - イソ - プロピルピペリド - 6 - イル) - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロ - 1 20 - イル } アセトアミドの調製)

【0303】

【化 1 2 9】



30

一般方法 P を使用することにより、4 - イソプロピルピリジン - 2 - カルボン酸である化合物 (10b) ($R^9 = \text{イソプロピル}$) を製造した。酢酸 (60 mL) 中の 4 - イソプロピルピリジン (5 g、0.041 mol) に、過酸化水素 (30%、4.7 g、0.13 mol) を加え、そして一晩還流した。溶媒を除去した後、その残留物を DCM に溶解し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして次の工程にそのまま運んだ。得られた化合物に、ジクロロメタン (10 mL) 中に、シアン化トリメチルシリル (7.0 mL、0.07 mol) および塩化ジメチルカルバモイル (5.6 mL、0.05 mol) を加え、そして室温で、24 時間攪拌した。炭酸カリウム水溶液 (10%、50 mL) を加え、そしてジクロロメタン (100 mL) で抽出した。溶媒を除去して得られた粗生成物を塩酸 (6 40 N、30 mL) に吸収し、そして 24 時間還流した。酸の除去に続いて、その粗生成物をアセトニトリルから結晶化すると、酸 10b ($R^9 = \text{イソプロピル}$) (5 g、75%) が得られた。

【0304】

【化 1 3 0】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 8.78 (d, $J=6$, 1), 8.42 (s, 1), 8.16 (d, $J=6.0$, 1), 3.25 (m, 1), 1.33 (d, $J=9.0$, 6) MS (ES⁺): 164 (M-1).

DMF (3 mL) 中のアミンである化合物 2b ($R^1 = \text{Me}$ 、 $R^2 = \text{Me}$) (140 mg、0.56 mmol) に、0 で、BSTFA (0.59 mL、2.24 mmol) お 50

よびトリエチルアミン (0.18 mL、1.26 mmol) を加え、その反応混合物を、室温で、3 時間攪拌した。酸 10b (R^9 = イソプロピル) (188 mg、1.13 mmol) および HATU (319 mg、0.84 mmol) を合わせ、室温で、さらに 4 時間、攪拌したままにした。この DMF を除去し、その残留物を酢酸エチル (100 mL) で抽出し、そして飽和炭酸水素塩 (40 mL) で洗浄した。溶媒を除去して得られた生成物をメタノールに溶解し、そして Dowex H^+ 樹脂で 1 時間処理した。この樹脂を濾過し、メタノールを除去して、粗生成物を得た。次いで、それを、シリカゲルカラム (これは、溶離液として、ジクロロメタン中の 10% メタノールを使用する) で精製して、化合物 11b (R^1 = Me、 R^2 = Me、 R_3 = H、 R^9 = イソプロピル) (120 mg、53%) を得た。

10

【0305】

【化131】

1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.42 (d, $J=5.1$, 1), 7.37 (s, 1), 7.32 (m, 1), 5.27 (d, $J=4.8$, 1), 4.21-4.88 (m, 3), 3.85 (d, $J=3.6$, 1), 3.56 (dd, $J=3.3$, 10.2, 1), 2.48 (m, 1), 2.11 (m, 1), 2.10 (s, 3), 1.20 (m, 12). MS (ES+): 399 (M+1).

メタノール (5 mL)、水 (10 mL) および酢酸 (5 mL) 中の 11b (R^1 = Me、 R^2 = Me、 R^3 = H、 R^9 = イソプロピル) (100 mg、0.257 mmol) に、二酸化白金 (100 mg、0.44 mmol) を加え、そして 60 psi で、16 時間水素化した。この触媒を濾過した後、溶媒をストリップして、粗生成物を得、これを、次いで、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (これは、溶離液として、ジクロロメタン中の 10% メタノールを使用する) で精製した。低い方の R_f 化合物は、表題化合物であった (10 mg、9%)。

20

【0306】

【化132】

1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 5.24 (d, $J=5.7$, 1), 4.17 (dd, $J=9.9$; 3.3, 1), 4.10 (m, 2), 3.80 (m, 1), 3.51 (m, 1), 3.16 (m, 1), 2.61 (m, 1), 2.16 (m, 1), 2.10 (s, 3) 1.90 (m, 1), 1.76 (m, 1), 1.50-1.09 (m, 5), 0.91 (m, 12); MS (ES+): 405 (M+1).

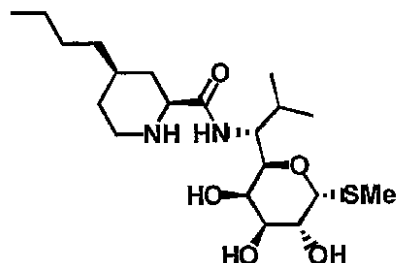
(実施例 29)

30

(1 - (4 - n - ブチルピペリド - 6 - イル) - N - {1 - [3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロプ - 1 - イル} アセトアミドの調製)

【0307】

【化134】



40

カリウム - t - ブトキシド (0.68 g、6 mmol) を、0 で、THF (10 mL) 中の臭化プロピルホスホニウム (Aldrich) (2.4 g、6.0 mmol) に加えることにより、そして室温で、1 時間攪拌することにより、4 - ブチルピリジン を調製した。ピリジン - 4 - カルボアルデヒド (428 mg、4 mmol) を加え、その反応混合物を 2 時間攪拌した。次いで、この反応混合物を水に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出した。溶媒を除去した後に得られた生成物を、そのまま、メタノール (30 mL) に吸収し

50

、そこに、炭素上パラジウム (1 0 %、3 0 0 m g) を加え、そして 1 気圧で、一晩水素化した。溶媒を除去しカラムクロマトグラフィー (これは、酢酸エチルを使用する) で精製して、純粋生成物である 4 - ブチルピリジン (5 0 0 m g、9 2 %) を得た :

【 0 3 0 8 】

【 化 1 3 5 】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.42 (d, $J=6.0$, 2), 7.05 (d, $J=6.0$, 1), 2.60 (t, $J=6.5$, 2), 1.62

(m, 2), 1.37 (m, 2), 0.93 (t, $J=7.0$, 3). MS (ES+): 136 (M+1).

一般方法 P を使用することにより、4 - ブチルピリジン - 2 - カルボン酸である化合物 (1 0 b) ($\text{R}^9 = \text{ブチル}$) を製造した。酢酸 (1 5 m L) 中の 4 - ブチルピリジン (2 g、0 . 0 1 4 m o l) に、過酸化水素 (3 0 %、5 m L、0 . 0 5 6 m o l) を加え、そして一晩還流した。溶媒を除去した後、その残留物を D C M に溶解し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして次の工程にそのまま運んだ。先の工程で得られた化合物に、ジクロロメタン (1 0 m L) 中に、シアン化トリメチルシリル (3 . 9 2 m L、0 . 0 2 9 m o l) および塩化ジメチルカルバモイル (2 . 6 7 m L、0 . 0 2 8 m o l) を加え、そして室温で、2 4 時間攪拌した。炭酸カリウム水溶液 (1 0 %、5 0 m L) を加え、そしてジクロロメタン (1 0 0 m L) で抽出した。溶媒を除去して得られた粗生成物を塩酸 (6 N、3 0 m L) に吸収し、そして 2 4 時間還流した。酸の除去に続いて、その粗生成物をアセトニトリルから結晶化すると、酸 1 0 b ($\text{R}^9 = \text{ブチル}$) (1 . 5 g、6 0 %) が得られた。

10

20

【 0 3 0 9 】

【 化 1 3 6 】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.92 (d, $J=6.0$, 1), 8.65 (s, 1), 8.27 (m, 1), 3.23 (t, $J=6.5$, 2),

1.98 (m, 2), 1.67 (m, 2), 1.20 (t, $J=7.0$, 3). MS (ES-): 178 (M-1).

D M F (3 m L) 中のアミンである化合物 2 b ($\text{R}^1 = \text{Me}$ 、 $\text{R}^2 = \text{Me}$) (1 4 0 m g、0 . 5 6 m m o l) に、0 で、B S T F A (0 . 5 9 m L、2 . 2 4 m m o l) およびトリエチルアミン (0 . 1 8 m L、1 . 2 6 m m o l) を加え、次いで、室温で、3 時間攪拌した。酸 1 0 b ($\text{R}^9 = \text{ブチル}$) (2 0 3 m g、1 . 1 3 m m o l) および H A T U (3 1 9 m g、0 . 8 4 m m o l) を加え、室温で、さらに 4 時間、攪拌した。この D M F を除去し、その残留物を酢酸エチル (1 0 0 m L) で抽出し、そして飽和炭酸水素塩 (4 0 m L) で洗浄した。溶媒を除去して得られた生成物をメタノールに溶解し、そして D o w e x 樹脂 H^+ 樹脂で 1 時間処理した。この樹脂を濾過し、メタノールを除去して、粗生成物を得た。次いで、その生成物を、シリカゲルカラム (これは、溶離液として、酢酸エチルを使用する) で精製して、化合物 1 1 b ($\text{R}^1 = \text{Me}$ 、 $\text{R}^2 = \text{Me}$ 、 $\text{R}_3 = \text{H}$ 、 $\text{R}^9 = \text{ブチル}$) (2 0 0 m g、8 6 %) を得た。

30

【 0 3 1 0 】

【 化 1 3 7 】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.40 (d, $J=4.2$, 1), 8.01 (s, 1), 7.29 (m, 1), 5.40 (d, $J=5.4$, 1),

4.02-4.36 (m, 3), 4.80 (s, 1), 3.48-3.60 (m, 1), 3.72 (t, $J=6.0$, 2), 2.49 (m, 1), 2.20 9s, 3), 1.67

40

(m, 4), 1.40 (m, 3), 0.98-1.18 (m, 9). 質量 413 (M+1).

メタノール (5 m L)、水 (1 0 m L) および酢酸 (5 m L) 中の化合物 1 1 b ($\text{R}^1 = \text{Me}$ 、 $\text{R}^2 = \text{Me}$ 、 $\text{R}^3 = \text{H}$ 、 $\text{R}^9 = \text{ブチル}$) (2 0 0 m g、0 . 4 9 m m o l) に、二酸化白金 (1 0 0 m g、0 . 4 4 m m o l) を加え、そして 6 0 p s i で、1 6 時間水素化した。この触媒を濾過した後、溶媒をストリップして、粗生成物を得、これを、次いで、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (これは、溶離液として、ジクロロメタン中の 2 0 % メタノールを使用する) で精製した。低い方の R_f 画分は、表題化合物であった (6 0 m g、2 9 %)。

【 0 3 1 1 】

50

【化 1 3 8】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 5.20 (d, $J=3.6$, 1), 4.20 (dd, $J=3.0$, 4.8, 1), 4.04 (m, 2), 3.80 (d, $J=3.0$, 1), 3.61-3.66 (m, 1), 3.52 (dd, $J=3.3$, 10.2), 2.88 (m, 1), 2.17 (m, 1), 2.14 (s, 3), 1.87 (m, 2), 1.62 (m, 2), 1.32 (m, 6), 0.89 (m, 9); MS (ES⁺): 419 (M+1).

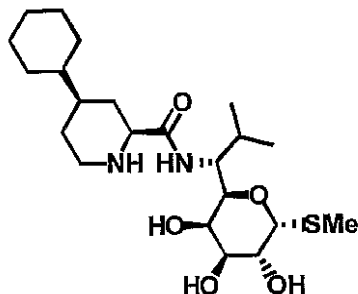
(実施例 3 0)

(1 - (4 - シクロヘキシルピペリド - 6 - イル) - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロプ - 1 - イル } アセトアミドの調製)

【 0 3 1 2 】

10

【化 1 3 9】



20

一般方法 P を使用することにより、4 - フェニルピリジン - 2 - カルボン酸である化合物 1 0 b (R^9 = フェニル) を製造した。ジクロロメタン (1 0 m L) 中の 4 - フェニルピリジン - N - オキシド (1 g 、 5 . 8 4 m m o l) に、シアン化トリメチルシリル (1 . 5 m L 、 1 1 . 6 m m o l) および塩化ジメチルカルバモイル (1 m L 、 1 1 . 6 m m o l) を加え、そして室温で、2 4 時間攪拌した。炭酸カリウム水溶液 (1 0 % 、 1 0 m L) を加え、そしてジクロロメタン (1 0 0 m L) で抽出した。溶媒を除去して得られた粗生成物を塩酸 (6 N 、 3 0 m L) に吸収し、そして 2 4 時間還流した。酸の除去に続いて、その粗生成物をアセトニトリルから結晶化すると、酸 1 0 b (R^9 = フェニル) (1 g 、 8 6 %) が得られた。

30

【 0 3 1 3 】

【化 1 4 0】

MS (ES⁻): 198 (M-1); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 7.64-7.67 (m, 3), 8.02-8.06 (m, 2), 8.53-8.56 (m, 1), 8.82 (s, 1), 8.82-8.90 (m, 1).

D M F (5 m L) 中のアミン 2 b (R^1 = M e 、 R^2 = M e) (1 0 2 m g 、 0 . 4 2 m m o l) に、0 で、B S T F A (0 . 5 4 9 m L 、 2 . 1 m m o l) およびトリエチルアミン (0 . 1 8 3 m L 、 1 . 2 6 m m o l) を加え、次いで、室温で、3 時間攪拌した。酸 1 0 b (R^9 = フェニル) (1 5 8 m g 、 0 . 8 0 m m o l) および H A T U (3 0 2 m g 、 0 . 8 0 m m o l) を加え、室温で、さらに 4 時間、攪拌した。この D M F を除去し、その残留物を酢酸エチル (1 0 0 m L) で抽出し、そして飽和炭酸水素塩 (4 0 m L) で洗浄した。溶媒を除去して得られた生成物をメタノールに溶解し、そして D o w e x 樹脂 H ⁺ 樹脂で 1 時間処理した。この樹脂を濾過し、メタノールを除去して、粗生成物を得た。次いで、得られた残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー (これは、溶離液として、ジクロロメタン中の 1 0 % メタノールを使用する) で精製して、化合物 1 1 b (R^1 = M e 、 R^2 = M e 、 R_3 = H 、 R^9 = フェニル) (5 0 m g 、 5 8 %) を得た。

40

【 0 3 1 4 】

【化 1 4 1】

TLC: $R_f = 0.70$ (10% MeOH/DCM); MS (ES^+): 435 (M+1); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.01 (t, $J = 6.6$, 6), 2.12 (s, 3), 2.28 (m, 1), 3.56 (dd, $J = 3.3, 10.5$, 1), 3.90 (d, $J = 3.3$, 1), 4.12 (dd, $J = 5.4, 10.5$, 1), 4.27-4.36 (m, 2), 4.52 (m, 2), 5.26 (d, $J = 5.7$, 1), 7.48-7.55 (m, 3), 7.77-7.80 (m, 2), 7.83-7.85 (m, 1), 8.37 (s, 1), 8.69 (d, $J = 5.4$, 1).

メタノール (5 mL)、水 (10 mL) および酢酸 (5 mL) 中の化合物 11b ($R^1 = Me$ 、 $R^2 = Me$ 、 $R^3 = H$ 、 $R^9 =$ フェニル) (40 mg、0.09 mmol) に、二酸化白金 (100 mg、0.44 mmol) を加え、その反応混合物を、60 psi で、16 時間水素化した。この触媒を濾過し、溶媒を蒸発させて、粗生成物を得、これを、

10

【0 3 1 5】

【化 1 4 2 - 1】

TLC: $R_f = 0.22$ (20% MeOH/DCM); MS (ES^+): 447 (M+1); 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0.90 (d, $J = 6.8$, 6), 0.93-1.05 (m, 5), 1.20 (m, 6), 1.33-1.47 (m, 4), 1.75 (m, 6), 2.10

【0 3 1 6】

20

【化 1 4 2 - 2】

(s, 3), 2.18-2.22 (m, 1), 2.97 (t, $J = 12.3$, 1), 3.39-3.52 (m, 2), 3.70-3.78 (m, 2), 4.05-4.21 (m, 3), 5.23 (d, $J = 5.7$, 1).

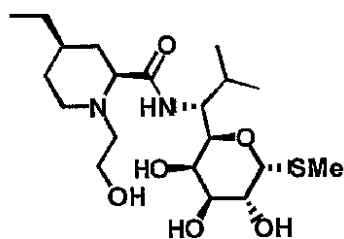
(実施例 3 1)

(1 - (4 - エチル - N - ヒドロキシエチル - ピペリド - 6 - イル) - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロプ - 1 - イル } アセトアミドの調製)

【0 3 1 7】

30

【化 1 4 3】



メタノール (2 mL) 中の実施例 1 の生成物 (28 mg、0.07 mmol) に、エチレンオキシド (0.5 mL) を加え、そして 4 で、一晚攪拌した。溶媒を除去し、得られた生成物をカラムクロマトグラフィー (これは、溶離液として、DCM 中の 20% MeOH を使用する) で精製して、白色粉末として、表題化合物 (16 mg、51%) を得た。

40

【0 3 1 8】

【化 1 4 4】

1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 5.24 (d, $J = 6$, 1), 4.27 (m, 1), 4.10 (m, 2), 3.95 (m, 1), 3.79-3.50 (m, 4), 3.85 (m, 1), 3.74 (m, 1), 3.26 (m, 1), 2.91 (m, 2), 2.33 (m, 1), 2.13 (m, 4), 1.92 (m, 1), 1.71 (m, 1), 1.17 (m, 7), 0.94 (m, 9); MS (ES^+): 435 (M+1).

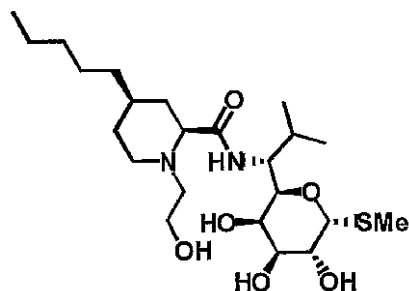
50

(実施例 32)

(1 - (4 - n - ペンチル - N - ヒドロキシエチル - ピペリド - 6 - イル) - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロブ - 1 - イル } アセトアミドの調製)

【0319】

【化145】



10

出発物質として実施例 25 の生成物を使って、実施例 32 の手順を使用して、表題化合物を調製した。

【0320】

【化146】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 5.24 (d, $J=6.0$, 1), 4.19 (m, 3), 3.79 (d, $J=3.3$, 1), 3.74 (m, 1), 3.65 (m, 1), 3.54 (dd, $J=3.0$, 10.2, 1), 3.25 (m, 2), 2.82 (m, 2), 2.14 (m, 4), 1.89 (m, 1), 1.72 (m, 1), 1.28 (m, 12), 0.94 (m, 9); MS (ES^+): 477 ($\text{M}+1$).

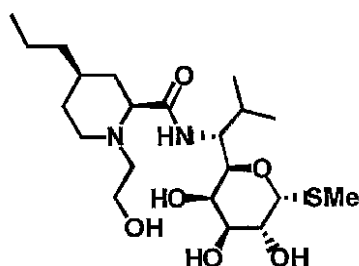
20

(実施例 33)

(1 - (4 - n - プロピル - N - ヒドロキシエチル - ピペリド - 6 - イル) - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロブ - 1 - イル } アセトアミドの調製)

【0321】

【化147】



30

出発物質として実施例 17 の生成物を使って、実施例 32 の手順を使用して、表題化合物を調製した。

【0322】

【化148】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 5.24 (d, $J=6.0$, 1), 4.19 (dd, $J=9.6$; 3.3, 1), 4.11 (m, 2), 3.79 (d, $J=3.3$, 1), 3.75 (m, 1), 3.65 (m, 1), 3.54 (m, 1), 3.28 (m, 1), 2.82 (m, 2), 2.27 (m, 5), 1.90 (m, 1), 1.71 (m, 1), 1.36 (m, 8), 0.94 (m, 9); MS (ES^+): 449 ($\text{M}+1$).

40

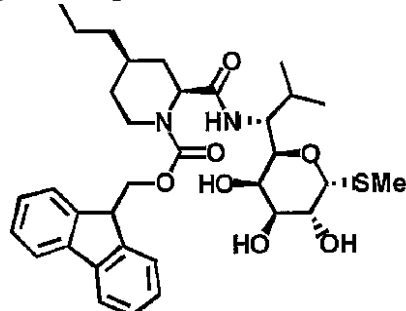
(実施例 34)

(1 - [4 - n - プロピル - N - (F - moc) - ピペリド - 6 - イル] - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロブ - 1 - イル } アセトアミドの調製)

50

【 0 3 2 3 】

【 化 1 4 9 】



10

水 (3 m L) およびジオキサン (3 m L) 中の実施例 1 7 の生成物 (5 0 m g 、 0 . 1 2 3 m m o l) に、F m o c - C l (3 8 m g 、 0 . 1 9 7 m m o l) および炭酸ナトリウム (2 5 m g 、 0 . 2 4 6 m m o l) を加え、その反応混合物を、室温で、一晚攪拌した。溶媒を除去し、その粗製物質をシリカゲルカラムに装填し、そして酢酸エチルで溶出して、白色固形物 (3 0 m g 、 5 1 %) として、表題化合物を得た。

【 0 3 2 4 】

【 化 1 5 0 】

TLC: Rf = 0.5 (EtOAc). MS (ES⁺) = 627 (M+1), 649 (M+Na); ¹H NMR (CD₃OD, 200 MHz): 7.79 (d, J = 4.6 Hz, 2), 7.59-7.62 (m, 2), 7.28-7.41 (m, 4), 5.19 (d, J = 3.8 Hz, 1), 4.45 (m, 2), 4.24 (t, J = 4.2, 1), 3.99-4.15 (m, 4), 3.93 (m, 1), 3.47-3.50 (m, 2), 2.05 (s, 3), 1.87 (m, 1), 1.67 (s, 2), 1.50 (m, 1), 1.30 (m, 4), 0.86-0.91 (m, 9).

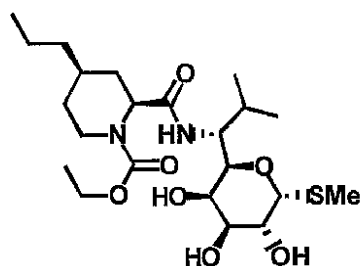
20

(実施例 3 5)

(1 - [4 - n - プロピル - N - (カルボン酸エチルエステル) - ピペリド - 6 - イル] - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロブ - 1 - イル } アセトアミドの調製)

【 0 3 2 5 】

【 化 1 5 1 】



30

水 (3 m L) およびジオキサン (3 m L) 中の実施例 1 7 の生成物 (5 0 m g 、 0 . 1 2 3 m m o l) に、クロロギ酸エチル (2 0 m g 、 0 . 1 4 7 m m o l) および炭酸ナトリウム (2 5 m g 、 0 . 2 4 6 m m o l) を加え、そして室温で、一晚攪拌した。溶媒を除去し、その粗製物質をシリカゲルカラムに装填し、そして酢酸エチルで溶出して、白色固形物 (4 0 m g 、 5 2 %) として、表題化合物を得た。

40

【 0 3 2 6 】

【 化 1 5 2 】

TLC: Rf = 0.28 (EtOAc). MS (ES⁺) = 477 (M+1), 499 (M+Na); ¹H NMR (CD₃OD, 200 MHz): 5.22 (d, J = 3.6 Hz, 1), 4.27 (m, 1), 4.03-4.14 (m, 5), 3.96 (bs, 1), 3.62 (m, 1), 3.54 (d, J = 2.2 Hz, 1), 3.52 (d, J = 2.2 Hz, 1), 2.08 (s, 3), 1.93-2.03 (m, 2), 1.75-1.85 (m, 3), 1.61 (m, 2), 1.33 (m, 4), 1.22-1.28 (m, 3), 0.90-0.94 (m, 9).

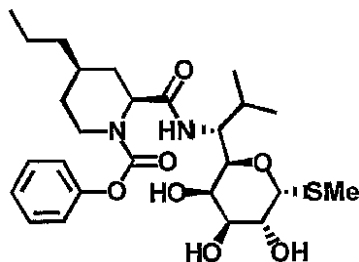
50

(実施例 36)

(1 - [4 - n - プロピル - N(カルボン酸フェニルエステル) - ピペリド - 6 - イル] - N - {1 - [3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ)テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロブ - 1 - イル}アセトアミドの調製)

【0327】

【化153】



10

水 (3 mL) およびジオキサン (3 mL) 中の実施例 17 の生成物 (50 mg、0.123 mmol) に、クロロギ酸フェニル (40 mg、0.246 mmol) および炭酸ナトリウム (25 mg、0.246 mmol) を加え、その反応混合物を、室温で、一晩攪拌した。溶媒を除去し、その粗製物質をシリカゲルカラムに装填し、そして酢酸エチルで溶出して、白色固形物 (30 mg、47%) として、表題化合物を得た。

【0328】

20

【化154】

TLC: Rf = 0.4 (EtOAc). MS (ES⁺) = 526 (M+1), 548 (M+Na); ¹H NMR (CD₃OD, 200 MHz): 7.36 (t, J = 3.8 Hz, 2), 7.17-7.23 (m, 10), 7.10 (d, J = 3.6 Hz, 2), 5.20 (d, J = 3.6 Hz, 1), 4.09 (m, 3), 3.93 (d, J = 2.2 Hz, 1), 3.82 (m, 2), 3.46 (m, 2), 2.01 (s, 3), 2.00 (m, 1), 1.71 (m, 1), 1.46-1.36 (m, 4), 0.96-0.90 (m, 9).

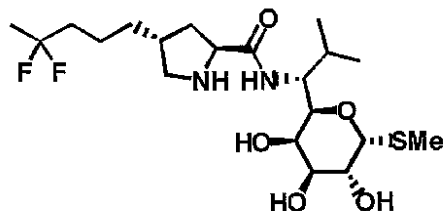
(実施例 37)

(1 - [4 - (4, 4 - ジフルオロペンタ - 1 - イル)メチルピロリジン - 2 - イル] - N - {1 - [3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ)テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロブ - 1 - イル}アセトアミドの調製)

30

【0329】

【化155】



40

アルデヒド 8a (これは、一般方法 L の第一工程により、調製した) (510 mg、1.47 mmol、1 当量) のベンゼン (8 mL) 溶液に、1 - トリフェニルホスホラニリデン - 2 - プロパノン (Aldrich) (702 mg、2.2 mmol、1.5 当量) を加えた。その反応混合物を一晩還流し、そして真空下にて、溶媒を除去した。その残留物をクロマトグラフィーで精製して、オイル (237 mg、42%) として、4 - (4 - オキソ - ペンタ - 2 - エニル) - ピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - 第三級ブチルエステル 2 - メチルエステルを得た。

【0330】

【化 1 5 6】

MS (ESPOS): 410.2 $[M + Na]^+$, 288.3 $[M - Boc + H]^+$; MS (ESNEG): 386.2 $[M -$

H] $^-$.

4 - (4 - オキソ - ペント - 2 - エニル) - ピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - 第三級ブチルエステル 2 - メチルエステル (193 mg, 0.5 mmol, 1 当量) のベンゼン (0.9 mL) 溶液に、トリフェニルホスフィン - 水素化銅 (I) のベンゼン (3.6 mL) 溶液を加えた。その混合物を、室温で、一晩攪拌し、そしてヘキサン (13 mL) を加えた。この混合物を濾過し、その濾液を蒸発させた。その残留物をクロマトグラフィーで精製して、4 - (4 - オキソ - ペンチル) - ピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - 第三級ブチルエステル 2 - メチルエステル (127 mg, 65%) を得た。 10

【0 3 3 1】

【化 1 5 7】

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.30 (m, 5), 5.25-5.04 (m, 2), 4.42-4.25 (m, 1),

3.77-3.62 (m, 1), 3.00-2.85 (m, 1), 2.39 (t, $J = 7, 2$), 2.34-1.47 (m, 7), 2.10 (s, 3), 1.43 (s, 3H),

1.31 (s, 6H); MS (ESPOS): 412.3 $[M + Na]^+$, 290.3 $[M - Boc + H]^+$; MS (ESNEG): 388.4 $[M -$

H] $^-$.

4 - (4 - オキソ - ペンチル) - ピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - 第三級ブチルエステル 2 - メチルエステル (155 mg, 0.40 mmol, 1 当量) のジクロロメタン (1.5 mL) 溶液に、- 78 で、DAST (0.21 mL, 1.60 mmol, 4 当量) を加えた。その反応混合物を室温まで温め、そして室温で、3 時間攪拌し、続いて、- 78 で、DAST (0.32 mL, 2.4 mmol, 6 当量) を追加した。この混合物を室温まで温め、そして一晩攪拌した。次いで、この混合物をジクロロメタンで希釈し、 $NaHCO_3$ 飽和水溶液 (1x) で洗浄し、乾燥し、そして蒸発させた。その残留物をクロマトグラフィーで精製して、黄色オイル (88 mg, 54%) として、4 - (4, 4 - ジフルオロ - ペンチル) - ピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - 第三級ブチルエステル 2 - メチルエステルを得た。 20

【0 3 3 2】

MS (ESPOS): 434.2 $[M + Na]^+$, 312.3 $[M - Boc + H]^+$ 。 30

【0 3 3 3】

4 - (4, 4 - ジフルオロ - ペンチル) - ピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - 第三級ブチルエステル 2 - メチルエステル (88 mg, 0.21 mmol, 1 当量) の THF (1.2 mL) および水 (0.4 mL) 溶液に、水素化リチウム - 水和物 (45 mg, 1.07 mmol, 5 当量) を加えた。その反応混合物を、室温で、一晩攪拌した。真空下にて THF を除去した。その残留物を水で希釈し、そしてエーテルで洗浄した。その水層を酢酸エチルに吸収し、10% クエン酸で分配した。その有機層を、水 (1x)、ブライン (1x) で洗浄し、乾燥し、そして濃縮して、4 - (4, 4 - ジフルオロ - ペンチル) - ピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - 第三級ブチルエステル (66 mg, 96%) を得た。 40

【0 3 3 4】

【化 1 5 9】

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.39-4.34 (m, 1), 3.57-3.48 (m, 1), 2.92-2.83 (m, 1),

2.57-2.50 (m, 1), 2.30-2.18 (m, 1), 1.91-1.73 (m, 3), 1.64-1.36 (m, 7), 1.48 (s, 9); MS (ESPOS):

344.3 $[M + Na]^+$, 222.3 $[M - Boc + H]^+$; MS (ESNEG): 320.2 $[M - H]^+$.

化合物 2b ($R^1 = Me$, $R^2 = Me$) (50 mg, 0.20 mmol, 1 当量) の無水 DMF (0.5 mL) 溶液に、0 で、トリエチルアミン (88.3 μ L, 0.64 mmol, 3.2 当量) を加え、続いて、BSTFA (79.2 μ L, 0.30 mmol, 1.5 当量) を加えた。その反応混合物を、0 で、10 分間攪拌し、次いで、室温で、 50

50 分間攪拌した。25 mL 丸底フラスコにて、この反応混合物を酸 (66 mg、0.21 mmol、1 当量) に加え、続いて、HATU (96.8 mg、0.25 mmol、1.25 当量) を加えた。その反応混合物を、室温で、3 時間攪拌した。この反応混合物を乾燥状態まで蒸発させ、酢酸エチルに吸収し、10% クエン酸、水、飽和 NaHCO_3 およびブラインで洗浄した。その有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、そして蒸発させ、さらに精製することなく、次の工程で利用した。

【0335】

上記 Boc 保護リンコサミドの DCM (9 mL) 溶液に、硫化メチル (0.20 mL) と共に、トリフルオロ酢酸 (3 mL) および水 (0.20 mL) を加えた。その反応混合物を、室温で、1 時間攪拌した。真空下にて溶媒を除去し、そしてトルエンと共に 2 回蒸発させた。その残留物をクロマトグラフィーで精製して、白色固形物として、表題化合物 (68 mg、75%) を得た。

【0336】

【化 160】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 5.24 (d, $J=5.4$, 1), 4.16 (dd, $J=3.3$, 9.9, 1), 4.11-4.00 (m, 3), 3.75 (d, $J=3.3$, 1), 3.51 (dd, $J=3.3$, 10.2, 1), 3.40-3.32 (m, 1), 2.71 (dd, $J=8.2$, 10.6, 1), 2.23-2.05 (m, 3), 2.10 (s, 3), 1.98-1.76 (m, 3), 1.63-1.39 (m, 7), 0.94-0.87 (m, 6). MS (ESPOS): 455.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

10

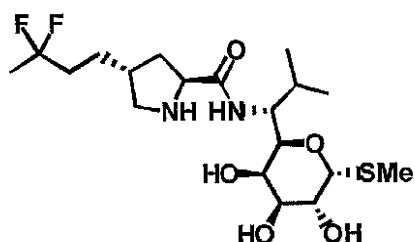
20

(実施例 38)

(1 - [4 - (3 , 3 - ジフルオロプロト - 1 - イル) メチルピロリジン - 2 - イル] - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロブ - 1 - イル } アセトアミドの調製)

【0337】

【化 161】



30

臭化エチルトリフェニルホスホニウム (Aldrich) (2.92 g、7.86 mmol、3.9 当量) およびカリウム *t*-ブトキシド (0.61 g、5.44 mmol、2.7 当量) を、窒素下にて、激しく攪拌しながら、トルエン (26 mL) に懸濁した。4 時間後、アルデヒド 8a (これは、一般方法 L の第一工程により、調製した) (700 mg、2.01 mmol、1 当量) のトルエン (17 mL) 溶液を滴下した。その反応混合物を、室温で、2 時間攪拌し、そして酢酸エチル (150 mL) で希釈した。その有機層を、水 (2x)、ブラインで洗浄し、乾燥し、そして濃縮した。その残留物をクロマトグラフィーで精製して、透明オイルである 4 - アブと - 2 - エニル - ピロリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - 第三級ブチルエステル 2 - メチルエステル (360 mg、50%) を得た。

40

【0338】

MS (ESPOS) : 260.3 $[\text{M} + \text{H} - \text{Boc}]^+$ 。

【0339】

4 - ブト - 2 - エニル - ピロリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - 第三級ブチルエステル 2 - メチルエステル (149 mg、0.42 mmol、1 当量) の DMF (1.4 mL) および水 (0.2 mL) 溶液に、塩化パラジウム (II) (7.4 mg、0.042 mmol、10 当量) を加え、室温で、2 時間攪拌した。その後、トルエン (10 mL) を加え、トルエン (10 mL) で希釈した。その反応混合物を、室温で、2 時間攪拌し、そして酢酸エチル (150 mL) で希釈した。その有機層を、水 (2x)、ブラインで洗浄し、乾燥し、そして濃縮した。その残留物をクロマトグラフィーで精製して、透明オイルである 4 - アブと - 2 - エニル - ピロリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - 第三級ブチルエステル 2 - メチルエステル (360 mg、50%) を得た。

50

0.1、0.1当量)および塩化銅(I)(41.1mg、0.42mmol、1当量)を加えた。その混合物を、混合物に酸素を泡立たせつつ、50℃で、一晩攪拌した。この混合物を濾過し、その濾液を、高真空下にて、濃縮した。その残留物を酢酸エチルで希釈し、水(1×)、ブライン(1×)で洗浄し、乾燥し、そして濃縮した。その残留物を分取TLCで精製して、4-(3-オキソ-ブチル)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-第三級ブチルエステル2-メチルエステル(110mg、71%)を得た。

【0340】

【化162】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.28 (m, 5), 5.24-5.03 (m, 2), 4.43-4.25 (m, 1), 3.75-3.61 (m, 1), 3.01-2.87 (m, 1), 2.44-2.35 (m, 2), 2.28-2.15 (m, 1), 2.11 (s, 3), 2.09-1.98 (m, 1), 1.91-1.51 (m, 3), 1.43 (s, 3.4H), 1.31 (s, 5.6H). MS (ESPOS): 398.3 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 276.3 $[\text{M} - \text{Boc} + \text{H}]^+$.

10

4-(3-オキソ-ブチル)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-第三級ブチルエステル2-メチルエステル(110mg、0.29mmol、1当量)のジクロロメタン(1.1mL)溶液に、-78℃で、DAST(0.16mL、1.17mmol、4当量)を加えた。その反応混合物を室温まで温め、そして室温で、3時間攪拌し、続いて、-78℃で、DAST(0.23mL、1.76mmol、6当量)を追加した。この混合物を室温まで温め、そして一晩攪拌した。次いで、この混合物をジクロロメタンで希釈し、 NaHCO_3 飽和水溶液(1×)で洗浄し、乾燥し、そして蒸発させた。その残留物をクロマトグラフィーで精製して、4-(3,3-ジフルオロ-ブチル)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-第三級ブチルエステル2-メチルエステル(92.7mg、80%)を得た。

20

【0341】

MS (ESPOS): 420.3 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 。

【0342】

THF(1.2mL)および水(0.4mL)中の4-(3,3-ジフルオロ-ブチル)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-第三級ブチルエステル2-メチルエステル(92.7mg、0.23mmol、1当量)の混合物に、水素化リチウム-水和物(49mg、1.17mmol、5当量)を加えた。その反応混合物を、室温で、一晩攪拌した。真空中にてTHFを除去した。その残留物を水で希釈し、そしてエーテルで洗浄した。その水層を酢酸エチルに吸収し、10%クエン酸で分配した。その有機層を、水(1×)、ブライン(1×)で洗浄し、乾燥し、そして濃縮して、白色固形物である4-(3,3-ジフルオロ-ブチル)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-第三級ブチルエステル(59.7mg、83%)を得た。

30

【0343】

【化164】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.40-4.36 (m, 1), 3.59-3.52 (m, 1), 2.94-2.86 (m, 1), 2.55-2.48 (m, 1), 2.33-2.15 (m, 1), 1.92-1.73 (m, 3), 1.66-1.40 (m, 5), 1.47 (s, 9); MS (ESPOS): 330.2 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 208.2 $[\text{M} - \text{Boc} + \text{H}]^+$; MS (ESNEG): 306.1 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

40

化合物2b($\text{R}^1 = \text{Me}$ 、 $\text{R}^2 = \text{Me}$)(50mg、0.20mmol、1当量)の無水DMF(0.5mL)溶液に、0℃で、トリエチルアミン(88.3 μL 、0.64mmol、3.2当量)を加え、続いて、BSTFA(79.2 μL 、0.30mmol、1.5当量)を加えた。その反応混合物を、0℃で、10分間攪拌し、次いで、室温で、50分間攪拌した。25mL丸底フラスコにて、この反応混合物を、酸である4-(3,3-ジフルオロ-ブチル)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-第三級ブチルエステル(59.7mg、0.20mmol、1当量)に加え、続いて、HATU(93.3mg、0.25mmol、1.25当量)を加えた。その反応混合物を、室温で、3時間攪

50

拌した。この反応混合物を乾燥状態まで蒸発させ、酢酸エチルに吸収し、10%クエン酸、水、飽和NaHCO₃およびブラインで洗浄した。その有機層をNa₂SO₄で乾燥し、そして蒸発させて、シロップを得た。

【0344】

上記シロップのDCM(9mL)溶液に、硫化メチル(0.20mL)と共に、トリフルオロ酢酸(3mL)および水(0.20mL)を加えた。その反応混合物を、室温で、1時間攪拌した。真空下にて溶媒を除去し、そしてトルエンと共に2回蒸発させた。その残留物をクロマトグラフィーで精製して、白色固形物として、表題化合物(63mg、72%)を得た。

【0345】

【化165】

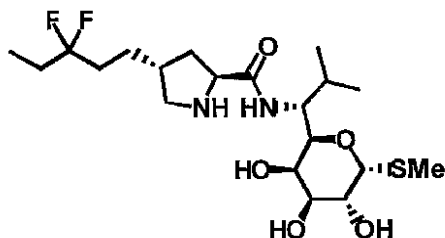
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 5.24 (d, *J*=5.7, 1), 4.22-4.13 (m, 2), 4.10-4.04 (m, 2), 3.76 (d, *J*=2.4, 1), 3.54-3.42 (m, 2), 2.84-2.76 (m, 1), 2.29-1.83 (m, 5), 2.10 (s, 3), 1.67-1.51 (m, 6), 0.95-0.87 (m, 6). MS (ESPOS): 441.3 [M+H]⁺

(実施例39)

(1-[4-(3,3-ジフルオロペンチル)-1-イル]メチルピロリジン-2-イル]-N-{1-[3,4,5-トリヒドロキシ-6-(メチルチオ)テトラヒドロピラン-2-イル]-2-メチルプロプ-1-イル}アセトアミドの調製)

【0346】

【化167】



30

化合物7c(R⁹=2-ペンテニル)(これは、一般方法Kの方法により、調製した)(323.7mg、0.87mmol、1当量)のDMF(2.8mL)および水(0.4mL)溶液に、0で、塩化パラジウム(II)(15.4mg、0.087mmol、0.1当量)および塩化銅(I)(85.9mg、0.87mmol、1当量)を加えた。その混合物を、混合物に酸素を泡立たせつつ、50で、一晩攪拌した。この混合物を濾過し、その濾液を、高真空下にて、濃縮した。その残留物を酢酸エチルで希釈し、水(1x)、ブライン(1x)で洗浄し、乾燥し、そして濃縮した。その残留物を分取TLCで精製して、4-(3-オキソ-ペンチル)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-第三級ブチルエステル2-メチルエステル(242mg、72%)を得た。

【0347】

MS(ESPOS): 412.3 [M+Na]⁺、290.3 [M-Boc+H]⁺。

【0348】

ジクロロメタン(2.3mL)中の4-(3-オキソ-ペンチル)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-第三級ブチルエステル2-メチルエステル(242mg、0.62mmol、1当量)に、-78で、DAST(0.33mL、2.49mmol、4当量)を加えた。その反応混合物を室温まで温め、そして室温で、3時間攪拌し、続いて、-78で、さらに多くのDAST(0.49mL、3.73mmol、6当量)を加えた。この混合物を室温まで温め、そして一晩攪拌した。次いで、この混合物をジクロロメタンで希釈し、NaHCO₃飽和水溶液(1x)で洗浄し、乾燥し、そして蒸発させた。その残留物をクロマトグラフィーで精製して、4-(3,3-ジフルオロ-ペンチル)-

50

ピロリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - 第三級ブチルエステル 2 - メチルエステル (1 1 7 m g 、 4 6 %) を得た。

【 0 3 4 9 】

【 化 1 6 9 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.26 (m, 5), 5.25-5.04 (m, 2), 4.44-4.27 (m, 1),

3.79-3.64 (m, 1), 3.02-2.89 (m, 1), 2.32-2.17 (m, 1), 2.13-2.02 (m, 1), 1.91-1.68 (m, 5), 1.57-1.47

(m, 2), 1.44 (s, 3.5H), 1.31 (s, 5.5H), 0.97 (t, $J=7.5$, 3).

MS (ESPOS): 434.3 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 312.3 $[\text{M} - \text{Boc} + \text{H}]^+$.

4 - (3 , 3 - ジフルオロ - ペンチル) - ピロリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - 第三級ブチルエステル 2 - メチルエステル (1 0 6 m g 、 0 . 2 6 m m o l 、 1 当量) の T H F (2 . 4 m L) および水 (0 . 8 m L) 溶液に、水素化リチウム-水和物 (5 4 m g 、 1 . 2 9 m m o l 、 5 当量) を加えた。その反応混合物を、室温で、一晩攪拌した。真空下にて T H F を除去した。その残留物を水 (1 0 m L) で希釈し、そしてエーテル (2 0 m L) で洗浄した。その水層を酢酸エチル (5 0 m L) に吸収し、10%クエン酸 (2 5 m L) で分配した。その有機層を、水 (1 x) 、ブライン (1 x) で洗浄し、乾燥し、そして濃縮して、透明オイル (8 2 . 1 m g 、 9 9 %) として、4 - (3 , 3 - ジフルオロ - ペンチル) - ピロリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - 第三級ブチルエステルを得た。

【 0 3 5 0 】

【 化 1 7 0 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.40-4.36 (m, 1), 3.58-3.51 (m, 1), 2.94-2.86 (m, 1),

2.57-2.51 (m, 1), 2.30-2.15 (m, 1), 1.92-1.72 (m, 5), 1.62-1.53 (m, 2), 1.48 (s, 9), 0.99 (t, $J=7.5$,

3); MS (ESPOS): 344.3 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 222.3 $[\text{M} - \text{Boc} + \text{H}]^+$.

化合物 2 b ($\text{R}^1 = \text{Me}$ 、 $\text{R}^2 = \text{Me}$) (5 0 m g 、 0 . 2 0 m m o l 、 1 当量) の無水 D M F (0 . 5 m L) 溶液に、0 で、トリエチルアミン (8 8 . 3 μL 、 0 . 6 4 m m o l 、 3 . 2 当量) を加え、続いて、B S T F A (7 9 . 2 μL 、 0 . 3 0 m m o l 、 1 . 5 当量) を加えた。その反応混合物を、0 で、10分間攪拌し、次いで、室温で、50分間攪拌した。25 mL 丸底フラスコにて、この反応混合物を、酸である 4 - (3 , 3 - ジフルオロ - ペンチル) - ピロリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - 第三級ブチルエステル (7 6 . 6 m g 、 0 . 2 4 m m o l 、 1 . 2 当量) に加え、続いて、H A T U (1 1 1 . 9 m g 、 0 . 2 9 m m o l 、 1 . 5 当量) を加えた。その反応混合物を、室温で、3時間攪拌した。この反応混合物を乾燥状態まで蒸発させ、酢酸エチル (6 0 m L) に吸収し、10%クエン酸 (3 0 m L) 、水 (3 0 m L) 、飽和 NaHCO_3 (3 0 m L) およびブラインで洗浄した。その有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、そして蒸発させて、黄色オイルを得た。

【 0 3 5 1 】

上記オイルの D C M (9 m L) 溶液に、硫化メチル (0 . 2 0 m L) と共に、トリフルオロ酢酸 (3 m L) および水 (0 . 2 0 m L) を加えた。その反応混合物を、室温で、1時間攪拌した。真空下にて溶媒を除去し、そしてトルエンと共に2回蒸発させた。その残留物をクロマトグラフィーで精製して、白色固形物として、表題化合物 (7 2 m g 、 8 0 %) を得た。

【 0 3 5 2 】

【 化 1 7 1 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 5.24 (d, $J=5.7$, 1), 4.20-4.04 (m, 4), 3.76 (d, $J=2.7$,

1), 3.51 (dd, $J=3.4$, 10.3, 1), 3.43 (dd, $J=6.9$, 10.8, 1), 2.77 (dd, $J=8.4$, 10.8, 1), 2.30-2.05 (m,

3), 2.10 (s, 3), 2.03-1.76 (m, 5), 1.64-1.54 (m, 2), 1.03-0.89 (m, 9); MS (ESPOS): 455.4 $[\text{M} + \text{H}]^+$

+

(実施例 4 0)

10

20

30

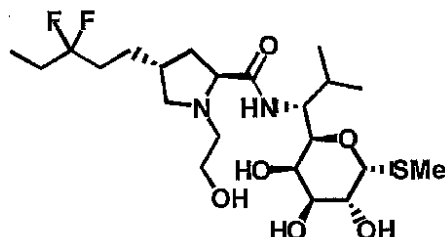
40

50

(1 - [4 - (3 , 3 - ジフルオロペンチル - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル - 1 - イル) メチルピロリジン - 2 - イル] - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロピル - 1 - イル } アセトアミドの調製)

【 0 3 5 3 】

【 化 1 7 2 】



10

実施例 4 2 の生成物 (17.9 mg、0.039 mmol) の MeOH (2 mL) 溶液に、0 で、エチレンオキシド (0.4 mL) を加えた。その反応混合物を、4 で、一晩攪拌した。この反応混合物を濃縮し、そしてクロマトグラフィーで精製して、白色固形物 (8.2 mg、42%) として、表題化合物を得た。

【 0 3 5 4 】

【 化 1 7 3 】

20

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 5.23 (d, $J=5.7$, 1), 4.13-4.05 (m, 3), 3.75 (d, $J=3.6$, 1), 3.72-3.57 (m, 2), 3.53 (dd, $J=3.3$, 10.2, 1), 3.41-3.36 (m, 1), 3.22 (dd, $J=3.3$, 10.8, 1), 2.88-2.78 (m, 1), 2.63-2.54 (m, 1), 2.18-1.99 (m, 4), 2.10 (s, 3), 1.93-1.75 (m, 5), 1.57-1.46 (m, 2), 1.01-0.90 (m, 9); MS (ESPOS): 499.6 $[\text{M} + \text{H}]^+$; MS (ESNEG): 497.5 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

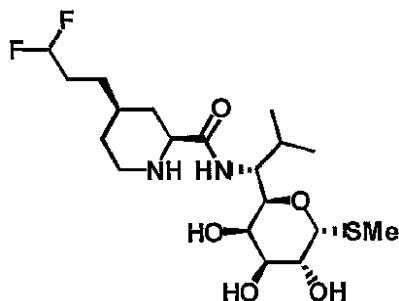
(実施例 4 1)

(1 - (4 - (2 , 2 - ジフルオロエチル - 1 - イル) ピペリド - 6 - イル) - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロピル - 1 - イル } アセトアミドの調製)

30

【 0 3 5 5 】

【 化 1 7 4 】



40

一般方法 R で記述した方法を使用して、化合物 14 c ($\text{R}^9 = 2,2$ - ジフルオロエチル) を調製する。

【 0 3 5 6 】

乾燥フラスコに、化合物 14 a (1.4 g、5.32 mmol、1 当量)、トリフェニルホスフィン (111.6 mg、0.43 mmol、0.08 当量)、ヨウ化銅 (I) (81 mg、0.43 mmol、0.08 当量)、酢酸パラジウム (47.7 mg、0.21 mmol、0.04 当量) およびトリエチルアミン (20 mL) を加えた。その混合物を窒素で脱気し、続いて、プロピオールアルデヒドジエチルアセチル (1.36 g、10.65 mmol、2 当量) を加えた。この混合物を、室温で、3 時間攪拌した。真空下にて

50

溶媒を除去して、黒色残留物を得た。その残留物をクロマトグラフィーで精製して、黄色オイルである化合物 14b ($R^9 = 3$, 3-ジエトキシ-プロピ-1-イニル) (1.4 g、100%)を得た。

【0357】

【化175】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.69 (dd, $J=0.8, 5.0, 1$), 8.15 (dd, $J=0.8, 1.4, 1$),

7.49 (dd, $J=1.7, 5.0, 1$), 5.48 (s, 1), 3.99 (s, 3), 3.82-3.73 (m, 2), 3.71-3.62 (m, 2), 1.26 (t, $J=$

7.2, 6); MS (ESPOS): 264.5 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

14b ($R^9 = 3$, 3-ジエトキシ-プロピ-1-イニル) (1.4 g、5.32 mmol) のメタノール (100 mL) 溶液に、炭素上 10% パラジウム (0.3 g) を加えた。その混合物をバージし、水素 (1 気圧) を充填し、そして室温で、一晚振盪した。このパラジウムを濾過により除去し、その濾液を濃縮して、オイル (1.39 g、98%) として、14c ($R^9 = 3$, 3-ジエトキシプロピル) を得た。

【0358】

【化176】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (d, $J=5.1, 1$), 7.98 (d, $J=0.9, 1$), 7.31-7.28 (m,

1), 4.45 (t, $J=5.4, 1$), 3.98 (s, 3), 3.72-3.58 (m, 2), 3.52-3.39 (m, 2), 2.79-2.72 (m, 2), 1.99-1.90

(m, 2), 1.22-1.15 (m, 6).

酢酸 (8 mL) および水 (2 mL) 中の 14c ($R^9 = 3$, 3-ジエトキシプロピル) (0.68 g、2.55 mmol) の混合物に、濃塩酸 (2 滴) を加えた。この混合物を、室温で、一晚攪拌し、そして高真空下にて、溶媒を除去した、その残留物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム (1x)、ブライン (1x) で洗浄した。その有機層を乾燥し、そして濃縮して、黄色オイル (0.27 g、55%) として、4-(3-オキソ-プロピル)-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステルを得た。

【0359】

アルデヒド 4-(3-オキソ-プロピル)-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル (0.27 g、1.4 mmol、1 当量) の DCM (5 mL) 溶液に、-78℃で、DAST (0.91 g、5.6 mmol、4 当量) を加えた。その混合物を室温まで温め、そして一晚攪拌した。この混合物をジクロロメタン (60 mL) で希釈し、 NaHCO_3 飽和水溶液 (1x) で洗浄し、乾燥し、そして蒸発させた。その残留物を分取 TLC (DCM 中の 5% MeOH) で精製して、4-(3,3-ジフルオロ-プロピル)-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル (137 mg、45%) を得た：

【0360】

【化177】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.64 (d, $J=5.1, 1$), 8.00-7.98 (m,

1), 7.33-7.29 (m, 1), 5.85 (dddd, $J=4.1, 4.1, 56.4, 56.4, 1$), 3.99 (s, 3), 2.90-2.83 (m, 2), 2.28-

2.09 (m, 2); MS (ESPOS): 216.4 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

4-(3,3-ジフルオロ-プロピル)-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル (130 mg、0.6 mmol) (または化合物 14c ($R^9 = 2$, 2-ジフルオロエチル) ; これは、先の工程で調製した) の MeOH (3 mL) および水 (3 mL) 溶液に、濃 HCl (0.25 mL、3.0 mmol、5 当量) および酸化白金 (65 mg) を加えた。その混合物をバージし、水素 (1 気圧) を充填し、そして一晚攪拌した。この酸化白金を濾過により除去し、その濾液を蒸発させて、透明シロップを得た。上記残留物に、2N NaOH (1.21 mL) および t-ブチルアルコール (0.7 mL) を加えた。この混合物を、室温で、2 時間攪拌した。次いで、二炭酸ジ-t-ブチル (0.16 g、0.73 mmol) を加えた。この混合物を、室温で、一晚攪拌した。真空下にて、溶媒を除去した。その残留物を水 (10 mL) で希釈し、エーテル (20 mL) で洗浄した。その

水層を 2 N HCl で pH = 2.0 まで酸性化し、そして酢酸エチル (2 ×) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し、そして濃縮して、透明シロップ (163 mg、88%) として、4 - (3, 3 - ジフルオロ - プロピル) - ピペリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - 第三級ブチルエステルを得た。

【0361】

【化178】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5.77 (dddd, $J=4.2, 4.2, 56.6, 56.6, 1$), 4.34 (t, $J=6.4$, 1), 3.62-3.50 (m, 1), 3.41-3.30 (m, 1), 2.05-1.96 (m, 1), 1.92-1.73 (m, 4), 1.70-1.60 (m, 1), 1.52-1.32 (m, 3), 1.43 (s, 9); MS (ESPOS): 330.5 $[\text{M} + \text{Na}]^+$; MS (ESNEG): 306.5 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

10

無水 DMF (1.2 mL) 中の化合物 2b ($\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$) (140 mg、0.49 mmol、1 当量) の HCl 塩の混合物に、0 で、トリエチルアミン (0.34 mL、2.43 mmol、5 当量) を加え、続いて、BSTFA (0.20 mL、0.74 mmol、1.5 当量) を加えた。その反応混合物を、0 で、10 分間攪拌し、次いで、室温で、50 分間攪拌した。この反応混合物に、4 - (3, 3 - ジフルオロ - プロピル) - ピペリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - 第三級ブチルエステル (153 mg、0.50 mmol、1.0 当量) および HATU (235 mg、0.62 mmol、1.26 当量) を加えた。その反応混合物を、室温で、3 時間攪拌した。この反応混合物を乾燥状態まで蒸発させ、酢酸エチルに吸収し、10% クエン酸 (1 ×)、水 (1 ×)、飽和 NaHCO_3 (1 ×) およびブラインで洗浄した。その有機層を Na_2SO_4 で乾燥して、

20

上記シロップの DCM (15 mL) 溶液に、硫化メチル (0.33 mL) と共に、トリフルオロ酢酸 (5 mL) および水 (0.33 mL) を加えた。その反応混合物を、室温で、1 時間攪拌した。真空下にて溶媒を除去し、そしてトルエンと共に 2 回蒸発させた。その残留物をクロマトグラフィーで精製して、白色固形物として、表題化合物 (低級異性体、93 mg、43%) を得た。

【0362】

【化179】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 5.90 (dddd, $J=4.2, 4.2, 56.7, 56.7, 1$), 5.24 (d, $J=6, 1$), 4.21 (dd, $J=3.5, 9.8, 1$), 4.11-4.04 (m, 2), 3.84-3.77 (m, 2), 3.51 (dd, $J=3.2, 10.3, 1$), 3.45-3.37 (m, 1), 3.07-2.98 (m, 1), 2.23-2.12 (m, 2), 2.11 (s, 3), 1.98-1.66 (m, 4), 1.52-1.26 (m, 4), 0.94-0.88 (m, 6). MS (ESPOS): 441.7 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

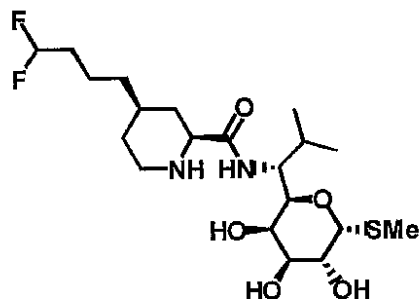
30

(実施例 42)

(1 - (4 - (3, 3 - ジフルオロプロブ - 1 - イル) ピペリド - 6 - イル) - N - {1 - [3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロブ - 1 - イル} アセトアミドの調製)

【0363】

【化180】



40

メチルスルホキシド (0.58 mL、8.16 mmol、2.4 当量) のジクロロメタン (1.8 mL) 溶液に、-72 で、1 分間にわたって、塩化オキサリルの 2 M ジクロ

50

ロメタン (2.04 mL、4.08 mmol、1.2 当量) 溶液を加えた。その混合物を、-72 で、25 分間攪拌し、続いて、2 分間にわたって、アルコール 14 c (R⁹ = 4-ヒドロキシブチル) (これは、一般方法 R の手順を使用して調製した) (0.71 g、3.4 mmol、1 当量) のジクロロメタン (4.8 mL) を滴下した。その反応混合物を、-72 で、25 分間攪拌し、次いで、-50 まで温め、さらに 2 時間攪拌した。トリエチルアミン (1.89 mL、13.6 mmol、4.0 当量) を加え、そして -50 で、25 分間攪拌した。この混合物を酢酸エチルで希釈し、水 (1×)、NaHCO₃ 飽和水溶液 (1×)、ブライン (1×) で洗浄し、乾燥し、蒸発させ、そして無水トルエンと共に蒸発させて、オイル (0.66 mg、94%) として、アルデヒド 4 - (4-オキソ - ブチル) - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルエステルを得た。

10

【0364】

【化181】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.78 (s, 1), 8.62 (d, J=5.1, 1), 7.97 (s, 1), 7.29 (d, J=

5.1, 1), 3.99 (s, 3), 2.72 (t, J=7.8, 2), 2.50 (t, J=7.2, 2), 2.04-1.93 (m, 2); MS (ESPOS): 230.4

[M+Na]⁺.

4 - (4-オキソ - ブチル) - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (0.66 g、3.19 mmol、1 当量) の DCM (12 mL) 溶液に、-78 で、DAST (1.69 mL、12.75 mmol、4 当量) を加えた。その混合物を室温まで温め、そして一晩攪拌した。この混合物をジクロロメタンで希釈し、NaHCO₃ 飽和水溶液 (1×)、ブライン (1×) で洗浄し、乾燥し、蒸発させた。その残留物をクロマトグラフィーで精製して、4 - (4, 4-ジフルオロブチル) - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (0.54 g、74%) を得た。

20

【0365】

【化182】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (d, J=5.1, 1), 7.97-7.95 (m, 1), 7.29-7.26 (m, 1),

5.81 (dddd, J=3.9, 3.9, 56.6, 56.6, 1), 3.98 (s, 3), 2.74 (t, J=7.2, 2), 1.93-1.77 (m, 4). MS

(ESPOS): 230.4 [M+H]⁺, 252.4 [M+Na]⁺.

MeOH (8 mL) および水 (8 mL) 中の 4 - (4, 4-ジフルオロブチル) - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (0.54 g、2.36 mmol、1 当量) の混合物に、濃 HCl (0.59 mL、7.07 mmol、3 当量) および酸化白金 (0.2 g) を加えた。この混合物を水素 (1 気圧) でパージし、そして一晩攪拌した。この酸化白金を濾過により除去し、その濾液を蒸発させて、残留物を得た：

30

MS (ESPOS) : 236.6 [M+H]⁺。

【0366】

上で調製した残留物に、2N NaOH (4.72 mL) および t-ブチルアルコール (2.5 mL) を加えた。その混合物を、室温で、2 時間攪拌した。次いで、二炭酸ジ-t-ブチル (0.77 g、3.54 mmol) を加えた。真空下にて溶媒を除去した。その残留物を水 (10 mL) で希釈し、エーテル (20 mL) で洗浄した。その水層を 2N HCl で pH = 2.0 まで酸性化し、酢酸エチル (2×) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し、そして濃縮して、4 - (4, 4-ジフルオロ - ブチル) - ピペリジン - 1, 2-ジカルボン酸 1 - 第三級ブチルエステル (0.67 g、89%) を得た。

40

【0367】

【化184】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.77 (dddd, J=4.3, 4.3, 56.8, 56.8, 1), 4.30 (t, J=6.8,

1), 3.58-3.47 (m, 1), 3.41-3.31 (m, 1), 2.05-1.96 (m, 1), 1.87-1.68 (m, 4), 1.65-1.56 (m, 1), 1.51-

1.30 (m, 5), 1.43 (s, 9); MS (ESPOS): 344.5 [M+Na]⁺.

無水 DMF (1.3 mL) 中の化合物 2 b (R¹ = Me、R² = Me) (153 mg、

50

0.53 mmol、1当量)のHCl塩の混合物に、0 で、トリエチルアミン(0.37 mL、2.66 mmol、5当量)を加え、続いて、BSTFA(0.21 mL、0.80 mmol、1.5当量)を加えた。その反応混合物を、0 で、10分間攪拌し、次いで、室温で、50分間攪拌した。この反応混合物に、4-(4,4-ジフルオロ-ブチル)-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸1-第三級ブチルエステル(196 mg、0.61 mmol、1.15当量)およびHATU(293 mg、0.77 mmol、1.45当量)を加えた。その反応混合物を、室温で、3時間攪拌した。この反応混合物を乾燥状態まで蒸発させ、酢酸エチルに吸収し、10%クエン酸(1x)、水(1x)、飽和NaHCO₃(1x)およびブラインで洗浄した。その有機層をNa₂SO₄で乾燥して、シロップを得た。その残留物をメタノール(20 mL)に溶解し、次いで、乾燥し、そしてDowex樹脂(100 mg)を加えた。その混合物を、室温で、30分間攪拌し、そして濾過した。その濾液を濃縮して、透明シロップを得、これを、クロマトグラフィーで精製して、透明シロップ(0.25 g、85%)を得た。

10

【0368】

MS(ESPOS): 555.8 [M+H]⁺。

【0369】

上記シロップのDCM(15 mL)溶液に、硫化メチル(0.33 mL)と共に、トリフルオロ酢酸(5 mL)および水(0.33 mL)を加えた。その反応混合物を、室温で、1時間攪拌した。真空下にて溶媒を除去し、そしてトルエンと共に2回蒸発させた。その残留物をクロマトグラフィーで精製して、白色固形物として、表題化合物(低級異性体、70 mg、34%)を得た。

20

【0370】

【化186】

¹H NMR(300 MHz, CD₃OD) δ 5.88 (dddd, J=4.4, 4.4, 57, 57, 1), 5.24 (d, J=5.4, 1), 4.20 (dd, J=3.2, 10.1, 1), 4.12-4.03 (m, 2), 3.90-3.80 (m, 2), 3.52 (dd, J=3.5, 10.3, 1), 3.46-3.39 (m, 1), 3.09-2.98 (m, 1), 2.25-2.12 (m, 2), 2.11 (s, 3), 1.98-1.67 (m, 4), 1.56-1.30 (m, 6), 0.95-0.87 (m, 6); MS(ESPOS): 455.7 [M+H]⁺。

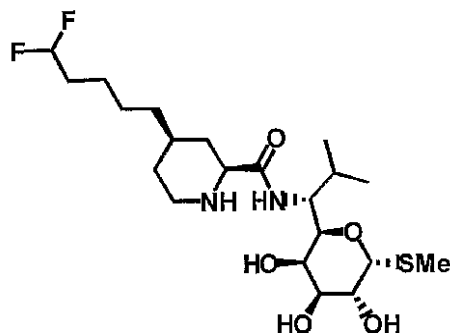
(実施例43)

(1-(4-(5,5-ジフルオロペンチ-1-イル)ピペリド-6-イル)-N-{1-[3,4,5-トリヒドロキシ-6-(メチルチオ)テトラヒドロピラン-2-イル]-2-メチルプロプ-1-イル}アセトアミドの調製)

30

【0371】

【化187】



40

方法Rを使用して、化合物14c(R⁹' = 5-ヒドロキシペンチル)を調製した。乾燥フラスコに、化合物14a(2 g、7.60 mmol、1当量)、トリフェニルホスフィン(159.4 mg、0.61 mmol、0.08当量)、ヨウ化銅(I)(115.8 mg、0.61 mmol、0.08当量)、酢酸パラジウム(68.2 mg、0.30 mmol、0.04当量)およびトリエチルアミン(28 mL)を加えた。その混合物を

50

窒素で脱気し、続いて、4 - ペンチン - 1 - オール (1 . 2 8 g 、 1 5 . 2 1 m m o l 、 2 当量) を加えた。この混合物を、室温で、一晩攪拌した。真空下にて溶媒を除去して、黒色残留物を得た。その残留物をクロマトグラフィーで精製して、1 4 b ($R^9 = 5$ - ヒドロキシペンチン - 1 - イン - イル) を得た。

【 0 3 7 2 】

1 4 b ($R^9 = 3$ - ヒドロキシ - ブト - 1 - イン - イル) のメタノール (6 0 m L) 溶液に、炭素上 1 0 % パラジウム (0 . 6 2 g) を加えた。その混合物をパージし、水素 (1 気圧) を充填し、そして室温で、一晩攪拌した。このパラジウムを濾過により除去し、その濾液を濃縮して、黄色オイル 1 4 c ($R^9 = 5$ - ヒドロキシペンチル) (1 . 3 4 g 、 7 9 %) を得た。

10

【 0 3 7 3 】

【 化 1 8 8 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (d, $J=4.8$, 1), 7.97 (s, 1), 7.31 (dd, $J=1.6$, 5, 1),

3.99 (s, 3), 3.63 (t, $J=6.5$, 2), 2.70 (t, $J=7.7$, 2), 1.74-1.53 (m, 4), 1.46-1.34 (m, 2).

メチルスルホキシド (0 . 4 6 m L 、 6 . 4 2 m m o l 、 2 . 6 当量) のジクロロメタン (1 . 4 m L) 溶液に、 - 7 2 で、1 分間にわたって、塩化オキサリルの 2 M ジクロロメタン (1 . 6 1 m L 、 3 . 2 1 m m o l 、 1 . 3 当量) 溶液を加えた。その混合物を、 - 7 2 で、2 5 分間攪拌し、続いて、2 分間にわたって、ピリジン 1 4 c ($R^9 = 5$ - ヒドロキシペンチル) (0 . 5 5 g 、 2 . 4 7 m m o l 、 1 当量) のジクロロメタン (3 . 8 m L) を滴下した。その反応混合物を、 - 7 2 で、2 5 分間攪拌し、次いで、 - 5 0 まで温め、さらに 2 時間攪拌した。トリエチルアミン (1 . 4 8 m L 、 1 0 . 7 m m o l 、 4 . 3 3 当量) を加え、そして - 5 0 で、2 5 分間攪拌した。この混合物を酢酸エチルで希釈し、水 (1 x) 、 NaHCO_3 飽和水溶液 (1 x) 、ブライン (1 x) で洗浄し、乾燥し、蒸発させ、そして無水トルエンと共に蒸発させて、4 - (5 - オキソ - ペンチル) - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (0 . 4 8 m g 、 8 8 %) を得た。

20

【 0 3 7 4 】

【 化 1 8 9 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.75 (t, $J=1.4$, 1), 8.61 (d, $J=5.1$, 1), 7.97-7.95 (m,

30

1), 7.28 (dd, $J=1.7$, 5, 1), 3.99 (s, 3), 2.73-2.67 (m, 2), 2.50-2.44 (m, 2), 1.71-1.63 (m, 4).

4 - (5 - オキソ - ペンチル) - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル油 (0 . 4 8 g 、 2 . 1 9 m m o l 、 1 当量) の D C M (8 m L) 溶液に、 - 7 8 で、D A S T (1 . 4 1 g 、 8 . 7 4 m m o l 、 4 当量) を加えた。その混合物を室温まで温め、そして一晩攪拌した。この混合物をジクロロメタンで希釈し、 NaHCO_3 飽和水溶液 (1 x) で洗浄し、乾燥し、蒸発させた。その残留物をクロマトグラフィーで精製して、4 - (5 , 5 - ジフルオロ - ペンチル) - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (2 7 8 m g 、 5 2 %) を得た。

40

【 0 3 7 5 】

【 化 1 9 0 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (dd, $J=0.6$, 4.8, 1), 7.97-7.95 (m, 1), 7.28 (dd,

$J=1.5$, 4.8, 1), 5.78 (dddd, $J=4.3$, 4.3, 5.7, 5.7, 1), 3.99 (s, 3), 2.70 (t, $J=7.7$, 2), 1.94-1.66 (m,

4), 1.55-1.43 (m, 2).

M S (E S P O S) : 2 4 4 . 2 [M + H] $^+$

M e O H (5 m L) および水 (5 m L) 中の 4 - (5 , 5 - ジフルオロ - ペンチル) - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (2 7 8 m g 、 1 . 1 4 m m o l) の混合物に、濃 H C l (0 . 2 8 6 m L 、 3 . 4 3 m m o l 、 3 当量) および酸化白金 (1 4 0 m g) を加えた。この酸化白金を濾過により除去し、その濾液を蒸発させて、4 - (5 , 5 -

50

ジフルオロ - ペンチル) - ピペリジン - 2 - カルボン酸 2 - メチルエステルを得た。

【0376】

MS (ESPOS): 250.2 [M + H]⁺。

【0377】

上記残留物である 4 - (5, 5 - ジフルオロ - ペンチル) - ピペリジン - 2 - カルボン酸 - 2 - メチルエステルに、2 N NaOH (2.3 mL) および t - ブチルアルコール (1.2 mL) を加えた。その混合物を、室温で、2 時間攪拌した。次いで、二炭酸ジ - t - ブチル (0.37 g、1.72 mmol) を加えた。真空下にて溶媒を除去した。その残留物を水で希釈し、エーテルで洗浄した。その水層を 2 N HCl で pH = 2.0 ま

10

で酸性化し、酢酸エチル (2 x) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し、そして濃縮して

、4 - (5, 5 - ジフルオロ - ペンチル) - ピペリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - 第三級

ブチルエステル (310 mg、81%) を得た。

【0378】

【化191】

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 5.84 (dddd, J = 4.5, 4.5, 57, 57, 1), 4.31 (t, J = 6.3,

1), 3.65-3.56 (m, 1), 3.35-3.25 (m, 1), 2.03-1.63 (m, 5), 1.48-1.30 (m, 8), 1.43 (s, 9).

無水 DMF (1.9 mL) 中の化合物 2b (R¹ = Me、R² = Me) (223.7 mg、0.78 mmol、1 当量) の HCl 塩の混合物に、0 で、トリエチルアミン (0.54 mL、3.89 mmol、5 当量) を加え、続いて、BSTFA (0.31 mL、1.17 mmol、1.5 当量) を加えた。その反応混合物を、0 で、10 分間攪拌し、次いで、室温で、50 分間攪拌した。この反応混合物に、4 - (5, 5 - ジフルオロ - ペンチル) - ピペリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - 第三級ブチルエステル (272 mg、0.81 mmol、1.05 当量) および HATU (391 mg、1.03 mmol、1.32 当量) を加えた。その反応混合物を、室温で、3 時間攪拌した。この反応混合物を乾燥状態まで蒸発させ、酢酸エチルに吸収し、10% クエン酸 (1 x)、水 (1 x)、飽和 NaHCO₃ (1 x) およびブラインで洗浄した。その有機層を Na₂SO₄ で乾燥して、シロップを得た。その残留物をメタノール (30 mL) に溶解し、次いで、乾燥し、そして Dowex 樹脂 (150 mg) を加えた。その混合物を、室温で、1 時間攪拌し、そして濾過した。その濾液を濃縮して、透明シロップを得、これを、クロマトグラフィーで精製して、透明シロップ (0.26 g、72%) を得た。

20

30

【0379】

上記シロップの DCM (15 mL) 溶液に、硫化メチル (0.33 mL) と共に、トリフルオロ酢酸 (5 mL) および水 (0.33 mL) を加えた。その反応混合物を、室温で、1 時間攪拌した。真空下にて溶媒を除去し、そしてトルエンと共に 2 回蒸発させた。その残留物をクロマトグラフィーで精製して、白色固形物として、表題化合物 (低級異性体、40 mg、15%) を得た。

【0380】

【化192】

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 5.86 (dddd, J = 4.5, 4.5, 57, 57, 1), 5.24 (d, J = 5.7,

1), 4.21 (dd, J = 3.3, 9.9, 1), 4.11-4.04 (m, 2), 3.86-3.78 (m, 2), 3.51 (dd, J = 3.5, 10.4, 1), 3.47-

3.38 (m, 1), 3.07-2.97 (m, 1), 2.23-2.12 (m, 2), 2.11 (s, 3), 1.98-1.64 (m, 4), 1.50-1.27 (m, 8),

0.94-0.87 (m, 6); MS (ESPOS): 469.4 [M + H]⁺。

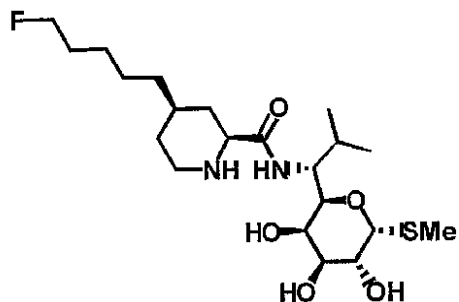
40

(実施例 44)

(1 - (4 - (5 - フルオロペンチ - 1 - イル) ピペリド - 6 - イル) - N - {1 - [3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロブ - 1 - イル} アセトアミドの調製)

【0381】

【化 1 9 3】



10

化合物 1 4 c ($R^9 = 5$ - ヒドロキシペンチル) (0 . 6 6 g 、 2 . 9 6 m m o l 、 1 当量) (これは、一般方法 R および実施例 4 7 の合成で記述されているようにして、調製した) の D C M (1 1 m L) 溶液に、 - 7 8 で、D A S T (1 . 9 1 g 、 1 1 . 8 5 m m o l 、 4 当量) を加えた。その混合物を室温まで温め、そして一晩攪拌した。この混合物をジクロロメタンで希釈し、 $N a H C O_3$ 飽和水溶液 (1 x) で洗浄し、乾燥し、そして蒸発させた。その残留物をクロマトグラフィーで精製して、4 - (5 - フルオロ - ペンチル) - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (2 5 4 m g 、 3 8 %) を得た。

【 0 3 8 2】

【化 1 9 4】

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (d, $J=4.8$, 1), 7.97 (d, $J=1.2$, 1), 7.30 (dd,

20

$J=1.7$, 5, 1), 4.50 (t, $J=5.9$, 1), 4.34 (t, $J=6$, 1), 3.99 (s, 3), 2.70 (t, $J=7.7$, 2), 1.80-1.62 (m, 4), 1.50-1.41 (m, 2).

M e O H (5 m L) および水 (5 m L) 中の 4 - (5 - フルオロ - ペンチル) - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (2 5 4 m g 、 1 . 1 3 m m o l) の混合物に、濃 H C l (0 . 2 8 m L 、 3 . 3 9 m m o l 、 3 当量) および酸化白金 (1 3 0 m g) を加えた。この酸化白金を濾過により除去し、その濾液を蒸発させて、4 - (5 - フルオロ - ペンチル) - ピペリジン - 2 - カルボン酸 2 - メチルエステルを得た。

【 0 3 8 3】

M S (E S P O S) : 2 3 2 . 4 [M + H] $^+$.

30

【 0 3 8 4】

4 - (5 - フルオロ - ペンチル) - ピペリジン - 2 - カルボン酸 2 - メチルエステルに、2 N $N a O H$ (2 . 4 3 m L) および t - ブチルアルコール (1 . 3 m L) を加えた。その混合物を、室温で、2 時間攪拌した。次いで、二炭酸ジ - t - ブチル (0 . 4 0 g 、 1 . 8 2 m m o l) を加えた。真空下にて溶媒を除去した。その残留物を水で希釈し、エーテルで洗浄した。その水層を 2 N H C l で $p H = 2 . 0$ まで酸性化し、酢酸エチル (2 x) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し、そして濃縮して、シロップ (2 5 4 m g 、 7 1 %) として、4 - (5 - フルオロ - ペンチル) - ピペリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - 第三級ブチルエステルを得た。

【 0 3 8 5】

40

【化 1 9 6】

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.52-4.06 (m, 3), 3.55-3.30 (m, 2), 2.03-1.94 (m, 1),

1.81-1.54 (m, 4), 1.45-1.20 (m, 8), 1.43 (s, 9). MS (ESPOS): 218.3 $[M + Na - Boc]^+$

無水 D M F (1 . 8 m L) 中の化合物 2 b ($R^1 = M e$ 、 $R^2 = M e$) (2 1 3 . 8 m g 、 0 . 7 4 m m o l 、 1 当量) の H C l 塩の混合物に、0 で、トリエチルアミン (0 . 5 2 m L 、 3 . 7 2 m m o l 、 5 当量) を加え、続いて、B S T F A (0 . 3 0 m L 、 1 . 1 2 m m o l 、 1 . 5 当量) を加えた。その反応混合物を、0 で、1 0 分間攪拌し、次いで、室温で、5 0 分間攪拌した。この反応混合物に、シロップとしての 4 - (5 - フルオロ - ペンチル) - ピペリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - 第三級ブチルエステル (

50

244 mg、0.77 mmol、1.04 当量) および HATU (370 mg、0.97 mmol、1.31 当量) を加えた。その反応混合物を、室温で、3 時間攪拌した。この反応混合物を乾燥状態まで蒸発させ、酢酸エチルに吸収し、10% クエン酸 (1×)、水 (1×)、飽和 NaHCO₃ (1×) およびブラインで洗浄した。その有機層を Na₂SO₄ で乾燥して、シロップを得た。その残留物をメタノール (30 mL) に溶解し、次いで、乾燥し、そして Dowex 樹脂 (140 mg) を加えた。その混合物を、室温で、1 時間攪拌し、そして濾過した。その濾液を濃縮して、透明シロップを得、これを、クロマトグラフィーで精製して、透明シロップ (212 mg、52%) を得た。

【0386】

上記シロップの DCM (15 mL) 溶液に、硫化メチル (0.33 mL) と共に、トリフルオロ酢酸 (5 mL) および水 (0.33 mL) を加えた。その反応混合物を、室温で、1 時間攪拌した。真空下にて溶媒を除去し、そしてトルエンと共に 2 回蒸発させた。その残留物をクロマトグラフィーで精製して、白色固形物として、表題化合物 (低級異性体、40 mg、17%) を得た。

10

【0387】

【化197】

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 5.24 (d, *J* = 5.7, 1), 4.49 (t, *J* = 5.9, 1), 4.33 (t, *J* = 6, 1), 4.20 (dd, *J* = 3.5, 10.1, 1), 4.11-4.04 (m, 2), 3.83-3.77 (m, 2), 3.51 (dd, *J* = 3.3, 10.2, 1), 3.44-3.36 (m, 1), 3.06-2.94 (m, 1), 2.23-2.13 (m, 2), 2.11 (s, 3), 1.98-1.88 (m, 1), 1.77-1.59 (m, 3), 1.45-1.27 (m, 8), 0.94-0.87 (m, 6).

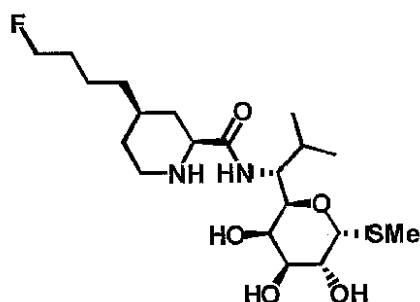
20

MS (ES POS) : 451.4 [M + H]⁺
(実施例 45)

(1 - (4 - (4 - フルオロブト - 1 - イル) ピペリド - 6 - イル) - N - {1 - [3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロブ - 1 - イル} アセトアミドの調製)

【0388】

【化198】



30

化合物 14c (R⁹ = 4 - ヒドロキシブチル) (0.76 g、3.62 mmol、1 当量) (これは、一般方法 R および実施例 47 の合成で記述されているようにして、調製した) の DCM (14 mL) 溶液に、-78 で、DAST (1.9 mL、14.47 mmol、4 当量) を加えた。その混合物を室温まで温め、そして一晩攪拌した。この混合物をジクロロメタンで希釈し、NaHCO₃ 飽和水溶液 (1×)、ブライン (1×) で洗浄し、乾燥し、そして蒸発させた。その残留物をクロマトグラフィーで精製して、黄色オイル (0.24 g、31%) として、4 - (4 - フルオロ - ブチル) - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルエステルを得た。

40

【0389】

【化 1 9 9】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.57 (d, $J=4.8$, 1), 7.92 (d, $J=1.2$, 1), 7.27-7.23 (m, 1), 4.49 (t, $J=5.6$, 1), 4.33 (t, $J=5.6$, 1), 3.94 (s, 3), 2.69 (t, $J=7.5$, 2), 1.79-1.59 (m, 4).

T H F (3 m L) および水 (1 m L) 中の 4 - (4 - フルオロ - ブチル) - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (0 . 2 4 g) の混合物に、水酸化リチウム - 水和物 (7 1 . 3 m g 、 1 . 7 m m o l 、 1 . 5 当量) を加えた。その混合物を、室温で、一晩攪拌し、そしてメタノール (2 0 m L) で希釈した。次いで、 H^+ 樹脂を加え、この混合物を 1 0 分間振盪した。この樹脂を、メタノール (1 \times) 、 1 : 1 のアセトニトリル / 水 (1 \times) およびアセトニトリル (1 \times) で洗浄した。その生成物を、メタノール (4 \times) およびアセトニトリル (1 \times) 中にて、5 % T E A で抽出した。合わせた有機溶媒を蒸発させ、そしてトルエンと共に蒸発させて、4 - (4 - フルオロ - ブチル) - ピリジン - 2 - カルボン酸 (0 . 2 2 g 、 6 5 %) を得た。

10

【 0 3 9 0】

【化 2 0 0】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 8.46 (d, $J=4.8$, 1), 7.95 (s, 1), 7.39-7.35 (m, 1), 4.52 (t, $J=5.6$, 1), 4.36 (t, $J=5.9$, 1), 3.22 (q, $J=7.3$, 2.5H, TEA), 2.77 (t, $J=7.5$, 2), 1.84-1.62 (m, 4), 1.28 (t, $J=7.2$, 3.8H, TEA).

20

4 - (4 - フルオロ - ブチル) - ピリジン - 2 - カルボン酸 (0 . 2 2 g 、 0 . 7 3 m m o l 、 1 当量) の無水アセトニトリル (4 m L) 溶液に、0 で、トリエチルアミン (7 4 m g 、 0 . 7 3 m m o l 、 1 当量) を加え、続いて、クロロギ酸イソブチル (1 0 0 m g 、 0 . 7 3 m m o l 、 1 当量) を加えた。その反応混合物を、0 で、1 5 分間攪拌し、次いで、4 で、2 時間攪拌した。この反応混合物に、化合物 2 b ($\text{R}^1 = \text{Me}$ 、 $\text{R}^2 = \text{Me}$) の H C l 塩 (2 6 3 m g 、 0 . 9 1 m m o l 、 1 . 2 5 当量) およびトリエチルアミン (9 3 m g 、 0 . 9 1 m m o l 、 1 . 2 5 当量) の 1 : 1 アセトン / 水 (4 m L) 溶液を加えた。その反応混合物を、4 で、一晩攪拌した。この反応混合物を乾燥状態まで蒸発させ、D C M に吸収し、飽和 N a H C O ₃ (1 \times) で洗浄した。その有機層を N a ₂ S O ₄ で乾燥し、そして蒸発させた。その残留物をクロマトグラフィーで精製して、透明固形物 (1 1 0 m g 、 3 5 %) を得た。

30

【 0 3 9 1】

上記固形物 (1 1 0 m g 、 0 . 2 5 m m o l 、 1 当量) の M e O H (6 m L) および水 (4 m L) 溶液に、濃 H C l (2 0 . 2 μ L 、 0 . 2 4 m m o l 、 0 . 9 5 当量) および酸化白金 (2 2 0 m g) を加えた。その混合物をパージし、水素 (6 5 p s i) を充填し、そして一晩振盪した。この酸化白金を濾過により除去し、その濾液を蒸発させて、残留物を得、これを、クロマトグラフィーで精製して、白色固形物として、表題化合物 (低級異性体、3 3 m g 、 3 0 %) を得た。

【 0 3 9 2】

【化 2 0 1】

40

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 5.25 (d, $J=5.4$, 1), 4.51 (t, $J=6$, 1), 4.35 (t, $J=5.9$, 1), 4.21 (dd, $J=3.3$, 10.2, 1), 4.10-4.04 (m, 2), 3.93-3.80 (m, 2), 3.52 (dd, $J=3.3$, 10.2, 1), 3.46-3.38 (m, 1), 3.11-2.98 (m, 1), 2.26-2.13 (m, 2), 2.11 (s, 3), 2.00-1.92 (m, 1), 1.80-1.60 (m, 3), 1.54-1.27 (m, 6), 0.95-0.87 (m, 6).

M S (E S P O S) : 4 3 7 . 4 [M + H] ⁺

(実施例 4 6)

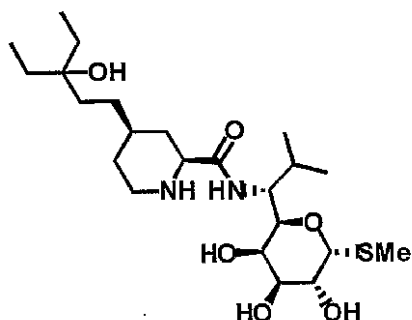
(1 - (4 - (3 - エチル - 3 - ヒドロキシペント - 1 - イル) ピペリド - 6 - イル) - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ) テトラヒドロピラン -

50

2 - イル } - 2 - メチルプロプ - 1 - イル } アセトアミドの調製)

【 0 3 9 3 】

【 化 2 0 2 】



10

乾燥フラスコに、化合物 13b ($R^1 = Me$ 、 $R^2 = Me$ および $R^3 = H$) (これは、一般方法 Q を使用して、製造した) (130 mg、0.27 mmol、1 当量)、トリフェニルホスフィン (45.3 mg、0.17 mmol、0.64 当量)、ヨウ化銅 (I) (32.9 mg、0.17 mmol、0.64 当量)、酢酸パラジウム (19.4 mg、0.086 mmol、0.32 当量) およびトリエチルアミン (1.5 mL) を加えた。その混合物を窒素で脱気し、続いて、3-エチル-1-ペンチル-3-オール (174 μ L、1.35 mmol、5 当量) を加えた。この混合物を、50 で、一晩攪拌した。真空下にて溶媒を除去して、黒色残留物を得た。その残留物をクロマトグラフィーで精製して、13c ($R^1 = Me$ 、 $R^2 = Me$ 、 $R^3 = H$ 、 $R^9 = 3$ -エチル-3-ヒドロキシ-ペンチン-1-インニル) を得た。

20

【 0 3 9 4 】

MS (ESPOS) : 467.7 [$M + H$]⁺ ; MS (ESNEG) : 465.5 [$M - H$]⁻。

【 0 3 9 5 】

MeOH (12 mL) および水 (8 mL) 中の上記シロップの混合物に、酸化白金 (300 mg) および濃 HCl (26 μ L) を加えた。その混合物をパージし、水素 (65 psi) を充填し、そして一晩振盪した。この酸化白金を濾過により除去し、その濾液を蒸発させた。その残留物をクロマトグラフィーで精製して、白色固形物 (19 mg、15 %) として、表題化合物を得た。

30

【 0 3 9 6 】

【 化 2 0 4 】

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 5.24 (d, $J = 5.7$, 1), 4.17 (dd, $J = 3.1, 10.0$, 1), 4.10-4.02 (m, 2), 3.80 (d, $J = 3$, 1), 3.53-3.48 (m, 1), 3.42-3.35 (m, 1), 3.23-3.15 (m, 1), 2.75-2.64 (m, 1), 2.22-2.11 (m, 1), 2.10 (s, 3), 2.04-1.97 (m, 1), 1.80-1.72 (m, 1), 1.50-1.40 (m, 6), 1.31-1.06 (m, 5), 0.94-0.80 (m, 12); MS (ESPOS): 477.8 [$M + H$]⁺; MS (ESNEG): 475.6 [$M - H$]⁻。

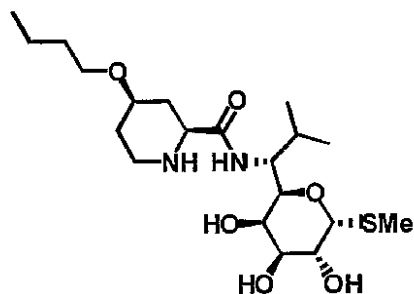
40

(実施例 47)

(1 - (4 - ブトキシピペリド - 6 - イル) - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロプ - 1 - イル } アセトアミドの調製)

【 0 3 9 7 】

【化 2 0 5】



10

シアン化トリメチルシリル (5.2 g、52 mmol) に、DCM (20 mL) 中の 4 - ベンジルオキシ - ピリジン 1 - オキシド (8.8 g、44 mmol) を加え、続いて、DCM (10 mL) 中の塩化ジメチルカルバモイル (5.6 g、52 mmol) を滴下し、室温で、一晚攪拌した。炭酸水素ナトリウム (100 mL、10%) を加え、10 分間攪拌し、そして DCM (50 mL) で 2 回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を除去して、その生成物である化合物 10 a (R⁹ = ベンジルオキシ) (10.5 g、100%) を得た。

【0 3 9 8】

【化 2 0 6】

20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (d, J=5.7, 1), 7.24 (m, 5), 7.11 (t, J=2.4, 1), 6.90

(dd, J=5.7, 2.4, 1), MS (ES⁺): 211(M+1).

化合物 10 a (R⁹ = ベンジルオキシ) (5 g、23 mmol) を HCl (6 N、70 mL) に溶解し、そして一晚還流した。HCl を除去して得られた粗生成物である 4 - ヒドロキシピリジン - 2 - カルボン酸、化合物 10 b (R⁹ = ヒドロキシ) を、アセトニトリル (2.6 g、80%) から結晶化した。

【0 3 9 9】

【化 2 0 7】

30

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.55 (d, J=6.6, 1), 7.78 (d, J=3.0, 1), 6.90 (dd, J=2.7,

6.9, 1), MS (ES⁻): 138 (M-1).

表題化合物の合成は、上で調製した 4 - ヒドロキシピリジン - 2 - カルボン酸から出発して、一般方法 S で見られる合成手順を使用して、完結した。

【0 4 0 0】

【化 2 0 8】

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 5.25 (d, J=5.4, 1), 4.22 (dd, J=10.2; 3.3, 1), 4.08 (m,

2), 3.81 (d, J=3.0, 1), 3.70 (m, 1), 3.54 (m, 4), 3.43 (m, 2), 2.90 (m, 1), 2.41 (m, 1), 2.19 (m, 1),

2.10 (s, 3) 1.45 (m, 6), 0.92 (m, 9); MS (ES⁺): 435 (M+1).

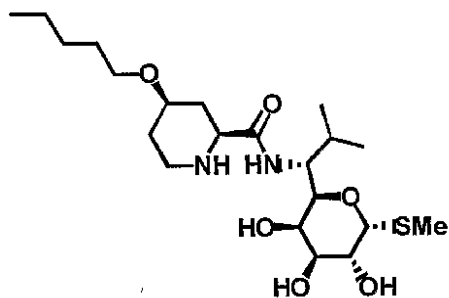
40

(実施例 48)

(1 - (4 - ペントキシピペリド - 6 - イル) - N - {1 - [3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロプ - 1 - イル} アセトアミドの調製)

【0 4 0 1】

【化 2 0 9】



10

アルキル化剤として臭化 4 - ヒドロキシピリジン - 2 - カルボン酸 1 0 b (R^9 = ヒドロキシ) 置換 n - ペンチルから出発して、一般方法 S で見られる合成手順を使用して、表題化合物を製造した。

【 0 4 0 2】

【化 2 1 0】

化合物 **15a** (R^{10} = pentyl): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 8.38 (d, $J=5.1$, 1), 7.64 (s, 1), 7.10 (d, $J=3.3$, 1), 4.18 (t, $J=6.6$, 2), 1.85 (m, 2), 1.49 (m, 4), 0.96 (t, $J=7.2$, 3). MS (ES $^-$): 208(M-1).

化合物 **15b** ($R^1=\text{Me}$, $R^2=\text{Me}$, R^{10} = butyl): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 8.41 (d, $J=5.7$, 1), 7.61 (d, $J=2.4$, 1), 7.07 (dd, $J=2.4$, 5.4, 1), 5.27 (d, $J=5.4$, 1), 4.05-4.31 (m, 5), 3.85 (d, $J=3.0$, 1), 3.57 (dd, $J=3.3$, 7.2, 1), 2.11 (m, 4), 1.81 (m, 2), 1.49 (m, 4), 1.00 (m, 9). MS (ES $^+$): 443 (M+1).

20

表題化合物 (20 mg, 10%): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 5.24 (d, $J=5.7$, 1), 4.22 (dd, $J=9.9$; 3.3, 1), 4.10 (m, 2), 3.76 (m, 3), 3.51 (m, 3), 3.39 (m, 1), 3.02 (m, 2), 2.43 (m, 1), 2.15 (m, 1), 2.10 (s, 3), 1.95 (m, 2), 1.69 (m, 2), 1.53 (m, 2), 1.34 (m, 2), 0.93 (m, 9); MS (ES $^+$): 449 (M+1).

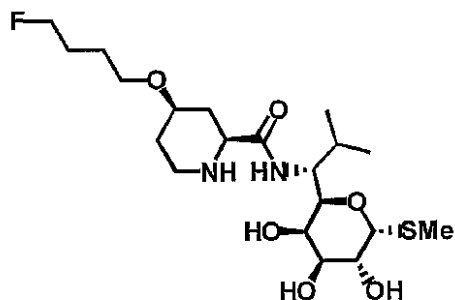
(実施例 4 9)

30

(1 - (4 - (4 - フルオロブトキシ) ピペリド - 6 - イル) - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロブ - 1 - イル } アセトアミドの調製)

【 0 4 0 3】

【化 2 1 3】



40

アルキル化剤として臭化 4 - ヒドロキシピリジン - 2 - カルボン酸 1 0 b (R^9 = ヒドロキシ) 置換 4 - フルオロブチルから出発して、一般方法 S で見られる合成手順を使用して、表題化合物を製造した。

【 0 4 0 4】

【化 2 1 4】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 5.25 (d, $J=5.7$, 1), 4.53 (t, $J=5.7$, 1), 4.37 (t, $J=5.7$, 1), 4.21 (dd, $J=3.3$, 6.6, 1), 4.07 (m, 2), 3.80 (d, $J=3.3$, 2), 3.60 (m, 5), 2.88 (m, 1), 2.38 (m, 1), 2.18 (m, 1), 2.10 (s, 3) 1.33-1.83 (m, 8), 0.92 (m, 6); MS (ES^+): 453 ($\text{M}+1$).

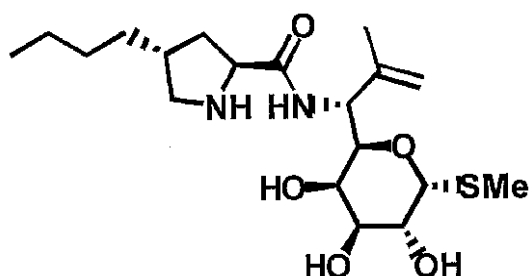
(実施例 5 0)

(1 - [4 - n - ブチルプロブ - 1 - イル) メチルピロリジン - 2 - イル] - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチル - アリル } アセトアミドの調製)

10

【 0 4 0 5 】

【化 2 1 5】



20

ジクロロエタン (1 0 m L) および硫化ジメチル (0 . 4 m L 、 2 . 5 m m o l) の溶液中の B o c 7 - メチレン M T L (P = B o c 、 $\text{R}^1 = \text{Me}$ 、 $\text{R}^2 = \text{CH}_2$) (これは、一般方法 D により、化合物 2 a (P = B o c 、 $\text{R}^1 = \text{Me}$) から調製した) (3 9 1 m g 、 1 . 1 m m o l) の溶液に、T F A (5 m L) (これは、水 (0 . 4 m L) を含有する) を加え、その反応混合物を、室温で、4 5 分間攪拌した。溶媒を除去し、その残留物を D C E から 2 回蒸発させて、粗生成物を得た。この生成物は、エーテル中の 2 M H C l を加えることによって 0 で酢酸エチル (4 m L) から沈殿することにより、H C l 塩として得、そして真空下に、乾燥した (3 5 1 m g g 、 8 6 %) 。その白色生成物を、次の反応で、さらに精製することなく、使用した。

30

【 0 4 0 6 】

MS (E S P O S) : 3 5 0 (M + H) 。

【 0 4 0 7 】

上で調製した化合物 (3 5 1 m g 、 1 . 2 2 m m o l 、 1 当量) の無水 D M F (5 m L) 攪拌懸濁液に、0 で、窒素下に、トリエチルアミン (0 . 6 8 m L 、 4 . 9 m m o l 、 4 . 0 当量) を加え、続いて、B S T F A (0 . 5 8 m L 、 2 . 2 0 m m o l 、 1 . 8 当量) を加えた。得られた混合物を、0 で、1 0 分間攪拌し、次いで、室温で、5 0 分間攪拌した。得られた溶液を 0 まで冷却し、そして化合物 7 d ($\text{R}^9 = \text{n - ブチル}$) (これは、方法 K により、調製した) (4 0 0 m g 、 1 . 4 7 m m o l 、 1 . 2 当量) の無水 D M F (5 m L) 溶液を加え、続いて、固形 H A T U (7 4 1 m g 、 1 . 9 5 m m o l 、 1 . 6 当量) を加えた。その反応混合物を室温まで温め、2 時間後、その反応溶液を、真空下に、乾燥状態まで蒸発させた。得られた残留オイルを E t O A c (2 0 0 m L) で希釈し、1 0 % クエン酸、1 : 1 の N a H C O ₃ 飽和水溶液、水およびブラインで連続的に洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥し、そして乾燥状態まで蒸発させた。

40

【 0 4 0 8 】

粗カップリング生成物 5 0 m g の 1 , 2 - ジクロロエタン (6 m L) 溶液に、硫化ジメチル (2 0 0 μ L) を加え、続いて、T F A (1 1 . 5 m L) および水 (7 6 8 μ L) を加えた。得られた混合物を、室温で、1 時間攪拌し、最小容量まで蒸発させ、D C E (3 \times 1 0 m L) で希釈し、そして乾燥状態まで蒸発させた。その残留物をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン中の 8 % ~ 1 2 % の 0 . 2 5 M メタノール) で精製して、表題

50

化合物 (1 0 . 0 m g 、 2 5 %) を得た。

【 0 4 0 9 】

【 化 2 1 7 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 5.22 (d, $J=5.8$, 1), 5.00 (s, 1), 4.95 (s, 1), 4.58 (d, $J=8.8$, 1) 4.19 (d, $J=8.8$, 1), 4.09 (dd, $J=5.8$, 10.1, 1) 3.85-3.77 (m, 2), 3.57-3.52 (m, 1), 3.26-3.29 (m, 1), 2.59-2.53 (m, 1), 2.10-1.98 (m, 4), 1.80 (s, 3), 1.36-1.51-1.11 (m, 7), 0.91 (t, $J=6.9$, 3); MS (ESPOS): 403.6 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

(実 施 例 5 1)

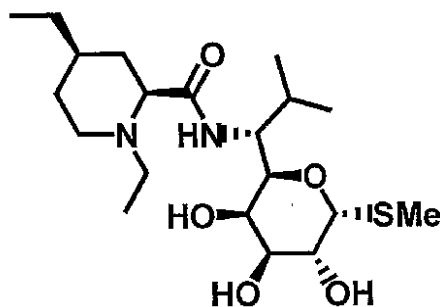
10

(1 - (4 - エチル - N - エチル - ピペリド - 6 - イル) - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロ

ブ - 1 - イル } アセトアミドの調製)

【 0 4 1 0 】

【 化 2 1 8 】



20

DMF (1 m L) 中の実施例 1 の生成物 (3 0 m g 、 0 . 0 7 m m o l) に、室温で、DIEA (4 3 m g 、 0 . 3 5 m m o l) を加え、そして一晩攪拌した。次いで、溶媒を除去し、得られた生成物をカラムクロマトグラフィー (これは、DCM 中の 2 0 % MeOH を使用する) で精製して、白色粉末として、表題化合物 (2 0 m g 、 6 6 %) を得た。

【 0 4 1 1 】

30

【 化 2 1 9 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 5.24 (d, $J=6.0$, 1), 4.26 (dd, $J=3.6$, 9.6, 1), 3.79 (d, $J=3.0$, 1), 3.55 (dd, $J=3.3$, 10.2, 1) 2.85 (m, 2), 2.13 (m, 4), 1.37 (m, 12), 0.94 (m, 9); MS (ES+): 420 (M+1).

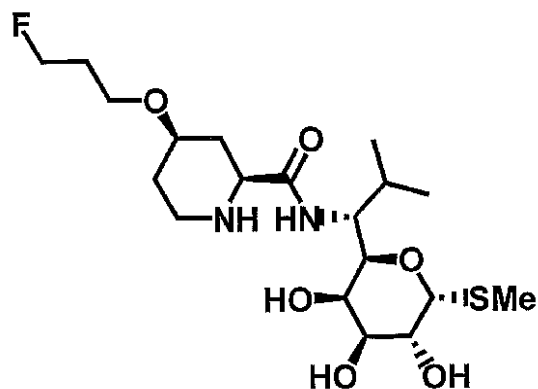
(実 施 例 5 2)

40

(1 - (4 - (3 - フルオロプロポキシ) ピペリド - 6 - イル) - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロブ - 1 - イル } アセトアミドの調製)

【 0 4 1 2 】

【化 2 2 0】



10

アルキル化剤として臭化 4 - ヒドロキシピリジン - 2 - カルボン酸置換 3 - フルオロプロピルから出発して、一般方法 S で見られる合成手順を使用して、表題化合物を製造した。

【 0 4 1 3 】

【化 2 2 1】

化合物 **15a** (R^{10} = 3-fluoropropyl): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 8.41 (d, $J=5.1$, 1), 7.65 (d, $J=2.1$, 1), 7.14 (dd, $J=2.1$, 5.7, 1), 4.59 (m, 2), 4.24 (t, $J=6.0$, 2), 1.91 (m, 2). MS (ES $^-$): 212(M-1).

20

化合物 **15b** ($R^1=\text{Me}$, $R^2=\text{Me}$, R^{10} = 3-fluoropropyl): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 8.44 (d, $J=5.7$, 1), 7.65 (d, $J=2.4$, 1), 7.12 (dd, $J=2.4$, 5.7, 1), 5.48 (d, $J=5.7$, 1), 4.87 (m, 2), 4.30 (m, 2), 4.12 (dd, $J=3.0$, 10.2, 1), 3.85 (d, $J=3.3$, 1), 3.56 (dd, $J=9.9$, 3.3, 1), 2.26 (m, 1), 2.11 (s, 3), 1.37 (m, 4), 1.00 (t, $J=5.1$, 6). MS (ES $^+$): 443 (M+1).

30

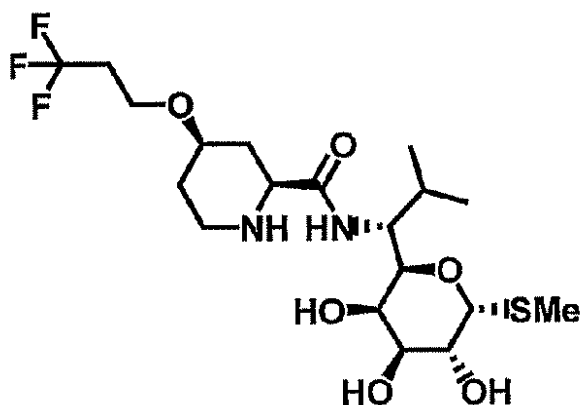
表題化合物 (60 mg, 31%): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 5.25 (d, $J=5.7$, 1), 4.50 (m, 2), 4.21 (dd, $J=3.3$, 9.9, 1), 4.06 (m, 2), 3.80 (d, $J=2.7$, 1), 3.66 (m, 3), 3.59 (m, 1), 3.33 (m, 1), 2.87 (m, 1), 2.41 (m, 1), 2.18 (m, 1), 2.10 (s, 3), 1.91 (m, 4), 1.51 (m, 2), 0.92 (m, 6); MS (ES $^+$): 439 (M+1).

(実施例 5 3)

(1 - (4 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロポキシ) ピペリド - 6 - イル) - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロブ - 1 - イル } アセトアミドの調製)

【 0 4 1 4 】

【化 2 2 4】



40

50

アルキル化剤として臭化 4 - ヒドロキシピリジン - 2 - カルボン酸置換 2 - トリフルオロエチルから出発して、一般方法 S で見られる合成手順を使用して、表題化合物を製造した。

【 0 4 1 5 】

【 化 2 2 5 - 1 】

化合物 **15a** (R^{10} = 2-トリフルオロエチル): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 8.67 (m, 1),

7.92 (s, 1), 7.43 (m, 1), 4.65 (m, 2), 3.01 (m, 2). MS (ES-): 234(M-1).

【 0 4 1 6 】

【 化 2 2 5 - 2 】

化合物 **15b** ($R^1=\text{Me}$, $R^2=\text{Me}$, R^{10} = 2-trifluoroethyl): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 8.46 (d, $J=6.0$, 1), 7.65 (d, $J=2.7$, 1), 7.13 (dd, $J=2.7$, 6.0, 1), 5.27 (d, $J=5.7$, 1), 4.39 (t, $J=6.0$, 2), 4.30 (m, 2), 4.11 (m, 1), 3.85 (d, $J=3.0$, 1), 3.57 (dd, $J=3.0$, 10.2, 1), 2.88 (m, 2), 2.25 (m, 1), 2.11 (s, 3), 1.00 (t, $J=6.9$, 6). MS (METHOD ES+): 469 (M+1).

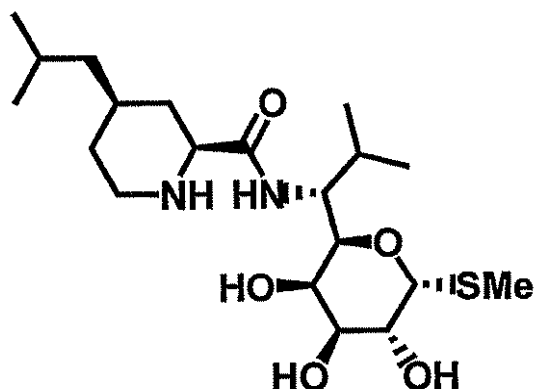
表題化合物 (10 mg, 10%): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 5.24 (d, $J=5.7$, 1), 4.18 (dd, $J=3.0$, 9.9, 1), 4.15 (m, 2), 3.80 (d, $J=3.6$, 1), 3.74 (m, 2), 3.52 (dd, $J=3.3$, 10.2, 2), 3.38 (m, 2), 3.18 (m, 1), 2.66 (m, 1), 2.66 (m, 1), 2.44 (m, 2), 2.22 (m, 1), 2.10 (s, 3) 1.34 (m, 2), 0.91 (d, $J=7.2$, 6); MS (ES+): 475 (M+1).

(実施例 5 4)

(1 - (4 - イソブチルピペリド - 6 - イル) - N - { 1 - [3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ) テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロプ - 1 - イル } アセトアミドの調製)

【 0 4 1 7 】

【 化 2 2 8 】



以下のようにして、4 - イソブチル - 2 - シアノピリジンを調製する。THF (2 0 m L) 中のヨウ化イソブチルトリフェニルホスホニウム (Aldrich) (8 g、18 . 5 m m o l) に、0 で、カリウム第三級ブトキシド (1 . 8 g、16 m m o l) を加え、室温で、1 時間攪拌した。ピリジン - 4 - カルボキシアルデヒド (1 g、9 . 3 m m o l) を加え、室温で、一晩攪拌した。次いで、反応混合物を水 (1 0 0 m L) に注ぎ、そして Et O A c (1 0 0 m L) で抽出した。溶媒を除去して得られた生成物を、カラムクロマトグラフィー (これは、溶離液として、ヘキサン中の 4 0 % Et O A c を使用する) で精製した (1 . 0 5 g、8 4 %)。得られた生成物 (4 . 2 g、3 1 . 5 m m o l) に、1 0 % Pd / C (0 . 4 g) を加え、そして 1 気圧で、一晩水素化した。溶媒を除去し、そしてカラムクロマトグラフィー (これは、ヘキサン中の 3 0 % Et O A c を使用する

）で精製すると、4 - イソブチルピリジン（3 . 8 g、90 %）が得られた。

【0418】

一般方法Pを使用することにより、この中間体である4 - イソブチルピリジン - 2 - カルボン酸、化合物10b（ R^9 = イソブチル）を製造した。酢酸（20 mL）中の4 - イソブチルピリジン（2 g、14 . 8 mmol）に、過酸化水素（3 . 35 g、30 %、30 mmol）を加え、そして一晩還流した。溶媒を除去した後、その残留物をDCMに溶解し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そのまま、次の工程に運んだ。DCM（10 mL）中のこの化合物に、シアン化トリメチルシリル（1 . 73 g、17 . 4 mmol）および塩化ジメチルカルボニル（1 . 89 g、17 . 4 mmol）を加え、そして室温で、24時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム（100 mL、10 %）を加え、そしてDCM（各50 mL）で2回抽出した。溶媒を除去して得られた粗生成物をHCl（6 N、100 mL）に吸収し、そして24時間還流した。酸を除去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（これは、DCM中の30 % MeOHを使用する）で精製すると、酸10b（ R^9 = イソブチル）（1 . 5 g、100 %）が得られた。

10

【0419】

【化229】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 8.78 (d, $J=5.7$, 1), 8.44 (s, 1), 8.13 (d, $J=5.7$, 1), 2.92

(d, $J=7.5$, 1), 2.15 (m, 1), 0.98 (d, $J=6.6$, 6). MS (ES⁻): 178(M-1).

DMF（2 mL）中のアミン2b（ R^1 = Me、 R^2 = Me）（200 mg、0 . 79 mmol）に、0 で、TEA（161 mg、1 . 6 mmol）、BSTFA（614 mg、2 . 4 mmol）を加え、そして室温で、4時間攪拌した。酸10b（ R^9 = イソブチル）（214 mg、1 . 2 mmol）およびHATU（368 mg、1 . 2 mmol）を加え、そして室温で、4時間攪拌した。DMFを除去し、その残留物をEtOAc（50 mL）で抽出し、炭酸水素ナトリウム（10 %、50 mL）、ブライン（50 mL）で洗浄し、そして硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を除去して得られた生成物をメタノール（10 mL）に溶解し、そしてNR - 50樹脂（300 mg）で3時間処理した。この樹脂を濾過した後、メタノールを除去して、粗生成物を得た。次いで、それを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（これは、DCM中の3 % MeOHを使用する）で精製して、化合物11b（ R^1 = Me、 R^2 = Me、 R^3 = H、 R^9 = イソブチル）（200 mg、60 %）を得た。

20

30

【0420】

【化230】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 8.41 (d, $J=4.8$, 1), 8.28 (d, $J=9.6$, 1), 7.95 (s, 1), 5.35

(d, $J=5.4$, 1), 4.25 (m, 2), 3.99 (d, $J=10.8$, 1), 3.78 (d, $J=3.6$, 1), 3.55 (dd, $J=3.6$, 10.8, 1), 2.52

(m, 3), 2.15 (s, 3), 1.93 (m, 1), 1.02 (m, 12). MS (ES⁺): 413 (M+1).

水（10 mL）、AcOH（2 mL）およびMeOH（2 mL）中の化合物11b（ R^1 = Me、 R^2 = Me、 R^3 = H、 R^9 = イソブチル）（200 mg、0 . 48 mmol）に、PtO₂（200 mg）を加え、55 psiで、16時間水素化した。触媒を濾過した後、溶媒を除去して、粗製物質を得、これを、シリカゲルカラム（これは、溶離液として、DCM中の20 % MeOHを使用する）で精製した。低い方のRf画分から、表題化合物（70 mg、34 %）が得られた。

40

【0421】

【化231】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 5.25 (d, $J=5.7$, 1), 4.20 (dd, $J=9.9$; 3.3, 1), 4.07 (m,

2), 3.80 (d, $J=3.0$, 1), 3.60 (m, 2), 3.34 (m, 2), 2.84 (m, 1), 2.17 (m, 1), 2.10 (s, 3) 2.01 (m, 1),

1.77 (m, 3), 1.40 (m, 4), 0.91 (m, 12); MS (ES⁺): 419 (M+1).

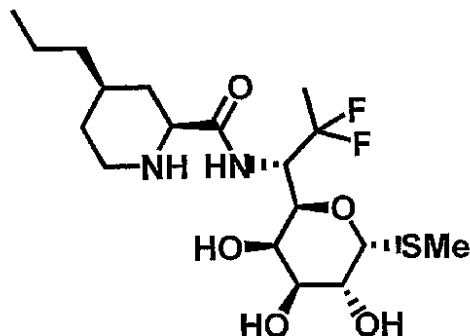
50

(実施例 55)

(1 - (4 - n - プロピルピペリド - 6 - イル) - N - {1 - [3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ)テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2, 2 - ジフルオロ - プロ - 1 - イル} アセトアミドの調製)

【0422】

【化232】



10

DMF (3 mL) 中の酸 10b (R^9 = プロピル) (これは、方法 P により、調製した) (53 mg, 0.32 mmol)、リンコサミド中間体である化合物 5b (R^1 = Me) (これは、方法 I により、調製した) (63 mg, 0.16 mmol) および HATU (121 mg, 0.32 mmol) に、0 で、トリエチルアミン (70 mg, 0.48 mmol) を加え、そして室温で、16 時間攪拌した。DMF を除去し、その残留物を酢酸エチルに吸収し、そして飽和炭酸水素塩 (30 mL) で洗浄した。溶媒を除去して得られた生成物をシリカゲルカラム (これは、ヘキサン中の 30% 酢酸エチルを使用する) で精製した (40 mg, 45%)。メタノール (5 mL) 中のこの純粋生成物に、水 (5 mL)、酢酸 (5 mL) および二酸化白金 (50 mg, mmol) を加え、そして 60 psi で、16 時間水素化した。この触媒を濾過した後、溶媒を除去して、粗生成物を得、これを、メタノール (3 mL) に吸収した。それに、水 (1 mL) 中の炭酸カリウム (125 mg, 0.83 mmol) を加え、そして 16 時間攪拌した。次いで、溶媒を除去し、その粗生成物をカラムクロマトグラフィー (これは、ジクロロメタン中の 20% メタノールを使用する) で精製した。低い方の R_f 画分から、表題化合物 (10 mg, 33%) が得られた。

20

30

【0423】

【化233】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 5.28 (d, $J=5.4$, 1), 4.73 (s, 1), 4.57-4.65 (m, 1), 4.33-4.42 (m, 1), 4.05 (m, 1), 3.89 (s, 1), 3.53-3.57 (m, 2), 2.83 (t, $J=12.3$, 1), 2.09 (s, 3), 1.63-1.84 (m, 5), 1.16-1.37 (m, 6), 0.93 (m, 3). MS(ES⁺): 427 (M+1).

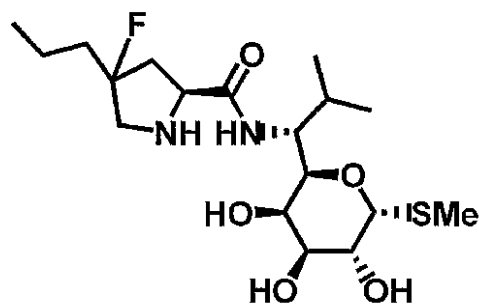
(実施例 56)

40

(1 - [4 - n - プロピル - 4 - フルオロ - メチルピロリジン - 2 - イル] - N - {1 - [3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (メチルチオ)テトラヒドロピラン - 2 - イル] - 2 - メチルプロ - 1 - イル} アセトアミドの調製)

【0424】

【化 2 3 4】



10

(2S, 4R) - 4 - ヒドロキシプロリン (Aldrich) (25 g、108 mmol) のメタノール (50 mL) 攪拌溶液に、0 で、トリメチルシリルジアゾメタン (24.6 g、216 mmol) を加えた。その混合物を、0 で、1 時間攪拌した。溶媒を除去しカラムクロマトグラフィー (これは、ヘキサン地中の 50 % 酢酸エチルを使用する) で精製して得られた残留物 (27 g、100 %) を、次の工程で使用した。DCM (15 mL) 中の塩化オキサリル (15 g、118 mmol) に、-78 で、15 分間にわたって、DMSO (18.6 mL、236 mmol) をゆっくりと加えた。この添加が完了した後、-78 で、20 分間にわたって、DCM (100 mL) 中の上記生成物 (2S, 4R) - N - Boc - 4 - ヒドロキシプロリンメチルエステル (26.5 g、108 mmol) を加えた。トリエチルアミン (54.6 g、540 mmol) を加え、続いて、室温で、2 時間攪拌した。次いで、その反応混合物を 10 % HCl 水溶液 (200 mL) で洗浄し、その有機層を分離し、そして硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去して得られた粗生成物をシリカゲルカラム (これは、ヘキサン中の 50 % EtOAc を使用する) で精製して、(2S, 4R) - N - Boc - 4 - ケトプロリンメチルエステル (20 g、78 %) を得た。

20

【0 4 2 5】

【化 2 3 5】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.80 (m, 1), 3.88 (d, $J=8.7$, 2), 3.77 (s, 3), 2.98 (m, 1), 2.58 (m, 1), 1.45 (s, 9); MS (ES⁺): 244 (M+1).

30

(2S, 4R) - N - Boc - 4 - ケトプロリンメチルエステル (1 g、4.11 mmol) の THF (10 mL) 攪拌溶液に、無水 THF 中のテトラアリスズ (1.08 mL、4.52 mmol) を加え、次いで、0 まで冷却した後、三フッ化ホウ素エーテラート (0.520 mL、4.11 mmol) を滴下した。その混合物を、0 で、1 時間、次いで、室温で、さらに 2 時間攪拌した。フッ化カリウム (水 5 mL 中で 360 mg) およびセライト (1 g) を加え、その反応混合物を 1 時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、そして乾燥状態まで濃縮し、その残留物を DCM (200 mL) に溶解し、水 (100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、そして乾燥状態まで蒸発させた。溶媒を除去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (これは、ヘキサン中の 50 % EtOAc を使用する) で精製して、4 - ヒドロキシ - 4 - アリルプロリンメチルエステル (0.94 g、80 %) を得た。

40

【0 4 2 6】

【化 2 3 6】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5.87 (m, 1), 5.19 (m, 2), 4.34 (m, 1), 3.75 (d, $J=4.8$, 3), 3.50 (m, 3), 2.37 (m, 1), 2.21 (m, 1), 1.39 (d, $J=12.9$, 9); MS (ES⁺): 308 (M+23).

DAST (1.06 g、6.58 mmol) の DCM (10 mL) 攪拌溶液に、-78 で、無水 DCM (10 mL) 中の 4 - ヒドロキシ - 4 - アリルプロリンメチルエステル (940 mg、3.3 mmol) をゆっくりと加えた。次いで、その混合物を、-78

50

で、1時間、次いで、-10で、さらに1時間攪拌した。DCM(50 mL)を加え、NH₄Cl(10%、150 mL)でクエンチし、その有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして乾燥状態まで蒸発させた。溶媒を除去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(これは、溶離液として、ヘキサン中の5% EtOAcを使用する)で精製して、4-フルオロ-4-アリルプロリンメチルエステル(330 mg、34%)を得た。

【0427】

【化237】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.82 (m, 1), 5.12 (m, 2), 4.43 (m, 1), 3.66 (s, 3), 3.47

(m, 1), 2.37 (m, 1), 2.43 (m, 4), 1.37 (dd, *J*=4.5, 13.8, 9); MS (ES⁺): 310 (M+23).

10

4-フルオロ-4-アリルプロリンメチルエステル(0.33 g、1.15 mmol)のMeOH(15 mL)溶液に、10% Pd/C(40 mg)を加え、そして1気圧で水素化した。この触媒をセライトで濾過し、そしてメタノールで洗浄した。溶媒を除去して得られた生成物(330 mg、1.15 mmol)に、THF(12 mL)中に、水酸化リチウム-水和物(60 mg、1.38 mmol)を加えた。その反応混合物を、室温で、一晩攪拌した。THFを除去し、その残留物を酢酸エチル(50 mL)に吸収し、10%クエン酸(100 mL)およびブライン(20 mL)で洗浄した。溶媒を除去すると、4-フルオロ-4-プロピルプロリン(310 mg、100%)が得られた。

【0428】

【化238】

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 4.43 (m, 1), 3.71 (m, 6), 2.51 (m, 2), 1.98 (m, 3),

1.45 (m, 9), 0.96 (m, 3); MS (ES⁻): 274 (M-1).

20

4-フルオロ-4-プロピルプロリン(310 mg、1.15 mmol)のDMF(3 mL)溶液に、0で、7-メチルMTL 2b(R¹=Me、R²=Me)(272 mg、1.15 mmol)、HBTU(469 mg、1.3 mmol)およびDIEA(290 mg、2.3 mmol)を加え、室温で、16時間攪拌したままにした。DMFを除去し、得られた残留物を、DCM中の3% MeOHで精製した(40 mg、93%)。カラム精製により得られた生成物をDCE(6 mL)に吸収し、そこに、トリエチルシラン(0.16 mL)、TFA(2 mL)および水(0.16 mL)を加え、そして室温で、1.5時間攪拌した。溶媒を除去し、続いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(これは、DCM中の10% MeOHを使用する)で精製すると、低い方のRF画分を備えた異性体混合物(160 mg、50%)として、表題化合物が得られた。

【0429】

【化239】

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 5.25 (d, *J*=5.7, 1), 4.46 (m, 1), 4.24 (dd, *J*=5.7, 10.2,

1), 4.08 (m, 2), 3.81 (d, *J*=2.4, 1), 3.52 (m, 3), 2.73 (m, 1), 2.10 (m, 4), 1.88 (m, 2), 1.50 (m, 2),

0.99 (t, *J*=7.5, 3), 0.91 (dd, *J*=3.0, 6.9, 6); MS (ES⁺): 409 (M+1); and higher R_f fraction (40

mg, 12%). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 5.38 (d, *J*=5.4, 1), 4.46 (m, 1), 4.24 (dd, *J*=2.7, 7.2,

1), 4.08 (m, 2), 3.81 (d, *J*=2.4, 1), 3.64 (m, 3), 2.73 (m, 1), 2.11 (m, 4), 1.84 (m, 2), 1.47 (m, 2),

0.98 (t, *J*=7.5, 3), 0.91 (dd, *J*=3.0, 6.9, 6); MS (METHOD ES⁺): 409 (M+1).

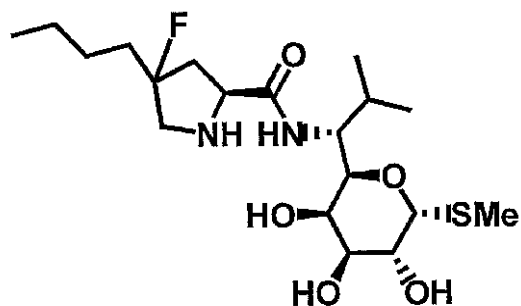
40

(実施例57)

(1-[4-n-ブチル-4-フルオロ-メチルピロリジン-2-イル]-N-{1-[3,4,5-トリヒドロキシ-6-(メチルチオ)テトラヒドロピラン-2-イル]-2-メチルプロプ-1-イル}アセトアミドの調製)

【0430】

【化 2 4 0】



10

THF (5 mL) 中のエチルアセチレン (140 mg、2.6 mmol) に、-78 で、1 時間攪拌しながら、-78 で、n-ブチルリチウム (1.1 mL、2.6 mmol) を加えた。次いで、-78 で、攪拌しながら、2 時間にわたって、THF (5 mL) 中の n-(第三級ブトキシカルボニル)-L-プロリン-4-ケトン (これは、実施例 56 で記述されている) (570 mg、2.3 mmol) を加え、次いで、それを、1 時間にわたって、-40 まで温めた。その反応混合物を EtOAc (20 mL) で抽出し、飽和 NH₄Cl (5 mL) で洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥した。その粗生成物の精製は、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (これは、ヘキサン中の 50% EtOAc を使用する) で実行して、N-boc-4-ブチル-4-ヒドロキシ-プロリンメチル 20 エステル (520 mg、73%) を得た。DCM (5 mL) 中の DAST (556 mg、3.4 mmol) に、-78 で、上記エステル (520 mg、1.7 mmol) の DCM (5 mL) -78 溶液を加え、そして 1 時間攪拌した。その反応混合物を DCM (50 mL) で抽出し、そして NaHCO₃ (30 mL、10%) で洗浄した。溶媒を除去した後に得られた生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (これは、ヘキサン中の 5% EtOAc を使用する) で精製して、N-(第三級ブトキシカルボニル)-L-プロリン-4-フルオロ-4-ブタン (276 mg、52%) を得た。

20

【0 4 3 1】

【化 2 4 1】

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 4.41 (m, 1), 3.83 (m, 1), 3.71 (s, 3), 3.45 (m, 1),

30

2.55-1.54 (m, 8), 1.39 (m, 9), 0.89 (m, 3); MS (ES+): 326 (M+23).

N-(第三級ブトキシカルボニル)-L-プロリン-4-フルオロ-4-ブタン (270 mg、0.89 mmol) の THF (12 mL) および水 (4 mL) 溶液に、水素化リチウム-水和物 (45 mg、1.07 mmol) を加えた。その反応混合物を、室温で、16 時間攪拌した。真空下にて THF を除去し、その残留物を酢酸エチル (150 mL) に吸収し、10% クエン酸 (100 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄した。溶媒を除去すると、N-(第三級ブトキシ)-L-プロリン-4-フルオロ-4-ブチル-2-カルボン酸 (260 mg、100%) が得られた。

【0 4 3 2】

【化 2 4 2】

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 4.32 (m, 1), 3.72 (m, 2), 2.58 (m, 2), 2.10-1.63 (m, 6), 1.42 (m, 9), 0.93 (t, J=6.6, 3); MS (ES-): 288 (M-1).

40

N-(第三級ブトキシ)-L-プロリン-4-フルオロ-4-ブチル-2-カルボン酸 (135 mg、0.46 mmol) の DMF (3 mL) 溶液に、0 で、7-メチル MT 2 b (R¹ = Me、R² = Me) (135 mg、0.46 mmol)、HBTU (194 mg、0.51 mmol)、DIEA (120 mg、0.93 mmol) を加え、それを、室温で、16 時間攪拌したままにした。DMF を除去しカラムクロマトグラフィー (これは、DCM 中の 5% MeOH を使用する) で精製した得られた生成物 (189 mg

50

、 77 %) を、 D C E (6 m L) に吸収した。トリエチルシラン (0 . 1 6 m L) 、 T F A (2 m L) および水 (0 . 1 6 m L) を加え、室温で、 1 . 5 時間攪拌した。溶媒を除去して得られた残留物をカラムクロマトグラフィー (これは、 D C M 中の 1 0 % M e O H を使用する) で精製して、表題化合物 (1 5 6 m g 、 9 6 %) を得た。

【 0 4 3 3 】

【 化 2 4 3 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 5.26 (d, $J=5.7$, 1), 4.55 (m, 1), 4.27 (dd, $J=3.3$, 10.2, 1), 4.08 (m, 2), 3.82 (d, $J=3.0$, 1), 3.58 (m, 3), 2.79 (m, 1), 2.22 (m, 1), 2.10 (s, 3), 1.89 (m, 3), 1.40 (m, 4), 0.91 (m, 9); MS (ES⁺): 423 (M+1).

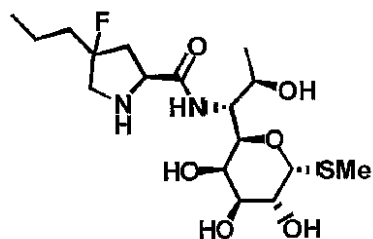
10

(実施例 5 8)

(4 - フルオロ - 4 - プロピル - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - ヒドロキシ - 1 - (3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミドの調製)

【 0 4 3 4 】

【 化 2 4 4 】



20

(n - ブチルリチウムに代えて n - プロピルリチウムを使用したこと以外は) 先の実施例で記述したようにして、N - (第三級ブトキシカルボニル) - 4 - フルオロ - 4 - プロピル - L - プロリン (1 6 4 m g 、 0 . 5 7 m m o l) を調製し、無水アセトニトリル (4 m L) に懸濁した。トリエチルアミン (3 3 2 μ L 、 3 . 0 2 m m o l) を加え、その反応混合物を 0 まで冷却した。クロロギ酸イソブチル (7 8 μ L 、 0 . 5 7 m m o l) を加え、 1 0 分後、その反応物を 4 まで温めた。 1 . 5 時間後、M T L (1 5 1 m g 、 0 . 5 7 m m o l) の 1 : 1 アセトン : 水 (4 m L) 溶液を加え、その反応混合物を、室温で、 1 0 時間攪拌した。この反応混合物を乾燥状態まで蒸発させ、そしてシリカ 9 5 : 5 ジクロロメタン / M e O H ~ 9 5 : 8 ジクロロメタン / M e O H でクロマトグラフィーにかけて、無色オイル (1 3 7 m g 、 4 5 %) として、この生成物を得た : T L C R_f 0 . 3 2 (9 : 1 ジクロロメタン / M e O H) 。

30

【 0 4 3 5 】

上記 b o c 保護リンコサミド (1 2 5 m g 、) の D C M (2 . 0 m L) 溶液に、D C E (1 0 . 0 m L) 、トリフルオロ酢酸 (5 m L) 、硫化メチル (0 . 3 m L) および水 (0 . 3 m L) の溶液を加えた。その反応混合物を、室温で、 4 0 分間攪拌し、次いで、D C E (2 5 . 0 m L) で希釈した。真空下にて溶媒を除去し、そして D C E と共に 2 回蒸発させた。その残留物を、クロマトグラフィー (D C M 中のフルオロシル 2 0 % M e O H (0 . 2 5 M NH_3)) で精製して、無色固形物 (3 0 . 0 m g 、 3 0 %) として、生成物を得た。

40

【 0 4 3 6 】

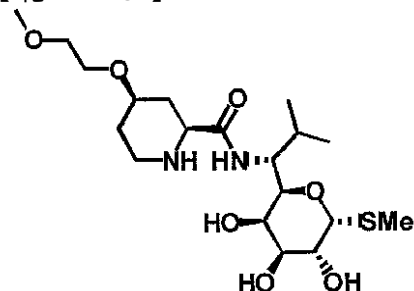
(実施例 5 9)

(4 - プロピル - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - ヒドロキシ - 1 - (3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - メチルスルファニル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - プロピル] - アミドの調製)

【 0 4 3 7 】

50

【化 2 4 5】



アルキル化剤として臭化 4 - ヒドロキシピリジン - 2 - カルボン酸置換 2 - メトキシエチルから出発して、一般方法 S で見られる合成手順を使用して、表題化合物を製造した。

【 0 4 3 8 】

【化 2 4 6】

化合物 **15a** (R^{10} = 2-メトキシエチル): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 8.40 (d, $J=6.0$, 1), 7.69 (d, $J=2.4$, 1), 7.20 (dd, $J=2.7$, 6.3, 1), 4.35 (m, 2), 3.80 (m, 2), 3.40 (s, 3). MS (ES $^+$): 196(M+1).

【 0 4 3 9 】

【化 2 4 7】

化合物 **15b** ($R^1=\text{Me}$, $R^2=\text{Me}$, R^{10} = 2-メトキシエチル): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 8.43 (d, $J=5.7$, 1), 7.65 (d, $J=2.4$, 1), 7.12 (dd, $J=2.4$, 5.7, 1), 5.27 (d, $J=5.4$, 1), 4.10-4.87 (m, 4), 3.85 (d, $J=3.3$, 1), 3.77 (m, 2), 3.55 (m, 1), 3.41 (s, 3), 2.26 (m, 1), 2.11 (s, 1), 0.998 (m, 6). MS (ES $^+$): 431 (M+1).

【 0 4 4 0 】

【化 2 4 8】

表題化合物 (10 mg, 10%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, D_2O) δ 5.18 (d, $J=6.0$, 1), 4.00 (m, 3), 3.70 (m, 1), 3.56 (m, 1), 3.45 (m, 3), 3.26 (m, 1), 3.16 (m, 3), 3.10 (m, 1), 2.80 (m, 1), 2.48 (m, 1), 2.22 (m, 1), 1.96 (m, 4), 1.17-1.72 (m, 4), 0.70 (m, 6); MS (ES $^+$): 437 (M+1).

適当な場合、市販の出発物質を使って、本明細書中で記述した方法および技術を使用して、上記表 1 で示すようにして、実施例 60 および 65 を調製した。

【 0 4 4 1 】

以下の実施例は、本発明の化合物を試験するのに使用され得る。

【 0 4 4 2 】

(実施例 A)

(感受性試験)

化合物は、NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved standard - fifth edition. NCCLS document M7 - A5, NCCLS, Wayne, PA. 2000; National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria; Approved standard - fifth edition. NCCLS document M11 - A4, NCCLS, Wayne, PA. 2001) の微量希釈法に続いて、試験

した。アッセイを、丸底ウェルの滅菌プラスチック96ウェルマイクロタイタートレイ (Greiner) 中で実施した。

【0443】

(化合物の調製)

試験化合物のストック溶液およびコントロール抗生物質を、DMSO中で10mg/mLに調製する。所望の最終濃度の100倍の溶媒としてDMSOを用いて、マイクロタイタートレー中で、各行に渡って各薬物の連続的な2倍希釈を行う。列#1~列#11のウェルは薬物を含み、そしてカラム#12は、薬物を含まない有機体の増殖コントロールとして保存された。母プレート中の各ウェルを滅菌脱イオン水で希釈し、混合し、そして10μLの量を、結果として得られるアッセイプレートの各ウェルに分配する。

10

【0444】

(接種量の調製)

ストック培養物を、MicrobankTM (Pro-Lab Diagnostics) 法を用いて調製し、-80℃で保存した。好気性の株を増殖させるため、1つのビーズを凍結したバイアルから除去し、そしてTrypticase Soy Agar (Difco) 上、Chocolate Agar (Remel) 上、もしくはBlood Agar (Remel) 上に無菌的に画線し、35℃で一晩インキュベートした。嫌気性菌を、ヘミンおよびビタミンKを補充したBrucella Agar (Remel) 中で培養し、Anaerobic Jar (Mitsubishi) を用いて、35℃で、24時間~48時間、嫌気状態でインキュベートした。NCCLSガイドライン (National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved standard - fifth edition. NCCLS document M7-A5, NCCLS, Wayne, PA. 2000; National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria; Approved standard - fifth edition. NCCLS document M11-A4, NCCLS, Wayne, PA. 2001) による直接コロニー懸濁法 (direct colony suspension method) を用いて、標準化された接種物質を調製した。単離されたコロニーを、18時間~24時間の寒天プレートから選択し、0.9%滅菌生理食塩水中で再懸濁して、0.5 McFarland濁度標準に合わせた。この懸濁液を、15分以内に調製に使用した。

20

30

【0445】

【化 2 4 9】

<i>Streptococcus pneumoniae</i> VSPN1001	<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> VSPN3026	<i>Streptococcus pneumoniae</i> R6x	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> VSPN4054	<i>Streptococcus pneumoniae</i> 488K	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> VSPN4021	<i>Streptococcus pneumoniae</i> 9	
<i>Staphylococcus aureus</i> VSAU1017	<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	
<i>Staphylococcus aureus</i> VSAU1003	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	
<i>Staphylococcus aureus</i> VSAU4020	<i>Staphylococcus aureus</i> 125	
<i>Staphylococcus aureus</i> VSAU4048	<i>Staphylococcus aureus</i> 85-EPI	
<i>Staphylococcus aureus</i> VSAU4065	<i>Staphylococcus aureus</i> VSAU4065	10
<i>Staphylococcus epidermidis</i> VSEP1001	<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228	
<i>Enterococcus faecalis</i> VEFL1003	<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 51299	
<i>Enterococcus faecium</i> VEFA1005	<i>Enterococcus faecium</i> BM4147.1	
<i>Haemophilus influenzae</i> VHIN1003	<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49766	
<i>Haemophilus influenzae</i> VHIN1004	<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 31517	
<i>Haemophilus influenzae</i> VHIN1005 acr	<i>Haemophilus influenzae</i> LS-2	
<i>Moraxella catarrhalis</i> VMCA1001	<i>Moraxella catarrhalis</i> ATCC 25238	
<i>Escherichia coli</i> VECO2096	<i>Escherichia coli</i> MG1655	
<i>Escherichia coli</i> VECO2526 tolC	<i>Escherichia coli</i> MG1655 tolC	20
<i>Bacteroides fragilis</i> VBFR1001	<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285	
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> VBTH 1001	<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC #29741	
<i>Clostridium difficile</i> VCDI1001	<i>Clostridium difficile</i> ATCC 9689	

(MICのためのアッセイプレートの調製)

培地を、1 : 1 倍濃度に調製した。(NCCLSによって推奨されるように) Ca⁺⁺ および Mg⁺⁺ を補充した Mueller-Hinton Broth MHB (Difco)、5%ウマ溶血液を補充した MHB、HTM Broth (Remel)、もしくはヘミンおよびビタミンKを補充した Brucella broth (Remel)。各有機体について、標準化された懸濁液を、滅菌容器内で適切な増殖培地内に希釈した。混合後、薬物含有アッセイプレート中のウェルを 90 μl の容量で接種した。したがって、各 MIC 測定のため、各ウェルは、およそ 5 × 10⁵ cfu/mL および 1% より少ない DMSO の接種サイズを有する 100 μL の最終容量を含有する。

【0 4 4 6】

(MICの解釈)

完成したマイクロタイタープレートを、好気性菌のために周囲空気中で 16 時間 ~ 20 時間、35 °C でインキュベートし、そして嫌気性菌のために 35 °C で 46 時間 ~ 48 時間、anaerobe jar (Mitsubishi) 中でインキュベートした。VersaMax Microplate reader (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) を用いて、600 nm で、各ウェルの光学密度を決定した。MIC は、眼に見える細菌増殖の完全な抑制をもたらす最も低い薬物密度として定義される。

【0 4 4 7】

(実施例 B)

(マウスの S. aureus 敗血症における効力)

効力についての研究は、他で公開されたモデルに従って、S. aureus マウス敗血症モデルにおいて行った (Goldstein, B. P., G. Candiani, T. M. Arain, G. Romano, I. Ciciliato, M. Berti, M. Abbondi, R. Scotti, M. Mainini, F. Ripamonti ら、1995. Antimicrobial activity of MDL 63, 246, 50

a new semisynthetic glycopeptide antibiotic Antimicrob Agents Chemother. 39:1580-1588.; Misiek, M., T. A. Pursiano, F. Leitner および K. E. Price 1973. Microbiological properties of a new cephalosporin, BL-S 339:7-(phenylacetimidoyl-aminoacetamido)-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylthio methyl)ceph-3-em-4-carboxylic acid Antimicrob Agents Chemother. 3:40-48)。

【0448】

10

(化合物の調製)

化合物を、経口投与のため、2%のTween 80に溶解したか、または静脈内投与のため、0.9%NaCl溶液に溶解した。化合物を、細菌の接種の1時間後に投与した。バンコマイシンもしくはアンピシリンをコントロールとして用いた。

【0449】

(効力モデル)

MDS Pharma Services から得た雄もしくは雌のICRマウス(22±2g)を評価に用いた。食物もしくは水を自由に与えた。6匹のマウス(22±2g)の群を実験に用いた。マウスに、Staphylococcus aureus Smith を、5%ムチン(Sigma)を含有するBrain Heart Infusion Broth(Difco)0.5mL中に104CFUとして、腹腔内に接種した。細菌接種に続いて、死亡率を1日に1回、7日間記録した。

20

【0450】

本発明は、種々の特定の物質、手順、および実施例を参照することによって本明細書中に記載および図示されたが、本発明が、その目的のために選択された特定の物質、および手順の組み合わせに制限されないことが理解される。このような詳細の多数の変化が、当業者によって理解されるように、示され得る。

【0451】

(実施例C)

(インビボ動物モデル)

30

対象の発明の種々の化合物のインビボ活性を、標準Staphylococcus aureus敗血症モデル(MDS Pharma Services, Bothell, WA)において評価した。

【0452】

MDS Pharma Services animal breeding centerから提供された雄のICR由来マウス(ICRは、異型交配マウスの系統である)に、LD₉₀₋₁₀₀の、ムチン(Sigma)を含有するBHI broth 0.5mL中のStaphylococcus aureus(Smith; ATCC19636)を、腹腔内に接種した。化合物は、2%Tween 80(Sigma)中に処方され、そして単回用量を、細菌接種の1時間後、経口的に投与した。死亡率を、毎日、7日間モニタリングした。

40

【0453】

以前の研究で、クリンダマイシン(市販のリンコサミド(Sigma))に関して、経口ED₅₀(すなわち、50%のマウスを防御する濃度)が19.9mg/kgであることが決定された。試験した本発明の化合物をスクリーニングするため、化合物を、10kg/kgで8匹のICRマウスの群に投与し、そしてその濃度での生存数を、クリンダマイシンと比較した。結果を、下記の表に示す。

【0454】

【表 2】

試験した化合物 (実施例番号で示す)	10 mg/kg での 生存マウスの数
クリンダマイシン	6
17	1
34	1
35	2
35	0

10

実施例 35 由来の化合物をより高い用量で試験する場合、マウスの生存数は増加すると考えられる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US 03/25820

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7: C07H15/16 A61K31/7052 A61P31/04		
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 C07H A61K A61P		
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, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 3 549 615 A (BIRKENMEYER ROBERT D) 22 December 1970 (1970-12-22) the whole document	1,9
A	US 3 702 322 A (BANNISTER BRIAN) 7 November 1972 (1972-11-07) the whole document	1,9
A	"The Merck Index" 2001, MERCK & CO., WHITEHOUSE STATION, NJ, XP002271008 Monograph Number 2377	1,9
A	"The Merck Index" 2001, MERCK & CO., WHITEHOUSE STATION, NJ, XP002271009 Monograph Number 5522	1,9
<input 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 22 July 2004		Date of mailing of the international search report 26. 07. 2004
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. 91 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer de Nooy, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 03/25820**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:

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:

see additional sheet

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.:
1 (in part) , 2 (in full) , 4-11 (in part)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ US 03/25820

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1 (in part), 2 (in full), 4-11 (in part)

A compound of formula 1 of claim 1 where at least one of R2 or R3 is alkyl or cyanoalkyl or R2 and R3 is =CH2, and compositions and methods pertaining thereto (note that the case where R2 or R3 is hydroxy does also fall within this subject due to the proviso's in claim 1).

2. claims: 1 (in part), 3 (in full), 4-11 (in part)

A compound of formula 1 of claim 1 where both R2 and R3 are F, and compositions and methods pertaining thereto (note that the case where only one of R2 or R3 is F does fall within the first subject due to the proviso's in claim 1).

3. claims: 1 (in part), 4-11 (in part)

A compound of formula 1 of claim 1 where R2 and R3 is =NOR7 with R7 as defined, and compositions and methods pertaining thereto.

4. claims: 7-11 (in part)

Compounds summed up in claim 7 not falling within one of the earlier mentioned subjects, and compositions and methods pertaining thereto

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 03/25820

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
US 3548615	A	22-12-1970	JP	50016099 B	10-06-1975
			JP	49009506 B	05-03-1974
			DE	1806428 A1	04-06-1969
			FR	1590374 A	13-04-1970

US 3702322	A	07-11-1972	BE	765370 A1	06-10-1971
			CA	945149 A1	09-04-1974
			CA	948186 A2	28-05-1974
			CA	948187 A2	28-05-1974
			CH	556325 A	29-11-1974
			CH	554858 A	15-10-1974
			DE	2116066 A1	04-11-1971
			DE	2167180 B1	18-12-1980
			DE	2167181 B1	27-11-1980
			DE	2167182 B1	08-01-1981
			DK	134489 B	15-11-1976
			DK	135536 B	16-05-1977
			ES	389524 A1	16-03-1974
			FR	2092009 A5	21-01-1972
			GB	1311438 A	28-03-1973
			IL	36435 A	25-04-1975
			JP	55027071 B	17-07-1980
			NL	7104221 A ,B.	08-10-1971
			PH	9506 A	09-01-1976
			SE	385011 B	31-05-1976
			SE	409209 B	06-08-1979
			ZA	7101709 A	26-01-1972

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,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,RO,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,M W,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA ,ZM,ZW

(72)発明者 ルイス, ジェイソン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 4 1, ハイワード, ケリー ストリート 2 9 3 9

(72)発明者 パテル, ディネシュ ヴィ.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 3 9, フレモント, クーガー サークル 4 5 1 0
9

(72)発明者 アナンダン, サンパス ケイ.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 3 9, フレモント, コーナック テラス 4 1 0 6
9

(72)発明者 ゴーディーヴ, ミカイル エフ.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 5 2, カストロ バレー, ストーン キャニオン
ドライブ 5 0 7 2

Fターム(参考) 4C057 CC05 DD01 JJ14

4C086 AA01 AA02 AA03 EA05 GA16 MA01 MA04 NA14 ZB31